

Vol. XIX/XX, ©2015

Med Space

HISTORY

LA FOTOPROTEZIONE IERI, OGGI E DOMANI

L.Celleno, A.Vasselli, L.M. Tiraboschi, M.Cascinari, C.Bussoletti

OXYS
PUBLISHING



OXYS Publishing™

Copyright © 2015

Stampato in Italia

La fotoprotezione ieri, oggi e domani

L.Celleno¹, A.Vasselli¹, L.M. Tiraboschi², M.Cascinari², C.Bussoletti²

¹ Centro di biotecnologie applicate alla cosmetologia, Università Cattolica - Roma

² Centro Studi AIDECO (Associazione Italiana Dermatologia e Cosmetologia) - Roma

INTRODUZIONE

Il Sole ha da sempre avuto un ruolo fondamentale nella storia dell'uomo in quanto fonte di vita, di calore, di luce. Al tempo stesso gli esseri umani hanno sempre cercato di proteggersi dai suoi effetti nocivi. Ancora oggi le popolazioni indigene africane ricorrono alla terra e al fango per schermare la propria pelle dal Sole utilizzando così quelle sostanze minerali che ritroviamo poi in quegli schermi utilizzati da Greci, Egizi e Romani. Oggi disponiamo di formulazioni cosmetiche elaborate in grado di garantire una foto-protezione ad ampio spettro nei confronti delle radiazioni UV, fornendo al tempo stesso al consumatore un prodotto gradevole da applicare e che persino può svolgere, accanto alla foto-protezione, altre funzionalità cosmetiche come l'idratazione. L'esposizione alle radiazioni ultraviolette emesse dal Sole comporta infatti seri rischi per la salute umana.

Oggi ben conosciamo i rischi connessi con la foto-esposizione.

Gli effetti clinici sono abitualmente suddivisi in immediati e tardivi. I primi, causati dalle radiazioni ultraviolette di tipo B, sono per lo più riconducibili a ustioni ed eritemi e sono già visibili dopo poche ore dopo l'esposizione solare.

Gli effetti a lungo termine, tra cui foto-invecchiamento e cancro cutaneo, sono dovuti all'interazione con la pelle dei raggi ultravioletti sia B che A e non si manifestano subito ma insorgono a distanza di tempi più o meno lunghi e sono cumulativi nel tempo.

È perciò necessario che già nell'età giovanile si attui una corretta foto-protezione e si metta in campo un'adeguata informazione da parte del medico per i suoi pazienti scegliendo per loro, a seconda delle caratteristiche personali (fototipo) un adeguato regime di foto-protezione che non comprenda soltanto il prodotto topico ma anche un'integrazione alimentare con antiossidanti e, non ultimo, un corretto stile di vita quando ci si espone al Sole.

L'evoluzione dei prodotti di protezione anti-solare è stata davvero notevole negli ultimi anni e oggi in Europa il Sun Protection Factor (SPF) e l'UVA-Protection Factor (UVA-PF) vengono riportati sull'etichetta di questi prodotti per indicare rispettivamente la protezione verso i raggi UVA ed UVB. Tuttavia ancora oggi molti processi connessi alla foto-esposizione e i meccanismi implicati nei danni che questa causa devono essere ancora chiariti, così come numerosi aspetti regolatori e di standardizzazione delle metodiche di determinazioni di efficacia per questa categoria di prodotti cosmetici.

IERI

IL SOLE E LA FOTOPROTEZIONE

RAPPORTO TRA UOMO E SOLE

Stabilire esattamente quando l'uomo abbia iniziato a interrogarsi sul Sole è oggettivamente impossibile, ma le molteplici testimonianze che ad oggi ci sono pervenute sono in grado di mostrarci come l'uomo si sia sempre impegnato in contrastanti teorie circa gli effetti positivi o negativi dell'esposizione solare (tabella 1).

Tabella 1. Rischi e benefici del Sole

RISCHI
Eritemi, Reazioni e Allergie (fotodermatosi e fotoallergie)
Invecchiamento precoce della pelle (photo-aging)
Danno da radicali liberi
Tumore cutaneo (melanoma e altri tumori cutanei)
BENEFICI
Sintesi di vitamina D
Miglioramento di alcune patologie cutanee (psoriasi)
Stimolazione della circolazione e del metabolismo
Effetto benefico sull'umore

Solo quando l'uomo è diventato ormai simile all'uomo moderno, si è pienamente compreso come la foto-esposizione sia la responsabile dell'abbronzatura ed in molte civiltà ormai era noto che il Sole aveva effetti positivi e negativi allo stesso tempo, così come poteva da un lato causare malattie della pelle ma altresì ne poteva curare altre.

Per questo nel tempo sono state man mano introdotte numerose sostanze che fungevano da primitivi foto-protettori così come ritroviamo in quei pigmenti presenti nelle terre ancora in uso nelle popolazioni indigene.

Nella società egizia era molto sentita l'esigenza di mantenere una colorazione latte della pelle in quanto standard ottimale di salute e bellezza. A tale scopo e periodo risalgono le prime testimonianze di "formulazioni cosmetiche per la protezione solare" a base di olii ed estratti naturali ancora oggi di ampio uso cosmetico.¹ Ad esempio erano soliti utilizzare l'estratto della crusca di riso (*Oryza Sativa* L.) in alcune delle loro formulazioni protettive-UV; attualmente il γ -orizanolo (principio attivo estratto dalla crusca di riso, INCI: *ORYZA SATIVA BRAN EXTRACT*), da cui si origina l'acido ferulico, è un noto componente dei prodotti solari in quanto protettivo e condizionante cutaneo, ma anche in quanto assorbente delle radiazioni UV. L'estratto di gelsomino (*Jasminum Officinale* L.) era utilizzato al fine di migliorare i danni cheratinocitari indotti dagli UV e oggi viene inserito nelle formulazioni (INCI: *JASMINUM OFFICINALE EXTRACT*) per le sue capacità idratanti, lenitive,

coprenti e condizionanti della cute. Gli egizi avevano infine scoperto che i preparati a base di estratto di Lupino (*Lupinus Albus L.*) erano ideali per il raggiungimento di un colorito cutaneo sempre più chiaro intuendone così le capacità schiarenti.

Già nel 400 a.C. gli atleti greci erano soliti cospargere il proprio corpo con una miscela di olio d'oliva e sabbia, nel tentativo di evitare i dannosi effetti del Sole ai quali erano costantemente sottoposti durante gli intensi periodi di allenamento all'aria aperta per i giochi Olimpici.

Saltando nel tempo, nel 1492, durante l'esplorazione dell'isola caraibica Hispaniola, Cristoforo Colombo riportò nei propri scritti dell'usanza degli indigeni di dipingere il proprio corpo, a volte di nero, a volte di altri colori ma soprattutto di rosso, al fine di evitare i danni del Sole. Tale manoscritto fu considerato la prima vera referenza sull'utilizzo e il beneficio degli "schermi solari". I primi coloni europei che giunsero in Nord America trovarono nelle pitture tribali di quelle popolazioni indigene le stesse abitudini che Colombo descrisse durante le sue esplorazioni dell'area dei Caraibi. Nel corso del tempo il rapporto con il Sole e con i suoi effetti è stato soggetto a mode sociali differenti e man mano che le conoscenze scientifiche evolvevano queste hanno inciso sulle abitudini sociali della foto-esposizione. Per molti secoli la credenza popolare e la moda, avevano imposto come canone di bellezza una carnagione chiara, semplicemente perché la pelle scura era stata associata a un basso rango sociale perché manifesto segno di lavoro all'aria aperta.

Questa convinzione cambiò radicalmente a ridosso della Rivoluzione Industriale, quando la popolazione più nobile e fortunata aveva a disposizione più tempo libero per lo svago da trascorrere all'aria aperta, mentre chi lavorava difficilmente aveva il tempo di prendere il Sole. Di conseguenza l'esposizione solare e l'abbronzatura divennero fattori socialmente rilevanti,

desiderabili, convenzionali e alla moda.

Finalmente, all'inizio del '900 assistiamo alla consacrazione dell'interesse per il Sole e dei risultati raggiunti dagli scienziati che del Sole si occupavano; nel 1903 il premio Nobel fu assegnato a Niels Finsen, ricercatore che chiarì gli effetti benefici delle radiazioni UV artificiali nel trattamento della tubercolosi cutanea. Contemporaneamente altri scienziati, dimostrarono gli effetti positivi della luce solare contro il rachitismo e i suoi benefici sulle infezioni della pelle.

