

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA

TESI DI LAUREA

IL TRATTAMENTO DERMOCOSMETICO DELL'ACNE:

IL RUOLO DEGLI SFINGOLIPIDI

RELATORE: Prof.ssa Alessandra Semenzato

LAUREANDA: Elisa Pettina'

NUMERO MATRICOLA: 1167078

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

# Indice

CAPITOLO I: INTRODUZIONE.....	2
CAPITOLO II : ANATOMIA E FUNZIONE DELLA CUTE.....	5
2.1 EPIDERMIDE E STRATO CORNEO .....	5
2.1.1 LIPIDI DELLO STRATO CORNEO.....	7
2.2 ghiandole sebacee.....	9
CAPITOLO III: ACNE.....	12
3.1 EZIOLOGIA .....	13
3.2 ACNE E INTEGRITA' DELLA BARRIERA CUTANEA .....	15
CAPITOLO IV: TRATTAMENTO DELL'ACNE.....	17
4.1 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO .....	17
4.2 TRATTAMENTO DERMOCOSMETICO.....	19
4.2.1 TERAPIA DI MANTENIMENTO .....	19
4.2.2 EFFETTO SINERGICO.....	20
4.2.3 GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI.....	20
4.3 CONSIGLI COSMETICI.....	20
CAPITOLO V: CERAMIDI E FITOSFINGOSINE .....	23
5.1 CERAMIDI .....	23
5.1.1 EFFETTO DELLE CERAMIDI SU IDRATAZIONE CUTANEA E TEWL..	26
5.2 FITOSFINGOSINE .....	31
5.2.1 PROPRIETÀ ANTI-INFIAMMATORIE .....	31
5.2.2 PROPRIETÀ ANTIMICROBICHE.....	33
5.2.3 ATTIVITÀ IN VIVO SU ACNE.....	34
CAPITOLO VI: CONCLUSIONI.....	37
BIBLIOGRAFIA.....	38

# CAPITOLO I: INTRODUZIONE

Una pelle acneica è una pelle patologica che presenta complessivamente dei livelli alterati di sfingosina libera e di ceramidi totali nello strato corneo, il che è strettamente correlato con una compromissione della funzione di barriera, dunque un aumento della TEWL e una conseguente secchezza cutanea (Yamamoto et al., 1995).

Si tratta di una patologia particolarmente ostica in quanto non esiste un vero e proprio trattamento ideale valido per tutti. Tuttavia, è possibile trovare un regime adeguato che garantisca la riduzione delle lesioni per la maggior parte dei pazienti.

Esistono terapie per l'acne che contrastano efficacemente l'eccesso di produzione di sebo, la desquamazione anormale delle cellule epiteliali nei follicoli sebacei e la proliferazione di *C. acnes*.

Per ogni singolo paziente il medico dermatologo ha il compito di stabilire la terapia più adeguata, che dipende dall'estensione, dalla gravità, dalla durata, dal tipo di lesione e dagli effetti psicologici della malattia (Leyden, 1997).

Molto spesso, però, lo stesso trattamento anti-acne prescritto dal medico, può risultare particolarmente lesivo per la cute, dove va ad esacerbare l'irritazione e secchezza cutanea tipici di questa pelle patologica.

Proprio in questo quadro, allora, entra in gioco il trattamento dermocosmetico, il quale non deve essere inteso come sostituto del trattamento farmacologico, ma piuttosto come coadiuvante di questo: esso infatti può risultare determinante nella gestione di secchezza e irritazione cutanea anche di tipo indotto da farmaci, garantendo un aumento della compliance del paziente (Lynde et al., 2014).

Il Nuovo regolamento europeo, all'articolo 2, dà una definizione molto precisa e intuitiva di cosmetico, definendolo come *“qualsiasi sostanza o miscela destinata ad essere applicata sulle superfici esterne del corpo umano (epidermide, sistema pilifero e capelli, unghie, labbra, organi genitali esterni) oppure sui denti e sulle mucose della bocca allo scopo esclusivamente o*

*prevalentemente di pulirli, profumarli, modificarne l'aspetto, proteggerli, mantenerli in buono stato o correggere gli odori corporei".*

Al secondo comma del medesimo articolo, poi, prosegue con un aspetto particolarmente interessante, affermando che *"i prodotti cosmetici non hanno finalità terapeutica e non possono vantare attività terapeutiche"* (Regolamento (CE) 1223/2009).

Il cosmetico anti-acne, pertanto, non ha la presunzione di volersi sostituire al farmaco nel trattamento della patologia, ma si affianca a questo, focalizzando la propria attenzione non tanto sulla cura vera e propria della patologia, ma piuttosto sul miglioramento degli strati più esterni dell'epidermide e, di conseguenza, anche sul benessere psicologico del paziente.

L'aspetto psicologico di tale patologia è tanto interessante quanto spesso trascurato.

Sebbene l'acne non sia una patologia fisicamente debilitante, può avere un impatto altamente negativo sulla qualità della vita del soggetto (Fabbrocini et al., 2018).

Sono tre fondamentalmente i modi attraverso cui acne e fattori psicologici possono essere correlati.

In primo luogo, una condizione di stress emotivo può andare ad aggravare un'acne preesistente.

In secondo luogo, l'acne può essa stessa essere causa di disagi psichici, problemi relazionali e scarsa autostima.

Infine, un terzo aspetto, poco conosciuto, è quello che correla l'acne con disturbi psichiatrici primari (Koo and Smith, 1991). Ne è un esempio la cosiddetta acne excoriée, ovvero una patologia cutanea autoinflitta in cui il soggetto ha l'impulso di prelevare lesioni acneiche, reali o immaginarie, con conseguente peggioramento e diffusione dell'acne stessa (Kent and Drummond, 1989).

Dunque, è certamente importante intervenire con un trattamento farmacologico topico o sistemico accuratamente predisposto dal medico dermatologo, ma ha altrettanta rilevanza

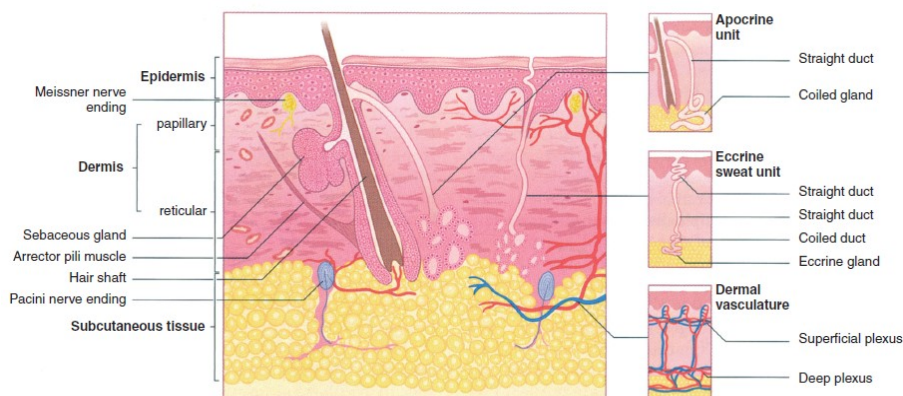
l'intervento dermocosmetico, volto ad essere migliorativo nei confronti degli strati più esterni dell'epidermide e, di conseguenza, anche del benessere psicologico del paziente.

## CAPITOLO II : ANATOMIA E FUNZIONE DELLA CUTE

La pelle è l'organo più esteso dell'intero organismo: presenta una superficie di circa 1,8m<sup>2</sup> e rappresenta circa il 16% del peso totale del corpo adulto.

La cute è di fatto composta da due tessuti sovrapposti (**Fig. 1**): l'**epidermide**, costituita da un epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato, e il **derma**, tessuto connettivo sottostante. Al di sotto del derma è localizzato l'**ipoderma**, tessuto connettivo lasso originatosi a partire dallo stesso foglietto embrionale del derma (mesoderma), che sostiene e ammortizza dai traumi esterni, isolando la pelle dagli organi sottostanti (Borellini, 2018).

Cute, follicoli piliferi, unghie, ghiandole sudoripare, sebacee e mammarie costituiscono l'apparato tegumentario, o tegumento. Questo svolge una molteplicità di funzioni differenti, quali ad esempio la protezione fisica, la termoregolazione, l'escrezione, la nutrizione e la difesa immunitaria (Martini et al., 2006).



*Figura 1. Sezione trasversale della cute (James et al., 2006).*

### 2.1 EPIDERMIDE E STRATO CORNEO

Lo strato che assume una particolare rilevanza nel trattamento dermocosmetico è lo strato più esterno, ovvero la epidermide, in particolar modo a livello della sua porzione che entra in contatto con l'ambiente esterno: lo strato corneo.

L'epidermide è costituita da un epitelio pavimentoso stratificato cheratinizzato, contenente al suo interno 4 citotipi: cheratinociti, melanociti, cellule di Merkel e cellule di Langerhans.

Partendo dalla porzione profonda e risalendo verso la zona più superficiale, l'epidermide viene suddivisa in 5 strati:

- Strato basale;
- Strato spinoso;
- Strato granuloso;
- Strato lucido (non è presente estensivamente su tutta la superficie cutanea, ma si limita alla cosiddetta pelle spessa, la quale è limitata alle zone di maggior attrito del corpo come il palmo della mano e la pianta del piede);
- Strato corneo

Attraversando tutti questi strati, il cheratinocita va incontro ad un processo di maturazione che prende il nome di "processo di cheratinizzazione".

Durante questo processo i cheratinociti, vivi e vitali, spingono le cellule più vecchie verso la superficie più esterna, da dove saranno in seguito eliminate attraverso il processo noto come desquamazione.

Ad una cellula sono necessari all'incirca 15-30 giorni per risalire lungo i vari strati (giungere al corneo a partire dal basale). Dopodiché, i corneociti permangono a livello dello strato basale per 2 settimane circa, prima di desquamarsi o essere lavati via. Il processo di cheratinizzazione è di fondamentale importanza in quanto garantisce il continuo rinnovamento dell'epidermide.

Essendo l'epidermide un tessuto non vascolarizzato, il nutrimento giunge alle cellule per diffusione dal derma sottostante (in particolar modo questa funzione è assolta dal derma papillare).

Lo strato corneo consiste nello strato più superficiale della cute. È formato da corneociti, cellule particolari in quanto dotate di nucleo e organelli endoplasmatici non più riconoscibili (Martini et al., 2006).

I corneociti sono inglobati in una matrice intercellulare composta da colesterolo, acidi grassi liberi e glucosilceramidi. Questa struttura è essenziale per mantenere un'adeguata idratazione della pelle e contemporaneamente preservare la barriera idrica. Anche l'umidità ambientale e la temperatura sono importanti per determinare il livello di umidità della pelle poiché influenzano la ritenzione idrica e il grado di evaporazione attraverso lo strato corneo (Ribeiro et al., 2017).

