



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA**  
**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

*Tesi di Laurea*

**PIGMENTAZIONE E DISCROMIE  
CUTANEE:  
IL RUOLO COSMETICO**

**Relatore: Prof. Carla Villa      Candidata: Roberta Papi**

Anno Accademico 2019/2020

# INDICE

<b>INTRODUZIONE</b> .....	4
<b>STRUTTURA E FUNZIONI DELLA PELLE</b> .....	6
IL COLORITO NATURALE DELLA PELLE .....	7
I FOTOTIPI CUTANEI .....	11
LA MELANOGENESI.....	14
<i>BIOSINTESI DELLA MELANINA</i> .....	14
<i>FASI DEL PROCESSO DI MELANOGENESI</i> .....	17
<i>ENZIMI COINVOLTI NELLA MELANOGENESI</i> .....	18
LA CUTE E I RAGGI ULTRAVIOLETTI .....	21
<b>ALTERAZIONI CUTANEE DELLA PIGMENTAZIONE</b> .....	24
CARATTERISTICHE E CAUSE DELLE DISCROMIE CUTANEE.....	24
<i>IPOPIGMENTAZIONE</i> .....	28
<i>IPERPIGMENTAZIONE</i> .....	34
APPROCCI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELLE DISCROMIE CUTANEE .....	40
<i>IDROCHINONE</i> .....	41
<i>FOTOTERAPIA</i> .....	43
<i>PVA TERAPIA</i> .....	44
<i>TERAPIA BATH PUVA</i> .....	45

UVB TERAPIA .....	46
<b>APPROCCIO COSMETICO NELLE DISCROMIE.....</b>	<b>48</b>
TRATTAMENTO COSMETICO DELLE IPERMELANOSI .....	48
<i>MODULATORI DELLA MELANOGENESI .....</i>	<i>51</i>
<i>INIBITORI DEL TRASFERIMENTO DI MELANOSOMI .....</i>	<i>54</i>
<i>ACCELERATORI DEL TURNOVER EPIDERMICO (PEELING) .....</i>	<i>56</i>
<i>ANTIOSSIDANTI .....</i>	<i>59</i>
TRATTAMENTO COSMETICO DELLE IPOMELANOSI .....	64
<i>COLORAZIONE ARTIFICIALE.....</i>	<i>65</i>
<i>COLORANTI NATURALI AD AZIONE PIGMENTANTE .....</i>	<i>65</i>
<i>AUTOABBRONZANTI.....</i>	<i>67</i>
<i>ACCELERATORI DI ABBRONZATURA.....</i>	<i>72</i>
<i>FOTOPROTEZIONE SOLARE NELLA PREVENZIONE DEI MELANOMI E NEL TRATTAMENTO DELLE DISCROMIE.....</i>	<i>74</i>
<i>CAMOUFLAGE COSMETICO.....</i>	<i>77</i>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>80</b>
<b>FONTI IMMAGINI.....</b>	<b>90</b>
<b>RINGRAZIAMENTI.....</b>	<b>91</b>

## INTRODUZIONE

Il rapporto dell'uomo con il colorito cutaneo, soprattutto con l'abbronzatura, è cambiato profondamente negli ultimi anni, in linea con i cambiamenti socioeconomici avvenuti nel corso della storia dell'umanità.

Nell'antichità, l'abbronzatura non era certamente desiderata quanto lo è oggi, anzi era disprezzata dalle classi sociali più agiate che la ritenevano caratteristica degli esponenti delle classi più povere. Il colorito scuro sottolineava il ceto sociale umile e disagiato dei lavoratori costretti a passare numerose ore sotto il sole.

Al contrario, il pallore del volto era sinonimo di nobiltà e benessere economico. Tale caratteristica veniva addirittura accentuata attraverso il massiccio utilizzo di prodotti cosmetici.

A partire dagli anni Venti del secolo scorso, l'opinione sull'abbronzatura iniziò lentamente a cambiare.

Una prima svolta si ebbe nel 1903, quando il medico danese Niels Ryberg Finsen<sup>1</sup> ricevette il premio Nobel per la scoperta dell'efficacia delle radiazioni UV nella fototerapia del Lupus vulgaris da *Mycobacterium tuberculosis*.

La luce solare da allora cominciò ad essere considerata non più un fattore da evitare a tutti i costi, ma una possibile alleata nella prevenzione e nel trattamento di alcune malattie della pelle.

Un'ulteriore svolta avvenne intorno agli anni '20 ad opera della ben nota stilista Coco Chanel<sup>2</sup> che, al ritorno da una vacanza in Costa Azzurra, si presentò abbronzata. Tutto ciò fece naturalmente colpo sulle sue clienti che, nel giro di breve tempo, tentarono di emularla.

La vera svolta che rivoluzionò il concetto di abbronzatura, probabilmente, si verificò solo verso la metà del ventesimo secolo. Lo sviluppo economico e del

turismo portò ad una vera e propria moda e passione per l'abbronzatura. La tintarella divenne, infatti, sinonimo di benessere e di vita agiata, ricca di piaceri, viaggi e avventure.

In realtà oggi sappiamo che l'abbronzatura prodotta dalle radiazioni ultraviolette non è altro che la principale difesa del nostro organismo agli insulti dovuti ad un'eccessiva esposizione solare e che questa porta a danni cronici significativi, come foto-aging, macchie solari e tumori cutanei.

In questo contesto, sappiamo che la cosmetica ha oggi assunto una posizione chiave nella prevenzione della formazione dei melanomi e di altri tumori dovuti alla fotoesposizione; non a caso, ad esempio, negli Stati Uniti i filtri solari sono considerati OTC (Over The Counter, farmaci da banco) insostituibili.

Non va sottovalutato, comunque, l'importante ruolo della cosmetica nel trattamento delle discromie cutanee, sia acquisite che genetiche, che possono essere, a volte, socialmente invalidanti.

Ippigmentazioni e macchie cutanee di diversa natura possono essere affrontate subito da un punto di vista estetico in attesa della risposta farmacologica o, in alcuni casi, la cosmetica può rappresentare la scelta di elezione.

Oggi anche in oncologia la cosmetica affianca la medicina per aiutare pazienti in difficoltà i quali, a causa delle cure, non riescono ad essere in armonia con il proprio corpo.

Scopo di questo lavoro di tesi è stato, dunque, lo studio e l'approfondimento del ruolo del prodotto cosmetico come supporto integrativo in difficili situazioni patologiche, a volte con risvolti inestetici e conseguentemente psicologici, in cui il farmaco può non essere sempre e subito risolutivo.

## STRUTTURA E FUNZIONI DELLA PELLE

La pelle è l'organo più vasto del nostro corpo in termini sia di peso che di superficie. Non è un semplice involucro, ma un autentico e complesso organo "dinamico" che ci protegge costantemente dalle aggressioni esterne e che, a volte, riflette anche il funzionamento degli organi interni. Funziona da interfaccia di comunicazione tra il corpo e l'ambiente circostante. Entro certi limiti, la pelle, infatti, costituisce un'efficace barriera contro l'invasione microbica e gli insulti esterni; protegge il corpo dagli attriti e dalle ferite grazie alla sua flessibilità e resistenza.

La cute è anche la sede della sensibilità tattile, termica e dolorifica ed è, quindi, un organo di senso. Regola la corretta idratazione cutanea; previene, inoltre, la perdita di acqua dalla sua superficie e controlla la temperatura corporea attraverso il flusso sanguigno e l'evaporazione del sudore. Costituisce quindi un serbatoio di lipidi ed acqua e permette la sintesi di sostanze come la vitamina D3, indispensabile per il corpo, sotto l'influenza dei raggi UV; è, inoltre, bersaglio di molti ormoni che ne influenzano la funzione e l'aspetto.

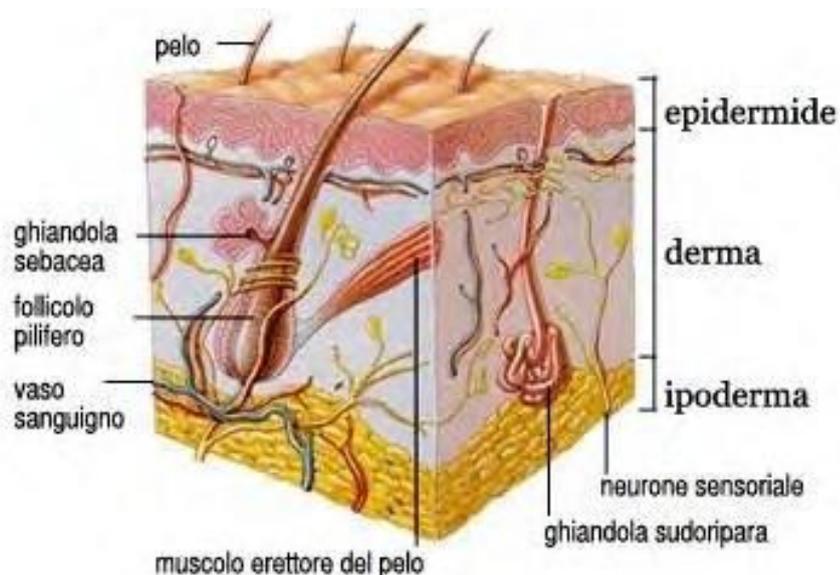


Figura 1: gli strati della pelle

Tutte queste funzioni della pelle tendono a variare in base all'età, al sesso, alla razza. Ad esempio, la pelle più anziana tende a perdere la sua flessibilità e compattezza in quanto si degrada facilmente col passare del tempo; la pelle negroide ha una maggiore capacità di protezione dalla luce solare rispetto alla pelle caucasica. Queste differenze funzionali sono, nella maggior parte dei casi, il risultato di variazioni fisio-anatomiche all'interno della struttura della pelle stessa.

## IL COLORITO NATURALE DELLA PELLE

Il colorito cutaneo dipende dall'interazione tra la pigmentazione epidermica e la vascolarizzazione del derma.

L'epidermide contiene quantità variabili di due pigmenti: il carotene e la melanina. Il carotene è un pigmento color giallo-arancio che si accumula normalmente nelle cellule epidermiche; la melanina è un pigmento bruno, giallo-bruno o nero prodotto dai melanociti e immagazzinato all'interno di vescicole intracellulari che vengono trasferite alle cellule epiteliali degli strati germinativo e spinoso; il rilascio del pigmento colora l'intera epidermide.

Anche il sangue, ricco di ossigeno, di colore rosso vivo e i vasi sanguigni del derma contribuiscono alla determinazione del colorito della pelle; ciò è particolarmente evidente negli individui di carnagione chiara.

La pigmentazione nei mammiferi è determinata geneticamente, poiché i geni agiscono a differenti livelli nella formazione e nella distribuzione dei granuli di pigmento.

Nelle diverse popolazioni del Pianeta, è presente un'ampia variazione di colori, anche in funzione delle diverse latitudini: dal nero scuro dell'africano dell'ovest e dell'indiano del sud, all'olivastro del pakistano, al bianco pallido dei popoli del nord. Questo rappresenta un importante significato evolutivo.

Nel tentativo di scoprire i meccanismi che hanno generato una variazione così ampia del colore, gli studi pionieristici degli antropologi Nina Jablonski e George Chaplin<sup>4</sup> dimostrarono una netta correlazione tra le colorazioni della pelle umana in popolazioni indigene e l'esposizione alla radiazione ultravioletta delle zone geografiche dove tali indigeni abitavano.

L'equazione di Chaplin permise di spiegare come il "candore" ( $W$ ) della colorazione della pelle fosse correlato all'esposizione annua di radiazioni UV ( $AUV$ ), valutando oltre 200 persone indigene di popolazioni rimaste nella stessa area geografica per gli ultimi 500 anni.

$$W = 70 - \frac{AUV}{10}$$

Un uomo con la pelle più chiara rifletterebbe più luce e avrebbe un valore di  $W$  più elevato.

A giudicare dall'approssimazione lineare fatta sui dati empirici, il teorico uomo dalla pelle "più bianca" rifletterebbe solo il 70% della luce incidente, pur appartenendo ad un'ipotetica popolazione umana che visse in una zona con esposizione nulla ai raggi ultravioletti ( $AUV=0$ ).

Jablonski e Chaplin analizzarono la media annuale delle radiazioni ultraviolette dal 1979 al 1992, usando misure fatte dai satelliti che prendevano in considerazione la variazione dello spessore dello strato d'ozono, la variazione giornaliera di opacità della copertura nuvolosa e le variazioni giornaliere dell'angolo con cui i raggi solari colpivano la Terra, attraversando vari spessori dell'atmosfera terrestre, a diverse latitudini, per ognuno dei luoghi d'origine dei differenti popoli indigeni.

Jablonski e Chaplin proposero una spiegazione per la variazione di colore della pelle umana che si basa sulla competizione tra due forze che, infatti, agiscono sul

colorito cutaneo:

- la melanina, che produce i toni più scuri della cute, a ridosso del nucleo dei cheratinociti, va a formare una sorta di schermo protettivo che funge da filtro, assorbendo e respingendo parte delle radiazioni solari, evitando scottature e interferenze nei processi di sintesi dei precursori del DNA umano;
- l'esigenza per le persone di far penetrare almeno una piccola parte di luce ultravioletta sottopelle in modo tale da poter produrre la vitamina D, fondamentale per fissare il calcio nelle ossa.

Jablonski e Chaplin notarono che le popolazioni indigene, quando compivano migrazioni, portavano con loro un pool genico sufficiente a permettere variazioni significative del colore in periodi di circa mille anni.

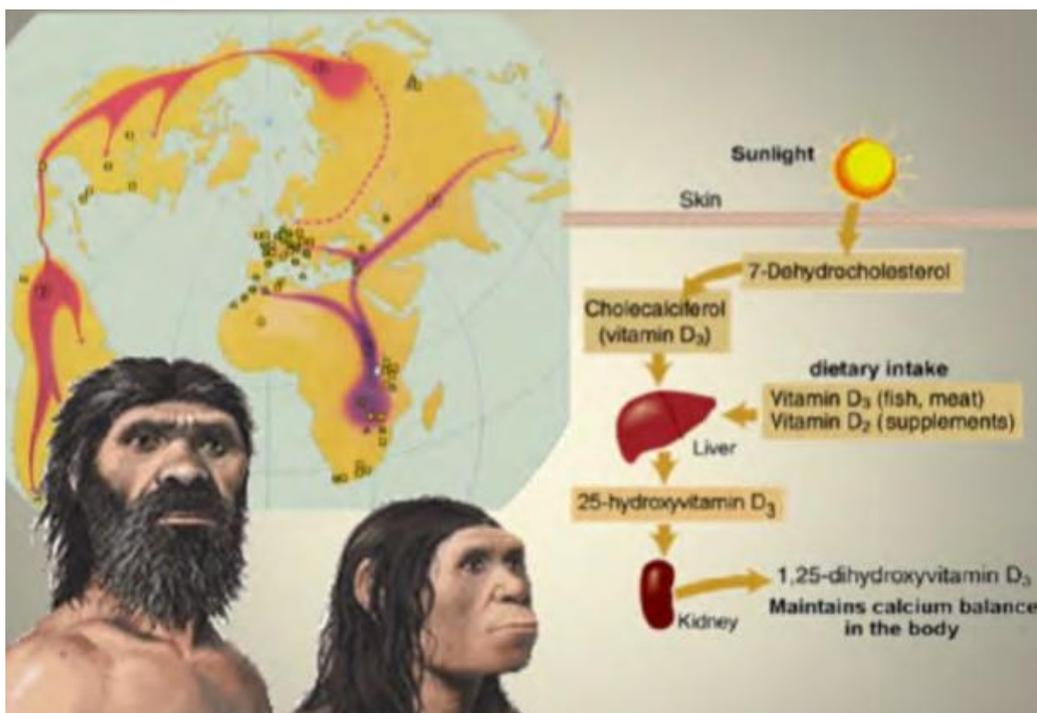


Figura 2: sintesi della vitamina D da M. Ceccarelli, cenni di cosmetologia, 2013

La pelle dei loro attuali discendenti si è, quindi, schiarita o scurita secondo la formula, con l'eccezione dei popoli della Groenlandia i quali hanno una dieta ricca in pesce e, quindi, di vitamina D, e hanno potuto vivere in zone a bassa esposizione solare senza che il colore della pelle subisse cambiamenti.

Jablonski e Chaplin si accorsero, inoltre, che non c'era alcuna evidenza empirica a

suggerire che, sei milioni di anni fa, gli antenati dell'essere umano avessero un colore di pelle diverso da quello degli attuali scimpanzé che presentano la pelle di colore chiaro e il pelo scuro.

Ma così come gli uomini evolvettero per perdere il loro pelo corporeo, così un'evoluzione parallela permise alle popolazioni di cambiare il colore della pelle verso il nero o il bianco in un periodo inferiore a un migliaio di anni per poter compensare le esigenze di aumentare o ridurre l'eumelanina in modo da proteggersi dai raggi UV troppo intensi o di sintetizzare sufficiente vitamina D. Secondo questa teoria, nel tempo in cui gli umani vissero solo in Africa, ebbero la pelle scura e vissero per lunghi periodi in zone con esposizione solare intensa; quando, però, alcuni popoli migrarono a nord, col tempo svilupparono pelle bianca, permettendo di ricevere la giusta quantità di radiazioni UV per sintetizzare la vitamina D, sebbene mantenessero la possibilità di sviluppare pelle scura all'interno del pool genico non appena fossero migrati nuovamente in aree con insolazione intensa, come accade a sud dell'Equatore<sup>5</sup>.

Oltre a diminuire la dispersione di calore e proteggere il corpo dai danni causati dai raggi UV, la cute scura protegge dalla perdita di folati e di acido folico, causata dalle radiazioni ultraviolette. L'acido folico è una vitamina idrosolubile essenziale per una regolare sintesi di DNA; partecipa al processo di biosintesi delle purine, ovvero basi azotate presenti negli acidi nucleici e fondamentali per l'espressione genetica di questi.

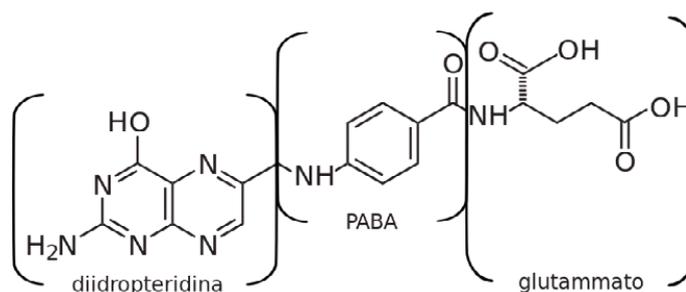


Figura 3: Acido folico

L'acido folico è, inoltre, un componente strutturale dell'enzima fotoliasi che esplica la sua azione nella riparazione dei danni al DNA.

## I FOTOTIPI CUTANEI

La melanina è il principale fattore determinante per il colore della pelle, dei capelli e il colore degli occhi; oltre a definire un importante tratto fenotipico umano, ha un ruolo critico nella fotoprotezione, grazie alla sua capacità di assorbire le radiazioni ultraviolette. La sensibilità della pelle alle radiazioni ultraviolette é caratterizzata da notevoli variazioni individuali.

È stata, pertanto, introdotta una classificazione che permettesse di raggruppare gli individui secondo un "fototipo" di appartenenza, determinato sulla qualità e sulla quantità di melanina presente in condizioni basali nella pelle. Essa indica le reazioni della pelle alla radiazione ultravioletta ed il tipo di abbronzatura che è possibile ottenere. Il sistema di classificazione del fototipo cutaneo é stato sviluppato da Thomas B. Fitzpatrick nel 1975 che suddivise i fototipi in 6 classi distinte<sup>6</sup>.

Fototipo	Caratteristiche	Azione del sole
	Pelle lattea, capelli rossi o biondi, occhi verdi o azzurri	Non si abbronzano ma si arrossano ed è molto facile l'ustione
	Pelle chiara e sensibile, capelli biondi, occhi chiari	Abbronzatura possibile ma difficile, ustioni frequenti
	Pelle chiara, occhi chiari o scuri, capelli bruni	Abbronzatura discreta ma deve essere progressiva
	Pelle scura sensibile, occhi scuri e capelli neri	Abbronzatura veloce, non è raro il rischio scottatura
	Pelle scura poco sensibile, occhi scuri e capelli neri	Abbronzatura veloce e persistente, basso rischio di ustione
	Persone di colore con pelle, capelli e occhi molto scuri	Rischio ustione quasi inesistente

Figura 4: i fototipi

I fototipi I e II non sono in grado di produrre molta melanina e sono, quindi, maggiormente esposti ai danni dai raggi UV; le lentiggini possono comparire dopo l'esposizione al sole. Questi soggetti sono più sensibili al fotoinvecchiamento precoce e dovrebbero esporsi al sole utilizzando schermi a protezione molto alta.

I fototipi III e IV, invece, producono più melanina. La carnagione è dorata e l'abbronzatura in questi soggetti avviene con più facilità.

I fototipi V e VI non solo hanno più melanina, la carnagione è moderatamente scura o olivastria e le scottature sono meno frequenti; presentano anche un derma più spesso rispetto ai fototipi chiari, si abbronzano molto rapidamente e possono utilizzare creme solari con basso fattore di protezione.

Negli anni al metodo di classificazione di Fitzpatrick se ne sono aggiunti altri come il metodo di Cesarini<sup>7</sup>, un ricercatore francese che ha aggiunto al suo protocollo altri parametri come il colore della pelle, degli occhi e dei capelli. Ha, quindi, inserito, agli estremi della classificazione di Fitzpatrick, i fototipi 0, ovvero gli albinici, soggetti che presentano una totale o parziale mancanza di melanina nella pelle, nell'iride e nei capelli, e i fototipi negroidi, dotati della massima capacità di protezione cutanea nei confronti dei raggi UV e in grado di produrre e distribuire il pigmento melanico. I fattori che influiscono sulla distribuzione di melanina nella cute sono, quindi, legati all'etnia ma anche all'età, alla regione corporea e allo stile di vita.

La diversità fenotipica della pigmentazione non è dovuta ad una variazione del numero di melanociti, che rimane relativamente costante nei diversi gruppi etnici e fototipi, ma alla dimensione e al numero di melanosomi, alla quantità e al tipo di melanina e al trasferimento e distribuzione di questa nei cheratinociti<sup>8</sup>.