INTERESSE SCIENTIFICO PER LA RADIAZIONE SOLARE

Fino al XVII secolo la radiazione solare era concepita solamente nella sua interezza senza distinzione nelle varie gamme di lunghezza d'onda che la compongono. Fu Isaac Newton che utilizzando un prisma triangolare, e facendo attraversare quest'ultimo dai raggi solari osservò che la luce era in realtà composta da una miscela di sette colori, analoghi ai colori dell'arcobaleno. Questo aprì la strada alla comprensione che la radiazione solare non era omogenea ma fatta di lunghezze d'onda diverse.

Nel 1801 un fisico tedesco, Johann Wilhelm Ritter basandosi su un esperimento condotto anni prima da William Herschel, espose delle cartine imbevute di cloruro d'argento, sostanza fotosensibile, sotto lo spettro colorato prodotto da un prisma di vetro. Notando però che la parte viola dello spettro provocava alle cartine solo dei cambiamenti lievi, decise di posizionarle nella zona appena oltre la parte viola, regione in cui la luce solare non era visibile. Il fisico tedesco osservò che in questa zona la cartina si scurì molto velocemente.

L'esperimento di Ritter dimostrò che, prima del violetto esisteva una forma di luce invisibile che denominò "raggi disossidanti" per sottolinearne la reattività chimica e oggi co-

nosciuti come radiazioni ultraviolette.

Questa scoperta rappresenta un passo fondamentale nella storia della foto-protezione soprattutto quando, col passare del tempo, gli effetti dannosi delle radiazioni ultraviolette divennero noti e soprattutto quando si scoprì che la causa dell'insorgenza delle scottature solari non era da attribuirsi al calore del Sole come si pensava allora, bensì a all'interazione delle radiazioni UV con la pelle. A scoprirne la correlazione furono nel XX secolo Karl Hausser e Wilhelm Vahle che dimostrano come tali effetti erano dovuti alla lunghezza d'onda associata alle radiazioni ultraviolette, in particolare quella compresa tra 280-320 nm e che la pelle dunque poteva essere protetta "filtrando" queste lunghezze d'onda specifiche.

Nel 1932 a Copenaghen, in Danimarca, William Coblentz, fisico americano, propose di suddividere la radiazione ultravioletta del Sole in tre regioni spettrali: UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm), e UVC, (280 nm).²

Questa scoperta diede il via a un interesse sempre maggiore nei confronti della protezione solare, che portò alla formulazione, nel 1930, della prima crema specificamente progettata per curare le scottature solari sulla pelle. Questa fu realizzata ad opera di un chimico australiano, Milton Blake. Il prodotto, un'emulsione contenente benzil salicilato e benzil cinnamato, fu messa in commercio negli Stati Uniti ma il suo consumo fu molto limitato.¹

Col passare degli anni cominciò a diffondersi sempre più la consapevolezza che l'interazione dei raggi ultravioletti con la pelle poteva dar luogo a conseguenze pericolose e con essa crebbe il consumo di prodotti solari per la foto-protezione.

Fino all'inizio degli anni '80 i solari erano progettati per filtrare solo i livelli eccessivi di UVB allora ritenuti gli unici pericolosi per la pelle. In quel periodo si chiarì anche che il dosaggio cumulativo della radiazione UVB,

anche se assorbita in dose sub-eritematogena, costituiva un rischio elevato per l'iniziazione, la promozione e la progressione del cancro cutaneo, soprattutto degli epitelomi. I dati che si andavano ad accumulare nel tempo dimostravano che le creme solari allora disponibili aiutavano sì a evitare gli effetti dannosi degli UVB, ma non erano sufficientemente in grado di filtrare con sicurezza gli effetti dannosi a lungo termine di questa gamma di radiazioni e che, soprattutto, non riuscivano a impedire danni che evidentemente venivano indotti dalle altre radiazioni presenti nei raggi solari.

Tutto ciò era dovuto da un lato al valore basso di SPF che questi prodotti avevano e dall'altro che praticamente non erano in grado di filtrare le radiazioni ultraviolette di tipo A.

Le radiazioni UVA, sino ad allora trascurate, perché non ritenute responsabili dei danni foto-indotti, si sono rivelate allora essere implicate anch'esse nell'insorgenza del cancro cutaneo e soprattutto del foto-invecchiamento. Inoltre in epoca ancora più recente il ruolo degli UVA nella foto-carcinogenesi soprattutto per i tumori non epiteliali (melanoma) si è andato sempre più delineando fino alla moderna concezione che UVA e UVB entrambi interagiscono nei processi di foto-carcinogenesi. È importante sottolineare come i primi importanti filtri per la protezione contro gli UVA vennero introdotti definitivamente soltanto negli anni 90, come il Parsol 1789 (Butyl Methoxydibenzoylmethane), l'ossido di zinco e il biossido di titanio che sono ancora oggi in uso.¹

OGGI

IL SOLE E LA FOTOPROTEZIONE

PRINCIPI DI FOTOBIOLOGIA

La fotobiologia è una scienza moderna che studia l'interazione tra le radiazioni elettromagnetiche comprese dall'Ultravioletto all'Infrarosso e gli organismi viventi, interessandosi nello specifico dei rispettivi effetti biologici che ne derivano.

Il Sole emette infatti radiazioni elettromagnetiche a diversa lunghezza d'onda: lo spettro solare al suolo è composto prevalentemente da radiazioni di lunghezza d'onda compresa fra 260 e 3000 nanometri (nm), ovvero gli ultravioletti (260-400 nm), la luce visibile (400-780 nm), e una parte dell'infrarosso (780-3000 nm).

Quantità e tipo di radiazione che raggiungono su determinata area terrestre e in uno specifico momento sono determinate da diversi fattori quali: latitudine, ora, stagione, altitudine, condizioni atmosferiche, inquinamento, spessore dello strato di ozono. L'intensità della luce solare è in funzione dell'altezza del Sole all'orizzonte e in relazione alla distanza fra Sole e terra.³

Di maggiore interesse dermatologico sono le radiazioni ultraviolette (UV), ovvero radiazioni elettromagnetiche non ionizzanti a elevato livello energetico e biologicamente molto attive e classificabili in UVC (200-290 nm), UVB (290-320 nm) e UVA (UVA2: 320-340 nm e UVA1: 340-400 nm).³⁻⁴

I raggi UVC con lunghezza d'onda compresa tra 100 e 200 nm, non hanno effetti sulla pelle

poiché bloccati a livello della troposfera terrestre, ma possono risultare dannosi quando emessi da sorgenti artificiali.

Il problema inerente a questi raggi è insorto negli ultimi anni a causa del progressivo ridursi dello strato d'ozono atmosferico.⁵⁻⁶

Gli UVB invece inducono le più comuni reazioni fotobiologiche nella cute, svolgono azione eritematogena, non trapassano il vetro e sono quasi totalmente assorbiti dallo strato corneo.⁷

L'abbronzatura tardiva è un'importante reazione di difesa della cute nei confronti dell'esposizione a UVB, coinvolge nuova sintesi melaninica ed è rivolta principalmente a ridurre l'insorgenza di eritemi e scottature; purtroppo, studi recenti non hanno mostrato un suo significativo effetto protettivo nei confronti del cancro cutaneo UV-indotto.⁸

Gli UVA sono invece radiazioni definite anche "black light" in quanto hanno una lunghezza d'onda vicina al violetto della luce visibile, sono in grado di trapassare il vetro e raggiungere il derma profondo. In passato, l'attenzione è stata focalizzata soprattutto sugli UVB, in quanto responsabili di eritema immediato, di ustioni solari e imputati nella genesi del melanoma. Attualmente l'attenzione si è spostata invece sugli UVA e in particolare modo sugli UVA1 che, pur essendo meno energetici, sono in grado di raggiungere il derma papillare⁵ (tabella 2).

Tabella 2. Caratteristiche UVA e UVB

	UVA	UVB
Lunghezza d'onda (λ)	UVA 1: 340-400 nm UVA 2: 320-340 nm	290-320 nm
Energia	↓energia ↑penetrazione	↑energia ↓penetrazione
Penetrazione cutanea	UVA 2: derma superficiale UVA 1: derma papillare	Epidermide
Caratteristiche	Pigmentazione immediata (maturano la melanina preesistente)	Pigmentazione progressiva (stimolano la produzione di nuova melanina)
	Responsabili di: -Fotoinvecchiamento -Fotoallergie -Fotodermatiti -Fotossicità -Fotoimmunosoppressione	Responsabili di: -Scottature -Eritema
	Coinvolgimento nei processi neoplastici	Insorgenza di neoplasie

La radiazione solare è in grado di penetrare nella cute in maniera inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda. La cheratina dello strato corneo è in grado di assorbire buona parte delle radiazioni UVB, attraverso i propri gruppi -SH e i gruppi -SS, dando avvio ad un processo che porterà ad una ipercheratosi protettiva.

