

## FOTOINVECCHIAMENTO

**Pietro Santoianni**

*Professore Emerito di Dermatologia  
Docente nel Dottorato di Ricerca in Dermatologia Sperimentale  
Dipartimento di Patologia sistematica, Sezione di Dermatologia  
Università di Napoli Federico II  
[www.dermatologyresearch.it](http://www.dermatologyresearch.it)*

Il termine dermatoeliosi (*photoaging*) indica le alterazioni cutanee indotte dall'esposizione solare cronica e prolungata che si sovrappongono alle modificazioni proprie dell'invecchiamento biologico e da esse differiscono sia dal punto di vista clinico che istologico. Le manifestazioni peculiari del photoaging sono: elastosi solare, rugosità marcata (*cutis romboidalis*), teleangectasie, lentigo senili, cheratosi attiniche, ipomelanosì guttata.

### ALTERAZIONI EPIDERMICHE DOVUTE AL PHOTOAGING

Gli effetti delle radiazioni solari sono cumulativi e si sommano nell'epidermide e derma fin dall'infanzia, divenendo più evidenti nell'anziano. L'evento primario è rappresentato da un danno non completamente riparabile dei componenti cellulari cutanei. L'irradiazione con UVB induce iperplasia epidermica, ispessimento e disposizione a spirale delle fibre elastiche dermiche, incremento dei glicosaminoglicani (GAG) nel derma, ispessimento della membrana basale epidermica; tali modificazioni risultano simili a quelle osservate in cute fotodanneggiata. L'esposizione ad UVA, d'altro canto, induce alterazione delle fibre elastiche di minor grado ma estesa più in profondità nel derma, incremento dei GAG nella sostanza fondamentale e danno del plesso vascolare con alterazioni delle membrane basali arteriolari e delle cellule endoteliali. Tali studi suggeriscono che sia l'UVB che l'UVA cooperano nell'indurre il danno cutaneo. I danni da radiazione sono in parte diretti e in parte mediati dalla formazione di radicali liberi, capaci di danneggiare diversi costituenti, fra cui DNA, proteine e fosfolipidi delle membrane cellulari. Studi recenti sulle attività di enzimi con funzione antiossidante nei fibroblasti hanno dimostrato che con l'avanzare dell'età diminuisce l'attività della catalasi mentre resterebbe invariata quella della superossidodismutasi.

Le alterazioni epidermiche si traducono clinicamente in secchezza e desquamazione cutanea, spesso con ruvidezza al tatto. L'acantosi presente in caso di danno solare cronico contrasta con la lieve riduzione di spessore dell'epidermide caratteristica della cute protetta dalla luce solare. Nelle zone fotoesposte del volto si verifica generalmente un aumento della densità dei melanociti, un incremento del contenuto di melanina e una maggior atipia dei melanociti rispetto alla cute retroauricolare meno fotoesposta. Nelle lentiggini solari sono presenti gruppi di grossi melanociti ipertrofici e dendritici, quasi a costituire una risposta compensatoria da parte dei melanociti rimasti attivi.

Nelle aree a lungo fotoesposte i fibroblasti dermici sono più numerosi, di dimensioni maggiori e più attivi, con reticolo endoplasmatico particolarmente evidente; più numerosi sono anche i mastociti, i quali sono probabilmente responsabili, attraverso mediatori liberati in seguito a esposizione solare, dello stimolo proliferativo indotto sui fibroblasti stessi. I due tipi cellulari sono invece ridotti nella cute non fotoesposta dell'anziano. L'aumento delle cellule infiammatorie e dei mastociti nella cute cronicamente fotoesposta condiziona anche l'aumento delle proteasi, che possono alterare il collagene e l'elastina del derma.

Le modificazioni più tipiche del fotoinvecchiamento si osservano nel derma. Sia il derma papillare che il reticolare contengono ammassi basofili di fibre ispessite, ramificate, con disposizione a spirale, che formano ammassi basofili. Modificazioni degenerative avvengono anche a carico delle fibre collagene. Anche la sostanza fondamentale del derma, costituita sia da proteoglicani (ad es. dermatan solfato, eparina solfato) che da glicosaminoglicani (ad es. acido ialuronico), subisce modificazioni diverse in rapporto al danno attinico. Poiché le

radiazioni solari raggiungono anche il plesso vascolare superficiale orizzontale, i vasi sanguigni possono assumere aspetto tortuoso ed appaiono dilatati, sotto forma di teleangectasie sparse. Le seguenti manifestazioni, frequenti negli individui anziani, non sono da ascrivere completamente alla fotoesposizione: iperplasia sebacea, cheratosi seborroica, angioma rubino, angiocheratoma scrotale, lago venoso, porpora senile di Bateman, xerosi e prurito senile, sindromi elastosiche.

## SISTEMI DI PREVENZIONE E FOTOPROTEZIONE LOCALE E SISTEMICA

Sistemi di difesa della cute sono attivati dalla stessa radiazione ultravioletta, ma la maggior parte di essi diviene insufficiente dopo esposizione intensa e prolungata.

Una fotoprotezione più efficiente può essere realizzata mediante: a) schermo della radiazione con agenti fisici e chimici, b) potenziamento dei sistemi naturali, e controllo dei meccanismi molecolari che inducono il fotodanno, mediante sostanze incrementanti quelle presenti nella cute, introdotte per via sistemica o topica, c) inducendo ispessimento del corneo con irradiazione selettiva e progressiva (hardening).

Gli studi di fotoprotezione topica, condotti prevalentemente su animali di laboratorio e non numerosi, hanno fornito dati non sicuramente estrapolabili all'uomo; tuttavia quelli condotti sull'uomo risultano incoraggianti e con prospettive applicative significative. In genere sono diretti ad incrementare i costituenti del pool degli antiossidanti e sistemi integrati presenti nella cute.