I melanosomi di individui con pelle scura sono generalmente più grandi, numerosi e allungati con conseguente ritardo nel degrado dei cheratinociti e, quindi, un aumento della pigmentazione.

Esistono due tipi di melanina:

- Eumelanina, polimero insolubile marrone-nero
- Feomelanina, polimero solubile rosso-giallo.

Le due forme differiscono per capacità fotoprotettiva e per struttura all'interno dei melanosomi.

L'eumelanina, infatti, è il tipo di pigmento principale presente negli individui con pelle e capelli scuri ed è maggiormente efficace nella fotoprotezione; la feomelanina, invece, si trova principalmente nei soggetti dai capelli rossi e fototipi 1 e 2.

La melanina può portare, per deposizione in eccesso o disomogenea, anche alla comparsa di inestetismi che richiedono interventi correttivi cosmetici o dermatologici. Per comprendere le cause che possono indurre queste diverse risposte nella produzione di melanina, dobbiamo approfondire la fisiopatologia della melanogenesi.

# LA MELANOGENESI

## *BIOSINTESI DELLA MELANINA*

La produzione di melanina nella cute è a carico di una particolare cellula, di derivazione neuronale, presente a livello dello strato basale dell'epidermide, chiamata melanocita.

Questo è circondato da cheratinociti (figura 5) che comunicano tramite segnalazione paracrina creando un'unità epidermica responsabile della melanogenesi.

Il melanocita produce la melanina in particolari strutture, dette melanosomi, la cui integrità serve a minimizzare gli effetti citotossici di molti intermedi nella via biosintetica della melanina.

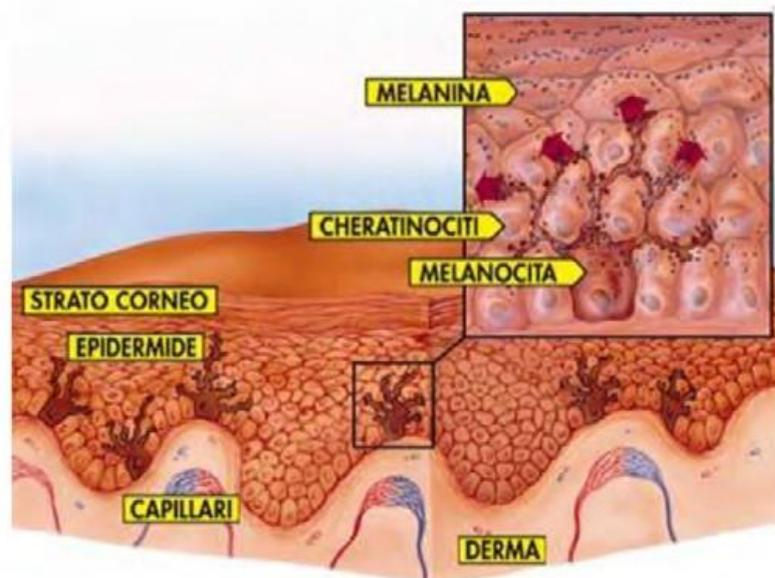


Figura 5: la cute da G. Bartoli, 2004

I melanosomi si originano per gemmazione dal reticolo endoplasmatico, come vescicole citoplasmatiche delimitate da una membrana liscia e con un interno amorfo. Subiscono una maturazione con formazione di melanine all'interno di essi e di strutture proteiche esterne capaci di collegarsi ai filamenti di miosina intracellulari

per muoversi fino alla porzione terminale dei dendriti.

Dal reticolo del Golgi si staccano degli endosomi che legano la tirosinasi e gli altri enzimi necessari alla sintesi delle melanine.

Mentre la sintesi procede, le proteine di trasporto Rab (GTPasi monomeriche coinvolte nel traffico vescicolare intracellulare) si legano alla parete dell'endosoma che si sta differenziando in melanosoma.

Successivamente il Rab27 si lega alla Melanofilina e alla Miosina. Questo complesso è in grado di legarsi ai filamenti di actina dei microtubuli e di permettere il movimento del melanosoma maturo verso il margine dei dendriti del melanocita. Grazie a questo sistema di movimento, il melanosoma riesce a raggiungere la porzione terminale dei dendriti del melanocita e fissarsi alla membrana cellulare per poter essere ceduto ai corneociti<sup>9</sup>.

Anche il passaggio dei melanosomi dal melanocita al corneocita è un passaggio attivo regolato dalla funzione di particolari recettori.

Questi sono chiamati PAR2 e sono attivati dall'azione di particolari proteasi. È la tripsina che agisce a livello dei recettori PAR2 consentendo il passaggio dei melanosomi nel corneocita<sup>10</sup>.

Sappiamo che la produzione di melanina ha la principale funzione di difendere la cute dal danno solare e, quindi, la sua sintesi è attivata dai processi di danno biologico. Il danno induce la liberazione di un particolare ormone chiamato MSH (ormone melanocita stimolante) che agisce sul melanocita attivando la sintesi dei melanosomi contenenti melanina e la cessione di questi alle cellule epidermiche.

L'MSH riveste ruoli diversi a livello centrale (ipotalamico) e a livello periferico (cute), agendo sui recettori MCR (*melanocortine receptor*).

A livello cutaneo, la stimolazione dell'MCR 1 stimola il melanocita a sintetizzare la melanina; la stimolazione di MC1R induce la formazione di un fattore di

trascrizione chiamato MITF (*Microphthalmia-Associated Transcription Factor*) che permette la lettura dei geni responsabili della sintesi degli enzimi necessari alla trasformazione della tirosina in melanine<sup>10</sup>. (figura 6).

A partire quindi dall'aminoacido, per azione dell'enzima tirosinasi, attraverso la formazione di dopa, dopachinone, leucodopacromo, dopacromo, 5,6-diidrossiindolo (decarbossilato e/o carbossilato), indolo 5,6-chinone (non carbossilato e/o carbossilato) e polimerizzazione di quest'ultimo, si formano le eumelanine.

In una via alternativa, il dopachinone reagisce con la cisteina per formare cisteinildopa, che successivamente viene ossidata a cisteinilchinone; questo ciclizza formando la benzotiazina, la cui polimerizzazione dà origine alle feomelanine.

Il flusso melanogenico è regolato da enzimi melanogenici (tirosinasi, TRP1, TRP2), cationi metallici bivalenti, attivatori e inibitori ed altri fattori di regolazione.

La tirosinasi controlla la reazione limitante, idrossilazione dell'L-tirosina a DOPA, mentre gli altri determinanti melanogenici controllano la qualità e la quantità di melanina formata.

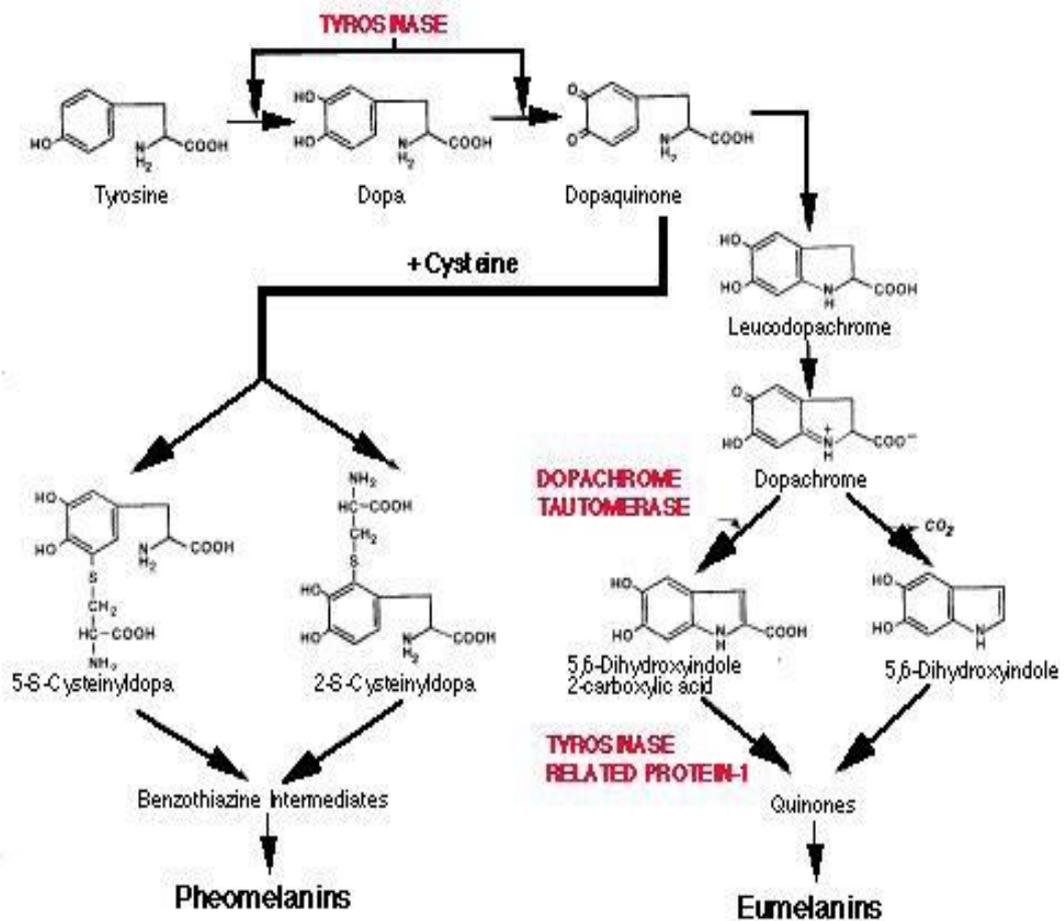


Figura 6: vie biosintetiche delle melanine

### FASI DEL PROCESSO DI MELANOGENESI

I melanociti hanno origine nei melanoblasti, presenti nella cresta neurale, che migrano verso diverse destinazioni come lo strato basale dell'epidermide e dei follicoli piliferi, dopo la chiusura del tubo neurale<sup>11</sup>. La loro migrazione, proliferazione e differenziazione nelle cellule che producono melanina, dipende da mediatori prodotti da cellule del tubo neurale dorsale, dall'ectoderma e dai cheratinociti, come la famiglia delle glicoproteine WNT e il fattore di cellule staminali (SCF).

La sintesi di melanina si verifica nei melanosomi, organelli strettamente associati ai lisosomi. I melanosomi subiscono 4 fasi di maturazione in cui viene disposta la matrice strutturale, acquisito l'enzima tirosinasi e sintetizzata la melanina<sup>12,13</sup>.

L'acquisizione di enzimi melanogenici é regolata da una proteina trasportatrice associata alla membrana detta MATP la cui mutazione determina l'albinismo oculocutaneo di tipo 4<sup>14</sup>.

Quando la sintesi di melanina è completata, i melanosomi si spostano dall'area perinucleare verso i dendriti dei melanociti, in un movimento controllato da proteine dei microtubuli. Questo trasporto termina con i melanosomi che legano i filamenti di actina tramite un complesso formato da miosina Va, Rab27a e melanofilina<sup>15</sup>.

Un aumento del pH intramelanosomico da 5 a 6,8, che dipende dalla proteina P della membrana melanosomiale, è fondamentale per la maturazione completa dei melanosomi<sup>16</sup>.

Nell'epidermide ciascun melanocita interagisce tramite i dendriti con circa 40 cheratinociti, permettendo il trasferimento dei melanosomi maturi nel citoplasma dei cheratinociti posizionati a livello dei nuclei.

Il trasferimento del melanosoma ai cheratinociti non è importante solo per proteggere il DNA dai danni UV ma anche per il principale processo patologico di disturbi pigmentari della pelle come melasma, macchie dovute all'invecchiamento cutaneo e vitiligine.

### *ENZIMI COINVOLTI NELLA MELANOGENESI*

Il processo di biosintesi della melanina richiede, principalmente, la presenza dell'enzima tirosinasi per convertire la tirosina come precursore della melanina.

La tirosinasi è un enzima rame-dipendente che catalizza la conversione della L-tirosina in L-DOPA; da questo, tramite il dopachinone, si formano eumelanina e feomelanina.

Le mutazioni a carico del gene TYR, che codifica per l'enzima tirosinasi, sono responsabili della forma più grave di albinismo, ovvero l'albinismo oculocutaneo di

tipo 1.

La tirosina idrossilasi isoforma I (THI) è presente nella membrana melanosomiale adiacente alla tirosinasi e ne promuove l'attivazione.

Nel citosol, l'enzima fenilalanina idrossilasi, insieme alla tetraidrobiopterina come cofattore, catalizza la conversione della L-fenilalanina in L-tirosina, substrato della tirosinasi, promuovendo così anche la sua attivazione<sup>17</sup>.

Nella membrana dei melanosomi sono presenti, inoltre, due proteine simili alla tirosinasi: la proteina TRP-1 e la proteina TRP-2, entrambe correlate all'enzima.

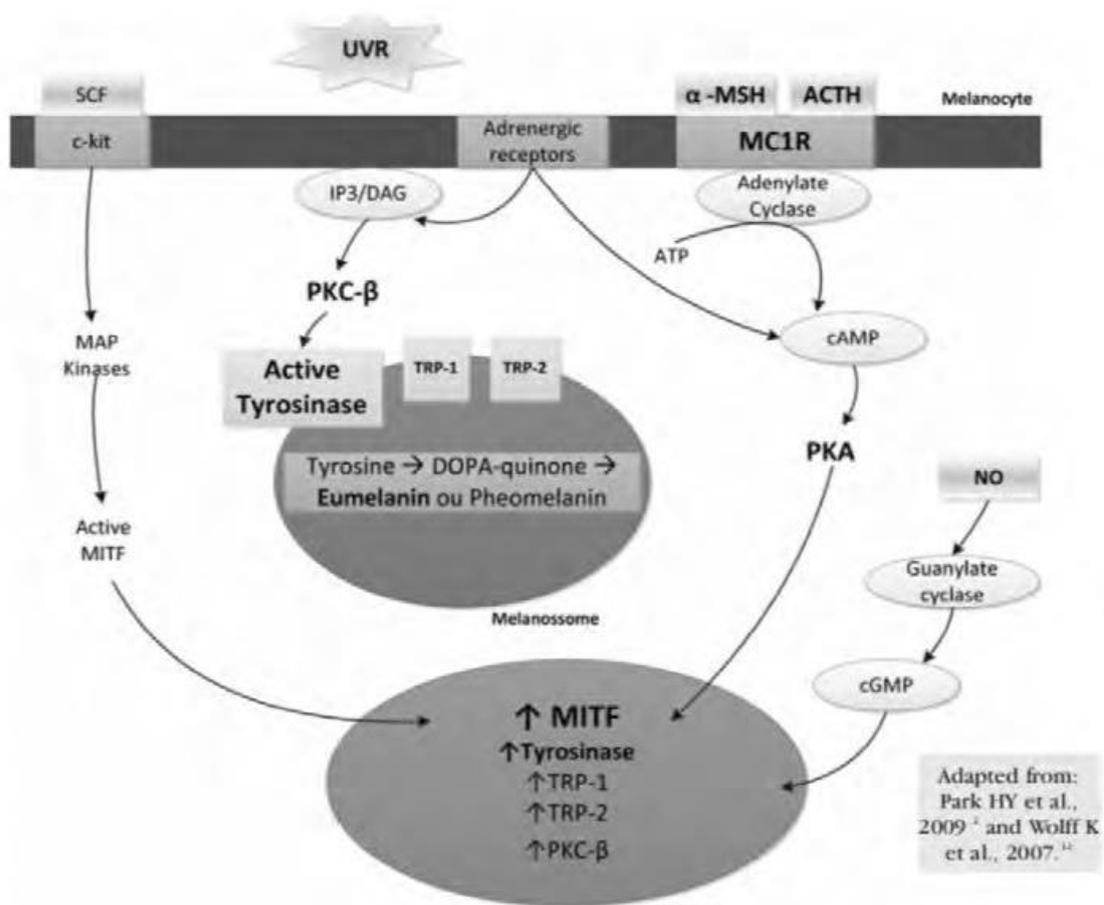
Sebbene il ruolo preciso non sia ancora stato chiarito, è possibile che TRP-1 sia importante nell'attivazione e stabilizzazione della tirosinasi, nella sintesi di melanosoma e nell'aumento del rapporto eumelanina / feomelanina e che abbia, inoltre, un ruolo centrale contro lo stress ossidativo.

Infatti, I risultati trovati dai ricercatori Jimbow et al. suggeriscono che la morte prematura dei melanociti nella vitiligine sia correlata ad una maggiore sensibilità allo stress ossidativo causata da cambiamenti nella proteina TRP-1<sup>18</sup>.

I recettori della melanocortina appartengono alla famiglia dei recettori delle proteine G. Tra questi MC1-R predomina nei melanociti e i suoi agonisti includono l'ormone stimolante i melanociti ( $\alpha$ -MSH) e l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), entrambi prodotti di scissione della proopiomelanocortina (POMC).

ACTH e  $\alpha$ -MSH condividono il tetrapeptide His-Phe-Arg-Trp, essenziale per l'attività melanotropica e il principale regolatore intrinseco della pigmentazione.

Gli agonisti dell'MC1-R attivano l'enzima adenilato ciclasi, aumentando i livelli di cAMP intracellulare che gioca un ruolo chiave nella melanogenesi in quanto, attivando la proteina chinasi A (PKA), porta ad un aumento dell'attività della tirosinasi, favorendo, così, la produzione di eumelanine (figura 7).



**Figura 7: meccanismo di regolazione della melanogenesi**

Park HY et al., 2009 and Wolff K et al., 2007

Un ruolo chiave nel processo della melanogenesi è, inoltre, attribuito al fattore di trascrizione associato alla microftalmia (MITF). Questo, infatti, è in grado di legare gli elementi genetici e regolare la trascrizione dell'enzima.

La proteina MITF, inoltre, regola l'espressione della proteina Rab27a, importante nel trasporto del melanosoma, della proteina della matrice melanosomiale Pmel17 e di una proteina anti-apoptotica (bcl-2) dei melanociti, che è spesso espressa nei melanomi <sup>19</sup>.

In caso d'infiammazione la prostaglandina E2 (PGE2), prodotta dai cheratinociti, stimola l'attività della tirosinasi legandosi ad un recettore associato ad una proteina G che determina la sintesi di AMPc.

Anche l'istamina è in grado di attivare la proteina chinasi attraverso l'interazione con i recettori H2 e stimolare, quindi, la sintesi di melanina nei melanociti.

Il monossido d'azoto (NO) può aumentare la produzione del pigmento solo in associazione con i raggi UV, portando alla produzione di guanosin-monofosfato ciclico (GMPc) che aumenta l'espressione della tirosinasi.

Anche il recettore PAR-2 viene stimolato dalle radiazioni UV in modo da aumentare la capacità dei cheratinociti di ingerire i melanosomi.

## LA CUTE E I RAGGI ULTRAVIOLETTI

I raggi UV rappresentano il fattore estrinseco più importante nella regolazione della melanogenesi. È, infatti, il principale stimolo per la pigmentazione indotta o acquisita, noto come "abbronzatura" ma è anche associato all'invecchiamento, a lesioni iperpigmentate e allo sviluppo di tumori cutanei.

Quella che, quindi, appare come un'apprezzabile doratura di intensità variabile, è, in realtà, uno dei più potenti sistemi di difesa della pelle.

Tutte le persone sono esposte, ogni giorno, ad una certa quantità di radiazione ultravioletta proveniente non soltanto dal sole ma anche da fonti artificiali.

I raggi UV sono in grado di penetrare in modo diverso nella cute in funzione della loro lunghezza d'onda.

Si dividono in tre categorie:

- UVA (320-400 nm)
- UVB (280-320 nm)
- UVC (100-280 nm)

La capacità di penetrazione delle radiazioni attraverso gli strati cutanei è direttamente proporzionale alla loro lunghezza d'onda; contestualmente la loro pericolosità, in termini energetici, è direttamente proporzionale alla loro frequenza.

Pertanto, le radiazioni UVA, che rappresentano il 95% dei raggi UV che giungono

sulla superficie terrestre, saranno più penetranti, ma meno pericolose rispetto alle radiazioni UVB.

I raggi UVC, invece, sono totalmente assorbiti dallo strato di ozono atmosferico.

I raggi UVA sono i principali responsabili della disidratazione cutanea e, a lungo termine, di *photoaging*; infatti, una volta raggiunto il derma papillare, stimolano l'attività di specifici enzimi come collagenasi ed elastasi, portando alla riduzione di collagene, elastina e proteoglicani.

Tutto questo, nel tempo, porta ad una perdita di elasticità e tonicità della pelle, assottigliamento del derma e macchie cutanee.

I raggi UVA sono, inoltre, responsabili di una pigmentazione della cute detta "immediata", dovuta alla fotossidazione di melanina già presente nella pelle, che conferisce una colorazione effimera senza alcuna funzione protettiva.

I raggi UVB rappresentano circa il 5% della radiazione ultravioletta. Non riescono, infatti, a penetrare fino al derma, fermandosi alla giunzione dermo-epidermica.

Chiamati anche "starter della melanogenesi", i raggi UVB sono, dunque, i principali responsabili della formazione di eritemi, ustioni e abbronzatura ritardata. Questa compare dopo 2-3 giorni dalla fotoesposizione e deriva da un aumento del numero di melanociti funzionanti e di melanosomi, trasferiti nei cheratinociti.

Gli effetti benefici di un'esposizione breve e controllata alle radiazioni UV sono molteplici: sono, ad esempio, utilizzati nel trattamento di patologie dermatologiche, come la psoriasi, e sono fondamentali nella sintesi di vitamina D, essenziale nell'azione di calcificazione delle ossa e nel mantenimento nella norma dei livelli di calcio e fosforo nel sangue.