La struttura morfologica dello strato corneo può essere ricondotta ad una parete di mattoni, dove i corneociti anucleati (composti principalmente da cheratina), che rappresentano i mattoni, si trovano immersi all'interno di una matrice ricca di lipidi, principalmente ceramidi, colesterolo, esteri di colesterolo e acidi grassi.

La permeabilità molto bassa dello strato corneo alle sostanze idrosolubili è dovuta alla matrice lipidica extracellulare e allo spazio intercellulare contorto e tortuoso.

### *2.1.1 LIPIDI DELLO STRATO CORNEO*

Lo strato corneo è costituito approssimativamente dal 15% di acqua, 70% di proteine e 15% di lipidi.

Il contenuto in ceramidi, colesterolo e acidi grassi nello strato corneo si trova in rapporto molare 1:1:1 (rapporto in peso: acidi grassi saturi 10-15%, colesterolo 35-40%, ceramidi 50%) (Dekker, 2002).

Questo rapporto è particolarmente critico: la diminuzione della concentrazione di uno di questi tipi di lipidi o l'alterazione del rapporto molare, va a compromettere l'integrità della barriera (Bronaugh et al., 2005). Le variazioni di questa struttura lamellare e/o della sua composizione lipidica sono la base strutturale e biochimica delle variazioni della permeabilità insieme allo spessore dello strato corneo.

Sebbene l'integrità strutturale dello SC sia fornita dai mattoni corneocitari, altre proprietà, come il trasporto dell'acqua e le proprietà di barriera, sono regolate dai lipidi intercellulari.



Entrambi i componenti sono dunque indispensabili per il corretto funzionamento fisiologico dello strato corneo (Ananthapadmanabhan et al., 2013).

Questa struttura è tanto complessa quanto delicata: sono molteplici i fattori, sia esterni che interni, in grado di alterarla.

Fattori esterni particolarmente significativi in tal senso sono, ad esempio, sostanze chimiche impiegate nella pulizia (es. detersivi), inquinanti ambientali, ingredienti farmaceutici e condizioni ambientali di temperatura e umidità.

Esempi di fattori interni in grado di alterare la composizione e l'organizzazione dei lipidi nel SC sono, invece, età, sesso e benessere psicologico del soggetto (Sahle et al., 2015).

Molte comuni malattie cutanee sono associate a perturbazioni dei lipidi dello strato corneo. In particolar modo, l'acne è associata ad una diminuzione dei livelli di sfingolipidi, il che è strettamente correlato con una compromissione della funzione di barriera, dunque un aumento della TEWL e una conseguente secchezza cutanea (Yamamoto et al., 1995).

La terapia farmacologica predisposta da un medico dermatologo si dimostra, dunque, essere certamente utile nel trattamento della patologia, ma al tempo stesso può andare ad esacerbare una condizione di pelle secca, irritata e infiammata.

Associare, dunque, alla convenzionale terapia farmacologica, topica o sistemica, un trattamento dermocosmetico a base di ceramidi, può risultare una strategia vincente.

Prodotti cosmetici emollienti a base di ceramidi agiscono andando a reintegrare i lipidi dello strato corneo, migliorando la secchezza e l'irritazione derivanti dal trattamento anti-acne, e garantendo, in tal modo, anche un aumento della compliance del paziente (Lynde et al., 2014).

## 2.2 GHIANDOLE SEBACEE

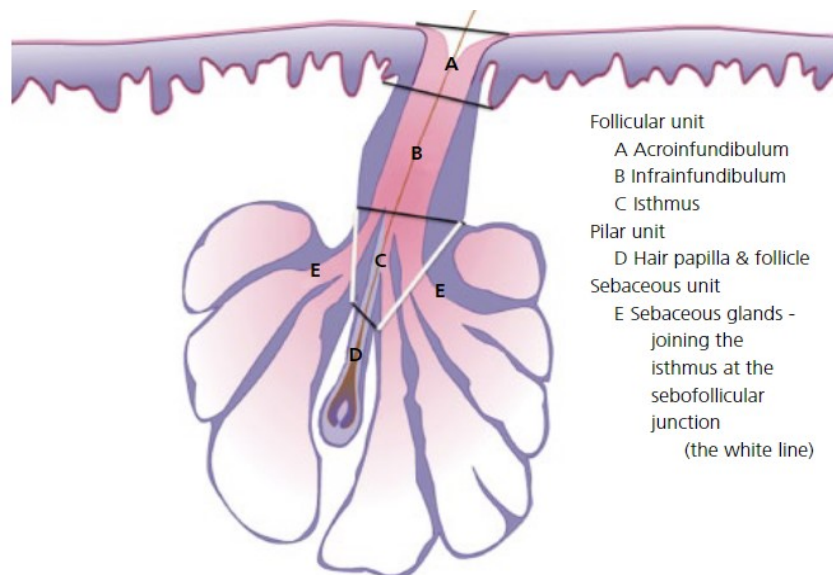
Le ghiandole sebacee sono ghiandole di tipo olocrino localizzate su tutta la superficie corporea ad eccezione del palmo della mano, della pianta del piede e del dorso del piede.

La maggior parte delle ghiandole sebacee si trova associata ad un follicolo pilifero: il loro condotto escretore sfocia nella porzione superiore del dotto pilifero (**Fig. 2**).

Esistono, tuttavia, anche i cosiddetti follicoli sebacei. Questi consistono in grandi ghiandole sebacee libere, non associate a follicoli piliferi, che comunicano in maniera diretta con l'epidermide. Questi follicoli non producono peli e si localizzano, ad esempio, a livello della faccia, del torace, delle mammelle, nel foglietto interno del prepuzio, nelle piccole labbra e a livello del glande (Martini et al., 2006).

La funzione fisiologica delle ghiandole sebacee è quella di produrre e secernere sebo, un gruppo di oli complessi comprendenti trigliceridi e prodotti di degradazione degli acidi grassi, esteri di cera, squalene, esteri del colesterolo e colesterolo (Downing et al., 1987) (Thody and Shuster, 1989) (Nikkari et al., 1974) (Ramasastry et al., 1970).

Una volta che il secreto lipidico viene rilasciato nel lume ghiandolare, si verifica la contrazione del muscolo erettore del pelo che va a spremere la ghiandola, spingendo il secreto nel follicolo e subito poi successivamente sulla superficie dell'epidermide (Martini et al., 2006) dove, mescolandosi con l'acqua di traspirazione, forma un film idrolipidico acido che mantiene la pelle idratata e aumenta la capacità di difesa della cute verso alcuni batteri (Borellini, 2018).



**Figura 2.** Unità FollicoloPiloSebacea (FPSU) (Danby, 2015)

Il sebo svolge un ruolo chiave della patogenesi dell'acne, poiché quest'ultima risulta essere una malattia infiammatoria del follicolo pilo-sebaceo caratterizzata da iperseborrea e composizione del sebo alterata. Alcuni studi suggeriscono che la disregolazione della produzione di sebo e le alterazioni della sua composizione giochino un ruolo essenziale nella proliferazione follicolare anomala e nello sviluppo dell'infiammazione che scatena le lesioni comedonali (da Cunha et al., 2018).

Nei soggetti affetti da acne si osserva una modificazione nella composizione di alcune frazioni lipidiche del sebo.

In particolar modo l'acne sembra associarsi ad una diminuzione di acido linoleico, il quale è un costituente fondamentale della ceramide 1, la ceramide quantitativamente più abbondante nello strato corneo, che svolge una funzione determinante nell'organizzazione dei lipidi dello strato corneo, garantendo l'integrità della barriera cutanea e l'idratazione dello strato corneo.

Con la riduzione dell'acido linoleico, l'epitelio viene danneggiato dagli acidi grassi liberi derivanti dall'idrolisi dei trigliceridi attraverso le lipasi rilasciate dal *C. acnes*. Questo

meccanismo provoca un'ipercheratinizzazione infundibolare e un'inflammatione dermica (Rocha & Bagatin, 2018).

Inoltre, la pelle dei soggetti acneici sembra presentare una significativa concentrazione di lipoperossidi, principalmente derivanti dall'ossidazione dello squalene.

Lo squalene perossidato è in grado di modificare la proliferazione cellulare e indurre la produzione di citochine pro-infiammatorie (da Cunha et al., 2018).

Ne deriva, dunque, una pelle particolarmente infiammata che ha perduto la propria integrità e funzione di barriera.

Andare ad integrare lo strato corneo con dei prodotti emollienti a base di ceramidi, che forniscano dall'esterno i lipidi mancanti, può risultare una strategia particolarmente interessante da associare al trattamento farmacologico anti-acne tradizionale.

## CAPITOLO III: ACNE

L'acne vulgaris (AV), malattia del follicolo pilosebaceo e uno dei disturbi cutanei cronici più comuni, è una patologia a causa multifattoriale: esistono differenti concause che insieme concorrono allo sviluppo della malattia (Makrantonaki et al., 2011).

L'acne ha inizio comunemente durante la pubertà, quando si verifica un aumento della produzione di androgeni, con conseguente aumento della produzione di sebo. La sovrapproduzione di quest'ultimo, associata allo sfaldamento anomalo dei cheratinociti, porta all'ostruzione del follicolo e alla formazione di microcomedoni.

L'accumulo di sebo nell'infundibolo follicolare stimola la proliferazione del batterio *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) in individui geneticamente predisposti.

Questo aumento della popolazione batterica porta al rilascio non solo di citochine come le interleuchine IL-6 e IL-8 da parte dei cheratinociti infundibolari, ma anche di IL-8, IL-12 e mediatori pro-infiammatori da parte dei macrofagi, con conseguente sviluppo dell'infiammazione a livello del follicolo e del derma adiacente (da Cunha et al., 2018).

Pertanto, le differenti concause che, insieme, concorrono allo sviluppo della patologia sono le seguenti:

- (1) aumento dei livelli di ormoni androgeni;
- (2) ipersecrezione di sebo;
- (3) ipercheratosi follicolare con formazione di microcomedoni;
- (4) la proliferazione del batterio *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) ;
- (5) risposta infiammatoria (da Cunha et al., 2018).

Grande problema legato all'acne è che, ad oggi, non esiste un vero e proprio trattamento ideale. Tuttavia, è possibile trovare un regime adeguato che garantisca la riduzione delle lesioni per la maggior parte dei pazienti.

Oggigiorno la terapia maggiormente efficace è senza alcun dubbio l'isotretinoina assunta per via orale. Tuttavia, il suo uso è limitato dalla teratogenicità e da altri effetti collaterali particolarmente pesanti (Fox et al., 2016).

