



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE

TESI DI LAUREA

**RUOLO DEL MICROBIOTA CUTANEO E INTESTINALE IN ACNE
VULGARIS E POSSIBILI MODIFICAZIONI CON ESTRATTI
VEGETALI E PROBIOTICI**

RELATORE: CHIAR.MO PROF Paola Brun

LAUREANDA: Martina Volpato

ANNO ACCADEMICO: 2022/2023

*A chi ha sofferto o soffre di acne,
perché so cosa vuol dire.*

INDICE

1	RIASSUNTO	3
2	PREMESSA	5
3	CORRELAZIONE TRA ACNE VULGARIS E MICROBIOTA	7
3.1	ACNE VULGARIS	7
3.1.1	Dati epidemiologici	8
3.1.2	Anatomia del follicolo pilosebaceo	14
3.1.3	Il sebo	16
3.1.4	Fattori che contribuiscono alla comparsa dell'acne	17
3.1.5	I filotipi di <i>C. acnes</i>	24
3.1.6	<i>C. acnes</i> e infiammazione	25
3.2	MICROBIOTA CUTANEO	29
3.2.1	Tecniche utilizzate per lo studio del microbiota cutaneo	29
3.2.2	Composizione del microbiota cutaneo	31
3.2.3	Funzioni del microbiota cutaneo	33
3.2.4	Fattori che possono influenzare il microbiota cutaneo	34
3.3	MICROBIOTA INTESTINALE	35
3.3.1	Studio del microbiota intestinale	35
3.3.2	Composizione del microbiota intestinale	36
3.3.3	Funzioni del microbiota intestinale	39
3.3.4	Fattori che possono influenzare il microbiota intestinale	41
3.3.5	Interazione tra microbiota intestinale e microbiota cutaneo	44
3.3.6	Acne e dieta	46
3.3.7	Composizione del microbiota intestinale nei pazienti con acne	51
4	TERAPIE MEDICHE	53
4.1	TERAPIA TOPICA	53
4.2	RETINOIDI	54
4.2.1	Retinoidi topici	54
4.2.2	Retinoidi orali	54
4.3	ANTIBIOTICI	55
4.3.1	Antibiotici topici	55
4.3.2	Antibiotici orali	55
4.4	TERAPIA ORMONALE	56

5	ESTRATTI VEGETALI UTILI NELLA RISOLUZIONE DELL'ACNE	57
5.1	OLIO ESSENZIALE DI TEA TREE.....	57
5.2	ESTRATTO DI TÈ VERDE	59
5.3	OLIO ESSENZIALE DI ORIGANO COMUNE.....	64
6	TRATTAMENTI ALTERNATIVI	75
6.1	PROBIOTICI	75
6.2	PREBIOTICI.....	78
6.3	POSTBIOTICI.....	80
7	CONCLUSIONI	83
8	BIBLIOGRAFIA.....	87

1 RIASSUNTO

L'acne vulgaris è una malattia infiammatoria cronica della pelle, in particolare dell'unità follicolo-pilo-sebacea, caratterizzata da comedoni aperti o chiusi, papule, pustole, cisti. Le lesioni sono solitamente presenti sul volto, ma possono interessare anche le zone del torace, del dorso e delle spalle.

I fattori principali che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo dell'acne sono: iperseborrea, ipercheratosi, crescita di *Cutibacterium acnes*, attivazione di una risposta immunitaria nei confronti di *C. acnes* che porta ad infiammazione.

C. acnes è un batterio normalmente presente nella cute dell'organismo, fa quindi parte del microbiota cutaneo sia degli individui sani, che dei pazienti con acne. Esistono diversi ceppi di *C. acnes*, ma solo alcuni di questi sarebbero responsabili della comparsa di acne.

Con il termine microbiota cutaneo, si indica l'insieme di batteri, funghi, artropodi, virus che risiedono normalmente sulla nostra pelle, che ci proteggono da eventuali attacchi di agenti tossici, solari, patogeni e svolgono altre importanti funzioni, quali la regolazione della risposta immunitaria e il mantenimento di un pH sfavorevole alla proliferazione di patogeni. Il microbiota cutaneo sembrerebbe essere influenzato dal microbiota intestinale.

Il microbiota intestinale comprende una serie di specie batteriche commensali che variano in base all'età, all'etnia, alla dieta, ai fattori ambientali e che svolgono una serie di attività fondamentali.

Fino al momento in cui si trova in uno stato di eubiosi, l'organismo è in salute; quando subisce un'alterazione, quali o quantitativa, va ad influenzare negativamente il benessere dell'individuo. Questo stato di disbiosi della microflora intestinale sembra essere alla base di diverse patologie, tra le quali anche l'acne.

Lo scopo della tesi è capire come il microbiota intestinale influenza quello cutaneo e se l'utilizzo di probiotici, prebiotici, post-biotici ed estratti vegetali assunti per via orale, può andare a migliorare la patologia acneica.

2 PREMESSA

L'acne è una malattia molto diffusa a livello globale, interessa circa il 9-10 % della popolazione.

Si manifesta fisicamente con la comparsa di comedoni, papule, pustole, cisti a livello del volto, del collo e della schiena; però, ciò di cui oggi non si parla ancora molto è l'impatto che questa ha sulla salute mentale.

Spesso, infatti, la comparsa di acne comporta un cambiamento negativo nella percezione che si ha di se stessi, con una riduzione dell'autostima e un aumento dell'insicurezza, tanto da influenzare anche le relazioni sociali e la qualità di vita.

Tutto questo è spesso collegato a stati di ansia, depressione che cambiano la persona nel suo essere.

Tipico è anche un certo imbarazzo dovuto al fatto che, spesso, i soggetti che presentano delle lesioni acneiche, notano solo queste imperfezioni sul loro corpo e pensano, che le persone che stanno intorno a loro, facciano lo stesso.

Ogni individuo è diverso da tutti gli altri e il decorso dell'acne può variare da persona a persona; infatti, essendo un disturbo cutaneo multifattoriale, possono essere molte le cause alla base della patologia e per questo motivo, spesso, non si riesce ad individuare quella che ha scatenato la comparsa delle lesioni e quale sia la cura più adatta per il singolo soggetto.

Ciascuno, inoltre, reagisce in modo differente alla manifestazione dell'acne, però, in base alla mia esperienza personale, gli interventi terapeutici sono un vero e proprio salvavita, perché osservare dei miglioramenti, anche minimi, in un arco di tempo relativamente breve, giova alla componente psicoemotiva dell'individuo.

La decisione di sviluppare la tesi riguardo questo tema deriva dal fatto che è qualcosa che ho vissuto in prima persona, dalla curiosità di scoprire quali, ad oggi, sono le cure più utilizzate e quali quelle sottoposte a studi per una terapia futura e dalla volontà di voler capire se, anche senza ricorrere ad antibiotici, è possibile

giungere comunque ad una risoluzione e se alcuni estratti vegetali forniscono un contributo nel miglioramento della malattia.

Infine, questo disturbo cutaneo è, ancora oggi, poco considerato, sebbene le persone che ne soffrono sono in numero elevato. Si dovrebbe operare con lo scopo di fornire una maggiore informazione ed educazione e i soggetti che ne soffrono dovrebbero essere accompagnati in un percorso di accettazione, che li aiuti a superare questo periodo non semplice della loro vita.

3 CORRELAZIONE TRA ACNE VULGARIS E MICROBIOTA

3.1 ACNE VULGARIS

L'acne vulgaris, conosciuta anche con il nome di acne comune¹, è una malattia infiammatoria cronica dei follicoli pilosebacei².

L'acne è uno dei disturbi dermatologici più frequenti, è l'ottava patologia più comune; si stima che l'85 % degli individui vengano in contatto con questa infiammazione cutanea almeno una volta nel corso della loro vita. Le zone del corpo maggiormente interessate da acne sono il volto, la parte superiore del dorso, collo e torace³.

Vengono colpiti principalmente gli adolescenti, in quanto il problema è associato alla pubertà, però potrebbe perdurare o comparire anche in età adulta. Circa l'8 % delle persone con età compresa tra i 25 e i 34 anni e il 3 % degli individui con età compresa tra i 35 e i 44 anni sono affetti da acne¹.

L'acne è però una malattia che potrebbe manifestarsi anche molto prima di raggiungere la fase puberale e, in base all'età in cui si presenta, viene identificato con nomi differenti: acne neonatale, acne infantile, acne di metà infanzia e acne prepuberale⁴. Tra questi ci sono delle differenze riguardanti le lesioni acneiche, le zone principalmente colpite e i metodi utilizzati per la cura dell'acne.

Le lesioni possono essere comedoni chiusi o aperti, papule, pustole e cisti.

L'acne neonatale compare nella prima settimana di vita e si presenta sotto forma di papule e pustole eritematose localizzate soprattutto nelle guance, nel mento, nella fronte e nelle palpebre. Nella maggior parte dei casi retrocede spontaneamente in un tempo che va dalle quattro settimane ai tre mesi.

L'acne infantile è meno comune dell'acne neonatale e può rivelarsi tra i 3 e i 6, fino ai 16 mesi di vita. È caratterizzata da diverse lesioni, tra cui comedoni aperti e chiusi, papule, pustole e, talvolta, anche cisti, diffuse nel volto e soprattutto nelle guance. Si tratta di una forma di acne che può risolversi tra il primo e il secondo anno di età, ma spesso perdura fino ai 4 o 5 anni e si ripresenta poi con l'inizio della

pubertà. In questo caso non si risolve naturalmente, ma c'è il bisogno di intervenire con una terapia farmacologica.

L'acne di metà infanzia è molto raro, colpisce i bambini tra gli 1 e i 7 anni e viene curato come l'acne infantile.

L'acne prepuberale potrebbe cominciare a presentarsi intorno agli 8 anni, insieme agli altri cambiamenti che la pubertà comporta. Anche in questo caso per la risoluzione della malattia si deve ricorrere a farmaci e antibiotici⁴.

3.1.1 Dati epidemiologici

In Italia tra aprile e maggio 2016 è stato condotto uno studio con lo scopo di investigare la prevalenza di acne, le caratteristiche cliniche e i trattamenti maggiormente utilizzati.

Per lo svolgimento sono stati presi in considerazione pazienti di età compresa tra i 9 e i 14 anni, di 32 diverse pediatrie localizzate in tutta Italia e in particolare il 56,25 % al nord, il 18,75 % al centro e il 25 % al sud.

In tutto sono stati coinvolti 683 ragazzi, di cui 336 maschi e 347 femmine, ognuno dei quali ha compilato un questionario redatto dal medico, in cui sono stati segnati i dati anagrafici, i dati auxologici ed eventuali episodi trascorsi di acne (acne neonatale, acne infantile, acne di metà infanzia).

I soggetti affetti da acne sono stati sottoposti a un ulteriore approfondimento riguardante le zone colpite dal disturbo cutaneo, la severità della malattia che è stata valutata attraverso la scala globale di valutazione dell'acne (GEA) e i trattamenti per la risoluzione della malattia infiammatoria.

Dei 683 pazienti analizzati, solo 71 hanno riscontrato l'acne in passato; in particolare 46/683 l'acne neonatale, 7/683 l'acne infantile e 18/683 l'acne di metà infanzia. 234, invece, presentano lesioni acneiche nel periodo di svolgimento dello

studio e, soffermandosi sull'età degli individui, è stato possibile notare come la prevalenza sia minore all'età di 9 anni e maggiore al di sopra dei 13 anni.

Dei 234 ragazzi, 139 sono femmine e 95 sono maschi; questo dato dimostra che l'acne è più comune nelle ragazze, ma la differenza non è tale da essere statisticamente significativa.

Coloro che soffrono di acne sono stati suddivisi in base alla gravità della patologia stessa secondo una scala composta da 5 gradi (Figura 1). Al primo e al secondo appartengono 207 pazienti, che mostrano un'acne leggera; al terzo sono state assegnate 23 persone che presentano un'acne moderata; al quarto e al quinto si trovano solo 4 individui con acne severa.

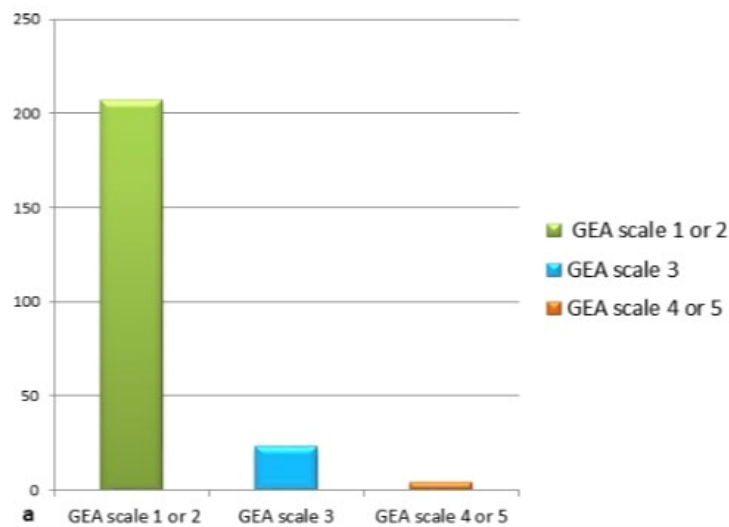


Figura 1: suddivisione dei soggetti secondo la scala GEA²

La zona maggiormente colpita dalle lesioni risulta essere il volto per il 98,7% dei casi, seguito poi dal tronco e dal collo.

Per quanto riguarda il trattamento che i soggetti scelgono di intraprendere, al primo posto vi è il trattamento dermocosmetico adottato dal 56,4% e al secondo il trattamento farmacologico seguito dal 21,4%.

Dunque, questo studio dimostra come in Italia l'acne sia una malattia non poco diffusa nei ragazzi dai 9 ai 14 anni e che la maggior parte è affetta da una forma

lieve, che però deve essere comunque trattata in modo adeguato e nell'immediato per evitare che peggiori².

Confrontando la prevalenza di acne in Italia con diversi Paesi del mondo, si può notare come in alcuni Paesi sia in linea con quella italiana, mentre in altri sia minore.

In Korea, in particolare a Seoul, uno studio condotto tra aprile e luglio del 2014 ha preso in considerazione un totale di 693 studenti di 2 scuole elementari, con età compresa tra i 7 e i 12 anni, con l'obiettivo di stimare la predominanza di acne e delle caratteristiche cliniche.

Anche in questo caso i soggetti sottoposti al test hanno compilato un questionario in cui è stato chiesto loro di segnare il numero di volte che lavano la faccia in un giorno, l'uso di creme idratanti, il numero di ore di sonno e i cibi preferiti tra carne, pollo, pesce, frutta e vegetali, pane, noodles, latte, formaggi, yogurt, snacks, cioccolata/dolci, pizza o altro. I 251 allievi che mostrano di avere segni acneici sono stati, inoltre, invitati ad annotare da quanto tempo soffrono di acne, se sono consapevoli di averla e i trattamenti a cui hanno preso parte (visite presso ospedali, farmacie, utilizzo di cosmetici, auto-trattamenti, nessun trattamento).

Gli studenti sono stati esaminati da due dermatologi, che li hanno suddivisi in base all'età in due categorie: al livello più basso appartengono coloro che hanno dai 7 ai 9 anni, al livello più alto quelli che hanno età compresa tra i 10 e i 12 anni. Osservando i due gruppi sono arrivati alla conclusione che l'acne aumenta all'aumentare dell'età, soprattutto per quanto riguarda le femmine; la differenza tra i due sessi però non è statisticamente significativa (Figura 2).

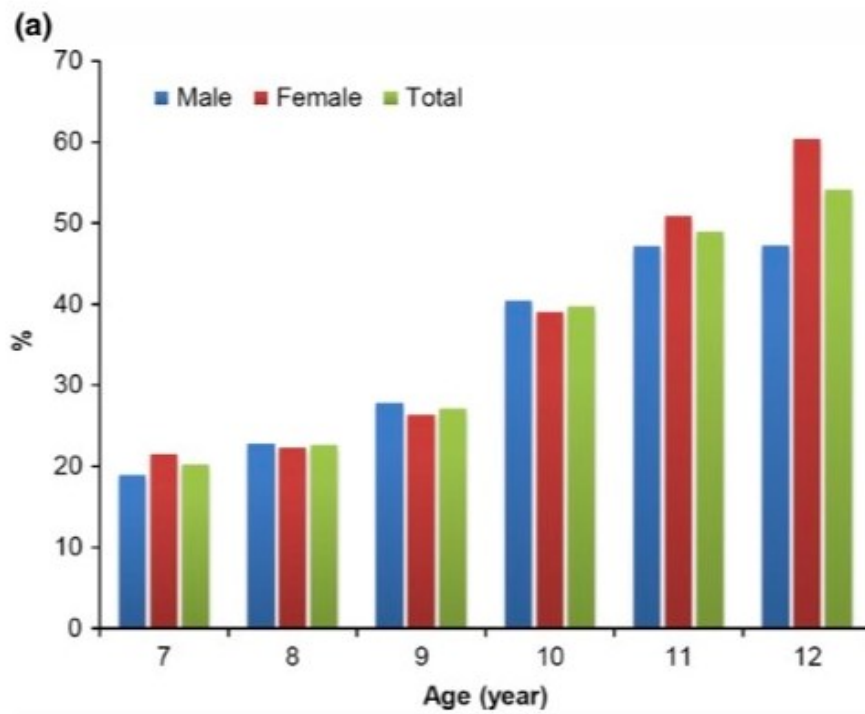


Figura 2: differenza di prevalenza dell'acne nei due sessi⁵

Dal punto di vista statistico, il dato più significativo è la distribuzione delle lesioni acneiche: nel grado più basso le guance sono la zona maggiormente colpita, invece, nel grado più alto i segni prevalgono a livello della fronte e del naso (Figura 3).

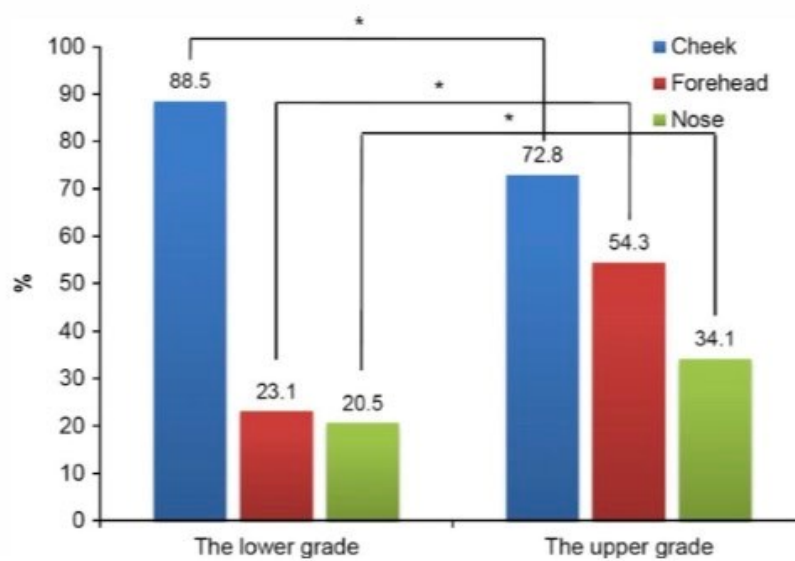


Figura 3: confronto della distribuzione delle lesioni sul volto tra grado più basso e grado più alto⁵

In quanto alle informazioni sul numero di volte in cui lavano il viso, l'utilizzo di creme idratanti, le ore di sonno, il peso e i cibi preferiti coloro che hanno seguito lo studio hanno notato che per le prime tre non vi è alcuna differenza tra i soggetti con e senza acne, mentre vi è una diversità per quanto riguarda il cibo: gli studenti con acne preferiscono maggiormente carne, pane, pizza, yogurt, cioccolata/dolci rispetto a quelli senza, che prediligono di più frutta e vegetali (Figura 4).

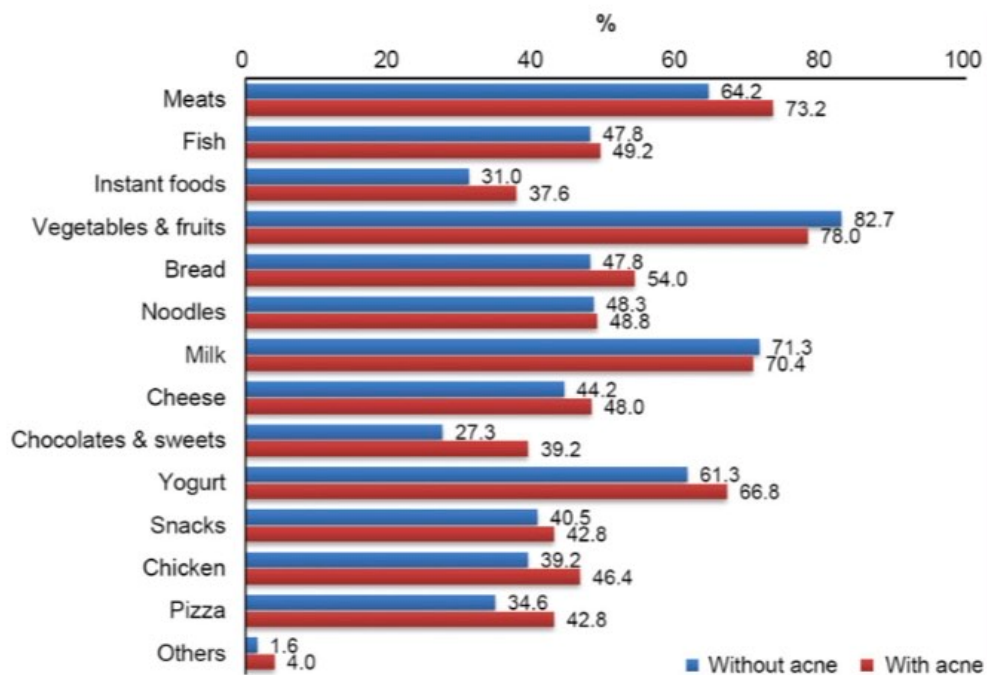


Figura 4: cibi preferiti dai soggetti con e senza acne⁵

Riguardo al peso corporeo, hanno una maggiore presenza di acne coloro che sono sovrappeso rispetto a quelli sottopeso o normali. Questo fa pensare che un'elevato indice di massa corporea (BMI) possa essere associato ad un aumento nella produzione di androgeni. L'iperandrogenismo è infatti, una delle cause dell'acne, in quanto questi ormoni portano ad un incremento nella produzione di sebo e nella proliferazione dei cheratinociti.