Oltre alla cheratina esistono specifici cromofori endogeni (acidi nucleici, lipidi, caroteni, melanina etc.) capaci di assorbire gli UV. Alcuni di essi sono sospettati di svolgere un ruolo nella genesi foto-indotta di ossigeno singoletto in seguito all'assorbimento di radiazioni UVA; questi sono riboflavina e i suoi derivati (Flavina mononucleotide - FMN e Flavin adenina dinucleotide - FAD), la Nicotinammide adenina dinucleotide fosfato - NADPH, le porfirine, la bilirubina, il retinale, l'acido urocanico.⁹

I fotoni degli UV sono in grado di modificare la struttura chimica del cromoforo dal quale sono stati assorbiti attraverso dei processi fotochimici lesivi diretti (anaerobici) o indiretti (aerobici o ossidativi).

Le reazioni lesive dirette anaerobiche, richiedendo un'elevata energia fotonica, sono attribuibili perlopiù agli UVB e solo in minor misura dagli UVA.⁵ Gli UVB, così come gli UVA, sono però in grado di innescare processi aerobici attraverso la produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) come l'ossigeno singoletto (¹O₂), l'anione superossido e il perossido di idrogeno che a loro volta interagiscono con le molecole circostanti.

Le radiazioni ultraviolette, contribuiscono dunque alla produzione di ROS.¹⁰

Le radiazioni UVB stimolano la produzione di O₂^{•-} attraverso l'attivazione dell'enzima NADPH ossidasi e le reazioni della catena respiratoria, mentre i raggi UVA producono ¹O₂ attraverso reazioni foto-indotte con cromofori come riboflavina e porfirina, presenti sulla pelle. Il cromoforo eccitato reagisce con ossigeno portandolo al suo stato di singoletto.¹¹

I ROS prodotti saranno poi responsabili dell'attivazione del processo di perossidazione lipidica da cui derivano prodotti tossici come idroperossidi, aldeidi ed epossidi, in grado di danneggiare

il DNA e causare alterazioni nell'organizzazione strutturale delle membrane.¹²

A seconda del tipo e della quantità, entrambi i danni (diretti o indiretti) possono indurre processi necrotici o apoptotici e modulare la sintesi e il rilascio di mediatori chimici pro-infiammatori o anti-infiammatori quali istamina, prostaglandina D2, E2 e F2, prostaciclina e chinine e citochine come IL-6, IL-10, IL-7, IL-22, interferone (INF) α e γ e il Tumor Necrosis Factor (TNF)- α .¹³

Gli effetti più nocivi restano però quelli che coinvolgono il DNA delle cellule epidermiche attraverso un'azione sinergica di effetti negativi. Le radiazioni a maggiore livello energetico danneggiano il DNA alterandone la sequenza nucleotidica (tabella 3). Gli UVB, e in minore quantità gli UVA2, inducono la formazione di dimeri di timina adiacenti nel DNA modificando la conformazione della doppia elica. Tale distorsione può essere riparata mediante foto-riattivazione e per escissione. Gli UVA1 agiscono però attraverso un danno al sistema di riparazione del DNA, con successiva impossibilità di correzione e rispettivo accumulo di errate informazioni nella sequenza genetica tramandata al momento della divisione cellulare dalla cellula madre alla cellula figlia.

Nel tempo, l'accumularsi e l'aggravarsi di tali modificazioni genetiche potrebbe tradursi in alterazioni e trasformazioni delle caratteristiche e delle funzionalità cellulari.¹²

Tabella 3. Effetti delle radiazioni UV sulla cute

IMMEDIATI
Scottature (ustioni)
Eritemi
Melanogenesi
Sintesi della vitamina D
Azione antisettica e antibatterica
Riacutizzazione delle fotodermatosi
TARDIVI
Fotosintesi della melanina
Azione benefica su alcune patologie cutanee
Fotoinvecchiamento
Fotocarcinogenesi
Produzione ROS
Danni al DNA cellulare

Sulla base della letteratura scientifica, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (Oms) ha identificato nove malattie strettamente legate all'esposizione a radiazioni ultraviolette¹⁴ (tabella 4).

Tabella 4. Patologie riconosciute dall'Oms correlabili alle radiazioni UV

I	MELANOMA CUTANEO	Il melanoma maligno cutaneo, principale causa di morte legata ai raggi UV, è il tumore a più rapida crescita nella popolazione di pelle bianca. Nelle ultime 3 decadi, i tassi di incidenza sono aumentati di 5 volte
II	CARCINOMA SQUAMOCELLULARE DELLA PELLE (SPINALIOMA)	Tumore maligno che, rispetto al melanoma, ha un'evoluzione più lenta ed è associato a minore morbilità e mortalità
III	CARCINOMA BASOCELLULARE (BASALIOMA)	Tumore cutaneo che si sviluppa prevalentemente in età avanzata e si diffonde lentamente e localmente, con prognosi più favorevole dello squamocellulare
IV	CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CORNEA O DELLA CONGIUNTIVA	Raro tumore oculare
V	CARCINOMA SQUAMOSO DELLA CORNEA O DELLA CHERATOSI	Alterazioni superficiali della pelle, spesso multiple, legate al fotodanneggiamento cronico, alcune sono vere e proprie lesioni pretumorali (cheratosi attiniche)

VI	SCOTTATURE	Dai semplici eritemi solari alle ustioni, frequenti in adolescenti e giovani adulti
VII	CATARATTA CORTICALE	Degenerazione del cristallino, che diventa sempre più opaco fino a compromettere la vista e che, in certi casi, può portare anche alla cecità
VIII	PTERIGIO	Inspessimento della congiuntiva che porta a opacizzazione della cornea o a una limitazione dei movimenti oculari
IX	RIATTIVAZIONE DELL'HERPES LABIALE	A causa dell'immunosoppressione indotta dall'eccesso di UV

Recenti studi fotobiologici hanno inoltre mostrato una possibile correlazione con la fotocarcinogenesi, oltre che al fotoinvecchiamento, alla fotoimmunosoppressione e ai fenomeni di fototossicità e fotoallergia.¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸

In realtà oggi si ammette la possibilità di un'interazione sinergica tra UVA e UVB, nonché un ruolo degli infrarossi e persino della radiazione visibile.⁵⁻¹⁹⁻²⁰⁻²¹⁻²²

Per tali ragioni la fotoprotezione moderna deve coprire ad ampio spettro la radiazione UV, sia nella sua porzione B che in quella di tipo di A, che più recentemente ha dimostrato il suo pericoloso e dannoso potenziale. Inoltre attualmente un'importante sfida della cosmetologia moderna è rappresentata dalla capacità dei prodotti di protezione solare nella loro veste di "antiaging", sia come prevenzione diretta nei confronti del danno fotoindotto, sia come prevenzione indiretta nei confronti della formazione di radicali liberi e dunque di controllo di uno dei maggiori fattori coinvolti nell'invecchiamento cutaneo.²³

ASPETTI CLINICI DELL'INVECCHIAMENTO FOTOINDOTTO

La clinica dell'invecchiamento fotoindotto (photoaging, dermatoeliosi, elioderma) è ben nota e riscontrabile a livello delle zone maggiormente fotoesposte.

L'aspetto più caratteristico della cute foto-invecchiata è l'elastosi, ovvero una condizione cutanea per cui la pelle appare con una trama cutanea grossolana, rugosa e spessi di colo-

re giallastro, come la condizione denominata "pelle citrina di Milian"; la pelle appare lassa, cedevole ed è percorsa da rughe e solchi profondi.

È una degenerazione del tessuto connettivo dermico, determinata soprattutto da eccessiva esposizione solare; quest'ultima determina danni alle fibre di sostegno (fibre collagene ed elastiche). Si manifesta con assottigliamento cutaneo, perdita di elasticità, aumento della rugosità, secchezza e ingiallimento della pelle.