### 3.1 EZIOLOGIA

I fattori di rischio che possono predisporre allo sviluppo di tale patologia non sono ancora stati del tutto chiariti.

La dieta, la luce solare e l'igiene della pelle sembrano tutti implicati in misura differente nell'acne, ma sono poche le prove concrete a supporto di tali convinzioni (Green & Sinclair, 2001).

L'acne è esacerbata dal fumo (Klaz et al., 2006), dall'occlusione della superficie cutanea operata con prodotti grassi (es. pomate) e da una dieta scorretta ad elevato carico glicemico. Quest'ultima, in particolare, potrebbe avere un ruolo nello sviluppo ed esacerbazione dell'acne attraverso l'iperinsulinemia, che causa un aumento degli androgeni, un aumento del fattore di crescita insulino-simile 1, e un'alterazione della segnalazione dei retinoidi (Thiboutot & Strauss, 2002).

Alle volte l'acne potrebbe altresì derivare dall'assunzione di alcuni medicinali; si parla in questo caso di acne iatrogena. Eruzioni acneiformi sono, ad esempio, spesso associate a farmaci quali antiepilettici e antitumorali (es. gefitinib) (Valeyrie-Allanore et al., 2007).

Anche gli steroidi anabolizzanti androgeni (AAS), utilizzati illegalmente dai culturisti al fine di ottenere un aumento della forza e massa muscolare, sono spesso associati a gravi forme di acne (**Fig. 4**) (Melnik et al., 2007).



*Figura 4. Acne conglobata indotta da steroidi anabolizzanti-androgeni (Melnik et al., 2007)*

Un iperandrogenismo si riscontra anche nelle donne colpite da sindrome dell'ovaio policistico, il che potrebbero spiegare la presenza di acne nelle donne affette da tale problematica (Ehrmann, 2005).

L'acne, dunque, non è da intendersi come una patologia prettamente adolescenziale: per una variabilità molto ampia di motivazioni l'acne può colpire anche soggetti adulti, in particolar modo le donne.

### 3.2 ACNE E INTEGRITA' DELLA BARRIERA CUTANEA

L'integrità strutturale e funzionale dello strato corneo (SC) dipende da un'adeguata presenza di acqua nella barriera cutanea (Dréno, 2017).

La pelle affetta da acne è nota per avere un tasso di ritenzione idrica molto più basso rispetto ad una pelle sana e dunque una più rapida perdita di acqua transepidermica (TEWL) (Thiboutot and Rosso, 2013).

Esiste una letteratura che supporta il concetto che l'AV sia associata ad anomalie intrinseche nelle funzioni di barriera epidermica. Ad aggravare la situazione sono, poi, le stesse terapie impiegate nel trattamento dell'acne. Queste, infatti, molto spesso inducono alterazioni dell'epidermide che portano alla compromissione di alcune delle normali funzioni fisiologiche dell'epidermide, in particolar modo quella di barriera di regolazione della TEWL.

Nel caso di AV, è necessario considerare anche la barriera epiteliale follicolare, la quale è direttamente coinvolta nei cambiamenti che si verificano sia durante la comedogenesi, che durante le fasi di infiammazione, in particolar modo con rottura follicolare (Thiboutot and Rosso, 2013).

L'AV sembra essere associata ad alcune alterazioni intrinseche della barriera epidermica, con grande attenzione data alle caratteristiche dello strato corneo follicolare e dello strato corneo di superficie.

La pelle del viso a tendenza acneica in individui affetti AV è complessivamente associata a una maggiore produzione di sebo nonché anche a ghiandole sebacee più grandi rispetto alla pelle di individui senza AV.

Inoltre, alcuni dati suggeriscono che nella pelle del viso dei pazienti affetti da AV si verifichi intrinsecamente la compromissione della barriera di permeabilità del SC. L'entità del danno sembra essere correlata alla gravità dell'AV e ai livelli di sfingosina libera e ceramidi totali (Yamamoto et al., 1995).



Nel 1995 Yamamoto et al. hanno esaminato la secrezione di sebo, i lipidi dello strato corneo, la perdita d'acqua transepidermica (TEWL) e la conduttanza all'interno dello SC di pazienti maschi affetti da AV da lieve a moderata (confrontandoli con un campione sano).

Ciò che si è riscontrato è che i pazienti con AV mostravano una maggiore secrezione di sebo, una maggiore TEWL e una marcata riduzione della conduttanza SC (test corneometrici).

I risultati combinati di una maggiore TEWL e minore idratazione dello SC (diminuzione della conduttanza) osservati nei pazienti con AV rispetto ai controlli supporta l'idea di una alterazione della permeabilità dello SC associata all'AV.

Inoltre, i pazienti con acne presentavano livelli di sfingosina libera e di ceramidi totali nel SC significativamente ridotti ad indicare una strutturazione della membrana lipidica intercellulare disfunzionale, direttamente correlata ad una compromissione della barriera di permeabilità del SC (Berkers et al., 2018).

In aggiunta a ciò, alcuni farmaci utilizzati per trattare l'AV possono causare essi stessi un'alterazione dell'integrità e della funzione di barriera (provocata da principio attivo, veicolo o entrambi).

Fornire raccomandazioni specifiche per la cura della pelle, tra cui la selezione dei prodotti adeguati e l'uso corretto di questi, è una parte fondamentale della gestione dell'AV e può contribuire ad aumentare l'efficacia dei farmaci topici e ridurre le lesioni acneiche (Thiboutot and Rosso, 2013).

## CAPITOLO IV: TRATTAMENTO DELL'ACNE

L'acne è una patologia di non semplice gestione in quanto non esiste un vero e proprio trattamento ideale valido per tutti. Tuttavia, è possibile trovare un regime adeguato che garantisca la riduzione delle lesioni per la maggior parte dei pazienti.

### 4.1 TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Esistono terapie per l'acne che contrastano efficacemente l'eccesso di produzione di sebo, la desquamazione anormale delle cellule epiteliali nei follicoli sebacei e la proliferazione di *C. acnes*.

Per ogni singolo paziente il medico dermatologo deve stabilire una terapia che dipende dall'estensione, dalla gravità, dalla durata, dal tipo di lesione e dagli effetti psicologici della malattia (Leyden, 1997).

La terapia non si limita esclusivamente al trattamento dell'acne e delle lesioni acneiche esistenti, ma cerca di prevenire il più possibile la formazione di cicatrici permanenti, limitare la durata del disturbo e ridurre al minimo la morbilità.

È bene che i pazienti vengano informati delle lunghe tempistiche che potrebbero risultare necessarie per l'ottenimento di risultati osservabili (all'incirca dalle 3 alle 6 settimane) (Lavers, 2014) (Webster 2001), e che nel percorso siano affiancati da una persona competente che possa supportarli dal punto di vista psicologico.

L'acne, a seconda della gravità, può essere trattata per via topica o sistemica (Fox et al., 2016).

I prodotti topici hanno il vantaggio di essere applicati direttamente sulla zona interessata, diminuendo così l'assorbimento sistemico e aumentando l'esposizione delle unità pilosebacee al trattamento. Tuttavia, un grande limite di questi prodotti è la potenziale secchezza e irritazione cutanea che possono provocare.

Esempi di trattamenti farmacologici topici tipicamente utilizzati sono quelli a base di retinoidi (tretinoina, adapalene e tazarotene) o a base di formulazioni antibiotiche. Gli antibiotici topici più popolari utilizzati nel trattamento dell'acne sono l'eritromicina e la clindamicina. Tuttavia, l'uso sempre crescente di questi negli ultimi anni ha portato allo sviluppo di resistenza. Per tale ragione la monoterapia con antibiotici topici è raccomandabile solo per brevi periodi di tempo (max 12 settimane). E' poi consigliato proseguire nella terapia con combinazioni di antibiotici e altri attivi (Fox et al., 2016).

Il trattamento sistemico entra in gioco nei casi più gravi di acne resistente al trattamento topico. E' certamente il trattamento di prima linea nei casi di acne nodulare o infiammatoria grave (Fox et al., 2016).

Il trattamento sistemico più comune comprende isotretinoina, antibiotici orali e agenti ormonali (Webster, 2002) (Katsambas & Papakonstantinou, 2004).

Per quanto concerne il trattamento topico, questo può prevedere l'utilizzo non solo di prodotti farmaceutici ma altresì, nei casi meno gravi, di prodotti rientranti nell'ambito della dermocosmesi.

Un esempio di attivo particolarmente utile nel trattamento topico dell'acne, ma il cui uso è strettamente legato alla prescrizione di un medico, è il perossido di benzoile (Benzac®).

Il perossido di benzoile è un disinfettante topico, originariamente impiegato come agente esfoliante per il trattamento dell'acne (Webster and Graber, 2008). Possiede diverse proprietà, che lo rendono sia un agente comedolitico che antibatterico. Il perossido di benzoile ha dimostrato attività battericida contro *C. acnes*: genera radicali liberi che degradano le proteine batteriche (Krautheim and Gollnick, 2003) (Akhavan and Bershad, 2004).

I principali effetti collaterali del perossido di benzoile includono bruciore, secchezza, eritema e desquamazione (Bowe and Shalita, 2008).

Proprio a causa dell'aggressività che spesso caratterizza i prodotti farmaceutici anti-acne, nei casi di acne da lieve a moderata, generalmente si è soliti prediligere l'impiego di attivi che rientrano nel campo della dermocosmesi.

Un esempio di attivo che, a differenti concentrazioni, è possibile utilizzare nella formulazione sia di medicinali che di cosmetici è l'acido azelaico.

Si tratta di un acido dicarbossilico prodotto naturalmente dal lievito *Malassezia furfur*, presentante proprietà batteriostatiche, antinfiammatorie, depigmentanti e anticheratizzanti (Draelos and Kayne, 2008).

Negli studi clinici ha dimostrato un'efficacia simile a quella della tretinoina nel trattamento dell'acne comedonica. L'efficacia, invece, sull'acne papulo-pustolosa, rispetto al perossido di benzoile, sembra essere inferiore all'inizio del trattamento, ma dopo 12-16 settimane i risultati appaiono simili (Gollnick & Krautheim, 2003).

Il trattamento dermocosmetico è molto interessante in quanto può essere utilizzato in sinergia con la terapia farmacologica prescritta dal medico dermatologo, oppure in seguito a questa, in forma di terapia di mantenimento. Cosmetici emollienti sono, inoltre, molto utili nel mantenimento del corretto grado di idratazione della cute; prevengono l'eccessiva secchezza cutanea e favoriscono la penetrazione degli attivi.

