

MedSpace

Scientific Review

Vol. XII, fasc. I

Aprile 2012

Prof. Leonardo Celleno, Università Cattolica - Roma

Alla ricerca di una fotoprotezione ideale

UN NUOVO CONCETTO DI FOTOPROTEZIONE

Il moderno concetto di fotoprotezione si è evoluto in modo significativo negli ultimi anni; se prima il prodotto antisolare era solo un mezzo per "bloccare" i raggi ultravioletti e impedire l'eritema e le scottature, oggi è un vero e proprio presidio terapeutico al quale si richiedono molte funzionalità. Assistiamo recentemente ad una nuova tendenza: quella di differenziare il tipo di antisolare in base alle problematiche della cute sulla quale deve essere applicato. È dato che la fotoesposizione determina un surplus di radicali liberi si deve ricorrere a un meccanismo che garantisca una adeguata biodisponibilità di sostanze in grado di neutralizzarli prima che ledano le molecole vitali delle cellule. Attualmente si tende quindi a considerare la fotoprotezione sistemica come un complemento necessario per fornire una protezione dal sole realmente efficace e completa.

LA FOTOPROTEZIONE È CAMBIATA

La fotoprotezione è dunque cambiata: non più un aspecifico prodotto topico che come un ombrello attenui la radiazione solare nella sua globalità, ma un selettivo strumento che agisca topicamente per intercettare le radiazioni UV più pericolose e che completi la sua opera rendendo biodisponibili, grazie alla supplementazione dietetica, quelle molecole che possono ridurre il danno prodotto dai radicali liberi.

Alla ricerca di una fotoprotezione ideale

Prof. Leonardo Celleno, Università Cattolica - Roma

Il moderno concetto di fotoprotezione si è evoluto in modo significativo negli ultimi anni; se prima il prodotto antisolare era solo un mezzo per 'bloccare' in qualche modo i raggi ultravioletti e impedire l'eritema e le scottature, oggi è un vero e proprio presidio terapeutico al quale si richiedono molte funzionalità.

Innanzitutto un moderno prodotto antisolare deve poter offrire una più ampia protezione rispetto al passato, schermando non solo gli UVB (280–320 nm), ma anche gli UVA (320–400 nm), in particolar modo nella loro frazione ritenuta più dannosa, cioè i cosiddetti UVA corti (320–340 nm). Infatti è ormai noto che molti dei danni legati al sole, quali il fotoinvecchiamento, molte fotodermatosi, la fotocarcinogenesi e la fotoimmunosoppressione, sono legati non solo agli UVB ma anche e, talora, in misura anche maggiore, proprio agli UVA che, oltretutto, rappresentano circa il 90% della radiazione solare incidente. Fino a pochi anni or sono tuttavia la valutazione dell'efficacia fotoprotettiva nei confronti degli UVA era abbastanza complessa, soprattutto considerando la mancanza di un metodo ufficiale di valutazione. Si deve a Brian Diffey, il ricercatore inglese della Dermatological Sciences University of Newcastle il superamento di tali difficoltà. Infatti Diffey ha forse più di tutti contribuito ad innovare il concetto di fotoprotezione, introducendo la cosiddetta "Lambda Critica", un parametro che deriva

dall'applicazione di un metodo spettrofotometrico per la valutazione dell'efficacia fotoprotettiva dei prodotti solari nei confronti degli UVA indipendentemente dalla valutazione del SPF.

La Lambda Critica di un prodotto antisolare è la lunghezza d'onda in corrispondenza della quale l'area della curva di assorbanza spettrale rappresenta il 90% dell'assorbanza totale. Per ogni lunghezza d'onda λ viene misurato il rapporto R definito come segue:

$$R = \frac{\int_{290 \text{ nm}}^{\lambda_c} A_\lambda d\lambda}{\int_{290 \text{ nm}}^{400 \text{ nm}} A_\lambda d\lambda}$$

La lunghezza d'onda critica, λ_c , è il valore di λ per cui risulta $R = 0,9$.

La protezione UVA misurata è basata esclusivamente sull'ampiezza dello spettro di assorbanza e dipende unicamente dal coefficiente di estinzione dei filtri solari.