Spesso all'elastosi si aggiungono teleangectasie e irregolarità pigmentarie (ipo ed ipercromie), che configurano un aspetto disomogeneo. L'esatta natura di queste lesioni iperpigmentate piane spesso è difficilmente determinabile in base ai soli dati clinici; si può trattare di un eccesso di melanina in cheratinociti normali (ipermelanosi) o displastici (efelidi, lentigo senili, cheratosi seborroiche e attiniche pigmentate) o può trattarsi di una proliferazione melanocitaria (ipermelanocitosi), come avviene nella lentigo simplex, ma anche nella lentigo maligna in fase d'esordio. Le manifestazioni cutanee dell'invecchiamento sono completate dalle cheratosi attiniche e dai carcinomi baso e spinocellulari. Talvolta alcune manifestazioni sono predominanti e configurano quadri clinici particolari quali: rughe, cutis rhomboidalis nuche, milium colloide dell'adulto, elastoidosi nodulare a cisti e comedoni di Favre e Racouchot, porpora senile di Bateman, pseudocicatrici stellate di Colomb, angiomi senili o angiomi rubino e laghi venosi senili²⁴ (tabella 5).

Tabella 5. Manifestazioni cliniche dell'invecchiamento cutaneo

XEROSI		
PRURITO		
RUGHE		
ELASTOSI		
Pelle citrina	Elastoma diffuso	Cutis rhomboidalis nuche
Elastoidosi a cisti e comedoni	Pseudomilium colloide dell'adulto	Erythrosis interfollicularis colli
FIBROELASTOSI		
Papulosi fibroelastolitica del collo		
FRAGILITÀ		
Pseudocicatrici stellate		Porpora senile
COMPROMISSIONE VASCOLARE		
Angiomi senili	Teleangectasie	Laghi venosi
PROLIFERAZIONI EPIDERMICHE E ANNESSIALI		
Cheratosi attiniche	Cheratosi seborroiche	Adenomi sebacei
LESIONI PIGMENTARIE		
Efelidi	Lentigo senile	Lentigo maligna all'esordio
Cheratosi attiniche pigmentate	Depigmentazioni focali	Ipomelanosi guttata

EPIDEMIOLOGIA TUMORI CUTANEI

Accanto ai processi di fotoinvecchiamento, un campo di ampio interesse dermatologico con notevole rilevanza a livello dell'opinione pubblica è la relazione tra la radiazione solare e l'induzione di tumori cutanei.

Un ruolo patogenetico o induttivo delle radiazioni ultraviolette nella fotocarcinogenesi è chiaramente dimostrato in base ad argomentazioni di carattere clinico ed epidemiologico.

Melanoma e NonMelanomaSkinCancer (NMSC: Carcinoma basocellulare e squamocellulare) sono i tipi di cancro più comune nei soggetti di pelle bianca.²⁵ L'incidenza annua globale è stimata in un range tra i 2 e i 3 mi-

lioni di casi per i NMSC, e i 132.000 casi per i melanomi.

Entrambi i tipi di tumore mostrano un tasso di incidenza in aumento ma un tasso di mortalità stabile (per il melanoma) o in calo (per i NMSC).

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite che al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) ed anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale).

Studi epidemiologici hanno infatti confermato l'ipotesi che la maggioranza dei casi di melanoma sono causati, almeno in parte, dall'eccessiva esposizione al Sole. A differenza dei NMSC, legati a una esposizione cronica cu-

mulativa, lo sviluppo del melanoma sembra per lo più correlato ad una esposizione di tipo intenso e intermittente.

Altro fattore di rischio è rappresentato dal numero di ustioni solari (danno acuto da esposizione a fonti naturali o artificiali di UV) e dalla quantità totale di esposizione agli UV nel corso della vita. Quest'ultima sembra essere particolarmente legata allo sviluppo di melanomi nella regione di testa e collo, mentre le lesioni del tronco appaiono più legate al numero di nevi presenti nel soggetto.²⁶

Il NMSC è in assoluto il tipo di cancro più comune negli individui di pelle bianca, con un'incidenza in aumento in tutto il mondo. Vista la sua diffusione, è un problema in crescita per i servizi di assistenza sanitaria, e causa una significativa morbidità.

L'aumento dei tassi di incidenza sono probabilmente dovuti a una combinazione di vari fattori, come l'aumento dell'esposizione solare e a luce UV, ma anche crescita di attività all'aperto, cambiamenti nello stile dell'abbigliamento, aumentata longevità, deplezione dell'ozono nell'atmosfera, fattori genetici e, in alcuni casi, immunosoppressione.²⁵⁻²⁶⁻²⁷

Un'esposizione intensiva ai raggi UV nell'infanzia e nell'adolescenza è stata tirata in causa per lo sviluppo del carcinoma basocellulare, mentre per l'eziologia del carcinoma squamocellulare è considerata più rischiosa un'esposizione cronica ai raggi UV nelle prime decadi di vita.²⁵⁻²⁶

FOTOCARCINOGENESI

Ovviamente il primo fattore costituzionale di rischio è rappresentato dal fototipo cutaneo poiché un basso quantitativo di eumelanina protettiva si traduce in un relativo incremento di rischio potenzialmente correlato a fenomeni di cancerogenesi.²⁸

È stato mostrato che i radicali liberi possono derivare anche dalla fotoeccitazione delle me-

lanine: è noto che queste si presentano, nella cute, in differenti configurazioni. L'eumelanina protegge la cute dall'aggressione degli UV, agendo da schermo contro la penetrazione delle radiazioni e come scavenger delle specie radicaliche. Le feomelanine invece, caratteristiche dei soggetti con fototipo I-II, sono meno efficienti nel neutralizzare i ROS e inoltre degradandosi per azione degli UV, possono esse stesse rilasciare radicale superossido.²⁹⁻³⁰

Il picco di assorbimento del DNA verso le radiazioni UV è massimizzato nel range di lunghezza d'onda degli UVB, i quali hanno sufficiente energia per lesionare pirimidine adiacenti con successiva formazione di fotoprodotto in grado di bloccare la RNA-polimerasi e la DNA-polimerasi.

I dimeri di pirimidina si formano tra residui adiacenti (dimeri di timina, dimeri di citosina o dimeri di timina-citosina). Essi sono all'origine delle mutazioni nel DNA. Gli UVB portano infatti all'apertura del doppio legame tra pirimidine che, se adiacenti, formano un anello stabile ovvero il dimero pirimidina ciclobutano (CPD) oppure la pirimidina 6-4 pirimidone. Le lesioni del DNA vengono normalmente riparate dal sistema NER (Nucleotide Excision Repair) tramite il "taglio" della sezione di DNA lesionata che viene riparata con DNA normale; se tale sistema fallisce le mutazioni persisteranno nelle successive divisioni cellulari.

In caso di fallimento del NER, il blocco dell'RNA-polimerasi II da parte del fotoprodotto induce la formazione di p53 (conosciuta come proteina tumorale 53) che porta alla apoptosi.⁵ Tale tipologia di mutazione viene spesso riconosciuta quale UVB-specifica anche se recenti evidenze stanno mostrando un possibile coinvolgimento della radiazione UVA. Gli UVB, tanto quanto gli UVA possono inoltre causare danni indiretti al DNA attraverso l'induzione di stress ossidativo studiato mediante l'analisi dell'8-OHdG (8-idrossi-2'-deossiguanosina), sottoprodotto di ossidazione della deossiguanosina.³¹

Se tutto ciò rappresenta le tappe principali del processo della fotocarcinogenesi, la conoscenza dei meccanismi patogenetici coinvolti in questo processo si va di giorno in giorno arricchendo di nuovi e importanti dati che vengono pubblicati sulle riviste specifiche di fotobiologia a cui rimandiamo per un'informazione più completa.

PRODOTTI SOLARI

Dal punto di vista legislativo in Europa, per prodotto solare si intende un qualsiasi preparato (quale crema, olio, gel, spray) destinato a essere posto in contatto con la pelle umana, al fine esclusivo o principale di proteggerla dai raggi UV assorbendoli, disperdendoli o mediante rifrazione. La scelta del prodotto solare per ogni individuo, in commercio, è ampia: creme, lozioni, latti, oli, gel, spray, che possono essere utilizzati per il viso e per il corpo. Se la protezione solare è essenziale per gli adulti, ancora di più è necessaria per la delicata pelle dei neonati, che non dovrebbero essere esposti al sole almeno per i primi mesi di vita, e dei bambini, oltre che della particolare cute adolescenziale.

Il prodotto per la protezione solare è un cosmetico in continua evoluzione che riveste un ruolo di grande importanza poiché rappresenta uno strumento sicuro nei confronti del foto-danneggiamento cutaneo. In tale ottica appare chiaro l'importante ruolo che svolgono i prodotti di protezione solare che, inseriti in Europa nella categoria merceologica dei cosmetici, nel corso degli anni si sono evoluti. Tali sviluppi risiedono sia nella parte formulativa, sia riguardo al loro aspetto di efficacia "selettiva" di azione filtrante o schermante nei confronti della radiazione UV, sia nei confronti della più ampia scelta di linee e prodotti in base al tipo di pelle.