## 4.2 TRATTAMENTO DERMOCOSMETICO

I dermocosmetici sono sempre più riconosciuti come parte integrante della gestione dell'acne. Sono fondamentalmente tre i meccanismi attraverso cui il cosmetico può agire:

### 4.2.1 TERAPIA DI MANTENIMENTO

Le lesioni acneiche sono tipicamente recidivanti, motivo per cui è importante far seguire alla terapia farmacologica una fase di mantenimento.

I trattamenti cosmetici possono dunque essere utilizzati per mantenere il livello di miglioramento ottenuto e prevenire la comparsa di nuove lesioni (Araviiskaia et al., 2016).

#### *4.2.2 EFFETTO SINERGICO*

I regimi di trattamento combinati per l'acne, diretti contro due o più fattori patogeni chiave, sono oggi l'opzione terapeutica di prima linea nella maggior parte dei casi di acne lieve/moderata.

Prodotti cosmetici mirati possono dunque fungere da coadiuvante di un regime farmacologico.

Ad esempio, può risultare interessante associare acido glicolico e isotretinoina: il primo favorisce l'estrusione di comedoni, mentre la seconda previene la formazione di nuovi microcomedoni (Araviiskaia et al., 2016).

#### *4.2.3 GESTIONE DEGLI EFFETTI COLLATERALI*

Nella pratica clinica alcuni farmaci antiacne topici e sistemici sono noti per indurre irritazione cutanea, il che è problematico in quanto l'insorgenza di effetti collaterali generalmente porta all'interruzione del regime terapeutico stesso (Araviiskaia et al., 2016).

L'applicazione di una miscela equilibrata di lipidi simili a quelli dello strato corneo (SC), come le ceramidi pure o altresì una combinazione di queste con colesterolo e acidi grassi, dovrebbe essere in grado di reintegrare i bassi livelli di lipidi dello strato corneo (Bouwstra et al., 2001), migliorando la condizione di secchezza e irritazione e garantendo, dunque, anche un aumento della compliance del paziente (Lynde et al., 2014).

### **4.3 CONSIGLI COSMETICI**

Al di là dei vari attivi che possono essere utilizzati, da soli o in combinazione con terapie farmacologiche, la cura dell'acne passa anche attraverso la prevenzione: particolari accorgimenti, come detergere il viso mattina e sera con detergenti delicati appositamente

formulati, utilizzare prodotti non comedogenici e applicare una protezione solare adatta alle proprie esigenze e al proprio fototipo, possono garantire notevoli benefici nel paziente con pelle a tendenza acneica.

#### **4.3.1 Detersione**

Nella pelle a tendenza acneica la detersione è troppo spesso sottovalutata; lavare il viso e il corpo con detergenti appropriati non solo migliora l'acne liberando i follicoli piliferi ostruiti ma altresì va a prevenire una possibile ostruzione futura. È sempre bene prestare attenzione alla scelta del detergente e alla modalità di detersione: l'utilizzo di detergenti aggressivi, prodotti con un pH inadeguato, o lavaggi troppo frequenti e/o vigorosi possono portare ad un'alterazione del film idrolipidico, con conseguente aumentata sensibilità cutanea alla colonizzazione batterica e agli agenti irritanti, nonché una tendenza alla disidratazione e secchezza cutanea (Conforti et al., 2020).

Ciò andrebbe di fatto ad aggravare la condizione di una pelle di per sé già patologicamente alterata, sommandosi agli eventuali effetti collaterali delle terapie farmacologiche anti-acne e complicando, in tal modo, il decorso della patologia.

Il prodotto detergente ideale per il paziente a tendenza acneica dovrebbe essere non comedogenico, non irritante e non dovrebbe contenere allergeni. Inoltre, è altresì importante che il pH del detergente sia il più possibile simile a quello della pelle (pH 5.3 - 5.91) e non lasci residui sulla cute (Barry & Alan, 1996).

#### **4.3.2 Protezione solare**

Le radiazioni ultraviolette UVA e UVB sono in grado non solo di causare un aumento dello spessore dello strato corneo (Pearse et al., 1987), ma vanno altresì ad alterare il microbioma cutaneo, inducendo una disbiosi (Burns et al., 2019); ciò può essere causa del peggioramento di comedoni chiusi pre-esistenti, quindi infiammazione e riacutizzazione dell'acne.

Nessuno studio, ad oggi, è ancora riuscito a dimostrare che l'uso di creme solari sia effettivamente benefico per le lesioni acneiche, ma da alcuni studi è emerso che gli UVA possono indurre iperpigmentazione post-infiammatoria (PIH) sulla pelle acneica, in

particolar modo nei tipi di pelle scura (SPT IV-VI) e nell'acne infiammatoria grave di grado III-V (classificazione GEA) (Passeron et al., 2021).

L'uso di una protezione solare ad ampio spettro SPF30+ con una buona protezione dai raggi UVB e UVA, nonché di una protezione VL (luce visibile) è fortemente raccomandato per l'acne con segni di PIH o per i pazienti ad alto rischio di PIH (Passeron et al., 2021).

Nel caso di acne già particolarmente infiammata è bene porre la propria attenzione sulla texture del prodotto: filtri solari inorganici, pur essendo non comedogenici, tendono ad avere una consistenza gessosa, sono difficili da spalmare, spesso lasciano residui e possono causare irritazione, dolore e bruciore. Pertanto, in questo caso, sarebbero da preferire filtri solari organici con formule nebulizzabili a base acquosa o liquida leggera e texture non grassa. Queste, avendo una maggiore accettabilità cosmetica, garantirebbero una migliore aderenza del paziente con pelle a tendenza acneica (Passeron et al., 2021).

#### **4.3.3 Make-up**

La cura e prevenzione dell'acne passa anche attraverso la scelta del prodotto make-up più adeguato (Conforti et al., 2020).

Il make-up può rispondere alle esigenze quotidiane dei pazienti affetti da acne e fornire loro una soluzione rapida per migliorare l'aspetto estetico, migliorando la qualità della vita del paziente. Tuttavia, è sempre bene prestare attenzione al prodotto che si acquista: ai fondotinta in polvere, che potrebbero esacerbare la secchezza cutanea, sono da preferire quelli in crema, meno seccanti e più idratanti. È fondamentale che i prodotti siano privi di oli, non comedogenici e che vengano rimossi con un detergente delicato al termine della giornata (Conforti et al., 2020).

## CAPITOLO V: CERAMIDI E FITOSFINGOSINE

Per quanto concerne la componente lipidica, la barriera multilamellare è costituita approssimativamente per un 50% da ceramidi, 25% colesterolo, 15% acidi grassi e circa 10% esteri del colesterolo (Rawlings et al., 1994).

I lipidi intercellulari dello strato corneo svolgono un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi della barriera idrica cutanea e nella capacità di trattenere l'acqua. Una eventuale modifica nell'organizzazione e nella composizione dei lipidi intercellulari può causare la compromissione di queste proprietà.

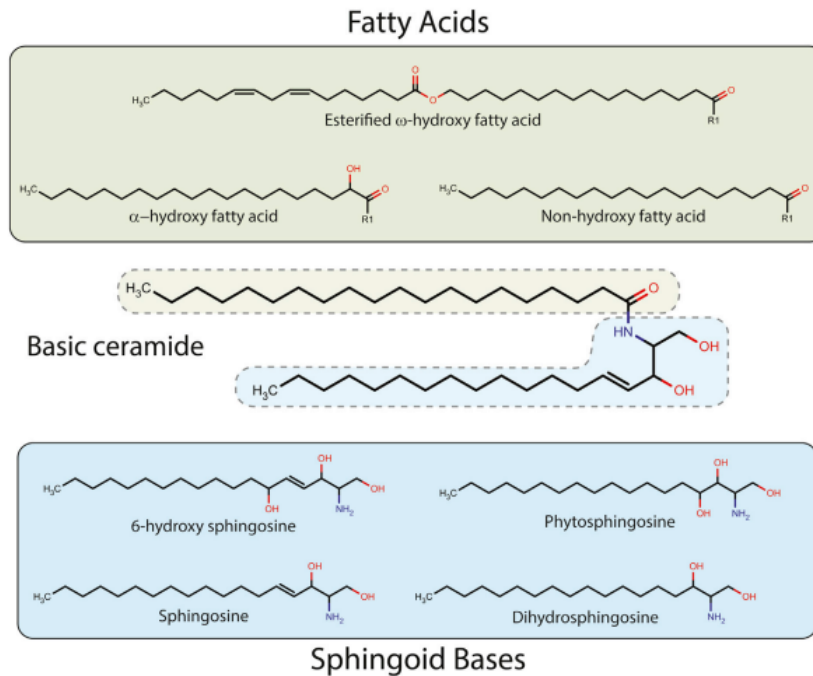
La composizione lipidica di una pelle patologica è caratterizzata da una diminuzione dei livelli di ceramidi e, in generale, da profili alterati di queste.

La diminuzione del livello di ceramidi è un fattore eziologico importante nelle malattie della pelle. Pertanto, l'integrazione topica di lipidi cutanei può offrire un'opportunità per controllare la carenza di ceramidi e migliorare le condizioni della pelle (Myeong and Maibach, 2005).

### 5.1 CERAMIDI

Le ceramidi sono una classe di molecole di natura sfingolipidica che originano per formazione di legame amidico tra il gruppo  $-NH_2$  presente in C-2 di una base sfingoide (sfingosina, diidrosfingosina, fitosfingosina, 6-idrossisfingosina) e il gruppo carbossilico di un acido grasso (non idrossilato,  $\alpha$ -idrossilato o  $\omega$ -idrossilato) (**Fig. 5**).





**Figura 5.** Diverse classi di ceramidi (CER). Tre classi di acidi grassi e 4 classi di basi sfingoidi danno origine alle 12 diverse classi di CER. La diversa lunghezza della catena degli acidi grassi e delle basi sfingoidi differenzia le singole specie di CER (Meckfessel et al., 2014).

Nello strato corneo umano sono state descritte 12 sottoclassi di ceramidi, che si differenziano tra loro per i gruppi base sfingoidi (sfingosina, fitosfingosina, 6-idrossisfingosina, diidrosfingosina) e per la lunghezza della catena idrocarburica. Ceramide 1, 2 e 5 presentano come base sfingoide la sfingosina. La fitosfingosina è la componente delle ceramidi 3, 6 e 9, mentre la base 6-idrossisfingosina delle ceramidi 4, 7 e 8.

Questi componenti lipidici variano a seconda delle condizioni fisiologiche (es. invecchiamento) e patologiche della pelle (es. acne, dermatite atopica, ecc...) (Myeong & Maibach, 2005).

