

# Iluminando la conexión: Síntesis cutánea de vitamina D3 y su papel en la prevención del cáncer de piel

por Nazlı Uçar y Michael F. Holick 1

**Link al artículo original:** <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/3/386>

Sección de Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Control del Peso, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina Chobanian & Avedisian de la Universidad de Boston, Boston, MA 02118, EE. UU.

Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciencias de la Alimentación, Toxicología y Medicina Legal, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia, 46100 Burjassot, España

Publicado: 22 de enero de 2025

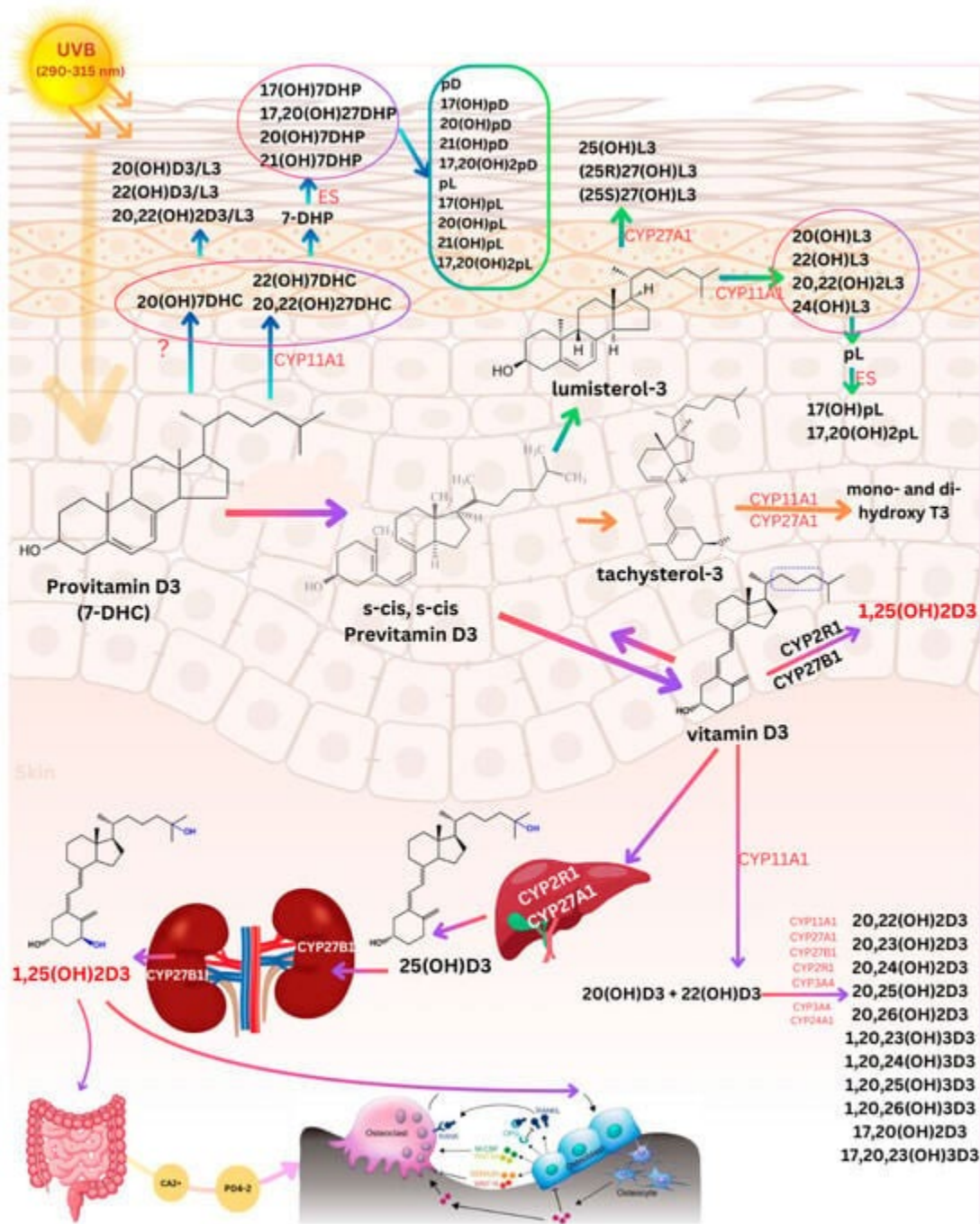
## Resumen

La exposición a la luz solar desempeña un papel importante en la salud humana, ya que afecta a procesos como el estado de ánimo, la regulación de la presión arterial y la producción de vitamina D3. La radiación ultravioleta B solar inicia la síntesis de vitamina D3 en la piel, que posteriormente se metaboliza en su forma biológicamente activa. La exposición a la radiación UVB desempeña un papel clave en la habilitación de la síntesis de vitamina D3, pero también puede contribuir a la carcinogénesis cutánea, creando una interacción compleja entre sus efectos beneficiosos y perjudiciales. La deficiencia de vitamina D, que afecta a más de la mitad de la población mundial, está relacionada con una variedad de enfermedades crónicas, incluidos cánceres, afecciones cardiovasculares y trastornos autoinmunes. Al mismo tiempo, la exposición solar excesiva a la radiación UVB aumenta el riesgo de cánceres de piel no melanoma y melanoma a través de mecanismos que involucran daño del ADN y estrés oxidativo. Esta revisión examina el doble papel de la radiación UVB en la salud y la enfermedad, centrándose en los mecanismos de síntesis cutánea de vitamina D3, la epidemiología del cáncer de piel y las funciones protectoras de los fotoproductos de la vitamina D3 y su metabolito activo, 1,25-dihidroxitamina D3. Comprender estas interconexiones es fundamental para desarrollar estrategias que equilibren la producción adecuada de vitamina D3 inducida por el sol con la prevención del cáncer de piel.

## 1. Introducción

La exposición a la luz solar proporciona numerosos beneficios para la salud, entre ellos, la estimulación de la expresión del gen proopiomelanocortina (POMC), que produce beta endorfinas, opioides naturales que pueden mejorar el estado de ánimo y contribuir a la sensación de bienestar [1,2,3]. La luz solar desencadena la producción y liberación de óxido nítrico (NO), lo que da lugar a una reducción de la presión arterial, lo que puede explicar por qué las latitudes más altas se asocian con una presión arterial más alta y un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular [4]. Otro papel de importancia crítica de la luz solar es su estimulación de la síntesis cutánea de vitamina D3, conocida comúnmente como la "vitamina del sol". La vitamina D3, una prohormona vital para

la salud humana, se sintetiza en la piel después de la exposición a la radiación solar ultravioleta B (UVB, 290-315 nm). Este proceso comienza en la piel cuando los protones de la radiación solar UVB son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol (7-DHC) para formar previtamina D3, que posteriormente se isomeriza en vitamina D3 por la temperatura corporal. Después de su formación, la vitamina D3 se traslada desde la piel a la circulación, donde sufre un mayor metabolismo para volverse biológicamente activa para regular el metabolismo del calcio, el fósforo y los huesos [1] (Figura 1).



*Figura 1. Vía de síntesis y metabolismo de la vitamina D3 en la piel, el hígado y los riñones junto con vías no canónicas de activación de la vitamina D3, el lumisterol3 y el taquisterol3. La exposición a la radiación solar ultravioleta B (UVB; 290–315 nm) inicia la conversión de 7-dehidrocolesterol (7-DHC) en la piel a previtamina D3, que luego se convierte en vitamina D3 en un proceso dependiente del calor. La exposición excesiva a la radiación solar UVB puede degradar tanto la previtamina D3 como la vitamina D3 en fotoproductos inactivos. La vitamina D3, el lumisterol3 (L3), el taquisterol3 (T3) y el 7-DHC actúan como sustratos para la enzima CYP11A1, que, ya sea de forma independiente o en cooperación con otras enzimas del citocromo P450 (CYP), produce los derivados hidroxilados correspondientes. En el caso de L3 y 7-DHC, CYP11A1 puede escindir la cadena lateral para producir 7-dehidropregnenolona (7-DHP) o pregnalumisterol (pL), que son metabolizados posteriormente por enzimas esteroideogénicas (ES). En la piel, la radiación UVB que actúa sobre los 5,7-dienos conduce a la producción de derivados de D3, L3 y T3 con una cadena lateral de longitud completa, así como derivados de pregnacalciferol (pD), pL y pregnatachisterol (pT) con una cadena lateral acortada. La vitamina D3 se transporta luego al torrente sanguíneo, donde se une a la proteína transportadora de vitamina D (DBP), lo que facilita su entrega al hígado. En el hígado, la vitamina D3 es hidroxilada por CYP2R1 o CYP27A1 para formar 25-hidroxivitamina D3 [25(OH)D3], un precursor inactivo. Esta forma debe sufrir una hidroxilación adicional en los riñones por parte de CYP27B1 para producir la forma biológicamente activa, 1,25-dihidroxivitamina D3 [1,25(OH)2D3]. El metabolito activo regula la homeostasis del calcio y el fósforo al mejorar la absorción intestinal. En los osteoblastos, la 1,25(OH)2D3 se une a su receptor, lo que promueve la expresión del ligando del activador del receptor del factor nuclear  $\kappa$ B (RANKL). Luego, el RANKL se une a su receptor, RANK, en los preosteoclastos, lo que desencadena su diferenciación en osteoclastos maduros. Los osteoclastos maduros eliminan el calcio y el fósforo del hueso, lo que ayuda a mantener las concentraciones sanguíneas de calcio ( $Ca^{2+}$ ) y fósforo en la sangre, que son fundamentales no solo para la mineralización esquelética sino también para la mayoría de las funciones metabólicas. Los niveles adecuados de  $Ca^{2+}$  y fósforo ( $HPO_4^{2-}$ ) promueven la mineralización del esqueleto. Abreviaturas: 7-DHC, 7-deshidrocolesterol; L3, lumisterol; T3, taquisterol; CYP, enzima del citocromo P450; 7-DHP, 7-deshidropregnenolona; pL, pregnalumisterol; ES, enzimas esteroideogénicas; pD, pregnacalciferol; pT, 25(OH)D3, 25-hidroxivitamina D3; 1,25(OH)2D3, 1,25-dihidroxivitamina D3; RANKL, ligando del activador del receptor del factor nuclear  $\kappa$ B;  $Ca^{2+}$ , calcio;  $PO_4^{3-}$ , fosfato; ?, enzima responsable desconocida. Copyright Holick 2025.*

Las consecuencias de la deficiencia de vitamina D no sólo incluyen trastornos óseos como raquitismo, osteomalacia y osteoporosis, sino también una multitud de enfermedades crónicas, incluyendo mayores riesgos de varios tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades infecciosas y afecciones cardiovasculares [5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36]. Estudios epidemiológicos y observacionales han asociado la exposición a la luz solar con un riesgo reducido de muchas de estas enfermedades crónicas. Vivir en latitudes más bajas, donde la exposición a los rayos UV es mayor, está vinculado a un menor riesgo de desarrollar cánceres fatales como el cáncer de próstata, colon y mama, así como enfermedades autoinmunes, incluyendo esclerosis múltiple, diabetes tipo 1 y enfermedades infecciosas [14,15,16,17,18,19,20,21,22]. Además, la época del año en que se nace también se ha relacionado con los resultados de salud; por ejemplo, las personas nacidas al final del invierno muestran un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia más adelante en la vida [23,24]. Muchas de estas observaciones, respaldadas por estudios de asociación, indican que la mejora en el estado de vitamina D reduce el riesgo de estas muchas enfermedades crónicas [25,26,27,28,29,30,31,32,33,34], aunque otros estudios no han llegado a la misma conclusión

[37,38]. Sin embargo, un análisis reciente de subgrupos del ensayo VITAL [34,39] encontró que los participantes que tomaron 2000 UI de vitamina D3 por día experimentaron una reducción del 22% en el riesgo de varias enfermedades autoinmunes, incluyendo polimialgia reumática, artritis reumatoide, enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis sistémica y psoriasis [34,40]. Además, el estudio D2d reveló que los sujetos que recibieron 4000 UI de vitamina D3 por día, que mantuvieron una concentración sérica de 25(OH)D de al menos 50 ng/mL (en comparación con 20-29 ng/mL), experimentaron una reducción del 76% en el riesgo de diabetes, con una reducción del riesgo absoluto del 18,1% durante tres años [34,41,42,43].

Los humanos han dependido de la luz solar como su fuente principal de vitamina D3 a lo largo de su evolución. La eficiencia de su síntesis está influenciada por múltiples factores, incluyendo el uso de protector solar, pigmentación de la piel, latitud geográfica, hora del día, estación y envejecimiento. Estas variables pueden limitar la disponibilidad de UVB, agravando el problema global de deficiencia de vitamina D [1]. Actualmente, más de la mitad de la población mundial está en riesgo de deficiencia o insuficiencia de vitamina D [34,35,36]. Esta deficiencia se debe en parte a una ingesta dietética insuficiente y una fortificación inadecuada de los alimentos, y los conceptos erróneos sobre evitar toda exposición directa a la luz solar para prevenir el cáncer de piel contribuyen a este problema generalizado [1].

Si bien la radiación UVB es esencial para iniciar la síntesis cutánea de vitamina D3, también es un factor significativo en la patogénesis de los cánceres de piel no melanoma, lo que subraya una interacción compleja entre sus efectos promotores de la salud y potencialmente dañinos. Abordar este problema requiere un enfoque integral que priorice la exposición solar segura y controlada para garantizar una síntesis adecuada de vitamina D3 y mitigar al mismo tiempo el riesgo de daño cutáneo inducido por UVB. Los cánceres de piel se encuentran entre los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia a nivel mundial, con más de 1,5 millones de casos nuevos notificados en 2020, y las proyecciones sugieren un aumento adicional para 2040 [44]. La sobreexposición a la luz solar aumentará el riesgo de cánceres de piel no melanoma [45,46,47,48] ya que tanto la radiación UVB como la UVA inducen daño al ADN y estrés oxidativo, que promueven mutaciones que impulsan el proceso cancerígeno [49]. La forma más mortal de cáncer de piel, el melanoma, también se ha asociado con la exposición a la radiación UVB, de manera similar a los cánceres de piel no melanoma [50]. Si bien la asociación de la exposición a la luz solar con el melanoma es controvertida, la evidencia emergente sugiere que la exposición regular al sol, particularmente en entornos laborales, puede brindar beneficios para la salud, incluida la reducción de la mortalidad por todas las causas, lo que subraya los efectos multifacéticos de la luz solar más allá de la síntesis de vitamina D [51]. Estos hallazgos desafían la opinión de que toda exposición a la radiación UVB es dañina y resaltan la complejidad de los efectos de la luz solar sobre la salud. El objetivo de esta revisión es explorar el papel multifacético de la radiación UVB en la generación de vitamina D3 cutánea y cómo esto se relaciona con el cáncer de piel abordando las siguientes áreas clave: (1) los mecanismos de síntesis cutánea y translocación de vitamina D3 en la circulación, (2) la epidemiología y la base molecular del cáncer de piel, con especial atención a la relación entre la exposición al sol y el riesgo de cáncer de piel, y (3) los posibles roles protectores y preventivos de la vitamina D3, sus metabolitos y sus fotoproductos.

