

IL SOLE E LA PELLE

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*

SPETTRO SOLARE

La fotobiologia si interessa allo studio degli effetti biologici delle lunghezze d'onda che si estendono dall'Ultravioletto (UV) all'Infrarosso (IR) (REM non ionizzanti). Le radiazioni di $\lambda < 10$ nm (raggi γ e raggi X) inducono perdita di elettroni da parte delle molecole con formazione di anioni e di cationi; sono pertanto indicate come REM ionizzanti. Gli UV rappresentano la banda compresa fra 200 e 400 nm. Gli UV vengono ulteriormente distinti in:

- ❖ UVC, raggi di λ compresa fra 200 e 290 nm, sono ricchi di energia e capaci di uccidere organismi unicellulari, sono pertanto conosciuti come raggi germicidi. Poiché completamente filtrati dall'atmosfera, non raggiungono la superficie terrestre e pertanto sono privi di significato biologico.
- ❖ UV corti o UVB, radiazioni comprese fra 290 e 320 nm, provocano risposte eritemigene sulla cute umana e sono conosciuti anche come raggi eritemigeni; possono, inoltre, svolgere azione mutagena.
- ❖ UV lunghi o UVA, compresi fra 320 e 400 nm, vengono assorbiti da numerose sostanze chimiche che, dopo l'assorbimento, per fenomeni di fluorescenza, emettono luce visibile sono perciò denominati anche luce nera.

Lo spettro della luce VIS, compreso fra 400 e 780 nm, è la banda cui è sensibile l'occhio umano.

Le radiazioni più lunghe del VIS sono rappresentate dall'IR, dalle microonde e radioonde.

Lo spettro di REM emesso dal sole rimane immutato fino agli strati più esterni dell'atmosfera terrestre; quest'ultima opera un'azione di filtro selettivo che "taglia" le lunghezze d'onda più basse. Questa azione di filtro, svolta prevalentemente dalla fascia di ozono spessa circa 25 km e situata a circa 30 – 50 km dalla superficie terrestre, fa sì che le radiazioni di lunghezza d'onda inferiore a 290 nm, altamente energetiche e quindi nocive, vengano fermate nell'atmosfera.

I fattori che influenzano l'irradianza solare a livello della superficie terrestre comprendono:

angolo di incidenza dei raggi solari. Per angoli di incidenza bassi la massa d'aria attraversata, e quindi l'assorbimento, sono maggiori. Poiché i raggi solari sono perpendicolari alla superficie terrestre all'equatore, a mezzogiorno, a metà estate, la quantità di UV che raggiunge la

superficie terrestre aumenta al diminuire della latitudine, quanto più l'ora è vicina a mezzogiorno e la stagione all'estate;

fenomeno di diffusione (scattering) atmosferica. Circa il 50% delle radiazioni UV che colpiscono la cute sono indirette. L'effetto scattering diminuisce con l'aumentare della lunghezza d'onda; le onde più corte, infatti, sono diffuse in maggior percentuale da particelle di smog, nebbia e nuvole;

condizioni atmosferiche. Un cielo nuvoloso assorbe intensamente nell'IR, annullando la sensazione di calore, ma lascia filtrare quote notevoli di UV;

condizioni ambientali. Le radiazioni UV vengono riflesse in percentuali variabili a seconda della natura della superficie su cui incidono. La neve fresca può riflettere circa l'85% dell'UVB. Un prato verde riflette il 3% degli UVB incidenti, la sabbia riflette il 17% dell'UVB, percentuale che può innalzarsi in presenza di una sabbia particolarmente chiara. L'acqua, invece, ha una scarsa capacità riflettente: circa il 5% dell'UVB, con un valore massimo del 10% in presenza di un fondale sabbioso.

INTERAZIONI LUCE-CUTE

Quando un'onda elettromagnetica colpisce la cute, parte di essa è riflessa, parte viene assorbita dai cromofori presenti nei vari strati della cute e, parte ancora, trasmessa nei successivi strati cellulari, fino a quando l'energia del fascio incidente non sia stata del tutto dissipata

Quando una REM incide sulla cute la prima interazione ottica avviene a livello dello strato corneo, dove una frazione della radiazione incidente viene riflessa poiché l'indice rifrattivo dello strato corneo è più alto di quello dell'aria. La penetrazione nella cute della frazione di radiazione incidente non riflessa come riflettanza regolare è influenzata da 2 fenomeni: lo scattering o diffusione e l'assorbimento.

Lo scattering rappresenta ogni interazione delle REM con la materia in cui la direzione di propagazione dei raggi incidenti venga modificata. L'assorbimento delle radiazioni dipende dalla presenza di molecole provviste di una specifica struttura chimica (molecole planari cicliche o policicliche) che le rende capaci di assorbire le REM. Tali molecole, definite cromofori, assorbono specifiche lunghezze d'onda; l'entità e i limiti dell'assorbimento di ciascuna molecola sono definiti come spettro di assorbimento.