	Diidrosfingosina	Sfingosina	Fitosfingosina	6- idrossisfingosina
Acido grasso non idrossilato	CER-10	CER-2	CER-3	CER-8
Acido grasso $\alpha$ - idrossilato	CER-11	CER-5	CER-6	CER-7
Acido grasso $\omega$ - idrossilato	CER-12	CER-1	CER-9	CER-4

E' ormai nota da anni l'importanza cruciale che le ceramidi rivestono nella strutturazione e nel mantenimento della funzione di barriera di permeabilità all'acqua della pelle.

Insieme agli altri lipidi dello strato corneo, le ceramidi formano delle strutture altamente ordinate. Un aspetto particolarmente importante da tenere in considerazione è lo stato fisico delle catene lipidiche a livello delle regioni non polari. Infatti, le catene alifatiche delle ceramidi, le lamelle lipidiche intercellulari e gli acidi grassi sono per lo più composti saturi rettilinei a lunga catena con un alto punto di fusione e un piccolo gruppo di teste polari. Ciò significa che, alle normali temperature fisiologiche, le catene lipidiche si trovano principalmente in forma di solido cristallino, con proprietà di diffusione laterale molto bassa e bassa permeabilità (Coderch et al., 2003).

L'effettiva correlazione tra disturbo della pelle e cambiamento nella composizione dei lipidi di barriera, in particolare nelle ceramidi, è difficile da dimostrare a causa delle molteplici variabili coinvolte. Tuttavia, risulta piuttosto evidente che, in una pelle patologica, la funzione di barriera sia ridotta, e di pari passo il contenuto totale di ceramidi e il rapporto tra le stesse sia alterato (Coderch et al., 2003).

Poiché le ceramidi svolgono un ruolo cruciale nella corretta funzione di barriera idrica, i cambiamenti di questi lipidi nelle malattie della pelle si riflettono a tutti gli effetti sull'organizzazione lipidica dello strato corneo (Choi & Maibach, 2005).

Proprio per tale ragione l'integrazione topica di lipidi cutanei può essere una strategia interessante al fine di controllare la carenza di ceramidi e migliorare le condizioni della pelle che già di per sé risulta essere particolarmente secca ed irritata; condizione che è ulteriormente esacerbata dall'impiego di prodotti anti-acne (Myeong & Maibach, 2005).

#### *5.1.1 EFFETTO DELLE CERAMIDI SU IDRATAZIONE CUTANEA E TEWL*

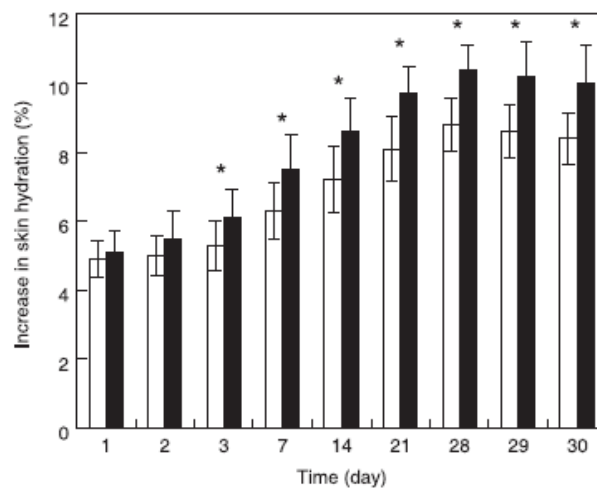
Nel 2008 è stato realizzato a Taiwan uno studio particolarmente interessante che andava ad indagare l'effetto di tre emulsioni contenenti ceramidi (CER-1, CER-3, CER-1 + CER-3) sulla pelle normale di volontari asiatici in seguito ad applicazione topica di sodio lauril solfato (SLS) al fine di valutare il ruolo che le ceramidi svolgono nella regolazione dell'omeostasi della barriera idrica cutanea e della capacità di ritenzione idrica. Quindici donne asiatiche sane (età, 20-30 anni) con pelle sana sono state pretrattate con sodio lauril solfato (SLS), dopodiché è stata loro applicata, per un periodo di 28 giorni due volte al giorno, un'emulsione (0,2g) contenente ceramide 1, ceramide 3 o entrambe. Sono stati misurati l'idratazione cutanea e la TEWL.

Per quanto concerne l'idratazione cutanea, ciò che si è osservato è che di fatto le due emulsioni contenenti le singole ceramidi, ovverosia l'emulsione A (**Fig. 6**) e l'emulsione B (**Fig. 7**) non hanno dato risultati particolarmente differenti da quelli ottenuti con l'emulsione di controllo. L'effetto benefico si è ottenuto, invece, con l'emulsione contenente la combinazione delle due (emulsione C) (**Fig. 8**), suggerendo, dunque, una possibile sinergia tra le due ceramidi.

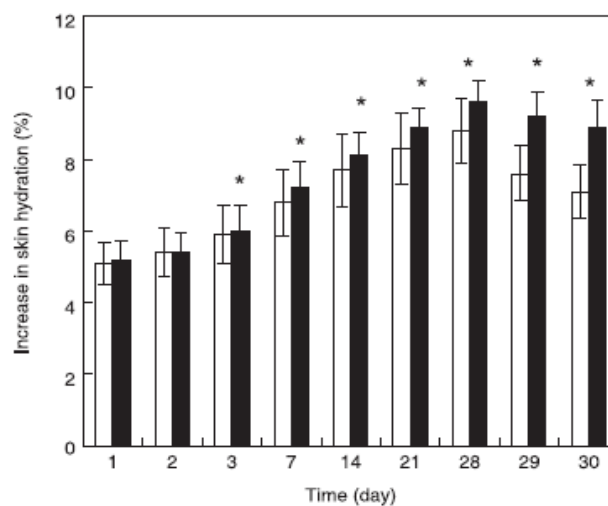
Questa sinergia è stata, inoltre, confermata con l'analisi della TEWL. In questo caso specifico le due ceramidi da sole (**Fig. 9; Fig. 10**) hanno dimostrato un potenziale benefico ben maggiore rispetto all'emulsione di controllo. Tuttavia, anche in tale circostanza, l'emulsione

C (contenente la commistione delle due ceramidi) si è dimostrata essere la maggiormente efficace (**Fig. 11**).

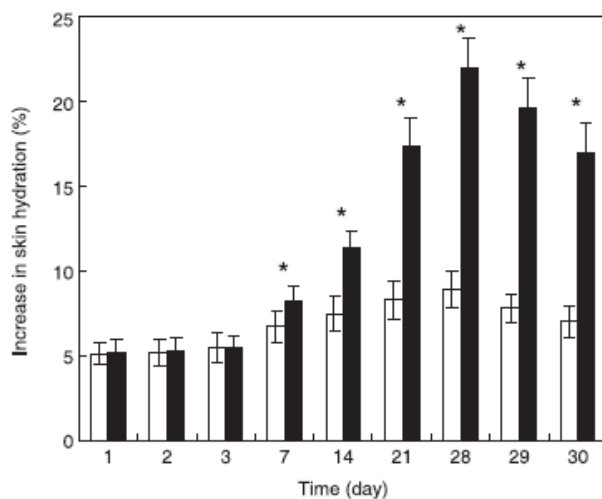
Si conclude, pertanto che la ceramide 1 (0,2%, w/v) combinata con la ceramide 3 (0,2%, w/v) in un'emulsione o/w (emulsione C) mostra effetti sinergici positivi sull'idratazione della pelle e sulla TEWL in seguito a trattamento con SLS (Huang & Chang, 2008).



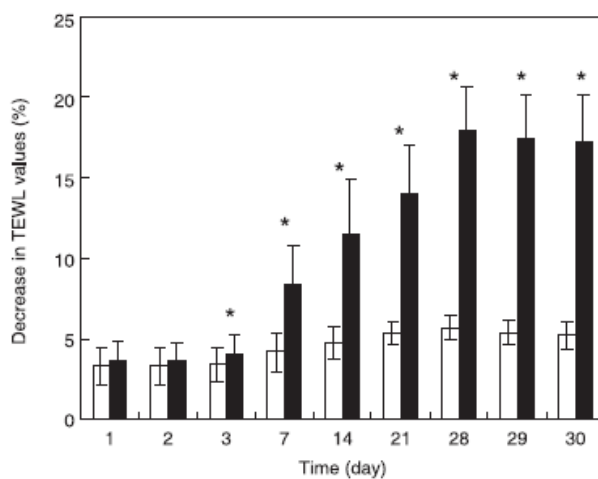
*Figura 6. Effetti dell'emulsione A (■) e dell'emulsione di controllo (□) sull'idratazione della pelle (Huang & Chang, 2008).*



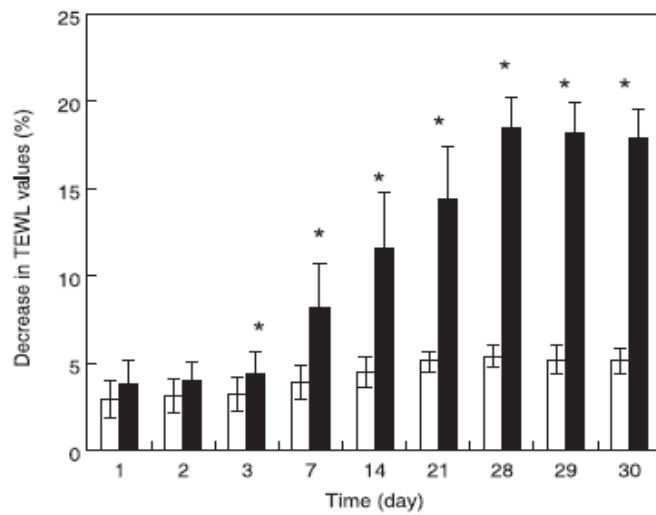
*Figura 7. Effetti dell'emulsione B (■) e dell'emulsione di controllo (□) sull'idratazione della pelle (Huang & Chang, 2008).*



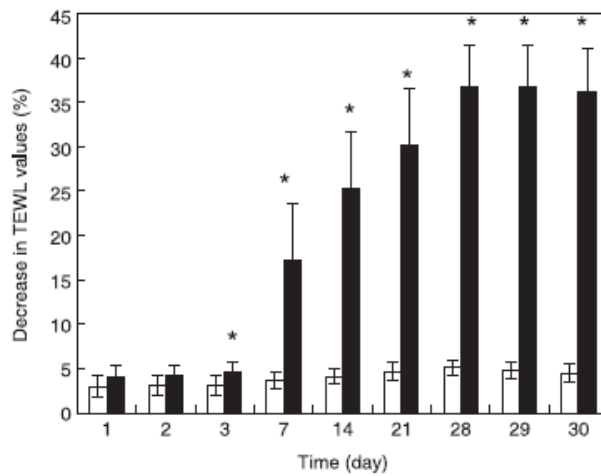
*Figura 8. Effetti dell'emulsione C (■) e dell'emulsione di controllo (□) sull'idratazione della pelle (Huang & Chang, 2008).*



*Figura 9. Effetti dell'emulsione A (■) e dell'emulsione di controllo (□) sulla trans epidermal water loss (TEWL) (Huang & Chang, 2008).*



**Figura 10.** Effetti dell'emulsione B (▪) e dell'emulsione di controllo (□) sulla trans epidermal water loss (TEWL) (Huang & Chang, 2008).