La foto-dermatologia ha evidenziato sempre più conoscenze e aggiornamenti sul ruolo

svolto dalla radiazione solare e soprattutto dalla sua componente ultravioletta, nell'indurre non solo effetti acuti e facilmente osservabili, ma anche effetti negativi a lunga distanza.

Di conseguenza i progressi della moderna cosmetologia sono volti all'ottenimento di un protettivo solare cosmeticamente gradevole (caratteristiche organolettiche qualitative), in grado di garantire allo stesso tempo una fotoprotezione dalle efficaci "performances" e ad ampio spettro.

L'efficacia e la sicurezza dei cosmetici di protezione solare non si basa solo sul tipo e quantità delle molecole-filtro (chimiche o fisiche) contenute, ma sull'intera preparazione, infatti in base alla sua formulazione, a parità di filtri presenti, si può ottenere una maggiore protezione sia dai raggi UVB che UVA.

I filtri solari utilizzabili nelle formulazioni cosmetiche sono oggi regolamentati nell'allegato VI del REGOLAMENTO (EC) N° 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 30 Novembre 2009 sui prodotti cosmetici. L'elenco delle sostanze riconosciute e permesse dall'Unione Europea è riportato nell'allegato specifico e comprende 27 ingredienti. Per ciascuno di questi, vengono definiti e specificati la denominazione, la massima concentrazione utilizzabile, le limitazioni d'uso e le eventuali specifiche da riportare in etichetta.³²

La concentrazione consentita è potenzialmente maggiore per quelle sostanze con un migliore profilo tossicologico locale (scarso potenziale allergizzante e irritativo) o sistemico (scarso potenziale mutageno e/o teratogeno, scarsa tossicità su organi interni). Ovviamente tale profilo dipende dal livello di assorbimento percutaneo determinato dopo applicazione cutanea.³³⁻³⁴

Come regola generale, i filtri solari dovrebbero rimanere posizionati a livello superficiale (strato corneo dell'epidermide) e non penetrare nella struttura cutanea.³³

Le principali proprietà foto-fisiche e foto-chimiche delle sostanze protettive solari sono: lo spettro d'assorbimento, che indica l'efficienza filtrante di specifiche lunghezze d'onda, la resistenza alla foto-degradazione e altri fattori. La foto-degradazione causa un netto decremento della capacità filtrante delle molecole e la formazione di foto-prodotti potenzialmente irritanti per la pelle e dannosi, potenzialmente pericolosi per la tossicità sistemica se assorbiti per via transdermica.³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁻³⁸

Bisogna inoltre specificare che alcuni ingredienti cosmetici possono influenzare la stabilità e la solubilità delle molecole ad azione filtrante e contribuendo sostanzialmente così alla determinazione dell'efficacia, della sicurezza e foto-stabilità del prodotto finale.

Tali sostanze possono essere suddivise didatticamente in due principali categorie in base al meccanismo d'azione anti UV: schermi fisici e filtri chimici.

Gli **SCHERMI FISICI** sono particelle di metalli pesanti che oppongono un vero e proprio schermo totale alle radiazioni UV, attraverso processi di riflessione e di diffusione delle radiazioni nocive, grazie alla loro opacità (ossidi di zinco, ferro, titanio, silicio, alluminio, talco). L'ossido di zinco e il biossido di titanio sono i due schermanti fisici più utilizzati ed entrambi si presentano come polveri bianche inodore. Il biossido di titanio e l'ossido di zinco utilizzati nei prodotti solari sono spesso rivestiti con altri materiali, come il silicone, acidi grassi e altri, per favorirne la dispersione all'interno del preparato.

I **FILTRI CHIMICI** sono invece molecole in grado di assorbire in modo selettivo le radiazioni ultraviolette. I filtri chimici assorbono energia che sarà poi rilasciata sotto forma di calore o fluorescenza. Comprendono antranilati, benzofenoni, derivati della canfora, cinnamati, derivati del dibenzoilmetano e salicilati.

Va sottolineato il ruolo di altri importanti fattori che influenzano la protezione solare,

indipendentemente dal prodotto di protezione utilizzato, come ovviamente le condizioni ambientali (latitudine, altezza sul livello del mare), la durata della fotoesposizione, le caratteristiche individuali della cute (fototipo). Un prodotto solare ideale deve assorbire le radiazioni nell'intervallo UVA e UVB, deve essere innocuo, ben tollerato, possibilmente resistente all'acqua e al sudore, deve essere facile da applicare e da spalmare, deve essere fotostabile e termostabile, deve essere organoletticamente gradevole (odore, colore, consistenza...) e deve essere formulato con profumi testati e minime concentrazioni di conservanti. Al prodotto solare, al termine dell'esposizione, deve seguire, come verrà più specificatamente riportato in seguito, l'applicazione di prodotti in grado di ripristinare tutte le condizioni cutanee alterate dal Sole, come l'idratazione, la protezione, il nutrimento, oltre che il trattamento dell'eritema (sostanze decongestionanti e lenitive).

STRATEGIE ANTIOSSIDANTI NELLA PREVENZIONE DEI DANNI UV- INDOTTI

In condizioni fisiologiche il danno ROS-indotto è prevenuto dalla presenza meccanismi di difesa antiossidanti endogeni o esogeni.

Gli antiossidanti endogeni sono costituiti principalmente da enzimi (superossido dismutasi, glutatione perossidasi, catalasi) mentre gli antiossidanti esogeni possono essere suddivisi in base al loro meccanismo d'azione in tre gruppi:

- I. Antiossidanti che reagiscono direttamente con i radicali liberi trasformandoli in molecole meno reattive, neutralizzandoli (vitamina C, vitamina E, vitamina A, Carotenoidi come il Licopene e i Polifenoli come il Resveratrolo e i Polifenoli del Tè Verde)

- II. Antiossidanti che svolgono un'azione chelante nei confronti di ioni metallici come ferro e rame evitando le reazioni di Fenton (albumina, transferrina e ceruloplasmina o come il recente Synoxyl® HSS in grado di inibire anche l'azione di enzimi quale NADPH Ossidasi e Glucosio Ossidasi e di potenziare sinergicamente l'azione della Vitamina E)
- III. Minerali che rappresentano componenti strutturali di enzimi antiossidanti (rame, zinco, manganese e selenio)

Il contrasto dei danni dai effettuati dai radicali liberi è dunque caratterizzato dalla presenza di sostanze antiossidanti definite da Halliwell & Gutteridge (1989) come "sostanze che, in basse concentrazioni rispetto al substrato ossidabile, sono in grado di ritardare o inibire significativamente l'ossidazione del substrato stesso". Gli antiossidanti si possono classificare in antiossidanti primari e secondari.

Fra i primari rientrano gli enzimi che catalizzano le trasformazioni dei ROS (SOD, CAT e GPx), le molecole chelanti i metalli e le molecole in grado di agire come "scavenger" dell'ossigeno singoletto. Gli antiossidanti secondari hanno, invece, la funzione di implementare le difese antiossidanti ripristinando, per esempio, il pool dei tioli oltre ad agire di per se come "scavenger" dei radicali liberi. Fra questi si ricordano: le vitamine A e E, la vitamina C, il coenzima Q, e i polifenoli.³⁹

Gli antiossidanti non sono dotati di un'attività filtrante nei confronti delle radiazioni UV; negli ultimi anni numerosi lavori scientifici hanno dimostrato la positiva influenza degli antiossidanti nella prevenzione e nell'intervento nei danni UV-indotti.⁴⁰⁻⁴¹

Ne consegue che un uso combinato di antiossidanti per via topica e per via orale sia in grado di massimizzare l'attività dei prodotti solari.²⁴

Si è cercato di dimostrare che l'aggiunta di principi attivi antiossidanti è in grado di for-

nire notevoli possibilità di miglioramento dei prodotti per la protezione solare.⁴² È stato difatti riscontrato che la sola protezione solare non sia in grado di assicurare un'adeguata prevenzione nei confronti della produzione di ROS UVA-indotti. Uno studio ha rilevato che i protettivi solari ad ampio spettro UV sarebbero in grado di ridurre solo il 55% della produzione di ROS.⁴³

Ad oggi, le sostanze antiossidanti a uso topico e cosmetico maggiormente utilizzate nelle formulazioni solari sono atte in modo specifico idonee alla prevenzione del danno radicalico foto-indotto.