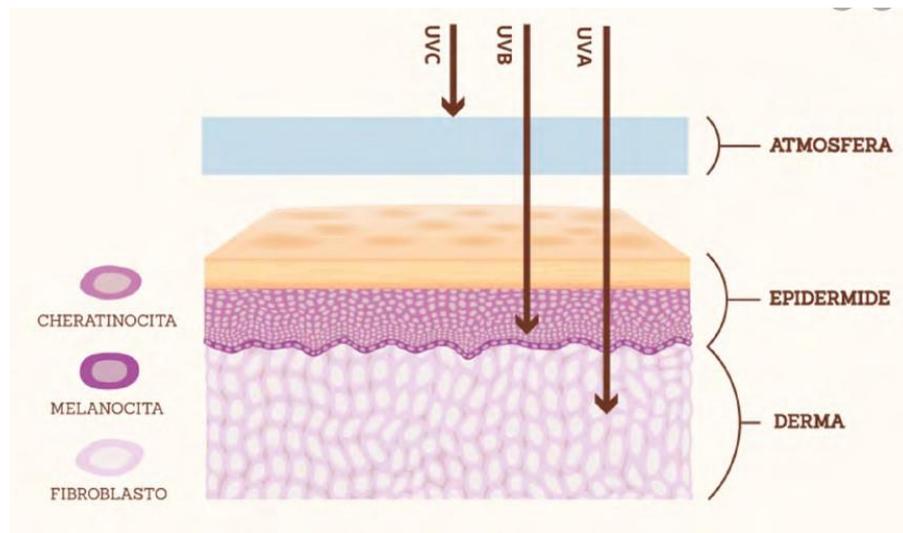


Figura 8: interazione raggi UV – cute

Un'esposizione prolungata e non controllata ai raggi UV, soprattutto se non accompagnata dall'utilizzo di una protezione solare adeguata, può avere diversi effetti negativi a lungo termine per l'organismo.

Sappiamo, infatti, che il danno UV del DNA può indurre la formazione di una neoplasia delle cellule squamose (Carcinoma squamoso), delle cellule basali (Basalioma) o dei melanociti (Melanoma) il cui rischio dipende, principalmente, dalle scottature solari reiterate, soprattutto in giovane età<sup>20</sup>

## ALTERAZIONI CUTANEE DELLA PIGMENTAZIONE

Per comprendere a fondo il potenziale dei prodotti cosmetici nell'approccio delle discromie è fondamentale la conoscenza e l'approfondimento dello studio dell'alterazione della pigmentazione cutanea.

I disturbi della pigmentazione possono derivare da anomalie migratorie dei melanociti dalla cresta neurale allo strato basale durante l'embriogenesi; inoltre, un'alterazione del trasferimento del melanosoma nei cheratinociti circostanti, un'alterazione della sintesi di melanina e una degradazione o rimozione difettosa della melanina stessa, possono portare ad una pigmentazione anormale della pelle<sup>21</sup>.

Il cosmetico può essere un valido supporto in associazione o sostituzione della terapia farmacologica, soprattutto quando l'alterazione si manifesta con un semplice inestetismo. Per definizione, non deve svolgere un'azione farmacologica, ma può sicuramente aiutare, in diversa misura, sia proteggendo preventivamente la cute, sia incrementando l'effetto barriera durante la cura o semplicemente modificando l'aspetto di quelle zone del corpo dove la discromia risulta più evidente anche dopo un trattamento che non risulta completamente risolutivo.

## CARATTERISTICHE E CAUSE DELLE DISCROMIE CUTANEE

Con il termine *discromia*, si intende la variazione del normale colore della cute che possono essere generalizzate o localizzate e sono dovute per lo più ad un eccesso o ad un difetto di melanina.

In alcuni casi le discromie possono dipendere dal deposito di pigmenti di diversa natura a livello cutaneo, come carotenoidi ed emoglobina.

Rappresentano, inoltre, il principale segno clinico per molte dermatosi. Appaiono sulla pelle, nelle unghie, nei capelli e persino nelle mucose.

La manifestazione di queste pigmentazioni è spesso causa di stress e disagio nei soggetti colpiti da tali fenomeni, soprattutto se compaiono in zone visibili ed esposte, come mani e viso.

A seconda che si manifesti una mancanza di pigmento o una concentrazione eccessiva dello stesso in una determinata zona cutanea possiamo parlare di due possibili tipi di discromie: ipopigmentazione ed iperpigmentazione, come riportato nelle Tabelle.

DISCROMIA	SINTOMI	CAUSE	TERAPIA MEDICA / SUPPORTO COSMETICO
<b>IPOPIGMENTAZIONI</b>			
<b>Vitiligine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chiazze bianco latte asimmetriche con contorni più scuri</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blocco funzionale dei melonociti</li> <li>- Ereditarietà</li> <li>- Stress</li> <li>- Ipotesi autoimmune</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Creme cortisoniche</li> <li>- Immunosoppressori</li> <li>- Fototerapia</li> <li>- Camouflage cosmetico</li> <li>- Depigmentazione della cute sana</li> <li>- Prodotti autoabbronzanti (DHA, eritulosio)</li> </ul>
<b>Albinismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carnagione e capelli chiarissimi</li> <li>- Occhi color grigio o azzurro</li> <li>- Ipersensibilità alla luce</li> <li>- Nistagmo</li> <li>- Disturbi alla vista</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Assenza o riduzione nella produzione di melanina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protezione solare</li> <li>- Farmaco Nitisinone (aumenta produzione melanina).</li> </ul>
<b>Pitiriasi versicolor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Macchie irregolari marrone chiaro o scuro</li> <li>- Secchezza della cute</li> <li>- Desquamazioni</li> <li>- Forte prurito</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fungo del genere Malassezia</li> <li>- Esposizione alla luce solare</li> <li>- Ipersecrezione sebacea</li> <li>- Ereditarietà, - corticosteroidi</li> <li>- Carenze immunologiche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Farmaci antimicotici topici</li> <li>- Sapone a base di zinco</li> <li>- Make-up a base di prodotti coprenti</li> </ul>
<b>Piebaldismo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciuffo di capelli bianco</li> <li>- Aree cutanee ipopigmentate o depigmentate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutazione del protoncogene KIT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Protezione solare</li> <li>- Dermoabrasione delle aree pigmentate</li> <li>- Trapianto di melanociti</li> <li>- Camouflage cosmetico</li> <li>- Prodotti autoabbronzanti (DHA, eritulosio)</li> </ul>
<b>Psoriasi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Placche cutanee rosse rivestite da squame biancastre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Stress</li> <li>- Traumi</li> <li>- Predisposizione genetica</li> <li>- Farmaci</li> <li>- Infezione streptococciche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trattamenti topici con corticosteroidi e calcipotriolo</li> <li>- Trattamenti sistemici con ciclosporina e metotrexato</li> <li>- Fototerapia</li> <li>- Prodotti idratanti ed emollienti</li> </ul>

DISCROMIA	SINTOMI	CAUSE	TERAPIA MEDICA / SUPPORTO COSMETICO
<b>IPERPIGMENTAZIONI</b>			
<b>Lentiggini</b>	- Piccole macchie cutanee scure, piatte e di forma rotonda	- Predisposizione genetica - Esposizione al sole	- Acido Kojico - Acido retinoico - Peeling chimici - Make-up coprente - Prodotti dotati di filtri solari - Prodotti contenenti acido tricloroacetico e fenolo
<b>Efelidi</b>	- Piccole macchie cutanee brunastre più o meno rotondeggianti	- Prolungata esposizione al sole - Fattori genetici	- Acido Kojico - Acido glicolico - Acido mandelico - Laser terapia - Pilling chimico - Crioterapia - Calundula officinalis - Estratto di tarassaco
<b>Melasma</b>	- Macule simmetriche dal marrone chiaro al bruno	- Esposizione solare - Pillole anticoncezionali - Gravidanza - Terapia ormonale - Patologie della tiroide	- Idrochinone - Acido azelaico - Acido Kojico - Acido trans-retinoico - Filtro solare protettivo - Camouflage cosmetico
<b>Iperpigmentazione post-infiammatoria</b>	- Macchie piatte, dal rosa al rosso, marroni o nere	- Lesioni - Acne - Funghi - Psoriosi - Reazione farmacologiche	- Idrochinone - Corticosteroidi - Acido glicolico - Peeling chimico - Prodotti solari protettivi
<b>Morbo di Addison</b>	- Debolezza - Perdita di peso - Vertigini - Comparsa di lentiggini nere - Perdita di capelli - Ipoglicemia - Disturbi gastrointestinali - Ipotensione	- Reazione autoimmune - Tumore - Infezione - Ridotta produzione di ormoni per disturbi surrenalici	- Somministrazione degli ormoni corticosteroidi mancanti - Antibiotici

Le cause delle discromie cutanee sono molteplici e possono essere di svariata origine e natura: alcune si possono ereditare, altre si possono acquisire nel corso della vita<sup>22</sup>.

I fattori che possono provocare tali disturbi sono:

- Invecchiamento cutaneo
- Patologie infettive o non infettive
- Prolungata esposizione al sole
- Malattie autoimmuni
- Fattori ereditari e genetici
- Alterazioni ormonali
- Assunzione di determinati farmaci
- Stress cronico
- Ferite, scottature, infiammazioni o traumi della pelle
- Fumo e alcool
- Uso di prodotti cosmetici inadeguati

### *IPOPIGMENTAZIONE*

L'ipopigmentazione o leucodermia è una condizione cutanea caratterizzata da una riduzione permanente o cronica della normale pigmentazione cutanea dovuta prevalentemente ad alterazione della produzione di melanina.

Si distinguono le ipomelanosi per riduzione del normale pigmento, le amelanosi come assenza totale di melanina e le depigmentazioni come una perdita di pigmento persistente.

Un esempio é la **vitiligine**, un disordine ipomelanotico acquisito piuttosto comune, presente nello 0,5–2% della popolazione con incidenza simile nei due sessi e familiarità del 20–40%. Rappresenta un disturbo cutaneo di tipo ereditario

che, in linea generale, può verificarsi prima dei 20 anni.

La vitiligine è caratterizzata dalla presenza di chiazze di grandezza variabile, dai margini netti e dal contorno irregolare; queste, tipicamente di colore bianco-latte o avorio, sono prive di melanina, come viene confermato all'esame alla luce di Wood. Possono interessare qualunque distretto cutaneo, ma prediligono il volto, le mani, le ginocchia, la regione periorale, le regioni oculari, le ascelle e gli organi genitali.

La superficie delle macule è normale, senza segni di atrofia o di desquamazione, delimitata da un margine talvolta iperpigmentato.

In base alla distribuzione e all'estensione delle lesioni vengono distinte due forme principali: la generalizzata e la localizzata; in rari casi le due forme possono essere presenti contemporaneamente.

La vitiligine tende alla progressione nel 70% dei casi, mentre regredisce nell'1-3% dei casi<sup>23</sup>.



**Figura 9: Winnie Harlow modella affetta da vitiligine**  
<https://lapagina.ch/la-macchia-che-colpisce/>

Esistono molte ipotesi per spiegare la patogenesi della vitiligine, ma quella che ha maggiori prove scientifiche è la teoria autoimmune, sottolineando, in particolare, il coinvolgimento di autoanticorpi e di linfociti T autoreattivi rivolti contro antigeni dei melanociti e/o dei cheratinociti<sup>24</sup>.

Inoltre, a tal proposito, va osservato che circa un terzo dei pazienti con vitiligine presenta altre patologie autoimmuni come malattia di Addison, diabete mellito, anemia perniziosa, morbo di Graves e tiroidite di Hashimoto.

Tutto questo può avvenire per una qualche alterazione genetica, dato che spesso la malattia ha carattere familiare. È stata, infatti, rilevata in questi soggetti un'alterazione del gene NALP1 che ha la funzione di controllare il sistema di allerta contro le infezioni<sup>25</sup>.

Secondo, invece, l'ipotesi dei malfunzionamenti estrinseci, i melanociti avrebbero dei difetti intrinseci o anomalie che li porterebbero alla loro morte o disattivazione. Si è quindi ipotizzata una apoptosi programmata, una senescenza prematura o anche un loro distacco ed eliminazione transepidermica.

L'approccio terapeutico di elezione è sicuramente la fototerapia che necessita tuttavia del supporto del prodotto cosmetico, con l'utilizzo di filtri solari dedicati. Una soluzione prettamente cosmetica meno invasiva può essere rappresentata dall'utilizzo di preparazioni coloranti autoabbronzanti e in prodotti per il *make-up* come alcuni fondotinta in grado di coprire la macchia chiara (*camouflage*).

L'**albinismo** è una patologia genetica rara caratterizzata dall'assenza o da una riduzione importante di melanina nella pelle, negli annessi cutanei (capelli e peli) e da assenza di pigmenti nell'occhio.

Esistono due tipi di albinismo:

- l'albinismo oculare, in cui si verifica un'alterata distribuzione di melanina all'interno delle cellule
- l'albinismo oculocutaneo, il tipo più comune, che manifesta un difetto nella biosintesi della melanina e riguarda tutto il corpo. La cute si presenta normale da un punto di vista anatomico- funzionale.



**Figura 10: modello affetto da albinismo** <https://asiatravelguide.us/>

Gli individui affetti da albinismo sono incapaci di ossidare la tirosina in L-DOPA attraverso l'enzima tirosinasi che risulta essere assente o difettoso.

Questa incapacità di produrre melanina provoca una carnagione color bianco-cereo, capelli, ciglia, sopracciglia e peli sempre bianchi e iride rosa.

L'albinismo oculare, che colpisce principalmente gli occhi, è caratterizzato da un deficit visivo quasi sempre grave che include fotofobia, ipoplasia foveale, riduzione della acuità visiva, errata deviazione delle fibre ottiche a livello del chiasma, nistagmo e strabismo<sup>26</sup>.

Gli albinici, inoltre, sono altamente sensibili agli effetti dannosi delle radiazioni UV e, quindi, a maggior rischio di danno attinico; molti albinici, infatti, sviluppano cheratosi attinica o tumori della pelle prima dei 30 anni<sup>27</sup>.

Non esistono trattamenti per l'albinismo. I pazienti sono ad alto rischio di ustioni

solari e neoplasie cutanee (in particolare carcinoma a cellule squamose) e devono evitare l'esposizione diretta alla luce solare.

Per questo motivo i prodotti solari sono formulazioni fondamentali che permettono di proteggere la cute dagli effetti acuti e cronici delle radiazioni UV, invalidanti. Saranno impiegati prodotti ad ampio spettro con un fattore di protezione solare più alto possibile (ad esempio 50+ o anche maggiore) che proteggano sia contro i raggi UVA che UVB e che contengano anche sostanze schermanti per incrementare l'effetto protettivo.

Un altro caso è la ***pitiriasi versicolor***, o *tinea versicolor*, una discromia cutanea non contagiosa causata da *Malassezia furfur*, anche detto *Pityrosporum ovale* o *orbicolare*. Questo lievito fa parte della flora microbica cutanea; in condizioni normali sulla cute è presente in quantità ridotta e vive come saprofita.

La popolazione cutanea di *Malassezia* può aumentare per effetto di diversi fattori, ma idratazione ed aumento della temperatura cutanea (uso di indumenti sintetici, sudorazione abbondante, frequentazione di ambienti caldo-umidi) sono i più significativi.



**Figura 11: Tinea versicolor**

<https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/infezioni-micotiche-cutanee/tinea-versicolor>

La proliferazione del lievito provoca antiestetiche macchie, senza rappresentare un pericolo per la salute di chi ne è colpito, ma manifestando un inestetismo cutaneo importante.

La pitiriasi può comparire con macchie su diverse parti del corpo, soprattutto su gambe, schiena, collo, petto e braccia. La maggior parte dei casi si verifica in soggetti sani con carenze immunologiche.

Numerosi fattori svolgono un ruolo importante nella trasformazione della forma benigna dei funghi in forma parassitaria: la pelle grassa, l'esposizione alla luce solare, le predisposizioni genetiche, la malnutrizione e i corticosteroidi possono portare allo sviluppo delle lesioni.

Il lievito lipofilo metabolizza vari acidi grassi e rilascia, come uno dei metaboliti, acido azelaico. Questo agisce come un inibitore della tirosinasi, bloccando la trasformazione della tirosina nel pigmento melanina, causando macule ipopigmentate sulla pelle. La tinea versicolor si trova spesso nei giovani poiché le loro ghiandole sebacee sono molto attive a causa dell'azione degli ormoni sessuali<sup>28</sup>.

Il trattamento della *pitiriasi versicolor* consiste essenzialmente nell'applicazione di antimicotici della classe degli imidazolici sotto forma di spray, creme o shampoo da applicare per alcune settimane.

Il prodotto cosmetico può essere utile nella prevenzione della malattia, soprattutto durante l'esposizione solare.

Il **piebaldismo** è un raro disturbo autosomico dominante caratterizzato dalla presenza di un ciuffo bianco congenito e macule bianche su estremità, fronte, cuoio capelluto frontale, torace e addome.

Questa patologia è causata da mutazioni nel gene KIT sul cromosoma 4q12 che codifica per il recettore del fattore di crescita delle cellule staminali espresso nei mastociti e nei melanociti e, quando attivato, è essenziale per lo sviluppo delle

cellule stimolandone la proliferazione<sup>29</sup>.

Queste mutazioni impediscono lo sviluppo e la proliferazione dei melanociti stessi, compromettendo lo sviluppo di melanoblasti e la loro migrazione dalla cresta neurale e, di conseguenza, la sintesi di melanina.

Non esiste trattamento risolutivo per il piebaldismo; la fototerapia è solitamente inefficace. È consigliata pertanto l'applicazione di filtri solari per evitare ustioni sulle aree depigmentate e, come per la vitiligine, il cosmetico può essere un valido supporto per coprire la zona depigmentata (uso di autoabbronzanti, *make-up*, *camouflage*).



**Figura 12: bambino affetto da piebaldismo**

<http://it.nextews.com/363e21d1/>

### *IPERPIGMENTAZIONE*

L'iperpigmentazione riconosce molte cause e può essere focale o diffusa.

L'iperpigmentazione focale, normalmente, è di natura post-infiammatoria e compare dopo una lesione, come tagli e ustioni, o altre cause di infiammazione, come acne e lupus.

L'iperpigmentazione focale lineare è, di solito, conseguente ad una fitofotodermatite, ovvero una reazione fototossica dovuta all'interazione tra la luce ultravioletta e gli

psoraleni, in particolare le furocumarine, presenti nelle piante.

L'iperpigmentazione focale può anche derivare da processi neoplastici (lentiggini, melanoma), melasma, efelidi o macchie caffelatte.

L'iperpigmentazione diffusa può essere dovuta all'utilizzo di farmaci o a cause sistemiche e neoplastiche (in particolare carcinomi polmonari e il melanoma con coinvolgimento sistemico).

In generale l'iperpigmentazione è dovuta ad un aumento della produzione e del deposito di melanina e si manifesta con la presenza di macchie scure sulla pelle, in particolare su volto, mani e altre parti del corpo maggiormente esposte al sole e, quindi, difficili da nascondere.

È causata da un aumento di melanina nello strato basale e soprabasale dell'epidermide associato a una quantità normale o elevata di melanociti; può essere dovuta a vari meccanismi, come il trasferimento di melanina dall'epidermide al derma e il suo accumulo all'interno dei melanofagi (incontinenza pigmentaria) ed è comunemente osservata nelle malattie infiammatorie della pelle che colpiscono lo strato basale e / o la giunzione dermo-epidermica.

La luce ultravioletta, le infiammazioni croniche, l'irritazione meccanica della pelle, così come un'anormale rilascio dell'ormone di stimolazione degli  $\alpha$ -melanociti ( $\alpha$ -MSH), sono le principali cause di questi disturbi<sup>30</sup>.

Un aumentato deposito di melanina può essere conseguente anche a disturbi ormonali come accade nel morbo di Addison o all'assunzione di particolari farmaci.

Un caso comune di iperpigmentazione è rappresentato dalle **lentiggini**. Sono discromie cutanee di tipo ipercromico, dovute ad un aumento del numero di melanociti negli strati basali dell'epidermide; la melanina prodotta in quantità superiore, quindi, si concentra in alcune cellule.



**Figura 13: ragazza con lentiggini**

<https://urbanpost.it/lentiggini-la-bellezza-unica-di-chi-ha-camagione-diafana-e-colori-chiar/>

Le lentiggini si presentano come macchiette piane o leggermente rilevate, di un colore che varia dal marrone chiaro a quello scuro e forma irregolare.

Possono manifestarsi in diverse parti del corpo, anche indipendentemente dall'esposizione alla luce solare, ma sono comunemente causate dall'esposizione cronica alla radiazione UV (lentiggini solari, chiamate a volte macchie di fegato) e si verificano più frequentemente sul viso e sul dorso delle mani.

A differenza delle efelidi, non scompaiono nel periodo invernale, essendo permanenti; nel caso delle lentiggini, poi, il cambiamento di colore dall'estate all'inverno avviene, ma in maniera meno intensa.

Compaiono di solito durante l'età adulta avanzata e aumentano di numero con l'età. Sebbene la progressione da lentiggini in melanoma non sia stata dimostrata, le lentiggini rimangono un fattore di rischio indipendente di melanoma.

Essendo delle iperpigmentazioni dovute ad un accumulo di melanina, le esposizioni intense e prolungate al sole possono accentuare e rendere più numerose queste macchie. Per esse, non esiste una cura, proprio perché non rappresentano una malattia, ma un segno innocuo: è possibile, però, ricorrere a

prodotti cosmetici: un correttore, un fondotinta o creme schiarenti possono diminuire il numero di lentiggini; l'acido kojico e l'acido azelaico o un peeling chimico possono rendere più chiare le macchie.

Il **melasma** è una ipermelanosi cronica acquisita, peggiorata dalla esposizione solare, che colpisce prevalentemente le donne.

Esso si manifesta solitamente nelle zone delle guance, della fronte, del labbro superiore e del mento e può presentarsi come un insieme di macchie dal colore marrone chiaro o più scuro, oppure come un'area più estesa e dai contorni irregolari. Le cause che stanno alla base dell'alterazione della sintesi della melanina non sono ancora del tutto chiare, ma, sicuramente, esistono particolari fattori che possono costituire "l'innescò" necessario allo sviluppo di questa forma di discromia:

- l'esposizione al sole rappresenta il più importante fattore scatenante la patologia. Meccanicamente, si ritiene che la luce solare stimoli la produzione di ossido nitrico, che aumenta l'attività dell'enzima tirosinasi dei melanociti, aumentando così la produzione di melanina e causando macchie di iperpigmentazione soprattutto su guance, fronte, labbro superiore e mento<sup>31</sup>.
- Un'eccessiva stimolazione ormonale sembra essere in grado di aumentare l'attività dei melanociti e di indurre una sovrapproduzione di melanina; il melasma, infatti, si verifica più spesso in gravidanza e durante l'uso della pillola contraccettiva orale. L'iperpigmentazione sembra essere, infatti, correlata agli alti livelli di estrogeni, progesterone e ormone stimolante i melanociti, che aumentano normalmente durante il terzo trimestre di gravidanza.
- La predisposizione genetica gioca un ruolo fondamentale nella determinazione del melasma. È dimostrato, infatti, che le persone con individui affetti da melasma

nella propria famiglia presentano una maggior probabilità di andare incontro a questo disturbo d'iperpigmentazione cutanea.