**Figura 11.** Effetti dell'emulsione C (▪) e dell'emulsione di controllo (□) sulla trans epidermal water loss (TEWL) (Huang & Chang, 2008).

Studio più recente è quello realizzato da Spada et al. nel 2018. Anche in questo caso i due parametri sottoposti a misurazione sono stati l'idratazione cutanea e il TEWL conseguenti all'applicazione topica di prodotti emollienti contenenti ceramidi.

La crema idratante a base di ceramidi è stata posta a confronto con altre tre creme idratanti di riferimento regolarmente commercializzate e una crema placebo. L'idratazione cutanea e il TEWL sono stati misurati dopo 2, 4, 6 e 24 ore.

Una singola applicazione topica della crema a base di ceramidi e delle tre creme idratanti di riferimento ha determinato un aumento significativo dell'idratazione cutanea nel tempo ( $P < 0,001$ ). Solo la crema placebo non ha aumentato significativamente l'idratazione della pelle in nessun momento. La vera e propria differenza si è riscontrata a 24 ore dall'applicazione, quando l'idratazione cutanea misurata per la crema a base di ceramidi è risultata significativamente maggiore ( $P < 0,05$ ) rispetto a quella misurata in tutte e tre le creme idratanti di riferimento testate. È stato altresì riscontrato che la crema a base di ceramidi è in grado di ridurre significativamente il TEWL ( $P < 0,001$ ) nelle 24 ore e si è dimostrata essere non sensibilizzante per la pelle di adulti e bambini e non irritante per la pelle, gli occhi e la relativa area degli occhi (Spada et al., 2018).

L'uso di creme idratanti contenenti ceramidi in concomitanza con trattamenti farmacologici anti-acne (spesso particolarmente aggressivi e lesivi nei confronti della cute) può offrire benefici terapeutici.

L'uso di queste creme idratanti a base di ceramidi ha come scopo quello di reintegrare i lipidi dello stato corneo, migliorando le condizioni di una pelle patologica generalmente secca, irritata e infiammata.

Ciò garantisce non solo una migliore penetrazione di eventuali principi attivi applicati topicamente, ma anche un aumento della compliance del paziente.

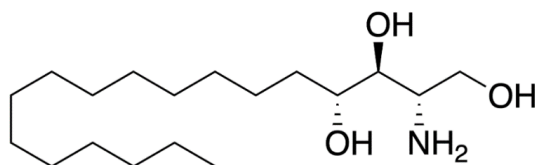
## 5.2 FITOSFINGOSINE

La fitosfingosina (PS) è una base sfingoide libera (2S-amino-1, 3S, 4R-ottadecanetriolo) con una pKb di circa 9 (Yilmaz and Borchert, 2005).

E' presente naturalmente nello strato corneo, sia in forma libera che come parte della frazione principale delle ceramidi (Pavicic et al., 2007).

La maggior parte delle ricerche pubblicate sulla PS riguarda l'inibizione dei microrganismi e il suo ruolo biologico come agente antinfiammatorio (per riduzione dei livelli di interleuchina IL-1 $\alpha$  e inibizione dell'attività dell'enzima PKC) (Pavicic et al., 2007).

La fitosfingosina e i suoi derivati sono noti per prevenire la perdita di umidità della pelle, regolare la crescita, differenziazione e apoptosi cellulare e possedere attività battericide e antinfiammatorie; queste ultime, in particolare, dimostrate per la prima volta da Pavicic in uno studio clinico portato avanti nel 2007.



*Figura 12. Struttura della fitosfingosina*

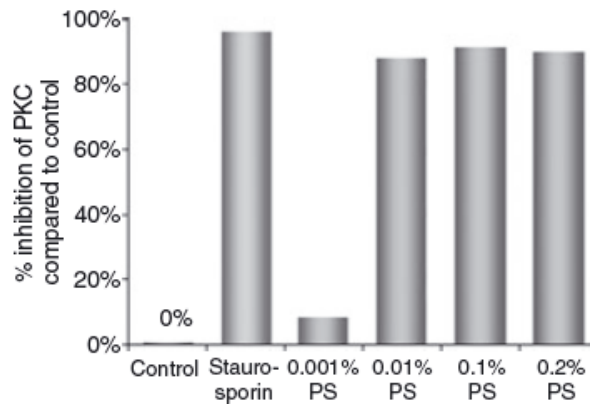
### 5.2.1 PROPRIETÀ ANTI-INFIAMMATORIE

Un considerevole aumento dei livelli di interleuchine, in particolar modo IL-1 $\alpha$ , è la caratteristica principale di una pelle infiammata.

La risposta infiammatoria può poi essere esacerbata dall'attivazione dell'enzima protein chinasi C (PKC). Dal momento che, attraverso un'inibizione di queste due vie, si può ottenere un controllo rilevante dell'infiammazione, è proprio su queste che Pavicic si concentra.



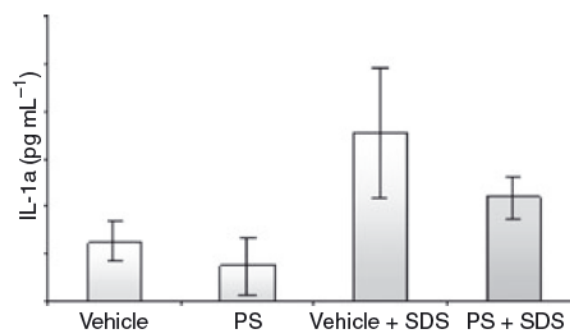
Ad una concentrazione dello 0,001%, la PS non mostra alcun effetto inibitorio nei confronti dell'enzima; tuttavia, già a concentrazione dello 0,01%, 0,1% e 0,2% la fitosfingosina presenta una percentuale d'inibizione molto alta: all'incirca del 90% (**Fig. 13**) (Pavicic et al., 2007).



**Figura 13.** Effetto della fitosfingosina nei confronti dell'attività della protein chinasi C PKC (Pavicic et al., 2007).

Per quanto concerne il rilascio di interleuchine IL-1 $\alpha$ , questo viene analizzato in un duplice momento: dopo irritazione con SDS e dopo irritazione con raggi UVB.

In seguito a irritazione con SDS la quantità di citochina IL -1 $\alpha$  presente a livello del terreno di coltura aumenta mediamente da <15 pg mL<sup>-1</sup> a circa 35 pg mL<sup>-1</sup>. In seguito ad applicazione di PS viene ridotto il rilascio di IL -1 $\alpha$ , che si attesta intorno a 22 pg mL<sup>-1</sup> (**Fig. 14**), indicando l'effetto antinfiammatorio di PS (Pavicic et al., 2007).



**Figura 14.** Effetto della fitosfingosina nei confronti del rilascio di interleuchina IL-1 $\alpha$  a seguito di trattamento con sodio laurilsolfato (SDS) (Pavicic et al., 2007).

In seguito a irritazione con radiazione UVB si verifica un aumento di IL -1 $\alpha$  di un fattore 4,2 rispetto al controllo negativo (pelle non esposta a radiazione).

Concentrazioni di 0,2% e 1% di PS vengono messe a confronto con un controllo positivo, rappresentato da desametasone. La percentuale di inibizione si attesta intorno al 78%, 72% e 56%, rispettivamente. La percentuale di inibizione, e dunque le proprietà antinfiammatorie delle due concentrazioni differenti di PS si rivelano, pertanto, pressoché le stesse (Pavicic et al., 2007).

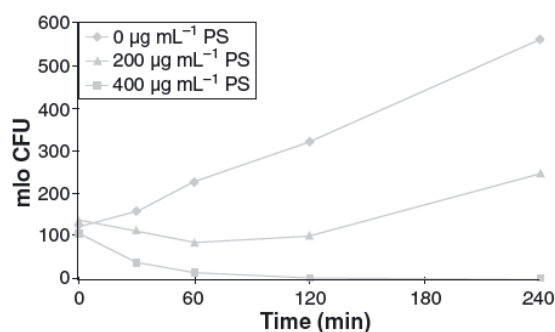
### 5.2.2 PROPRIETÀ ANTIMICROBICHE

Nonostante le proprietà antimicrobiche dei lipidi dello strato corneo fossero note da anni, a identificare i reali responsabili di questa attività fu Bibel et al. all'inizio degli anni 90.

Nel suo studio egli afferma che le basi sfingoidi, tra cui la fitosfingosina, risultano particolarmente efficaci contro *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus*, *Cutibacterium acnes*, *Brevibacterium epidermidis* e *Candida albicans*, mentre contro *Pseudomonas aeruginosa* sono moderatamente attive e praticamente inattive nei confronti di *Escherichia coli* e *Serratia Marcescens* (Bibel et al., 1992).

Ad approfondire tale argomento è sempre Pavicic nel 2007 che, nello stesso studio in cui indaga sull'attività antinfiammatoria, osserva che la fitosfingosina è in grado di inibire la crescita di Gram-positivi e negativi, lieviti e muffe a concentrazioni davvero molto basse.

La concentrazione minima richiesta per l'inibizione della crescita entro 1 ora è stata osservata per *C. albicans* (0,0012%) e la più alta per *E. coli* (0,040%). Per *C. acnes*, la concentrazione di PS richiesta per l'inibizione della crescita entro 1 ora risultò essere dello 0,020% (**Fig. 15**) (Pavicic et al., 2007).



**Figura 15.** Inibizione della crescita di *C. acnes* (Pavicic et al., 2007).

Questi risultati sono particolarmente interessanti in quanto emerge il potenziale che effettivamente le fitosfingosine hanno in ambito skincare, basato principalmente sull'attività antinfiammatoria e antimicrobica.

Sulla base dei risultati ottenuti, Pavicic analizza in vivo l'effetto che le fitosfingosine hanno nel trattamento dell'acne.