## 2. Fotoproducción y metabolismo cutáneo de la vitamina D3 y fotoproductos

### 2.1. Transformación cutánea del 7-dehidrocolesterol en vitamina D3

La radiación ultravioleta (UVR), un componente del espectro de emisión solar, abarca longitudes de onda de 100 nm a 400 nm. La UVR se subdivide en tres categorías: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) y UVC (100-280 nm). La mayor parte de la UVR solar es absorbida por la capa de ozono, y solo las longitudes de onda de 290 nm o más llegan a la superficie de la Tierra [52]. Por lo tanto, la radiación UVB que llega a la superficie de la Tierra es crucial para iniciar la síntesis cutánea de vitamina D3 (colecalfiferol) en la mayoría de los vertebrados, incluidos los humanos. La vitamina D2 (ergocalciferol) es sintetizada por hongos y plantas expuestas a la radiación UVB [53,54].

Durante la exposición a la luz solar, los fotones solares UVB con energías entre 290-315 nm penetran en la epidermis y la dermis, donde estos fotones energéticos son absorbidos por el 7-dehidrocolesterol (7-DHC, provitamina D3) en la membrana plasmática de las células de la piel [1]. Esta reacción fotoquímica excita los dobles enlaces en 7-DHC, causando la apertura del anillo B entre el carbono 9 y el carbono 10. Esto transforma la estructura esteroide rígida en una molécula más flexible conocida como previtamina D3. La previtamina D3 existe en dos conformaciones: s-cis, s-cis y s-cis, s-trans. La forma s-cis, s-cis es energéticamente inestable debido a las interacciones estéricas con el grupo metilo del carbono 19, mientras que la forma cis-trans es termodinámicamente estable e incapaz de convertirse en vitamina D3. Solo la forma s-cis, termodinámicamente menos estable, se produce principalmente en la membrana plasmática de las células de la piel, principalmente en la epidermis, y por lo tanto se transforma rápidamente en vitamina D3 [1,55,56,57,58,59] (Figura 1).

Existe un debate en curso sobre si la vitamina D3 dietética es equivalente a la vitamina D3 que se sintetiza en la piel, ya que la vitamina D3 producida en la piel tiene una vida media más larga en la circulación en comparación con la vitamina D3 ingerida por vía oral. La vitamina D3 ingerida por vía oral aumenta las concentraciones circulantes de vitamina D3 rápidamente alcanzando una concentración máxima aproximadamente a las 12 h y volviendo a concentraciones cercanas a las basales en 72 h. La exposición a la radiación UVB da como resultado un aumento gradual en la concentración circulante de vitamina D3 que alcanza un pico aproximadamente a las 12 h que se mantiene en la misma concentración durante al menos 72 h y disminuye gradualmente hasta alcanzar los niveles basales a los 7 días [1]. Hay varias explicaciones para esta diferencia. En primer lugar, la previtamina D3 producida en las células vivas de la epidermis requiere su conversión en vitamina D3, lo que lleva varias horas. La vitamina D3 sale de la membrana plasmática hacia el espacio extracelular, migrando lentamente a través de la epidermis hacia el lecho capilar dérmico. La tercera razón es que el 100% de la vitamina D3 que entra en la circulación está asociada con la proteína transportadora de vitamina D (DBP), mientras que cuando se ingiere vitamina D3, solo alrededor del 60% está asociada con la DBP. El otro 40% está en la fracción ligada a lipoproteínas y, por lo tanto, se elimina rápidamente de la circulación [60].

### 2.2. Producción y metabolismo de fotoproductos

Los sistemas de trienos en la previtamina D3 y la vitamina D3 pueden absorber la radiación UVB, lo que hace que se isomericen en una variedad de fotoproductos (Figura 1). La previtamina D3 se isomeriza inicialmente a lumisterol y taquisterol, que no tienen actividad calcémica. Este proceso

fotoquímico limita de manera efectiva la producción cutánea de previtamina D3 por exposición excesiva a la luz solar, evitando así que se forme un exceso de vitamina D3 y cause toxicidad. Esto ayuda a explicar por qué no se ha observado toxicidad por vitamina D por exposición al sol [1]. La exposición adicional a la previtamina D3 y vitamina D3 a la radiación UVB da como resultado la producción de varios suprasteroles y toxisteroles. En particular, se descubrió que los suprasteroles 5 y 6 son potentes inhibidores de la proliferación de queratinocitos [1]. Estos resultados sugieren que la exposición a la luz solar produce vitamina D3 y múltiples fotoproductos biológicamente activos en la piel [1,61,62]. Slominski et al. [62] descubrieron que nuevas vías metabólicas iniciadas por CYP11A1 (citocromo P450<sub>scc</sub>) en la piel dan como resultado la producción de metabolitos con actividad biológica. Estas vías implican la conversión de 7-DHC y vitamina D3 en varios derivados hidroxilados biológicamente activos, incluyendo 20,23-dihidroxitamina D3, 20-hidroxi-sterol y 20-hidroxitamina D3 (Figura 1). Se ha informado que estos metabolitos tienen varias funciones biológicas, incluyendo efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y anticancerígenos, que contribuyen a la regulación local y sistémica de la homeostasis de la vitamina D. Es importante destacar que estos metabolitos no exhiben efectos hipercalcémicos, incluso en concentraciones relativamente altas. Esta característica los hace particularmente valiosos para aplicaciones terapéuticas, especialmente en la prevención y el manejo de trastornos hiperproliferativos de la piel y cánceres de piel como el melanoma [63].

### 2.3. Factores que controlan la síntesis cutánea de vitamina D

La capacidad de la piel para producir vitamina D3 está influenciada por varios factores endógenos y ambientales, incluyendo el uso de protector solar, la ropa, la pigmentación de la piel, la estación, la hora del día, la latitud, la altitud y la edad. La melanina, el pigmento que determina el color de la piel, evolucionó como un protector solar natural. Es muy eficaz para absorber la radiación UVB y UVA, protegiendo así a las macromoléculas vitales, como el ADN, el ARN y las proteínas, de los efectos nocivos de la exposición excesiva a la radiación UV. Por lo tanto, la eficiencia de la melanina para absorber la radiación UVB reduce significativamente la cantidad de fotones UVB absorbidos por 7-DHC, lo que resulta en una disminución de la producción de vitamina D3. En personas con piel más oscura, como los africanos y afroamericanos con tipos de piel V y VI (que nunca se queman y siempre se broncean), la melanina es tan eficaz para absorber la radiación UVB que reduce la producción de previtamina D3 en la piel en un 95 a 99% en comparación con los caucásicos con tipo de piel II (que siempre se queman y a veces se broncean) [1]. Como resultado, las personas con tonos de piel más oscuros (tipos de piel V y VI) requieren de 5 a 10 veces más exposición al sol para producir concentraciones similares de previtamina D3 en comparación con aquellos con tipos de piel más claros (p. ej., tipo II). Según la reciente evaluación integral del estado de la vitamina D en la población estadounidense, utilizando datos de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición (NHANES) (2001-2018), la prevalencia de 25-hidroxitamina D sérica [25(OH)D], que es una medida del estado de la vitamina D, en concentraciones de <10, 10-20, 20-30 y >30 ng/mL fue del 2,6 %, 22,0 %, 40,9 % y 34,5 %, respectivamente, entre los estadounidenses de más de 1 año [64]. Se considera necesaria una concentración circulante de 25(OH)D de al menos 30 ng/mL para una salud ósea máxima [34,35].

El uso de protectores solares también impide la producción de vitamina D3 al absorber la radiación UVB en o cerca de la superficie de la piel, disminuyendo así la cantidad que llega al estrato basal y al estrato espinoso, las capas principales donde ocurre la mayor parte de la síntesis de vitamina

D3. Un protector solar con un factor de protección solar (FPS) de 30 absorbe el 97,5% de los rayos UVB, reduciendo así la síntesis de vitamina D3 en un 97-98% cuando se aplica correctamente [65]. Otro factor importante que influye en la producción de vitamina D3 es el ángulo cenital del sol. A medida que el ángulo del sol se vuelve más oblicuo, la longitud del camino atmosférico aumenta, absorbiendo así más fotones UVB y reduciendo la cantidad de fotones UVB que llegan a la superficie de la Tierra. Este efecto es particularmente relevante para las personas que viven por encima de aproximadamente 35° N y por debajo de 35° S de latitud, donde se sintetiza una cantidad mínima o nula de vitamina D3 durante los meses de invierno debido a la menor exposición a los rayos UVB [1,52,66]. Esta es también la explicación de por qué se genera poca o ninguna cantidad significativa de vitamina D3 en la piel en verano antes de las 10 a. m. o después de las 3 p. m., incluso cerca del ecuador, debido a los ángulos solares oblicuos durante estos momentos [1].

La cobertura de nubes influye significativamente en la síntesis cutánea de vitamina D3. Las condiciones nubladas reducen la radiación UVB que llega a la superficie de la Tierra en más del 80 %, lo que limita el potencial de producción de vitamina D3 [67]. Sin embargo, las altitudes más altas pueden mejorar la exposición a la radiación UVB, ya que hay menos ozono para absorber la radiación UVB y, por lo tanto, se mejora la síntesis de vitamina D3 [1,67].

Otra consideración clave es la disminución natural dependiente de la edad del 7-DHC en la epidermis, que afecta directamente a la síntesis de vitamina D3 [1]. Las concentraciones de 7-DHC en la epidermis de los adultos jóvenes (de 20 a 30 años) pueden ser hasta tres veces más altas que en los adultos mayores (de 62 a 80 años), lo que subraya la reducción significativa de la capacidad de la piel para producir vitamina D3 a medida que una persona envejece [68].

#### 2.4. Metabolismo de la vitamina D3

La vitamina D3 biológicamente inactiva sufre un proceso de hidroxilación de dos pasos. Inicialmente, la vitamina D3 se une al DBP en el torrente sanguíneo y se transporta al hígado. En el hígado, se convierte en 25(OH)D3 (calcidiol), principalmente por la enzima del citocromo P450, la vitamina D-25-hidroxilasa (CYP2R) [35,69]. Esta es la principal forma circulante de vitamina D que se utiliza para determinar el estado de vitamina D de una persona [35,70]. Se ha informado que la concentración circulante saludable preferida es un mínimo de 30 ng/mL con un rango deseable sugerido de 40-60 ng/mL, según lo recomendado por las pautas de la Sociedad de Endocrinología de 2011 [70]. A pesar de ser la forma principal en circulación, es biológicamente inactiva y requiere una mayor activación. La segunda hidroxilación ocurre principalmente en los riñones, donde la 25(OH)D3 se convierte en 1,25-dihidroxitamina D3 [1,25(OH)2D3; calcitriol], la forma hormonal biológicamente activa de la vitamina D3. Esta conversión está controlada por la enzima del citocromo P450, 25-hidroxitamina D-1 $\alpha$ -hidroxilasa (CYP27B1) [35,36] (Figura 1). Una vez que la 1,25(OH)2D3 se forma en los riñones, ingresa a la circulación y viaja al intestino delgado para aumentar la absorción intestinal de calcio. Si no hay suficiente calcio en la dieta para satisfacer los requerimientos del cuerpo, el 1,25(OH)2D3 también puede interactuar con los osteoblastos, induciendo la producción del activador del receptor del NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de las células B activadas), que a su vez inicia la amalgamación y formación de osteoclastos que reabsorben los huesos [35] (Figura 1).

Los efectos genómicos de 1,25(OH)2D3 comienzan con su unión al receptor de vitamina D (VDR), lo que inicia una cascada de interacciones moleculares complejas. Estas interacciones dan como resultado la formación de un complejo heterodímero con el receptor X de retinoides (RXR), un socio esencial en la mediación de la señalización de la vitamina D. Una vez unido, el complejo 1,25(OH)2D3-VDR interactúa con RXR para formar el heterodímero VDR-RXR, que luego reconoce y se une a secuencias de ADN específicas conocidas como elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) ubicados en las regiones reguladoras de los genes diana. Cuando el complejo VDR-RXR se ancla a los VDRE, actúa como un factor de transcripción que modula la actividad transcripcional de la ARN polimerasa II. Este mecanismo regulador orquesta la expresión de una multitud de genes que responden a la 1,25(OH)2D3, influyendo así en funciones biológicas críticas, incluyendo el metabolismo del calcio, la salud ósea, la regulación del sistema inmunológico, la proliferación celular, la diferenciación y la angiogénesis [36,70,71,72,73,74].

La 1,25(OH)2D3 también puede llevar a cabo funciones biológicas a través de una vía no genómica. La 1,25(OH)2D3 se une al VDR asociado a la membrana, comúnmente conocido como proteína de unión a esteroides de respuesta rápida asociada a la membrana 1,25D (1,25D-MARRS). Esta interacción ocurre en la membrana celular, fuera del núcleo, y desencadena una cascada de eventos de señalización rápida a través de interacciones proteína-proteína directas entre varias moléculas intracelulares [75]. La activación de la vía no genómica facilita la participación de cascadas de señalización clave que involucran moléculas como las quinasas de proteína activadas por mitógeno (MAPKs), fosfolipasa C (PLC), proteína quinasa II dependiente de Ca<sup>2+</sup>-calmodulina (CaMKII), proteína quinasa C (PKC), proteína quinasa A (PKA), fosfatidilinositol-3 quinasa (PI3K) y la familia Src de proteína tirosina quinasas. Estas quinasas juegan un papel fundamental en la transmisión de señales a factores de transcripción específicos, incluidos RXR, SP1 y SP3 [36,75,76]. Una vez activados, estos factores de transcripción también se unen a VDRE ubicados en los promotores de genes sensibles a la vitamina D, modulando así la expresión génica. La vía no genómica se caracteriza por su rápida respuesta a 1,25(OH)2D3, facilitada a través de múltiples interacciones proteína-proteína. Además, la vitamina D promueve la liberación de segundos mensajeros, entre ellos Ca<sup>2+</sup>, AMP cíclico, 3-fosfoinosítidos y ácidos grasos. Esta cascada de eventos de señalización contribuye a un espectro más amplio de respuestas celulares y efectos fisiológicos mediados por la vitamina D, que se extienden más allá de las acciones genómicas directas tradicionalmente asociadas con esta hormona vital.

### 3. Mecanismos asociados con los cánceres de piel inducidos por UVA/UVB y los efectos moduladores de la vitamina D

La radiación UVA y UVB impulsa la carcinogénesis a través de un mecanismo dual: induce daño al ADN que conduce a mutaciones y al mismo tiempo afecta la capacidad del sistema inmunológico del huésped para reconocer y eliminar células malignas. Este proceso desencadena estrés oxidativo, activa vías inflamatorias y suprime las respuestas inmunitarias antitumorales [77,78], que no solo están implicadas en el cáncer de piel, sino que también contribuyen al fotoenvejecimiento, un fenómeno caracterizado por el envejecimiento prematuro de la piel, debido a la exposición crónica a los rayos UV. Además, la probabilidad de desarrollar NMSC tiende a aumentar con la edad, y el tipo de piel juega un papel crucial. Las personas con tipos de piel más claros tienen un mayor riesgo debido a las concentraciones reducidas de melanina, que ofrecen menos protección natural contra la radiación UV.



A nivel molecular, la radiación UVB causa una variedad de lesiones en el ADN, principalmente al absorber directamente los fotones UVB por las bases de pirimidina en el ADN. Esto da como resultado la formación de varios fotoproductos, incluidos los dímeros de pirimidina. El daño del ADN inducido por UVB generalmente da como resultado la formación de fotoproductos entre dos bases de pirimidina adyacentes en la misma cadena de ADN, como citosina-citosina (CC), timina-timina (TT), timidina-citosina (TC) y citosina-timidina (CT). Estos fotoproductos son principalmente dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD) y fotoproductos de 6-pirimidina-4-pirimidinona (6-4 PP) [49,79,80,81,82,83]. La radiación UVB también puede inducir enlaces cruzados proteína-ADN y roturas de cadena simple, aunque estos son menos comunes que los dímeros de pirimidina.