- Secondo alcune ipotesi, anche lo stress potrebbe favorire il melasma: le encefaline (peptidi oppioidi endogeni, liberati dal cervello in caso di stress) potrebbero favorire l'iperproduzione di melanina.

Altri possibili fattori scatenanti il melasma comprendono:

- disturbi autoimmuni tiroidei
- utilizzo di sostanze cosmetiche allergizzanti o fotosensibilizzanti
- assunzione di alcuni tipi di farmaci fotosensibilizzanti.

La terapia farmacologica di elezione, spesso efficace, consiste nell'applicazione topica di una combinazione di agenti schiarenti (idrochinone, tretinoina) con un corticosteroide topico.

Tuttavia, prima di applicarlo sul volto, è necessario testare l'idrochinone per una settimana in zona retroauricolare o su una piccola chiazza sull'avambraccio in quanto può essere irritante e causare reazione allergica.

L'acido azelaico topico al 15-20% può essere utilizzato in monoterapia o in associazione con idrochinone e/o tretinoina.

Sono stati utilizzati anche trattamenti al laser, ma nessuno è stato ancora standardizzato come terapia.

L'approccio cosmetico prevede l'utilizzo di agenti schiarenti a dosaggi inferiori rispetto alla terapia dermatologica, ad eccezione dell'idrochinone, vietato dal Regolamento Cosmetico Europeo.

Ad ogni modo il prodotto solare cosmetico è fondamentale sia come prevenzione del cloasma, sia durante e dopo la terapia con schiarenti, in quanto la cute risulterà più fotoesposta.

Un ultimo esempio di ipercromia è **l'iperpigmentazione post-infiammatoria**.

Questa è una risposta all'infiammazione cutanea a seguito di traumi fisici, acne, peeling chimico o dermatosi come dermatite atopica, lichen planus e psoriasi; è di solito transitoria e scompare spontaneamente, ma possono essere necessari mesi o addirittura anni per risolversi. In alcuni casi, può essere permanente.

Negli individui che presentano una pelle di colore più scuro, la reazione tende a persistere e a durare più a lungo.



**Figura 14: bambino con iperpigmentazione post-infiammatoria**  
<https://theskincareculture.com/post-inflammatory-pigmentation/>

L'iperpigmentazione post-infiammatoria è causata da meccanismi che provocano melanosi epidermica o melanosi cutanea. La risposta infiammatoria epidermica provoca il rilascio e la successiva ossidazione di acido arachidonico a prostaglandine, leucotrieni e altri prodotti. Questi prodotti dell'infiammazione alterano l'attività delle cellule immunitarie e dei melanociti, stimolando i melanociti stessi ad aumentare la sintesi di melanina e il trasferimento del pigmento ai cheratinociti circostanti. Ciò provoca ipermelanosi epidermica.

La melanosi cutanea, invece, si verifica quando l'infiammazione interrompe lo strato cellulare basale causando il rilascio di melanina che viene intrappolata dai macrofagi nel derma papillare; questo é noto anche come incontinenza

pigmentaria<sup>32</sup>.

Ci sono due principali strategie: una dermatologica, con rimozione delle discromie cutanee a causa dell'iperpigmentazione post-infiammatoria, ed una cosmetica (la regolazione dei segni).

Nella rimozione viene utilizzata la laser terapia, la luce pulsata o il peeling chimico (AHA) che elimina le cellule cutanee iperpigmentate per rigenerare nuova pelle, priva di iperpigmentazione. Può essere costosa, invasiva e può di fatto peggiorarne la condizione. Le laser-terapie e i trattamenti con la luce pulsata tendono ad essere più precisi dei peeling chimici, poichè usano fasci di luce ad alta energia orientati per raggiungere i punti interessati.

La regolazione, invece, usa un approccio che prevede farmaci, OTC e ingredienti cosmetici per inibire la produzione di melanina ed uniformare il colore della pelle, schiarendo le macchie scure.

I prodotti generalmente contengono uno o più dei seguenti ingredienti:

- Idrochinone, Arbutina, Acido Kojico (come schiarenti)
- Acido Glicolico, Acido Retinoico, Vitamina C (utili per peeling).

Utilizzati, spesso, insieme ad altri ingredienti attivi, è stato dimostrato che questi derivati sono relativamente efficaci nel combattere l'iperpigmentazione.

## APPROCCI TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO DELLE DISCROMIE CUTANEE

Due esempi di terapie mediche utilizzate nel trattamento delle discromie cutanee sono l'idrochinone e la fototerapia.

Anche se ormai proibito o soggetto a restrizioni in quasi tutto il mondo, la sostanza di riferimento per un'azione depigmentante in vivo è l'idrochinone e alcuni suoi derivati come il monobenziletere di idrochinone o il 4 idrossianisolo.

## *IDROCHINONE*

L'idrochinone è presente nel Reg. CE n.1223/2009 al numero 14 dell'allegato III – “Sostanze il cui uso è vietato nei prodotti cosmetici, salvo entro determinati limiti”. Pertanto, può essere adoperato solo in particolari cosmetici come colorante ossidante in tinture per capelli (con limite massimo per uso generale e professionale dello 0,3%) e incluso in Kit di unghie finte (ad una concentrazione massima per uso professionale di 0,02%).

Non è dunque possibile il suo utilizzo in prodotti per la cute. L'idrochinone è un fenolo con due ossidrilici e presenta proprietà riducenti.

In natura si trova in forma monoglucosidica in diversi vegetali (Uva ursina, *Camelia sinensis*, *Coffea* ecc).

È considerato uno dei più efficaci inibitori della melanogenesi ed è utilizzato come farmaco topico per il trattamento di diverse discromie cutanee come melasma, macchie cutanee da progestinici, dermatite di Berloque ed altri disturbi iperpigmentari<sup>33</sup>.

Il suo potere depigmentante si basa sulla capacità di inibire l'enzima tirosinasi fino al 90%, offrendosi come substrato alternativo e impedendo l'ossidazione della Tirosina a 3,4 diidrossifenilalanina (L-DOPA), quindi la conversione del DOPA in melanina.

Svolge anche un'azione tossica sui melanociti in sinergia con l'esposizione ai raggi UV.

Altri importanti meccanismi d'azione riguardano:

- interazione con il rame nel sito attivo dell'enzima tirosinasi
- deplezione dei livelli di glutatione che contribuisce all'azione schiarente
- inibizione della sintesi di DNA ed RNA

- alterazione nel funzionamento dei melanosomi e/o loro degradazione
- formazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che provocano danno ossidativo dei lipidi e delle proteine di membrana<sup>34</sup>.

L'idrochinone viene applicato normalmente sul viso soprattutto per quanto riguarda il trattamento di melasma ed iperpigmentazione post-infiammatoria ma il prodotto può essere applicato anche in altre parti del corpo come mani, braccia e torace.

È necessario applicarlo uniformemente per evitare una pigmentazione irregolare della pelle.

La depigmentazione non è immediata; l'idrochinone agisce solo sulla formazione di nuova melanina. La sua azione è reversibile in quanto, alla sospensione del trattamento, la melanina ricomincia ad essere prodotta; è infatti importante evitare l'esposizione al sole o utilizzare una protezione solare per proteggere la pelle dalle radiazioni UV<sup>35</sup>.

L'idrochinone viene comunemente usato in concentrazioni del 2-4%<sup>36</sup>.

A concentrazioni più elevate, risulta essere più efficace ma può causare irritazioni. Infatti, ad alte dosi, l'idrochinone svolge un'azione tossica sulle cellule con la comparsa di effetti collaterali come dermatiti da contatto, depigmentazione eccessiva, secchezza della pelle e irritazione oculare con alterazione della congiuntiva.

Un raro effetto collaterale dovuto all'uso a lungo termine dell'idrochinone è la ocronosi esogena<sup>37</sup>. Si tratta di un raro disturbo metabolico dovuto alla inibizione, da parte del prodotto schiarente, dell'enzima acido omogentisico-ossidasi con comparsa di caratteristici depositi ocronotici, ovvero pigmenti giallo-marrone nel derma, attorno ai vasi e nelle cellule endoteliali, che tendono alla risoluzione dopo interruzione del prodotto.

Da alcuni studi, inoltre, emerge che l'idrochinone può promuovere la crescita di

cellule tumorali e influenzare le risposte delle cellule immunitarie, provocando reazioni allergiche con un aumento nella produzione di interleuchina 4 e di Immunoglobuline E<sup>38</sup>.

L'Idrochinone presenta alcune problematiche a causa della sua instabilità che porta facilmente all'ossidazione. Senza particolari accorgimenti le preparazioni a base di Idrochinone in 24/48 ore imbruniscono causando molto spesso reazioni avverse a causa dei sottoprodotti formati.

I principali fattori che influenzano la stabilità dell'Idrochinone sono i seguenti:

- pH
- luce
- temperatura
- ossigeno
- ioni metallici
- natura del confezionamento primario

Inoltre, preparazioni non stabilizzate portano a livello chimico-fisico:

- riduzione della consistenza delle emulsioni fino alla rottura
- cambiamento di colore dei preparati

Partiamo dal presupposto che le soluzioni acquose di Idrochinone scuriscano dopo pochi giorni e che le soluzioni alcaline di Idrochinone a pH > 7 scuriscano immediatamente; le preparazioni a base di Idrochinone, quindi, vanno sempre stabilizzate a pH acido tra 4,5 e 6,0.

L'idrochinone è generalmente formulato in soluzione, idrogel o emulsione.

### *FOTOTERAPIA*

La fototerapia è una tecnica curativa che permette di esporre la cute discromica alla luce ultravioletta emessa da lampade.

Viene utilizzata per il trattamento di vari disturbi dermatologici come vitiligine, eczema, psoriasi, dermatite atopica, ma anche per i disturbi del sonno e per il disturbo affettivo stagionale. (SAD)<sup>38</sup>.

Per molti secoli il trattamento con la luce solare é stato utilizzato per la cura delle malattie della pelle. Più di 3500 anni fa, una forma di terapia consisteva nell'ingestione di un estratto bollito derivato da una pianta erbacea, *Ammi majus*, che cresceva nel delta del Nilo, seguita poi dalla successiva esposizione al sole per il trattamento della vitiligine che erroneamente si pensava fosse la lebbra<sup>39</sup>.

Tuttavia, fu solo dopo il 1903, quando Niels Finsen ricevette il premio Nobel per il suo successo nel trattamento del *Lupus Vulgaris*, che la fototerapia ha iniziato ad essere veramente studiata e praticata per trattare diversi disturbi.

Esistono tre tipi principali di fototerapia:

- PUVA.
- UVB a banda larga.
- UVB a banda stretta.

#### *PUVA TERAPIA*

La PUVA terapia consiste nella interazione dei raggi UVA con uno psoralene, (Metoxalene) notoriamente sostanza fotosensibilizzante, che aumenta in modo esponenziale l'effetto delle radiazioni sulla pelle.

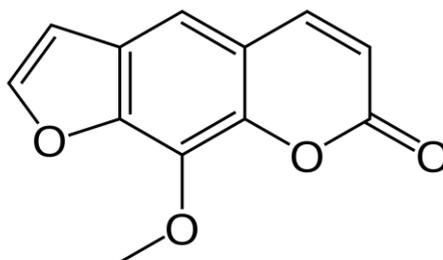


Figura 15: Metoxalene

Normalmente la terapia viene svolta con la somministrazione orale del fotosensibilizzante, circa due ore prima della esposizione alle radiazioni UV.

È una forma di trattamento più potente rispetto alle altre e normalmente è riservata alle persone che non rispondono ad uno o più cicli di UVB; raggiunge infatti gli strati profondi della pelle e tende ad avere più effetti collaterali a breve e lungo termine.

La terapia PUVA é controindicata in particolare nelle donne in gravidanza, per i possibili effetti teratogeni degli psoraleni, e vietata dall'American Academy of Pediatrics nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Alcuni studi hanno, infatti, evidenziato che il PUVA risulta essere più cancerogeno rispetto alla terapia UVB. In particolare, é stato dimostrato che l'utilizzo di ciclosporina e, in minor misura, di metotrexato in pazienti già trattati con alte dosi di UV, aumenti il rischio di carcinoma squamocellulare la cui incidenza sembra invece ridotta con l'uso di retinoidi<sup>40</sup>.

### *TERAPIA BATH PUVA*

Per diminuire il rischio di effetti sistemici dovuti alla somministrazione orale di psoralene, in questa metodica il farmaco è applicato per via cutanea, in lozione o disciolto direttamente in una vasca d'acqua dove il paziente si immerge prima dell'esposizione ai raggi UVA. Anche questa metodica non è scevra da rischi, quali reazioni di fototossicità localizzata e pigmentazione a chiazze.

Attualmente l'uso dei raggi ultravioletti è molto più limitato rispetto al recente passato, sia per i problemi di carcinogenesi fotoindotta, sia perché queste metodiche sono considerate troppo lunghe e costose.

## UVB TERAPIA

Negli ultimi anni l'utilizzo della terapia PUVA é stato ridimensionato a favore della fototerapia UVB che non prevede l'uso di fotosensibilizzanti; in particolare la fototerapia UVB a banda stretta sembra presentare un rapporto rischio/efficacia più favorevole.

Il trattamento prevede l'esposizione ad una fonte di luce UVB per un periodo di tempo prestabilito a intervalli regolari. Le lampade UVB emettono lunghezze d'onda da 290 a 320 nm.

L'UVB a banda larga permette il trattamento di condizioni come eczema e psoriasi per esposizione nell'intera banda UV; UVB a banda stretta, invece, comporta l'utilizzo delle lunghezze intorno a 311 nm ed é l'opzione più comunemente utilizzata dai dermatologi per il trattamento della psoriasi.

Gli effetti immunomodulatori delle radiazioni UVB coinvolgono l'epidermide e il derma superficiale. La radiazione viene assorbita dal DNA nucleare, dall'acido trans-urocanico e dalle membrane cellulari<sup>41</sup>. L'assorbimento UVB da parte dei nucleotidi porta alla formazione di fotoprodotto del DNA come i dimeri di pirimidina; riduce la sintesi del DNA e viene, quindi, utilizzata per sopprimerne la sintesi accelerata, come nelle cellule epidermiche di pazienti con psoriasi.

L'esposizione ai raggi UVB, inoltre, sovrascrive l'espressione del gene soppressore dei tumori p53 con conseguente arresto del ciclo cellulare o apoptosi dei cheratinociti in caso di danno irreversibile al DNA<sup>42,43</sup>. La sovraespressione del gene può essere responsabile della inibizione del turnover dei cheratinociti nelle placche psoriasiche. Oltre all'effetto sul ciclo cellulare, la luce UV induce il rilascio di prostaglandine e citochine; i cheratinociti irradiati, infatti, sintetizzano importanti mediatori pro- infiammatori come IL-1 e TNF $\alpha$  che sopprimono le cellule di Langerhans e inducono immunosoppressione<sup>44</sup>.

Anche nel trattamento della vitiligine, la fototerapia UVB a banda stretta è considerata più sicura ed efficace rispetto alla terapia PUVA.

Un possibile meccanismo coinvolto nella ripigmentazione sembra sia determinato dalla capacità degli UVB a banda stretta di indurre proliferazione dei melanociti residui presenti a livello follicolare attraverso una sovraregolazione della melanogenesi e della migrazione melanocitaria.

In generale la fototerapia è controindicata nei pazienti con xeroderma pigmentoso, albinismo, neoplasie cutanee, patologie cardiache e disturbi epatici e renali<sup>45</sup>.



**Figura 16: trattamento di fototerapia**

# APPROCCIO COSMETICO NELLE DISCROMIE

## IL TRATTAMENTO COSMETICO DELLE IPERMELANOSI

La presenza di macchie brune variamente distribuite sulla superficie corporea costituisce un inestetismo piuttosto frequente, tanto che in Italia oltre il 40% delle donne di età compresa tra i 50 e 60 anni dichiara la presenza di macchie ipermelaniche.

Gli studi dimostrano, inoltre, che questo fenomeno è in continua crescita, soprattutto nella fascia di popolazione più giovane, probabilmente in conseguenza all'aumento dell'assunzione di contraccettivi orali e al danno causato da una eccessiva e continua esposizione alle radiazioni solari.

Dal punto di vista istologico gli accumuli di melanina che determinano la comparsa delle macchie cutanee possono essere localizzati a diversi livelli della pelle: nel derma, nell'epidermide o in entrambi i distretti.

L'approccio cosmetico deve essere scelto in relazione al tipo di ipermelanosi e alla sua profondità; per questo motivo in alcuni casi sarà necessario l'intervento dell'operatore estetico, in altri quello del personale medico.

Restando nell'ambito cosmetico e trascurando pertanto le iperpigmentazioni connesse alle patologie già citate, si evidenzia una forte crescita del mercato degli schiarenti cutanei, nonostante alcune problematiche.

Esiste infatti un certo scetticismo verso questa tipologia di prodotti da parte di molti consumatori che dipende principalmente dalla percezione diffusa che le formulazioni rispondano in maniera poco efficace.

L'aspettativa del consumatore è che con l'applicazione del cosmetico, le macchie si risolveranno in tempi molto brevi. In realtà, l'effetto depigmentante può essere ottenuto solo con trattamento a lungo termine e seguendo opportuni accorgimenti.

Come ingredienti schiarenti in cosmetica sono utilizzati composti di varia natura

che, con meccanismi diversi, sono in grado di ridurre significativamente la pigmentazione eccessiva di alcune zone della superficie cutanea.

Un depigmentante può agire su diversi fronti:

- inibire la formazione dei melanosomi e/o alterarne la struttura.
- danneggiare selettivamente i melanociti: Idrochinone e derivati, alcuni metaboliti di composti fenolici con struttura chimica simile alla tirosina (Rhododenol, 4-n-butyl resorcinol, Hexyl resorcinol, Phenylethyl resorcinol), acido azelaico.
- inibire la biosintesi dell'enzima tirosinasi mediante:
  - blocco di fattori che inducono la sintesi dell'enzima (AHA) o inibizione della sua attività enzimatica (come nel caso di alcuni estratti vegetali, oxiresveratrolo, tetraidrocurcumina, aloesina).
  - inibizione della glicazione (Glutathione, galattosammina, glucosammine) chelazione del rame (acido kojico, acido ellagico), essenziale per la funzionalità enzimatica della tirosinasi.
- formare un substrato che inibisca l'attività della tirosinasi (alcuni fenoli con struttura chimica simile alla tirosina, idrochinone e derivati, methyl gentisinate ecc.)
- accelerare la degradazione della tirosina (acido linoleico, tranexamico)
- interferire con il trasferimento dei melanosomi (lectina, niacinamide, inibitori PAR2, acido tranexamico e inibitori della serin proteasi).
- inibire la formazione di melanina con agenti riducenti o antiossidanti e inibitori della perossidasi (acido ascorbico, tocoferolo, acido lipoico, acido ellagico, resveratrolo, fenoli, ecc.).
- avere un effetto chimico sulla melanina o aumentare la degradazione dei melanosomi nei cheratinociti.
- provvedere allo scolorimento di melanina formata (perossido di idrogeno).
- stimolare l'attività e il ricambio cutaneo (AHA, retinoidi, adenosine monofosfato).

Anche se i meccanismi d'azione più studiati sono quelli dove si cerca di interferire con la produzione della melanina all'interno dei melanociti e con il trasferimento dei granuli di melanina, i melanosomi, dai melanociti ai cheratinociti, gli attivi più efficaci in vivo sono quelli che manifestano anche una azione citotossica selettiva verso i melanociti. A parte l'idrochinone ed il mercurio, tassativamente proibiti nel cosmetico, vari fenoli e alcuni catecoli, oltre ad essere potenti inibitori della tirosinasi, possono sviluppare dei metaboliti, i più comuni resorcinol-chinoni che, anche a piccole dosi, sembrano danneggiare il melanocita.

Più che una generica citotossicità potrebbe essere effetto di una risposta immunitaria tirosinasi-dipendente, come fa pensare il comportamento vitiligo-simile delle aree depigmentate.

Da chiarire la citotossicità dell'acido azelaico che alcune ricerche concludono sia effettiva solo verso i melanociti iperattivi, per cui la sostanza non sarebbe efficace sulle efelidi e pelli africane, anche se altre ricerche lo considerano l'attivo che provoca lo schiarimento della *pitiriasi alba o versicolor*<sup>46</sup>.

I trattamenti cosmetici delle ipermelanosi prevedono le seguenti strategie:

- Modulazione della biosintesi di melanina, mediante inibizione dell'enzima tirosinasi responsabile della trasformazione della tirosina negli intermedi necessari per la sintesi del pigmento melanico
- Azione antiossidante, in quanto la melanogenesi si basa su processi ossidativi
- Esfoliazione, favorendo il distacco degli strati più superficiali
- Fotoprotezione che, oltre a prevenire i danni dovuti all'azione delle radiazioni UV, limita la produzione fotoindotta di melanina, contrastando l'ulteriore imbrunimento delle aree del corpo predisposte all'insorgenza di ipermelanosi.

## *MODULATORI DELLA MELANOGENESI*

La tirosinasi è l'enzima che controlla la sintesi della melanina ed è prodotto unicamente dai melanociti. È considerato l'elemento chiave nella regolazione della biosintesi di melanina nei melanociti epidermici.

Agire sull'attività di questo enzima o sulla sua formazione è pertanto la strategia vincente per ottenere un'efficace depigmentazione cutanea.

L' **Arbutina** è un derivato beta-D-glucopiranoside naturale dell'idrochinone. Si trova nelle foglie di diverse specie vegetali come uva ursina, lamponi, mirtilli.