I principali cromofori cutanei sono:

a livello epidermico acidi nucleici, melanina, aminoacidi ed acido urocanico;

a livello dermico emoglobina, beta-carotene e bilirubina.

La melanina epidermica assorbe in tutte le lunghezze d'onda ma attenua maggiormente nell'UVA e nella porzione blu del VIS.

Semplificando: le radiazioni di minor lunghezza d'onda sono caratterizzate da una penetrazione minore rispetto alle radiazioni di lunghezza d'onda maggiore. Il 50% degli UVA incidenti viene attenuato nei primi 50 μm del derma papillare; le REM con lunghezza d'onda maggiore penetrano più profondamente attraversando il derma anche a tutto spessore (IR). Nonostante che la maggior parte delle radiazioni nel range fra 250 e 320 nm sia assorbita a livello epidermico, almeno l'1% raggiunge il derma papillare.

Le Radiazioni Elettromagnetiche (REM) non ionizzanti nel range dell'UV rappresentano la porzione dello spettro solare oggi riconosciuta come la principale causa di alterazioni cutanee. Al VIS non sono state riconosciute azioni nocive, nonostante la sua interazione con la cute umana provochi modificazioni sia a livello molecolare che cellulare. L'infrarosso ha avrebbe invece un effetto di tipo esclusivamente termico.

La reazione eritemigena è la più frequente risposta cutanea all'UV. Si tratta di una reazione dose-dipendente con una espressività clinica che può variare da un modesto e asintomatico arrossamento fino all'eritema intenso, eventualmente associato a dolore, edema e formazione di vescico-bolle.

L'UVB è il principale responsabile dell'azione eritemigena dei raggi solari. Anche l'UVA è in grado di dar luogo a reazioni eritemigene, ma la sua efficacia è circa 1000 volte inferiore a quella dell'UVB. Tuttavia, tenendo conto che l'UVA raggiunge la superficie terrestre in quantità 10 volte maggiore di quella dell'UVB, è possibile affermare che ambedue le bande dell'UV cooperano sinergicamente nel produrre l'arrossamento cutaneo.

La capacità di penetrazione di una REM è funzione della sua lunghezza d'onda. Pertanto mentre radiazioni di 300 nm (UVB) penetrano fino a 6 μm all'interno della cute, venendo assorbite per il 95% dall'epidermide, REM di 350 nm (UVA) penetrano fino a 60 μm , raggiungendo quindi ad alte dosi il derma. Ciò implica che, mentre il principale sito d'azione dell'UVB è l'epidermide, l'UVA agisce soprattutto a livello dermico.

L'eritema da UVB si manifesta dopo una latenza di 6-8 ore e raggiunge la massima espressività clinica dopo circa 12-24 ore dall'irradiazione. Dopo 30-48 ore dall'irradiazione UV si osserva un evidente edema. La massima attività mitotica nello strato basale dell'epidermide si evidenzia 72 ore dopo l'irradiazione.

L'eritema da UVA si verifica solo dopo dosi di UVA di circa 100 J/cm². L'efficacia relativa delle radiazioni di differente lunghezza d'onda nell'indurre una risposta eritemigena è espressa dallo spettro di azione eritemigeno, ovvero dalla curva che mette in relazione la lunghezza d'onda di ciascuna radiazione con la sua capacità di indurre eritema.

La curva eritemigena descrive invece l'efficacia relativa delle radiazioni di varia lunghezza d'onda nel produrre eritema, combinando la capacità eritemigena di ogni singola radiazione con la sua irradianza a livello della superficie terrestre. Poiché la quantità di UVB e UVA che raggiunge la superficie terrestre varia nelle diverse ore del giorno, si può affermare, schematizzando, che l'eritema è appannaggio più dell'UVA che dell'UVB nelle prime ore del

giorno e nelle ore pomeridiane. Con il sole a 30° dallo Zenith, la curva eritemigena ha il suo picco a 306 nm.

La coincidenza tra lo spettro di azione eritemigeno e lo spettro di assorbimento del DNA fa ritenere che quest'ultimo possa rappresentare, almeno nel caso dell'UVB, il principale cromoforo.

L'irradiazione UV porta alla formazione di legami covalenti tra basi pirimidiniche vicine (dimeri di timina), presenti sulla stessa elica di DNA (legami intracatenari), che interferiscono con la funzione del DNA stesso.

L'UVB, inoltre, interferisce con il DNA modificandone la velocità di sintesi che aumenta, dopo una depressione iniziale a 12 ore dall'irradiazione, e raggiunge la velocità massima a 48 ore.

Una volta scatenata la reazione fotochimica diversi sarebbero i mediatori coinvolti. Le prostaglandine sono certamente importanti.