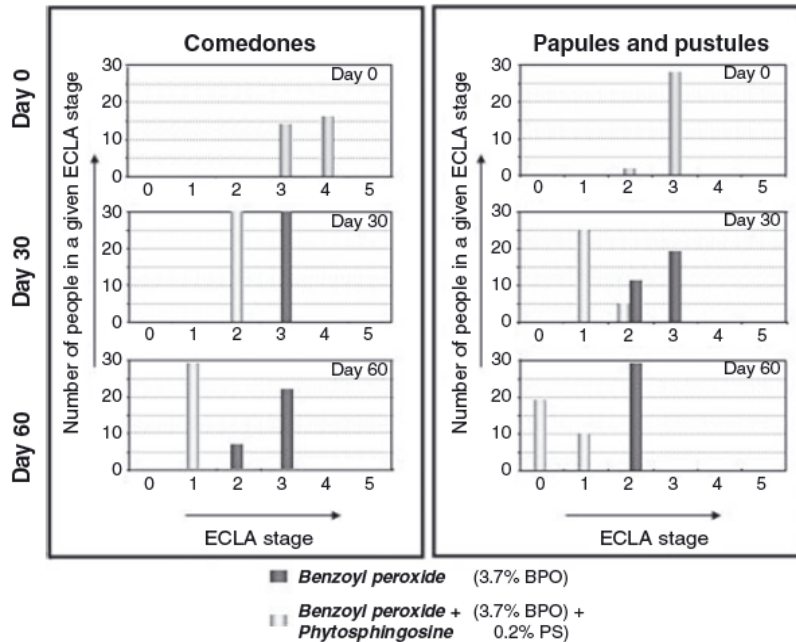
### 5.2.3 ATTIVITÀ IN VIVO SU ACNE

#### 5.2.3.1 PEROSSIDO DI BENZOILE VS. PEROSSIDO DI BENZOILE + PS-HCL

Tutti i volontari vengono valutati al giorno 30 e al giorno 60 dello studio (ad eccezione di un volontario che abbandona lo studio dopo 30 giorni).

Al giorno 30, il perossido di benzoile ha ridotto il numero di comedoni del 15%, mentre la combinazione perossido di benzoile + PS- HCl ha portato ad una riduzione del 43%. Al giorno 60, la riduzione è stata rispettivamente del 22% e del 72% (**Fig 16**).

Ancora più interessante è stato l'effetto riscontrato su papule e pustole. Il perossido di benzoile da solo ha ridotto il loro numero del 10% al giorno 30 e del 32% al 60° giorno. La combinazione con PS ha avuto un effetto molto più forte, con una riduzione del 60% al giorno 30 e dell'88% al giorno 60 (**Fig. 16**).

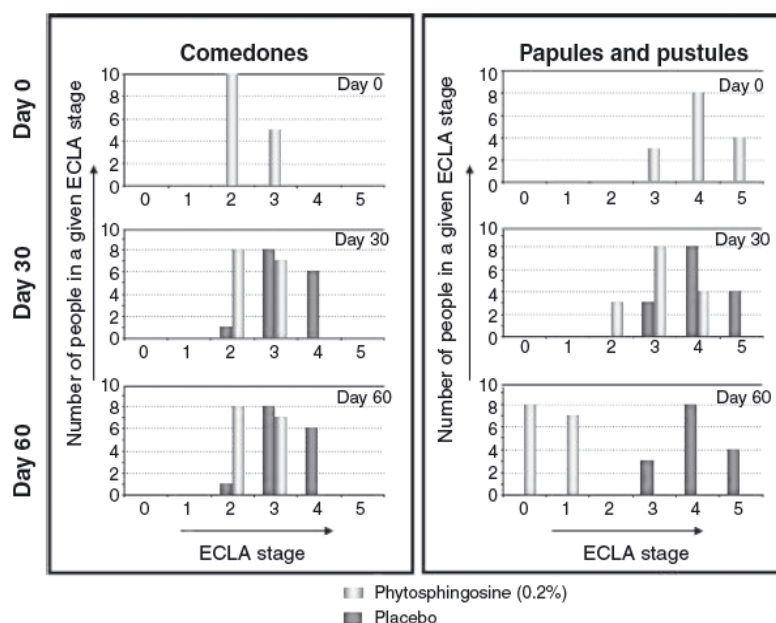


*Figura 16. Effetto del perossido di benzoile rispetto all'associazione perossido di benzoile + fitosfingosina in base allo stadio medio dell'ECLA al giorno 0, 30, 60 (Pavicic et al., 2007).*

### 5.2.3.2 PS-HCL VS. PLACEBO

L'applicazione del placebo ha comportato l'aumento del numero di comedoni del 43% secondo i dati ottenuti al 30° e 60° giorno. La fitosfingosina HCl è riuscita quasi a controllare lo sviluppo di nuovi comedoni; si è osservato un piccolo aumento del 6% (Fig. 17).

Per quanto riguarda papule e pustole, queste non sono in alcun modo state influenzate dal placebo, mentre il preparato contenente PS ha ridotto quasi dell'89% il numero di papule e pustole al giorno 60 (Fig. 17).



*Figura 17. Effetto della fitosfingosina rispetto al placebo in base allo stadio medio dell'ECLA al giorno 0, 30 e 60 (Pavicic et al., 2007).*

Da quanto emerso in questo importante studio, egli conclude che le fitosfingosine rappresentano un efficace agente antinfiammatorio che può essere utilizzato per il trattamento topico di diversi disturbi infiammatori della pelle, tra cui anche l'acne vulgaris.

Soprattutto i segni dell'infiammazione, papule e pustole, potrebbero essere ridotte non solo grazie alla combinazione PS + benzoilperossido, ma la stessa PS da sola porta, comunque, a dei risultati più che soddisfacenti.

Gli effetti sui comedoni con il trattamento combinato sono stati osservati in misura simili, confermando il potenziale che la fitosfingosina ha nel miglioramento e integrazione delle terapie anti-acne esistenti (Pavicic et al., 2007).

## CAPITOLO VI: CONCLUSIONI

Alla luce di tutto ciò, diventa possibile concludere che effettivamente l'applicazione topica di emollienti contenenti ceramidi e fitosfingosine può risultare una strategia vincente per il trattamento dell'acne, sia in concomitanza con trattamenti preesistenti, ma altresì da soli come ingrediente cosmetico attivo, in virtù dell'attività antibatterica e antinfiammatoria della fitosfingosina.

Una pelle affetta da AV è una pelle patologica che presenta dei livelli alterati di sfingosina libera e di ceramidi totali nello strato corneo, il che è strettamente correlato con una compromissione della funzione di barriera, dunque un aumento della TEWL e una conseguente secchezza cutanea; secchezza che è, poi, molto spesso esacerbata dall'utilizzo di prodotti antiacne stessi.

Un'integrazione di ceramidi, che risultano essere carenti in una pelle affetta da AV, garantisce un aumento del grado di idratazione della pelle (**Fig. 8**), e diminuzione della perdita di acqua transepidermica (TEWL) (**Fig. 11**), il che è intuitivamente migliorativo per la pelle. Le ceramidi aiutano a mantenere integra la barriera cutanea e vanno a ripararla facendo altresì fronte alle problematiche di secchezza e di irritazione che emergono dal trattamento anti-acne stesso, che molto spesso risulta lesivo e irritante per la pelle.

Dall'altro lato, la fitosfingosina, presente fisiologicamente a livello dello strato corneo sia come base libera che legata ad un acido grasso per formare una ceramide (CER-3, CER-6, CER-9), presenta essa stessa proprietà antibatteriche e antinfiammatorie dimostrate in vitro (**Fig. 13; Fig. 14; Fig. 15**) e in vivo (**Fig. 16; Fig. 17**) da Pavicic nel 2007, il che la rende un ingrediente interessante nel trattamento dell'acne, da utilizzare in associazione, o potenzialmente anche da solo.

## BIBLIOGRAFIA

Ananthapadmanabhan, K.P.; Mukherjee, S.; Chandar, P. (2013). Stratum corneum fatty acids: their critical role in preserving barrier integrity during cleansing. *International Journal of Cosmetic Science*, 35(4), 337–345. doi:10.1111/ics.12042

Araviiskaia, E.; Dréno, B. (2016). The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 30(6), 926–935. doi:10.1111/jdv.13579

Araviiskaia, Elena; Lopez Estebarez, Jose Luis; Pincelli, Carlo (2019). Dermocosmetics: beneficial adjuncts in the treatment of acne vulgaris. *Journal of Dermatological Treatment*, (), 1–27. doi:10.1080/09546634.2019.1628173

Barry A. Solomon; Alan R. Shalita (1996). Effects of detergents on acne. , 14(1), 0–99. doi:10.1016/0738-081x(95)00115-v

Berkers, T., Visscher, D., Gooris, G.S., Bouwstra, J.A., 2018. Topically Applied Ceramides Interact with the Stratum Corneum Lipid Matrix in Compromised Ex Vivo Skin. *Pharm. Res.* 35, 48. <https://doi.org/10.1007/s11095-017-2288-y>

Bibel, R Aly and HR Shinefield, Antimicrobial activity of sphingosines, *J Invest Dermatol* 98 3 269–73 (1992)

Borellini Umberto, *Manuale di cosmetologia. Dalla Dermocosmesi funzionale alla cosmeceutica.* Edra, 2018.

Bouwstra, J.; Pilgram, G.; Gooris, G.; Koerten, H.; Ponc, M. (2001). New Aspects of the Skin Barrier Organization. *Skin Pharmacology and Physiology*, 14(Suppl. 1), 52–62. doi:10.1159/000056391

Bronaugh RL, Maibach HI. *Percutaneous Absorption: Drugs - Cosmetics - Mechanisms - Methodology (Drugs and the Pharmaceutical Sciences).* Informa Healthcare; 4th Ed., 2005.

Burns EM, Ahmed H, Isedeh PN et al. Ultraviolet radiation, both UVA and UVB, influences the composition of the skin microbiome. *Exp Dermatol* 2019; 28: 136–141

Coderch L, Lo'pez O, de la Maza A et al. (2003) Ceramides and skin function. *Am J Clin Dermatol* 4:107–29

Conforti, Claudio; Giuffrida, Roberta; Fadda, Sara; Fai, Annatonia; Romita, Paolo; Zalaudek, Iris; Dianzani, Caterina (2020). Topical dermocosmetics and acne vulgaris. *Dermatologic Therapy*, (), dth.14436–. doi:10.1111/dth.14436

da Cunha, M.; Daza, F.; Filho, C.; da Veiga, G.; Fonseca, F. The Relevance of Sebum Composition in the Etiopathogeny of Acne. *European Journal of Biological Research* 2018, 8, 21-25.

Danby, F. William (2014). Acne (Causes and practical management) || The folliculopilosebaceous unit-the normal FPSU. , 10.1002/9781118272343(), 31–53. doi:10.1002/9781118272343.ch2

Dekker Marcel. *Dermatological and Transdermal Formulations*. Inc. New York 2002.