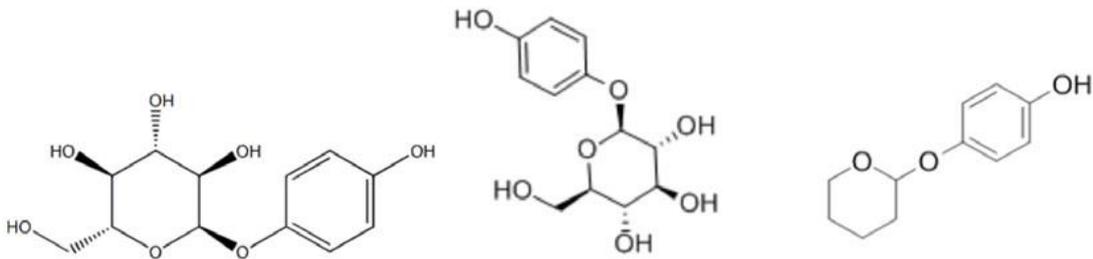
Come l'idrochinone, anche l'Arbutina è un buon inibitore della tirosinasi. Il meccanismo d'azione tuttavia sembra differente, in quanto studi su culture di melanociti umani hanno suggerito che non agisca né sulla sintesi né sull'espressione dell'enzima.

Si ritiene che l'attività dell'Arbutina sia guidata dalle omologie strutturali che condivide con il substrato tirosina; questo porta, quindi, all'inibizione competitiva della funzione catalitica della tirosinasi<sup>47</sup>. Essa compete con il DOPA nel suo sito recettoriale. Non è stato riscontrato che influenzi la sintesi dell'RNA come accade, invece, con l'idrochinone.

Il composto presenta una buona solubilità in acqua e viene utilizzata a livelli tra l'1% e il 10%<sup>48</sup>, tuttavia necessita di agenti stabilizzanti come sodio metabisolfito per evitare antiestetici cambiamenti di colore nella formulazione finale.

I dati che riguardano l'efficacia di tale composto sono però piuttosto discordanti. Alcuni studi attribuiscono all'Arbutina notevoli attività schiarenti mentre altri suggeriscono che possa verificarsi l'effetto opposto, ossia un aumento della pigmentazione<sup>49</sup>.

Sono dunque stati sviluppati nuovi derivati semisintetici quali l' $\alpha$ -Arbutina, la  $\beta$ -Arbutina e la Desossiarbutina.



$\beta$  - Arbutina

$\alpha$  - Arbutina

Deossiarbutina

Alcuni studi hanno confermato che la Desossiarbutina é in grado di inibire l'enzima tirosinasi ad una concentrazione, rispettivamente, fino a 10 volte e fino a 350 volte inferiore rispetto alle dosi necessarie per idrochinone e arbutina, rispettivamente<sup>50</sup>. La Desossiarbutina, priva di effetti collaterali, al contrario dell'Idrochinone, non solo è un ottimo agente schiarente, ma presenta anche una certa attività antiossidante diminuendo i ROS.

Queste considerazioni la rendono preferibile al trattamento con Idrochinone o Arbutina. Questi ultimi, infatti, in seguito ad esposizione ai raggi UV, aumentano la loro citotossicità incrementando i livelli di ROS<sup>51</sup>.

L'**Acido azelaico** é un acido dicarbossilico saturo a 9 atomi di carbonio, ottenuto da colture del lievito *Malassezia furfur*.

Inibisce l'attività dell'enzima tirosinasi, portando alla formazione di macule depigmentate sulla pelle di soggetti affetti da *Pitiriasi versicolor*<sup>52</sup>.

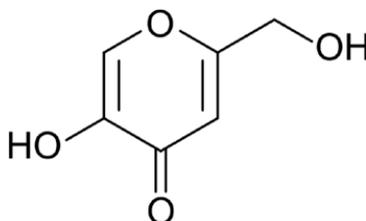
E' poco solubile in acqua ed è presente in natura in vari cereali (frumento, orzo,

segale) e nell'olio d'oliva, specie se irrancidito.

Può essere normalmente presente anche sulla pelle umana in quanto prodotto dal lievito presente nella flora cutanea della maggior parte degli esseri umani adulti. Questo lievito produce lipossigenasi che agiscono sugli acidi grassi insaturi presenti sulla superficie della cute.

In coltura, la *Malassezia furfur* è in grado di ossidare l'acido oleico ad acido azelaico<sup>53</sup>. L'attività antinfiammatoria, cheratolitica e batteriostatica di questo acido giustifica il suo impiego anche nel trattamento di malattie come la rosacea o l'acne<sup>54</sup>. L'acido azelaico manifesta, inoltre, la sua migliore azione depigmentante sulle cheratosi solari e senili pigmentate, ma anche nella terapia del melasma.

L'**Acido Kojico** é un metabolita fungino prodotto dalla fermentazione di varie specie di funghi come *Aspergillus*, *Penicillium* e *Acetobacter*.



È utilizzato come additivo alimentare per preservare il naturale colore degli alimenti come frutta e verdura, evitando, così, l'imbrunimento dei cibi.

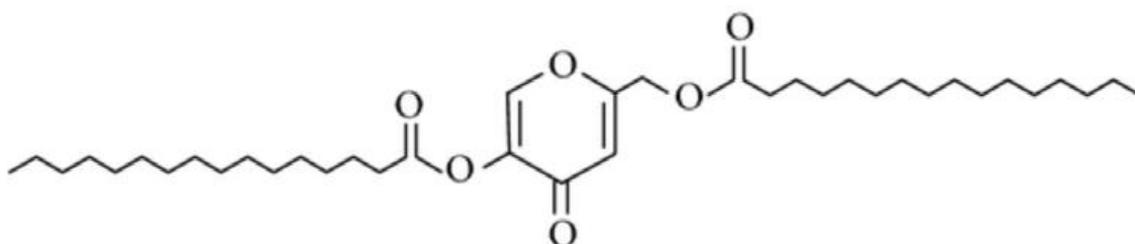
L'acido kojico é impiegato nei prodotti cosmetici ad azione sbiancante; interviene nei processi di depigmentazione attraverso diversi meccanismi.

Agisce, infatti, come agente chelante del rame nel sito attivo dell'enzima tirosinasi, inibendo l'enzima stesso<sup>55</sup>. Agisce, inoltre, come antiossidante e *scavenger* dei radicali liberi.

L'acido kojico é, però, instabile nelle formulazioni: a contatto con l'aria e la luce solare si

ossida perdendo la sua attività e conferendo al prodotto una colorazione scura. Alcuni derivati stabili, come l'**Acido Kojico dipalmitato**, vengono utilizzati per migliorarne l'efficacia mediante una maggiore penetrazione cutanea.

L'acido Kojico dipalmitato, infatti, oltre che ad essere maggiormente stabile, può produrre effetti eccellenti anche nel tonificare la pelle, combattendo macchie senili, segni di gravidanza, lentiggini e disturbi generali della pigmentazione della pelle sia del viso che del corpo<sup>56</sup>.



#### *INIBITORI DEL TRASFERIMENTO DI MELANOSOMI*

I melanociti epidermici riversano i loro melanosomi nei cheratinociti circostanti, mediante un meccanismo non ancora ben caratterizzato (fagocitosi, endocitosi, trasferimento fisico dei melanosomi attraverso un gap di comunicazione intercellulare o inoculazione diretta nei cheratinociti).

Numerosi studi hanno proposto meccanismi regolatori del movimento del melanosoma nei dendriti e l'interazione tra cheratinociti e melanociti durante il processo di trasferimento.

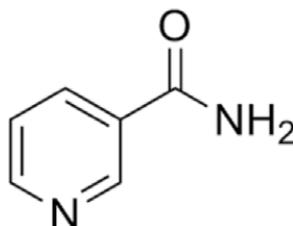
I primi composti ad azione schiarente, tra cui niacinamide ed estratti di soia, interferiscono proprio con questo processo.

La **Nicotinammide**, nota anche come vitamina B3 o niacinamide, è una vitamina idrosolubile necessaria per la sintesi di coenzimi come NADH e NADPH.

Si pensa agisca riducendo la migrazione dei melanosomi dai melanociti ai cheratinociti con un'azione analoga a quella di altri inibitori della serin-proteasi;

ha, inoltre, un'azione simile a quella prodotta da alcuni derivati della soia.

Ha il grande vantaggio di essere stabile e di avere pochissime segnalazioni di reazioni avverse. La nicotinammide è, infatti, uno degli agenti ipopigmentanti più utilizzati; è un noto antiossidante in grado di inibire, fino al 68%, il trasferimento dei melanosomi dai melanociti ai cheratinociti<sup>57</sup> senza influire sull'attività della tirosinasi, sulla produzione di melanina e sul numero di melanociti.



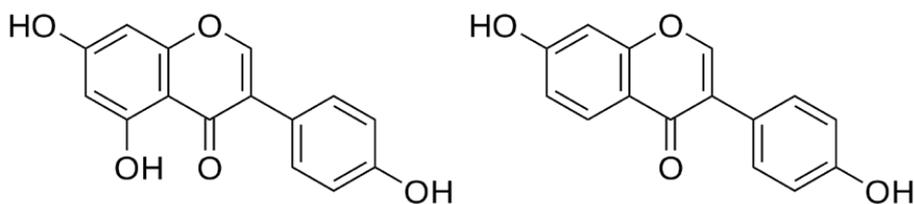
La nicotinammide trova, dunque, impiego in molte discromie come rosacea, dermatite seborroica, melasma, lentiggini solari, acne.

In diversi studi, infatti, l'effetto antinfiammatorio e antiseborroico del gel di nicotinammide al 4% nel trattamento dell'acne vulgaris viene paragonato ai benefici del gel di clindamicina all'1%<sup>58</sup>.

Oltre ad avere proprietà antiossidanti e antinfiammatorie, la vitamina B3 è in grado di migliorare le funzioni barriera della pelle; questo grazie sia alla stimolazione della differenziazione dei cheratinociti in modo da aumentare il turnover cellulare, sia incrementando la sintesi di lipidi, in particolare ceramidi, favorendo l'idratazione cutanea.

Negli ultimi anni la ricerca ha dimostrato che il latte di soia e le proteine che ne derivano- come l'inibitore della tripsina di soia e l'inibitore di Bowman-Birk- sono in grado di inibire l'attivazione di PAR-2, un recettore accoppiato alla proteina G in grado di aumentare la fagocitosi di melanosomi da parte dei cheratinociti in coltura, inducendo, così, depigmentazione cutanea<sup>59</sup>.

La soia, inoltre, contiene isoflavonoidi come **Genisteina** e **Daidzeina**, con effetti antiossidanti e di prevenzione nei confronti dei raggi UV.



Genisteina

Daidzeina

### *ACCELERATORI DEL TURNOVER EPIDERMICO (PEELING)*

L'esfoliazione è un trattamento cosmetico che consiste nell'allontanamento delle cellule morte presenti a livello superficiale della cute, al fine di liberare gli strati sottostanti e conferire alla pelle un aspetto luminoso e levigato.

Per favorire l'eliminazione o l'attenuazione delle macchie cutanee si ricorre a quello che viene chiamato "peeling chimico", consistente nell'applicazione cutanea di una o più sostanze chimiche che determinano un distacco controllato di alcuni strati di pelle con conseguente desquamazione, accelerazione del turnover cellulare e stimolazione dell'epidermide.

In generale questi prodotti manifestano un'azione cheratolitica, ovvero indeboliscono le giunzioni intercellulari presenti tra i cheratinociti dello strato corneo, i desmosomi, favorendo il distacco delle cellule morte.

Il mercato degli agenti esfolianti comprende un gran numero di sostanze e di linee di prodotti per uso professionale, ma anche domiciliare; alcuni di essi hanno la capacità di inibire la dispersione dei granuli di melanina e di accelerare il turnover cutaneo. L'applicazione topica di questi composti riduce efficacemente la visibilità delle macchie cutanee senza influire sulle loro dimensioni o quantità.

A basse concentrazioni agiscono quindi come peeling chimici superficiali che

assottigliano lo strato corneo per migliorare il colore e il tono della pelle mediante rigenerazione epidermica.

I più utilizzati nel processo cheratolitico sono gli IDROSSIACIDI, conosciuti anche come acidi della frutta, in grado di invertire gli effetti del fotoinvecchiamento e di migliorare il tono e l'elasticità cutanee.

Le due classi principali sono gli alfa-idrossiacidi e i beta-idrossiacidi.

Gli alfa-idrossiacidi (AHA - come acido glicolico, acido lattico, acido tartarico, acido citrico) sono acidi carbossilici dotati di un gruppo ossidrilico in posizione alfa rispetto al carbossile. Si trovano in natura nella frutta e per questo sono anche noti come acidi di frutta. Gli AHA più diffusi sono l'acido lattico e l'acido glicolico.

Sono efficaci nel trattamento delle lesioni pigmentate come melasma, lentiggini solari e iperpigmentazione post-infiammatoria. Tuttavia, è importante utilizzarli con cautela in relazione ad alcune reazioni avverse come bruciore, gonfiore e prurito<sup>60</sup>.

Tra questi l'**acido glicolico** è il composto che esercita un'azione più rapida e più profonda nella pelle in modo dose-dipendente: a basse concentrazioni favorisce la desquamazione dei cheratinociti mentre a dosi elevate, fino al 70% (solo per uso medico), ha un effetto epidermolitico<sup>61</sup>.



Figura 17: esempio di prima e dopo il trattamento con acido glicolico  
<https://blog.cliomakeup.com/2016/10/acido-glicolico/>

L'acido glicolico é stato riconosciuto come un'importante terapia aggiuntiva in una varietà di condizioni tra cui acne, rosacea, *striae albae*, cheratosi attinica, melasma, grazie ad un rimodellamento epidermico dovuto ad una accelerata desquamazione che si traduce in una più rapida dispersione di pigmento di melanina.

In cosmetica la concentrazione di acido glicolico di utilizzo autorizzata é inferiore al 10%, normalmente tra il 3% e il 5%.

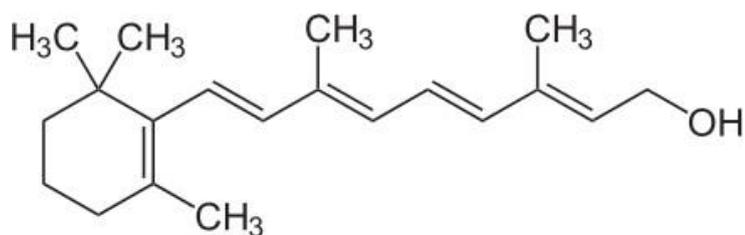
Anche l'**acido lattico** é indicato nel trattamento di acne e rosacea e, in generale, per le pelli sensibili. È stato dimostrato, inoltre, che é in grado di inibire direttamente l'enzima tirosinasi; questo testimonia, ulteriormente, i suoi effetti sbiancanti<sup>62</sup>.

I beta-idrossiacidi (BHA) penetrano più a fondo nella pelle e nei pori, dimostrandosi molto utili in caso di acne, sebo e impurità.

Oltre agli idrossiacidi, anche i RETINOIDI topici sono utilizzati nel trattamento di diverse discromie in particolare acne, spesso in associazione con antibatterici, in quanto agiscono sulla componente comedonica.

I RETINOIDI sono comunemente usati nei prodotti cosmetici per la loro efficacia nel regolare la crescita e la differenziazione cellulare, grazie alla loro capacità di diffondersi attraverso le membrane cellulari.

In cosmetica é possibile utilizzare solo la **Vitamina A** e i suoi derivati, come retinolo, retinaldeide, palmitato di retinile, acetato di retinile, che possono essere biotrasformati in vivo ad acido retinoico.



La vitamina A é impiegata come ingrediente cosmetico ad una concentrazione massima di 0,05% nelle lozioni per il corpo e allo 0,3% nelle creme per le mani e per il viso.

Il retinolo e i suoi esteri come palmitato e acetato di retinile, sono utilizzati per il trattamento di ipercheratosi, acne, invecchiamento precoce e danno fotoindotto.

### *ANTIOSSIDANTI*

Gli agenti antiossidanti sono composti in grado di prevenire lo stress ossidativo ed hanno proprietá anti-aging, antinfiammatoria, anti-carcinogenica.

Sono in grado di ridurre l'ossidazione della tirosina a DOPAchinone, prevenendo la formazione di melanina e dimostrando, cosí, la loro capacitá schiarente<sup>63</sup>.

Secondo alcuni studi, la capacitá di inibire la formazione di melanina sembra dovuta alle loro proprietá antinfiammatorie, in particolare alla sintesi di prostaglandine<sup>64</sup>, e alla loro capacitá di inibire il rilascio d'istamina che sembra essere in grado di provocare pigmentazione cutanea<sup>65</sup>.

La **vitamina C**, o acido ascorbico, necessaria per la produzione di collagene, é un fotoprotettore in quanto disattiva i radicali liberi indotti dai raggi UV, riducendo l'eritma. Interferisce con le diverse fasi coinvolte nella produzione di melanina, interagendo con gli ioni rame, riducendo il DOPAchinone al composto precedente, il DOPA, e bloccando l'ossidazione del DHICA<sup>66</sup>.

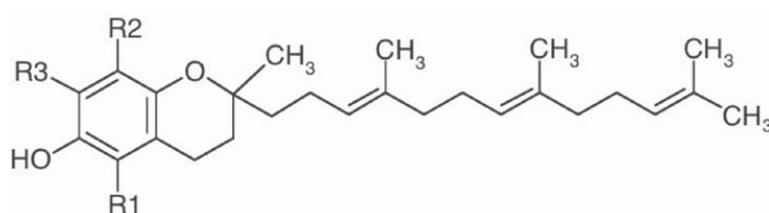
L'acido ascorbico e i suoi derivati manifestano anche un modesto effetto schiarente

in quanto oltre ad agire da antiossidanti e inibire la melanogenesi, accelerano il turnover cellulare.

Grazie a tutte queste proprietà rappresentano attivi ideali per la prevenzione e trattamento delle macchie senili.

La **vitamina E**, o tocoferolo, é il piú importante antiossidante liposolubile del corpo, in grado di bloccare la perossidazione lipidica nelle cellule e nei tessuti.

É stato dimostrato che la vitamina E fornisce protezione contro l'infiammazione e l'iperpigmentazione indotte dai raggi UV<sup>67</sup>.



L'alfa-tocoferolo e il suo derivato, alfa-tocoferil ferulato, interferiscono con la perossidazione lipidica della membrana e aumentano il contenuto intracellulare di glutatione, portando a depigmentazione<sup>68</sup>.

Nei prodotti cosmetici sono piú frequentemente presenti derivati di tipo esterno come tocoferolo, tocoferolo acetato, tocoferolo linoleato, piú stabili e dai quali si libera vitamina E per mezzo di esterasi cutanee.

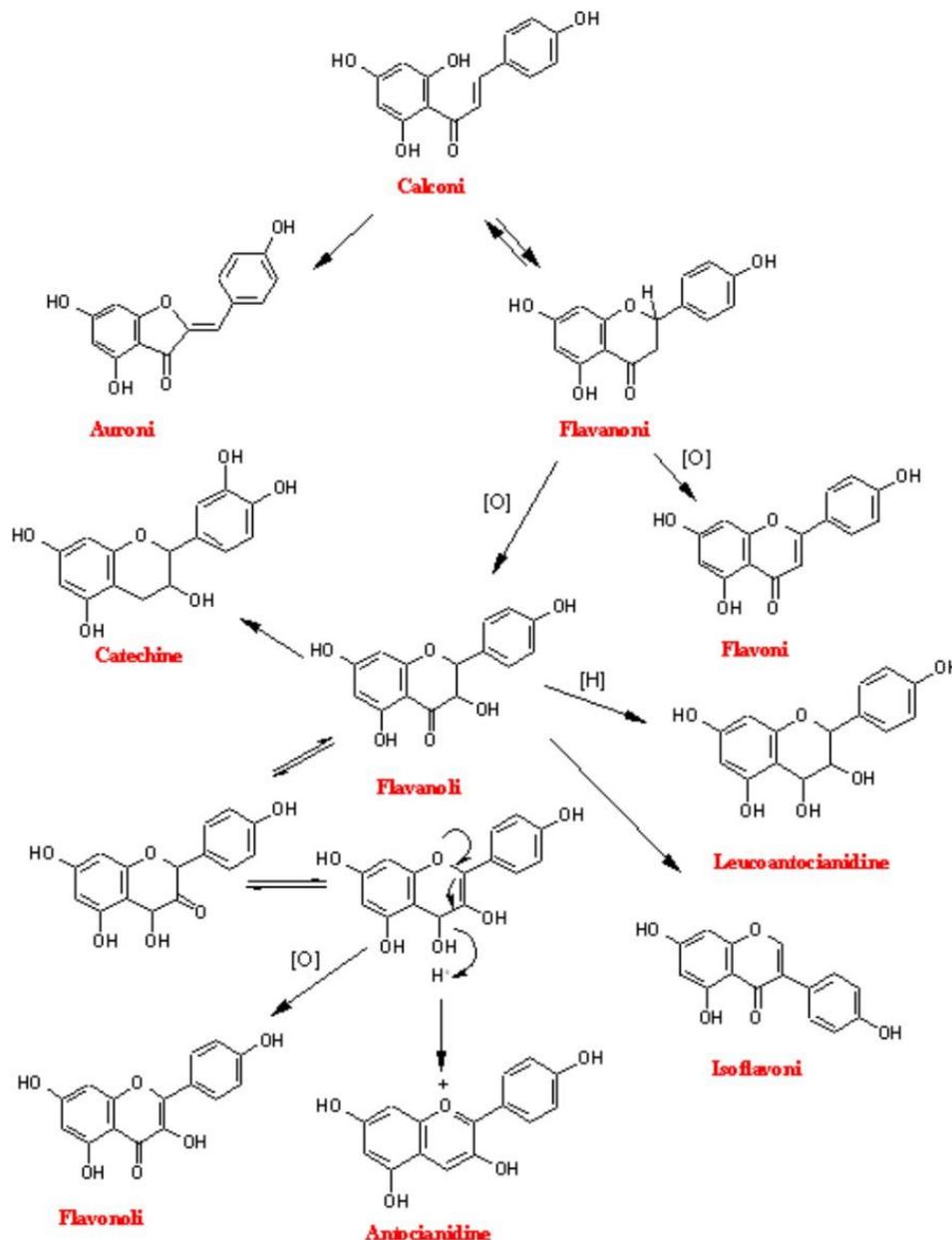
Quando ha svolto la sua funzione, il tocoferolo si ossida e diventa inattivo ma la sua azione può essere rigenerata dalla vitamina C; secondo alcune ricerche, infatti, l'uso topico di tocoferolo e di acido ascorbico riducono i danni al DNA e le pigmentazioni cutanee in seguito all'esposizione ai raggi UV.