Tanto los CPD como los 6-4 PP causan distorsiones estructurales significativas en la doble hélice del ADN, lo que perjudica la replicación y transcripción del ADN, alterando la función celular normal. La acumulación de estas lesiones da como resultado una mayor frecuencia de mutaciones, lo que las convierte en factores esenciales en el cáncer de piel inducido por UV [84]. De las dos lesiones, 6-4 PP se reparan de manera más eficiente por mecanismo celular, mientras que los CPD, en particular los dímeros TC y CC, son más mutagénicos.

El gen TP53 codifica el supresor tumoral y factor de transcripción p53, un regulador clave de procesos celulares vitales, incluyendo la detención del ciclo celular, la apoptosis, la reparación del ADN y la diferenciación celular [85]. p53 es una de las proteínas más críticas en la biología del cáncer, con un papel central en el control de la iniciación, progresión y diseminación del cáncer. También es la proteína más frecuentemente desregulada en los cánceres, a menudo a través de mutaciones [86]. En el contexto del cáncer de piel, las mutaciones con una firma UVR en el gen TP53 se observan comúnmente y son contribuyentes esenciales a la tumorigénesis de la piel, en particular en NMSC [86]. Estas mutaciones se detectan a menudo muy temprano en lesiones premalignas, lo que indica que son impulsores importantes del desarrollo y la progresión del cáncer de piel [86,87]. Los cánceres de piel inducidos por UV a menudo presentan mutaciones C→T y CC→TT en el gen p53, comúnmente conocidas como mutaciones de firma UV [80,81,82,83,84,85]. Las mutaciones de p53 juegan un papel importante, ya que se asocian con frecuencia con el desarrollo de cánceres de piel, especialmente SCC. Además, también se han encontrado mutaciones inducidas por UV en otros genes supresores de tumores clave, como PTCH1 (Patched1, un gen supresor de tumores; vinculado a BCC) y p16Ink4A (asociado con melanoma), destacando la radiación UV como un factor de riesgo clave en la epidemiología del cáncer de piel [88]. Si las lesiones de ADN causadas por la radiación UVB no se reparan de manera efectiva, puede desencadenar la muerte celular o provocar respuestas inflamatorias en los tejidos circundantes, lo que contribuye a un mayor daño. Además, los errores en el proceso de reparación del ADN pueden conducir a la acumulación de mutaciones a lo largo del tiempo, aumentando así la probabilidad de cáncer de piel y otras patologías relacionadas con los rayos UV [89]. La radiación UVB también puede inducir daño oxidativo al causar la oxidación de la guanina, lo que lleva a la formación del fotoproducto de purina 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG). 8-OHdG sirve como un biomarcador del estrés oxidativo, indicando daño celular resultante de especies reactivas de oxígeno. Si bien representa solo una pequeña parte del daño del ADN inducido por UVB, 8-OHdG puede conducir a transversiones G→T, lo que resulta en mutaciones genéticas que desempeñan un papel en el proceso carcinogénico [90].

Más allá de las lesiones del ADN mencionadas anteriormente (CPD, 6-4 PP y modificaciones oxidativas), la radiación UVB puede inducir otras formas de daño del ADN. Entre ellas se incluyen los enlaces cruzados entre proteínas y ADN, en los que las proteínas se unen covalentemente al ADN, lo que altera los procesos celulares esenciales, así como las roturas de una sola cadena, que comprometen la integridad genómica y contribuyen a la carga mutagénica general [79]. Además, la exposición directa a la radiación UV puede provocar quemaduras solares, fotoenvejecimiento, fotoinmunosupresión e inflamación, e inducir mutaciones genéticas que pueden provocar cáncer de piel [91].

La radiación UVA y UVB penetra a través de la capa de ozono hasta la superficie de la Tierra en niveles suficientes para afectar a la piel humana, lo que contribuye al fotoenvejecimiento [92]. La radiación UVA, Al tener un menor contenido energético pero ser veinte veces más frecuente en la atmósfera, no es bloqueado por el vidrio y penetra profundamente en las capas dérmicas, mientras que la radiación UVB es absorbida principalmente por la epidermis. La radiación UVA causa principalmente daño indirecto al ADN y degrada las fibras de colágeno y elastina a través de vías de estrés oxidativo, lo que la convierte en un factor clave del fotoenvejecimiento [93]. Tanto la radiación UVA como la UVB contribuyen al daño del ADN, el estrés oxidativo, la inflamación y la descomposición de las proteínas de la matriz extracelular (ECM), que en conjunto conducen al fenotipo de piel envejecida. Sin embargo, la radiación UVB tiene un papel único en la síntesis de vitamina D3 en la piel. La vitamina D3 protege contra el fotodaño reparando los CPD, mitigando el estrés oxidativo y reduciendo la inflamación crónica [94]. Por el contrario, la exposición a la radiación UVA, si bien contribuye al daño cutáneo, es incapaz de producir la vitamina D3 protectora de la piel. La intensidad y el impacto biológico de la radiación UVA y UVB están influenciados por varios factores geográficos, incluyendo la latitud, la altitud, la contaminación del aire y la variación estacional, que contribuyen a las diferencias regionales en la prevalencia del cáncer de piel. Las cantidades de radiación UVA y UVB fluctúan significativamente en función de la latitud, la hora del día, la estación y la altitud [95]. La radiación UVA siempre está presente cuando el sol brilla, desde temprano en la mañana cuando sale el sol hasta que se pone, durante todo el año, y por lo tanto está menos influenciada por la estación y la hora del día en comparación con la radiación UVB, que está significativamente influenciada por el ángulo cenital del sol debido a la eficiencia del ozono para absorberla antes de que alcance la superficie de la Tierra. Por lo tanto, aunque parecería contradictorio recomendar una exposición solar sensata a última hora de la mañana hasta primera hora de la tarde en lugar de primera hora de la mañana y última hora de la tarde durante las estaciones en las que la radiación UVB suficiente llega a la superficie de la Tierra, es solo a última hora de la mañana y primera hora de la tarde que se produce la síntesis cutánea de vitamina D3. A primera hora de la mañana y última hora de la tarde, el principal componente UV es el UVA con poco o ningún UVB. Como resultado, la exposición al sol temprano en la mañana y al final de la tarde da como resultado daño al ADN y aumento de la producción de ROS sin beneficio para la producción de vitamina D3 que puede ayudar a mitigar el daño al ADN y la actividad de ROS por la exposición a la radiación UV. La intensidad de la radiación solar UVA y UVB que llega a la superficie de la Tierra alcanza su pico al mediodía y en el solsticio de verano [95]. Las personas que viven más cerca del ecuador o en altitudes más altas a menudo corren un mayor riesgo de melanoma debido a estudios que vinculan estos factores geográficos con una mayor exposición a los rayos UV y las tasas de melanoma en todo el mundo [96]. La investigación ha demostrado que el riesgo de melanoma está asociado con la exposición media anual a los rayos UV y el historial

residencial, a través del vínculo entre el tiempo pasado al aire libre y el riesgo de melanoma fue significativo solo para las personas expuestas a una edad temprana [97]. Curiosamente, Wong et al. [98] informaron una mayor incidencia de melanoma entre los niños en regiones con baja exposición a los rayos UV en comparación con los de las áreas de alta exposición a los rayos UV, aunque las razones detrás de esta observación siguen sin estar claras. Se ha sugerido que las quemaduras solares en niños de áreas con baja exposición a rayos UV pueden ser resultado de una exposición intensa e intermitente al sol, como durante las vacaciones. Este razonamiento de que las quemaduras solares intermitentes durante la infancia y la adultez temprana aumentan el riesgo de melanoma fue respaldado además por la observación de que la exposición ocupacional al sol reduce el riesgo de melanoma [45].

#### **4. Sunlight Dilemma: The Associations Between Sun Exposure, DNA Damage, and Skin Cancer Risk**

Ranked as the fifth most common cancer globally, skin cancer has been recognized as one of the most impactful malignancies of the current decade [44,45,46,47,48,49,50,51,52,99]. It arises from various cell origins and is categorized into non-melanoma skin cancer and melanoma skin cancer. Non-melanoma skin cancer (NMSC), the most common form worldwide, originates in the epidermis and is categorized into basal cell carcinoma (BCC) and squamous cell carcinoma (SCC). BCC develops from basal cells in the epidermis, while SCC stems from keratinocytes within the same layer. In contrast, melanoma, the most aggressive form of skin cancer, originates from melanocytes situated at the junction of the epidermis and dermis [100,101,102].

NMSCs typically occur in sun-exposed areas of the body and are closely linked to chronic excessive sun exposure. NMSCs represent a significant health concern, being among the most common malignancies globally [103,104,105,106]. Between 2007 and 2017, the incidence of NMSCs increased by 33%, with cases reaching 7.7 million worldwide [105]. In Europe, the annual incidence of BCC has increased by 5% over the past decade [107], and studies suggest SCC incidence is rising and may soon rival that of BCC [108]. Data from Scotland, Germany, and Denmark report annual increases in BCC and SCC in the ranges 1.4–3.5%, 3.1–4.6%, and 3.3–11.6%, respectively, with Germany projecting a doubling of NMSC cases in the next decade [109]. In the United States, an estimated 3.6 million BCC cases and 1.8 million SCC cases are diagnosed annually [110]. The development of melanoma is strongly associated with childhood sun exposure resulting in sunburns, intermittent excessive sun exposure in young adults resulting in sunburning, being redheaded, having increased numbers of nevi, and genetic predisposition [45,111]. Melanoma, while comprising only approximately 4% of all skin cancers, is the leading cause of skin cancer-related deaths [77].

Chronic UV solar radiation exposure is the major causative factor in the development of NMSCs [112]. Unlike the link between NMSCs and chronic sun exposure, there remains controversy as to this link with melanoma. Interestingly, studies indicate that occupational sun exposure may reduce the risk of melanoma [1,45,113]. This suggests that the pattern and context of sun exposure play crucial roles in melanoma risk, highlighting the complex challenge of balancing adequate sun exposure for health benefits against the need to minimize risks associated with UV-induced skin pathologies.

Lindqvist et al. [114] examined the link between solar irradiation and all-cause mortality in the Melanoma in Southern Sweden (MISS) cohort, which included 29,518 Swedish women over a 20-year follow-up period. They found that avoiding sun exposure was linked to a reduced life expectancy of 0.6 to 2.1 years compared to those with the highest sun exposure. Remarkably, non-smokers who refrained from sun exposure had a life expectancy comparable to that of smokers with the highest levels of sun exposure, highlighting that avoiding sun exposure may pose a risk similar to smoking. The study suggested that the higher number of cancer deaths in the high sun exposure group was due to their longer overall life expectancy, rather than an increased risk of cancer itself. Overall, it underscores that vitamin D deficiency and sun avoidance are major health risk factors, comparable to smoking in their impact.

#### *4.1. 1,25-Dihidroxivitamina D3 y sus efectos inhibidores sobre la carcinogénesis cutánea inducida por UVB*

*La epidermis no sólo es capaz de sintetizar vitamina D3 tras la exposición a la radiación solar UVB, sino que también posee la capacidad enzimática de convertir la vitamina D3 en su forma activa, 1,25(OH)2D3 [115]. Puesto que la epidermis es un tejido exangüe, la principal fuente probable de 1,25(OH)2D3 en los queratinocitos es su producción local [116]. Se ha debatido mucho sobre la necesidad de exposición a la luz solar para los seres humanos, con el argumento de que el principal beneficio de la luz solar es la producción de vitamina D3 y que esta se puede obtener a partir de la dieta. Sin embargo, estamos empezando a apreciar que, como resultado de la exposición solar a los rayos UVB, la piel no sólo tiene la capacidad de producir la hormona antiproliferativa, 1,25(OH)2D3, sino también varios fotoproductos de previtamina D3, lumisterol y vitamina D3 que tienen propiedades biológicas que ayudan a reducir el riesgo de desarrollar NMSC y melanoma [61,62,63].*

*1,25(OH)2D3 es un conocido agente prodiferenciador y antiproliferativo para los queratinocitos y una variedad de líneas celulares cancerosas. Estas acciones biológicas se tradujeron en el desarrollo de 1,25(OH)2D3 y sus análogos activos para el tratamiento de la enfermedad hiperproliferativa de la piel, la psoriasis [117,118]. Los análogos de la vitamina D, como el calcipotriol, el maxacalcitol y el tacalcitol, son ampliamente reconocidos por su eficacia terapéutica y seguridad en aplicaciones dermatológicas, particularmente en el manejo de la psoriasis. Estos compuestos exhiben efectos potentes sobre la proliferación y diferenciación de los queratinocitos [119]. El calcipotriol (pomada de 50 µg/g), aplicado dos veces al día, ha demostrado una eficacia ligeramente mayor que la betametasona 17-valerato en el tratamiento de la psoriasis, con dermatitis facial leve reportada en aproximadamente el 10% de los casos [120]. El maxacalcitol (25 µg/g) ha demostrado una eficacia superior en comparación con el calcipotriol una vez al día, aunque las sensaciones de ardor en las lesiones tratadas requirieron la interrupción en algunos pacientes [121]. El tacalcitol (4–20 µg/g) es generalmente bien tolerado, con irritación transitoria observada durante el tratamiento inicial, lo que llevó a la interrupción en el 5,9% de los pacientes [122,123,124]. Las reacciones adversas a estos análogos de la vitamina D, incluida la dermatitis alérgica de contacto, son poco frecuentes. En conjunto, estos análogos representan opciones tópicos confiables para tratar afecciones cutáneas difíciles, ofreciendo una efectividad sostenida sin taquifilaxia. Su desarrollo subraya el potencial de las vías dirigidas de la vitamina D para mitigar las enfermedades inflamatorias de la piel con un efecto secundario sistémico mínimo [119,120,121,122,123,124]. Cabe destacar que la 1,25(OH)2D3 ha demostrado ser eficaz en el*

*tratamiento de la psoriasis y, a diferencia de los análogos activos de la vitamina D, esta hormona natural causa menos irritación facial en comparación con sus análogos, lo que la convierte en una opción favorable en ciertos tratamientos dermatológicos [125].*

*También se ha informado que los fotoproductos 5,6-transvitamina D3 y taquisterol y sus metabolitos 25-hidroxi poseen efectos antiproliferativos en los queratinocitos humanos similares a la 1,25(OH)2D3 [126]. Estudios adicionales han revelado que no sólo el 1,25(OH)2D3 sino también el 1,25-dihidroxi-lumisterol3, un metabolito dihidroxi del fotoproducto de la previtamina D lumisterol3, son eficaces para inhibir el daño inducido por los rayos UV en un modelo de ratón inmunocompetente (Skh:hr1) susceptible a tumores inducidos por los rayos UV [127]. Tanto el 1,25(OH)2D3 como el 1,25-dihidroxi-lumisterol3 redujeron significativamente el dímero de pirimidina de ciclobutano (CPD), las células de quemaduras solares apoptóticas y la inmunosupresión inducidas por los rayos UV. Además, estos compuestos inhibieron el desarrollo de tumores de la piel, tanto papilomas como carcinomas de células escamosas, en ratones. Dixon et al. [128] han sugerido que el lumisterol3 puede metabolizarse en los queratinocitos a 1,25-dihidroxi-lumisterol3. Informaron que el 1,25-dihidroxi-lumisterol3 redujo significativamente la producción inducida por la radiación UV de CPD, las células quemadas por el sol apoptóticas y la inmunosupresión de manera similar al 1,25(OH)2D3. Además, demostraron que este compuesto inhibía el desarrollo de tumores de piel, tanto papilomas como carcinomas de células escamosas, en el modelo de ratón inmunocompetente SKH-hr1.*

*Estos fotoproductos también pueden tener el potencial de reducir el riesgo de neoplasias malignas mortales del colon, la próstata y la mama, entre otras células y órganos, mejorando la función inmunológica para reducir las enfermedades autoinmunes y las enfermedades infecciosas. Un buen ejemplo es el modelo de ratón con esclerosis múltiple, donde la exposición a la radiación UVB fue más eficaz para reducir el desarrollo de enfermedades similares a la esclerosis múltiple en comparación con la administración de vitamina D3 a este modelo de ratón [129]. Los resultados que revelan propiedades pro-diferenciantes y antiproliferativas de algunos de estos fotoproductos en las células de la piel, como el 1,25(OH)2D3, un conocido agente antiproliferativo, junto con la demostración de que el 1,25-dihidroxi-lumisterol3 tiene efectos antifotodaño y anticancerígenos significativos en modelos de ratón, sugieren firmemente que varios de estos fotoproductos y/o sus metabolitos pueden tener efectos biológicos y/o terapéuticos significativos.*

Se ha demostrado que el 1,25(OH)2D3 tiene efectos protectores significativos contra el daño celular inducido por la radiación UV a través de su capacidad para regular positivamente la metalotioneína [130,131], una proteína con propiedades de eliminación de radicales que proporciona fotoprotección [132]. Esta regulación positiva probablemente juega un papel importante en la reducción del estrés oxidativo inducido por la radiación UVB en las células (Figura 2).