## POTENZIAMENTO E MODULAZIONE DELLA FOTOPROTEZIONE NATURALE

I più interessanti studi sul potenziamento della fotoprotezione sono stati condotti sul gruppo di tocoferoli e tocotrienoli nella fotoprotezione locale; diversi riguardano derivati della cisteina, ascorbato, beta-carotene, beta-glucano, taurina, e sistemi enzimatici come catalasi e superossidodismutasi.

UV e visibile accentuano il deficit di vitamina E e provocano aumento di perossidi nella cute. Nel gruppo dei tocoferoli (vitamina E) l'alfa-tocoferolo presenta maggiore attività biologica. Con alfa-tocoferolo 1% è stata dimostrata riduzione del 50% della formazione di dimeri della timina dopo irradiazione e riduzione della immunosoppressione da UV.

La vitamina E risulta attiva prima ma anche dopo irradiazione. L'applicazione prima dell'irradiazione UVB, ma anche dopo, protegge dalla riduzione di cheratinociti epidermici vitali nel topo, e riduce la formazione di cellule apoptotiche. L'effetto protettivo verso UVB e UVA è anche dimostrato in colture di cheratinociti umani.

L'alfa-tocoferolo su cute umana inibisce l'eritema UV-indotto, diminuisce la formazione di "sunburn cells" prima della irradiazione, ma anche se applicato dopo. Per la vitamina E è dimostrata anche prevenzione dei danni da ROS sulla produzione di collagene in colture di fibroblasti umani.

L'applicazione di alfa-tocoferolo provoca aumento della vitamina nella cute elevato, cioè di decine di volte (65), ancora elevata dopo irradiazione UV. L'alfa-tocoferolo è tuttavia instabile, mentre vantaggiosamente tocoferolo acetato e tocoferolo sorbato sono assorbiti e convertiti in alfa-tocoferolo libero. Il tocoferolo acetato è molto attivo verso il danno da UV, e riduce il danno da UV prima dell'irradiazione UVB e anche dopo, in esperimenti sul topo. Il tocoferolo acetato a concentrazione superiore al 10% riduce l'eritema da UV quando applicato prima dell'irradiazione UVB, ma anche dopo. L'applicazione di alfa-tocoferolo provoca aumento di ascorbato, di GSH, di SOD, provocando pertanto una up-regulation del sistema antiossidante endogeno.

Tra i Carotenoidi (beta-carotene, licopene, ossicarotenoidi come zeaxantina e luteina) il beta-carotene reagisce meno del tocoferolo coi radicali liberi ed è solo debole antiossidante. Beta-carotene e licopene non risultano avere potenziale fotoprotettivo, almeno in concentrazione micromolari. Beta-carotene in associazione con tocoferolo e acido ascorbico protegge dall'azione eritemigena di UVB nel topo; e con vitamina E riduce il danno da UVA degli enzimi antiossidanti. Altri studi confermano che la vitamina E stabilizza le capacità fotoprotettive di altri antiossidanti.

L'ascorbato rigenera i radicali di tocoferolo e costituisce una vera e propria riserva di attività antiossidante. In complesso vitamina E e vitamina C costituiscono una efficace fotoprotezione

(a dosi basse una singola applicazione prima dell'irradiazione costituisce un' efficace fotoprotezione nel topo. Sono capaci perciò di un incremento del network antiossidante.

L'aumento di glutatione (GSH) nell'epidermide è ottenibile solo da applicazione di esteri (glutatione etil-estere, ad es.) con effetto fotoprotettivo e controllo della immunodepressione UV-indotta, poiché il glutatione penetra scarsamente nella cute. Molto attivo risulta il sistema GSH - tocoferolo – selenio.

L'acido alfa-lipoico, potente antiossidante, è cofattore enzimatico delle deidrogenasi e penetra facilmente nella cute. La taurina neutralizza i ROS e regola i flussi ionici a livello delle biomembrane. L' ultravioletto inibisce l'enzima responsabile della sua formazione per cui è utile la supplementazione topica.

Sono stati effettuati diversi studi sulla applicazione topica di diversi enzimi: sulla catalasi con effetto di prevenzione della formazione di cellule 'sunburn'; sulla SOD con dimostrazione di effetto protettivo; sulla emossigenasi con dimostrazione di attività scavenger su ferro e protezione dalla fotoesposizione cronica. E' stato ottenuto sviluppo di induttori per aumentare la espressione di HSP e di citochine o mediante l'applicazione di enzimi di riparazione del DNA (come "photolyase" incapsulata in liposomi)

In sintesi: vi è interdipendenza dei vari antiossidanti per cui si può ottenere incremento della totale capacità protettiva intervenendo su di singolo parametro del pool; e alcuni sono fotoprotettivi prima e dopo irradiazione.

Deve essere solo qui ricordato il valore di protezione conferito dai filtri solari: l'uso regolare di prodotti solari con elevato fattore di protezione durante i primi 18 anni di vita può ridurre di circa l'80% l'incidenza di carcinomi e di circa il 40% quella delle cheratosi attiniche. In accordo, in studi sperimentali, la cancerogenesi risulterebbe ritardata proporzionalmente al fattore di protezione utilizzato.

Gli antiossidanti somministrabili (tocoferolo e derivati, ascorbato, carotenoidi, glutamilcisteina, etc.) rappresentano interessanti sistemi, ma mancano ancora dimostrazioni sicure della loro utilità per la complessità delle variabili e dei fattori in causa, e poiché sono pochi gli endpoint determinabili (MED, elastosi e sunburn cells, pigmentazione, etc.).