La prevenzione dei danni del Sole sulla pelle può essere infatti potenziata da agenti antiossidanti e fotoprotettivi; il trattamento di tali danni solari (durante o immediatamente dopo l'esposizione alle radiazioni UV), con principi funzionali in grado di coadiuvare la riparazione tissutale è stato ritenuto di notevole rilevanza nel primo intervento di prevenzione di fotoinvecchiamento.⁴⁴

I polifenoli in particolare 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, immunomodulatrici 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. 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 osservabili nel foto invecchiamento.

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. 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. 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.

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.⁴⁵ La formazione di radicali liberi all'interno di una formulazione cosmetica porta alla destabilizzazione dell'intero preparato. Gli antiossidanti possono dunque aiutare a superare tale problema, neutralizzando i radicali liberi UV-indotti.⁴⁶

ASPETTI LEGISLATIVI

Il Regolamento (CE) n. 1223/2009 del Parlamento europeo e del Consiglio, del 30 novembre 2009, sui prodotti cosmetici, entrato in vigore l'11 luglio 2013, sostituendo la direttiva 76/768/CEE, disciplina il settore dei prodotti cosmetici, compresi i prodotti di protezione solare definendo nell'Allegato VI i filtri autorizzati, concentrazione autorizzata, altri limiti e restrizioni.

Alcuni anni prima (nel 2006), la Commissione Europea aveva emanato una Raccomandazione (n. 2006/647/CE) relativa all'efficacia dei prodotti per la protezione solare e relative indicazioni. In questo documento vengono fornite una serie di indicazioni da seguire per usare correttamente i prodotti solari, nel tentativo di ridurre i rischi associati ad una non corretta foto-esposizione.⁴⁷

Il Regolamento dopo aver definito cosa è realmente un prodotto solare, chiarisce i significati della terminologia scientifica e le caratteristiche fotobiologiche e foto-fisiche dei filtri solari utilizzabili al fine cosmetico.

Nella sezione 2, dedicata alla protezione dai raggi ultravioletti, alle precauzioni d'impiego e alle istruzioni per l'uso dei prodotti solari, vengono riportati concetti di primaria importanza nell'ambito della moderna foto-protezione: le creme solari dovrebbero proteggere da entrambe le radiazioni ultraviolette UVB e UVA, così come il fatto che alcune diciture quali «schermo totale» o «protezione totale» non dovrebbero più essere riportate in etichetta, per non lasciare intendere l'erroneo concetto che i prodotti solari sono in grado di filtrare la totalità delle radiazioni ultraviolette emesse dal sole.

Vengono inoltre riportate alcune precauzioni da adottare accanto all'uso del prodotto solare, come ad esempio il non esporsi al sole al sole troppo a lungo e le istruzioni per l'utilizzo da segnalare in etichetta, come l'indi-

cazione che il prodotto deve essere applicato in una quantità sufficiente, (quantitativo minimo di 2mg/cm², pari a circa sei cucchiaini da tè), oltre che applicato più volte nel corso dell'esposizione al sole così da poter mantenere la sua efficacia protettiva.

La terza sezione è dedicata all'efficacia minima che dovrebbe essere la seguente:

1. una protezione dagli UVB con un fattore di protezione solare 6 ottenuto applicando "INTERNATIONAL SPF TEST METHOD (2006) o un grado equivalente di protezione ottenuto con un metodo in vitro ;
2. una protezione dagli UVA con un fattore di protezione UVA pari a 1/3 del fattore di protezione solare, ottenuto applicando il metodo PPD quale modificato dall'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) o un grado equivalente di protezione ottenuto con un metodo in vitro;

3. una lunghezza d'onda critica di 370 nm quale ottenuta applicando il metodo di prova della lunghezza d'onda critica.

La quarta sessione riporta che le indicazioni circa l'efficacia dovrebbero essere inserite in etichetta in modo chiaro e facile da comprendere. Il livello di protezione offerto dal prodotto deve inoltre essere indicato sull'etichetta mediante la classificazione di categorie quali «bassa», «media», «alta» e «molto alta», accanto ad un numero che indichi il fattore di protezione solare come riportato nella seguente tabella.

Tabella 6. Fattore di protezione solare

Categoria indicata	Fattore di protezione solare riportato in etichetta	Fattore di protezione solare [misurato conformemente ai principi raccomandati al punto 10 lettera a)]	Fattore minimo raccomandato di protezione UVA [misurato conformemente ai principi raccomandati al punto 10 lettera b)]	Lunghezza d'onda critica minima raccomandata [misurato conformemente ai principi raccomandati al punto 10 lettera c)]
protezione bassa	6 10	6-9,9 10-14,9	1/3 del fattore di protezione solare indicato sull'etichetta	370 nm
protezione media	15 20	15-19,9 20-24,9		
protezione alta	30 50	30-49,9 50-59,9		
protezione molto alta	50+	60 >		

A completamento di quanto esposto, viene consigliato di apporre sull'etichetta dei prodotti che garantiscono una protezione anche dai raggi UVA, il simbolo di un cerchio con all'interno la scritta UVA, di seguito riportato:



In aggiunta a quanto già esposto, la Commissione Europea al fine di sensibilizzare ulteriormente i consumatori a una foto-esposizione corretta e consapevole, ha proposto l'utilizzo di "pittogrammi" da riportare in etichetta che esprimono importanti e utili consigli da seguire quando ci si espone al sole:



evitare di esporsi nelle ore più calde della giornata comprese tra le 11 e le 15



coprirsi anche con cappello, t-shirt ed occhiali da Sole



evitare di esporre bambini e neonati alla luce diretta del Sole



utilizzare il prodotto solare in quantità sufficienti e riapplicarlo più volte nel corso dell'esposizione

Anche COLIPA (attuale Cosmetics Europe) con la RECOMMENDATION N°23 del 2009, ribadisce tali concetti.

DETERMINAZIONE DEL VALORE DELLA PROTEZIONE SOLARE

La quantità di prodotto da applicare è $2\text{mg}/\text{cm}^2$ e viene distribuita nei 15-30 minuti antecedenti all'esposizione. L'area sperimentale destinata all'esecuzione del test è la schiena (regione compresa tra le scapole e la vita), dove vengono delimitate, in maniera randomizzata, aree cutanee di circa 35cm^2 destinate all'applicazione del/dei prodotto/i in esame ed un'area adiacente destinata alla determinazione della Minima Dose Eritematogena (MED) su cute non protetta. Successivamente entrambe le aree vengono esposte a dosi progressive di radiazione UV emessa dalla lampada artificiale.

La MED viene letta nelle 16-24 ore successive all'esposizione, ed espressa come di seguito riportato:

$$\text{MED} = \frac{\text{Dose in MED} \times \text{tempo di esposizione (in sec.)}}{60}$$

Viene di seguito calcolato il valore dell'SPF individuale dei 10 soggetti volontari che hanno preso parte allo studio, secondo la seguente formula dove MED_p e MED_u indicano rispettivamente la minima dose eritematogena su pelle protetta e non protetta.

$$\text{SPF individuale} = \text{MED}_p / \text{MED}_u$$

Dopo aver ottenuto l'SPF individuale è possibile calcolare l'SPF del prodotto attraverso la media aritmetica dei fattori di protezione individuali

$$\text{SPF} = (\sum \text{SPFi}) / n \text{ (numero dei volontari)}$$

L'intervallo di confidenza del 95% dell'SPF medio ottenuto deve cadere nell'intervallo $\pm 17\%$ del valore di SPF trovato.

L'SPF tuttavia valuta un solo parametro, l'eritema, legato principalmente all'azione degli UVB mentre la valutazione della protezione

verso i raggi UVA rappresenta allo stato attuale delle conoscenze una reale difficoltà nella sua quantificazione; non esiste in effetti un parametro biologico facilmente misurabile e universalmente condiviso dalla comunità scientifica che possa rispecchiare tutti gli effetti degli UVA sulla pelle. Attualmente sono indicati tre metodi in vivo per la valutazione e la quantificazione numerica della fotoprotezione nell'UVA:

- **IPD** : Immediate Pigment Darkening
- **PPD** : Persistent Pigment Darkening
- **UVA - PF** : UVA Protection Factor

Immediate Pigment Darkening (IPD): indica il grado di protezione nei confronti delle radiazioni UVA (340-370 nm) e si ottiene calcolando il rapporto tra la dose minima di UVA necessaria per determinare una pigmentazione immediata minima su cute protetta, e la dose di UVA necessaria per indurre la medesima risposta su una cute priva di protezione entro i 15 minuti successivi all'esposizione solare.