Ancora una volta lo studio ha dimostrato che la prevalenza di acne in età pre-adolescenziale non è un dato da sottovalutare, ma interessa diversi studenti. C'è però una mancanza di educazione, difatti, la maggior parte di loro o non riconoscono di avere l'acne o non vedono l'acne come una malattia che richiede dei trattamenti specifici, ma come qualcosa che fa parte della crescita. Tanto è vero che solo un terzo degli studenti è ricorso a qualche rimedio, tra cui auto-trattamento, uso di cosmetici o visita presso farmacie, ma nessuno si è rivolto a cliniche dermatologiche o a un medico⁵.

A Taiwan, in particolare nella contea di Kaohsiung, tra maggio e giugno del 2004 è stato portato avanti uno studio che ha visto come protagonisti 4067 studenti con età compresa tra i 6 e gli 11 anni, di sette scuole diverse, che si trovano in distretti vicini all'ospedale, raggiungibile al massimo con un'ora di auto.

Ogni ragazzo è stato esaminato da due dermatologi qualificati, che per emettere una diagnosi di acne hanno dovuto verificare che ci fosse la presenza di almeno tre o cinque comedoni.

Da questo risulta che la prevalenza di acne negli alunni coreani che hanno preso parte allo studio è del 17,5 % e che vi è una correlazione positiva tra essa e l'aumentare dell'età. La presenza di acne, infatti, è di gran lunga maggiore in coloro che possiedono 11 anni (47,3 %), rispetto a quelli che ne hanno 6 (0,2 %).

Inoltre è stata notata una certa differenza per quanto riguarda il sesso; nelle femmine i comedoni cominciano a comparire già dai 6 anni, nei maschi, invece, a partire dai 7.

In Korea, dunque, l'incidenza di acne sembra essere minore rispetto all'Italia e Taiwan, però si deve considerare il fatto che sono state prese in esame delle scuole che si trovano nelle vicinanze di un ospedale, che è quindi facilmente accessibile agli alunni; diversamente da quanto accade per coloro che vivono in distretti rurali, per i quali raggiungere i centri urbani e le cliniche risulta essere più complicato⁶.

3.1.2 Anatomia del follicolo pilosebaceo

L'infiammazione acneica riguarda i follicoli pilosebacei, degli annessi cutanei la cui concentrazione è più elevata a livello del viso, della parte alta della schiena, del cuoio capelluto e del torace⁷. Essi sono costituiti dal follicolo pilifero, dal fusto pilifero, dal muscolo erettore del pelo e dalla ghiandola sebacea⁸ (Figura 5).

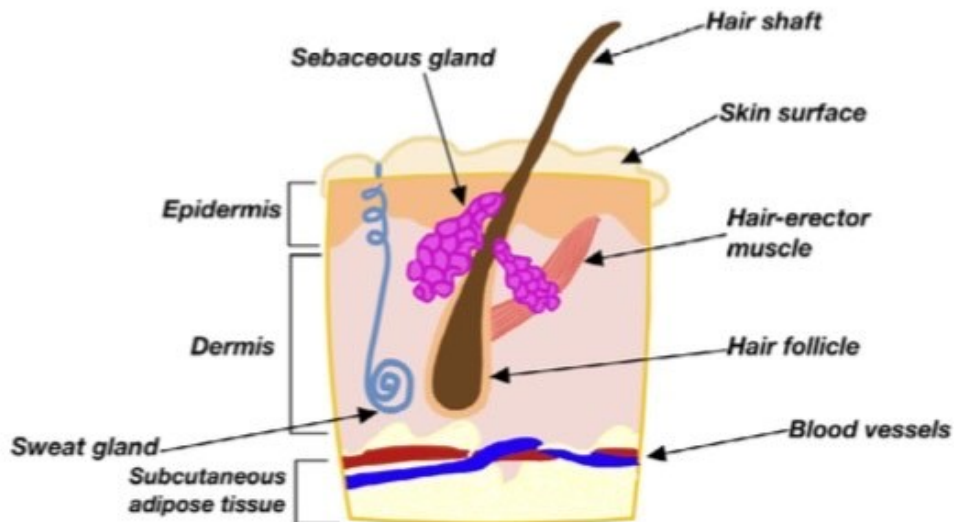


Figura 5: struttura del follicolo pilosebaceo⁷

Il follicolo pilifero è situato nell'epidermide e nel derma ed è suddiviso in tre principali porzioni: quella superiore, detta infundibolo, comprende la zona che si estende dalla superficie dell'epidermide all'apertura del dotto sebaceo, la parte intermedia, detta istmo, è l'area compresa tra lo sbocco della ghiandola sebacea e il rigonfiamento nel quale si innesta il muscolo erettore del pelo e quella più profonda denominata segmento inferiore, include il bulbo e in esso risiede la papilla dermica, che essendo ricca di vasi sanguigni e linfatici, porta nutrimento al pelo⁹.

Il fusto pilifero procedendo dall'interno verso l'esterno è composto da midollo, corteccia e cuticola. Il midollo è costituito da cellule allungate, cheratinizzate, alternate da bolle di aria che proteggono il capello dal freddo. La corteccia è formata da cellule epiteliali morte che contengono la melanina, pigmenti neri,

bruni o rossastri che conferiscono la colorazione caratteristica del pelo. La cuticola è formata da cheratina amorfa, disposta a scaglie che si sovrappongono le une alle altre conferendo resistenza e robustezza al pelo⁹.

Il muscolo erettore del pelo è costituito da un piccolo fascio di cellule muscolari lisce ed è ancorato con l'estremità inferiore al follicolo pilifero e con quella superiore al derma. Si contrae mediante la stimolazione del sistema simpatico, quella branca del sistema nervoso autonomo che attivandosi determina delle risposte di attacco o fuga. Questo meccanismo porta all'erezione del pelo e l'innalzamento del follicolo, condizione che viene comunemente chiamata "pelle d'oca"⁹.

Le ghiandole sebacee sono per la maggior parte associate a follicoli piliferi, però le possiamo trovare anche libere, che rilasciano il contenuto direttamente sulla superficie cutanea⁹. Hanno dimensioni microscopiche, una struttura tridimensionale e si trovano su tutto il corpo, ad eccezione dei palmi delle mani, della pianta e del dorso dei piedi, in concentrazione diversa a seconda della zona corporea⁸.

Sono costituite da tessuto connettivo ricco di fibroblasti e fibre di collagene, da cui si dipartono dei setti connettivali, detti setti interlobari, che suddividono la ghiandola in più lobi, che sono a loro volta ripartiti da setti interlobulari in lobuli, al cui interno si trovano gli adenomeri, la porzione secernente della ghiandola.

Sono delle ghiandole esocrine ramificate, in quanto più adenomeri sono drenati da un solo dotto escretore, che confluisce poi nel dotto escretore principale, che a sua volta riversa il contenuto nel canale pilare. Gli adenomeri delle ghiandole sebacee hanno una struttura rotondeggiante e un lume piccolo e prendono il nome di acini. Le principali cellule che li costituiscono vengono denominati sebociti, in quanto la loro funzione è quella di produrre sebo, che rilasciano nel dotto escretore attraverso una secrezione olocrina, ossia con la disintegrazione del sebocita stesso e per questo motivo nel follicolo pilifero non viene riversato solo il sebo, ma anche il residuo delle cellule⁸.

Le ghiandole cominciano a originare già a partire dalla tredicesima e sedicesima settimana di sviluppo fetale e dopo la nascita, con l'aumentare dell'età, accrescono le loro dimensioni. L'attività delle ghiandole stesse inizia intorno alla diciottesima settimana di gestazione, quando cominciano a secernere sostanze che vanno a costituire la vernix caseosa, che riveste la cute del feto proteggendola dal liquido amniotico. Nella prima settimana dopo il parto si verifica un'elevata produzione di sebo, che poi si riduce praticamente a zero fino a circa 6 anni, quando comincia a risalire per raggiungere il picco nella fase della pubertà; successivamente, intorno ai 17-18 cala leggermente e in età adulta rimane stabile, per poi ritornare a zero nelle donne in post-menopausa e negli uomini che hanno 60-70 anni⁷.

3.1.3 Il sebo

Il sebo è una secrezione di colore giallo chiaro, viscosa⁷ ed è costituito da una miscela di lipidi, quali i gliceridi e in particolare i trigliceridi e i digliceridi, gli acidi grassi liberi, lo squalene, gli esteri delle cere, gli esteri del colesterolo, colesterolo. In termini di percentuali, i primi tre corrispondono al 40-60 % dei lipidi, seguiti dagli esteri delle cere che costituiscono il sebo per il 25-30 %, lo squalene per il 12-15 %, gli esteri del colesterolo per il 3-6 % e il colesterolo per il 1,5-2,5 %⁸.

La funzione del sebo è quella di contribuire alla normale attività di difesa dell'organo più esteso del nostro organismo, ovvero la cute; contribuisce alla formazione del film idrolipidico, che riveste lo strato corneo e che è la prima barriera verso l'ambiente esterno. Gli acidi grassi, infatti, consentono di mantenere un pH acido sulla superficie della pelle (pH tra 4,5 e 6,2), evitando così la proliferazione di agenti patogeni. Il sebo, inoltre, contribuisce a mantenere idratata la pelle e a lubrificare il capello, rendendolo impermeabile^{7,8}.

3.1.4 Fattori che contribuiscono alla comparsa dell'acne

Alterazioni nella sintesi o nella composizione del sebo possono contribuire nelle manifestazioni infiammatorie della pelle, come l'acne. L'eccessiva produzione di sebo, definita iperseborrea, è infatti tra i quattro principali fattori, che gli studi evidenziano come partecipanti allo sviluppo di acne:

- aumento nella secrezione del sebo
- anormale differenziazione follicolare
- colonizzazione di *Cutibacterium acnes*
- infiammazione nell'unità pilosebacea^{10,11}

L'acne che colpisce più dell'80% degli adolescenti, spesso comincia a manifestarsi nella fase di preadolescenza, può perdurare nella prima età adulta e in alcuni casi potrebbe comparire o persistere anche all'età di quarant'anni.

Durante la fase che precede la pubertà, la ghiandola surrenale matura comincia a produrre androgeni, che sono in grado di stimolare la sintesi di lipidi da parte delle ghiandole sebacee e la proliferazione e differenziazione dei sebociti. I lipidi prodotti si accumulano mano a mano all'interno delle principali cellule che costituiscono gli acini della ghiandola sebacea, fino a quando queste non sono abbastanza differenziate da rilasciare il loro contenuto all'interno del dotto escretore tramite una secrezione olocrina¹⁰.

Da questo si può quindi dedurre che un aumento di androgeni porta, di conseguenza, ad un incremento nella produzione di sebo.

A contribuire all'accrescimento dei livelli di androgeni, vi sono inoltre anche le gonadi, organi dell'apparato riproduttore sia maschile, che femminile, che hanno la funzione di secernere gameti e ormoni sessuali, tra cui gli androgeni, che sono caratteristici del sesso maschile, ma vengono prodotti in minor quantità anche nella donna, in quanto costituiscono il substrato per la formazione degli estrogeni.

Un altro fattore responsabile della comparsa di acne è l'iperproliferazione incontrollata dei cheratinociti della porzione superiore del follicolo pilosebaceo,

ossia l'infundibolo. L'anormale desquamazione dello strato corneo, che subisce una riduzione, in quanto aumenta la coesione tra i cheratinociti, porta ad un accumulo di essi nei follicoli pilosebacei, che vengono occlusi e viene così indotta la formazione di microcomedoni e successivamente, di lesioni non infiammatorie e infiammatorie tipiche di questo disturbo cutaneo^{1,12}.

Le lesioni non infiammatorie, comunemente definite comedoni, sono tipiche di un'acne lieve e vengono suddivise in due categorie: i comedoni chiusi o punti bianchi e i comedoni aperti o punti neri (Figura 6). In entrambi i casi, sono costituiti da un accumulo di sebo, cheratina e detriti cellulari, che vanno ad ostruire il follicolo pilifero, ma mentre i comedoni chiusi appaiono come un piccolo rigonfiamento sulla cute di colore bianco e soffice al tatto, i comedoni aperti assumono una caratteristica colorazione nera, dovuta al contatto del materiale contenuto nel follicolo con l'aria, che porta all'ossidazione della tirosina in melanina, ad opera di un enzima tirosinasi¹.

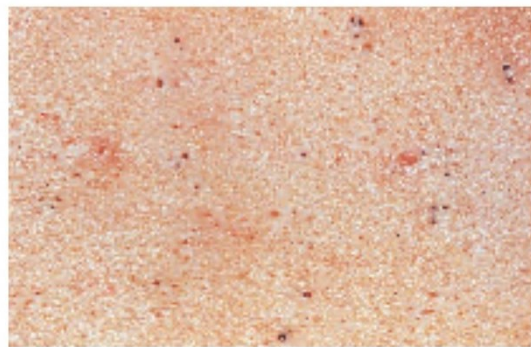


Figura 6: comedoni aperti o punti neri¹

Le lesioni infiammatorie comprendono papule, pustole, noduli e cisti. Papule e pustole possono raggiungere dimensioni non superiori ai 5 mm, i noduli possono occupare un'area anche maggiore di 5 mm e possono persistere anche per diverse settimane, le cisti possono raggiungere anche l'ordine del centimetro. Papule e pustole si possono trovare sia nell'acne moderata, sia nell'acne più grave (Figura 8); noduli e cisti sono le lesioni che tendono maggiormente a lasciare cicatrici e che si manifestano soprattutto nell'acne severa¹² (Figura 9).



Figura 7: acne papulosa¹



Figura 8: acne papulo-pustolosa¹



Figura 9: acne nodulo-cistica¹

Riguardo al batterio implicato nella patologia, esso è stato originariamente denominato *Bacillus acnes*, poi rinominato *Corynebacterium acnes*¹¹ per la sua morfologia a forma di bastoncino leggermente ricurvo¹³, che lo hanno reso paragonabile al genere *Corynebacterium* e nel 1946, per la sua capacità nel produrre acido propionico, è stato definito *Propionibacterium acnes*. Infine, nel 2016, indagini biochimiche e genomiche hanno portato ad un cambiamento nella denominazione del batterio da *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes*¹¹, per distinguerlo dalle altre specie ambientali di *Propionibacteria*, dai quali si differenzia per aver subito dei cambiamenti genomici adattativi, che gli hanno permesso di colonizzare la cute¹⁴.

Si tratta di un batterio anaerobio Gram-positivo, non sporigeno³ appartenente al phylum *Actinobacteria* e al genere *Propionibacteria*¹⁴ ed è tra i microrganismi commensali presenti in maggior quantità nel microbiota cutaneo¹⁵.

C. acnes risiede principalmente nei follicoli sebacei, dove grazie alla sua capacità di metabolizzare i trigliceridi, produce degli acidi grassi a corta catena, tra cui l'acido propionico, che contribuiscono a mantenere acido il pH della pelle per evitare attacchi da parte di patogeni e preservare così l'equilibrio del microbiota cutaneo¹⁴.

Nel 1896, anno in cui viene isolato per la prima volta, si pensa che sia la causa scatenante dell'acne, in quanto alcuni studi dimostrano che in seguito alla deposizione del batterio nella pelle, si scatena una risposta infiammatoria¹².

Cinquant'anni dopo, quando si scopre che *C. acnes* è presente naturalmente nella cute sana e fa quindi parte del microbiota cutaneo, viene messo in dubbio il fatto che sia la ragione del principio di questa malattia infiammatoria¹².

Da questo momento si comincia a pensare che *C. acnes* non sia l'origine del disturbo cutaneo, ma sia un fattore che può contribuire allo sviluppo dell'infiammazione nell'acne¹².

Cutibacterium acnes è il batterio commensale più abbondante del genere *Cutibacterium* e risiede principalmente nelle zone sebacee e secche della cute, mentre si trova in minore quantità nelle aree umide¹³. Esistono, però, anche altre specie di *Cutibacterium*, che contribuiscono alla patogenesi dell'acne, come *Cutibacterium granulosum*, che è stato individuato per la prima volta nel 1908 ed è stato inizialmente identificato con il nome di *Bacillus granulex*, per la presenza di granuli nell'ambiente intracellulare; con la nascita del genere *Cutibacterium*, è stato in seguito denominato *C. granulosum*. Questo microrganismo batterico coesiste con *C. acnes* nei follicoli piliferi e si pensa sia coinvolto nello sviluppo dell'acne, poiché anche se presente in concentrazione minore di *C. acnes*⁸, sembra avere una maggiore attività delle lipasi¹¹.

A tale proposito, uno studio tenutosi nel 1972 ha rilevato l'incidenza di *C. acnes* e *C. granulosum* e ha comparato la loro attività lipolitica, prelevando dei campioni del contenuto dei follicoli sebacei e delle lesioni acneiche dal naso sia di soggetti sani, sia con acne. Ciò che ne risulta è che *C. acnes* è di gran lunga superiore a *C. granulosum* sia nei normali follicoli, sia nelle lesioni acneiche. In particolare nei follicoli normali *C. acnes* è dalle due alle tre volte maggiore di *C. granulosum*, mentre nelle lesioni acneiche addirittura anche otto volte. Inoltre, l'attività lipolitica, osservata nei campioni prelevati dalle lesioni acneiche, è risultata essere più attiva in *C. granulosum*. Per quanto riguarda *C. acnes*, solo alcuni ceppi hanno dimostrato di compiere la lipolisi durante la settimana di incubazione, in presenza di trigliceridi¹⁶.

Un ulteriore studio condotto nel 1975 dal Dipartimento di Dermatologia, l'Ospedale e l'Università della Pennsylvania ha preso in considerazione 287 soggetti con età compresa tra gli 11 e i 25 anni, di cui 152 presentanti acne e 135 normali, con lo scopo di verificare il livello di *C. acnes* e *C. granulosum* nei pazienti con e senza acne¹⁷.

Le persone sono state suddivise in 3 gruppi in base all'età: dagli 11 ai 15, dai 16 ai 20, dai 21 ai 25.

I soggetti che mostravano segni acneici sono stati ripartiti in base alla gravità dell'infiammazione, secondo una scala composta da 4 gradi. Nel primo grado sono state inserite 5 persone con lesioni non infiammatorie, nel secondo 38 soggetti con papule e pustole di piccole dimensioni, nel terzo 87 pazienti con numerose e grandi papule e/o pustole e nel quarto 22 individui con noduli e cisti, in aggiunta a un elevato numero di papule e pustole di grandezza importante.

Per poter determinare quantitativamente i microrganismi appartenenti al genere *Cutibacterium*, sono stati presi dei campioni dalla fronte di tutti i soggetti e dalle guance di 73 persone normali e 88 presentanti acne, attraverso la tecnica di Williamson e Kligman, che è quella più utilizzata per una valutazione della normale flora batterica cutanea. Questo metodo consiste nell'andare a fare uno scrub in una zona delimitata da un anello di vetro sterile, con una soluzione detergente e strofinando con l'aiuto di un pollicino di Teflon per un minuto. Successivamente, viene raccolto il liquido di lavaggio, che viene rimpiazzato con dell'altro fresco per ripetere nuovamente lo scrub, per un altro minuto.

Infine, le due soluzioni ottenute vengono unite e una parte viene diluita attraverso delle diluizioni seriali con la stessa soluzione detergente, che però ha la metà della concentrazione di quella utilizzata inizialmente. Le soluzioni diluite vengono poi piastrate e incubate in condizioni di anaerobiosi. Passato il tempo di incubazione, viene effettuata la conta dei microrganismi¹⁸.

Da questo studio risulta che *C. acnes* è la specie predominante sia nelle pelli acneiche, sia in quelle normali, mentre *C. granulosum* rappresenta il 16% della flora anaerobica nei soggetti con acne e meno dell'1% in quelli normali.

In generale, se si guardano complessivamente entrambi i sottogruppi di *Cutibacterium*, si nota che i gruppi con pazienti di età compresa tra 11-15 e 16-20 sono quelli che possiedono la maggior concentrazione di microrganismi.

Nello specifico, *C. acnes* prevale nei soggetti con acne nelle fasce d'età 11-15 e 16-20, però nella fase di giovani adulti, tra i 21 e i 25 anni, la concentrazione di *C. acnes* nei due gruppi, con e senza acne, quasi si eguaglia (Figura 10).

