

La fotoprotezione sistemica

M.Guarrera

Università di Genova

Fotoprotettori

“ substances applied topically, given systemically or produced endogenously, that alter adverse UV-induced reactions of the skin by altering optical or photochemical pathways”

Amer Soc Photobiol 1976

scopo della fotoprotezione

non è quello di aumentare il tempo di esposizione solare, ma quello di permettere un'esposizione *senza rischi*.

fotoprotezione sistemica

- protegge la cute senza influenza di fattori esterni (sabbia, acqua, sudore..)
- terapia complementare
- prepara la cute all'esposizione solare
- stimola la pigmentazione
- aumenta il pool di antiossidanti
- immunomodulazione (pre-/probiotici)

Radicali liberi - R^o

Hanno un ruolo importante nello sviluppo di varie patologie e processi degenerativi per i danni cellulari che, sommati nel tempo, portano alla necrosi e all'apoptosi.

Spesso questi eventi si manifestano in seguito ad un'alterazione dell'equilibrio tra RL e difese antiossidanti
→ stress ossidativo

Radicali liberi

- Possiedono un elettrone spaiato nell'orbitale esterno. Sono molecole instabili e molto reattive.
- Reagiscono rapidamente con le molecole vicine che a loro volta diventano RL dando origine al processo di ossidazione (cascata ossidativa).
- Fenomeno annullato da antiossidanti, dalla ricombinazione e conseguente annullamento dei due RL.
- RL (anione superossido, radicale idrossile, ossido nitrico etc..)
- ROS/RNS (ossigeno singoletto, perossido d'idrogeno, etc...) formano RL ossigenati.

Danni da RL/ROS

Compromettono la struttura e funzione cellulare per:

- mutazione del DNA nucleare e mitocondriale con rottura della doppia elica, e alterazione delle basi (SBC) (OH^\bullet).
- alterazione di membrana con lipoperossidazione ($\text{O}_2^{\cdot-}$)
- alterazione delle proteine con ossidazione dei gruppi -SH e -NH₂ degli aminoacidi, rottura e *cross-linking* (collageno, elastina, GAGS) ($\text{O}_2^{\cdot-}$).

Antiossidante

Molecola che diminuisce o impedisce i danni da RL e da ROS/NOS sulle normali funzioni fisiologiche:

- modifica o distrugge le specie ossidanti
- reagisce con esse, agendo da substrato riducente per gli ossidanti
- inibisce la catena di reazioni

Aumenta la tollerabilità della cute agli UV.

Difese "naturali"

- Ispessimento dell'epidermide
- Aumento della melanina
(abbronzatura)
- Modificazione dell'ac. urocanico
(immunomodulatore)
- antiossidanti

Difese "artificiali"

- indumenti
- cappelli
- make up
- prodotti "solari"

Prodotti “solari”

- topici: filtri solari
- sistemici: integratori/antiossidanti

Antiossidanti endogeni

enzimatici (citoplasmatici)

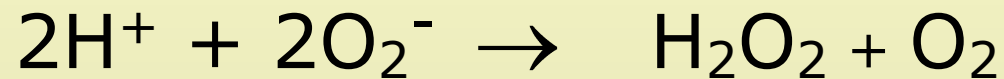
- superossidi
- Superox-dismutasi
- Catalasi
- Glutathione-perox

non enzimatici (di membrana)

- scavenger dei RL
- Ubichinone
- GSH

Endogeni enzimatici

Superossido-dismutasi (SOD):
catalizza la riduzione dei superossidi in
perossidi



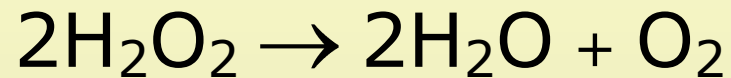
Diminuisce dopo UV.

Esposizioni ripetute di UV stimolano
moderatamente l'attività dell'enzima.

SOD topico funziona solo parzialmente.

Endogeni enzimatici

Catalasi (CAT): decompone i perossidi

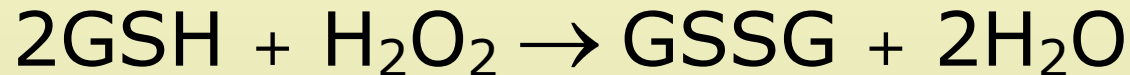


Diminuisce dopo UV.

Previene la formazione di SBC *in vitro*.