Persistent Pigment Darkening (PPD): si ottiene dal rapporto tra la dose UVA necessaria a determinare una minima pigmentazione permanente su cute protetta e la dose necessaria a indurre tale reazione su di una cute non protetta, dopo 2 ore di distanza dall'esposizione solare.

Protector Factor for UVA (UVA-PF): è il rapporto tra il tempo necessario a indurre una dose minima di pigmentazione (MPD) su di una cute protetta e su cute non protetta nelle 24 ore successive all'esposizione secondo la seguente formula:

$$\text{UVA-PF} = \frac{\text{MDP (cute protetta)}}{\text{MDP (cute non protetta)}}$$

IPD e PPD misurano il parametro biologico della pigmentazione immediata o permanen-

te. L'UVA - PF misura la minima risposta eritematogena e soprattutto la colorazione persistente.

Sebbene tali metodi di prova siano considerati e utilizzati come metodi di riferimento, nel 2007 il COLIPA ha sviluppato un metodo accurato *in vitro* ("metodo per la determinazione *in vitro* di protezione UVA fornita da prodotto solare"). Il metodo è basato sulla misurazione della trasmittanza UV attraverso una sottile pellicola di protezione solare che viene applicato su un substrato adatto, in cui la radiazione UVA viene emessa da una fonte di luce filtrata.²⁴

DOMANI

IL SOLE E LA FOTOPROTEZIONE

ALTRI FATTORI DI PROTEZIONE PER ALTRI TARGETS BIOLOGICI

Il valore espresso dall'SPF indica il livello di protezione contro le scottature solari; non può essere utilizzato come valore di riferimento nei confronti di altre alterazioni biologiche quali quelle responsabili la foto-immunosoppressione o foto-carcinogenesi. A tale scopo sono stati sviluppati altri indici di protezione solare:

IMMUNE PROTECTION FACTOR (IPF)

È dimostrato che l'immunosoppressione UV-indotta sia un fattore significativo nella formazione del cancro della pelle.

Generalmente si è concordi nel ritenere che un "solare ideale" sia in grado di prevenire l'immunosoppressione UV-indotta a un livello paragonabile a quello indicato dal valore dell'SPF. Sfortunatamente non esistono protocolli standardizzati per la valutazione dell'immune protection factor (IPF) delle creme solari. Recenti metodi in vivo fanno riferimento all'efficacia dei filtri solari nel prevenire la soppressione localizzata UV-indotta nell'induzione o elicitazione nell'ipersensibilità da contatto e nell'ipersensibilità tardiva in confronto ai controlli non trattati. Tali risultati sono ancora considerati "indicatori grossolani" per l'immunosorveglianza cutanea. Appare dunque necessaria una maggiore attenzione nella ricerca per la determinazione di un metodo standard, valido e semplice,

di valutazione dell'IPF. Risultati preliminari hanno mostrato che l'IPF è ben correlato con il UVA-PF ma non con l'SPF.⁴⁸

FREE RADICAL SKIN PROTECTION FACTOR (RSF)

La correlazione tra radiazioni UV e produzione di radicali liberi è stata ormai accertata nel corso degli anni.

Per tale motivo si è iniziato a parlare di "free radical skin protection factor (RSF)" ovvero un indicatore degli effetti protettivi del prodotto solare contro lo stress ossidativo indotto dalle radiazioni UV.

I test di valutazione vengono effettuati applicando 2mg/cm² del campione di prodotto in esame insieme con un marker chimico specifico del radicale libero. Dopo aver irradiato con un simulatore UV, la quantità di radicali liberi viene direttamente determinata attraverso l'esame allo spettroscopio di un campione di cute.⁴⁹ È stato mostrato che l'RSF è ben correlabile con l'UVA-PF e scarsamente con l'SPF.⁵⁰

P53 AND CANCER PROTECTION FACTOR

Il p53 protection factor⁵¹ e il genotoxic protection factor (GPF)⁵² sono valori che indicano la capacità di un prodotto solare di ridurre l'espressione di p53 e il numero di scottature in cute sottoposta a irradiazione.

P53 è infatti una proteina sulla quale è stata posta particolare attenzione considerata l'at-

tività regolatrice che svolge nel ciclo cellulare come oncosoppressore e quindi induttore dell'apoptosi; tale proteina ha la capacità di preservare la "stabilità" cellulare prevenendo l'insorgenza di mutazioni.

EVOLUZIONE DEL PRODOTTO SOLARE

Accanto a quelle funzionalità che sin qui abbiamo descritto il prodotto cosmetico solare dovrà un domani avere peculiari caratteristiche.

La sua accettabilità cosmetica dovrà essere tale da rendere sempre piacevole la propria applicazione e non costituire un problema se dovrà essere applicato su cute glabra e liscia di un bambino o sulla cute irsuta e spessa di un uomo adulto. Dovrà garantire la sua permanenza nella sede di applicazione ed essere adatto anche a zone particolari come ad esempio il cuoio capelluto delle persone calve.

Esistono già oggi, a tal proposito, filtri che sono stati realizzati in formulazioni idonee a proteggere anche i capelli dall'ossidazione solare.

La sua resistenza al sudore e all'acqua dovrà essere garantita evitando così perdite di efficacia già dopo un semplice bagno o una sudorazione profusa. I filtri e gli schermi di cui il prodotto solare è costituito dovranno essere attentamente studiati per la loro fotostabilità e quindi sicurezza d'impiego. Non dovranno perciò causare né effetti fototossici né indurre fotoallergie. Nonostante la ricerca sempre più spasmodica di miniaturizzare tali sostanze per meglio disperderle nel prodotto rendendolo così meno visibile sulla pelle, (nanomateriali) non dovranno generare né fenomeni catalitici né essere assorbiti attraverso la cute stessa.

Dovranno sicuramente svolgere accanto alla funzione fotoprotettiva anche altre azioni e supportare perciò funzionalità cosmetiche quali l'immunoprotezione ma anche la protezione della funzione barriera della cute e l'idratazione.

Non dovranno escludere gli effetti benefici del Sole come ad esempio impedire la sintesi di vitamina D così importante per gli esseri umani.

I dermatologi devono essere consapevoli che l'attuale conoscenza circa gli effetti delle radiazioni solari e i meccanismi patogenetici coinvolti nel fotoinvecchiamento e fotocarcinogenesi devono essere ancora chiariti e che numerosi aspetti regolatori devono essere ancora standardizzati come ad esempio la validazione di un SPF-UVA che a differenza dell'SPF UVB non è ancora un metodo ufficialmente riconosciuto.

Infine è importante ricordare il ruolo che il medico ha nell'educazione alla fotoesposizione che se ben recepita insieme all'uso di validi prodotti antisolari permetterà nel tempo una davvero drastica riduzione delle "neoplasie epiteliali e non" della cute e permetterà una migliore qualità della vita riducendo rischi e danni del fotoinvecchiamento.¹³