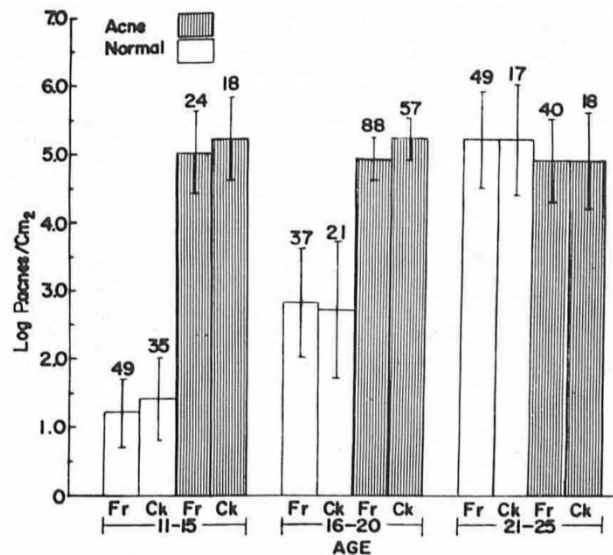


Figura 10: densità di *C. acnes* a livello della fronte (Fr) e delle guance (Ck) in base all'età¹⁷

Ciò sta a indicare che questo batterio anaerobio non è la causa primaria della malattia infiammatoria, ma che una pelle acneica adolescenziale possiede una quantità maggiore di *C. acnes* in quanto i follicoli pilosebacei hanno un diametro maggiore e quindi *C. acnes* si espande in questo spazio¹⁷.

Dunque *C. acnes* e *C. granulosum* non sono patogeni primari, ma comunque partecipano alla patogenesi, favorendo la comparsa dell'acne¹⁷:

- si accumulano all' interno dei follicoli portando alla comparsa del comedone, che è il primo stadio di sviluppo della malattia infiammatoria cutanea;
- possiedono degli enzimi lipasi, che degradano i trigliceridi portando alla formazione di acidi grassi liberi, comedogenici e irritanti;
- è in grado di attivare una risposta immunitaria da parte dell'organismo, che porta dunque ad una infiammazione;
- la gravità del disturbo cutaneo diminuisce nel momento in cui si vanno ad utilizzare degli antibiotici che diminuiscono la quantità di acidi grassi liberi o che sopprimono *C. acnes*.

3.1.5 I filotipi di *C. acnes*

C. acnes è caratterizzato da diversi filotipi, che si distinguono da un punto di vista sia genomico, che fenotipico¹⁴.

Attraverso l'utilizzo di diversi metodi conoscitivi basati sul DNA, gli studiosi sono stati in grado di valutare la complessità di *C. acnes* e di identificarne inizialmente due filotipi (filotipo I e II), ai quali, successivamente se ne è aggiunto un terzo (filotipo III)¹¹.

Negli ultimi anni, con l'aggiunta di indagini morfologiche e biochimiche, che hanno permesso un confronto più accurato tra i ceppi di *C. acnes* appartenenti ai tre filotipi, è stata proposta una nuova riclassificazione. I diversi filotipi sono stati distinti in sottospecie: *Cutibacterium acnes* sottospecie *acnes* per il filotipo I, *Cutibacterium acnes* sottospecie *defendens* per il filotipo II, *Cutibacterium acnes* sottospecie *elongatum* per il filotipo III¹⁴.

Il valersi di distinte metodiche di tipizzazione batterica ha portato, però, allo sviluppo di molteplici nomenclature¹⁴.

Quelle che si trovano maggiormente negli studi sono due: da una parte quella che deriva dalle prime analisi genomiche, caratterizzata dal filotipo I suddiviso in IA e IB e dai filotipi II e III¹⁴; dall'altra quella contrassegnata da sei filotipi che sono IA1, IA2, IB, IC, II, III³.

Non tutti i filotipi contribuiscono allo sviluppo dell'acne vulgaris, ma solo alcuni agiscono come patogeni opportunisti, mentre gli altri appartengono ad una cute in salute¹⁴.

In generale il filotipo IA viene associato ad un'acne da moderata a severa, mentre i filotipi IB, II e III ad una pelle sana¹⁴.

Se si guarda nello specifico il filotipo IA, si nota che il filotipo IA1 è espresso in parte anche negli individui privi di acne, mentre il filotipo IA2 è strettamente correlato ai pazienti che presentano il disturbo cutaneo, come anche il filotipo IC¹¹.

Il filotipo II è tipico di una cute che si trova in un buono stato, senza lesioni acneiche¹¹.

Il filotipo III, invece, è più diffuso a livello del tronco, piuttosto che del volto¹¹.

3.1.6 C. acnes e infiammazione

L'acne vulgaris è caratterizzata anche da infiammazione, la quale viene causata da una risposta immunitaria non specifica, ma anche da una specifica.

Per quanto riguarda la risposta immunitaria aspecifica, *C. acnes* viene riconosciuto dai recettori Toll-like, denominati TLR, che si trovano sia sui cheratinociti, sia su macrofagi e sebociti. In particolare a livello dei primi sono presenti TLR-2 e TLR-4, mentre nei secondi e nei terzi si trovano solo i TLR-2¹¹.

Quando questi recettori vengono attivati attraverso il riconoscimento di *C. acnes*, si avvia il segnale intracellulare di NF-κB, che porta alla generazione di diversi fattori che partecipano attivamente al processo infiammatorio.

Nei cheratinociti vengono prodotte diverse citochine proinfiammatorie, tra cui il fattore di necrosi tumorale-α (TNF-α) e le interleuchine IL-1, IL-6, IL-8¹¹. Oltre a queste, vengono rilasciate anche le metalloproteasi di matrice (MMPs), degli enzimi che giocano un ruolo vitale nella degradazione della matrice¹⁹ e che sono in grado di rompere la membrana del follicolo facendo fuoriuscire gli acidi grassi nel derma¹⁰. In questo caso il batterio anaerobio, entra in contatto con i cheratinociti vitali nel profondo del follicolo sebaceo, dove lo strato di cellule corneificate è molto sottile¹².

I macrofagi, che entrano a contatto con *C. acnes* solamente dopo la rottura del follicolo, rilasciano citochine proinfiammatorie come le interleuchine IL-8 e IL-12¹².

Nei sebociti, una volta che viene attivato il recettore TLR-2, si giunge alla formazione di fattori che promuovono l'infiammazione, come IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α e MMPs.

Esiste però, un altro recettore a livello dei cheratinociti in grado di riconoscere e legare *C. acnes* ed è il recettore CD36, che quando viene attivato, stimola la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) da parte dei cheratinociti stessi, che vanno a favorire il processo infiammatorio, tentando di inibire la crescita batterica¹¹. Gli anioni superossido sono la specie reattiva maggiormente rilasciata¹⁰.

Oltre ad attivare una risposta non specifica da parte del sistema immunitario, *C. acnes* innesca una risposta immunitaria adattativa nel momento in cui le proteine immunogeno di *C. acnes*, che vengono rilasciate nel dotto della ghiandola sebacea, vengono processate dalle cellule di Langerhans, le quali presentano gli antigeni ai linfociti T CD4+¹⁹.

I linfociti T CD4+ si differenziano in linfociti Thelper, in particolare Th1 e Th17, che rilasciano delle citochine effettrici come IL-17 e interferone gamma (IFN- γ), che sostengono il processo infiammatorio¹⁹.

Ciò che promuove la differenziazione dei linfociti T CD4+ sono i fattori IL-6, IL-1 β e il fattore di crescita trasformante β (TGF- β). IL-1 β è un'interleuchina prodotta a partire dall'inflammosoma, un gruppo di molecole intracellulari la cui funzione è quella di attivare la pro-caspasi-1. La caspasi-1, a sua volta, trasforma la pro-interleuchina-1 β nella sua forma attiva IL-1 β ¹⁹.

C. acnes non si limita solo all'attivazione di risposte immunitarie, ma produce anche diversi fattori di virulenza: lipasi, proteasi, ialuronato liasi, endoglicoceramidasi, neuraminidasi, fattore Christie-Atkins-Munch-Petersen (fattore CAMP)¹¹.

Le lipasi idrolizzano i trigliceridi del sebo in acidi grassi liberi, inducendo l'infiammazione e l'ipercheratosi. Le proteasi, le ialuronato liasi, gli endoglicoceramidasi e le neuraminidasi hanno proprietà degradanti e attraverso la rottura dei componenti che costituiscono la matrice extracellulare, favoriscono l'invasione di *C. acnes*¹¹.

Il fattore CAMP, acronimo dei primi ricercatori che ne hanno scoperto la funzione, è la principale fonte di infiammazione nell'acne vulgaris. CAMP lega le immunoglobuline IgG e IgM e agisce come una tossina che provoca dei pori nella membrana ed è, inoltre, in grado di innescare la morte dei sebociti nelle ghiandole sebacee. Se a questo viene aggiunta la capacità di *C. acnes* di stimolare cheratinociti e macrofagi a produrre citochine proinfiammatorie, si può comprendere come abbia inizio il processo infiammatorio²⁰.

Un'ulteriore caratteristica patologica di *C. acnes* è la formazione di un biofilm, un'aggregazione di microrganismi incorporati in una matrice costituita da sostanze polimeriche extracellulari (EPS) di natura microbica, che aderisce ad una superficie. Questa struttura conferisce a *C. acnes* una maggiore resistenza nei confronti di agenti antimicrobici e di cellule del sistema immunitario¹¹ (Figura 11).

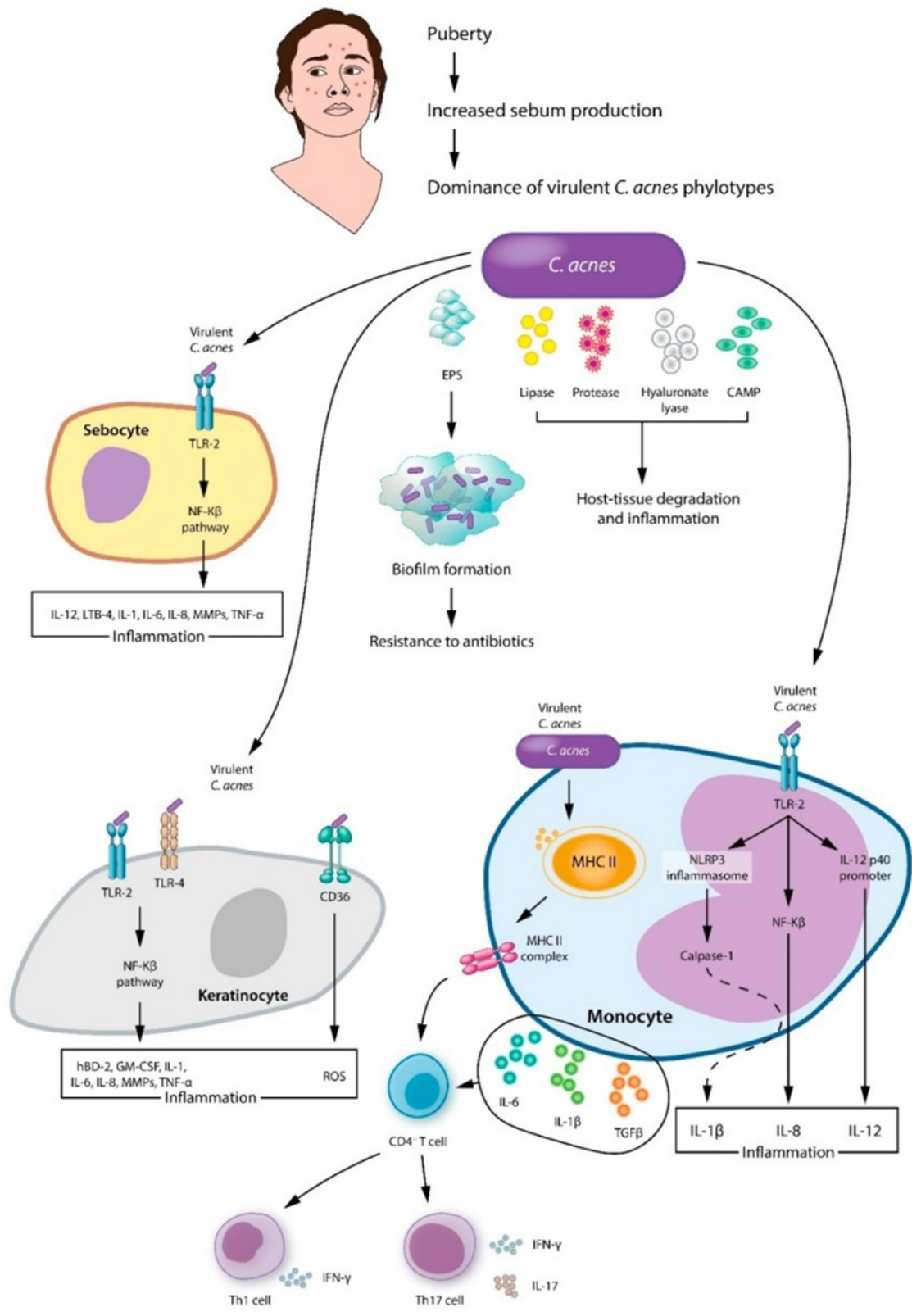


Figura 11: fattori che contribuiscono all'inflamazione nell'acne¹¹

3.2 MICROBIOTA CUTANEO

3.2.1 Tecniche utilizzate per lo studio del microbiota cutaneo

Con il termine microbiota si intende un insieme di microrganismi commensali, simbiotici, patogeni che si trovano in un ambiente fisso¹¹.

Per studiare il microbiota cutaneo nel corso degli anni sono stati utilizzati diversi metodi di campionamento¹¹:

- tampone cutaneo
- raschiatura
- prelievo del contenuto dei pori
- biopsie

La tecnica più utilizzata è quella del tampone, in quanto risulta essere pratica, veloce e non invasiva. Però questa non permette di ottenere un quadro completo dei microrganismi presenti in ogni strato della cute¹¹.

La raschiatura consente di raccogliere le cellule che compongono la cute e i microrganismi ad essa associati. Si tratta, però, di una metodica più invasiva del semplice tampone cutaneo¹¹.

L'ottenimento del materiale contenuto nei pori può avvenire mediante l'utilizzo di un particolare nastro adesivo flessibile o di una colla in cianoacrilato. Questa tecnica, poiché prevede di andare a prelevare ciò che si trova nei follicoli, può essere impiegata negli studi dell'acne¹¹.

La biopsia è quel metodo che rappresenta al meglio il microbiota cutaneo, in quanto consente di ottenere un campione di tutti e tre gli strati della cute. È, però, più invadente e copre un'area minore delle altre tecniche di campionamento.

Studi hanno riportato che attraverso l'uso di questi procedimenti si è in grado di individuare il 97 % dei microrganismi che compongono il microbiota e che *C. acnes* può essere identificato non solamente dall'analisi di ciò che è contenuto nei

follicoli prelevato tramite l'utilizzo di strisce adesive, ma anche mediante tampone e biopsia follicolare¹¹.

Con il passare del tempo i metodi per l'identificazione e la caratterizzazione di ciò che costituisce il microbiota cutaneo si sono evoluti.

I primi studi si sono avvalsi del metodo basato sulle culture, però si sono concentrati principalmente sui generi *Staphylococcus* e *Propionibacterium*, coltivando meno dell'1 % delle specie facenti parte del microbiota¹¹.

Successivamente, vengono introdotte nuove tecniche basate sul DNA microbico. Tra queste vi è il sequenziamento del gene 16S rRNA, che permette di identificare le specie batteriche e fungine, riconoscendone il genere e la specie. Inoltre, c'è anche un'altra metodica che prevede di sequenziare l'intero genoma presente nel campione prelevato e che viene denominata shotgun metagenomico. Questo consente di riconoscere batteri, funghi, ma anche virus e di riportare per ognuno di essi il genere, la specie e il ceppo a cui appartengono (Figura 12)¹¹.

Quest'ultima consente di estrapolare molte informazioni, però non senza alcune difficoltà¹¹:

- richiede un'elevata quantità di DNA per poter effettuare l'analisi, che non è possibile ricavare con tecniche di campionamento non invasive
- i dati che vengono raccolti sono ampi e complessi da processare
- c'è bisogno di un database con genomi di riferimento
- ha un costo non indifferente

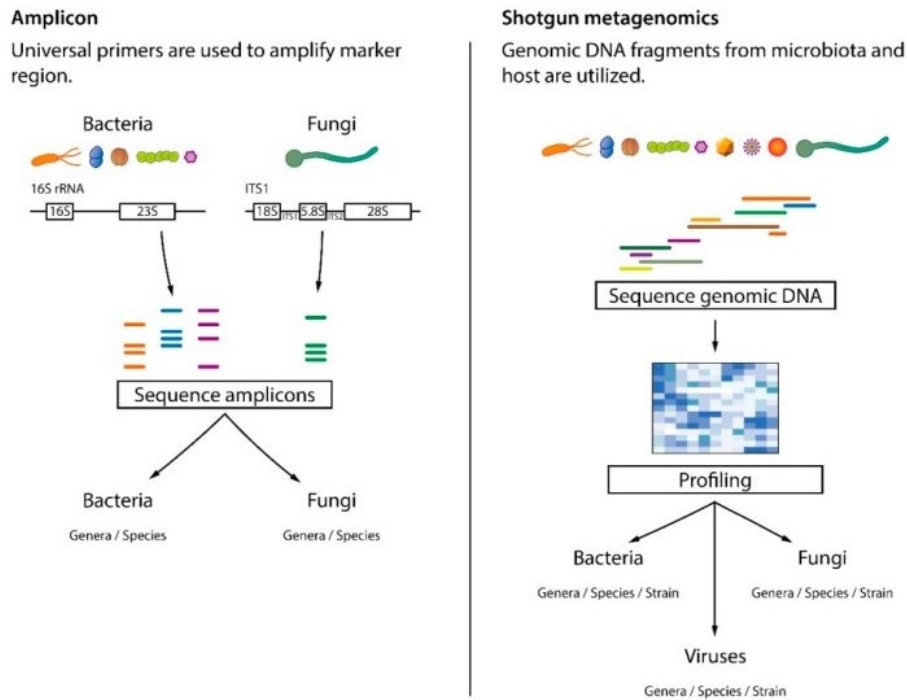


Figura 12: a sinistra il sequenziamento del gene 16S rRNA, a destra il sequenziamento dell'intero genoma¹¹

3.2.2 Composizione del microbiota cutaneo

Il microbiota cutaneo è costituito da batteri, funghi, virus e artropodi³.

Per quanto riguarda i funghi, le specie di *Malassentia* sono quelle che predominano; mentre, tra le comunità degli artropodi, il genere maggiormente presente è *Demodex*²¹. Sia le specie fungine di *Malassentia*, sia gli acari *Demodex* prediligono le aree della cute ricche di sebo²².

I principali componenti del microbiota cutaneo sono i batteri¹¹, che sono principalmente Gram-positivi³ e la maggior parte dei quali appartiene a quattro phyla: *Actinobacteria* (con le famiglie *Corynebacterineae* e *Propionibacterineae*) per il 51,8 %, *Proteobacteria* per il 16,5 %, *Firmicutes* (con la famiglia *Staphylococcaceae*) per il 24,4 % e *Bacteroidetes* per il 6,3 %^{11,22}.

La composizione varia da persona a persona ed è diversa a seconda della parte corporea considerata.

La cute del corpo umano è divisa in zone umide, sebacee e secche. In quelle umide, ovvero le ascelle, l'area inguinale, la pianta del piede e la cavità poplitea, si trovano principalmente i generi *Staphylococcus* e *Corynebacterium*. In quelle sebacee, come la fronte, lo spazio retro-auricolare, la schiena, la piega alare, è preponderante il genere *Propionibacterium*, compreso *Cutibacterium*, che vive in condizioni di anaerobiosi e in siti ricchi di lipidi. In quelle secche, come l'avambraccio, c'è la maggiore diversità in termini di comunità microbica¹¹.

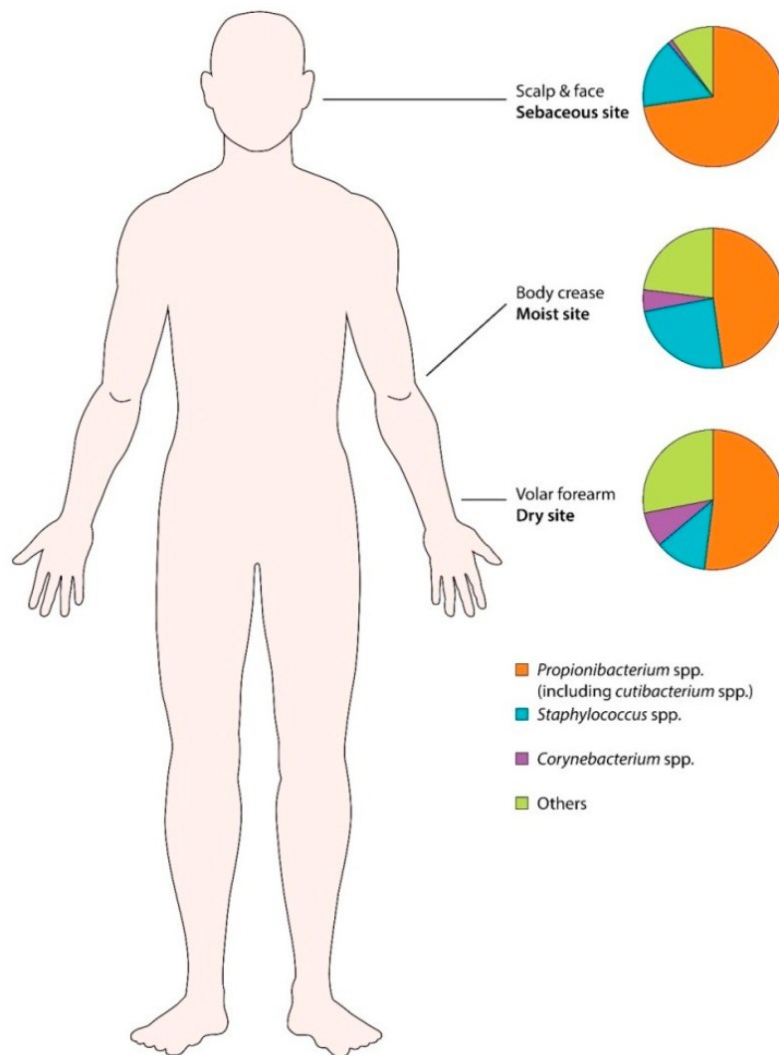


Figura 13: composizione del microbiota cutaneo nelle differenti zone corporee¹¹

Il microbiota cutaneo non è sempre stabile, ma cambia a seconda dell'età.