Tra gli antiossidanti di piú comune utilizzo un ruolo fondamentale è rivestito dai POLIFENOLI. Le piante producono una grande e diversificata classe di polifenoli con debole o potente azione inibitoria nei confronti dell'enzima tirosinasi.

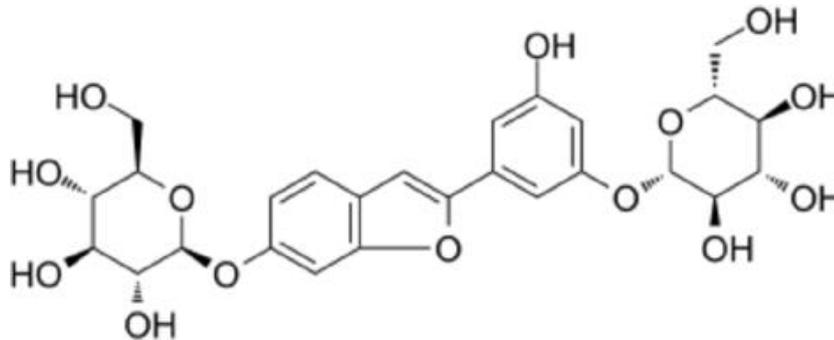
I polifenoli meglio studiati sono i flavonoidi che possono essere suddivisi in diversi gruppi tra cui flavonoli, isoflavonoidi, calconi

I flavonoli sono composti presenti in frutta, verdura ma anche tè e vino rosso; agiscono inibendo l'enzima tirosinasi tramite il residuo 3-idrossi-4-chetonic, fondamentale nella chelazione del rame.

L'**acido ellagico** é un composto fenolico estratto principalmente dalla buccia del melograno. I suoi effetti schiarenti sulla pelle sono dovuti alla chelazione del rame nel sito attivo della tirosinasi per inibirne l'attività e all'inibizione della proliferazione dei melanociti e della sintesi di melanina<sup>69</sup>.

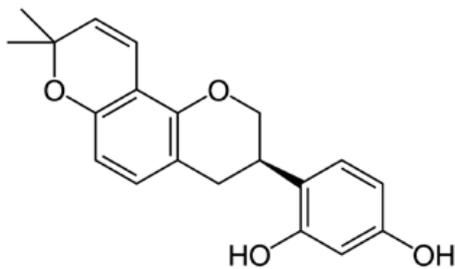


Anche gli estratti di specie del genere *Morus Alba* hanno un elevato potenziale nelle applicazioni come agenti sbiancanti della pelle. Tra questi il **mulberroside F** ha mostrato di avere attività fino a quasi 5 volte superiore a quella del l'acido kojico<sup>70</sup>.

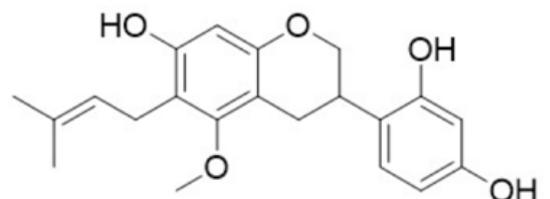


Mulberroside F

Tra gli isoflavonoidi sono stati identificati e purificati dalle radici delle specie di *Glycyrrhiza* due composti, in particolare, come potenti inibitori della tirosinasi: la **glabridina**, primo inibitore confermato con attività depigmentante più elevata dell'arbutina e la **gliasperina C**, 2 volte più attiva della glabridina<sup>7172</sup>.

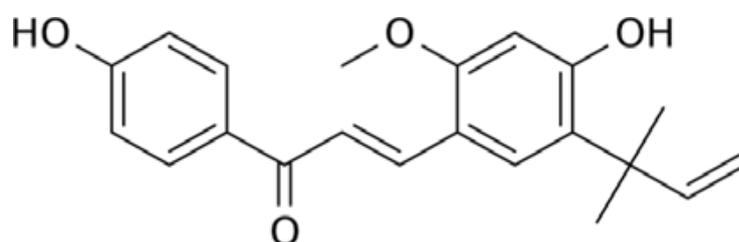


Glabridina



Gliasperina C

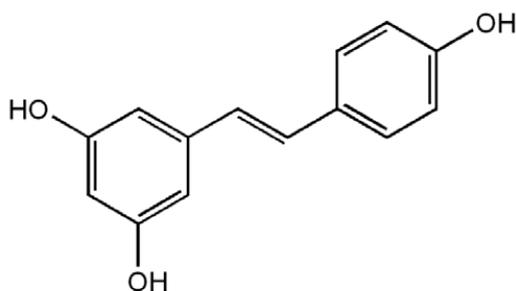
I calconi sono flavonoidi molto diffusi nelle piante; particolarmente attivo é il **Licochalcone A**<sup>73</sup> isolato dalle radici della specie *Glycyrrhiza*.



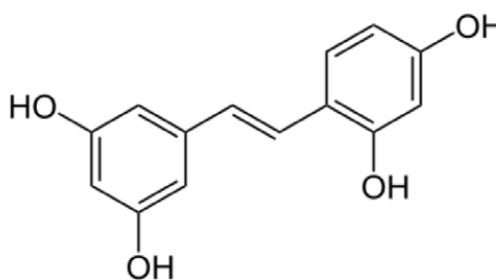
É 5 volte più attivo del l'acido kojico nell'inibizione dell'enzima tirosinasi, viene utilizzato anche come lenitivo e antimicrobico ed é efficace per migliorare le condizioni della pelle con rosacea e dermatite atopica.

É inoltre utilizzato come lenitivo e antimicrobico, inibendo la sintesi di mediatori pro-infiammatori.

Tra gli stilbeni, i derivati dell'idrossistilbene, come il **resveratrolo** e l'**ossiresveratrolo**, sono agenti depigmentanti efficaci probabilmente per la loro elevata affinità con l'enzima tirosinasi.



Resveratrolo

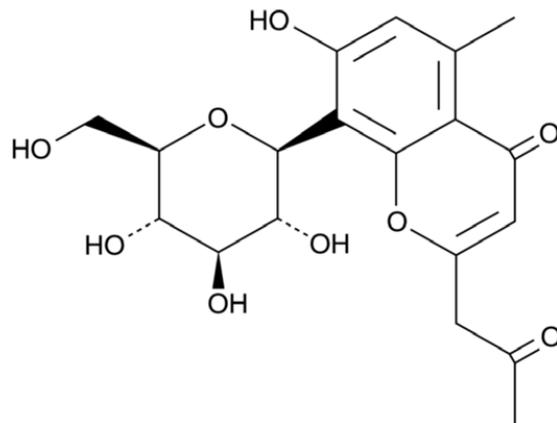


Ossiresveratrolo

Il resveratrolo è un potente antiossidante che ha mostrato un'efficace azione antinfiammatoria e battericida contro il *Propionibacterium acnes* e quindi utilizzato anche nel trattamento dell'*acne vulgaris*<sup>74</sup>. Inoltre, secondo alcuni studi<sup>75</sup> é in grado di proteggere la pelle dai raggi UV e le strutture cellulari come membrane e acidi nucleici dall'ossidazione dei radicali liberi.

Tra le cumarine l'**aloesina**, idrossimetil cromone estratto dalla pianta di Aloe Vera, è in grado di bloccare la produzione di melanina in colture di melanociti<sup>76</sup>.

L'aloe, grazie alla sua azione schiarente e antiossidante, é considerata una pianta utile nel trattamento di disturbi iperpigmentari, dalle dermatiti indotte dalle radiazioni alle scottature solari<sup>77,78</sup>.



Aloesina

Inoltre, contiene **giberellina**, un ormone della crescita che stimola la produzione di nuove cellule favorendo il rinnovo cellulare e permettendo quindi alla pelle una guarigione più veloce anche in presenza di piccole cicatrici da acne.

## TRATTAMENTO COSMETICO DELLE IPOMELANOSI

Le migliori strategie nel trattamento cosmetico delle ipocromie prevedono:

- Incremento della melanogenesi tramite l'utilizzo di precursori della melanina (come la tirosina) che si pongono l'obiettivo di aumentare la biodisponibilità locale di intermedi necessari al processo della melanogenesi (solo in casi di discromia reversibile, in cui i melanociti sono ancora presenti).
- *Colorazione artificiale* della cheratina mediante autoabbronzanti che interagiscono con questa formando intermedi colorati che permangono sulla superficie cutanea fino alla rigenerazione degli strati superficiali dovuti al normale turn over cellulare.
- *Fotoprotezione*, in quanto, benché l'utilizzo dei prodotti solari appaia in contrasto con alcune strategie iperpigmentanti, l'assenza di pigmento a livello delle chiazze

acromatiche rende queste zone particolarmente vulnerabili nei confronti delle radiazioni UV; è bene, quindi, impiegare filtri solari con SPF elevato.

- *Camouflage*, si tratta di una tecnica di trucco correttivo che si avvale di prodotti di cosmesi decorativa specifici, particolarmente coprenti, in grado di mascherare le chiazze più evidenti. Ovviamente questo “trucco” è temporaneo e persiste fino alla rimozione del *make-up*.

### *COLORAZIONE ARTIFICIALE*

Ad eccezione della pigmentazione naturale, esistono molte sostanze che permettono di colorare la pelle e che possono essere molto utili nel trattamento di diversi disturbi ipopigmentari come la vitiligine.

La cheratina dell'epidermide risponde per affinità a molte sostanze coloranti, soprattutto di origine vegetale, come lo juglone, che forniscono una colorazione che spesso interessa solo lo strato superficiale delle cellule epidermiche.

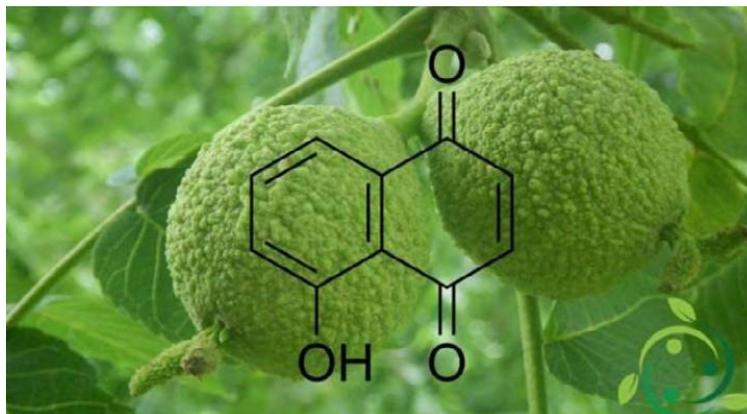
#### Coloranti naturali ad azione pigmentante

I coloranti diretti sono quelli usati da più tempo e in genere sono di derivazione naturale. Hanno meno forza e stabilità rispetto ai coloranti di sintesi ma sono meglio tollerati e più sicuri.

I naftochinoni hanno proprietà protettive e pigmentanti. Tra questi, i più noti per la loro azione sono lo juglone e il lawsone.

Lo **juglone**, 5-idrossi-1,4-naftochinone, è un composto organico presente nelle foglie e nel mallo della *Juglans regia*. Oltre ad avere proprietà antifungine, antibatteriche e astringenti<sup>79</sup>, grazie alla sua struttura naftochinonica, reagisce con la cheratina dell'epidermide formando il complesso pigmentato sclerojuglone. Questo ha una

duplice funzione: mentre da un lato colora in scuro la cute, dall'altro agisce da filtro protettivo contro i raggi UV.



*Juglans regia* - Juglone

Il **lawsone**, 2-idrossi-1,4-naftochinone, è un colorante rosso-arancio contenuto nelle foglie di *Lawsonia inermis*, meglio conosciuta col nome di Henné, pianta nota per il suo utilizzo nei tatuaggi sempermanenti a mani e piedi e per la tintura capillare.

Come lo juglone, anche il lawsone forma con la cheratina un complesso colorato, sclerolawsone, gradevole da un punto di vista estetico e che aumenta il potere filtrante dello strato corneo dai raggi UV.

La **curcumina** è un polifenolo estratto dalla *Curcuma longa*, ampiamente utilizzata a livello alimentare ma anche come anti-infiammatorio, cicatrizzante e fotoprotettivo. La curcumina è un rigeneratore cutaneo in caso di lesioni e ustioni ed è in grado di prevenire danni causati da un'eccessiva esposizione ai raggi UV.

Per le sue numerose proprietà, la curcumina risulta molto utile nella cura di diverse patologie<sup>80</sup>; recentemente è stata proposta per il trattamento della psoriasi.

In uno studio clinico, infatti, è stato dimostrato che utilizzando gel di curcumina, su 10 pazienti considerati, 5 di essi presentavano un miglioramento della psoriasi del 90% dopo 2-6 settimane di trattamento, mentre per i pazienti rimasti il miglioramento era del 50-85% dopo 3-8 settimane<sup>81</sup>.

## Autoabbronzanti

Gli autoabbronzanti sono preparati cosmetici in grado di colorare la pelle reagendo con le proteine dello strato corneo formando composti colorati che causano imbrunimento a lungo termine.

Quello che donano non é una vera abbronzatura ma, piuttosto, un *make-up* duraturo, quanto la rigenerazione cutanea.

Essi, infatti, non coinvolgono la produzione di melanina, non attivano la melanogenesi e, quindi, non difendono la pelle dalle radiazioni UV; é infatti necessario proteggere la pelle con un filtro solare adeguato.

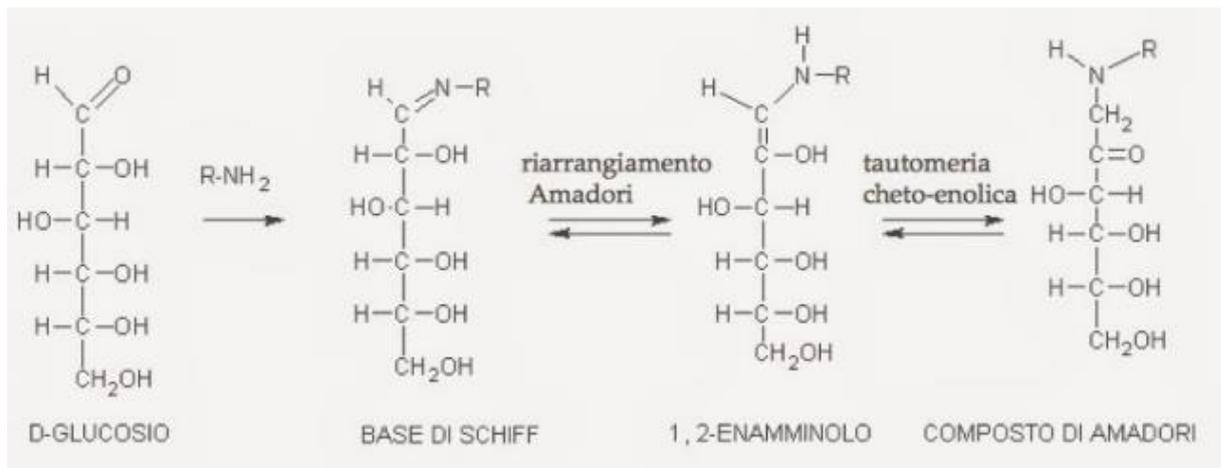
La concentrazione degli attuali prodotti autoabbronzanti varia dall'1 al 6% e sono formulati in spray, lozioni, creme, gel, mousse e salviette cosmetiche.

A seconda della formulazione e degli ingredienti attivi, l'inizio della colorazione sulla pelle si ottiene dopo 2-6 ore dall'applicazione e può durare fino a circa una settimana, costantemente rimossa dal turn over dei cheratinociti. Sono considerati prodotti camouflage in quanto procurano una pseudoabbronzatura in grado di mascherare le chiazze leucodermiche.

I prodotti autoabbronzanti più utilizzati sfruttano la reazione di Maillard.

La **reazione di Maillard** prende il nome dal chimico francese Louis Camille Maillard che nell'ambito delle sue ricerche studiò le reazioni tra amminoacidi e zuccheri riducenti nel 1912<sup>82</sup>. È un processo d'imbrunimento non enzimatico che coinvolge un gruppo complesso di reazioni, a partire dalla formazione di una base di Schiff tra il gruppo aminico dell'aminoacido e il carbonile dello zucchero, con formazione successiva di melanoidine colorate.

È la più importante reazione chimica che avviene durante la cottura degli alimenti ed è responsabile del tipico aspetto bruno e dell'aroma caratteristico dei cibi appena cotti.



La reazione di Maillard, può essere suddivisa in tre fasi: precoce, avanzata e finale. Tutti questi stadi sono correlati e possono verificarsi simultaneamente, influenzati dalle condizioni di reazione<sup>83</sup>.

La fase iniziale della reazione di Maillard è caratterizzata dalla reazione iniziale di glicosilazione. Questa è una reazione di condensazione tra il gruppo carbonilico dello zucchero riducente con il gruppo amminico disponibile di un amminoacido N-terminale presente, con la conseguente formazione di una glicosilammina (base di Schiff), relativamente instabile e rilascio di una molecola d'acqua.

Questa subisce, in seguito, un riarrangiamento irreversibile dei doppi legami con la formazione di un composto, detto composto di Amadori o di Heyns, a seconda che lo zucchero sia, rispettivamente, un aldoso o un chetoso.

È più probabile che reagisca il gruppo ammino-terminale del residuo di lisina poiché è la principale fonte di ammine primarie nelle proteine.

La seconda fase è caratterizzata da molte reazioni influenzate da fattori come il pH e la temperatura.

- Formazione di composti di carbonilici
- Disidratazione di vari composti formati nella fase precedente
- Scissione dei composti della prima fase (la reazione è favorita dalle alte

temperature e produce composti carbonilici e dicarbonilici a basso numero di atomi di carbonio come l'aldeide glicerica e piruvica).

I composti di Amadori possono andare incontro a 1-2 enolizzazione con la formazione di furfurale, quando sono coinvolti i pentosi, o idrossimetilfurfurale, quando sono coinvolti gli esosi. Questo avviene a pH uguale o inferiore a 7.

A valori di pH superiori, la degradazione del composto Amadori coinvolge principalmente la 2,3 enolizzazione, con formazione di reduttoni, come 4-idrossi-5-metil-2,3-diidrofuran-3-one, e una varietà di prodotti come actiofurano, piruvaldeide e diacetile.

Questi composti sono altamente reattivi e partecipano a nuove reazioni.

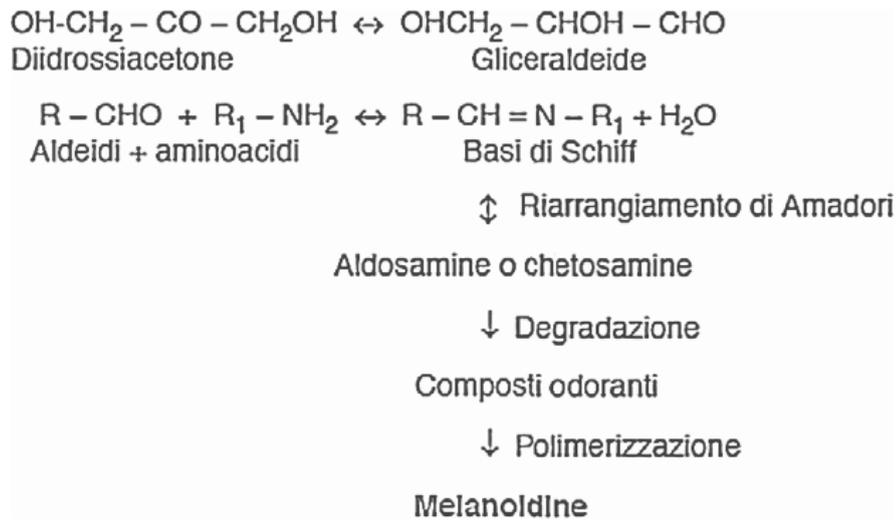
I gruppi carbonilici possono essere condensati con gruppi amminici liberi, con conseguente azoto incorporato nei prodotti di reazione.

I composti dicarbonilici reagiscono con gli aminoacidi, formando aldeidi e aminochetoni. Questo percorso è noto come degradazione di Strecker che implica, infatti, una deaminazione ossidativa e una decarbossilazione con liberazione di CO<sub>2</sub>.

Le aldeidi di Streacker possono rimanere tali o condensare con altre aldeidi e altri intermedi di Maillard e formare melanoidine (terza fase).

Gli alfa-aminochetoni, invece, dimerizzano formando pirazine, composti aromatici e amari.

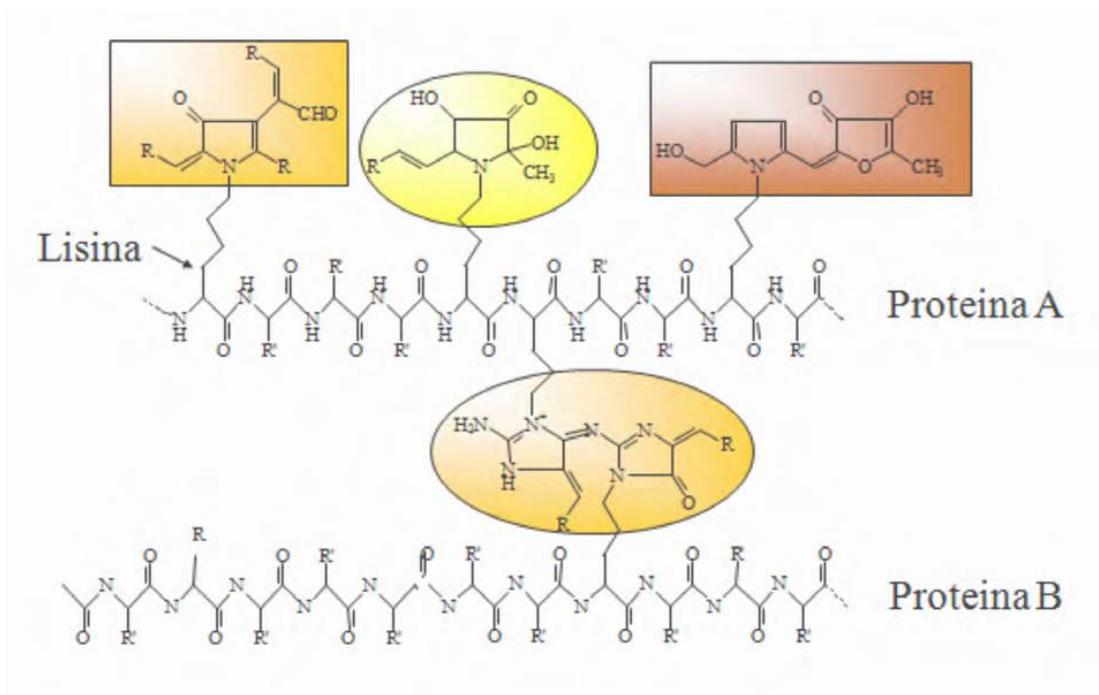
La fase finale della reazione di Maillard é caratterizzata dalla formazione di melanoidine, composti polimerici contenenti anelli eterociclici.