BIBLIOGRAFIA

1. Giacomoni PU. Sunprotection: Historical perspective In: Shaath NA, Editor. Sunscreen: Regulation and commercial development 3rd ed. Boca Raton, FL: T&F Informa; 2005. P. 71-85.
2. Roelandts R. History of human photobiology in: Lim HW, Honigsmann H, Hawk JLM editors. Photodermatology. New York: Informa Healthcare USA 2007. P.1-13
3. Matts Pj. Solar ultraviolet radiation: Definition and terminology. *Dermatol Clin* 2006; 24:1-8
4. Svobodova, A. and Vostalova, J. Solar radiation induced skin damage: review of protective and preventive options. *Int. J. Radiat. Biol.* 86, 999-1030 (2010).
5. Farman, J.C., Gardiner, B.G. and Shanklin, J.D. Large losses of total ozone in Antarctica reveal seasonal ClOx/NOx interaction. *Nature* 315, 207-210 (1985).
6. McKenzie, R.L., Aucamp, P.J., Bais, A.F., Bjorn, L.O., Ilyas, M. and Madronich, S. Ozone depletion and climate change: impacts on UV radiation. *Photochem. Photobiol. Sci.* 10, 182-198 (2011).
7. Harrison GI, Young AR. Ultraviolet radiation-induced erythema in human skin. *Methods* 2002;28:14-9
8. Miyamura, Y., Coelho, S.G., Schlenz, K. et al. The deceptive nature of UVA tanning versus the modest protective effects of UVB tanning on human skin. *Pigment. Cell. Melanoma. Res.* 24, 136-147 (2011).
9. Baumler, W., Regensburger, J., Knak, A., Felgentrager, A. and Maisch, T. UVA and endogenous photosensitizers - the detection of singlet oxygen by its luminescence. *Photochem. Photobiol. Sci.* 11, 107-117 (2012).
10. Yamamoto Y - Role of active oxygen species and antioxidants in photoaging - *J Dermatol Sci* 2001 Aug;27:1-4
11. Wlaschek M, Tancheva-Poor I, Naderi L, Ma Wj, Schneider A, Razi-Wolf Z, Schuller J, Scharffetter-Kochanek K. Solar UV irradiation and dermal photoaging. *Journal of Photochemistry and Photobiology B-Biology*; 63, 1-3 (2001) 41-51
12. Svobodova, A.R., Galandakova, A., Sianska, J., Dolezal, D., Lichnovska, R., Ulrichova, J. and Vostalova, J. DNA damage after acute exposure of mice skin to physiological doses of UVB and UVA light. *Arch. Dermatol. Res.* 304, 407-412 (2012).
13. Calzavara-Pinton P, Sala R, Arisi MC, BusSoletti C, Celleno L; Photobiology, photodermatology and sunscreen: a comprehensive overview. Part 1: damage from acute and chronic solar exposure. Part 2: topical and systemic photoprotection. *G ITAL DERMATOL VENEROL* 2013; 148:107-33
14. Global Burden of Disease of Solar Ultraviolet Radiation: rapporto 2006 dell'Oms sul carico di malattia associate all'esposizione ai raggi UV a livello mondiale.
15. Moriwaki, S. and Takahashi, Y. Photoaging and DNA repair. *J. Dermatol. Sci.* 50, 169-176 (2008).
16. Pfeifer, G.P. and Besaratinia, A. UV wavelength-dependent DNA damage and human non-melanoma and melanoma skin cancer. *Photochem. Photobiol. Sci.* 11, 90-97 (2012).
17. Damian, D.L., Matthews, Y.J., Phan, T.A. and Halliday, G.M. An action spectrum for ultraviolet radiation-induced immunosuppression in humans. *Br. J. Dermatol.* 164, 657-659 (2011).
18. Halliday, G.M., Byrne, S.N. and Damian, D.L. Ultraviolet A radiation: its role in immunosuppression and carcinogenesis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 30, 214-221 (2011).
19. Zastrow, L., Groth, N., Klein, F., Kockott, D., Lademann, J. and Ferrero, L. The missing link-light-induced (280-1 600 nm) free radical formation in human skin. *Skin. Pharmacol. Physiol.* 22, 31-44 (2009).
20. Liebel, F., Kaur, S., Ruvolo, E., Kollias, N. and Southall, M.D. Irradiation of Skin with Visible Light Induces Reactive Oxygen Species and Matrix-Degrading Enzymes. *J. Invest. Dermatol.* 132, 1901-1907 (2012).
21. Mahmoud, B.H., Hexsel, C.L., Hamzavi, I.H. and Lim, H.W. Effects of visible light on the skin. *Photochem. Photobiol.* 84, 450-462 (2008).
22. Cho, S., Lee, M.J., Kim, M.S. et al. Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo. *J. Dermatol. Sci.* 50, 123-133 (2008).
23. Marianna Kulka; Mechanisms and Treatment of Photoaging and Photodamage; Chapter 9; INT-TECH; 2013
24. Celleno L.; *Dermatologia Cosmetologica; Tecniche Nuove*; Milano 2008; p.173-219.
25. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol.* 2008;624:89-103
26. Pubblicazione AIOM, CCM, AIRTUM; I numeri del cancro in Italia; Intermedia editore, Brescia; p.148-157

27. Leiter U, Eigentler T, Garbe C. Epidemiology of skin cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2014;810:120-40
28. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control* 2001; 12:69-82
29. Simon JD - Spectroscopic and dynamic studies of the epidermal chromophores trans-urocanic acid and eumelanin -*Acc Chem Res* 2000 May;33(5):307-13
30. Sealy RC, Hyde JS, Felix CC, Menon IA, Prota G, Swartz HM, Persad S, Haberman HF - Novel free radicals in synthetic and natural pheomelanins: distinction between dopa melanins and cysteinyl-dopa melanins by ESR spectroscopy - *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982 May;79(9):2885-9
31. Griffiths HR, Mistry P, Herbert KE, Lunec J. Molecular and cellular effects of ultraviolet light-induced genotoxicity. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1998;35:189-237
32. Regolamento CE n.1223/2009 del Parlamento Europeo e del Consiglio del 30 Novembre 2009 sui prodotti cosmetici. Pubblicato in G.U.U.E 22 Dicembre 2009, n.L 342/59
33. Proserpio G. (con la collaborazione di Premoli R). Fotoprotettori (filtri UV-A e UV-B) pigmentanti e depigmentanti; formulario cosmetico: forme cosmetiche e tecniche preparative. In: *Chimica e tecnica cosmetica. Vol II.* Milano: Sinerga editore 1999. P.297-318 p.439-609.
34. Singh S, Garg G V, Gangwar S, Sharma PK. Sunscreen: A introductory review. *Journal of Pharmacy Research* 2010;3: 1857-64
35. Yang J, Wiley CJ, Godwin DA, Felton LA. Influence of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin on transdermal penetration and photostability of avobenzone. *Eur J Pharm Biopharm* 2008;69:605-12.
36. Gonzalez H, Farbrot A, Larko O, Wennberg AM. Percutaneous absorption of Benzophenone-3, a common component of topical sunscreen. *Clin Exp Dermatol* 2002;27:691-4.
37. Scalia S, Simeoni S, Barbieri A, Sostero S. Influence of hydroxypropyl-β-cyclodextrin on photo-induced free radical production by the sunscreen agent, butyl-methoxydibenzoylmethane. *J Pharm Pharmacol* 2002;54: 1553-8
38. Foley P, Nixon R, Marks R, Frowen k, Thompson S. The frequency of reaction to sunscreens: The result of a longitudinal population-based study on the regular use of sunscreen in Australia. *Br J Dermatol* 1993; 128:512-8
39. V. Kumar, A.K. Abbas, N. Fausto, J.C. Aster; Robbins e Cotran - *Le basi patologiche delle malattie: Vol. 1;* 2010
40. Ichihashi M1, Ahmed NU, Budiyo A, Wu A, Bito T, Ueda M, Osawa T; Preventive effect of antioxidant on ultraviolet-induced skin cancer in mice; *J Dermatol Sci.* 2000 Mar;23 Suppl 1:545-50.
41. Svobodová A, Psotová J, Walterová D; Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review; *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003 Dec;147(2):137-45
42. Lin JY, Lin FH, Burch JA, Selim MA, Monteiro-Riviere NA, Grichnik JM, et al. Alpha-lipoic acid is ineffective as a topical antioxidant for photoprotection of skin. *J Invest Dermatol* 2004;123:996-8.
43. Haywood R, Wardman P, Sanders R, Linge C. Sunscreens inadequately protect against ultraviolet-A-induced free radicals in skin: implications for skin aging and melanoma? *J Invest Dermatol* 2003;121:862-8.
44. Lucy Chen, BA, Judy Y. Hu, MD,b and Steven Q. Wang, MDa New York, New York, and Hermitage, Tennessee; *The role of antioxidants in photoprotection: A critical review*
45. Celleno L.; *Alla ricerca di una fotoprotezione ideale; MedSpace Scientific Review; Vol. XII, fasc. I; Aprile 2012*
46. K. Jung, M. Seifert, Th. Herrling; *Antioxidants for the Stabilization of Sunscreen*
47. EU Commission recommendation, 2006/647/CE Part 2
48. Young AR. Methods used to evaluate the immune protection factor of sunscreen: advantages and disadvantages of different in vivo techniques. *Cutis* 2004; 74 (5 suppl):19-23
49. Herreling T, Jung K, Chatelain E, Langenauer M. Radical skin/sun protection factor RSF- protection against UV-induced free radicals. *SOFW-J* 2006;132:24-8
50. Osterwalder U, Jung K, Seifert M, Herreling T. The exceptional importance of UVA sun protection: a comparative analysis of different quality control methods. *SOFW-J* 2009;135
51. Kamb A. Sun protection factor p53. *Nature* 1994;372:730-1
52. Cesarini JP, Demanneville S. Toward a genotoxic protection factor. *Radiant Prot Dosimetry* 2000;91:89-91