Nel neonato la composizione dipende in larga parte da come avviene il parto. Se viene alla luce attraverso un parto naturale il microbiota del neonato deriva da quello vaginale e fecale materno e successivamente da quello orale e cutaneo delle prime persone che vengono in contatto con lui²³. Le specie che vengono trasferite alla cute del neonato durante il passaggio attraverso cervice e vagina, scompaiono entro le 6 settimane di vita, quando il microbiota comincia ad arricchirsi con specie di *Staphylococcus* e *Corynebacterium*²¹. Coloro che nascono attraverso un cesareo avranno un microbiota diverso rispetto a chi viene partorito naturalmente. In questi predominano da subito le specie di *Staphylococcus*, *Corynebacterium* e *Cutibacterium*²¹.

Durante l'infanzia la famiglia Firmicutes diventa quella predominante¹¹.

Il microbiota delle zone sebacee prende forma a partire dalla pubertà, quando l'attività delle ghiandole sebacee si fa più intensa¹¹, sotto stimolazione degli ormoni sessuali. Con l'aumento di produzione di sebo si ha un'espansione di *C. acnes* e delle specie di *Malassentia* in queste aree del corpo²¹. *Malassentia* degrada i trigliceridi, che costituiscono il sebo, in acidi grassi liberi, portando alla formazione di comedoni e a ipercheratinizzazione. Inoltre, promuove il rilascio di citochine da parte dei monociti e dei cheratinociti³.

Dopo la pubertà i ceppi di batteri e funghi che colonizzano la cute rimangono relativamente stabili nel tempo²¹.

3.2.3 Funzioni del microbiota cutaneo

La cute è l'organo più esteso del corpo umano, occupa una superficie di 2m² negli adulti. Insieme ai follicoli piliferi, alle ghiandole sebacee e ad altre appendici ad essa associate costituisce l'habitat per 1 milione di microbi per cm².²⁴

Il microbiota è una barriera contro l'invasione, la colonizzazione e l'infezione da parte di microbi esterni e patogeni²¹. Il principale patogeno della pelle umana è *Staphylococcus aureus*³ e alcuni dei microrganismi commensali mantengono a bada la sua espansione. Tra questi vi è *C. acnes* che produce acido propionico, che ha un effetto antimicrobico nei confronti di *S. aureus*²³; inoltre, alcuni ceppi di *C. acnes* producono un antibiotico, la cutimicina, che limita l'accrescimento di *S. aureus*²¹.

Per mantenere il microbiota cutaneo in uno stato di eubiosi, ci sono dei microbi che controllano la crescita degli altri residenti sulla cute³. Come *Staphylococcus epidermidis* che, in seguito alla fermentazione del glicerolo, produce degli acidi grassi a corta catena, come l'acido succinico, con attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes*²³. Oltre a questo, *S. epidermidis* è in grado di produrre l'acido lipoteicoico, che riduce l'infiammazione causata da *C. acnes*³.

Alcuni microrganismi hanno la funzione di mantenere il pH della cute acido³, facendo così del microbiota una barriera chimica, che contiene la proliferazione batterica. Ad esempio *C. acnes* secerne delle lipasi che idrolizzano i trigliceridi del sebo in acidi grassi liberi, adempiendo a questo compito.

Altri, invece, hanno la capacità di attivare una risposta immunitaria innata e adattativa²¹. Basti pensare a *C. acnes*, batterio commensale che però viene riconosciuto da diversi recettori, come i Toll-like, avviando una cascata di citochine pro-infiammatorie.

3.2.4 Fattori che possono influenzare il microbiota cutaneo

Mantenere la cute in uno stato di eubiosi è fondamentale per non incorrere in malattie della pelle.

Oltre all'età, altri fattori che possono contribuire ad un cambiamento del microbiota cutaneo sono lo stile di vita, l'igiene, l'ambiente in cui si vive²⁴.

Per quanto riguarda lo stile di vita s'è visto che nei soggetti che conducono esercizio fisico regolare per circa 4 ore a settimana si assottiglia lo strato corneo, rispetto a chi conduce una vita più sedentaria e pratica solamente un'ora di sport nell'arco di sette giorni. Inoltre, uno svolgimento regolare di esercizio, non di intensità estrema, può proteggere la pelle dai radicali liberi²⁴.

L'igiene personale è strettamente correlata all'acne, in quanto lavarsi troppo potrebbe peggiorare la situazione; generalmente due detersioni al giorno sono sufficienti²⁴.

Infine, vivere in un ambiente inquinato può ridurre l'umidità della cute e aumentare la secrezione di sebo, portando ad una esacerbazione dei sintomi delle malattie infiammatorie della pelle²⁴.

3.3 MICROBIOTA INTESTINALE

3.3.1 Studio del microbiota intestinale

Anche il microbiota intestinale, come quello cutaneo, è stato studiato in minima parte attraverso le colture pure, in quanto non tutti i suoi componenti si apprestano ad essere coltivati²⁵.

Questo ha portato allo sviluppo di nuove tecniche indipendenti dalle colture; vale a dire la metagenomica (studia il DNA), la metatrascrittomica (analizza l'RNA) e la metabolomica (esamina le piccole molecole), che hanno permesso di scoprire l'identità e i ruoli dei membri del microbiota intestinale non ancora esaminati²⁵.

I due metodi maggiormente utilizzati sono da una parte il sequenziamento del gene rRNA 16S considerato marcatore filogenetico, che consente di ricavare un profilo tassonomico, ma non dettagliato e dall'altra il sequenziamento dell'intero genoma; quest'ultimo prende il nome di shotgun metagenomico e permette di ottenere informazioni riguardanti anche le funzioni dei vari componenti del

microbiota intestinale, oltre a un profilo tassonomico, in cui oltre al genere si può riconoscere anche la specie²⁵.

La metatrascrittomica si occupa di sequenziare l'intero RNA microbico per poter ricavare dati relativi all'espressione dei geni della comunità microbica, mentre la metabolomica valuta i metaboliti prodotti consentendo di conoscere le attività microbiche²⁵.

3.3.2 Composizione del microbiota intestinale

Il microbiota intestinale è formato da comunità di batteri, funghi, virus e protozoi, per un totale di 100 trilioni di microbi appartenenti a oltre mille specie. Si tratta di un numero 10 volte superiore alle cellule che compongono l'organismo e l'insieme dei microrganismi contribuiscono a circa 1,5-2 Kg del peso totale della persona²⁶.

Nel tratto intestinale a prevalere sono i batteri, in particolare quelli appartenenti ai phyla *Firmicutes* e *Bacteroidetes*³, che costituiscono più del 90% dei residenti dell'intestino umano²⁶. In tutti gli individui però sono presenti anche *Bifidobacteria*, *Proteobacteria*, *Streptococchi*, *Lactobacilli*²⁶. La composizione del microbiota intestinale varia a seconda del tratto di intestino che si prende in considerazione. A livello dell'intestino tenue, che comprende duodeno, digiuno e ileo si trovano principalmente batteri anaerobi facoltativi come *Proteobacteria* e *Lactobacilli*, mentre nell'intestino crasso costituito da cieco, colon e retto, vi è una densa popolazione di anaerobi, come *Clostridia* e *Bacteroides*. *Lactobacilli* e *Clostridia* sono due generi che appartengono al phylum *Firmicutes*, ma vivono in condizioni differenti²⁶.

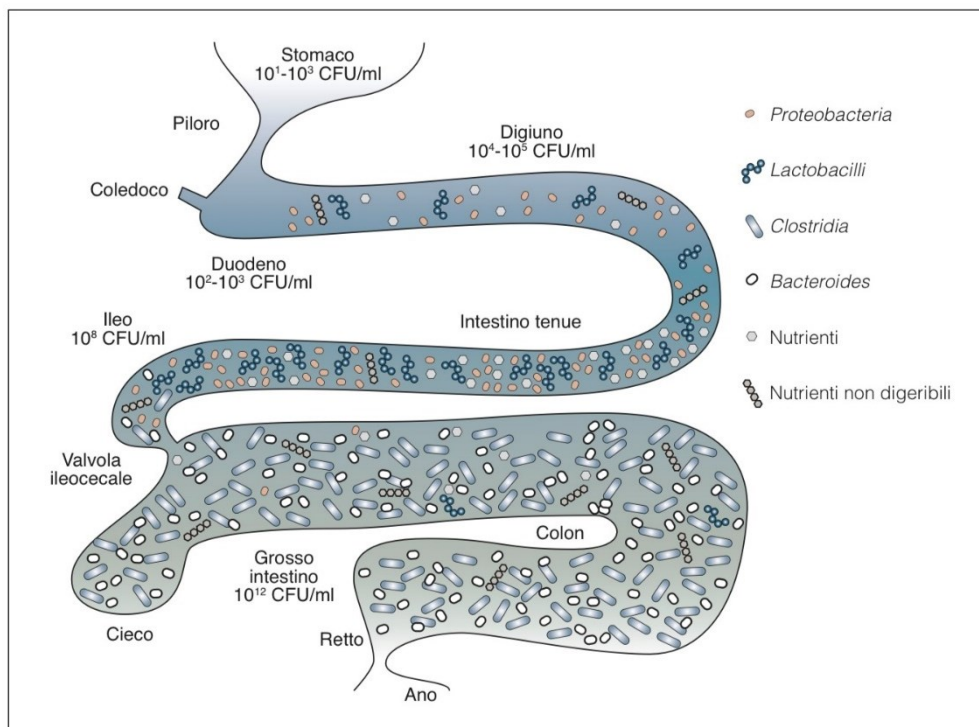


Figura 14: distribuzione dei batteri nell'intestino²⁶

Non è ancora chiaro quando abbia inizio il popolamento del microbiota intestinale. Fino a poco tempo fa si pensava che questo processo cominciasse alla nascita, in quanto si riteneva che l'utero fosse un ambiente sterile. Studi recenti avrebbero, invece, dimostrato la presenza di batteri nella placenta, nel cordone ombelicale e nel liquido amniotico, facendo presupporre che lo sviluppo del microbiota ha inizio durante la gravidanza²⁵.

La composizione del microbiota intestinale cambia con l'età e inizialmente viene influenzata dalla modalità del parto, momento in cui si ha la prima massiva colonizzazione batterica²³.

L'intestino di neonati che vengono alla luce con parto naturale sarà colonizzato da batteri del genere *Lactobacillus* e *Prevotella* (un genere del phylum *Bacteroidetes*), che derivano dal microbiota vaginale e fecale materno. I nati attraverso parto cesareo non sono direttamente esposti ai microbi della madre, quindi il loro microbiota si arricchirà di microrganismi che derivano dalla pelle della madre, dal

personale e dall'ambiente ospedaliero. In loro prevalgono i phyla *Proteobacteria* e *Firmicutes* per i primi giorni di vita e a partire dal settimo giorno dopo la nascita compaiono anche gli *Actinobacteria*. In chi nasce tramite parto cesareo vi è una minore presenza di *Bifidobacteria* e *Bacteroides* e una maggiore frequenza di *Clostridia*²⁵.

Un altro fattore che influenza la colonizzazione microbica intestinale è la dieta. Sono riportate differenze nella composizione del microbiota tra i neonati che vengono allattati al seno e quelli che vengono alimentati con latte artificiale²⁵.

Il latte materno contiene molti nutrienti e prebiotici, come gli oligosaccaridi del latte umano (HMO) che non vengono assorbiti dal neonato, ma servono come nutrimento per i *Bifidobacteria*²³.

Il microbiota dei neonati allattati al seno ha una minore diversità rispetto a quello a chi viene alimentato con latte artificiale. I primi, infatti, hanno livelli più elevati di bifidobatteri e lattobacilli; i secondi che sono più esposti a diversi carboidrati, nutrienti e batteri, non hanno una popolazione microbica prevalente, ma il loro microbiota include stafilococchi, batteroidi, clostridi, enterobatteri²⁵.

Con lo svezzamento e l'introduzione di cibi solidi si ha una variazione nella composizione del microbiota, che diventa più stabile e complesso, simile a quello dell'adulto. I *Proteobacteria* e *Actinobacteria*, vengono meno nel microbiota infantile, in quanto sostituiti da *Firmicutes* e *Bacteroidetes* e si ha, inoltre, una riduzione di bifidobatteri, lattobacilli ed enterobatteri²⁵.

Il microbiota dell'adulto risulta essere più articolato per poter metabolizzare i polisaccaridi che derivano dalla dieta e ricavare benefici sia per l'ospite, che per i microbi²⁵.

3.3.3 Funzioni del microbiota intestinale

Il microbiota intestinale svolge tre importanti funzioni²⁷:

- strutturale
- protettiva
- metabolica

Una mucosa intestinale intatta è fondamentale per evitare l'invasione dei microbi intestinali residenti; una rottura di essa potrebbe causare l'attivazione di una risposta immunitaria, con conseguente infiammazione.

Il microbiota intestinale può essere d'aiuto nel rafforzamento della barriera epiteliale. Esso può, infatti, contribuire al rinnovamento delle cellule che compongono l'epitelio intestinale e può, inoltre, influenzare anche la produzione e la glicosilazione del muco, una sostanza viscosa che riveste il tessuto intestinale con funzione di protezione. Infine, alcuni microrganismi contribuiscono a mantenere integre le giunzioni strette e i desmosomi, con lo scopo di rafforzare l'adesione tra le cellule epiteliali^{26,27}.

La funzione protettiva permette di mantenere l'omeostasi del microbiota stesso, prevenendo l'invasione da parte di batteri patogeni e sono diversi i meccanismi che contribuiscono a questa attività²⁷.

Primo tra questi vi è lo strato di muco, sostanza viscosa costituita da mucina, che mantiene distaccati i microbi dall'epitelio.

La mucina è una glicoproteina rilasciata dalle cellule mucipare e gli oligosaccaridi che la compongono sono legati alla porzione proteica attraverso dei legami O-glicosidici. Quindi, non funge solamente da barriera, ma anche da nutrimento per i commensali, che producendo enzimi che degradano questa sostanza, ne ricavano carboidrati e peptidi per il loro sostentamento. I batteri patogeni, invece, tentano di attraversare il muco per raggiungere le cellule epiteliali, come *Helicobacter pylori* che produce ureasi per aumentare il pH e ridurre la viscosità del muco²⁷.

Nel muco si trovano anche le proteine ad azione antimicrobica (AMP), prodotte su stimolazione del microbiota o dei suoi metaboliti. Essendo delle proteine cationiche, possono legarsi alla membrana delle cellule microbiche cariche negativamente, oppure possono attaccare in maniera enzimatica la parete cellulare distruggendola²⁷.

La terza linea di difesa che protegge l'epitelio intestinale dalle tossine e dai microrganismi patogeni è rappresentata dalle immunoglobuline IgA, che legandosi a essi li neutralizzano. La secrezione di IgA avviene da parte delle plasmacellule, che vengono indotte dalle cellule dendritiche, a loro volta attivate dai microrganismi del microbiota²⁷.

Per quanto riguarda la funzione metabolica, il tratto gastrointestinale è in grado di digerire circa l'85 % dei carboidrati, il 66-95 % delle proteine e di tutti i grassi. A livello del colon, il microbiota recupera il 10-30 % dell'energia e il resto viene escreto con le feci. Le fibre, che l'intestino umano non è in grado di digerire, vengono sottoposte a fermentazione a livello dell'intestino crasso, svolta dal microbiota intestinale. Conseguenza di ciò è il rilascio di gas, la formazione di acidi grassi a corta catena (SCFA) e di alcoli. Gli SCFA vengono assorbiti a livello del colon e soddisfano circa il 10 % della domanda calorica dell'uomo; quelli maggiormente prodotti sono il butirrato, il propionato e l'acetato. Gli SCFA hanno un'importanza rilevante in quanto svolgono un'azione antinfiammatoria, attraverso la produzione di citochine antinfiammatorie come IL-10 o riducendo la formazione di quelle infiammatorie come IL-6 e IL-12²⁷.

Nell'intestino crasso vengono, inoltre, degradate le proteine che non vengono digerite in peptidi e amminoacidi, grazie a proteasi e peptidasi rilasciate dai batteri intestinali commensali. In base alle fonti da cui derivano le proteine, la composizione del microbiota varia. Ad esempio una dieta ricca di carne di manzo ha aumentato la popolazione di *Bacteroides* e *Clostridia*, ma ha diminuito quella di *Bifidobacterium*. Le proteine del siero del latte, invece, hanno portato alla crescita di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus* e alla riduzione di *Clostridia* e *Bacteroides*²⁷.

Gli amminoacidi prodotti nel lume intestinale vengono captati dai recettori per gli amminoacidi che si trovano sulla parete batterica ed entrano nei batteri, dove vengono convertiti in piccole molecole e peptidi antimicrobici denominati batteriocine²⁷.

3.3.4 Fattori che possono influenzare il microbiota intestinale

I fattori che possono portare ad una variazione nell'omeostasi del microbiota intestinale possono essere sia esogeni, che endogeni^{27,28}:

- età
- assunzione di farmaci e/o antibiotici
- variazioni genetiche
- locazione geografica
- dieta

Il microbiota intestinale evolve insieme al suo ospite ed è parte integrante del corpo umano. Non si sa ancora con certezza se la colonizzazione dell'intestino da parte delle comunità batteriche avvenga già durante la gestazione o a partire dalla nascita, però una volta nati il microbiota si sviluppa in parallelo con l'organismo. La composizione del microbiota rimane instabile fino all'età di 3-5 anni, quando comincia ad acquisire un'uguaglianza del 40-60 % con quello degli adulti. Durante la vita adulta il microbiota rimane lo stesso, se non vi è alcun cambiamento nelle abitudini alimentari a lungo termine, nel trattamento con antibiotici o farmaci, nello stress²⁷.

L'assunzione di antibiotici ad ampio spettro porta delle variazioni nel microbiota, in particolare ad una alterazione della normale diversità microbica intestinale. Inoltre, i batteri sono in grado di scambiare tra loro materiale genetico e durante questo passaggio potrebbero essere trasferiti da un batterio all'altro i geni responsabili della resistenza nei confronti di un determinato antibiotico²⁸.

La genetica dell'ospite può influenzare il microbiota intestinale. Si è visto però che la porzione di microbioma ereditabile è minima, tra 1,9 e 8,1 %. Il 20 % della variabilità del microbioma interpersonale è, invece, associato a fattori come la dieta, i farmaci, lo stile di vita²⁷. Con il termine microbioma si indica l'insieme dei geni dei batteri che costituiscono il microbiota. Il microbioma intestinale è composto da circa 10 milioni di geni ed ha una dimensione di circa 400 volte maggiore al genoma umano, formato da circa 23 mila geni²⁶.

La determinazione del microbiota intestinale in base alla locazione geografica è strettamente correlata alla dieta e allo stile di vita tipico della popolazione che risiede in quella specifica zona. Inoltre, ad influire sulla composizione del microbiota vi sono anche l'altitudine e il clima. L'alta quota può influenzare la composizione del microbiota intestinale per una presenza minore di ossigeno; i climi freddi provocano stress e inducono il microbiota a migliorare l'assorbimento dei nutrienti aumentando la lunghezza dei villi intestinali per poter soddisfare il fabbisogno energetico²⁷.

Riguardo la dieta, si è visto come essa sia responsabile della formazione del microbiota intestinale già nel momento in cui il neonato comincia ad assumere il latte; infatti, coloro che vengono allattati al seno, hanno una composizione microbica intestinale diversa da quelli che ingeriscono latte artificiale²⁷.

La dieta però continua ad essere uno dei principali fattori che plasmano il microbiota intestinale anche durante la vita adulta. Gli individui la cui alimentazione è ricca di frutta, verdura e fibre hanno una maggiore abbondanza di organismi del phylum *Firmicutes*, che metabolizzano carboidrati insolubili²⁸. In chi, invece, si nutre principalmente di carne vi è una minore quantità di batteri appartenenti al phylum *Firmicutes* e una maggiore abbondanza di quelli dei phylum *Bacteroidetes* e *Proteobacteria*²⁸.

Una dieta proteica porta ad una diminuzione del genere *Clostridium* e ad un aumento di *Lactobacillus* e di *Bifidobacterium*; una dieta a normale contenuto di

cloruro di sodio (0,5 % di sodio) induce un microbiota intestinale composto per lo più da unità tassonomiche derivanti dal phylum *Bacteroidetes*, mentre nel caso di un'assunzione elevata di sale, circa il 5 % di sodio, a prevalere sono altri phyla, come il phylum *Firmicutes*²⁹.

Pertanto si può dedurre che il microbiota intestinale può essere modulato modificando le abitudini alimentari, i componenti dietetici (grassi, proteine, carboidrati), introducendo probiotici, che sono microrganismi viventi che hanno un effetto positivo sulla salute dell'individuo, o prebiotici, che sono ingredienti che modificano la composizione e l'attività del microbiota intestinale. Cambiamenti a breve termine possono avere alcune influenze sulla composizione del microbiota intestinale, mentre quelli a lungo termine possono causare modifiche sostanziali²⁹.