Endogeni enzimatici

Glutathione-perossidasi (GSH-Px):
catalizza, in presenza di Se, la riduzione di
perossidi e idroperossidi



Diminuisce dopo UV.

La sua carenza favorisce i tumori UVB indotti
nel topo.

Endogeni non enzimatici

- Ubichinone (coenzima Q, Vit. Q)
- Componente nella catena respiratoria cellulare
- Liposolubile
- nelle membrane cellulari e mitocondriali contro la perossidazione lipidica
- Nelle cardiopatie e K mammario
- Idebenone → derivato di sintesi. possiede ottimo assorbimento cutaneo.

Endogeni non enzimatici

- Glutathione (GSH)(tripeptide)
- uno dei tioli presente nei tessuti;
- se carente, porta mutazione del DNA.

Antiossidanti esogeni

- carotenoidi
- vitamine
- ac.lipoico
- bioflavonoidi
- polifenoli
- ac.fitico
- ac. urico
- Zn, Mn, Cu, Se...
- *Polypodium leucotomos*

Carotenoidi

Pigmenti giallo-rossi, liposolubili, oltre 600 in natura. α , β , γ -carotene, dicheto- β -carotene, cantaxantina, licopene, luteina e zeaxantina.

Luteina e zeaxantina hanno particolare azione contro il danno della retina e della degenerazione maculare.

Trasportati dalla frazione lipoproteica del plasma si depositano nella ghiandola sebacea, corneo, derma, e sottocutaneo.

Carotenoidi

Meccanismo d'azione:

scavenger dei RL, quencher dell'O singoletto.
Alza la soglia della MED e del fototest nell'uomo,
previene SCC ma non BCC

fotoprotezione duratura (almeno 10 settimane)

Carotenoidi

Terapia: EPP, (120-300 mg), PCT, DPS, HV, CAD, Vitiligine.

Profilassi: photoaging (3-15 mg)

Effetti collaterali: carotenodermia, leucopenia, metaemoglobinemia, depositi retinici (cantaxantina).

Vitamina C

Acido ascorbico, idrosolubile, nella frutta e vegetali.

Diminuisce dopo UV.

spettro d'assorbimento 280-320 nm

Diminuisce i tumori UVB-indotti nei topi

In associazione sinergica con vit. E riduce l'eritema.

Meccanismo d'azione:

- quencher di ROS, previene i RL.
- ripristina il glutathione in forma ridotta
- induce la sintesi del collagene e GAGS
- depigmentante (modula la produzione di melanina)

Vitamina E

Tocoferoli (α, β, γ), tocotrienoli (8 forme attive).

Nelle m. cellulari, nei vegetali, carne, semi.

liposolubile,

Spettro d'assorbimento 280-320 nm.

Diminuisce dopo UV.

Meccanismo d'azione: quencher di O_2 , e RL,
inibisce la perossidazione lipidica di membrana,
stabilizzandola e proteggendo gli acidi grassi insaturi
Inibisce le metallo-elastasi.

Diminuisce nei topi tumori ed elastosi UVB-indotti.

In sinergia con vit. C riduce l'eritema e SBC.

Ac Lipoico

- Ac. Tiottico o vit. N
- nelle piante e animali
- Rigenera GSH ridotto, vit.C, ubiquinone
- chelante di ioni metallici
- inibisce i NOS

Bioflavonoidi

- flavoni, isoflavoni, neoflavoni
(apigenina, genisteina, quercetina, resveratrolo, rutina...)
- sono composti polifenolici metaboliti secondari delle piante (cacao, the, vino rosso)
- idrosolubili
- spazzini di RL, inibiscono la cancerogenesi UVB indotta nel topo
- antinfiammatori, diuretici, inducono la melanogenesi, abbassano colesterolo

polifenoli

- sostanze naturali nelle piante (Vit.P):
- divisi in fenoli, flavonoidi, tanniti
- picogenoli, antocianidine, tannini, silimarina,
- idrosolubili
- Sequestratori di RL, prevengono la formazione dei CPD UV-indotti
- Antiossidanti dei lipidi di membrana
- Citocromo P450

silimarina

in semi e frutti di piante (*Cynara cardunculus*)
composta da flavonolignani
(silibina, silicristina, silidianina)
stimola l'attività della SOD

The verde

Camelia Sinensis



- Contiene catechine (polifenoli)
- Antinfiammatorio, previene la formazione di CPD UV-indotti)
- inibisce la immunosoppressione UV-indotta
- Contro la perossidazione lipidica di m. e sequestratore di RL.