Sono sostanze colorate giallo-brune a contenuto di azoto variabile in quanto derivano da composti diversi, ad alto peso molecolare, insolubili.

Quindi, i principali fattori che influenzano la reazione di Maillard sono rappresentati dal tempo, dalla temperatura di riscaldamento, dalla natura e dalla concentrazione dei reagenti dal il pH e l'attività dell'acqua ( $A_w$ ).

Il **diidrossiacetone** (DHA), noto anche come Glicerone o 1,3-diidrossi-2-propanone, è uno zucchero riducente derivato da piante come la canna da zucchero, mediante fermentazione del glicerolo.



Agli inizi degli anni '20 il diidrossiacetone veniva utilizzato per i pazienti diabetici che lo tolleravano meglio del glucosio; nel 1957 la dottoressa Eva Wittgenstein<sup>84</sup> dell'Università di Cincinnati aveva notato la capacità dello zucchero di macchiare la pelle. Due anni più tardi il prodotto autoabbronzante "Man Tan" è stato lanciato negli Stati Uniti suscitando grande interesse.

Il DHA puro si presenta come una miscela di monomeri e dimeri. La forma cristallina consiste principalmente in dimeri che si convertono in monomeri in caso di fusione o dissoluzione. Solo la forma monomerica è attiva nel processo di abbronzatura.

Il diidrossiacetone è una sostanza sicura, tuttavia è un composto instabile in quanto altamente reattivo e presenta problemi d'incompatibilità con diverse sostanze come emulsionanti, conservanti, gelificanti.

Con il suo particolare meccanismo d'azione, il DHA fornisce un effetto abbronzante dovuto alla pigmentazione dello strato superiore della pelle che diminuisce quando le cellule morte dello strato corneo si sfaldano, di solito entro una o due settimane. Rispetto a molti coprenti disponibili, il DHA ha il vantaggio di essere resistente all'acqua e di avere una certa corposità sulla pelle<sup>85</sup>. Il risultato della colorazione indotta dal DHA dipende dalla percentuale di zucchero presente nel prodotto, dalla quantità di aminoacidi dello strato corneo e dal tipo di pelle. Il diidrossiacetone può essere usato in concentrazioni dal 2,5% al 10% ma quelle più comunemente utilizzate nei prodotti cosmetici sono del 4,5- 5%.

Il DHA è stato approvato dalla FDA per il trattamento, in particolare, della vitiligine in quanto aiuta a uniformare la pelle dalle discromie cutanee.

In un recente studio, 10 pazienti affetti da vitiligine a mani e viso sono stati trattati con Autohelios, una crema autoabbronzante contenente il 5% di DHA in una base di emulsione olio/acqua; il prodotto è stato applicato ogni 2 giorni per 2

settimane. La caratteristica colorazione scura data dal DHA era già visibile dopo 3 applicazioni in 9 casi (90%) e mostrava risultati cosmetici molto soddisfacenti in 8 pazienti su 10 (80%) dopo 2 settimane di trattamento successivo<sup>86</sup>.

Alcuni studi condotti da Jung, Seifert, Herrling e Fuchs<sup>87</sup>, hanno evidenziato il ruolo degli autoabbronzanti nell'induzione di radicali liberi nella pelle. Durante la reazione di Maillard, infatti, la glicazione porta alla formazione degli AGEs, ovvero prodotti della glicazione avanzata, che si formano a partire dai composti di Amadori che vanno incontro a numerosi riarrangiamenti. Quantità eccessive di AGEs nei tessuti corporei possono diventare patogene causando stress ossidativo e infiammazione, alterando la struttura e la funzione delle proteine.

L'**eritrulosio** è un chetoso naturale presente nei lamponi rossi e può essere prodotto dalla fermentazione del batterio *Gluconobacter*, seguito da più fasi di purificazione. L'eritrulosio è in grado di interagire con le proteine dello strato corneo della cute in maniera analoga al DHA, col quale ha un'azione sinergica.

Rispetto al diidrossiacetone, l'eritrulosio viene utilizzato nelle preparazioni cosmetiche ad una concentrazione più bassa che va dallo 0,5 al 2%.

Applicato da solo, inoltre, l'eritrulosio impiega più tempo a produrre l'abbronzatura che risulta più chiara, attenuandosi più velocemente rispetto a quella ottenuta col DHA<sup>88</sup>; se, però, è combinato con il diidrossiacetone, dona una colorazione più duratura e fornisce un tono più naturale.

### Acceleratori di abbronzatura

L'industria cosmetica utilizza, come acceleratori di abbronzatura, prodotti contenenti principalmente L-tirosina e i suoi derivati.

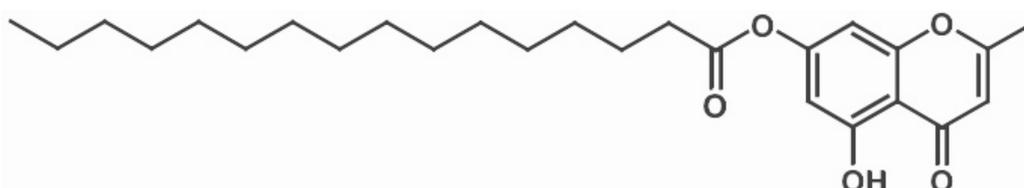
Questi composti chimici influenzano l'attivazione della tirosinasi, il principale enzima responsabile della reazione catalitica necessaria per la produzione dei pigmenti

cutanei.

I derivati della tirosina presenti nei cosmetici, come **Acetyl Tyrosine** e **Potassium Caproyl Tyrosine**, non sono in grado, da soli e senza sole, di innescare il complesso meccanismo della melanogenesi. Usati a concentrazioni relativamente basse, questi ingredienti attivi riescono ad attraversare l'epidermide raggiungendo i melanociti. Non riescono ad attivare la sintesi della melanina, ma possono aiutare la melanina stessa, già stimolata dai raggi UV, a risalire più rapidamente verso la superficie dell'epidermide, accelerando, quindi, l'abbronzatura<sup>89</sup>.

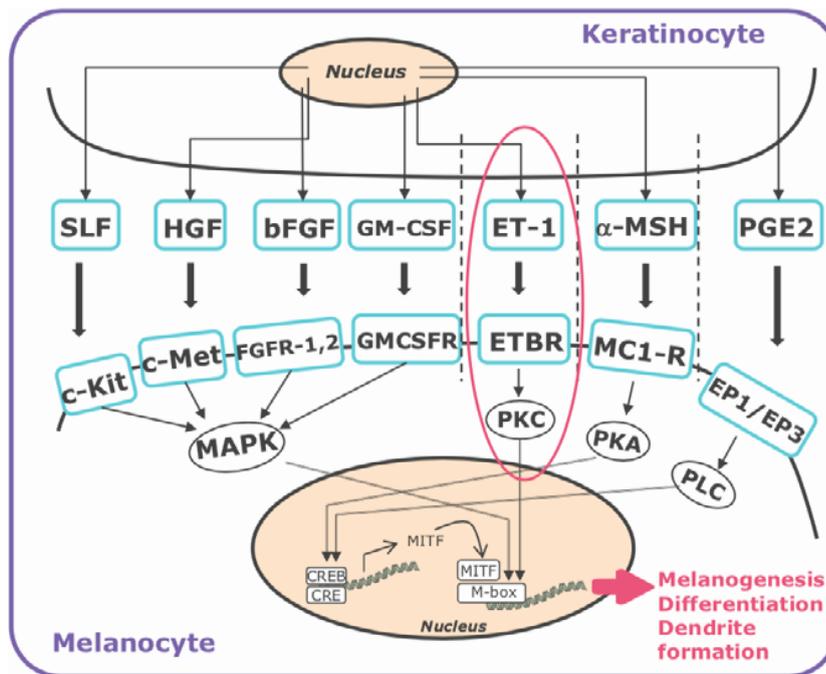
Nel 2013, Merck KGaA ha lanciato un prodotto autoabbronzante a base non diidrossiacetonica chiamato RonaCare Bronzyl che agisce favorendo la produzione di melanina.

Il suo principio attivo è un composto chiamato **Diidrossi-metilcromonil palmitato**.



I risultati compaiono dopo circa 5-10 giorni rispetto alle tipiche 2-6 ore ma può offrire vantaggi in termini di sicurezza perché, diversamente dal diidrossiacetone, può essere formulato con una crema solare protettiva.

Il nuovo prodotti autoabbronzante regola (2,4 volte) l'espressione genica dell'endotelina-1, uno dei principali promotori della melanogenesi.



Adapted from G.-E. Costin, V.J. Hearing, *FASEB Journal*, 2007 **21** 976-994



In seguito al legame dell'endotelina-1 (ET-1) al recettore dell'endotelina B (ETBR) sulla superficie del melanocita, la melanogenesi viene indotta attraverso l'attivazione dipendente dalla proteina chinasi C (PKC) del MITF (fattore di trascrizione associato alla microftalmia). L'endotelina-1 è, inoltre, coinvolta nel trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti circostanti<sup>90</sup>.

Inoltre, RonaCare® BronzyITM ha aumentato l'espressione di numerosi componenti coinvolti nella biogenesi e nel trasporto vescicolare dei melanosomi (AP3D1 e ATP7A) e nel loro trasferimento ai cheratinociti adiacenti (RAC1 e FGFR2).

### *FOTOPROTEZIONE SOLARE NELLA PREVENZIONE DEI MELANOMI E NEL TRATTAMENTO DELLE DISCROMIE*

In campo cosmetico, l'utilizzo di prodotti contenenti un filtro solare adeguato sono fondamentali per ridurre l'incidenza di scottature e, di conseguenza, di tumori cutanei come il melanoma.

Per prodotto solare si intende “qualsiasi preparato (quale crema, olio, gel, spray) destinato ad essere posto in contatto con la pelle umana, al fine esclusivo o principale di proteggerla dai raggi UV assorbendoli, disperdendoli o mediante rifrazione”<sup>91</sup>.

Il prodotto solare deve offrire una protezione uniforme contro le radiazioni UV in un range tra 280 e 400 nm, con filtri solari UVA/UVB in rapporto 1/3, in modo da poter garantire un’opportuna protezione; deve, essere sicuro, non tossico e in grado di ridurre al minimo l’interazione di ingredienti inerti e attivi per mantenere le proprietà fotoprotettive e la fotostabilità dei suoi filtri UV.

I filtri ultravioletti sono i costituenti che esercitano l’effettiva azione protettiva dai raggi UV: hanno la capacità di interagire con la radiazione incidente attraverso tre meccanismi di base: riflessione, dispersione e assorbimento.

Possono essere suddivisi in filtri inorganici o organici, a seconda delle loro proprietà fisico-chimiche e sono regolamentati nell’allegato VI del Regolamento Cosmetico Europeo 1223/09.

I **filtri inorganici**, come l’ossido di zinco (ZnO) e il biossido di titanio (TiO<sub>2</sub>), sono particelle in grado di riflettere o disperdere la radiazione incidente attraverso un meccanismo ottico. Le loro principali caratteristiche sono la bassa permeabilità cutanea e l’elevata fotostabilità, ovvero la capacità di mantenere la fotoprotezione anche dopo lunghi periodi di luce solare.

I **filtri organici** sono in grado di assorbire le radiazioni UV attraverso un meccanismo d’azione quasi analogo a quello esercitato dalla melanina: assorbono le radiazioni elettromagnetiche ultraviolette restituendole sotto forma di altra energia, non pericolosa per la pelle.

Il dato più importante per quantificare l'efficacia di una protezione solare è il fattore di protezione solare (**SPF**). Questo quantifica la capacità protettiva che un prodotto è in grado di offrire in termini di tempo di esposizione, in relazione alle scottature solari rispetto ad un'esposizione non protetta.

Il valore SPF, come proposto dalla FDA nel 1978, viene calcolato come rapporto tra la MED (Minima Dose Eritematogena) della pelle protetta su quella della pelle non protetta. Fu solo dopo gli anni '80, con studi che dimostravano il ruolo dei raggi UV nello sviluppo dei tumori cutanei, che la protezione solare venne compresa non solo come agente contro le scottature solari, ma anche come elemento essenziale nella prevenzione del danno cronico attinico, in particolare in relazione allo sviluppo del melanoma.

Per quanto riguarda l'uso dei filtri solari e il rischio di sviluppare melanoma, la letteratura mostra ancora alcune controversie. Huncharek e Kupelnick hanno pubblicato una metanalisi di undici studi che dimostrano che l'uso di fotoprotettori ha solo un piccolo vantaggio nel ridurre il rischio di sviluppare melanoma<sup>92</sup>.

Rigel, tuttavia, in una revisione degli ultimi articoli pubblicati in cui sono stati usati filtri solari con un elevato SPF, ha concluso che l'utilizzo di questi prodotti sembra offrire un chiaro effetto protettivo contro il rischio di tumore cutaneo<sup>93</sup>.

Alla luce di tutto ciò, e anche con la percezione dell'effetto deleterio della radiazione UV su diverse fotodermatosi, sullo sviluppo di tumori della pelle e sul fotoinvecchiamento e fotoimmunosoppressione, sono stati sviluppati nuovi filtri solari con una maggiore capacità fotoprotettiva e spettro di assorbimento più ampio in UVA e UVB.

Anche l'uso corretto della protezione solare, la quantità e la frequenza di applicazione, sono fattori importanti nel determinare l'efficacia dei filtri solari.

La definizione della quantità di prodotto da applicare (2mg / cm<sup>2</sup>) presentata dalla

FDA nel 1978 e successivamente mantenuta dalle revisioni della FDA, COLIPA (oggi Cosmetic Europe) e del Metodo internazionale, si basa sull'osservazione che quantità inferiori riducono l'omogeneità del film protettivo sulla pelle a causa di irregolarità della superficie della cute stessa.

La superficie cutanea è, irregolare e costituita da creste e dossi che possono avere un'ampiezza maggiore o minore a seconda della regione del corpo<sup>94</sup>.

Diversi studi pubblicati in letteratura mostrano che la quantità di crema solare applicata dai consumatori varia da 0,5 a 1,0 mg / cm<sup>2</sup>, molto inferiore alla quantità applicata nei test di laboratorio al fine di determinare l'SPF.

Il primo studio randomizzato condotto nel 2011 per valutare la relazione tra l'uso della protezione solare e il rischio di cancro, ha suggerito che l'applicazione regolare del prodotto solare può impedire lo sviluppo di melanoma fino a 10 anni<sup>95</sup>.

La protezione solare non dovrebbe essere la principale o esclusiva modalità di difesa dai raggi UV; dovrebbe essere, infatti, sempre accompagnata da alcuni accorgimenti come l'utilizzo di cappelli o occhiali da sole, la ricerca di zone d'ombra ed evitare di esporsi al sole nelle ore più calde della giornata.

### *CAMOUFLAGE COSMETICO*

Il camouflage è una tecnica formulativa che sfrutta l'utilizzo di prodotti di cosmesi decorativa in grado di nascondere lesioni e inestetismi cutanei che possono risultare estremamente invalidanti.

Questo metodo si basa sull'utilizzo di colori complementari secondo il cerchio cromatico di Newton: due colori opposti si annullano neutralizzando il colore di partenza e, quindi, minimizzando la discromia

I cosmetici mimetici sono stati introdotti più di 50 anni fa per migliorare l'aspetto e

coprire le zone di cute danneggiata dei piloti della Seconda guerra mondiale che avevano subito ustioni.



**Figura 18: Camouflage** <https://www.cn-healthcare.com/articlewm>

Le condizioni dermatologiche, in particolare del viso come acne, vitiligine, psoriasi ma anche cicatrici e discromie causate dall'azione di alcuni farmaci chemioterapici come effetti secondari delle terapie oncologiche, possono essere deturpanti da un punto di vista non solo oggettivo, ma anche emotivo e psicologico.

I prodotti mimetici, sotto forma di creme, liquidi, polveri, differiscono dai cosmetici convenzionali in quanto sono impermeabili e opachi; devono corrispondere a tutte le tonalità della pelle e fondersi con il colore dell'area trattata; devono essere di facile applicazione, di lunga durata e in grado di aderire alla pelle senza scivolare via<sup>96</sup>.

I marchi più recenti offrono prodotti che contengono ingredienti con protezione solare in modo da proteggere la pelle dalle radiazioni e ridurre l'infiammazione.

La maggior parte dei prodotti tradizionali ha un basso potenziale allergenico: questo è molto importante soprattutto nei soggetti con condizioni di ipersensibilità come eczema o rosacea. Il vantaggio più notevole dato dal camouflage

cosmetico é il risultato immediato garantito e, in particolare, la gratificazione del paziente dopo l'applicazione del prodotto.

Il mascheramento cosmetico é, quindi, un approccio di scelta per tutte quelle problematiche in cui la chirurgia e la medicina non riescono ad apportare dei risultati soddisfacenti.

I pazienti imparano ad utilizzare il prodotto, riuscendo a gestirlo autonomamente e, quando bene eseguito, il camouflage é in grado di favorire il recupero della dignità sociale del paziente, determinando un miglioramento del profilo psicologico e una crescente autostima.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 R. Roelandts, A new light on Niels Finsen, a century after his nobel prize, *Photodermatol., Photoimmunol. Photomed.*, 2005, 21, 115–117
- 2 <http://www.picenotime.it/articoli/2458.html>
- 3 <https://www.laforzaeilsorriso.it>
- 4 Jablonski NG, Chaplin G The evolution of human skin coloration. *J Hum Evol* 39:57-106
- 5 Nina G. Jablonski and George Chaplin, *Journal of Human Evolution* (2000) 39, 57–106
- 6 <https://zo-skinhealth.co.uk/skin-classification-skin-type>
- 7 <http://www.farmaciazambotto.it/dermatologia-il-fototipo>
- 8 Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature*. 2007; 445:843-50
- 9 Rosa Pellegrino, Albinismo, fenotipo pigmentario, *Albinismo news* 2007
- 10 Maurizio Ceccarelli - Melanogenesi, *The Physiological Medical Letter*, vol VI, n1
- 11 Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J*. 2007; 21:976-94
- 12 Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66:1493-506
- 13 Schiaffino MV. Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42:1094-104
- 14 Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D; Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol*. 2009; 18:741-9
- 15 Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest BA. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci*. 2009; 66:1493-506
- 16 Schallreuter KU, Kothari S, Chavan B, Spencer JD. Regulation of melanogenesis-controversies and new concepts. *Exp Dermatol*. 2008; 17:395-404
- 17 Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev*. 2004; 84:1155-228
- 18 Jimbow K, Chen H, Park JS; Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo. *Br J Dermatol*. 2001; 144:55-65

- 19 15- Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrist BA. Cellular mechanisms regulating human melano
- 20 Dermocosmetologia. Dall'ineestetismo al trattamento cosmetico- Andrea Bovero
- 21 Journal of the German Society of Dermatology - disorders of Pigmentation- Susanna K. Fistoral, Peter H. Itin
- 22 <https://gvmnet.it/press-news/news-dalle-strutture/discromie-cutanee>
- 23 Silverberg JI, Silverberg NB. Vitiligo disease triggers: psychological stressors preceding the onset of disease. *Cutis* 2015; 95:255-62
- 24 Kemp EH, Waterman EA, Weetman AP. Autoimmune aspects of vitiligo. *Autoimmunity* 2001; 34:65–77
- 25 Jin Y, Andersen G, Yorgov D, Ferrara TM, Ben S, Brownson KM, et al. Genome-wide association studies of autoimmune vitiligo identify 23 new risk loci and highlight key pathways and regulatory variants. *Nat Genet.* 2016 Nov;48(11):1418–24.
- 26 Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:43
- 27 Castori M, Morrone A, Kanitakis J, Grammatico P. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol.* 2012; 22:299-309
- 28 Mendez-Tovar LJ. Pathogenesis of dermatophytosis and tinea versicolor. *Clinics in Dermatology* 2010;28(2) 185-189
- 29 Spitz RA. Molecular basis of human piebaldism. *J Invest Dermatol* 1994;103(Suppl 5): 137S-40S
- 30 Fusco F, Pescatore A, Steffann J, Royer G, Bonnefont JP, Ursini MV. 2012. Clinical utility gene card for: Incontinentia pigmenti. *Eur J Hum Genet* doi: 10.10381. [ejhg.2012.227](https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.227)
- 31 Romero-Graillet C, Aberdam E, Clement M, Ortonne JP, Ballotti R. Nitric oxide produced by ultra- violet-irradiated keratinocytes stimulates melanogenesis. *J Clin Invest* 1997; 99:635e42
- 32 Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP: The pigmentary system: Physiology and pathophysiology. 2nd ed. Malden, MA, USA: Blackwell Publishing; 2006
- 33 Textbook of Cosmetic Dermatology Di Robert Baran, Howard I. Maybach
- 34 Penney KB, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol.* 1984;82(4):308–10
- 35 <https://www.laboratorio-galenico.it/2019/09/28/idrochinone-crema-schiarente/>  
“idrochinone cre- ma schiarente”
- 36 Grimes PE. Melasma. Etiologic and therapeutic considerations. *Arch Dermatol.* 1995;131(12): 1453–7
- 37 Levin CY, Maibach H. Exogenous ochronosis. An update on clinical features, causative agents and treatment options. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):213–7
- 38 Enguita FJ, Leitão AL. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers. *Biomed Res Int.*2013; 2013:542168.