Gli studi sull'influenza che la dieta ha nel microbiota intestinale si basano principalmente su modelli animali; gli studi sugli umani hanno come obiettivo principale quello di verificare cosa accade se vi è un eccesso o una mancanza di carboidrati, proteine e grassi, che servono come fonte di energia per i microrganismi²⁹.

Gli esseri umani vengono divisi in due gruppi principali²⁹:

- onnivori che mangiano sia piante che animali
- vegetariani che non consumano carne e che sono suddivisi in diversi sottogruppi, tra cui i vegetariani, i latte-ovo-vegetariani, gli ovo-vegetariani, i pesce-vegetariani, i vegani.

Attraverso degli studi è stato possibile notare delle differenze tra i sottogruppi di vegetariani e gli onnivori, però non si sono ancora più di tanto incentrati sulla valutazione della diversità del microbiota intestinale tra i diversi sottogruppi del vegetarianismo. Ad esempio un confronto tra vegani/vegetariani e onnivori ha portato alla luce una minoranza di *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *E. Coli* nei primi, rispetto ai secondi²⁹.

La dieta nel mondo varia, in particolare la dieta occidentale seguita da Europa e America è diversa dalla dieta orientale tipica della popolazione cinese e dei Paesi vicini²⁹.

La dieta occidentale è caratterizzata da una nutrizione a base vegetale combinata con prodotti animali ricchi di grassi e carboidrati (carne, pesce, latte, uova) e, di solito, è piuttosto povera di fibre²⁹.

Nella dieta orientale i pasti principali sono il pranzo e la cena, che solitamente consistono in alimento base come riso, tagliatelle o zuppa accompagnato a portate di verdure e carne²⁹.

La dieta africana è molto simile a quella orientale, però vi è una maggiore introduzione di cereali e un minor consumo di frutta durante il giorno. Il pasto principale è il pranzo, che consiste in una miscela di riso, legumi, pesce e, a volte, carne²⁹.

I Paesi che si affacciano sul Mediterraneo hanno adottato quella che viene definita dieta mediterranea, caratterizzata dal consumo frequente di importanti fonti di fibre come ortaggi, frutta, cereali, noci e una minore assunzione di carne, pesce e prodotti lattiero-caseari²⁹.

All'interno della stessa area geografica, ma anche dello stesso Paese le abitudini alimentari possono variare da persona a persona, anche per le differenze geografiche e socio-economiche; questo influisce poi sulla modulazione del microbiota intestinale²⁹.

3.3.5 Interazione tra microbiota intestinale e microbiota cutaneo

La pelle e l'intestino sono due organi abbondantemente vascolarizzati e innervati¹¹.

A livello intestinale si trova il sistema nervoso enterico, costituito da diversi neuroni e per questo l'intestino viene denominato "secondo cervello". Queste innervazioni consentono di comunicare in modo bidirezionale con il sistema nervoso centrale e di regolare le funzioni dell'apparato digerente²³.

La molecola maggiormente esplicativa di questa connessione è la serotonina, che viene prodotta per il 90% a livello intestinale, quando il microbiota si trova in uno stato di eubiosi; una volta sintetizzata a partire dal triptofano, un amminoacido che ricaviamo dagli alimenti, viene rilasciata dai neuroni nello spazio sinaptico dove agisce come neurotrasmettitore²³. La serotonina oltre a svolgere determinate funzioni a livello intestinale, attraversando la mucosa intestinale e entrando nel circolo sanguigno, arriva ad agire nel sistema nervoso centrale¹¹. L'attività più nota della serotonina è quella di modulare l'umore, favorendo la sensazione di serenità e benessere; però è coinvolta anche in altre azioni quali la regolazione del ritmo sonno-veglia attraverso la sua conversione in melatonina, e della peristalsi intestinale, il controllo dell'appetito, in quanto induce il senso di sazietà, e della termoregolazione²³.

Cervello e intestino sono dunque tra loro collegati: una disbiosi a livello intestinale, fa sì che venga prodotta una quantità minore di serotonina, portando ad un cambiamento negativo nell'umore e stati di stress, ansia, depressione sono causa di una maggiore permeabilità intestinale, che favorisce l'invasione di patogeni, portando ad un'inflammatione sistemica, ma anche locale della pelle^{23,30}. Dunque cervello, intestino e cute sono tra loro collegati.

Questo ci riporta alla teoria elaborata dai due dermatologi John H. Stokes e Donald M. Pillsbury nel 1930, che per primi hanno ipotizzato una connessione tra cervello, intestino e pelle¹¹.

Il microbiota intestinale può esercitare la sua influenza su quello cutaneo in modo diretto. Quando, infatti, si ha un aumento della permeabilità intestinale, la barriera non è più integra e i microrganismi che compongono il microbiota intestinale e i

loro metaboliti passano nella circolazione sanguigna, giungendo alla cute e facendo venire meno l'equilibrio del microbiota cutaneo¹¹. Inoltre, per il passaggio dei batteri, ma anche di tossine e antigeni dal lume intestinale al flusso sanguigno si sviluppa un'inflammatione e poiché l'acne è una malattia infiammatoria cronica, la perdita della funzione di barriera da parte dell'intestino può portare ad un peggioramento della patologia; alcuni studi hanno, infatti, rilevato un aumento della permeabilità intestinale in circa due terzi dei pazienti con acne³⁰.

Basandosi su una ricerca in cui è riportato che il 40 % dei pazienti con acne manifestano ipocloridria, ossia una bassa acidità nello stomaco, Stokes e Pillsbury hanno ipotizzato che questa carenza di acido potesse indurre una migrazione dei batteri dal colon alle porzioni distali dell'intestino tenue, alterando il normale equilibrio del microbiota intestinale³⁰. Negli ultimi anni è stato confermato che questa condizione, definita crescita eccessiva di batteri nel piccolo intestino (SIBO), può essere causata da ipocloridria e, in accordo con le supposizioni dei due dermatologi, la SIBO è stata associata ad un aumento della permeabilità intestinale e quindi all'inflammatione sistemica e cutanea³⁰. La frequenza di SIBO nei pazienti con acne vulgaris non è ancora stata esaminata, ma in uno studio si è constatato che è 10 volte maggiore nei soggetti con acne rosacea rispetto ai controlli e che vi è un miglioramento clinico nel momento in cui si va a risolvere la SIBO³⁰.

Inoltre, il microbiota intestinale esercita la sua influenza su quello cutaneo anche attraverso la dieta; in particolare la dieta occidentale sembra influire negativamente sulle malattie infiammatorie della pelle¹¹.

3.3.6 Acne e dieta

Acne e dieta sono tra loro correlati e si può notare come nei paesi occidentali l'incidenza di acne sia maggiore rispetto a quelli non-occidentalizzati.

In uno studio sono stati presi in esame dei ragazzi del Paraguay e di Kitava, un'isola della Papua Nuova Guinea, con lo scopo di osservare la prevalenza di acne³¹.

A Kitava dove le abitudini alimentari non sono state contagiate dalla dieta occidentale, l'alimentazione della popolazione si basa principalmente su tuberi, frutta, cocco e pesce, mentre l'assunzione di tè, caffè, alcol, prodotti latteo-caseari è quasi nulla e quella di olio, margarina, zucchero, sale trascurabile. L'assunzione giornaliera di carboidrati è alta, ma questi componenti dietetici derivano da cibi a basso indice glicemico³¹.

Sono stati analizzati 1200 soggetti tra i 10 e i 25 anni per verificare la presenza o meno di lesioni acneiche. Per la classificazione è stato utilizzato un sistema che prevede 4 gradi:

- primo grado: presenza di comedoni e poche papule
- secondo grado: sono presenti comedoni, papule e poche pustole
- terzo grado: si notano comedoni, papule, pustole e pochi noduli
- quarto grado: sono visibili comedoni, papule, pustole, noduli e cisti.

Una volta terminata l'esaminazione, il dottore è arrivato alla conclusione che nessuno dei ragazzi presenta l'acne³¹.

Un'analisi analoga è stata eseguita in Paraguay; qui la dieta è costituita per il 69 % da cibi che vengono coltivati in loco come manioca dolce, mais, riso, arachidi, per il 17 % da selvaggina e per l'8% da cibi occidentali importati come pasta, farine, zucchero, pane³¹.

In questo caso sono stati esaminati 115 soggetti, classificati in base al sistema che prevede tre categorie:

- lieve: da pochi a diversi comedoni, papule e pustole
- moderata: da diversi a molti comedoni, papule, pustole e pochi noduli
- severa: se presenta numerosi comedoni, papule, pustole e noduli.

Si giunge alla conclusione che in nessuno dei 115 individui è stata osservata l'acne vulgaris³¹.

Si è visto però che quando queste due popolazioni cominciano ad assumere alimenti tipici occidentali, che hanno elevati indici glicemici, vanno incontro alla comparsa di acne³¹.

Gli alimenti ad elevato indice glicemico sono dunque in grado di influenzare la comparsa di acne, in quanto inducono il rilascio di insulina da parte delle cellule beta del pancreas. L'insulina è un ormone che ha lo scopo di richiamare il glucosio in circolo all'interno delle cellule²³.

In un'alimentazione sbilanciata, in cui carboidrati e zuccheri sono preponderanti, vi è un rilascio eccessivo di insulina; i recettori per l'insulina si trovano a livello dei cheratinociti quindi, l'iperinsulinemia può aumentare la proliferazione dei cheratinociti del follicolo sebaceo. Oltre a questo l'insulina attiva la produzione degli androgeni e di conseguenza una sintesi eccessiva di insulina, determina una elevata produzione di sebo²³.

Esiste un ormone simile all'insulina e che, come questa, stimola la sintesi di androgeni e quindi il rilascio di sebo e si lega ai recettori presenti sui cheratinociti, incrementandone la crescita; questo ormone è il fattore di crescita insulino simile (IGF-1)²³.

Una dieta non equilibrata può portare anche ad uno squilibrio nel rapporto tra acidi grassi polinsaturi essenziali omega 3 e omega 6. Secondo i Livelli di Assunzione di Riferimento di Nutrienti ed Energia (LARN) il giusto rapporto tra omega-6 e omega-3 è di 3-4:1 e sarebbe importante rispettarlo perché gli ormoni che vengono prodotti in risposta all'introduzione degli acidi grassi con la dieta, che vengono denominati eicosanoidi, possono avere attività pro-infiammatoria o antinfiammatoria a seconda che derivino dagli omega-6 o 3. Se originano a partire dagli omega-6 hanno un'azione pro-infiammatoria, se al contrario vengono generati a partire dagli omega-3 hanno una funzione antinfiammatoria²³.

La dieta occidentale è di molto sbilanciata verso gli omega-6, quindi verranno prodotti una maggiore quantità di eicosanoidi pro-infiammatori, con conseguente aumento dell'infiammazione silente²³.

Uno dei cibi che possono avere il potenziale effetto di indurre l'acne sono i latticini.

Uno studio condotto in Pennsylvania con l'obiettivo di verificare il legame che c'è tra l'assunzione di latticini e l'acne nei ragazzi, ha ipotizzato che coloro che presentano l'acne assumano una quantità maggiore di latticini rispetto a chi non mostra segni acneici³².

Sono stati presi in esame 225 ragazzi, tra i 14 e i 19 anni; di questi 120 presentano un'acne moderata e 105 rappresentano, invece, il gruppo di controllo. I partecipanti sono stati casualmente sottoposti a un'intervista telefonica con lo scopo di ottenere informazioni riguardanti la loro dieta e in particolare l'assunzione di latte³².

Da ciò ne risulta che il consumo di latticini è superiore nel gruppo dei soggetti con l'acne e che vi è un'associazione tra acne e latte scremato o a ridotto contenuto di grassi, ma non tra acne e latte intero, probabilmente perché i primi due contengono dei componenti ormonali o altri fattori che influenzano gli ormoni endogeni. La relazione tra latte e sviluppo di acne sembrerebbe essere dovuta al fatto che il latte va a causare un rilascio elevato di insulina e di IGF-1, anche se il suo indice glicemico è relativamente basso, portando quindi a una maggiore proliferazione dei cheratinociti e produzione di sebo³².

L'insulina, il fattore di crescita, ma anche gli amminoacidi ramificati che costituiscono le proteine del latte sono in grado di attivare il mammalian Target Of Rapamycin Complex (mTORC1), un complesso molecolare che promuove la crescita cellulare, la sintesi di proteine e a livello delle ghiandole sebacee stimola la produzione e l'accumulo di lipidi^{23,32}.

In una review pubblicata nel 2021 nell'International Journal of Dermatology sono stati riportati diversi studi condotti in diversi parti del mondo, tra cui Italia, Turchia, Afghanistan, Kazakhstan e Malaysia allo scopo di valutare il legame tra acne e latticini. In Italia, Kazakhstan e Malaysia si è visto che un consumo elevato di latte è correlato ad un aumentato rischio di peggioramento della malattia e, in particolare, gli studi italiani hanno evidenziato che ciò accade se si assume il latte per più di tre volte alla settimana, in Kazakhstan se consumato giornalmente e in Malaysia per più di una volta alla settimana³³.

In Turchia, Afghanistan vengono presi in considerazione i prodotti lattiero-caseari in generale, che mangiati frequentemente, dalle tre alle più volte alla settimana, vanno a peggiorare la severità dell'acne³³.

Un altro alimento che è stato studiato per verificare la sua responsabilità nella comparsa dell'acne è il cioccolato. Nella review vengono presi in considerazione diversi studi per osservare cosa accade nei soggetti che presentano acne dopo l'assunzione di cioccolato fondente e al latte; tutti hanno concluso confermando un peggioramento dell'acne e un aumento delle lesioni in questi individui rispetto a quelli di controllo, probabilmente perché il cioccolato va a promuovere la cheratinizzazione e la colonizzazione batterica. Non è ancora chiaro quale sia il componente responsabile di ciò, in quanto il cioccolato non è costituito solo da cacao, ma anche zucchero e latte³³.

Cibi che, invece, hanno dimostrato avere un ruolo protettivo sono frutta e verdura se consumate più di 3 giorni a settimana, per il loro effetto antinfiammatorio e antiossidante e il pesce, probabilmente per il suo contenuto di acidi grassi omega-3 che riducono l'infiammazione della pelle e l'espressione di IL-8. Questi devono comunque essere sottoposti ad ulteriori accertamenti tramite studi in cui ci sia un confronto tra pazienti con acne e il gruppo di controllo³³.

3.3.7 Composizione del microbiota intestinale nei pazienti con acne

Gli studi sulla valutazione della composizione del microbiota intestinale nei pazienti con acne non sono ancora molti.

Il primo lavoro è stato condotto nel 1955 con l'obiettivo di comparare la presenza di batteri potenzialmente patogeni nei 10 individui presentanti acne con soggetti privi di acne. Da ciò risulta che le specie di *Bacteroides* sono state isolate in maggiore quantità da coloro che soffrivano del disturbo cutaneo.

Altre ricerche riportano che il microbiota intestinale di chi ha l'acne risulta essere meno differenziato di quello delle persone sane. In particolare è caratterizzato da una maggiore concentrazione di *Bacteroides* e *Firmicutes* e da una minore presenza di *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Butyricoccus* che sono fondamentali nel mantenimento di una barriera intestinale sana.

Lactobacillus e *Bifidobacterium* sono delle specie probiotiche che mantengono in equilibrio il microbiota intestinale fermentando gli oligosaccaridi non assorbiti nella parte superiore dell'intestino, producendo acidi grassi a corta catena, che hanno attività antinfiammatoria e antimicrobica. Inoltre, rafforzano la barriera intestinale diminuendo la permeabilità e agiscono a livello del sistema immunitario, incoraggiando la produzione di cellule T regolatorie per il mantenimento della tolleranza immunitaria, che sopprimono la risposta delle cellule T helper e delle cellule B e la produzione di citochine proinfiammatorie.

Butyricoccus produce il butirrato, un acido grasso a corta catena che fornisce energia alle cellule e previene danni alla mucosa intestinale e l'infiammazione¹¹.

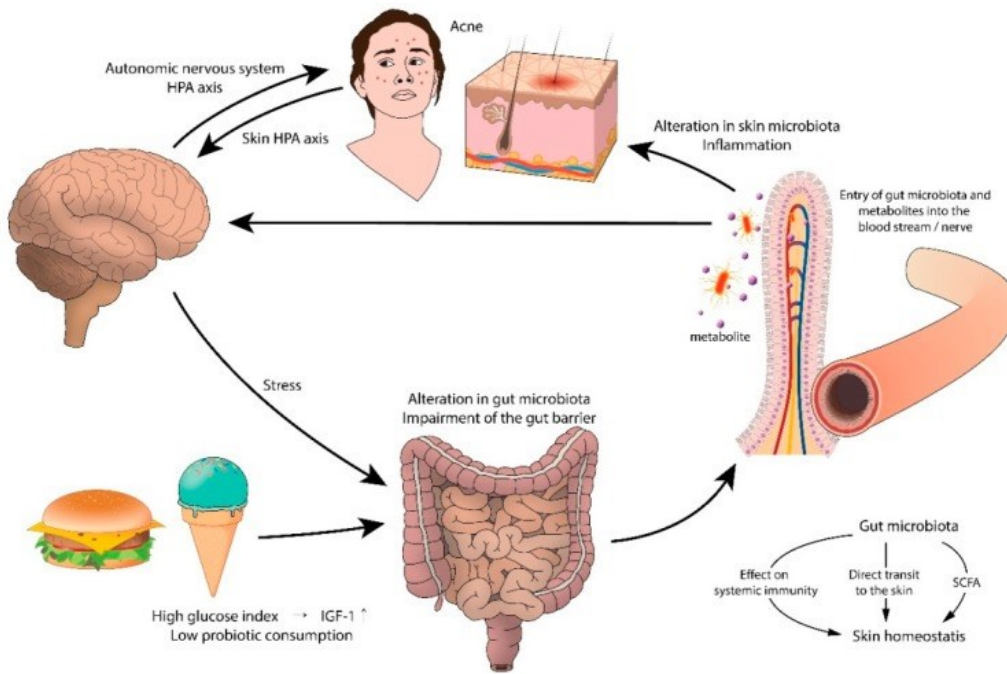


Figura 15: relazione tra cervello, intestino, dieta e microbiota cutaneo¹¹

4 TERAPIE MEDICHE

4.1 TERAPIA TOPICA

Il trattamento topico è la terapia di prima linea più appropriata nel caso di acne costituita da lesioni non infiammatorie o lievi lesioni infiammatorie¹.

Gli agenti topici maggiormente utilizzati sono¹:

- cheratolitici
- acidi alfa-idrossiacidi
- acido azelaico
- perossido di benzoile
- retinoidi topici
- antibiotici topici

I cheratolitici, come ad esempio l'acido salicilico, agiscono da comedolitici causando la scissione delle cellule epiteliali nel rivestimento del follicolo¹.

Gli alfa-idrossiacidi sono acidi organici derivati principalmente dagli acidi della frutta e vengono utilizzati nel trattamento di disturbi cutanei legati alla cheratinizzazione, come l'acne. L'uso di questi potrebbe prevenire la formazione di comedoni perché sembrerebbero essere in grado di ridurre la coesione tra cheratinociti, aumentando la desquamazione ed evitando così la formazione di comedoni¹.

L'acido azelaico è un acido dicarbossilico utile nel trattamento dell'acne. Risulta essere lievemente comedolitico e agisce contro *C. acnes*. È efficace sia nel caso di lesioni non infiammatorie, che infiammatorie¹.

Per quanto riguarda il perossido di benzoile è stato dimostrato che la sua applicazione topica porta ad una riduzione nel numero di *C. acnes* e, quindi, ad un miglioramento nel trattamento delle lesioni sia non infiammatorie, che infiammatorie. Può essere utilizzato in combinazione con altre terapie, come con i

cheratolitici, i retinoidi topici e gli antibiotici topici, per una maggiore efficacia nella risoluzione dell'acne¹.

4.2 RETINOIDI

4.2.1 Retinoidi topici

I retinoidi topici sono dei derivati della vitamina A e sono stati approvati dalla Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti per il trattamento dell'acne vulgaris, in quanto prevengono la formazione del comedone regolando la proliferazione, la differenziazione e la coesione dei cheratinociti e hanno, anche, un effetto antinfiammatorio³⁴.

Sono dei farmaci molto utili sia nella cura, sia nel mantenimento successivo al trattamento, che vanno a diminuire il conteggio delle lesioni acneiche sia non infiammatorie, che infiammatorie e a ridurre la comparsa di cicatrici³⁴.

L'utilizzo di questi comporta però alcuni effetti collaterali come arrossamento, secchezza, irritazione e desquamazione; per questo motivo vengono inizialmente prescritti in basse concentrazioni che, successivamente, vengono aumentate. Solitamente vengono somministrati prima tretionina o adapalene e, in seguito, o vengono gradualmente aumentate le dosi di questi o si passa al tazarotene³⁴.

4.2.2 Retinoidi orali

Il retinoide orale sistemico più utilizzato è la isotretionina, che è stata approvata dalla FDA per il trattamento dell'acne severa o anche dell'acne moderata che non migliora con le altre cure³⁴. Ha la capacità di ridurre la produzione di sebo, di inibire la formazione di comedoni e di modulare la risposta infiammatoria¹. Dell'isotretionina sono note le sue proprietà embriotossiche e teratogene, per

questo motivo la sua somministrazione viene associata a metodi contraccettivi efficaci³⁴.