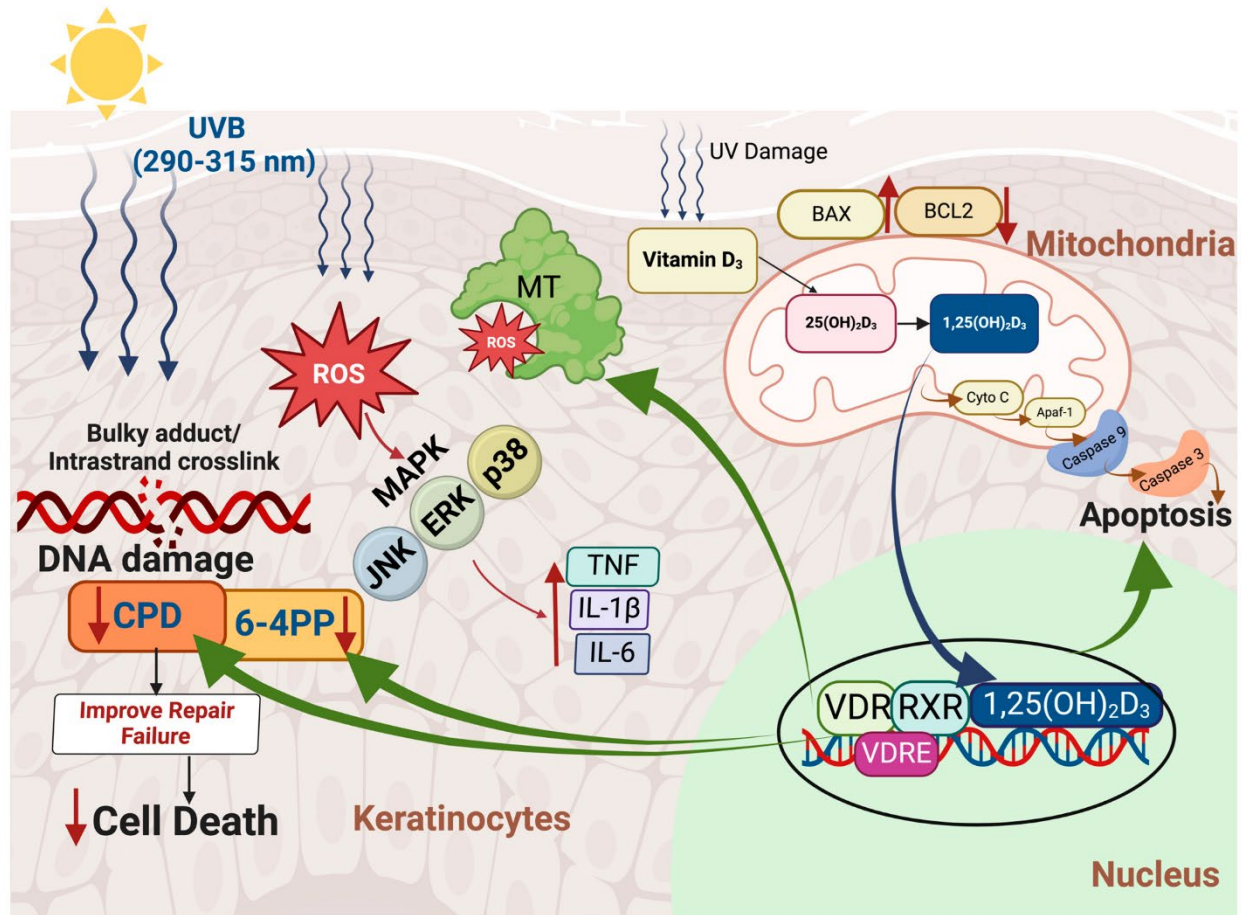


Figura 2. Función multifacética de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en la mitigación del estrés oxidativo, el daño del ADN inducido por la radiación UVB y la apoptosis en los queratinocitos. Los queratinocitos no solo producen vitamina D<sub>3</sub> en respuesta a la radiación ultravioleta B (UVB; 290–315 nm), sino que también poseen la maquinaria enzimática para convertirla en su forma activa, la 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>). La radiación solar UVB induce la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) dentro de los queratinocitos epidérmicos, lo que da como resultado estrés oxidativo y daño del ADN, incluidos aductos voluminosos y enlaces cruzados intracatenarios como los dímeros de pirimidina de ciclobutano (CPD) y los fotoproductos 6-4 (6-4PP). Las ROS activan las cascadas de señalización de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), incluidas las vías de la quinasa N-terminal c-Jun (JNK), la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y p38, que amplifican la expresión de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina-1 beta (IL-1β) y la interleucina-6 (IL-6). En las mitocondrias, el estrés oxidativo inducido por UVB altera el equilibrio entre las proteínas proapoptóticas (BAX) y antiapoptóticas (BCL2), lo que facilita la liberación del citocromo c (Cyto C). Esto desencadena la activación del factor activador de la proteasa apoptótica 1 (Apaf-1) y la apoptosis dependiente de la caspasa a través de la caspasa-9 y la caspasa-3. La metalotioneína (MT), una proteína eliminadora de ROS, se regula positivamente como mecanismo de defensa para mitigar el daño oxidativo. La forma activa de la vitamina D, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, mejora la expresión de MT a través de su interacción con el receptor de vitamina D (VDR) y el receptor X de retinoides (RXR). Este complejo modula la transcripción al unirse a los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) en los genes diana. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> desempeña un papel protector al reducir el estrés oxidativo, limitar las respuestas inflamatorias y mantener la función de MT. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reduce significativamente la formación de CPD y 6-4PP en los queratinocitos después de la exposición a UVB. Además, 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> promueve la apoptosis en células dañadas, evitando así su transformación en tumores malignos. La flecha

verde representa la influencia de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en el daño del ADN, ROS y apoptosis. Las flechas hacia arriba (↑) y hacia abajo (↓) representan aumentos y disminuciones de varias funciones biológicas. Abreviaturas: ROS, especies reactivas de oxígeno; 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub>; CPD, dímeros de pirimidina de ciclobutano; 6-4PP, fotoproductos 6-4; MAPK, proteína quinasa activada por mitógeno; JNK, quinasa N-terminal c-Jun; ERK, quinasa regulada por señal extracelular; TNF, factor de necrosis tumoral; IL-1β, interleucina-1 beta; IL-6, interleucina-6; BAX, proteína proapoptótica; BCL2, proteína antiapoptótica; Cyto C, citocromo c; Apaf-1, factor activador de proteasa apoptótica-1; MT, metalotioneína; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor X de retinoides; VDRE, elementos de respuesta a la vitamina D. Copyright Holick 2025.

Se ha observado que la radiación UVB suprime la expresión del gen VDR [133], que es crucial para mediar los efectos biológicos de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>. Curiosamente, la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y sus análogos inhiben la apoptosis inducida por la UVB. La razón probable es que reparan el daño del ADN, mejorando la salud celular y reduciendo así la necesidad de apoptosis. La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y algunos análogos activos también inhiben la producción proinflamatoria de interleucina-6 (IL-6) en los queratinocitos [134,135,136]. Esta interacción compleja enfatiza el papel de la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> en la reducción del daño celular y la inflamación en respuesta a la exposición a la radiación UV (Figura 2 y Figura 3)

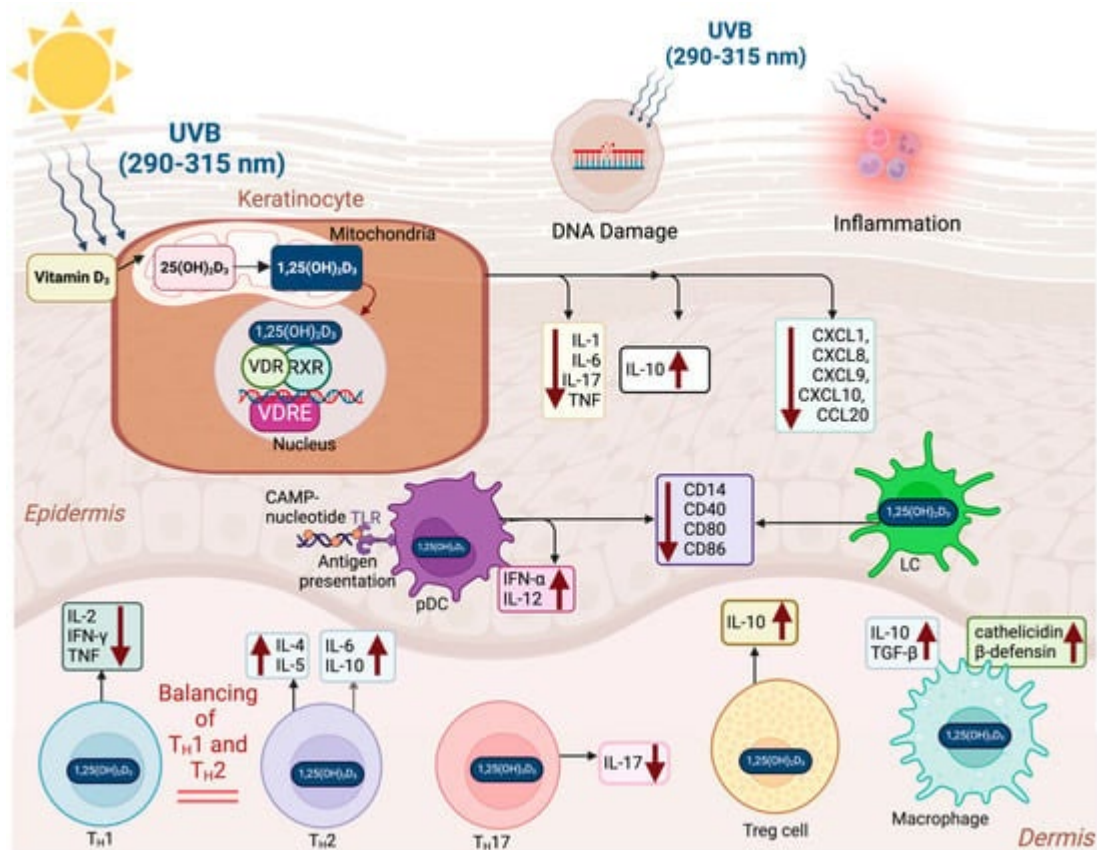


Figura 3. Interacción entre la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> inducida por UVB, la señalización de los queratinocitos y los efectos inmunomoduladores de la vitamina D. La radiación solar ultravioleta B (UVB, 290–315 nm) penetra la epidermis, iniciando la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>, daño al ADN e inflamación dentro de la piel. Los

queratinocitos epidérmicos poseen la maquinaria enzimática para convertir la vitamina D3 en su forma activa, 1,25-dihidroxitamina D3 (1,25(OH)2D3). En el núcleo, la 1,25(OH)2D3 se une al receptor de vitamina D (VDR), que forma un heterodímero con el receptor X de retinoides (RXR). Este complejo modula la transcripción genética al unirse a los elementos de respuesta a la vitamina D (VDRE) en genes diana. La 1,25(OH)2D3 desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria al modular la actividad de varias células inmunitarias que expresan el VDR. Suprime la producción de citocinas proinflamatorias mientras promueve la liberación de citocinas antiinflamatorias, lo que contribuye a la regulación inmunológica y la supresión tumoral. En los queratinocitos, 1,25(OH)2D3 influye en la producción de citocinas como la interleucina-1 (IL-1), la interleucina-6 (IL-6), la interleucina-10 (IL-10), la interleucina-17 (IL-17) y el factor de necrosis tumoral (TNF), así como quimiocinas como el ligando 1 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL1), el ligando 8 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL8), el ligando 9 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL9), el ligando 10 de quimiocina (motivo C-X-C) (CXCL10) y el ligando 20 de quimiocina (motivo C-C) (CCL20). En particular, disminuye la expresión de moléculas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17, TNF, CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10 y CCL20) al tiempo que aumenta la citocina antiinflamatoria IL-10, mejorando la homeostasis inmunitaria de la piel. Las células dendríticas (CD), incluidas las células de Langerhans (CL) y las células dendríticas plasmocitoides (pDC), son células presentadoras de antígenos (APC) clave en la piel. 1,25(OH)2D3 reduce la expresión de marcadores de activación como CD14, CD40, CD80 y CD86 en las CD, lo que promueve un estado tolerogénico que mitiga la activación inmunitaria excesiva y la autoinmunidad. En las pDC, 1,25(OH)2D3 mejora la producción de interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) e interleucina-12 (IL-12), cruciales para la inmunidad antiviral. La 1,25(OH)2D3 también equilibra las actividades de las células T helper 1 (Th1) y las células T helper 2 (Th2). Las células Th1 producen interleucina-2 (IL-2), interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) y TNF, lo que impulsa las respuestas proinflamatorias contra los patógenos intracelulares. Por el contrario, las células Th2 secretan interleucina-4 (IL-4), interleucina-5 (IL-5), IL-6 e IL-10, que apoyan las respuestas antiinflamatorias y alérgicas. Al modular el equilibrio Th1/Th2, la 1,25(OH)2D3 previene la inflamación crónica y la supresión inmunitaria, manteniendo el equilibrio inmunitario. La vitamina D suprime la diferenciación de las células T helper 17 (Th17), lo que reduce la producción de IL-17 (una citocina proinflamatoria) y promueve la actividad de las células Treg. Las células Treg secretan IL-10, lo que fomenta la tolerancia inmunitaria y reduce la inflamación. Este cambio del predominio de Th17 a Treg favorece la regulación inmunitaria. En los macrófagos, la 1,25(OH)2D3 induce la polarización M2, aumentando la producción de citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- $\beta$ , que facilitan la reparación tisular y la cicatrización de heridas. Además, estimula la producción de péptidos antimicrobianos (AMP), incluyendo catelicidina y  $\beta$ -defensina, por los macrófagos, reforzando la defensa de la piel contra las infecciones. Los macrófagos M2 también contribuyen a la síntesis de colágeno y la formación de la matriz extracelular, esencial para la regeneración tisular. Las flechas hacia arriba ( $\uparrow$ ) y hacia abajo ( $\downarrow$ ) representan aumentos y disminuciones en la producción y liberación de citocinas y otros agentes biológicos por varias células asociadas con la piel en respuesta a la 1,25(OH)2D3 respectivamente. Abreviaturas: UVB, radiación ultravioleta B; 1,25(OH)2D3, 1,25-dihidroxitamina D3; VDR, receptor de vitamina D; RXR, receptor de retinoides X; VDRE, elementos de respuesta a la vitamina D; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral; CCL, ligando de quimiocina con motivo C-C; CXCL, ligando de quimiocina con motivo C-X-C; DC, células dendríticas; pDC, células dendríticas plasmocitoides; IFN- $\alpha$ , interferón alfa; TGF- $\beta$ , factor de crecimiento transformante beta; AMP, péptidos antimicrobianos; Tregs, células T reguladoras; LC, células de Langerhans; IL-12, interleucina-12; Th1, células T auxiliares 1; Th2, células T auxiliares 2; IFN- $\gamma$ , interferón gamma; Th17, células T auxiliares 17. Copyright Holick 2025.