<https://psiche.cmsantagostino.it/2017/10/17/fototerapia-la-luce-potere-sullumore/>  
“Fototerapia: la luce ha potere sull’umore”

- 39 Photobiology: The Science of Life and Light a cura di Lars Olof Björn
- 40 Dermatologia e malattie sessualmente trasmesse Di Jean.H. Saurat, Dan Lipsker, Luc Thomas, Luca Borradori, Jean M. Lachapelle
- 41 WEICHENTHAL M, SCHWARZ T, Photodermatol Photoimmunol Photomed, 21 (2005) 260
- 42 BACKVALL H, ASPLUND A, GUSTAFSSON A, Mutat Res, 571 (2005) 65.
- 43 HÖNIGSMANN H, Clin Exp Dermatol, 6 (2001) 343
- 44 KÖCK A, SCHWARZ T, KIRNBAUER R, J Exp Med, 172 (1990) 1609.
- 45 Drake LA , editors. Guidelines of care for phototherapy and photochemotherapy. J Am Acad Dermatol. 1994; 31: 643-8.
- 46 Baraldini - <http://cosmesispedia.info/riferimenti-articoli-sui-depigmentanti/>
- 47 Chakraborty AK, Funasaka Y, Komoto M, Ichihashi M (1998) Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. Pigment Cell Res 11:206–12.
- 48 “Cosmetologia: guida visuale” di Mauro Prevedello.
- 49 arbutina- Nakajima M, Shinoda I. et al. Arbutin increases the pigmentation of cultured human melanocytes through mechanisms other than the induction of tyrosinase activity. Pigment Cell Res. 1998; 11: 12.
- 50 Boissy RE, Visscher M, DeLong MA. Deoxyarbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency. Exp Dermatol. 2005; 14: 601-8.
- 51 Zhi-Ming H, Qiong Z, Lei TC, et al. Effects of Hydroquinone and its glycoside derivatives on melanogenesis and antioxidation: Biosafety as skin whitening agents. J Dermatol Sci. 2009; 55: 179-184.
- 52 Nazzaro- Porro, M. Azelaic Acid. J.Am. Acad. Dermatol. 1987, 17, 1033-1041
- 53 Shin, J.W.; Park, K.C. Current clinical use of depigmenting agents. Dermal Sin. 2014,32,205-210
- 54 Webster, G. Combination azelaic acid therapy of acne vulgaris. J.Am. Acad.Dermatol. 2000, 43, S47- S50.
- 55 J. Cabanes, S. Chazzarra, and F. Garcia-Carmona, Kojic acid, a cosmetic skin whitening agent, is a slow- binding inhibitor of catecholase activity of tyrosinase, J. Pharm. Pharmacol., 46, 982–985 (1994)
- 56 <http://nguyenbachemical.com/file/kojicacidpalmitate.pdf>
- 57 Hakozaki T, Minvalla L, Zhuang J, et al. The effect of Niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. Br J Dermatol 2002; 147: 20.
- 58 Shalita AR, Smith JG, Parish LC, et al. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. Int J Dermatol 1995; 34:4347.

- 59 Paine C, Sharlow E, Liebel F, et al. An alternative approach to depigmentation by soybean extracts via inhibition of the PAR-2 pathway. *J Invest Dermatol.* 2001; 116:587
- 60 Kornhauser A, Coelho SG, Hearing VJ (2012) Effects of Cosmetic formulations containing hydroxyacids on Sun-exposed skin: current applications and future developments. *Dermatol Res Pract*
- 61 Murad H, Shaban AT, Premo PS. The use of glycolic acid as a peeling agent. *Dermal Clin.* 1995
- 62 Usuki A, Ohashi A, Sato H, et al. The inhibitory effect of glycolic acid and lactic acid on melanin synthesis in melanoma cells. *Exp Dermatol.* 2003;12(Suppl 2):43–50.
- 63 A. D. Katsambas and A. J. Stratigos, Depigmenting and bleaching agents: Coping with hyperpigmentation, *Clinics Dermatol.*, 19, 483–488 (2001).
- 64 Staniforth V, Chiu LT, Yang NS. Caffeic acid suppresses UVB radiation-induced expression of interleukin-10 and activation of mitogen-activated protein kinases in mouse. *Carcinogenesis.* 2006; 27: 1803.
- 65 Lassalle MW, Igarashi S, Sasaki M, et al. Effects of melanogenesis-inducing nitric oxide and histamine on the production of eumelanin and pheomelanin in cultured human melanocyte. *Pigment Cell Res.* 2003; 16: 81.
- 66 Ros JR, Rodríguez-Lopez JN, García-Canovas F. Effect of L-ascorbic acid on the monophenolase activity of tyrosinase. *Biochem J* 1993; 295:309e12.
- 67 K. E. Burke, J. Clive, G. F. Combs Jr., J. Commisso, C. L. Keen, and R. N. Nakamura, The effects of topical and oral vitamin E on pigmentation and skin cancer induced by ultraviolet irradiation in skh: 2 hairless mice, *J. Nutr. Cancer*, 2887–3897 (2001)
- 68 Ichihashi M, Funasaka Y, Ohashi A, et al. The inhibitory effect of DL-alpha-tocopheryl ferulate in lecithin on melanogenesis. *Anticancer Res* 1999;19: 3769e74.
- 69 Yoshimura, M., Watanabe, Y., Kasai, K., Yamakoshi, J. and Koga, T. 2005. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69: 2368-2373
- 70 Lee SH, Choi SY, et al. Mulberroside F isolated from the leaves of *Morus alba* inhibits melanin biosynthesis. *Biol Pharm Bull.* 2002; 25: 1045-1048.
- 71 Yokota, T.; Nishio, H.; Kubota, Y.; Mizoguchi, M. The inhibitory effect of glabridin from licorice extracts on melanogenesis and inflammation. *Pigment Cell Res.* 1998, 11, 355-361.
- 72 Kim, H.J.; Seo, S.H.; Lee, B.G.; Lee, Y.S. Identification of tyrosinase inhibitors from *Glycyrrhiza uralensis*. *Planta Med.* 2005, 71, 785-787.
- 73 Fu B, Li H, Wang X, Lee FS, Cui S. Isolation and identification of flavonoids in licorice and a study of their inhibitory effects on tyrosinase. *J Agric Food Chem.* 2005; 53: 7408-7414.
- 74 Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, et al. Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12:133-41.
- 75 Chan CM, Huang CH, Li HJ, Hsiao CY, Su CC, Lee PL., Hung CF. Protective effects of resveratrol against UVA-induced damage in ARPE19 cells. *Int J Mol Sci.* 2015; 16:5789–02. doi: 10.3390/ijms16035789.
- 76 Jones K, Hughes J, Hong M, et al. Modulation of melanogenesis by aloesin: a

- competitive inhibitor of tyrosinase. *Pigment Cell Res.* 2002; 15: 335-340.
- 77 Reuter J, Jocher A, Stump J, Grossjohann B, Franke G, Schempp CM. Investigation of the anti-inflammatory potential of Aloe vera gel (97.5%) in the ultraviolet erythema test. *Skin Pharmacol Physiol.* 2008;21(2):106-10.
- 78 Roberts DB, Travis EL. Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995 Jul 15;32(4):1047-52
- 79 <https://espartidellasalute.it/abbronzatissimi-e-protetti-con-il-malli-di-noce/>
- 80 Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;
- 81 Drug-induced Suppression of Phosphorylase Kinase Activity Correlates With Resolution of Psoriasis as Assessed by Clinical, Histological and Immunohistochemical Parameters M C Heng 1, M K Song, J Harker, M K Heng
- 82 Maillard LC. Action des acides aminés sur les sucres: formation des médianes par voie méthodique. *C R Acad Sci* 1912; 154:66–8.
- 83 Silvan, J. M., Assar, S. H., Srey, C., del Castillo, M. D. and Ames, J. M. (2011) Control of the maillard reaction by ferulic acid. *Food Chem.* 128:208–213
- 84 Wittgenstein E, Berry HK: Staining of skin with dihydroxyacetone. *Science* 1960;132: 894–895.
- 85 Kurz T, Merck E: Formulating effective self-tanners with DHA. *Cosmet Toiletries* 1994; 109:55–61.
- 86 Dihydroxyacetone in a New Formulation – A Powerful Therapeutic Option in Vitiligo H. Fesq K. Brockow K. Strom M. Mempel J. Ring D. Abeck Department of Dermatology and Allergy, Biederstein, Technical University, Munich, Germany Received: September 1, 2000 Accepted after revision: June 6, 2001
- 87 UV-generated Free Radicals (FR) in Skin: Their Prevention by Sunscreens and Their Induction by Self-Tanning Agents di K Jung 1 , M Seifert, Th Herrling, J Fuchs
- 88 <https://thetanningstore.com/Erythrulose-Tanning/>
- 89 Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;
- 90 Skin wears summer- RonaCare® Bronzyl™ - Comprehensive Information
- 91 European Union. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of the on Cosmetic Products. *Off. J. Eur. Union L* 2009, 342, 1.
- 92 Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health.* 2002; 92:1173-7.
- 93 Rigel DS. The effect of sunscreen on melanoma risk. *Dermatol Clin.* 2002; 20:601-6.
- 94 Brown S, Diffey BL. The effect of applied thickness on sunscreen protection: In vivo and in vitro studies. *Photochem Photobiol.* 1986; 44:509-13.

- 95 Green AC, Williams GM, Logan V, et al. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011;29(3):257–63.
- 96 Rayner VL. Camouflage therapy. *Dermatol Clin*. 1995;13(2): 467–472

- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett DC, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003 Jun;16(3):208–14.

- Ancans, J.; Tobin, D.J.; Hoogduijn, M.J.; Smit, N.P.; Wakamatsu, K.; Thody, A.J. Melanosomal pH controls rate of melanogenesis, eumelanin/pheomelanin ratio and melanosome maturation in melanocytes and melanoma cells. *Exp. Cell Res*. 2001, 268, 26–35

- Antiga E, Bonciolini V, Volpi W, Del Bianco E, Caproni M. Oral Curcumin (Meriva) Is Effective as an Adjuvant Treatment and Is Able to Reduce IL-22 Serum Levels in Patients with Psoriasis Vulgaris. *BioMed Research International*, Volume 2015, Article ID 283634

- Badreshia-Bansal, S.; Draelos, Z. Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color. *J. Drugs Dermatol*. 2007, 6, 32-39

- Baraldini - <http://cosmesispedia.info/riferimenti-articoli-sui-depigmentanti/>

- Baxter LL, Pavan WJ (2013) The etiology and molecular genetics of human pigmentation disorders. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2: 379-392

- Beaudin AE, Stover PJ. Insights into the metabolic mechanisms underlying folate- responsive neural tube defects: A mini-review. *Birth Defects Res* 2009; 85:274-84

- Bonaventure, J.; Domingues, M.J.; Larue, L. Cellular and molecular mechanisms controlling the migration of melanocytes and melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2013, 26, 316–325

- Buscar, R., Ballotti, R. Cyclic AMP a key messenger in the regulation of skin pigmentation. *Pigment Cell Res*. 13; 60-69. 2000. Text

- Castori M, Morrone A, Kanitakis J, Grammatico P. Genetic skin diseases predisposing to basal cell carcinoma. *Eur J Dermatol*. 2012;22:299-309

- Chakraborty, A.; Funasaka, Y.; Komoto, M.; Ichihashi, M. Effect of arbutin on melanogenic proteins in human melanocytes. *Pigment Cell Res*. 1998, 11, 206-212

- Chu, D.H. (2008). Overview of biology, development, and structure of skin. In K. Wolff, L.A. Goldsmith, S.I. Katz, B.A. Gilchrest, A.S. Paller, & D.J. Leffell (Eds.), *Fitzpatrick's dermatology in general medicine* (7th ed., pp. 57–73). New York: McGraw-Hill

- Davis EC, Callender VD. Postinflammatory hyperpigmentation: a review of the epidemiology, clinical features, and treatment options in skin of color. *Journal of*

Clinical Aesthetic Dermatology 2010;3(7) 20-31

- Deshayes P. (2008) Le maquillage médical pour une meilleure qualité de vie des patients. *Ann Dermatol Venereol* 135, S208–10
- zeshayes P. [Cosmetic camouflage for a better quality of life]. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135(Suppl 3):S208–10
- Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D; Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol*. 2009; 18:741-9
- Enguita FJ, Leitão AL. Hydroquinone: environmental pollution, toxicity, and microbial answers. *Biomed Res Int*. 2013; 2013:542168
- Fitton, A.; Goa, K. Azelaic acid: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders. *Drugs* 1991, 41, 780-798
- Funasaka Y, Chakraborty AK, Komoto M, et al. The depigmented effect of alpha-tocopheryl ferulate on human melanoma cells. *Br J Dermatol*. 1999; 141: 20
- Gordon, P.R.; Gilchrest, B.A. Human melanogenesis is stimulated by diacylglycerol. *J. Investig. Dermatol*. 1989, 93, 700–702.
- Hayakawa R. Clinical research group on a combination of preparation of vitamin C and E. Effects on combination of vitamin E and C in comparison with single preparation to patients of facial hyperpigmentation: a double-blind controlled clinical trial. *Nishinohon J Dermatol*. 1980; 42: 1024.
- Horio T. Indications and action mechanisms of phototherapy. *J Dermatol Sci*. 2000; 23 Suppl 1: S17-21
- <https://associazionegiacomosintini.it/informa/item/il-migliore-alleato-della-pelle-la-fotoprotezione>
- <https://gvmnet.it/press-news/news-dalle-strutture/discromie-cutanee>
- <https://www.dermnetnz.org/topics/narrowband-uvb-phototherapy/>
- <https://www.dermnetnz.org/topics/pityriasis-versicolor/>
- <https://www.fda.gov/drugs/understanding-over-counter-medicines/questions-and-answers-fda-announces-new-requirements-over-counter-otc-sunscreen-products-marketed-us>
- <https://www.medicinenet.com/freckles/article.htm>
- <https://www.medicomunicare.it/2020/03/31/vitiligine-alla-ricerca-delle-sue-origini-e-le-evoluzioni-della-cura-senza-dimenticare-la-gestione-personale/>
- <https://www.laboratorio-galenico.it/2019/09/28/idrochinone-crema-schiarente/>

“idrochinone crema schiarente”

- <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/disturbi-della-pigmentazione/iperpigmentazione>
- <https://www.msdmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/infezioni-micotiche-cutanee/tinea-versicolor>
- <http://www.picenotime.it/articoli/2458.html>
- <https://www.tantasalute.it/articolo/discromie-cutanee-o-macchie-della-pelle-sintomi-cause-e-rimedi-per-curarle/65755/>
- Hyperpigmentation- Signs and Symptoms Di Scott Kahan
- International Agency For Research On Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol 55: Solar Abd Ultraviolet Radiation, 1992
- Jablonski NG (2006) Skin: A Natural History. Berkeley, CA: University of California Press.
- Jimbow K, Obata H, et al. Mechanism of depigmentation by hydroquinone. J Invest Dermatol 1974; 62:436–49
- Kahn V. Effect of kojic acid on the oxidation of DL-DOPA, norepinephrine, and dopamine by mushroom tyrosinase. Pigment Cell Res 1995; 8:234-40.
- Kirkwood BJ. Albinism and its implications with vision. Insight. 2009; 34:13–16
- Kubo I, Kinst-Hori I. Flavonols from saffron flower: tyrosinase inhibitory activity and inhibition mechanism. J Agric Food Chem. 1999; 47: 4121-4125.
- Landau M. Chemical peels. Clin Dermatol. 2008;26(2):200–208
- Lim JT. Treatment of melasma using kojic acid in a gel containing hydroquinone and glycolic acid. Dermatol Surg 1999; 25:282-4
- Lowe, N.J. An overview of ultraviolet radiation, sunscreens, and photo-induced dermatoses. Dermatol. Clin. 2006, 24, 9–17
- Lynde CB, Kraft JN, Lynde CW (2006) Topical treatments for melasma and postinflammatory hyperpigmentation. Skin Therapy Lett 11: 1-6
- Maibach HI, Kligman AM. Dihydroxyacetone: a sun-tan-simulating agent. Arch Dermatol. 1960; 82:505-507
- Marks, M.S.; Seabra, M.C. The melanosome: Membrane dynamics in black and white. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2001, 2, 738–748
- Møller K, Kongshøj B, Philipsen P, et al. How Finsen’s light cured lupus vulgaris. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2005; 21:118-24
- Nordlund JJ, Boissy RE, Hearing VJ, King RA, Oetting WS, Ortonne JP: The

pigmentary system: Physiology and pathophysiology. 2nd ed. Malden, MA, USA: Blackwell Publishing; 2006

- Ongenae K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of

vitiligo. *Pigment Cell Res* 16:90-100, 2003.

- Park HY, Pongpudpunth M, Lee J, Yaar M. Biology of Melanocytes. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffel DJ, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. McGraw Hill: New York; 2007. p.591-608.

- Parvez, S.; Kang, M.; Chung, H.-S.; Cho, C.; Hong, M.-C.; Shin, M.-K.; Bae, H. Survey and mechanism of skin depigmentation and lightening agents. *Phyther. Res.* 2006, 20, 921-934

- Pathak, M.A., Fanselow. D.L. Photobiology of melanin Pigmentation: dose/response of skin to sunlight And its contents. *J.Am. Acad.Dermatol.* 1983,9(5): 724-733.

- Pathak MA. In memory of Thomas Bernhard Fitzpatrick. *J Invest Dermatol* 2004; 122:20-1

- Penney KB, Smith CJ, Allen JC. Depigmenting action of hydroquinone depends on disruption of fundamental cell processes. *J Invest Dermatol.* 1984; 82: 308-310

- Proksch, E.; Brandner, J.M.; Jensen, J.M. The skin: An indispensable barrier. *Exp Dermatol.* 2008, 17, 1063–1072.

- Prota G. *Melanins and Melanogenesis*. New York: Academic Press, 1992: 4-7

- Solano, F.; Briganti, S.; Picardo, M.; Ghanem, G. Hypopigmenting agents: An updated review on biological, chemical and clinical aspects. *Pigment Cell Res.* 2006, 90, 550- 571

- Steingrimsson E, Copeland NG, Jenkins NA. Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. *Annu Rev Genet.* 2004; 38:365-411.

- Thody, A.J.; Higgins, E.M.; Wakamatsu, K.; Ito, S.; Burchill, S.A.; Marks, J.M. Pheomelanin as well as eumelanin is present in human epidermis. *J. Investig. Dermatol.* 1991, 97, 340–344.

- Van Scott EJ, Yu RJ. Alpha hydroxy acids. Therapeutic potentials, *Can J Dermatol* 1989; 1:108–12

- Verallo-Rowell VM, Verallo V, Graupe K, Lopez-Villafuerte L, Garcia-Lopez M "Double- blind comparison of azelaic acid and hydroquinone in the treatment of melasma". *Acta Derm Venereol.* 1989; 143:58–61. Suppl (Stockh)

- Videira, I.F.; Moura, D.F.; Magina, S. Mechanisms regulating melanogenesis.

An. Bras. Dermatol. 2013, 88, 76–83.

- Westmore MG. (2001) Camouflage and make-up preparations. *Dermatol Clin* 19, 406–12.
- Wittgenstein E, Berry HK. Reaction of dihydroxyacetone (DHA) with human skin callus and amino compounds. *J. Invest Dermatol.* 1961; 36:283-286
- World Health Organisation. Ultraviolet radiation. WHO Environmental Health Criteria n.160. 1994
- Yamamoto O, Bhawan J. Three modes of melanosome transfers in caucasian facial skin: hypothesis based on a ultrastructural study. *Pigment cell Res* 1994; 7: 158-169
- Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TM, Hawk JL. Randomized double-blind trial of treatment of vitiligo: Efficacy of psoralen- UV-A therapy vs narrowband-UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2007; 143:578-84
- Yoshimura, M., Watanabe, Y., Kasai, K., Yamakoshi, J. and Koga, T. 2005. Inhibitory effect of an ellagic acid-rich pomegranate extract on tyrosinase activity and ultraviolet-induced pigmentation. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 69: 2368-2373
- Zhu, W.; Zhang, R. Skin lightening agents. In *Cosmetic Formulation of Skin Care Products*. Cosmetic Science and Technology Series; Draelos, Z.D., Thaman, L.A., Eds.; Taylor and Francis Group LLC.: New York, NY, USA, 2006; Volume 30, pp. 205-218

## FONTI IMMAGINI

Figura 2: sintesi della vitamina D DA M. CECCARELLI, CENNI DI COSMETOLOGIA, 2013

Figura 5: la cute Da G. Bartoli, 2004

Figura 7: meccanismo di regolazione della melanogenesi Park HY et al.,2009 and Wolff K et al., 2007

Figura 9: Winnie Harlow modella affetta da vitiligine <https://lapagina.ch/la-macchia-che-colpisce/>

Figura 10: modello affetto da albinismo <https://asiatravelguide.us/>

Figura 11: Tinea versicolor <https://www.msmanuals.com/it-it/professionale/disturbi-dermatologici/infezioni-micotiche-cutanee/tinea-versicolor>

Figura 12: bambino affetto da piebaldismo <http://it.nextews.com/363e21d1/>

Figura 13: ragazza con lentiggini <https://urbanpost.it/lentiggini-la-bellezza-unica-di-chi-ha-carnagione-diafana-e-colori-chiari/>

Figura 14: bambino con iperpigmentazione post-infiammatoria

<https://theskincareculture.com/post-inflammatory-pigmentation/>

Figura 17: esempio di prima e dopo il trattamento con acido glicolico

<https://blog.cliomakeup.com/2016/10/acido-glicolico/>

Figura 18: Camouflage <https://www.cn-healthcare.com/articlewm>

## RINGRAZIAMENTI

Vorrei ringraziare la professoressa Carla Villa per la pazienza che ha avuto e per avermi aiutata a lavorare in tranquillità.

Grazie alla mia famiglia che mi ha dato la possibilità di continuare gli studi, spronandomi e sostenendomi in tutti questi anni.

Grazie anche alla positività di Cristina, Umberto e Martina; mi hanno sempre incoraggiata ad andare avanti e a credere sempre in me stessa.

Grazie a Rosolino per aver condiviso con me ogni momento di un percorso così importante e di aver sopportato le mie ansie per tutti gli esami della mia carriera universitaria.

Ma soprattutto un grazie speciale al mio fidanzato Andrea a cui devo tutto. Abbiamo affrontato insieme anche questo cammino, passo dopo passo, superando tutte le difficoltà e festeggiando insieme ogni vittoria.

Dedico a lui il raggiungimento di questo traguardo