4.3 ANTIBIOTICI

4.3.1 Antibiotici topici

Gli antibiotici topici possono essere utilizzati come trattamento di prima linea dell'acne vulgaris³⁴ perché in grado di ridurre *C. acnes* e la percentuale di acidi grassi liberi nei lipidi di superficie¹ e hanno, inoltre, un effetto antinfiammatorio. Però, poiché i microrganismi sono in grado di sviluppare una certa resistenza nei confronti degli antibiotici dopo settimane o mesi, questi non dovrebbero essere presi in considerazione nella monoterapia³⁴.

È noto come *C. acnes* sia diventato resistente nei confronti di eritromicina e clindamicina, compromettendo così la loro efficacia nel trattamento dell'acne. Però è stato anche osservato come l'utilizzo di questi in concomitanza con perossido di benzoile riduca il tasso di resistenza³⁴.

4.3.2 Antibiotici orali

Gli antibiotici orali sono indicati per la cura dell'acne da moderata grave³⁴.

La monoterapia, come anche il trattamento a lungo termine (3-6 mesi) sono sconsigliati; dovrebbero essere utilizzati per una terapia temporanea e accompagnati con retinoidi topici e/o perossido di benzoile³⁴.

Le tetracicline hanno proprietà antinfiammatorie e sono quelle maggiormente somministrate nella risoluzione dell'acne tanto da essere considerate terapia antibiotica orale di prima linea³⁴. Potrebbero comportare degli effetti indesiderati come nausea, vomito, reazioni di ipersensibilità, fotosensibilità¹.

Nei pazienti in cui le tetracicline sono controindicate si interviene con i macrolidi orali, come l'azitromicina o l'eritromicina, il cui uso è da limitare per gli elevati tassi di resistenza³⁴ e per gli effetti collaterali gastrointestinali¹.

4.4 TERAPIA ORMONALE

La terapia ormonale può essere presa in considerazione nelle pazienti con un esordio di acne associata a un'eccessiva produzione di androgeni¹.

Attualmente i contraccettivi orali combinati approvati dalla FDA sono 4³⁴.

I contraccettivi orali risultano essere efficaci nella cura dell'acne per il loro effetto antiandrogeno, che porta ad una riduzione delle dimensioni e dell'attività delle ghiandole sebacee e per la loro capacità di diminuire il numero delle lesioni infiammatorie³⁴.

5 ESTRATTI VEGETALI UTILI NELLA RISOLUZIONE DELL'ACNE

5.1 OLIO ESSENZIALE DI TEA TREE

L'olio essenziale di tea tree, conosciuto anche come olio essenziale di melaleuca, è un olio essenziale ottenuto tramite la distillazione in corrente di vapore di *Melaleuca alternifolia* Cheel., una pianta nativa dell'Australia appartenente alla famiglia delle Myrtaceae. Il componente principale dell'olio essenziale è il terpinen-4-olo, che si trova in concentrazione di circa il 40 %³⁵.

L'olio di tea tree viene utilizzato come ingrediente in molti prodotti mirati al trattamento dell'acne: detergenti, gel o lozioni, tonici, maschere³⁵.

L'efficacia di quest'olio essenziale nella cura dell'acne è stata valutata in diversi studi³⁵.

Nel primo sono stati messi a confronto un gel a base di acqua al 5 % di olio di tea tree e una lozione a base di acqua al 5 % di perossido di benzoile in pazienti con un'acne da lieve a moderata. I prodotti sono stati applicati due volte al giorno per 8 settimane e gli individui sono stati esaminati al basale e dopo 1, 2 e 3 mesi. Alla fine del terzo mese si è giunti alla conclusione che per quanto riguarda la riduzione nel numero delle lesioni non infiammatorie non c'è stata una differenza significativa tra i due gruppi, in quanto in quello trattato con tea tree oil c'è stata una diminuzione del 28 %, mentre in quello in cui è stato applicato il perossido di benzoile c'è stato un calo del 35 %; per le lesioni infiammatorie, invece, si è osservata una riduzione del 49 % in chi ha utilizzato l'olio di tea tree e del 68 % in chi ha fatto uso del perossido di benzoile³⁵.

Nell'analisi è stata presa in considerazione anche l'untuosità della pelle che è risultata essere significativamente minore nel gruppo che applica il perossido di benzoile³⁵.

Riguardo gli effetti avversi, a lamentare secchezza, bruciore e pizzicore sono il 79 % di coloro che vengono trattati con perossido di benzoile e il 44 % dei pazienti che applicano il gel contenente olio di tea tree³⁵.

In un secondo studio sono stati comparati un gel contenente il 5 % di olio di tea tree e un gel con il 2 % di eritromicina, dividendo i 60 pazienti con un'acne da lieve a moderata in due gruppi. I soggetti hanno applicato il prodotto corrispondente per due volte al giorno per 6 settimane, al termine delle quali si è notata una maggior riduzione nel numero di lesioni acneiche nel gruppo che ha utilizzato il gel con olio essenziale, nel quale il calo è stato del 55 %, a differenza del gel con eritromicina che ha permesso una diminuzione del 40 %³⁵.

Un altro studio ha messo in evidenza l'efficacia dell'olio tea tree nella cura dell'acne mettendo a confronto due gruppi, entrambi costituiti da 30 persone: un gruppo di controllo trattato con placebo, che consiste in un gel veicolo e uno che impiega un gel con il 5 % di olio tea tree. Il gel viene applicato due volte al giorno per 45 giorni, lasciandolo agire per 20 minuti e lavandolo via, successivamente³⁵.

Il risultato dato dal gel con il 5 % di olio di tea tree è migliore rispetto al placebo; il primo, infatti, porta ad una riduzione delle lesioni acneiche del 43,6 %, il secondo solamente del 12 %³⁵.

Infine, in uno studio è stato valutato l'effetto dell'olio essenziale di tea tree combinato ad altri estratti vegetali. In particolare, il trattamento a base di oli essenziali conteneva il 3 % di olio essenziale di tea tree e il 2 % di olio essenziale di lavanda veicolati in olio di jojoba ed è stato applicato 2 volte al giorno per 4 settimane, lasciandolo agire per 5 minuti per poi risciacquarlo. Questo, messo a confronto con il gruppo di controllo, ha dimostrato di essere più efficace nella riduzione sia del numero delle lesioni acneiche, ma anche della produzione di sebo. L'insieme degli oli essenziali ha, infatti, diminuito del 9,2 % le lesioni e del 12,3 % la secrezione di sebo, mentre nel gruppo di controllo c'è stato un calo rispettivamente del 4,8 % e dell'1,1 %³⁵.

L'olio essenziale di tea tree vanta, dunque, un'attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes* portando ad un miglioramento dell'acne, ma sembra avere anche proprietà antinfiammatorie³⁵.

L'infiammazione è uno dei fattori che partecipano all'esacerbazione della patologia acneica. L'olio di tea tree e il suo principale componente, che è il terpinen-4-olo, hanno dimostrato in vitro di essere in grado di inibire il rilascio di citochine proinfiammatorie da parte dei macrofagi e di ridurre la produzione di IL-8 da parte dei cheratinociti. La funzione dell'olio essenziale di sopprimere l'infiammazione, però, può manifestarsi anche indirettamente attraverso l'inibizione della crescita di *C. acnes*, che è il maggior stimolante del sistema immunitario³⁵.

Alla luce di queste considerazioni, quindi, l'olio essenziale di tea tree presente nel gel ad una concentrazione del 5 % risulta essere efficace per il trattamento di un'acne da lieve a moderata; ci sono pochi dati, invece, per quanto riguarda l'acne severa, per la quale viene tipicamente utilizzata una terapia sistemica, più che locale³⁵.

Inoltre, i prodotti a base di olio essenziale di tea tree sembrano essere tollerati similmente ad altre terapie topiche. Gli effetti avversi che si manifestano potrebbero essere dovuti al fatto che la pelle del volto risulta essere più sensibile, rispetto ad altre parti del corpo, come ad esempio la schiena, che è il sito solitamente utilizzato per osservare la reattività nei confronti di una sostanza tramite patch test³⁵.

5.2 ESTRATTO DI TÈ VERDE

L'estratto di tè verde viene prodotto a partire dalle foglie di *Camellia sinensis* L. ed è stato preso in considerazione come trattamento alternativo per l'acne per le sue proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e antiossidanti³⁶.

Le molecole maggiormente presenti nel tè verde sono i polifenoli, dei composti antiossidanti presenti in natura, che svolgono un ruolo nella prevenzione del danno ossidativo causato dai ROS e possiedono, inoltre, proprietà antinfiammatorie. Per prevenire l'ossidazione dei composti fenolici e, in particolare, quelli della famiglia delle catechine, il tè verde viene ottenuto a partire dalle foglie fresche di *C. sinensis*. I componenti del tè verde sono per il 30-42 % catechine, per il 5-10 % flavonoli e per il 2-4 % altre tipologie di flavonoidi (Figura 16). Per quanto riguarda le catechine, quella presente in maggior quantità è l'epigallocatechina-3-gallato (EGCG)³⁶.

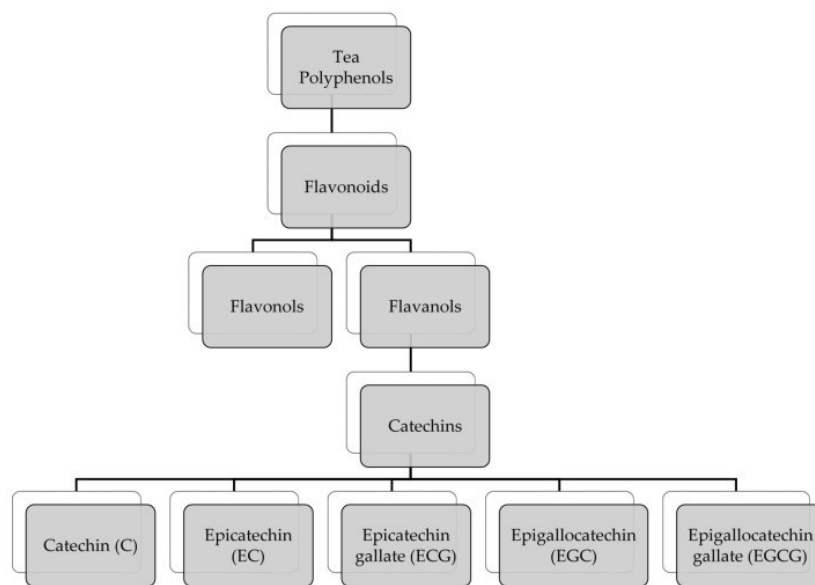


Figura 16: componenti principali della famiglia dei polifenoli nel tè³⁷

Le attività antiossidanti e antinfiammatorie dei polifenoli sono, quindi, note. L'estratto di tè verde, però, è stato analizzato anche per osservare l'effetto che i polifenoli hanno sulla produzione di sebo.

In uno studio condotto in Pakistan sono stati analizzati 22 uomini sani, di età compresa tra i 22 e i 28 anni, che sono stati divisi in due gruppi: nel primo sono stati applicati su una guancia l'estratto contenente il 5 % di tè verde e sull'altra il placebo, nel secondo su una guancia è stata utilizzata una formulazione contenente il 2,5 % di estratto di tè verde e il 2,5 % di estratto di loto e sull'altra il

placebo. Entrambi i gruppi dovevano applicare i rispettivi estratti topici prima di coricarsi, per 60 giorni. La produzione di sebo è stata misurata con l'utilizzo di un sebometro al basale e dopo 15, 30, 45 e 60 giorni. Passati i 60 giorni si è arrivati alla conclusione che entrambi gli estratti riducono la produzione di sebo in misura maggiore rispetto al placebo e, in particolare, l'estratto combinato di tè verde e loto è risultato più efficace dell'estratto di solo tè verde³⁶.

In un altro studio sono stati presi in esame 10 uomini sani, tra i 24 e i 40 anni, i quali hanno applicato sulle loro guance un estratto topico contenente il 3 % di tè verde. Le analisi effettuate con l'aiuto di un sebometro dopo 1,2,3,4 e 8 settimane ha rilevato una significativa riduzione nella secrezione di sebo, in particolare essa è stata ridotta del 10 % nella prima settimana e del 60 % entro l'ottava settimana³⁶.

Questi due studi hanno, quindi, dimostrato che l'estratto di tè verde è utile contro la produzione di sebo, però sono stati presi in considerazione campioni piccoli e persone sane; studi futuri dovrebbero quindi concentrarsi sulla valutazione dell'efficacia di questo estratto nei pazienti con acne vulgaris³⁶.

Vi sono numerosi studi incentrati sull'azione antimicrobica del tè verde, osservata attraverso la conta del numero delle lesioni acneiche.

Riguardo a ciò, alcuni ricercatori hanno preso in considerazione due estratti topici contenenti percentuali differenti di epigallocatechina-3-gallato, che in uno è presente in quantità dell'1 % e nell'altro del 5 %. Questi sono stati messi a confronto con il placebo, un veicolo con il 3 % di etanolo. Ogni gruppo ha applicato su un lato della faccia il veicolo e sull'altro l'estratto topico assegnato, per 8 settimane; al termine di queste è stata osservata una riduzione simile sia delle lesioni infiammatorie, che non infiammatorie in entrambi i gruppi trattati con EGCG, maggiore di quella derivata dall'applicazione del veicolo. In particolare la concentrazione di EGCG più bassa ha portato ad una diminuzione del 79 % per quanto riguarda le lesioni non infiammatorie e dell'89% per le lesioni

infiammatorie. Dunque entrambe le quantità di EGCG possono essere utili nel miglioramento dell'acne vulgaris³⁶.

In un'analisi condotta in Egitto tra maggio 2007 e febbraio 2008, hanno partecipato 20 soggetti di età compresa tra i 15 e i 36 anni. Lo scopo era quello di verificare gli effetti di una lozione contenente il 2 % di tè verde per quanto riguarda il conteggio delle lesioni infiammatorie acneiche e l'indice di gravità. Dopo che il trattamento è stato applicato due volte al giorno per 6 settimane, si è osservato una riduzione significativa delle lesioni e un miglioramento nella gravità dell'acne³⁷. A seguito dell'applicazione topica di questa lozione 3 dei 20 soggetti hanno riferito un certo senso di pizzicore e due un lieve prurito, risolti in breve tempo³⁶. Limitazioni di questo studio sono il piccolo campione e il fatto di non aver fatto un confronto con un gruppo di controllo³⁶.

Anche in Korea sono stati valutati i potenziali effetti terapeutici dell'estratto di tè verde, usato per via topica, nell'acne vulgaris. Sono stati presi in esame 60 individui con un'acne da lieve a moderata, che hanno applicato l'estratto per due volte al giorno per 8 settimane, al termine delle quali non è stata registrata una diminuzione significativa delle lesioni rispetto al basale, ma 8 settimane dopo il trattamento c'è stata una diminuzione del 61 % dei comedoni aperti e del 28 % delle pustole³⁶.

Gli studi non si sono limitati a indagare l'effetto dell'estratto di tè verde usato per via topica, ma hanno esaminato anche l'integrazione sistemica del tè verde per capire se, assunto per via orale, può comunque portare ad un miglioramento dell'acne vulgaris³⁶.

A Taiwan un'analisi di 80 donne, tra i 25 e i 45 anni, con un'acne da moderata a grave, ha valutato l'efficacia dell'assunzione di una capsula di 500mg di tè verde decaffeinato per 3 volte al giorno, per 4 settimane. Messo a confronto con un gruppo di controllo a cui è stata somministrata una capsula di cellulosa, sono state conteggiate da un dermatologo le lesioni infiammatorie e non infiammatorie

presenti a livello di fronte, guance, naso, mento e intero viso, prima e dopo le 4 settimane di trattamento. Nel gruppo del tè verde c'è stata una riduzione significativa delle lesioni acneiche a livello del naso e del mento, quindi un numero totale di lesioni più basso. Però, anche il gruppo di controllo ha manifestato un calo significativo delle lesioni infiammatorie su guance e mento, nonché nella conta totale delle lesioni. Quindi, poiché entrambi i trattamenti sono risultati essere efficaci, saranno necessari ulteriori studi che indaghino l'efficacia del tè verde a livello sistemico, prendendo in esame un numero più ampio di soggetti e prolungando la durata della ricerca³⁶.

Per quanto riguarda gli effetti avversi non ne sono stati riportati di gravi; un soggetto ha riportato una lieve stitichezza e due un leggero dolore addominale³⁶.

Dunque, da ciò si può trarre la conclusione che sia l'applicazione topica, sia l'uso sistemico di tè verde sono sicuri e generalmente ben tollerati³⁶.

I polifenoli contenuti nell'estratto di tè verde oltre a essere in grado di ridurre la secrezione di sebo da parte delle ghiandole sebacee e di avere un'attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes*, hanno anche proprietà antinfiammatorie. Infatti, inibendo la trascrizione della via del segnale intracellulare Nf-kB, i polifenoli portano ad una riduzione della produzione delle citochine proinfiammatorie e, quindi, dell'infiammazione³⁶.

L'estratto di tè verde porta, dunque, ad un miglioramento nella patologia dell'acne vulgaris, come dimostrato dagli studi; vi è, però, la necessità di eseguire ulteriori studi sperimentali e clinici per comprenderne meglio l'efficacia, la sicurezza e i meccanismi sottostanti alle azioni antimicrobiche, antinfiammatorie, antiossidanti e alla capacità di ridurre la secrezione del sebo.

5.3 OLIO ESSENZIALE DI ORIGANO COMUNE

In uno studio pubblicato nel 2018 i ricercatori hanno valutato l'attività antimicrobica di sette oli essenziali, per verificare che possano essere utilizzati nel trattamento contro l'acne come agenti antimicrobici naturali, al posto degli antibiotici convenzionali, in modo da ridurre il fenomeno della resistenza nei confronti di quest'ultimi.

I sette oli essenziali, ottenuti da piante raccolte durante la fase di fioritura e la cui attività antimicrobica nei confronti dei batteri coinvolti nella patologia acneica è stata analizzata in vitro, sono³⁷:

- origano, da *Origanum vulgare* L.
- timo, da *Thymus vulgaris* L.
- lemongrass, da *Cymbopogon citratus* STAPF.
- tea tree, da *Melaleuca alternifolia* CHEEL.
- menta, da *Mentha piperita* L.
- lavanda, da *Lavendula angustifolia* MILL.
- camomilla, da *Matricaria recutita* L.

Per effettuare il test i ricercatori sono ricorsi al metodo di diffusione su agar, hanno cioè valutato l'attività antimicrobica dei sette oli essenziali nei confronti di *C. acnes* e di *S. epidermidis* attraverso la misurazione del diametro della zona di inibizione (ZOI)³⁷.

Gli oli essenziali sono stati diluiti in dimetilsolfossido e sono state preparate due soluzioni per ogni olio essenziale, una con una concentrazione dello 0,7 % e l'altra dell'1,4 %. I dischi di carta da filtro sterile sono stati imbevuti nella soluzione allo 0,7 % o all'1,4 % e sono stati, poi, posti sulla superficie dell'agar della coltura di *S. epidermidis* o di *C. acnes*, fino a quando non si sono asciugati. Successivamente, le piastre sono state incubate in condizioni di aerobiosi per *S. epidermidis* e di anaerobiosi per *C. acnes*. Come controlli positivi sono stati utilizzati due antibiotici

comunemente utilizzati nella cura dell'acne: clindamicina ed eritromicina; come controllo negativo il dimetilsolfossido³⁷.

Da queste analisi risulta che *C. acnes* e *S. epidermidis* sono maggiormente suscettibili agli oli essenziali di origano e timo, che generano una ZOI che varia dai 16 ai 32 mm, più grande rispetto a quella originata dagli antibiotici di riferimento, ossia eritromicina e clindamicina, che va dai 10 ai 20 mm. Gli oli essenziali di lemongrass e tea tree, invece, danno formazione a una ZOI più moderata, tra i 9 e i 17 mm; quelli di lavanda, menta e camomilla non sono stati in grado di inibire la crescita dei batteri. Il dimetilsolfossido non ha mostrato inibizione nei confronti dei batteri (Figura 17)³⁷.