Además, el 1,25(OH)2D3 mejora la salud celular no solo en los queratinocitos humanos sino también en los melanocitos y fibroblastos expuestos a la radiación UV. Wong et al. demostraron que el pretratamiento con 1,25(OH)2D3 y sus análogos activos redujo significativamente el daño



de CPD en las células de la piel expuestas a la radiación UV, logrando una disminución de hasta el 60% de manera dependiente de la dosis ( $10^{-12}$  a  $10^{-8}$  M) [137]. Haes et al. informaron que el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> y sus análogos activos también reducen significativamente la formación de CPD en los queratinocitos después de la exposición a la radiación UVB [138]. Más allá de sus funciones protectoras, el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> también se ha investigado por sus efectos sobre el comportamiento de las células cancerosas. Estudios in vitro y modelos animales preclínicos han demostrado que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> puede influir en el comportamiento de las células cancerosas regulando la diferenciación, proliferación y apoptosis, lo que la posiciona como un agente potencial para la modulación del cáncer [139]. Hager et al. demostraron que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> suprime el crecimiento de líneas celulares de carcinoma de células escamosas (CCE) al inducir la detención del ciclo celular regulada por p21 y p27 en la fase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>, deteniendo así la proliferación celular [140]. De manera similar, Trémezaygues et al. demostraron que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> a una concentración de  $10^{-7}$  M inhibe la proliferación y reduce la viabilidad de las células cutáneas de CCE [141]. Estos estudios sugieren que la forma activa de la vitamina D puede retardar la progresión de ciertos tipos de cáncer al estimular a las células dañadas a experimentar apoptosis, evitando así que se conviertan en tumores malignos (Figura 3).

Estos hallazgos demuestran colectivamente que la vitamina D<sub>3</sub> producida en la piel y metabolizada a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> desempeña un papel multifacético en contrarrestar el estrés oxidativo, reducir el daño del ADN inducido por los rayos UVB y modular las respuestas inflamatorias y la apoptosis, al tiempo que tiene el potencial de influir en la progresión del cáncer. Estas propiedades subrayan su papel prometedor en la prevención de la carcinogénesis cutánea inducida por los rayos UV y la regulación del comportamiento de las células cancerosas (Figura 2).

El VDR, un receptor hormonal nuclear, funciona como un factor de transcripción que media los efectos genómicos de la vitamina D. Estas actividades incluyen la regulación de las vías de señalización implicadas en la apoptosis, la progresión del ciclo celular y la diferenciación, procesos clave en el desarrollo y la progresión de varios tipos de cáncer [142]. Más allá de la síntesis y activación de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, las variaciones genéticas en el VDR, como los polimorfismos Bsm1, Apa1, Fok1 y Taq1, se han relacionado con la modulación de la salud de la piel y la susceptibilidad al cáncer de piel [143]. En un metanálisis de diez estudios que comprendían 5334 casos y 5466 controles, se identificaron los polimorfismos Fok1, Taq1 y Apa1 como posibles biomarcadores de susceptibilidad al cáncer de piel en poblaciones caucásicas [144]. Otro metanálisis y revisión sistemática [145] indicó que las variantes VDR Fok1, Apa1 y Bsm1 pueden influir en la predisposición a desarrollar melanoma maligno cutáneo.

#### **4.2. La vitamina D y la conexión anti-P53**

Kanno et al. [146] y Holick [147] exploran más a fondo la naturaleza dual de la radiación UVB, que estimula la síntesis de vitamina D<sub>3</sub> y al mismo tiempo aumenta el riesgo de carcinogénesis. Kanno et al. realizaron un análisis post hoc del ensayo clínico aleatorizado AMATERASU, que investigó el impacto de la suplementación diaria con 2000 UI de vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con cáncer del tracto digestivo que presentaban inmunorreactividad de p53 [146]. Este subgrupo se identificó por la presencia de anticuerpos anti-p53 en suero y la acumulación nuclear de p53 en más del 99 % de las células cancerosas, lo que indica mutaciones sin sentido de p53. En pacientes con anticuerpos anti-p53 detectables, la suplementación con vitamina D mejoró significativamente la

supervivencia sin recaídas, reduciendo el riesgo de recaída o muerte en un 27 % en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, no se observó una mejora significativa en la supervivencia sin recaída a los 5 años en pacientes sin inmunorreactividad de p53, lo que indica que los beneficios de la suplementación con vitamina D pueden estar específicamente asociados con los cánceres con mutación de p53.

Esta observación [146] proporciona información valiosa sobre la relación entre el estado de vitamina D y los resultados del cáncer, lo que sugiere que la suplementación con vitamina D puede ser beneficiosa para los pacientes con mutaciones de p53, mejorando la remisión del cáncer y reduciendo la mortalidad. Las mutaciones en p53 están presentes en aproximadamente el 50% de los cánceres humanos, lo que resulta en la acumulación de p53 mutante (mutp53). Esta forma mutante no solo pierde sus capacidades supresoras de tumores, sino que también interfiere con la función del p53 de tipo salvaje. Sorprendentemente, se ha descubierto que mutp53 se une a la región promotora de los elementos sensibles al VDR, lo que potencialmente crea un entorno antiapoptótico. Esta unión puede reducir la capacidad de 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>-VDR para promover la expresión de genes proapoptóticos, disminuyendo así la eficacia protectora de la vitamina D [148,149].

Está claro que la suplementación con vitamina D en pacientes con tumores inmunorreactivos al p53 conduce a una mejora de más de 2,5 veces en la supervivencia sin recaídas en comparación con un placebo. Esto resalta la importancia de mantener un estado adecuado de vitamina D para mejorar la respuesta inmunitaria, apoyar la diferenciación celular normal y mejorar los resultados en pacientes con ciertos perfiles genéticos, como los que involucran mutaciones del p53 [147]. Sin embargo, en pacientes sin inmunorreactividad al p53, la suplementación con vitamina D no ha demostrado beneficios significativos en términos de supervivencia sin recaídas, lo que refuerza la necesidad de estrategias de tratamiento individualizadas basadas en características genéticas.

Estas observaciones ilustran el papel complejo y dependiente del contexto de la vitamina D en la carcinogénesis cutánea. Si bien la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> muestra efectos protectores a través de mecanismos antiinflamatorios, antiapoptóticos y antioxidantes, su eficacia parece estar modulada por el estado mutacional de p53. Esta observación puede tener relevancia para los NMSC, ya que una de las principales causas de que los queratinocitos se vuelvan malignos se debe al daño inducido por la radiación UVB de ambos genes p53 en un queratinocito. Los mecanismos que hacen que el cuerpo humano produzca anticuerpos contra p53 mutantes o factores que pueden impedir su producción siguen siendo poco conocidos. Está bien establecido que la 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> es un modulador eficaz de la función de los linfocitos B y, por lo tanto, la mejora del estado de vitamina D a través de la exposición a la luz solar puede ayudar a activar los linfocitos B para producir anticuerpos, como los anticuerpos contra las proteínas p53 mutantes, para combatir los cánceres de piel, incluidos los NMSC, que a menudo se inician por mutaciones del gen p53 [150].

El estado adecuado de vitamina D desempeña un papel crucial en la reducción del riesgo y la mejora del pronóstico de los cánceres de piel melanoma y no melanoma. Las investigaciones indican que un nivel suficiente de vitamina D está relacionado con un menor riesgo de aparición de melanoma, con un riesgo relativo de (RR) 0,62 [IC del 95 %: 0,42-0,94], lo que destaca su potencial preventivo [151]. Con respecto al pronóstico del melanoma, los estudios demuestran que las concentraciones séricas más bajas de 25(OH)D<sub>3</sub> se correlacionan con rasgos pronósticos

desfavorables, como un mayor espesor de Breslow y una menor supervivencia del melanoma, incluso después de tener en cuenta los biomarcadores inflamatorios [152]. Las variaciones genéticas que influyen en los niveles de proteína transportadora de vitamina D también se han relacionado con una peor supervivencia específica del melanoma, lo que destaca aún más la importancia del nivel de vitamina D [153]. Además, un nivel reducido de vitamina D en el momento del diagnóstico se asocia significativamente con características tumorales adversas, incluidas tasas mitóticas más altas, ulceración y una supervivencia general reducida [154,155]. Un metaanálisis reciente respalda aún más el vínculo entre un nivel bajo de vitamina D y un mayor riesgo de melanoma y un peor pronóstico, lo que subraya el papel protector de la vitamina D contra el cáncer de piel [156]. En conjunto, estos hallazgos resaltan el efecto multifacético de la vitamina D en la progresión y la prevención del cáncer de piel.

#### **4.3. Efectos inmunomoduladores de la vitamina D**

Las células T cutáneas son un grupo heterogéneo de células inmunes presentes en la piel, incluyendo Th1, Th2, Th3, Th9, Th17, Th22, Th25 y células T reguladoras (Tregs) [157]. Los VDR en las células T interactúan con 1,25(OH)2D3, modulando la secreción de citocinas que disminuyen la actividad inflamatoria e inician la tolerancia inmunológica [157,158]. Los mastocitos en la piel pueden ser estimulados para liberar factores biológicamente activos involucrados en la modulación del crecimiento tumoral [157,158,159,160,161]. Dependiendo de las circunstancias, pueden liberar mediadores proinflamatorios o antiinflamatorios, así como factores proangiogénicos y de crecimiento que podrían estimular potencialmente el crecimiento del cáncer [161]. La 1,25(OH)2D3 se une a los VDR en los mastocitos, lo que proporciona un mecanismo de frenado que reduce la producción de citocinas proinflamatorias y promueve la liberación de citocinas antiinflamatorias, inhibiendo así el crecimiento tumoral [161,162] (Figura 2 y Figura 3).

La 1,25(OH)2D3 desempeña un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria al modular la actividad de varias células (Figura 3). Específicamente, la 1,25(OH)2D3 mejora la expresión de CCR10 en las células T, promoviendo la localización específica de las células T en la piel y una vigilancia inmunitaria eficaz en la piel [163,164]. La vitamina D suprime la diferenciación de las células Th17, reduciendo la producción de IL-17, una citocina proinflamatoria clave, y promueve la actividad de las células Treg, que producen IL-10 para apoyar la tolerancia inmunitaria. Este cambio de la actividad de Th17 a Treg ayuda a reducir la inflamación excesiva y promover la regulación inmunitaria. Las células dendríticas (CD), incluidas las células de Langerhans (CL) y las células dendríticas plasmocitoides (pCD), son células presentadoras de antígenos (APC) cruciales en la piel que interactúan con 1,25(OH)2D3. 1,25(OH)2D3 reduce la expresión de marcadores de activación como CD14, CD40, CD80 y CD86 en CD, promoviendo un estado tolerogénico que ayuda a prevenir la autoinmunidad al reducir la activación inmunitaria excesiva [165,166]. En pCD, un análogo de 1,25(OH)2D3, el calcipotriol, mejora la producción de IFN- $\alpha$  e IL-12, que son importantes para la inmunidad antiviral [165]. Las células de Langerhans, como APC especializadas, son moduladas por 1,25(OH)2D3 para adoptar un papel tolerogénico, promoviendo aún más el equilibrio inmunológico en la piel. Dam et al. Se ha demostrado que tanto la 1,25(OH)2D3 como su análogo, el calcipotriol, disminuyen la cantidad de células dendríticas CD1a+ y alteran su morfología, lo que reduce la presentación de antígenos y la activación inmunitaria [165]. Esto respalda el papel inmunosupresor de la vitamina D en la piel.

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> equilibra las actividades de las células Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF, lo que contribuye a las respuestas proinflamatorias que combaten los patógenos intracelulares. Las células Th2, por otro lado, liberan IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que contribuyen a las respuestas antiinflamatorias y alérgicas. Al equilibrar las actividades de las Th1 y Th2, la vitamina D ayuda a prevenir la inflamación crónica y la supresión inmunitaria, manteniendo el equilibrio inmunitario general [159] (Figura 3).

La 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> también afecta significativamente a los queratinocitos, que producen citocinas como IL-1, IL-6, IL-10, IL-17, IL-18, IL-22 y TNF, así como quimiocinas como CXCL1, CXCL8, CXCL9, CXCL10 y CCL20. Estas moléculas desempeñan un papel crucial en la coordinación de las respuestas inmunitarias en la piel [7]. La vitamina D mejora la producción de péptidos antimicrobianos (AMP) como la catelicidina y la  $\beta$ -defensina por parte de los queratinocitos, fortaleciendo la defensa de la piel contra las infecciones [167] (Figura 3).

Además, la vitamina D influye en los macrófagos, favoreciendo su polarización al fenotipo M2, que secreta citocinas antiinflamatorias como IL-10 y TGF- $\beta$ , facilitando la reparación tisular y la cicatrización de heridas [168]. Los macrófagos M2 también contribuyen a la síntesis de colágeno y a la formación de la matriz extracelular, que son vitales durante la cicatrización de los tejidos.

En resumen, estos efectos inmunomoduladores del 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> resaltan sus posibles beneficios en la prevención y el tratamiento del cáncer de piel. Al equilibrar la activación y la tolerancia inmunitaria, el 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> reduce la inflamación excesiva, lo que es crucial para prevenir el entorno inflamatorio que puede provocar la iniciación y la progresión del cáncer (Figura 3).

### **5. Equilibrar la protección de la piel y la síntesis de vitamina D3: estrategias para una exposición segura al sol**

La exposición a la luz solar es un método bien establecido para estimular la producción cutánea de vitamina D<sub>3</sub>, ya que la radiación UVB cataliza la conversión de 7-DHC en previtamina D<sub>3</sub> en la piel. Determinar la cantidad ideal de exposición a los rayos UV necesaria para mantener concentraciones adecuadas de vitamina D en suero y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de cáncer de piel asociado sigue siendo un desafío importante. La vitamina D, un factor crucial para mantener la homeostasis tisular, actúa a través de varios mecanismos, que incluyen la promoción de la reparación tisular, la regulación negativa de los mediadores proinflamatorios y la inhibición de la progresión y proliferación de varios tipos de cáncer [1,169]. Estos efectos multifacéticos subrayan la importancia de equilibrar la exposición a los rayos UV para obtener beneficios para la salud y, al mismo tiempo, mitigar los riesgos potenciales.