Acidi grassi polinsaturi

- Omega 3, vit.F
- nei pesci
- Antiossidanti, antinfiammatori, anti-photoaging
- Mantengono integre le m. cellulari e proteggono il DNA danneggiato da UV (diminuzione SBC)
- antagonisti competitivi dei PUFA omega 6 responsabili della produzione di mediatori dell'inflammazione, come prostaglandine, prostacicline e leucotrieni
- assunzione di 3 mesi

Ac.fitico

- Inositolo. Nei cereali, legumi, semi oleosi
- Antiossidante, antinfiammatorio
- Contrasta le reazioni ossidative Fe-catalizzate
- Chelante di metalli pesanti nelle conserve
- Schiarente (antitirosinasi)

Zn, Mn, Cu, Se

- Sono cofattori di enzimi antiossidanti.

Zn:

- parte della SOD. Diminuisce l'apoptosi nei fibroblasti umani UV irradiati.
- diminuisce le SBC nel topo.
- meglio topico

Se:

- in associazione con la Vit.E

ac. ferulico:

- aumenta la stabilità delle Vit C e E,

Polypodium leucotomos

- estratto di felce della America Centrale.
- contiene polifenoli
- attivita' antiossidante, antinfiammatoria e immunomodulante
- inibisce isomerizzazione del trans-UCA
- diminuisce le reazione fototossica nella PUVA
- riduzione del 50% della produzione di citochine infiammatorie (IL-1 e TNF- α) e del 90% della quota di PG2 α

Altri antiossidanti

- Vitamine B6, PP, PABA.
 - cetilcisteina aumenta i livelli di glutathione
 - BHT (butilidrossitoluene), è un fenolo nei cosmetici e conservante alimentare.
- altera le proprietà chimiche dello s.c ritardando l'ossidazione della cheratina e quindi dell'assorbimento degli UV.

probiotici

microorganismi vivi che migliorano l'equilibrio
microbico intestinale
(lattobacilli, bifidobatteri, streptococchi)

- origine umana
- resistenza ai succhi gastrici
- capacità di proliferare nell'intestino
- sopravvivenza nei preparati commerciali

prebiotici

zuccheri non digeribili (cellulosa, gomme, pectine)
presenti negli ortaggi e nella frutta.

- stimolano selettivamente la crescita e/o
- l'attività di batteri benefici del colon.
- basso potere dolcificante,
- riduzione dell'assorbimento del colesterolo
- aumento dell'assorbimento di calcio e magnesio.

Antimalarici

Cloroquina, idrossicloroquina (4-amino-chinoline)

Assorbiti tra le 8 e 12 ore.

Si depositano nell'epidermide, iride, coroide, retina.

Meccanismo d'azione:

stabilizzazione DNA, antinfiammatorio (↓ sintesi PGE), antistaminico, immunopotenziatore, (↓ IC), pigmentante.

Spettro di assorbimento 270-310.

Aumentano la soglia dell'eritema, senza interferire sul fototest.

Inibisce il tumore UV-indotto nel topo

Antimalarici

Terapia:

DPS, OS, PCT, LE.

cloroquina 250 mg/die

idrossicloroquina 200-400 mg/die.

Effetti collaterali: nausea, astenia,
leucopenia,
depigmentazione pilare, fotofobia,
retinopatia,
disturbi dell'accomodamento.

Antiossidanti

Formano un “pool dinamico e integrato in cui il deficit di uno o più elementi può essere bilanciato dall’incremento di un altro elemento del pool, in modo da mantenere l’omeostasi ossido-riduttiva contro il danno ossidativo”

rapporto fra fototipo e pool antiossidante

il fototipo non è solo un indicatore del colore della cute, ma anche della capacità naturale dell'individuo a proteggersi dallo stress ossidativo indotto dall'esposizione solare cronica

Conclusione

1. È necessario utilizzare più di un antiossidante per mantenere l'equilibrio difensivo (interazione intrinseche tra gli antiox)
2. il pool agisce meglio della monoterapia
3. È importante distinguere sostanze che migliorano la risposta eritemigena anche nei soggetti sani (agiscono come filtri solari), da quelle che agiscono in alcune patologie come antagonisti di specifici meccanismi patogenetici.