Il livello di protezione UVA è dato dal valore della λ_c secondo la seguente definizione:

Se $\lambda_c > 370 \text{ nm}$ il prodotto offre una protezione ad ampio spettro

Per comprendere quanto sia ritenuto attendibile e importante questo parametro vale la pena di ricordare che l'FDA (Food and Drug Administration l'organismo statunitense di controllo) accetta provvisoriamente (in attesa della definizione di un metodo ufficiale) che un prodotto dichiarato una protezione verso l'UVA solo se dimostra di possedere una $\lambda_c > 360\text{nm}$.

La determinazione del rapporto tra l'assorbanza UVA e l'assorbanza UVB è anch'esso, come la λ_c critica, un parametro in buona misura indipendente dal valore di SPF che fornisce una chiara indicazione sull'efficacia protettiva del prodotto solare nei confronti dei raggi UVA (320-400). Rappresenta inoltre un indice del bilanciamento protettivo della formulazione cosmetica e quindi dei rapporti di concentrazione ed efficienza dei filtri solari fisici e organici nell'intero spettro. Una uniforme protezione nei confronti degli UVA e degli UVB è perciò il requisito minimo e irrinunciabile che un prodotto antisolare efficace deve oggi possedere.

Attualmente esistono prove sempre più chiare e numerose che l'utilizzo corretto e continuo di prodotti antisolari ad **ampio spettro** sia realmente protettivo verso i principali danni del sole, e quindi nei confronti del foto invecchiamento, delle cheratosi attiniche, dei carcinomi spinocellulari, e prova ancora più recente, del melanoma. Un buon fotoprotettore moderno deve, in estrema sintesi, garantire la sua efficacia sia contro gli UVB secondo il metodo Internazionale per l'SPF che contro gli UVA avendo una **lambda critica > 370**.

Se questo permette al prodotto di assolvere egregiamente il compito di fotoprotettore non esaurisce le possibilità. Infatti bisogna inol-

tre considerare che, in un prodotto fotoprotettore topico, è possibile oggi anche aggiungere sostanze funzionali diverse da filtri e schermi, ad esempio quelle che appartengono essenzialmente alla grande famiglia degli 'antiossidanti', cioè composti in grado di neutralizzare o indebolire gli effetti dannosi dei radicali dell'ossigeno (ma non solo) sulle varie componenti cellulari.

Tra le prime sostanze utilizzate per arricchire i prodotti antisolari ricordiamo la vitamina E e la vitamina C, ma accanto ad esse sono state di volta in volta introdotte diverse molecole. Tale utilizzo di antiossidanti topici non sempre è stato condotto basandosi sulle reali proprietà di queste molecole di esplicitare il loro potenziale antiradicalico "*in vivo*" quando inserite in un prodotto anti solare, ma spesso si è traslata la funzionalità propria di una molecola, normalmente inserita in un sistema biologico complesso, applicandola, in maniera del tutto teorica, a quanto ipotizzabile che accada quando questa venga posta a contatto con la pelle. È invece oggi possibile verificare la funzionalità di una molecola antiossidante quando estrapolata dal sistema biologico cui appartiene e valutarla anche a seconda dello stimolo utilizzato per produrre la formazione di radicali liberi scegliendo, ad esempio, gli stessi UV quali agenti ossidanti.

Ancora più recentemente assistiamo ad una ulteriore nuova tendenza: quella di differenziare il tipo di antisolare in base alle problematiche della cute sulla quale deve essere applicato.

Infatti molto spesso prescriviamo fotoprotettori a chi non deve prendere sole soffrendo di dermatosi che non si giovano dell'irraggia-

mento solare o le cui terapie non sono compatibili con la fotoesposizione.

Nascono così solari 'dedicati' a pazienti con l'acne o con la rosacea, che provvederanno, oltre che ad una efficace fotoprotezione, al mantenimento di un certo effetto coadiuvante terapeutico grazie a sostanze funzionali specifiche come ad esempio il rusco con attività antinfiammatorie e vasocostrittrici **nella rosacea**, agendo quindi da vaso-protettore, o l'acido laurico, ad attività antimicrobica per l'acne, senza indurre alcuna citotossicità nei sebociti.

È inoltre da rilevare che accanto ad attivi specifici per le più comuni dermatosi è anche possibile agire, grazie alle più recenti acquisizioni scientifiche, sul sistema filtrante di un fotoprotettore topico in modo da non schermare una parte dello spettro per consentire ad una parte dell'UV di esplicare funzioni biologiche utili.