Una variedad de factores influyen en la síntesis de vitamina D a través de la exposición solar a los rayos UVB, lo que dificulta establecer una recomendación universal para la exposición óptima a los rayos UV. En general, se recomienda exponer áreas de la piel como los brazos, las piernas, el abdomen, el tórax y la espalda a una dosis suberitemal de luz solar para una producción eficaz de vitamina D<sub>3</sub>. Sin embargo, se recomienda proteger la cara con un sombrero y/o protector solar debido a que la exposición crónica al sol en la cara aumenta la susceptibilidad al daño solar. La cara solo constituye aproximadamente el 4% de la superficie corporal, lo que contribuye mínimamente a la síntesis de vitamina D<sub>3</sub>. Se ha demostrado que la exposición de un adulto joven sano en traje de baño a la luz solar simulada equivalente a 1 dosis eritematosa mínima (MED)

aumenta las concentraciones circulantes de 25(OH) D3, comparable a la ingesta de 15.000–20.000 UI de vitamina D3. Por lo tanto, se estima que la exposición de aproximadamente el 20% de la superficie corporal a 0,5 MED produce 1500–2000 UI de vitamina D en un adulto joven sano. Esta cantidad se considera suficiente según las pautas de vitamina D de 2011 de la Endocrine Society [70]. En el caso de las personas con mayor riesgo de cáncer de piel o que viven en regiones con luz solar limitada, las estrategias alternativas, incluida la suplementación con vitamina D, pueden mantener concentraciones séricas óptimas de 25(OH)D3 sin depender únicamente de la exposición a los rayos UV.

La evidencia emergente también destaca el papel de las fuentes dietéticas de vitamina D, como los alimentos fortificados, el pescado azul, el aceite de hígado de bacalao y los hongos secados al sol, como complementos eficaces a la exposición a los rayos UV para lograr concentraciones circulantes adecuadas de 25(OH)D3. Además, el uso de ropa protectora y el uso de barreras físicas, como sombreros o paraguas, puede reducir la carga acumulada de rayos UV en la piel al tiempo que permite una exposición controlada a la luz solar para la síntesis de vitamina D3. Estas estrategias enfatizan colectivamente la viabilidad de mantener un estado suficiente de vitamina D al mismo tiempo que se adhieren a las medidas de prevención del cáncer de piel [1]. Además, la aplicación [dminder.info \(ontometrics.com\)](https://www.ontometrics.com), consultado el 10 de enero de 2025), disponible para iPhone y iPad, puede ayudar a los usuarios a realizar un seguimiento de su exposición al sol y optimizar la síntesis de vitamina D3 en función de factores personalizados, como el tipo de piel y la ubicación, lo que enfatiza aún más la viabilidad de mantener un estado suficiente de vitamina D mientras se adhieren a las medidas de prevención del cáncer de piel. La aplicación también alerta al usuario sobre la sobreexposición a la radiación solar, lo que reduce el riesgo de quemaduras solares. Otra estrategia es minimizar la exposición al sol temprano en la mañana y al final de la tarde, que solo proporciona radiación UVA que aumenta el riesgo de cáncer de piel y daño cutáneo, mientras que no proporciona ningún beneficio para la producción de vitamina D3 que ayuda a contrarrestar la producción inducida por el sol de ROS y daño al ADN.

## 6. Conclusiones

La vitamina D3, sintetizada en la piel a través de la exposición solar a los rayos UVB, desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la salud y la posible mitigación del riesgo de cáncer no melanoma y melanoma [155]. Si bien la exposición excesiva al sol está relacionada con el cáncer de piel a través del daño directo al ADN y el estrés oxidativo, la exposición insuficiente a los rayos UVB limita la producción de vitamina D3, lo que contribuye a problemas de salud pública más amplios [34]. El doble papel de la exposición a la radiación solar UVB en la inducción de la carcinogénesis de la piel y, al mismo tiempo, en la promoción de la producción de vitamina D3 como protector de la salud de la piel a través de la actividad antiinflamatoria y los mecanismos de reparación del ADN destaca la necesidad de un enfoque equilibrado para las recomendaciones de exposición sensible a la luz solar.

A nivel mundial, la comprensión de este delicado equilibrio es fundamental. La Asociación Británica de Dermatólogos, el Consejo del Cáncer de Australia y la Organización Mundial de la Salud reconocen la importancia de la exposición sensible al sol para optimizar la

síntesis de vitamina D3 y, al mismo tiempo, minimizar los riesgos de cáncer de piel [170,171,172]. Sus recomendaciones subrayan la necesidad de pautas individualizadas de exposición a la luz solar que tengan en cuenta factores como el tipo de piel, la ubicación geográfica y el estilo de vida.

Al adoptar esta estrategia equilibrada, las iniciativas de salud pública pueden abordar mejor la intrincada relación entre la luz solar, la síntesis de vitamina D3 y la prevención del cáncer de piel, garantizando tanto la optimización de la salud como la reducción del riesgo de cáncer.

### Contribuciones de los autores

Concepción o diseño del artículo: N.U. y M.F.H.; redacción del artículo: N.U.; revisión crítica del artículo: N.U. y M.F.H.; ilustración: N.U. y M.F.H.; aprobación final de la versión a publicar: N.U. y M.F.H. Todos los autores han leído y aceptado la versión publicada del manuscrito.

### Financiación

Esta investigación no recibió financiación externa.

### Conflictos de intereses

N.U. no tiene conflictos de intereses que revelar. M.F.H. recibe subvenciones de Solius Inc. y CARBOGEN AMCIS; es consultor de Solius Inc., Ontometrics Inc., Adela Inc., Eureka Program, KBD Sperti Inc. y Biogena Inc.; Es o fue miembro del grupo de oradores de Pulse Ltd., Sanofi, Abbott, PharmaEvo Pvt Ltd. y Menarini Inc. También fue presidente de las Directrices sobre vitamina D de 2011 de la Endocrine Society.

### Referencias

1. Wacker, M.; Holick, M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health. *Dermato-Endocrinol.* **2013**, *5*, 51–108. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Fell, G.L.; Robinson, K.C.; Mao, J.; Woolf, C.J.; Fisher, D.E. Skin  $\beta$ -endorphin mediates addiction to UV light. *Cell* **2014**, *157*, 1527–1534. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
3. Wierzbicka, J.M.; Żmijewski, M.A.; Piotrowska, A.; Nedoszytko, B.; Lange, M.; Tuckey, R.C.; Slominski, A.T. Bioactive forms of vitamin D selectively stimulate the skin analog of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis in human epidermal keratinocytes. *Mol. Cell. Endocrinol.* **2016**, *437*, 312–322. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
4. Liu, D.; Fernandez, B.O.; Hamilton, A.; Lang, N.N.; Gallagher, J.M.C.; Newby, D.E.; Feelisch, M.; Weller, R.B. UVA irradiation of human skin vasodilates arterial vasculature and lowers blood pressure independently of nitric oxide synthase. *J. Investig. Dermatol.* **2014**, *134*, 1839–1846. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. Brennemann, J.; McQuarrie, I. *Brennemann's Practice of Pediatrics*; W.F. Prior: Oneida, NY, USA, 1946. [[Google Scholar](#)]
6. Mozolowski, W. Jędrzej Sniadecki (1768–1838) on the Cure of Rickets. *Nature* **1939**, *143*, 121. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
7. Palm, T.A. The geographical distribution and etiology of rickets. *Practitioner* **1890**, *45*, 270–342. [[Google Scholar](#)]
8. Huldschinsky, K. Heilung von Rachitis durch künstliche Höhensonne. *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1919**, *45*, 712–713. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
9. Huldschinsky, K. *The Ultra-Violet Light Treatment of Rickets*; Alpine Press: New Jersey, CA, USA, 1928; pp. 3–19. [[Google Scholar](#)]
10. Hess, A.F.; Unger, L.J. The cure of infantile rickets by sunlight. *J. Am. Med. Assoc.* **1921**, *77*, 39. [[Google Scholar](#)]
11. Steenbock, H.; Black, A. The reduction of growth-promoting and calcifying properties in a ration by exposure to ultraviolet light. *J. Biol. Chem.* **1924**, *61*, 408–422. [[Google Scholar](#)]
12. Hess, A.F.; Weinstock, M. Antirachitic properties imparted to inert fluids and to green vegetables by ultra-violet irradiation. *J. Biol. Chem.* **1924**, *62*, 301–313. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
13. Mathew, J.; Berger, D.; Tabatabaie, V. Severe Osteomalacia and Fractures Secondary to Vitamin D Deficiency. *J. Endocr. Soc.* **2021**, *5* (Suppl. S1), A221. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed Central](#)]
14. Apperly, F.L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North American. *Cancer Res.* **1941**, *1*, 191–195. [[Google Scholar](#)]
15. Garland, C.F.; Garland, F.C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? *Int. J. Epidemiol.* **1980**, *9*, 227–231. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Garland, F.C.; Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Young, J.F. Geographic variation in breast cancer mortality in the United States: A hypothesis involving exposure to solar radiation. *Prev Med.* **1990**, *19*, 614–622. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Garland, C.; Garland, F.; Shaw, E.; Comstock, G.; Helsing, K.; Gorham, E. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer: Eight-year prospective study. *Lancet* **1989**, *334*, 1176–1178. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Mohr, S.B.; Grant, W.B.; Giovannucci, E.L.; Lipkin, M.; Newmark, H.; Holick, M.F.; Garland, F.C. Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *103*, 708–711. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Lefkowitz, E.; Garland, C. Sunlight, vitamin D, and ovarian cancer mortality rates in US women. *Int. J. Epidemiol.* **1994**, *23*, 1133–1136. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

20. Negri, M.; Gentile, A.; de Angelis, C.; Montò, T.; Patalano, R.; Colao, A.; Pivonello, R.; Pivonello, C. Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells. *Nutrients* **2020**, *12*, 1798. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
21. Mohr, S.B.; Garland, C.F.; Gorham, E.D.; Garland, F.C. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide. *Diabetologia* **2008**, *51*, 1391–1398. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Munger, K.L.; Zhang, S.M.; O'Reilly, E.; Hernán, M.A.; Olek, M.J.; Willett, W.C.; Ascherio, A. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* **2004**, *62*, 60–65. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Davies, G.; Welham, J.; Chant, D.; Torrey, E.F.; McGrath, J. A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2003**, *29*, 587–593. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Coury, S.M.; Lombroso, A.; Avila-Quintero, V.J.; Taylor, J.H.; Flores, J.M.; Szejko, N.; Bloch, M.H. Systematic review and meta-analysis: Season of birth and schizophrenia risk. *Schizophr. Res.* **2023**, *252*, 244–252. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Scragg, R.; Sowers, M.; Bell, C.; Third National Health and Nutrition Examination Survey. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes Care* **2004**, *27*, 2813–2818. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Wu, J.; Atkins, A.; Downes, M.; Wei, Z. Vitamin D in Diabetes: Uncovering the Sunshine Hormone's Role in Glucose Metabolism and Beyond. *Nutrients* **2023**, *15*, 1997. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
27. Pittas, A.G.; Dawson-Hughes, B.; Sheehan, P.; Ware, J.H.; Knowler, W.C.; Aroda, V.R.; Brodsky, I.; Ceglia, L.; Chadha, C.; Chatterjee, R.; et al. D2d Research Group. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *381*, 520–530. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
28. Melamed, M.L.; Muntner, P.; Michos, E.D.; Uribarri, J.; Weber, C.; Sharma, J.; Raggi, P. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the prevalence of peripheral arterial disease: Results from NHANES 2001 to 2004. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2008**, *28*, 1179–1185. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
29. Grübler, M.R.; März, W.; Pilz, S.; Grammer, T.B.; Trummer, C.; Müllner, C.; Schwetz, V.; Pandis, M.; Verheyen, N.; Tomaschitz, A.; et al. Vitamin-D concentrations, cardiovascular risk and events—A review of epidemiological evidence. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* **2017**, *18*, 259–272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Wang, T.J.; Pencina, M.J.; Booth, S.L.; Jacques, P.F.; Ingelsson, E.; Lanier, K.; Benjamin, E.J.; D'Agostino, R.B.; Wolf, M.; Vasan, R.S. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* **2008**, *117*, 503–511. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]



31. Dudenkov, D.V.; Mara, K.C.; Maxson, J.A.; Thacher, T.D. Serum 25-hydroxyvitamin D values and risk of incident cardiovascular disease: A population-based retrospective cohort study. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2021**, *213*, 105953. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
32. Kumar, V.; Yadav, A.K.; Lal, A.; Kumar, V.; Singhal, M.; Billot, L.; Gupta, K.L.; Banerjee, D.; Jha, V. A Randomized Trial of Vitamin D Supplementation on Vascular Function in CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 3100–3108. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
33. Acharya, P.; Dalia, T.; Ranka, S.; Sethi, P.; Oni, O.A.; Safarova, M.S.; Parashara, D.; Gupta, K.; Barua, R.S. The Effects of Vitamin D Supplementation and 25-Hydroxyvitamin D Levels on the Risk of Myocardial Infarction and Mortality. *J. Endocr. Soc.* **2021**, *5*, bvab124. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
34. Holick, M.F. Revisiting Vitamin D Guidelines: A Critical Appraisal of the Literature. *Endocr. Pract.* **2024**, *30*, 1227–1241. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Holick, M.F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* **2007**, *357*, 266–281. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bikle, D. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. In *Endotext*; De Groot, L.J., Chrousos, G., Dungan, K., Feingold, K.R., Grossman, A., Hershman, J.M., Koch, C., Korbonits, M., McLachlan, R., New, M., et al., Eds.; MDText.com, Inc.: South Dartmouth, MA, USA, 2000. [[Google Scholar](#)]
37. Bouillon, R.; Manousaki, D.; Rosen, C.; Trajanoska, K.; Rivadeneira, F.; Richards, J.B. The health effects of vitamin D supplementation: Evidence from human studies. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2022**, *18*, 96–110. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
38. Manson, J.E.; Cook, N.R.; Lee, I.M.; Christen, W.; Bassuk, S.S.; Mora, S.; Gibson, H.; Gordon, D.; Copeland, T.; D'Agostino, D.; et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 33–44. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
39. Hahn, J.; Cook, N.R.; Alexander, E.K.; Friedman, S.; Walter, J.; Bubes, V.; Kotler, G.; Lee, I.M.; Manson, J.E.; Costenbader, K.H. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ* **2022**, *376*, e066452. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
40. Costenbader, K.H.; Cook, N.R.; Lee, I.M.; Hahn, J.; Walter, J.; Bubes, V.; Kotler, G.; Yang, N.; Friedman, S.; Alexander, E.K.; et al. Vitamin D and Marine n-3 Fatty Acids for Autoimmune Disease Prevention: Outcomes Two Years After Completion of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol.* **2024**, *76*, 973–983. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
41. Demay, M.B.; Pittas, A.G.; Bikle, D.D.; Diab, D.L.; Kiely, M.E.; Lazaretti-Castro, M.; Lips, P.; Mitchell, D.M.; Murad, M.H.; Powers, S.; et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2024**, *109*, 1907–1947. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