Downing DT, Stewart ME, Wertz PW, et al. Skin lipids: an update. *J Invest Dermatol*. 1987;88:2–6.

Dréno Brigitte MD, PhD,Elena Araviiskaia MD,Delphine Kerob MD,Anneke Andriessen PhD,Maryna Anfilova MD, PhD,Monika Arenbergerova MD, PhD,Olga L. Forero Barrios MD,Zrinka Bukvić Mokos MD, PhD,Merete Haedersdal MD, PhD, DMSc,Maja A. Hofmann MD,Ziad Khamaysi MD,Marita Kosmadaki MD, PhD,Aleksandra Lesiak MD,Elia Roó MD,Anca Zbranca-Toporas MD, PhD,Marni C. Wiseman MD, FRCPC,Sameer Zimmo MD,Lucie Guerin PharmD,Gabriella Fabbrocini MD; (2020). Prescription Acne Vulgaris Treatments: Their Role in our Treatment Armementarium: An International Panel Discussion. *Journal of Cosmetic Dermatology*. doi:10.1111/jocd.13497

Ehrmann, D.A., 2005. Polycystic Ovary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 14.

Fabbrocini, G., Cacciapuoti, S., Monfrecola, G., 2018. A Qualitative Investigation of the Impact of Acne on Health-Related Quality of Life (HRQL): Development of a Conceptual Model. *Dermatol. Ther.* 8, 85–99. <https://doi.org/10.1007/s13555-018-0224-7>



- Fox, Lizelle; Csongradi, Candice; Aucamp, Marique; du Plessis, Jeanetta; Gerber, Minja (2016). Treatment Modalities for Acne. *Molecules*, 21(8), 1063. doi:10.3390/molecules21081063
- Gollnick, Harald P.M.; Krautheim, Andrea (2003). Topical Treatment in Acne: Current Status and Future Aspects. *Dermatology*, 206(1), 29–36. doi:10.1159/000067820
- Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol*. 2001;42(2):98–101.
- Huang Huey-Chun; Tsong-Min Chang (2008). Ceramide 1 and ceramide 3 act synergistically on skin hydration and the transepidermal water loss of sodium lauryl sulfate-irritated skin. , 47(8), 812–819. doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03687
- Katsambas, A.; Papakonstantinou, A. Acne: Systemic treatment. *Clin. Dermatol*. 2004, 22, 412–418.
- Kent; L.M. Drummond (1989). Acne excoriée—a case report of treatment using habit reversal. , 14(2), 163–164. doi:10.1111/j.1365-2230.1989.tb00918.x
- Klazz, Itay; Kochba, Ilan; Shohat, Tzipora; Zarka, Salman; Brenner, Sarah (2006). Severe Acne Vulgaris and Tobacco Smoking in Young Men. , 126(8), 1749–1752. doi:10.1038/sj.jid.5700326
- Koo, J.Y.M., Smith, L.L., 1991. Psychologic Aspects of Acne. *Pediatr. Dermatol*. 8, 185–188. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1470.1991.tb00856.x>
- Lavers, I. Diagnosis and management of Acne vulgaris. *Nurse Prescr*. 2014, 12, 330–336.
- Leyden, J.J., 1997. Therapy for Acne Vulgaris. *N. Engl. J. Med*. 336, 1156–1162. <https://doi.org/10.1056/NEJM199704173361607>
- Lynde, C.W., Andriessen, A., Barankin, B., Gannes, D., Gulliver, W., Haber, R., Rajan, P., Skotnicki, S.P., Thomas, R., Toole, J., Vender, R., 2014. Moisturizers and Ceramide-containing Moisturizers May Offer Concomitant Therapy with Benefits 7, 9.

- Makrantonaki, Evgenia; Ganceviciene, Ruta; Zouboulis, Christos C. (2011). An update on the role of the sebaceous gland in the pathogenesis of acne. *Dermato-Endocrinology*, 3(1), 41–49. doi:10.4161/derm.3.1.13900
- Martini, F. Timmons, M. e Tallitsch, R. *Human Anatomy* . 5a ed. San Francisco: Pearson / Benjamin Cummings, 2006.
- Meckfessel, Matthew H.; Brandt, Staci (2014). The structure, function, and importance of ceramides in skin and their use as therapeutic agents in skin-care products. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 71(1), 177–184. doi:10.1016/j.jaad.2014.01.891
- Melnik Bodo; Thomas Jansen; Stephan Grabbe (2007). Abuse of anabolic-androgenic steroids and bodybuilding acne: an underestimated health problem. , 5(2), 110–117. doi:10.1111/j.1610-0387.2007.06176.x
- Myeong Jun Choi,Dr Howard I. Maibach (2005). Role of Ceramides in Barrier Function of Healthy and Diseased Skin. *American Journal of Clinical Dermatology*, 6(4), 215–223. doi:10.2165/00128071-200506040-00002
- Myeong Jun Choi,Dr Howard I. Maibach (2005). Role of Ceramides in Barrier Function of Healthy and Diseased Skin. *American Journal of Clinical Dermatology*, 6(4), 215–223. doi:10.2165/00128071-200506040-00002
- Myo-Kyoung Kim; Sun-Young Choi; Hee-Jin Byun; Chang-Hun Huh; Kyoung-Chan Park; Rajul A. Patel; Annie H. Shinn; Sang-Woong Youn (2006). Comparison of sebum secretion, skin type, pH in humans with and without acne. , 298(3), 113–119. doi:10.1007/s00403-006-0666-0
- Nikkari T, Schreibman PH, Ahrens EH., Jr In vivo studies of sterol and squalene secretion by human skin. *J Lipid Res*. 1974;15:563–573.
- Passeron;H.W. Lim;C.-L. Goh;H.Y. Kang;F. Ly;A. Morita;J. Ocampo Candiani;S. Puig;S. Schalka;L. Wei;B. Dréno;J. Krutmann; (2021). Photoprotection according to skin phototype

and dermatoses: practical recommendations from an expert panel . *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (), -. doi:10.1111/jdv.17242

Pavicic, T., Wollenweber, U., Farwick, M., Korting, H.C., 2007. Anti-microbial and -inflammatory activity and efficacy of phytosphingosine: an in vitro and in vivo study addressing acne vulgaris. *Int. J. Cosmet. Sci.* 29, 181–190. <https://doi.org/10.1111/j.1467-2494.2007.00378.x>

Pearse, Anthony D.; Gaskell, Stephen A.; Marks, Ronald (1987). Epidermal Changes in Human Skin Following Irradiation With Either UVB or UVA.. *Journal of Investigative Dermatology*, 88(1), 83–87. doi:10.1111/1523-1747.ep12465094

Perkins AC, Maglione J, Hillebrand GG, Miyamoto K, Kimball AB. Acne vulgaris in women: prevalence across the life span. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(2):223–230.

Poli F, Dréno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15(6):541–545.

Ramasasthy P, Downing DT, Pochi PE, et al. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol.* 1970;54:139–144.

Rawlings, A.V., Scott, I.R., Harding, C.R. and Bowser, P.A. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J. Invest. Dermatol.* 103, 731–741 (1994).

REGOLAMENTO (CE) n. 1223/2009 DEL PARLAMENTO EUROPEO E DEL CONSIGLIO del 30 novembre 2009 sui prodotti cosmetici

Ribeiro, C.S., Leal, F., Jeunon, T., 2017. Skin Anatomy, Histology, and Physiology, in: Issa, M.C.A., Tamura, B. (Eds.), *Daily Routine in Cosmetic Dermatology, Clinical Approaches and Procedures in Cosmetic Dermatology*. Springer International Publishing, Cham, pp. 3–14. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-12589-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-12589-3_1)

Rocha, Marco A; Bagatin, Ediléia (2018). Adult-onset acne: prevalence, impact, and management challenges. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 11(), 59–69. doi:10.2147/CCID.S137794

Sahle, Fitsum F.; Gebre-Mariam, Tsige; Dobner, Bodo; Wohlrab, Johannes; Neubert, Reinhard H.H. (2015). Skin Diseases Associated with the Depletion of Stratum Corneum Lipids and Stratum Corneum Lipid Substitution Therapy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 28(1), 42–55. doi:10.1159/000360009

Sahle, Fitsum F.; Gebre-Mariam, Tsige; Dobner, Bodo; Wohlrab, Johannes; Neubert, Reinhard H.H. (2015). Skin Diseases Associated with the Depletion of Stratum Corneum Lipids and Stratum Corneum Lipid Substitution Therapy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 28(1), 42–55. doi:10.1159/000360009

Spada, Fabrizio; Barnes, Tanya M; Greive, Kerryn A (2018). Skin hydration is significantly increased by a cream formulated to mimic the skin's own natural moisturizing systems. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 11(), 491–497. doi:10.2147/CCID.S177697

T. Passeron ;H.W. Lim;C.-L. Goh;H.Y. Kang;F. Ly;A. Morita;J. Ocampo Candiani;S. Puig;S. Schalka;L. Wei;B. Dréno;J. Krutmann; (2021). Photoprotection according to skin phototype and dermatoses: practical recommendations from an expert panel . *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, (), -. doi:10.1111/jdv.17242

Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1591–92.

Thiboutot, D., Rosso, J.Q.D., 2013. Acne Vulgaris and the Epidermal Barrier 6, 7.

Thody AJ, Shuster S. Control and function of sebaceous glands. *Physiol Rev*. 1989;69:1–4.

Valeyrie-Allanore Laurence, Sassolas Bruno, Dr Jean-Claude Roujeau (2007). Drug-Induced Skin, Nail and Hair Disorders. , 30(11), 1011–1030. doi:10.2165/00002018-200730110-00003

Webster, G.F. Acne vulgaris and rosacea: Evaluation and management. *Clin. Cornerstone* 2001, 4, 15–22.

Webster, G.F. Clinical review: Acne vulgaris. *Br. Med. J.* 2002, 325, 475–479.

Wood, Alastair J.J.; Leyden, James J. (1997). Therapy for Acne Vulgaris. *New England Journal of Medicine*, 336(16), 1156–1162. doi:10.1056/nejm199704173361607

Yamamoto, A., Takenouchi, K., Ito, M., 1995. Impaired water barrier function in acne vulgaris. *Arch. Dermatol. Res.* 287, 214–218. <https://doi.org/10.1007/BF01262335>

Yilmaz Erol; Hans-Hubert Borchert (2005). Design of a phytosphingosine-containing, positively-charged nanoemulsion as a colloidal carrier system for dermal application of ceramides. , 60(1), 91–98. doi:10.1016/j.ejpb.2004.11.009