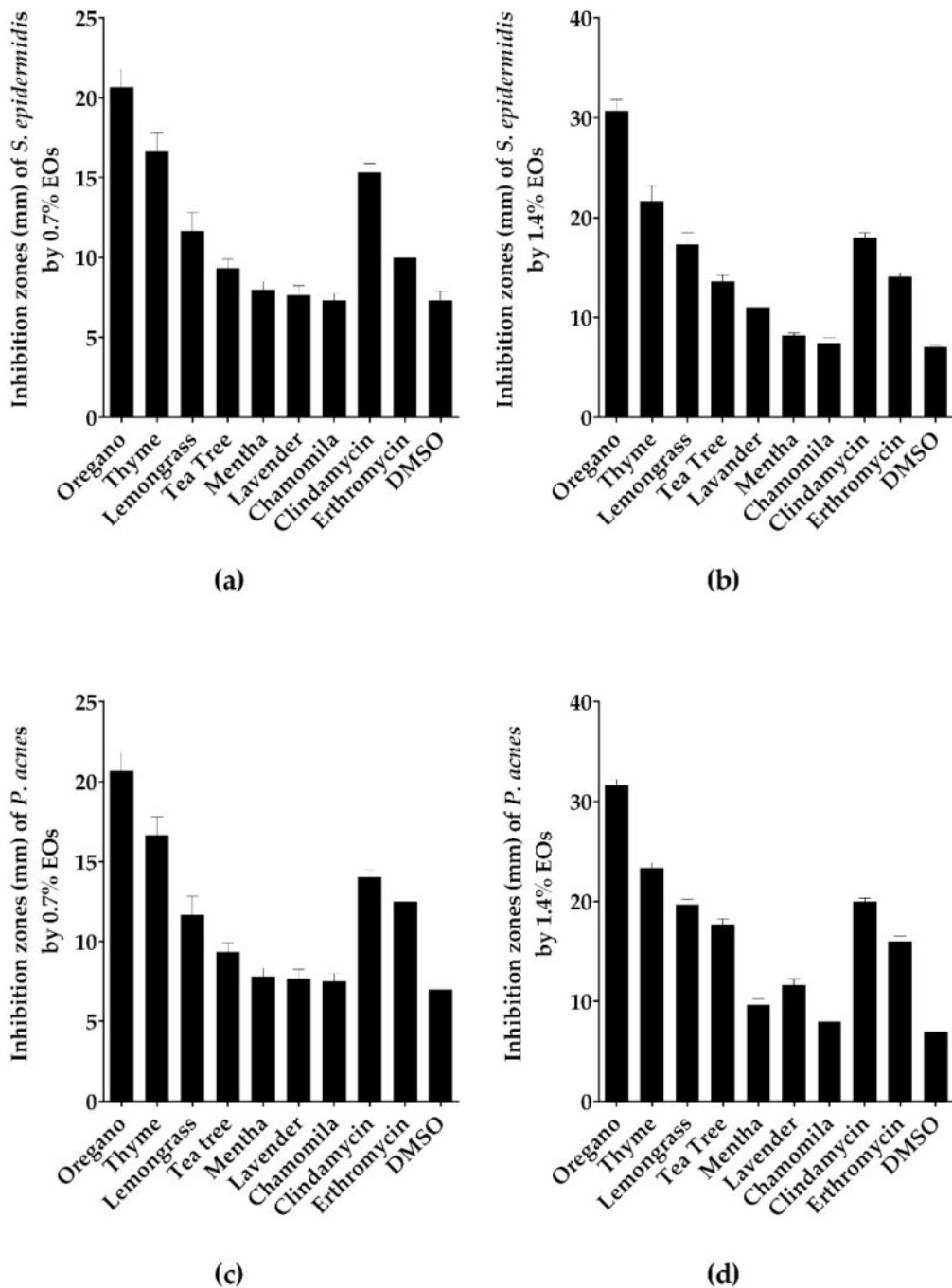


Figura 17: attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes* (c,d) e *S. epidermidis* (a,b) dei 7 oli essenziali, testati ad una concentrazione dello 0,7 % (a,c) e dell'1,4 % (b,d) secondo il metodo di diffusione. Gli oli essenziali sono stati messi a confronto con i controlli positivi (eritromicina e clindamica) e il controllo negativo (dimetilsolfossido). La zona di inibizione è espressa in mm più o meno la deviazione standard³⁷.

Il fatto che l'olio essenziale di origano sia quello ad avere attività antimicrobica maggiore è stato confermato anche attraverso il calcolo della concentrazione inibitoria minima (MIC). Secondo la concentrazione minima che inibisce la crescita dei batteri *C. acnes* e *S. epidermidis* vi è al primo posto l'olio essenziale di origano, seguito poi da quelli di timo, lemongrass, tea tree, lavanda, menta e camomilla (Tabella 1)³⁷.

Tabella 1: concentrazioni inibitorie minime (MIC) dei 7 oli essenziali testati contro *S. epidermidis* e *C. acnes*³⁷

Essential Oils	MIC	
	<i>S. epidermidis</i> (mg/mL)	<i>P. acnes</i> (mg/mL)
Oregano	0.67	0.34
Thyme	1.30	0.65
Lemongrass	1.22	1.22
Tea tree	1.27	1.28
Lavender	2.52	2.52
Mentha	5.28	2.60
Chamomile	6.22	3.18

Per i quattro oli essenziali con ZOI e MIC migliori, è stata studiata anche l'attività battericida e ne è stata ricavata la concentrazione minima battericida (MBC). L'olio essenziale di origano è quello con azione battericida maggiore, quello di tea tree, invece, minore (Tabella 2)³⁷.

Tabella 2: concentrazioni battericide minime (MBC) dei 4 oli essenziali con le migliori ZOI e MIC, nei confronti di *S. epidermidis* e *C. acnes*³⁷.

Essential Oils	MBC	
	<i>S. epidermidis</i> (mg/mL)	<i>P. acnes</i> (mg/mL)
Oregano	1.34	0.672
Thyme	2.60	1.30
Lemongrass	2.44	2.44
Tea tree	5.10	2.55

L'olio essenziale di origano risulta, quindi, essere quello più efficace sia per quanto riguarda l'attività inibitoria, che quella battericida. In particolare, ha mostrato una significativa riduzione del numero di *C. acnes* e *S. epidermidis* dopo 4 ore dall'applicazione e la capacità di uccisione dell'olio essenziale contro *S. epidermidis*

risulta essere superiore rispetto a quella contro *C. acnes*, dopo 8 ore e 12 ore, ad una concentrazione che è quattro volte la MIC (Figura 18)³⁷.

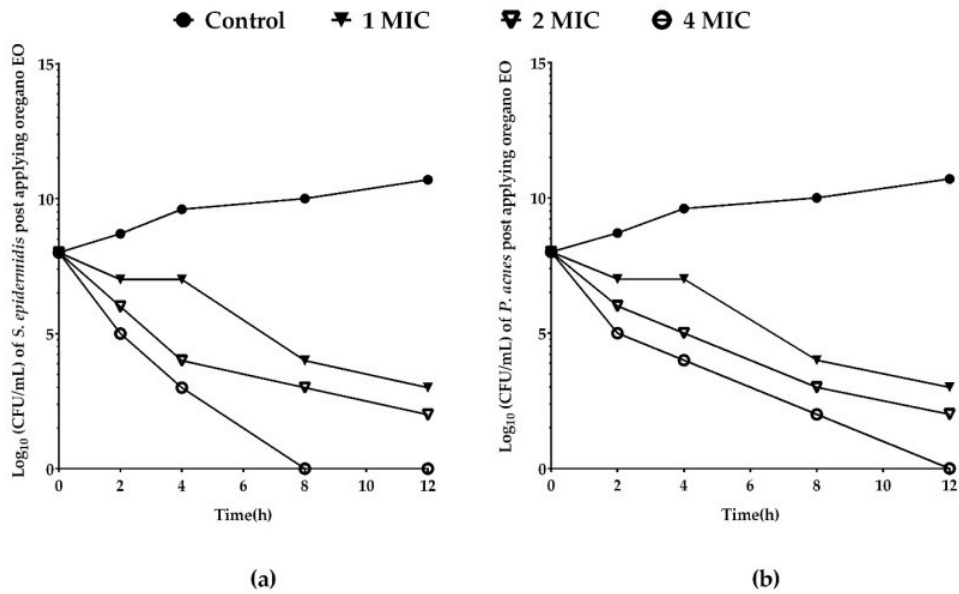


Figura 18: azione battericida dell'olio essenziale di origano nei confronti di *S. epidermidis* (a) e di *C. acnes* (b)³⁷

Una volta che è stato individuato l'olio essenziale più efficace nei confronti dei due batteri *C. acnes* e *S. epidermidis*, attraverso l'utilizzo di tecniche analitiche, come la gas-cromatografia e la spettrometria di massa, ne è stata determinata la composizione. Da ciò risulta che il componente volatile maggiormente presente nell'olio essenziale di origano è il timolo, che costituisce il 99,4 % dell'olio essenziale. La percentuale di timolo nell'olio essenziale di origano è superiore a quella presente nell'olio essenziale di timo, dove rappresenta il 72 %. Questo fa presupporre che l'attività antimicrobica dell'olio essenziale di origano, superiore a quella dell'olio essenziale di timo, sia proprio per l'elevato contenuto di timolo. Il timolo è un composto fenolico, come anche altri componenti volatili che sono presenti in concentrazione minore nell'olio essenziale di origano, ad esempio p-cimene, γ -terpinene, α -thujene; la presenza elevata di composti fenolici nell'olio essenziale potrebbe essere dovuta al momento in cui sono state raccolte le piante³⁷.

Quindi l'attività antimicrobica del timolo nei confronti di *S. epidermidis* e *C. acnes* è stata confrontata con quella degli oli essenziali di origano e di timo e con gli standard clindamicina, eritromicina e dimetilsolfossido. Dal metodo di diffusione, si può notare come a concentrazioni dello 0,4 % e dell'1,7 %, il timolo generi una zona di inibizione maggiore di 19 mm e, quindi, più elevata di quella dell'olio essenziale di timo e dei 3 standard, ma non di quella dell'olio essenziale di origano (Figura 19)³⁷.

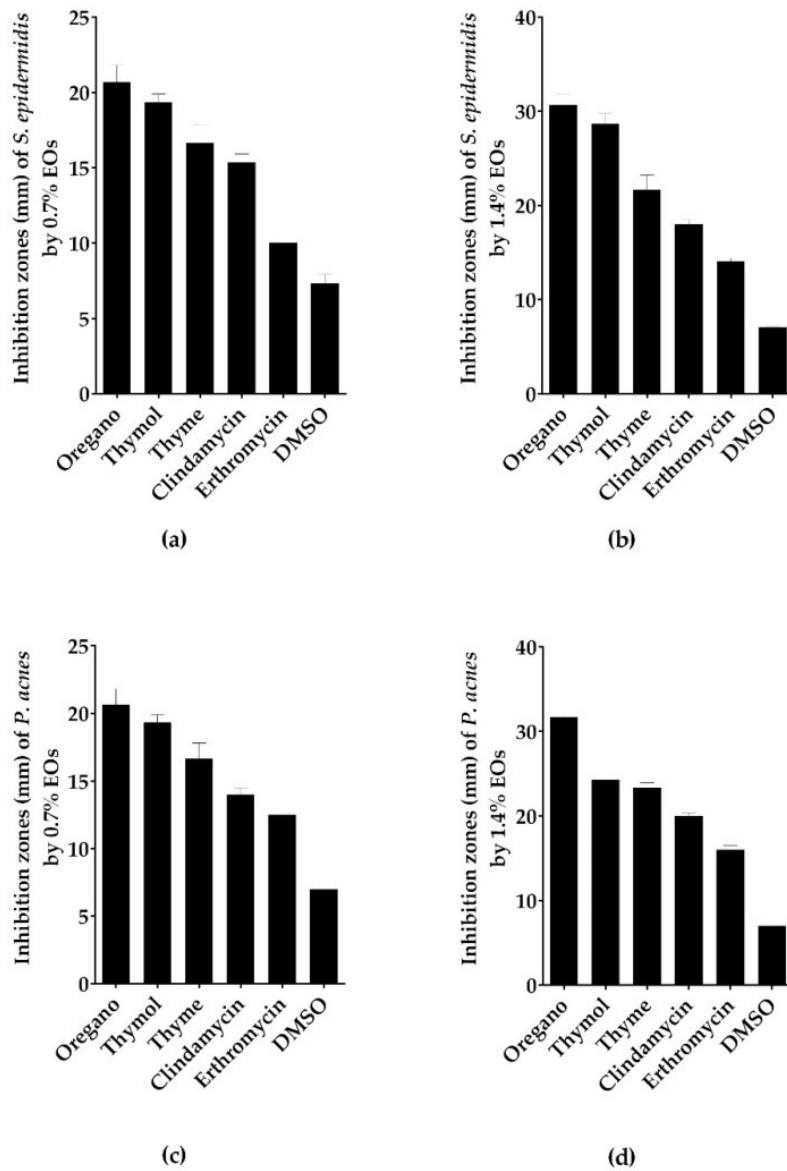


Figura 19: attività antimicrobica di timolo, oli essenziali di origano e timo, clindamicina, eritromicina, dimetilsolfossido secondo il calcolo della zona di inibizione³⁷.

Poiché l'olio essenziale di origano è risultato essere quello migliore per quanto riguarda l'attività antimicrobica, i ricercatori hanno deciso di testarlo in vivo, come possibile trattamento topico anti-acne, formulando una nanoemulsione; per migliorare la solubilità dell'olio essenziale di origano in acqua, in quanto lipofilo, è stato aggiunto come tensioattivo non ionico: il Pluronic F127³⁷.

La dose di olio essenziale di origano impiegata è di 0,672 mg/mL per evitare irritazioni o reazioni di ipersensibilità³⁷.

L'attività antinfiammatoria e antimicrobica contro *C. acnes* della nanoemulsione sono state testate nei topi, mettendola a confronto con eritromicina al 2 % e un gruppo di controllo sano a cui è stata iniettata una soluzione salina tamponata con fosfato; in ogni gruppo erano presenti 15 topi³⁷.

L'orecchio sinistro dei topi è stato infettato con *C. acnes* per via intradermica, mentre quello destro fungeva da controllo. È stata, così, valutata l'efficacia dei due diversi trattamenti topici, nanoemulsione o eritromicina, che sono stati applicati nell'orecchio infetto del topo³⁷.

Al termine dell'esperimento l'inibizione dell'infiammazione è risultata significativamente maggiore nei topi trattati con la nanoemulsione contenete olio essenziale di origano, rispetto a quelli curati con eritromicina al 2 %. Infatti, la nanoemulsione ha ridotto l'infiammazione di più del 60 %, mentre l'eritromicina di circa il 20 % (Figura 20)³⁷.

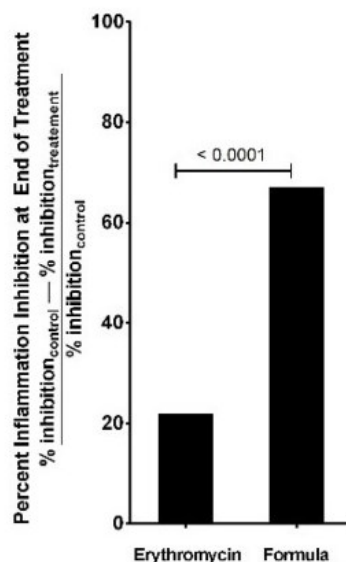


Figura 20: percentuali di inibizione dell'infiammazione dell'eritromicina e della nanoemulsione dell'olio essenziale di origano (formula)³⁷

La diminuzione dell'infiammazione è stata possibile notarla anche attraverso la misurazione dello spessore dell'orecchio infetto, rispetto a quello sano, dopo 24, 48 e 72 ore dall'applicazione dei trattamenti. Questo ha confermato che la nanoemulsione di olio essenziale di origano è quella più efficace, poiché con questa si è visto un tasso di riduzione dello spessore superiore, anche a quello determinato dall'eritromicina (Figura 21)³⁷.

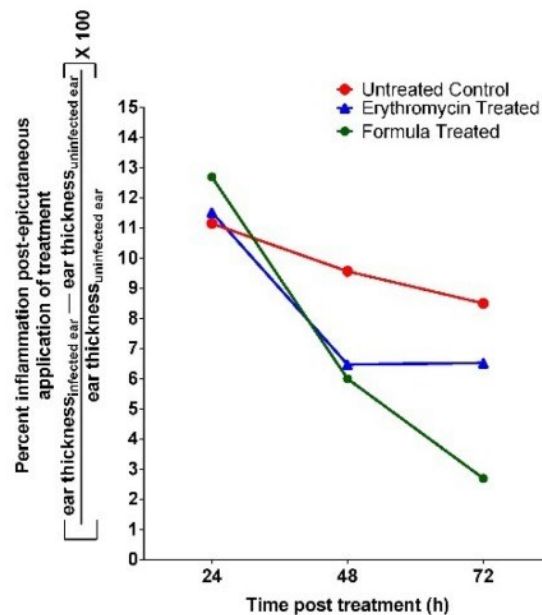


Figura 10: tasso di riduzione dello spessore dell'orecchio sinistro infettato da *C. acnes*³⁷

L'attività antimicrobica è stata valutata tramite la conta batterica. Mentre il gruppo di controllo non trattato ha mantenuto un numero di batteri pari a 5×10^5 CFU/mL, nel gruppo trattato con eritromicina c'è stata una riduzione a $3,5 \times 10^3$ CFU/mL e in quello a cui è stata applicata la nanoemulsione è scesa a $4,3 \times 10^1$ CFU/mL (Figura 22)³⁷.

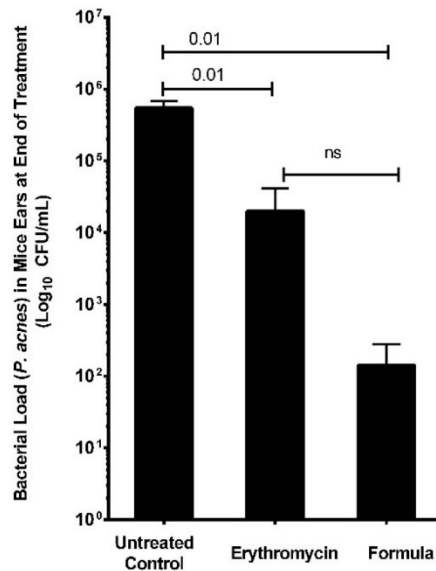


Figura 22: attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes* dell'eritromicina e della nanoemulsione dell'olio essenziale di origano³⁷

Per valutare gli effetti curativi della nanoemulsione di olio essenziale di origano i ricercatori sono ricorsi alla fotografia istopatologica e digitale. Da questo risulta che la nanoemulsione ha debellato il batterio *C. acnes* e ha guarito il tessuto auricolare dall'infiammazione, con risultati migliori rispetto a quelli ottenuti con l'eritromicina³⁷.

Infatti, nelle immagini istopatologiche del gruppo di topi non trattati e di quello in cui sono stati curati con l'eritromicina sono visibili delle cellule linfocitarie, cellule che si trovano in presenza di un'infezione batterica e che per eliminare il batterio causano infiammazione. Nel caso, invece, dell'orecchio sinistro del topo trattato con la nanoemulsione di olio essenziale di origano, il tessuto appare normale, senza alcuna reazione infiammatoria in atto³⁷.

Dunque, la nanoemulsione di olio essenziale di origano per i suoi effetti antinfiammatori e antimicrobici nei confronti di *C. acnes* potrebbe essere utilizzata come agente anti-acne, evitando così i problemi legati all'utilizzo di antibiotici come la resistenza e gli effetti collaterali, c'è però bisogno di ulteriori studi clinici.

6 TRATTAMENTI ALTERNATIVI

6.1 PROBIOTICI

I probiotici sono microrganismi vivi, sicuri per l'uomo, che esercitano effetti benefici sull'ospite se adeguatamente consumati³⁸. I ceppi probiotici più comunemente usati e meglio studiati fino ad oggi sono quelli dei generi *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*¹¹.

I probiotici hanno un grande potenziale nel trattamento dell'acne, sia diretto che indiretto. Gli effetti diretti vengono esercitati dai probiotici inibendo la crescita di *C. acnes* e diminuendo l'infiammazione, quelli indiretti riducendo gli effetti collaterali, in quanto meno aggressivi dei farmaci tradizionali principalmente utilizzati nella cura dell'acne vulgaris come i retinoidi, gli antibiotici, i contraccettivi orali³⁸.

Già nel 1930 i due dermatologi Stokes e Pillsbury, dopo aver formulato la teoria cervello-intestino-pelle, secondo cui cervello e intestino comunicano tra loro e una disbiosi a livello intestinale può influire sull'equilibrio del microbiota cutaneo, avevano proposto come possibili rimedi alla cura dell'acne l'assunzione di organismi acidofili e olio di fegato di merluzzo, ancora prima che venissero riconosciuti rispettivamente come probiotici e come fonte ricca di acidi grassi omega-3³⁹.

Dopo di loro, altri medici si sono interessati all'uso dei probiotici come terapia nelle malattie dermatologiche.

Nel 1961 è stato pubblicato il primo studio clinico sul potenziale effetto dei probiotici *Lactobacillus*. Il dottor Siver, un medico di un ospedale di Baltimora, ha preso in esame 300 pazienti presentanti acne, ai quali sono state somministrate delle compresse di Lactinex presenti in commercio, contenenti una miscela di due probiotici: *Lactobacillus acidophilus* e *Lactobacillus bulgaricus*. Il trattamento è proseguito per 8 giorni, poi è stato sospeso per 2 settimane e, successivamente, è stato ripetuto per altri 8 giorni. Da questo è risultato un miglioramento clinico

nell'80 % dei pazienti con acne, soprattutto in quelli con un'acne infiammatoria, senza però un confronto con un gruppo di controllo. Il dottor Siver è, dunque, arrivato alla conclusione che ci sono delle interazioni tra le manifestazioni cutanee dell'acne vulgaris e i processi metabolici del tratto gastrointestinale³⁸.

Qualche anno dopo, nel 1987, in Italia è stato condotto uno studio in cui 40 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi:

- 20 sono stati trattati con antibiotici orali
- 20, oltre agli antibiotici orali, hanno avuto la supplementazione di un integratore di 250 mg contenente due probiotici liofilizzati, ossia *L. acidophilus* e *Bifidobacterium bifidum*.

Nei 20 individui che hanno ricevuto l'integrazione dei probiotici si è registrata una migliore risposta clinica e i ricercatori hanno, anche, riferito una maggiore tolleranza nei confronti degli antibiotici³⁸.

In uno studio più recente, che risale al 2010, a 36 pazienti affetti da acne è stata somministrata una bevanda fermentata a base di *Lactobacillus*, alla quale è stata aggiunta anche lattoferrina, una proteina del latte con azione antinfiammatoria. Questa bevanda probiotica ha portato ad una riduzione nel numero totale delle lesioni e nella produzione di sebo in 12 settimane³⁸.