42. Dawson-Hughes, B.; Staten, M.A.; Knowler, W.C.; Nelson, J.; Vickery, E.M.; LeBlanc, E.S.; Neff, L.M.; Park, J.; Pittas, A.G.; D2d Research Group. Intratrial Exposure to Vitamin D and New-Onset Diabetes Among Adults with Prediabetes: A Secondary Analysis from the Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study. *Diabetes Care* **2020**, *43*, 2916–2922. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
43. Pittas, A.G.; Kawahara, T.; Jorde, R.; Dawson-Hughes, B.; Vickery, E.M.; Angellotti, E.; Nelson, J.; Trikalinos, T.A.; Balk, E.M. Vitamin D and Risk for Type 2 Diabetes in People with Prediabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Individual Participant Data from 3 Randomized Clinical Trials. *Ann. Intern. Med.* **2023**, *176*, 355–363. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Arnold, M.; Singh, D.; Laversanne, M.; Vignat, J.; Vaccarella, S.; Meheus, F.; Cust, A.E.; de Vries, E.; Whitman, D.C.; Bray, F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* **2022**, *158*, 495–503. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Kennedy, C.; Willemze, R.; de Gruijl, F.R.; Bavinck, J.N.B.; Bajdik, C.D. The influence of painful sunburns and lifetime of sun exposure on the risk of actinic keratoses, seborrheic warts, melanocytic nevi, atypical nevi and skin cancer. *J. Investig. Dermatol.* **2003**, *120*, 1087–1093. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Krickler, A.; Armstrong, B.K.; English, D.R. Sun exposure and non-melanocytic skin cancer. *Cancer Causes Control.* **1994**, *5*, 367–392. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Armstrong, B.K.; Krickler, A. The epidemiology of UV induced skin cancer. *J. Photochem. Photobiol. B* **2001**, *63*, 8–18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Narayanan, D.L.; Saladi, R.N.; Fox, J.L. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Int. J. Dermatol.* **2010**, *49*, 978–986. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
49. Rass, K.; Reichrath, J. UV damage and DNA repair in malignant melanoma and nonmelanoma skin cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2008**, *624*, 162–178. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Sample, A.; He, Y.Y. Mechanisms and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2018**, *34*, 13–24. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
51. Weller, R.B. Sunlight: Time for a Rethink? *J. Investig. Dermatol.* **2024**, *144*, 1724–1732. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Holick, M.F. Biological Effects of Sunlight, Ultraviolet Radiation, Visible Light, Infrared Radiation and Vitamin D for Health. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 1345–1356. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
53. Keegan, R.J.; Lu, Z.; Bogusz, J.M.; Williams, J.E.; Holick, M.F. Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans. *Dermatoendocrinology* **2013**, *5*, 165–176. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]

54. Mattila, P.H.; Piironen, V.I.; Uusi-Rauva, E.J.; Koivistoinen, P.E. Vitamin D contents in edible mushrooms. *J. Agric. Food Chem.* **1994**, *42*, 2449–2453. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
55. Holick, M.F.; Tian, X.Q.; Allen, M. Evolutionary importance for the membrane enhancement of the production of vitamin D3 in the skin of poikilothermic animals. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1995**, *92*, 3124–3126. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Fieser, L.D.; Fieser, M. Vitamin D. In *Anonymous Steroids*; Reinhold: New York, NY, USA, 1959; pp. 90–168. [[Google Scholar](#)]
57. Jacobs, H.J.C.; Boamsma, F.; Havinga, E.; Van Der Gen, A. The photochemistry of previtamin D and tachysterol. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. Belg.* **1977**, *96*, 113–117. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
58. Tian, X.Q.; Holick, M.F. A liposomal model that mimics the cutaneous production of vitamin D3. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 4174–4179. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
59. Holick, M.F.; MacLaughlin, J.A.; Clark, M.B.; Holick, S.A.; Potts, J.T., Jr.; Anderson, R.R.; Blank, I.H.; Parrish, J.A.; Elias, P. Photosynthesis of previtamin D3 in human skin and the physiologic consequences. *Science* **1980**, *210*, 203–205. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
60. Haddad, J.G.; Matsuoka, L.Y.; Hollis, B.W.; Hu, Y.Z.; Wortsman, J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J. Clin. Investig.* **1993**, *91*, 2552–2555. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Holick, M.F.; Slominski, A.T. Chapter 3—Photobiology of Vitamin D. In *Feldman and Pike's Vitamin D*, 5th ed.; Hewison, M., Bouillon, R., Giovannucci, E., Goltzman, D., Meyer, M., Welsh, J., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2024; pp. 27–45. ISBN 9780323913867. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
62. Slominski, A.; Kim, T.K.; Zmijewski, M.A.; Janjetovic, Z.; Li, W.; Chen, J.; Kusniatsova, E.I.; Semak, I.; Postlethwaite, A.; Miller, D.D.; et al. Novel vitamin D photoproducts and their precursors in the skin. *Dermatoendocrinology* **2013**, *5*, 7–19. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
63. Skobowiat, C.; Oak, A.S.; Kim, T.K.; Yang, C.H.; Pfeffer, L.M.; Tuckey, R.C.; Slominski, A.T. Noncalcemic 20-hydroxyvitamin D3 inhibits human melanoma growth in in vitro and in vivo models. *Oncotarget* **2017**, *8*, 9823–9834. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
64. Cui, A.; Xiao, P.; Ma, Y.; Fan, Z.; Zhou, F.; Zheng, J.; Zhang, L. Prevalence, trend, and predictor analyses of vitamin D deficiency in the US population, 2001–2018. *Front Nutr.* **2022**, *9*, 965376. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
65. Matsuoka, L.Y.; Ide, L.; Wortsman, J.; MacLaughlin, J.A.; Holick, M.F. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1987**, *64*, 1165–1168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

66. Webb, A.R.; Kline, L.; Holick, M.F. Influence of Season and Latitude on the Cutaneous Synthesis of Vitamin D<sub>3</sub>: Exposure to Winter Sunlight in Boston and Edmonton Will Not Promote Vitamin D<sub>3</sub> Synthesis in Human Skin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **1988**, *67*, 373–378. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Holick, M.F.; Chen, T.C.; Lu, Z.; Sauter, E. Vitamin D and Skin Physiology: A D-Lightful Story. *J. Bone Miner. Res.* **2007**, *22* (Suppl. S2), V28–V33. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
68. Holick, M.F.; Matsuoka, L.Y.; Wortsman, J. Age, vitamin D, and solar ultraviolet. *Lancet* **1989**, *334*, 1104–1105. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
69. Holick, M.F. The One-Hundred-Year Anniversary of the Discovery of the Sunshine Vitamin D<sub>3</sub>: Historical, Personal Experience and Evidence-Based Perspectives. *Nutrients* **2023**, *15*, 593. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
70. Holick, M.F.; Binkley, N.C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Gordon, C.M.; Hanley, D.A.; Heaney, R.P.; Murad, M.H.; Weaver, C.M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Med. J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 1911–1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. Erratum in *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2011**, *96*, 3908. Erratum in *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2024**, *5*, dgae373. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Carlberg, C. Nutrigenomics of Vitamin D. *Nutrients* **2019**, *11*, 676. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Sonoda, J.; Pei, L.; Evans, R.M. Nuclear receptors: Decoding metabolic disease. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 2–9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Evans, R.M. The nuclear receptor superfamily: A rosetta stone for physiology. *Mol. Endocrinol.* **2005**, *19*, 1429–1438. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
74. Hoeksema, M.A.; de Winther, M.P. Epigenetic regulation of monocyte and macrophage function. *Antioxid. Redox Signal.* **2016**, *25*, 758–774. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
75. Pike, J.W.; Meyer, M.B. Fundamentals of vitamin D hormone-regulated gene expression. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2014**, *144*, 5–11. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Hii, C.S.; Ferrante, A. The Non-Genomic Actions of Vitamin, D. *Nutrients* **2016**, *8*, 135. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Gilchrest, B.A.; Eller, M.S.; Geller, A.C.; Yaar, M. The pathogenesis of melanoma induced by ultraviolet radiation. *N. Engl. J. Med.* **1999**, *340*, 1341–1348. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
78. D’Orazio, J.; Jarrett, S.; Amaro-Ortiz, A.; Scott, T. UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, *14*, 12222–12248. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

79. Fan, W.; Rokohl, A.C.; Guo, Y.; Chen, H.; Gao, T.; Kakkassery, V.; Heindl, L.M. Narrative review: Mechanism of ultraviolet radiation-induced basal cell carcinoma. *Front. Oral Maxillofac. Med.* **2023**, *5*, 9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
80. Brash, D.E.; Rudolph, J.A.; Simon, J.A.; Lin, A.; McKenna, G.J.; Baden, H.P.; Ponten, J. A role for sunlight in skin cancer: UV-induced p53 mutations in squamous cell carcinoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 10124–10128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
81. Cleaver, J.E. Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum. *Nature* **1968**, *218*, 652–656. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
82. Moriwaki, S.I.; Kraemer, K.H. Xeroderma pigmentosum-bridging a gap between clinic and laboratory. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2001**, *17*, 47–54. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
83. Sarasin, A. The molecular pathways of ultraviolet-induced carcinogenesis. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* **1999**, *428*, 5–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Vechtomova, Y. UV Radiation in DNA Damage and Repair. Encyclopedia. Available online: <https://encyclopedia.pub/entry/17565> (accessed on 9 March 2024).
85. Kasthuber, E.R.; Lowe, S.W. Putting p53 in Context. *Cell* **2017**, *170*, 1062–1078. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
86. Benjamin, C.L.; Ananthaswamy, H.N. p53 and the pathogenesis of skin cancer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2007**, *224*, 241–248. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
87. Berg, R.J.; van Kranen, H.J.; Rebel, H.G.; de Vries, A.; van Vloten, W.A.; Van Kreijl, C.F.; van der Leun, J.C.; de Gruijl, F.R. Early p53 alterations in mouse skin carcinogenesis by UVB radiation: Immunohistochemical detection of mutant p53 protein in clusters of preneoplastic epidermal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 274–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
88. Cleaver, J.E.; Crowley, E. UV damage, DNA repair and skin carcinogenesis. *Front. Biosci.* **2002**, *7*, d1024–d1043. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
89. Luze, H.; Nischwitz, S.P.; Zalaudek, I.; Müllegger, R.; Kamolz, L.P. DNA repair enzymes in sunscreens and their impact on photoageing—A systematic review. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* **2020**, *36*, 424–432. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Seebode, C.; Lehmann, J.; Emmert, S. Photocarcinogenesis and Skin Cancer Prevention Strategies. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 1371–1378. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
91. Tang, X.; Yang, T.; Yu, D.; Xiong, H.; Zhang, S. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environ. Int.* **2024**, *185*, 108535. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

92. Gromkowska-Kępa, K.J.; Puścion-Jakubik, A.; Markiewicz-Żukowska, R.; Socha, K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging—Review of in vitro studies. *J. Cosmet. Dermatol.* **2021**, *20*, 3427–3431. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Guan, L.L.; Lim, H.W.; Mohammad, T.F. Sunscreens and Photoaging: A Review of Current Literature. *Am. J. Clin. Dermatol.* **2021**, *22*, 819–828. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Ambagaspitiya, S.S.; Appuhamillage, G.A.; Dassanayake, R.S. Impact of vitamin D on ultraviolet-induced photoaging and skin diseases. *Explor. Med.* **2024**, *5*, 363–383. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
95. Watson, M.; Holman, D.M.; Maguire-Eisen, M. Ultraviolet Radiation Exposure and Its Impact on Skin Cancer Risk. *Semin. Oncol. Nurs.* **2016**, *32*, 241–254. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
96. Richards, T.B.; Johnson, C.J.; Tatalovich, Z.; Cockburn, M.; Eide, M.J.; Henry, K.A.; Lai, S.-M.; Cherala, S.S.; Huang, Y.; Ajani, U.A. Association between cutaneous melanoma incidence rates among white U.S. residents and county-level estimates of solar ultraviolet exposure. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2011**, *65* (Suppl. S1), S50.e1–S50.e9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
97. Tatalovich, Z.; Wilson, J.P.; Mack, T.; Yan, Y.; Cockburn, M. The objective assessment of lifetime cumulative ultraviolet exposure for determining melanoma risk. *J. Photochem. Photobiol. B.* **2006**, *85*, 198–204. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
98. Wong, J.R.; Harris, J.K.; Rodriguez-Galindo, C.; Johnson, K.J. Incidence of childhood and adolescent melanoma in the United States: 1973–2009. *Pediatrics* **2013**, *131*, 846–854. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
99. Wang, M.; Gao, X.; Zhang, L. Recent global patterns in skin cancer incidence, mortality, and prevalence. *Chin. Med. J.* **2024**; *online ahead of print*. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
100. Liu, J.; Fukunaga-Kalabis, M.; Li, L.; Herlyn, M. Developmental pathways activated in melanocytes and melanoma. *Arch. Biochem. Biophys.* **2014**, *563*, 13–21. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
101. Herlyn, M.; Thurin, J.; Balaban, G.; Bannicelli, J.; Herlyn, D.; Elder, D.; Bondi, E.; Guerry, D.; Nowell, P.; Clark, W.; et al. Characteristics of cultured human melanocytes isolated from different stages of tumor progression. *Cancer Res.* **1985**, *45 Pt 2*, 5670–5676. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
102. Paluncic, J.; Kovacevic, Z.; Jansson, P.J.; Kalinowski, D.; Merlot, A.M.; Huang, M.L.; Lok, H.C.; Sahni, S.; Lane, D.J.; Richardson, D.R. Roads to melanoma: Key pathways and emerging players in melanoma progression and oncogenic signaling. *Biochim. et Biophys. Acta (BBA) Mol. Cell Res.* **2016**, *1863*, 770–784. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

103. Fahradyan, A.; Howell, A.C.; Wolfswinkel, E.M.; Tsuha, M.; Sheth, P.; Wong, A.K. Updates on the Management of Non-Melanoma Skin Cancer (NMSC). *Healthcare* **2017**, *5*, 82. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Szymańska, K. Squamous Cell and Basal Cell Carcinoma of the Skin: Diagnosis and Treatment. In *Encyclopedia of Cancer*. 3; Boffetta, P., Hainaut, P., Eds.; Academic Press: Boston, NY, USA, 2019; pp. 412–416. [[Google Scholar](#)]
105. Hall, E.T.; Fernandez-Lopez, E.; Silk, A.W.; Dummer, R.; Bhatia, S. Immunologic Characteristics of Nonmelanoma Skin Cancers: Implications for Immunotherapy. *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book* **2020**, *40*, 1–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Didona, D.; Paolino, G.; Bottoni, U.; Cantisani, C. Non Melanoma Skin Cancer Pathogenesis Overview. *Biomedicines* **2018**, *6*, 6. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Dika, E.; Scarfì, F.; Ferracin, M.; Broseghini, E.; Marcelli, E.; Bortolani, B.; Campione, E.; Riefolo, M.; Ricci, C.; Lambertini, M. Basal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 5572. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Que, S.K.T.; Zwald, F.O.; Schmults, C.D. Cutaneous squamous cell carcinoma: Incidence, risk factors, diagnosis, and staging. *J. Am. Acad. Dermatol.* **2018**, *78*, 237–247. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
109. Leiter, U.; Keim, U.; Eigentler, T.; Katalinic, A.; Holleczek, B.; Martus, P.; Garbe, C. Incidence, Mortality, and Trends of Nonmelanoma Skin Cancer in Germany. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, 1860–1867. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. The Skin Cancer Foundation. Skin Cancer Information. Skin Cancer Facts & Statistics. Available online: <https://www.skincancer.org/skin-cancer-information/skin-cancer-facts/> (accessed on 25 October 2024).
111. Gandini, S.; Sera, F.; Cattaruzza, M.S.; Pasquini, P.; Picconi, O.; Boyle, P.; Melchi, C.F. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur. J. Cancer* **2005**, *41*, 45–60. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
112. Kim, Y.; He, Y.Y. Ultraviolet radiation-induced non-melanoma skin cancer: Regulation of DNA damage repair and inflammation. *Genes Dis.* **2014**, *1*, 188–198. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
113. Garland, F.C.; Garland, C.F. Occupational sunlight exposure and melanoma in the U.S. Navy. *Arch. Environ. Heal. Int. J.* **1990**, *45*, 261–267. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Lindqvist, P.G.; Epstein, E.; Nielsen, K.; Landin-Olsson, M.; Ingvar, C.; Olsson, H. Avoidance of sun exposure as a risk factor for major causes of death: A competing risk analysis of the Melanoma in Southern Sweden cohort. *J. Intern. Med.* **2016**, *280*, 375–387. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