EFFETTI DELLA RADIAZIONE ULTRAVIOLETTA SUGLI EQUILIBRI CELLULARI

La radiazione ultravioletta (UV) è assorbita nella cute da una serie di cromofori endogeni: principalmente basi del DNA, triptofano ed altri aminoacidi, proteine enzimatiche, NADH-NADPH, riboflavine, citocromi, acido urocanico. Gli eventi molecolari indotti dagli UV sono anzitutto il fotodanno del DNA e la formazione delle specie reattive dell'ossigeno (ossigeno singoletto, perossido di idrogeno, anione superossido) che, attraverso una serie di eventi, provocano una cascata di alterazioni immunologiche, e causano le specifiche alterazioni istologiche e cliniche della cute riconducibili alla irradiazione. Diverse vie di trasduzione del segnale UV-indotto causano i molteplici effetti biologici; sono attivati direttamente i recettori delle membrane cellulari, fattori di trascrizione, chinasi e citochine, "heat shock proteins", etc.

Lo spettro d'azione del danno da UVB (290-320 = nm) è fondamentalmente simile a quello dell'eritema, con azione diretta sul DNA, maggiore cromoforo per UVB, ed effetti indiretti attraverso la formazione di legami covalenti o ponti tra basi pirimidiniche adiacenti e trasformazione delle citosine adiacenti in timine (questo tipo di mutazione è prodotta solo da UV). Gli agenti comuni dell'azione UV sono le specie reattive dell'ossigeno: riducono e danneggiano i sistemi antiossidanti, provocano ossidazione di lipidi e proteine ed oltre a indurre alterazioni geniche, attivano segnali per i fibroblasti in relazione a crescita, differenziazione, senescenza e degenerazione connettivale.

Il ruolo dell'UVA (320-400 nm) è stato a lungo sottostimato, essendo poco assorbito dalle proteine e dagli acidi nucleici, per lo scarso eritema indotto gli effetti sono apparsi a lungo irrilevanti. L'importanza dell' UVA è supportata da numerose evidenze: causa danno del DNA indirettamente attraverso la formazione di diverse specie radicaliche dell'ossigeno; induce mutazioni in cellule coltivate (4-5) e immunosoppressione in condizioni sperimentali. UVA e luce visibile provocano danno ossidativo del DNA in fibroblasti umani in cultura.

Il ruolo dell'UVA può essere rilevante poiché oltre il 90% della energia della radiazione solare che raggiunge la terra è costituita da UVA, mentre solo il 5-10% è rappresentata da UVB; l'UVA penetra più profondamente nella cute; una percentuale di UVA della radiazione solare che raggiunge la cute pari a circa 20-50% raggiunge i melanociti, mentre una percentuale minore (circa 10%) della radiazione UVB raggiunge le assise più profonde. Inoltre: la radiazione UVA attraversa le vetrate, laddove l'UVB ne è bloccata; attraverso l'abbigliamento in cotone passa più UVA che UVB.

LA DIFESA DELLA CUTE VERSO LA RADIAZIONE SOLARE

La protezione naturale verso le radiazioni della cute è assicurata: a) dal contenuto di melanine e dal tipo di pigmentazione e b) dallo spessore del corneo. Principale importanza assumono inoltre numerosi sistemi di protezione, interagenti tra loro, coinvolgenti strutture molecolari del citoplasma e membrane cellulari.

La capacità fotoprotettiva comprende antiossidanti endogeni e scavenger di radicali liberi: alfa-tocoferolo, ascorbato (vera e propria riserva delle attività antiossidante, capace di rigenerare i radicali del tocoferolo), carotenoidi (beta-carotene e licopene), ossicarotenoidi (luteina e zeaxantina), ubiquinone (coenzima Q), glutatione, taurina, ed altri. Alcuni sono sistemi enzimatici e rappresentati principalmente da superossidodismutasi, catalasi, e glutatione perossidasi, che esercita funzione primaria. Partecipano sistemi riducenti : acido lipoico (o tioctico), NADPH -NADP+ e NADH -NAD+, e "heath shock proteins"(HSP). Queste ultime realizzano adattamento, protezione e riduzione dell'impatto sulla cute di condizioni ambientale dannose, comprese le radiazioni. Ad esempio alcune ore dopo la irradiazione con UVB di cheratinociti viene indotta la formazione di HSP 72, con protezione verso UVB. Proteina indotta da stress è la emossigenasi, con capacità di protezione nella fotoesposizione cronica.

In complesso il pool degli antiossidanti, con HSP, citocromo P 450, citochine, e altri mediatori, costituisce un sistema di difesa naturale ed una efficiente protezione cellulare dal danno UV-indotto, oltre che verso altri insulti endogeni ed esogeni.

SISTEMI DI PREVENZIONE E FOTOPROTEZIONE LOCALE E SISTEMICA

I 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. 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.).

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; 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 (glutazione 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.