Ad esempio è possibile utilizzare un sistema filtrante discriminante in grado di schermare UVA e UVB, ma di "lasciare passare" una significativa porzione della cosiddetta Blue Light (compresa tra 407 e 420nm) ad azione benefica per il paziente acneico poiché numerosi studi scientifici ne hanno dimostrato l'efficacia inibente sulla proliferazione del *P.Acnes*.

Il lungo percorso della fotoprotezione topica, iniziato già decenni or sono, sembra oggi aver raggiunto uno sviluppo se non ancora definitivo, sicuramente molto avanzato che, soprattutto, ci permette di disporre di uno strumento sicuro per evitare i principali effetti negativi della fotoesposizione. Tuttavia, se pure ottimizzata, la fotoprotezione topica non è sufficiente a vincere la continua batta-

glia che quotidianamente avviene fra cute e radiazione solare.

La produzione di radicali liberi (RL), causata già dai tanti comuni processi intrinseci dell'organismo e da altre patologie indipendenti dal sole, aumenta comunque per l'esposizione alla luce ultravioletta. L'eccesso di formazione di RL si traduce in elastosi solare e fotoinvecchiamento, in fotocarcinogenesi, in fotoallergie e molti altri processi tutti legati all'interazione sole-cute con danno cellulare mediato dall'azione dei radicali liberi, soprattutto incentrati sull'ossigeno, come l'ossigeno singoletto, l'anione superossido e il radicale perossile.

La fotoprotezione topica agisce principalmente come "riduttore" della loro formazione, ma non può impedirne completamente la formazione, perché è oggi ancora molto difficile tecnicamente evitare completamente che gli UV, come qualsiasi altra radiazione elettromagnetica in grado di determinare stati di eccitamento molecolare, raggiungano almeno in parte la cute determinando la formazione dei RL. Anche altri motivi semplici, come la difficoltà di applicazione del fotoprotettore in maniera corretta e continua, impediscono alla fotoprotezione topica di rendere la sua massima efficacia. Quindi, anche se i prodotti antisolari diventano sempre più efficaci e, talora, comprendono anche antiossidanti topici utilissimi ma non esaustivi, i RL, sebbene in misura ridotta, continuano a danneggiare la nostra pelle.

È ovvio allora che, quando la fotoesposizione determini un surplus di formazione di RL, si debba ricorrere a un meccanismo che garantisca una adeguata biodisponibilità di sostanze in

grado di neutralizzarli prima che questi ledano le molecole vitali delle cellule.

È stato quindi naturale pensare che la somministrazione di antiossidanti assunti per via sistemica potesse contrastare in qualche modo il danno attinico, e si è delineata così una nuova linea di sviluppo della fotoprotezione, accanto a quella classica topica: la fotoprotezione 'sistemica'.

Anche in questo settore è stato compiuto un buon percorso di sviluppo e, sia la conoscenza dei meccanismi d'azione coinvolti, che delle caratteristiche specifiche delle sostanze utilizzate, consentono oggi un impiego più razionale degli antiossidanti.

Se all'inizio questo tipo di fotoprotezione era stata pensata esclusivamente per pazienti con malattie cutanee foto-indotte o comunque foto-relate (fotodermatosi, lupus, porfirie, etc.), attualmente si tende a considerare la fotoprotezione sistemica come un complemento necessario per fornire una protezione dal sole realmente efficace e completa.

I foto protettori 'orali' sono costituiti essenzialmente da una miscela di sostanze, perlopiù di origine vegetale, dotate di attività genericamente definita 'antiossidante'; il razionale del loro utilizzo è perciò da ricercare nell'ottica di una protezione cellulare, in particolare del DNA dei cheratinociti, target specifico dei radicali liberi, in occasione di un aumentato stress ossidativo come avviene durante la fotoesposizione.

Attualmente, gli agenti antiossidanti più utilizzati e che hanno dimostrato maggiore validità di impiego sono il beta-carotene, la luteina, il **licopene**, l'acido ascorbico, l'**acido ferulico**, l'alfa-tocoferolo (o vitamina E), gli

acidi grassi poli-insaturi, il coenzima Q10, il **resveratrolo**, la nicotinammide, isoflavonoidi come la **genisteina**, i **polifenoli del tè verde** e del *Polipodium Leucotomos*.