115. Krause, R.; Roth, H.J.; Kaase, H.; Stange, R.; Holick, M.F. Vitamin D Status in Chronic Kidney Disease—UVB Irradiation Is Superior to Oral Supplementation. *Anticancer Res.* **2016**, *36*, 1397–1401. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
116. Bikle, D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem. Biol.* **2014**, *21*, 319–329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
117. Pèrez, A.; Chen, T.C.; Turner, A.; Raab, R.; Bhawan, J.; Poche, P.; Holick, M.F. Efficacy and safety of topical calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin d3) for the treatment of psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **1996**, *134*, 238–246 PMID: 8746336. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
118. Kragballe, K. Calcipotriol: A new drug for topical psoriasis treatment. *Pharmacol. Toxicol.* **1995**, *77*, 241–246. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
119. Trémezaygues, L.; Reichrath, J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinology* **2011**, *3*, 180–186. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
120. Kragballe, K.; Gjertsen, B.T.; de Hoop, D.; Karlsmark, T.; van de Kerhof, P.C.M.; Larko, O.; Nioboer, C.; Peterson, R.; Strand, A.; Tikjøb, G. Double-blind right/left comparison of calcipotriol and betametasone valerate in treatment of psoriasis vulgaris. *Lancet* **1991**, *337*, 193–196. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
121. Barker, J.N.; Ashton, R.E.; Marks, R.; Harris, R.I.; BerthJones, J. Topical maxacalcitol for the treatment of psoriasis vulgaris: A placebo-controlled, double-blind, dose-finding study with active comparator. *Br. J. Dermatol.* **1999**, *141*, 274–278. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
122. Miyachi, Y.; Ohkawara, A.; Ohkido, M.; Harada, S.; Tamaki, K.; Nakagawa, H.; Hori, Y.; Nishiyama, S. Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur. J. Dermatol.* **2002**, *12*, 463–468. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
123. Van De Kerhof, P.; Berth-Jones, J.; Griffiths, C.; Harrison, P.; Honigsmann, H.; Marks, R.; Roelandts, R.; Schopf, E.; Trompke, C. Longterm efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br. J. Dermatol.* **2002**, *146*, 414–422. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Katayama, I.; Ohkawara, A.; Ohkido, M.; Harada, S.; Tamaki, K.; Nakagawa, H. High-concentration (20 µg/g) tacalcitol ointment therapy on refractory psoriasis vulgaris with low response to topical corticosteroids. *Eur. J. Dermatol.* **2002**, *12*, 553–557. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
125. Kragballe, K. Treatment of psoriasis with calcipotriol and other vitamin D analogues. *J. Am. Acad. Dermatol.* **1992**, *27*, 1001–1008. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



126. Chen, T.C.; Persons, K.; Lu, Z.; Mathieu, J.S.; Holick, M.F. An evaluation of the biologic activity vitamin D receptor binding affinity of the photoisomers of vitamin, D<sub>3</sub>; previtamin D<sub>3</sub>. *J. Nutr. Biochem.* **2000**, *11*, 267–272. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. Mason, R.S.; Sequeira, V.B.; Dixon, K.M.; Gordon-Thomson, C.; Pobre, K.; Dilley, A.; Mizwicki, M.T.; Norman, A.W.; Feldman, D.; Halliday, G.M.; et al. Photoprotection by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D and analogs: Further studies on mechanisms and implications for UV-damage. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 164–168. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
128. Dixon, K.M.; Norman, A.W.; Sequeira, V.B.; Mohan, R.; Rybchyn, M.S.; Reeve, V.E.; Halliday, G.M.; Mason, R.S. 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D and a nongenomic vitamin D analogue inhibit ultraviolet radiation–induced skin carcinogenesis. *Cancer Prev. Res.* **2011**, *4*, 1485–1494. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
129. Becklund, B.R.; Severson, K.S.; Vang, S.V.; DeLuca, H.F. UV radiation suppresses experimental autoimmune encephalomyelitis independent of vitamin D production. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 6418–6423. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
130. Trémezaygues, L.; Seifert, M.; Tilgen, W.; Reichrath, J. 1,25-dihydroxyvitamin D(3) protects human keratinocytes against UV-B-induced damage: In vitro analysis of cell viability/proliferation, DNA-damage and -repair. *Dermatoendocrinology* **2009**, *1*, 239–245. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
131. Karasawa, M.; Hosoi, J.; Hashiba, H.; Nose, K.; Tohyama, C.; Abe, E.; Suda, T.; Kuroki, T. Regulation of metallothionein gene expression by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in cultured cells and in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 8810–8813. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
132. Hanada, K.; Sawamura, D.; Tamai, K.; Baba, T.; Hashimoto, I.; Muramatsu, T.; Miura, N.; Naganuma, A. Novel function of metallothionein in photoprotection: Metallothionein-null mouse exhibits reduced tolerance against ultraviolet B injury in the skin. *J. Investig. Dermatol.* **1998**, *111*, 582–585. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
133. Courtois, S.J.; Segaert, S.; Degreef, H.; Bouillon, R.; Garmyn, M. Ultraviolet B suppresses vitamin D receptor gene expression in keratinocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1998**, *246*, 64–69. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
134. De Haes, P.; Garmyn, M.; Degreef, H.; Vantieghem, K.; Bouillon, R. Segaert1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits ultraviolet B-induced apoptosis, Jun kinase activation, and interleukin-6 production in primary human keratinocytes. *J. Cell. Biochem.* **2003**, *89*, 663–673. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
135. De Haes, P.; Garmyn, M.; Verstuyf, A.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Vantieghem, K.; Degreef, H.; Bouillon, R.; Segaert, S.; Bouillon, S. SegaertTwo 14-epi-analogues of 1,25-

- dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> protect human keratinocytes against the effects of UVB. *Arch. Dermatol. Res.* **2004**, *295*, 527–534. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
136. Trémezaygues, L.; Sticherling, M.; Pföhler, C.; Friedrich, M.; Meineke, V.; Seifert, M.; Tilgen, W.; Reichrath, J. Cutaneous photosynthesis of vitamin D: An evolutionary highly conserved endocrine system that protects against environmental hazards including UV-radiation and microbial infections. *Anticancer Res.* **2006**, *26*, 2743–2748. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
137. Wong, G.; Gupta, R.; Dixon, K.; Deo, S.; Choong, S.; Halliday, G.; Bishop, J.; Ishizuka, S.; Norman, A.; Posner, G.; et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D and three low-calcemic analogs decrease UV-induced DNA damage via the rapid response pathway. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *89–90*, 567–570. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
138. De Haes, P.; Garmyn, M.; Verstuyl, A.; De Clercq, P.; Vandewalle, M.; Degreef, H.; Vantieghem, K.; Bouillon, R. Segaert, S 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and analogues protect primary human keratinocytes against UVB-induced DNA damage. *J. Photochem. Photobiol. B* **2005**, *78*, 141–148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
139. Nemazannikova, N.; Antonas, K.; Dass, C.R. Role of vitamin D metabolism in cutaneous tumour formation and progression. *J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *65*, 2–10. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
140. Hager, G.; Formanek, M.; Gedlicka, C.; Thurnher, D.; Knerer, B.; Kornfehl, J. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> induces elevated expression of the cell cycle-regulating genes P21 and P27 in squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Acta Otolaryngol.* **2001**, *121*, 103–109. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
141. Trémezaygues, L.; Seifert, M.; Vogt, T.; Tilgen, W.; Reichrath, J. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> modulates effects of ionizing radiation (IR) on human keratinocytes: In vitro analysis of cell viability/proliferation, DNA-damage and -repair. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2010**, *121*, 324–327. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
142. Vasilovici, A.F.; Grigore, L.E.; Ungureanu, L.; Fehete, O.; Candrea, E.; Trifa, A.P.; Vişan, S.; Şenilă, S.; Cosgarea, R. Vitamin D receptor polymorphisms and melanoma (Review). *Oncol. Lett.* **2019**, *17*, 4162–4169. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
143. Denzer, N.; Vogt, T.; Reichrath, J. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms and skin cancer: A systematic review. *Dermato-Endocrinology* **2011**, *3*, 205–210. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
144. Zhao, X.Z.; Yang, B.H.; Yu, G.H.; Liu, S.Z.; Yuan, Z.Y. Polymorphisms in the vitamin D receptor (VDR) genes and skin cancer risk in European population: A meta-analysis. *Arch. Dermatol. Res.* **2014**, *306*, 545–553. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
145. Birke, M.; Schöpe, J.; Wagenpfeil, S.; Vogt, T.; Reichrath, J. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms with Melanoma Risk: A Meta-analysis and Systematic Review. *Anticancer. Res.* **2020**, *40*, 583–595. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]

146. Kanno, K.; Akutsu, T.; Ohdaira, H.; Suzuki, Y.; Urashima, M. Effect of vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer: Post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open* **2023**, *6*, e2328886. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
147. Holick, M.F. The Death D-Fying Vitamin D3 for Digestive Tract Cancers-The p53 Antibody Connection. *JAMA Netw. Open* **2023**, *6*, e2328883. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
148. Sabapathy, K.; Lane, D.P. Understanding p53 functions through p53 antibodies. *J. Mol. Cell Biol.* **2019**, *11*, 317–329. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
149. Stambolsky, P.; Tabach, Y.; Fontemaggi, G.; Weisz, L.; Maor-Aloni, R.; Sigfried, Z.; Shiff, I.; Kogan, I.; Shay, M.; Kalo, E.; et al. Modulation of the vitamin D3 response by cancer-associated mutant p53. *Cancer Cell.* **2010**, *17*, 273–285. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)]
150. Chen, S.; Sims, G.P.; Chen, X.X.; Gu, Y.Y.; Chen, S.; Lipsky, P.E. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. *J. Immunol.* **2007**, *179*, 1634–1647. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
151. Espié, M.; Wassermann, J.; de Kermadec, E.; Lalloum, M.; Coussy, F. Vitamin D and cancers. *Presse Med.* **2013**, *42*, 1405–1411. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
152. Fang, S.; Sui, D.; Wang, Y.; Liu, H.; Chiang, Y.-J.; Ross, M.I.; Gershenwald, J.E.; Cormier, J.N.; Royal, R.E.; Lucci, A.; et al. Association of Vitamin D Levels with Outcome in Patients with Melanoma After Adjustment For C-Reactive Protein. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 1741–1747. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
153. Davies, J.R.; Field, S.; Randerson-Moor, J.; Harland, M.; Kumar, R.; Anic, G.M.; Nagore, E.; Hansson, J.; Höiom, V.; Jönsson, G.; et al. An inherited variant in the gene coding for vitamin D-binding protein and survival from cutaneous melanoma: A BioGenoMEL study. *Pigment. Cell Melanoma Res.* **2014**, *27*, 234–243. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
154. Moreno-Arrones, O.M.; Zegeer, J.; Gerbo, M.; Manrique-Silva, E.; Requena, C.; Traves, V.; Nagore, E. Decreased vitamin D serum levels at melanoma diagnosis are associated with tumor ulceration and high tumor mitotic rate. *Melanoma Res.* **2019**, *29*, 664–667. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
155. Moro, R.; Sánchez-Silva, A.; Agueralde-Martin, M.; González-Cuevas, R.; Peruilh-Bagolini, L.; Traves, V.; Manrique-Silva, E.; Requena, C.; Nagore, E. Prognostic Value of Vitamin D Serum Levels in Cutaneous Melanoma. *Actas Dermo-Sifiliograficas* **2022**, *113*, 347–353. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
156. Haddad, S.; Weise, J.J.N.; Wagenpfeil, S.; Vogt, T.; Reichrath, J. Malignant Melanoma: Vitamin D Status as a Risk and Prognostic Factor—Meta-analyses and Systematic Review. *Anticancer. Res.* **2025**, *45*, 27–37. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

157. Nestle, F.O.; Di Meglio, P.; Qin, J.Z.; Nickoloff, B.J. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **2009**, *9*, 679–691. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
158. Charoenngam, N.; Holick, M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients* **2020**, *12*, 2097. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
159. Abdallah, F.; Mijouin, L.; Pichon, C. Skin immune landscape: Inside and outside the organism. *Mediat. Inflamm.* **2017**, *2017*, 5095293. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
160. Quaresma, J.A.S. Organization of the skin immune system and compartmentalized immune responses in infectious diseases. *Clin. Microbiol. Rev.* **2019**, *32*, e00034-18. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
161. Maciel, T.T.; Moura, I.C.; Hermine, O. The role of mast cells in cancers. *F1000Prime Rep.* **2015**, *7*, 9. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
162. Murdaca, G.; Allegra, A.; Tonacci, A.; Musolino, C.; Ricciardi, L.; Gangemi, S. Mast Cells and Vitamin D Status: A Clinical and Biological Link in the Onset of Allergy and Bone Diseases. *Biomedicines* **2022**, *10*, 1877. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
163. Sigmundsdottir, H.; Pan, J.; Debes, G.F.; Alt, C.; Habtezion, A.; Soler, D.; Butcher, E.C. DCs metabolize sunlight-induced vitamin D3 to ‘program’ T cell attraction to the epidermal chemokine CCL27. *Nat. Immunol.* **2007**, *8*, 285–293. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
164. Khoo, A.-L.; Koenen, H.J.; Michels, M.; Ooms, S.; Bosch, M.; Netea, M.G.; Joosten, I.; van der Ven, A.J. High-dose vitamin D3 supplementation is a requisite for modulation of skin-homing markers on regulatory T cells in HIV-infected patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* **2013**, *29*, 299–306. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
165. Dam, T.N.; Møller, B.; Hindkjaer, J.; Kragballe, K. The vitamin D3 analog calcipotriol suppresses the number and antigen-presenting function of Langerhans cells in normal human skin. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **1996**, *1*, 72–77. [[Google Scholar](#)] [[PubMed](#)]
166. Penna, G.; Adorini, L. 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J. Immunol.* **2000**, *164*, 2405–2411. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
167. Klug-Micu, G.M.; Stenger, S.; Sommer, A.; Liu, P.T.; Krutzik, S.R.; Modlin, R.L.; Fabri, M. CD40 ligand and interferon-g induce an antimicrobial response against Mycobacterium tuberculosis in human monocytes. *Immunology* **2013**, *139*, 121–128. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
168. Liang, S.; Cai, J.; Li, Y.; Yang, R. 1,25-dihydroxy-vitamin D3 induces macrophage polarization to M2 by upregulating T-cell Ig-mucin-3 expression. *Mol. Med. Rep.* **2019**, *19*, 3707–3713. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

169. Wyatt, C.; Neale, R.E.; Lucas, R.M. Skin cancer and vitamin D: An update. *Melanoma Manag.* **2015**, *2*, 51–61. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)] [[PubMed Central](#)]
170. The British Association of Dermatologists. Available online: <https://www.bad.org.uk/bad-response-to-weighing-the-benefits-and-risks-of-sunlight-exposure-by-nice/> (accessed on 30 December 2024).
171. Cancer Council Australia. Available online: <https://www.cancer.org.au/cancer-information/causes-and-prevention/sun-safety/vitamin-d> (accessed on 30 December 2024).
172. The World Health Organization. Available online: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/radiation-protecting-against-skin-cancer> (accessed on 30 December 2024).

**Disclaimer/Publisher’s Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

© 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).