Alcune tra le molecole più utilizzate sono le seguenti:

L'acido ferulico è un composto fenolico presente nel riso ma anche in vari frutti e vegetali (banana, cedro, melanzane, broccoli...), con la potenzialità principale di neutralizzare i radicali liberi attraverso un'azione di 'scavenger'. La sua attività **antiossidante** si traduce in una efficace protezione di strutture cellulari fondamentali come il DNA, le proteine e i lipidi, ma anche in una riduzione di alcuni mediatori chimici chiave dell'infiammazione come PG E2 e TNF alfa. (*Srinivasan M et al. Ferulic acid: therapeutic potential through its antioxidant property, J Clin Biochem Nutr 2007, 40 (2): 92-100*)

I **polifenoli** sono una vasta famiglia di estratti vegetali presenti ampiamente in frutta, vegetali, fiori, bacche e semi; le più comuni fonti alimentari sono la cipolla (flavoni), il cacao e l'uva (proantocianidine), il tè, le mele, il vino rosso (flavoni e catechine), la soia (isoflavoni). Complessivamente i polifenoli possiedono proprietà antinfiammatorie, immunomodulatorie e antiossidanti, e costituiscono anche gli agenti 'preventivi' più promettenti, anche per il cancro.

I polifenoli estratti dal tè verde sono principalmente epicatechine, epigallocatechine, EGCG (epigallocatechin-3-gallate); questa ultima sembra essere la molecola più efficace.

(Joi A Nichols and Santosh K Katiyar, *Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms*, *Arch Dermatol Res*. 2010 March; 302 (2): 71)

L'assunzione orale dei **polifenoli del tè verde**, oltre all'azione preventiva sulla carcinogenesi e di inibizione della immunosoppressione e dell'infiammazione UV indotta dimostrate nei topi, è in grado di diminuire l'espressione delle metallo proteinasi nel derma, cioè degli enzimi responsabili dell'elastosi dermica osservabile nel foto invecchiamento.

(Salvador Gonzalez et al. *Current trends in Photoprotection – A new generation of oral photoprotectors*, *The open dermatology Journal*, 2011, 5, 1-9.)

Il **resveratrolo** è un composto polifenolico presente nell'uva e in altri frutti, che ha dimostrato proprietà chemio preventive per i tumori in modelli preclinici, oltre a proprietà antiossidanti e antiangiogeniche.

(Brown et al. *Repeat dose study of the cancer chemopreventive agent resveratrol in healthy volunteers: safety, pharmacokinetics and effect on the insulin-like growth factor axis*. *Cancer Res* 2010, 15; 70 (22): 9003-9011)

La **genisteina** è un isoflavone estratto dalla soia dotato di diverse attività biologiche, con effetti preventivi e terapeutici in animali e soggetti umani, in particolare su cancro di mammella e prostata, sindrome postmenopausale, osteoporosi e malattie cardiovascolari.

È classificato come fitoestrogeno, in quanto è in grado di legare i recettori per l'estrogeno, capacità che spiega i suoi effetti.

Il suo utilizzo per via orale induce una diminuzione del photoaging e della carcinogenesi UVB-indotti in modelli murini, grazie alle capacità di scavenging dei radicali liberi e di protezione soprattutto del DNA cellulare.

(Wei H, et al. *Isoflavone Genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology*, *J Nutr* 2003; 133 (11 Suppl 1):3811S-3819S)

Il **licopene** è il carotenoide più abbondante presente nei pomodori, ma è presente anche in alcuni frutti (anguria, papaya...). Esso protegge dallo stress foto ossidativo ed è uno dei più efficienti antiossidanti tra i carotenoidi naturali, grazie alle sue capacità di neutralizzare l'ossigeno singoletto e altri radicali liberi, e di stimolare la produzione di enzimi cellulari antiossidanti come superossidodismutasi, glutatione-transferasi e quinone-reduttasi. (Evans et al. *The role of phytonutrient in skin health*, *Nutrients* 2010; 2(89:903-928)

È auspicabile, che quando queste sostanze vengano impiegate in specifici prodotti, questi siano accompagnati da test e studi che ne dimostrino la reale efficacia nelle disparate condizioni d'impiego.

La fotoprotezione è dunque cambiata: non più un aspecifico prodotto topico che come un ombrello attenui la radiazione solare nella sua globalità, ma **un selettivo strumento che agisca topicamente per intercettare le radiazioni UV più pericolose e che completi la sua opera rendendo biodisponibili, grazie alla supplementazione dietetica, quelle molecole che possono ridurre il danno prodotto dai radicali liberi.**