Sempre nel 2010 uno studio ha coinvolto 45 pazienti di età compresa tra i 18 e i 25 anni, per verificare l'efficacia di un probiotico contenente una combinazione di *L. acidophilus*, una sottospecie di *L. bulgaricus* e di *B. bifidum*. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi e a uno è stato somministrato solo il probiotico, a un altro solo l'antibiotico e all'altro sia il probiotico che l'antibiotico. I ricercatori sono arrivati alla conclusione che dopo 4 settimane il numero totale delle lesioni è diminuito significativamente in tutti gli individui, ma dopo 8 settimane i pazienti che hanno ricevuto sia il probiotico, che l'antibiotico presentavano il miglioramento più evidente e, inoltre, avevano tollerato meglio l'antibiotico, il quale nel gruppo dove è stato somministrato da solo aveva causato candidosi vaginale^{38,39}.

Oltre a studi clinici riguardanti probiotici da assumere per via orale, sono stati condotti anche diversi studi clinici sui probiotici topici, in quanto operare per tentare di mantenere il microbiota cutaneo in uno stato di eubiosi è fondamentale per far sì che svolga al meglio la sua funzione protettiva e per evitare l'insorgere di patologie cutanee³⁹.

Nel 2009 è stato condotto uno studio che ha preso in esame una lozione contenente come probiotico una batteriocina, che viene prodotta da *Enterococcus faecalis*. Questa lozione acquosa messa a confronto con la lozione priva del probiotico, utilizzata come placebo, ha dimostrato di avere una maggiore efficacia. Infatti, i soggetti che hanno applicato la lozione probiotica sulle aree interessate dall'acne, per due volte al giorno, hanno visto una significativa riduzione delle lesioni acneiche, grazie alla lozione che è stata in grado di inibire *C. acnes* e di ridurre la produzione di mediatori infiammatori rilasciati sotto stimolazione di *C. acnes*. Lo studio ha avuto una durata di 8 settimane e ha preso in considerazione 70 pazienti di età superiore a 12 anni e con un'acne da lieve a moderata; le valutazioni sono state effettuate dopo 2,4 e 8 settimane³⁸.

Un ulteriore studio risalente al 2012 ha esaminato l'applicazione topica di lozioni acquose contenenti come probiotico *Lactobacillus plantarum*, in concentrazione dell'1 % e del 5 %. I 10 volontari, con età compresa tra i 18 e i 50 anni, sono stati trattati con una delle due formulazioni una volta al giorno per 4 giorni. Mentre la lozione con una concentrazione del probiotico dell'1 % non ha portato miglioramenti significativi, quella con la concentrazione del 5 % ha prodotto una riduzione significativa delle lesioni lievi e dell'eritema³⁸.

Diversi studi in vitro, effettuati per comprendere il potenziale effetto dei probiotici nel trattamento dell'acne, hanno messo in luce come i probiotici siano in grado di secernere sostanze che inibiscono la crescita di *C. acnes*, ovvero le batteriocine, dei peptidi antimicrobici⁴¹. Inoltre, è stato visto come *Staphylococcus epidermidis*, presente nel normale microbiota cutaneo, sia in grado di produrre degli acidi grassi

a corta catena, in seguito alla fermentazione del glicerolo, che vanno ad inibire la crescita di *C. acnes*³⁸.

In una ricerca effettuata in laboratorio nel 2010 è stato scoperto che il probiotico *Lactobacillus paracasei* è in grado di ridurre l'infiammazione e di accelerare la rigenerazione e il recupero della funzione di barriera della cute³⁸. L'integrazione della barriera cutanea è benefica per i pazienti con acne perché calma l'irritazione causata da agenti topici¹¹.

I probiotici, inoltre, hanno proprietà immunomodulatorie. In vitro il ceppo K12 di *Streptococcus salivarius* ha dimostrato di essere in grado di inibire il rilascio della citochina proinfiammatoria IL-8 da parte dei cheratinociti¹¹; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* e *Lactobacillus reuteri* promuovono la produzione di citochine antinfiammatorie come IL-4 e IL-10³⁹.

Queste ricerche sull'utilizzo dei probiotici nel trattamento dell'acne suggeriscono che i probiotici portano ad un miglioramento delle condizioni cliniche, ma dovrebbero essere eseguiti ulteriori studi per identificare i meccanismi con i quali agiscono. Poiché il microbiota sia cutaneo, che intestinale di ogni persona sono complessi e individualizzati, uno degli obiettivi terapeutici del futuro sarà quello di sviluppare interventi sistemici e topici, basati su probiotici e prebiotici, su misura per ogni paziente¹¹.

6.2 PREBIOTICI

I prebiotici vengono definiti come "ingrediente alimentare non digeribile" e il loro scopo è quello di influenzare positivamente la salute della persona, stimolando la crescita o l'attività di una o più specie batteriche che vivono nell'intestino crasso³⁸.

Uno studio condotto tra gennaio 2020 e novembre 2021 in Bulgaria, a cui hanno partecipato 184 donne di età compresa tra i 25 e i 40 anni, ha valutato gli effetti che i prebiotici hanno nel trattamento dell'acne adulta. L'acne adulta è quell'acne

che si sviluppa o continua dopo i 25 anni di età e comporta lesioni infiammatorie nella regione inferiore del volto e macrocomedoni diffusi sul viso⁴⁰.

Sono stati messi a confronto l'efficacia di una crema contenente due molecole di retinoidi, combinate con estratto di radice di *Iris florentina* L. e con un complesso di tre oligopeptidi, applicata da sola due volte al giorno o con l'aggiunta di un integratore alimentare a base di una miscela di prebiotici, zinco, lattoferrina e niacinamide, da assumere una volta al giorno⁴⁰.

L'estratto di radice di *Iris florentina* è un composto vegetale ricco di polifenoli con proprietà idratanti, lenitive, astringenti, antinfiammatorie⁴⁰.

I prebiotici utilizzati sono i frutto-oligosaccaridi (FOS), brevi catene di molecole di fruttosio e i galatto-oligosaccaridi (GOS), corte catene di molecole di galattosio⁴⁰.

Le donne esaminate presentavano un'acne adulta da lieve a moderata e sono state suddivise in due gruppi⁴⁰:

- 123 sono state trattate solo con la crema
- 61 oltre ad aver applicato la crema hanno anche assunto l'integratore alimentare.

Il risultato dello studio è stato valutato osservando la differenza tra la conta delle lesioni totali, ossia la somma delle lesioni infiammatorie e delle lesioni non infiammatorie, al basale e a studio concluso⁴⁰.

Dopo 12 settimane di trattamento in entrambi i gruppi si è registrata una riduzione significativa nel numero delle lesioni; in particolare, nel gruppo a cui è stata applicata solo la crema c'è stato un calo del 54 % per le lesioni non infiammatorie, del 63 % per le lesioni infiammatorie e del 59 % per le lesioni totali, mentre nel gruppo a cui è stato somministrato anche l'integratore c'è stata una diminuzione del 55 % per le lesioni non infiammatorie, del 73 % per le lesioni infiammatorie e del 61 % per le lesioni totali⁴⁰.

Quindi, dopo 12 settimane di trattamento la riduzione delle lesioni è risultata essere maggiore nel gruppo che ha utilizzato la crema e ha assunto l'integratore a base di prebiotici, il quale offre un miglioramento clinico in termini di riduzione del numero delle lesioni acneiche e della gravità dell'acne⁴⁰.

6.3 POSTBIOTICI

I postbiotici sono sostanze prodotte e rilasciate dai micorganismi; includono ad esempio acidi grassi a corta catena, batteriocine, lisati cellulari e altri prodotti derivati dai probiotici³⁹.

I postbiotici portano, dunque, molteplici benefici per la salute degli esseri umani e possono essere utilizzati per via topica per mantenere il microbiota cutaneo sano.

Gli acidi grassi a corta catena hanno attività antinfiammatorie, antimicrobiche e mantengono integra la barriera cutanea; le batteriocine hanno azione antimicrobica.

Per quanto riguarda i lisati cellulari, uno studio ha indagato l'efficacia di una crema contenente il lisato ottenuto da *Lactobacillus plantarum* nel trattamento dell'acne vulgaris da lieve a moderata. Il lisato prima di essere inserito nella crema è stato studiato in vitro per verificarne l'attività nei confronti di *C. acnes*. Dall'esperimento in coltura è stato visto che *L. plantarum* è in grado di inibire la crescita di *C. acnes*, in quanto si è formato un alone di inibizione. Inoltre, prima di passare allo studio clinico, i ricercatori hanno valutato la sicurezza della crema contenente il lisato attraverso un test tossicologico condotto su conigli; il risultato è stato soddisfacente in quanto non si è verificato alcun effetto irritante sulla pelle della schiena degli animali⁴¹.

Un totale di 20 volontari di entrambi i sessi e di età compresa tra i 18 e i 25 anni, con acne da lieve a moderata, che appartengono, quindi, al secondo e al terzo grado della scala GEA, sono stati coinvolti nello studio tra aprile e luglio del 2021⁴¹.

La crema è stata applicata per due volte al giorno su fronte, guancia, naso e mascella dei pazienti. Durante il trattamento sono state fatte delle valutazioni cliniche a 1, 2, 3 e 4 settimane dall'inizio dell'uso della crema, per esaminare il numero delle lesioni acneiche, la produzione di sebo, il pH della superficie della pelle, lo stato di idratazione dello strato corneo, la perdita transepidermica di acqua⁴¹.

Per quanto riguarda la conta delle lesioni, il 78,6 % dei soggetti ha riportato una riduzione del 50 %⁴¹.

La produzione di sebo ha registrato un calo a ciascun controllo periodico; alla quarta settimana l'80 % degli individui ha raggiunto una diminuzione significativa nella secrezione di sebo, se confrontata a quella iniziale, prima di intraprendere la cura⁴¹.

Per pH della superficie cutanea non è stata osservata una differenza significativa rispetto al basale, tuttavia il 55 % delle persone ha mostrato una riduzione del pH⁴¹.

Riguardo lo stato di idratazione dello strato corneo, non c'è stato un aumento significativo nelle 4 settimane di cura⁴¹.

La perdita transepidermica di acqua, dato che esprime l'integrità cutanea, ha subito una riduzione significativa nelle settimane di trattamento; alla quarta settimana l'85 % dei pazienti ha mostrato una diminuzione, che è stata del 40 % per il 35,3 % di loro⁴¹.

Dunque, con questo studio è stata dimostrata l'efficacia che la crema contenente il postbiotico ha nella cura dell'acne vulgaris. Infatti, ha ridotto significativamente il numero totale delle lesioni, la secrezione di sebo e ha migliorato l'integrità della barriera cutanea⁴¹.

Questo studio ha coinvolto un piccolo numero di soggetti e la sua durata è stata breve, sarebbero quindi necessari ulteriori approfondimenti per comprovare i

risultati ottenuti e comprendere al meglio le potenzialità di questa crema anti-acne⁴¹.

7 CONCLUSIONI

Alla luce delle considerazioni riportate nell'elaborato, l'acne vulgaris è una patologia molto diffusa a livello mondiale ed il batterio principalmente coinvolto in questa malattia infiammatoria cronica dei follicoli pilosebacei è *C. acnes*, il più abbondante del genere *Cutibacterium*.

C. acnes è un batterio anaerobio che fa normalmente parte del microbiota cutaneo. È però costituito da più filotipi, alcuni dei quali sono caratteristici dell'acne, come il filotipo I e in particolare l'IA2 e l'IC.

Il microbiota cutaneo ha una forte relazione con il microbiota intestinale, che a sua volta è coinvolto in una comunicazione bidirezionale con il cervello. Già nel 1930 Stokes e Pillsbury, due dermatologi, avevano ipotizzato questa connessione tra cervello, intestino e pelle; la teoria da loro formulata, però, è stata presa seriamente in considerazione anni dopo quando si è cominciato a studiare gli effetti che gli stati emozionali possono avere sul microbiota cutaneo, passando attraverso l'intestino, organo vascolarizzato e ricco di neuroni, tanto da essergli stato attribuito il nome di "secondo cervello".

Dopo aver compreso la relazione tra microbiota intestinale e cervello, si può, dunque, comprendere come squilibri a livello psicologico possano essere alla base di uno stato di disbiosi del microbiota intestinale stesso. L'intestino, essendo a sua volta in grado di comunicare con la cute, interferisce con l'equilibrio del microbiota cutaneo, creando scompensi che sono alla base di patologie dermatologiche, tra cui l'acne.

Per la relazione che si instaura tra microbiota intestinale e cutaneo è facile comprendere come anche la dieta sia uno dei fattori maggiormente coinvolti nella comparsa delle lesioni acneiche. In particolare, diversi studi hanno dimostrato come la dieta occidentale, ricca di alimenti ad elevato indice glicemico, sia quella che porta i maggiori effetti negativi nell'acne, in quanto provoca un rilascio elevato

di insulina e crea degli scompensi nella proporzione tra acidi grassi essenziali omega 3 e omega 6.

Riguardo i trattamenti tradizionali usati nella cura dell'acne quelli maggiormente prescritti sono contraccettivi, retinoidi topici od orali, antibiotici topici od orali e agenti topici, tra cui cheratolitici, acidi alfa-idrossiacidi, acido azelaico e perossido di benzoile.

Negli ultimi anni, però, si sta sempre più studiando l'efficacia che i probiotici, i prebiotici e i postbiotici possono avere nel trattamento dell'acne; questi sembrerebbero essere delle ottime alternative ai tradizionali farmaci antibiotici in quanto eviterebbero il fenomeno della resistenza, caratteristica che i batteri stanno sempre più sviluppando nei confronti degli antibiotici stessi, facendo venire meno il loro effetto benefico. Inoltre, andrebbero a ridurre gli effetti collaterali dati dagli antibiotici; alcuni studi, dove l'assunzione dell'antibiotico è stata associata a quella di un probiotico, hanno riportato una maggiore tolleranza al farmaco.

Probiotici, prebiotici e postbiotici si sono rivelati essere efficaci nella cura dell'acne, infatti, diverse ricerche hanno dimostrato una significativa riduzione delle lesioni acneiche nelle valutazioni eseguite prima dell'inizio della terapia e quelle effettuate al termine del trattamento, sia che venissero utilizzati da soli, sia insieme al farmaco.

Gli estratti vegetali, inoltre, sembrerebbero essere un'altra efficace alternativa nella cura dell'acne vulgaris. L'estratto di tè verde e gli oli essenziali di tea tree e origano hanno dimostrato di possedere attività antimicrobica nei confronti di *C. acnes* e antinfiammatoria.

Con questi trattamenti alternativi, che si stanno sempre più studiando soprattutto in questi ultimi anni, si presuppone che la terapia futura dell'acne vulgaris probabilmente non sarà la stessa di adesso, ci sarà un'evoluzione che porterà ad un uso minore di sostanze antibiotiche.

Inoltre, poiché il microbiota cutaneo e intestinale sono diversi da individuo a individuo, in futuro magari si svilupperanno delle terapie topiche o sistemiche adatte al singolo soggetto, a base di probiotici, prebiotici e postbiotici.

8 BIBLIOGRAFIA

- 1 Federman DG, Kirsner RS. Acne vulgaris: pathogenesis and therapeutic approach. *Am J Manag Care*. 2000 Jan;6(1):78-87; quiz 88-9. PMID: 11009749.
- 2 Napolitano M, Ruggiero G, Monfrecola G, Megna M. Acne prevalence in 9 to 14-year-old old patients attending pediatric ambulatory clinics in Italy. *Int J Dermatol*. 2018 Nov;57(11):1320-1323. doi: 10.1111/ijd.14138. Epub 2018 Jul 5. PMID: 29974945.
- 3 Siddiqui R, Makhoul Z, Khan NA. The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris. *Folia Microbiol (Praha)*. 2022 Dec;67(6):825-835. doi: 10.1007/s12223-022-00982-5. Epub 2022 Jun 16. PMID: 35711021.
- 4 Cantatore-Francis JL, Glick SA. Childhood acne: evaluation and management. *Dermatol Ther*. 2006 Jul-Aug;19(4):202-9. doi: 10.1111/j.1529-8019.2006.00076.x. PMID: 17004996.
- 5 Park SY, Kwon HH, Min S, Yoon JY, Suh DH. Epidemiology and risk factors of childhood acne in Korea: a cross-sectional community based study. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Dec;40(8):844-50. doi: 10.1111/ced.12686. Epub 2015 May 25. PMID: 26011595.
- 6 Yang YC, Cheng YW, Lai CS, Chen W. Prevalence of childhood acne, ephelides, warts, atopic dermatitis, psoriasis, alopecia areata and keloid in Kaohsiung County, Taiwan: a community-based clinical survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007 May;21(5):643-9. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.02036.x. PMID: 17447978.
- 7 Shamloul G, Khachemoune A. An updated review of the sebaceous gland and its role in health and diseases Part 1: Embryology, evolution, structure, and function of sebaceous glands. *Dermatol Ther*. 2021 Jan;34(1):e14695. doi: 10.1111/dth.14695. Epub 2021 Jan 1. PMID: 33354858.
- 8 Zouboulis CC, Picardo M, Ju Q, Kurokawa I, Törőcsik D, Bíró T, Schneider MR. Beyond acne: Current aspects of sebaceous gland biology and function. *Rev*

- Endocr Metab Disord. 2016 Sep;17(3):319-334. doi: 10.1007/s11154-016-9389-5. PMID: 27726049.
- 9** Martel JL, Miao JH, Badri T. Anatomy, Hair Follicle. 2022 Oct 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29261946.
- 10** Cong TX, Hao D, Wen X, Li XH, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents. Arch Dermatol Res. 2019 Jul;311(5):337-349. doi: 10.1007/s00403-019-01908-x. Epub 2019 Mar 11. PMID: 30859308.
- 11** Lee YB, Byun EJ, Kim HS. Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. J Clin Med. 2019 Jul 7;8(7):987. doi: 10.3390/jcm8070987. PMID: 31284694; PMCID: PMC6678709.
- 12** Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. Clin Dermatol. 2004 Sep-Oct;22(5):380-4. doi: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.006. PMID: 15556722.
- 13** Dekio I, Asahina A, Shah HN. Unravelling the eco-specificity and pathophysiological properties of Cutibacterium species in the light of recent taxonomic changes. Anaerobe. 2021 Oct;71:102411. doi: 10.1016/j.anaerobe.2021.102411. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34265438.
- 14** Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2018 Jun;32 Suppl 2:5-14. doi: 10.1111/jdv.15043. PMID: 29894579.
- 15** Dekio I, McDowell A, Sakamoto M, Tomida S, Ohkuma M. Proposal of new combination, Cutibacterium acnes subsp. elongatum comb. nov., and emended descriptions of the genus Cutibacterium, Cutibacterium acnes subsp. acnes and Cutibacterium acnes subsp. defendens. Int J Syst Evol Microbiol. 2019 Apr;69(4):1087-1092. doi: 10.1099/ijsem.0.003274. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30762517.
- 16** Whiteside JA, Voss JG. Incidence and lipolytic activity of Propionibacterium acnes (Corynebacterium acnes group I) and P. granulosum (C. acnes group

- II) in acne and in normal skin. *J Invest Dermatol.* 1973 Feb;60(2):94-7. doi: 10.1111/1523-1747.ep12724177. PMID: 4266325.
- 17** Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1975 Oct;65(4):382-4. doi: 10.1111/1523-1747.ep12607634. PMID: 126263.
- 18** Williamson P, Kligman AM. A new method for the quantitative investigation of cutaneous bacteria. *J Invest Dermatol.* 1965 Dec;45(6):498-503. doi: 10.1038/jid.1965.164. PMID: 5321315.
- 19** Firlej E, Kowalska W, Szymaszek K, Roliński J, Bartosińska J. The Role of Skin Immune System in Acne. *J Clin Med.* 2022 Mar 13;11(6):1579. doi: 10.3390/jcm11061579. PMID: 35329904; PMCID: PMC8949596.
- 20** Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang CM. The Anti-Inflammatory Activities of Propionibacterium acnes CAMP Factor-Targeted Acne Vaccines. *J Invest Dermatol.* 2018 Nov;138(11):2355-2364. doi: 10.1016/j.jid.2018.05.032. Epub 2018 Jun 30. PMID: 29964032.
- 21** Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science.* 2022 May 27;376(6596):940-945. doi: 10.1126/science.abo0693. Epub 2022 May 26. PMID: 35617415.
- 22** Schommer NN, Gallo RL. Structure and function of the human skin microbiome. *Trends Microbiol.* 2013 Dec;21(12):660-8. doi: 10.1016/j.tim.2013.10.001. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24238601; PMCID: PMC4744460.
- 23** Pignatti Marco, Lodi Laura. *Intestino e salute della pelle.* 2019.
- 24** Yang Y, Qu L, Mijakovic I, Wei Y. Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases. *Microb Cell Fact.* 2022 Aug 29;21(1):176. doi: 10.1186/s12934-022-01901-6. PMID: 36038876; PMCID: PMC9422115.
- 25** Milani C, Duranti S, Bottacini F, Casey E, Turrone F, Mahony J, Belzer C, Delgado Palacio S, Arboleya Montes S, Mancabelli L, Lugli GA, Rodriguez JM, Bode L, de Vos W, Gueimonde M, Margolles A, van Sinderen D, Ventura

- M. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2017 Nov 8;81(4):e00036-17. doi: 10.1128/MMBR.00036-17. PMID: 29118049; PMCID: PMC5706746.
- 26** Capurso L. Il microbiota intestinale [First part: the intestinal microbiota]. *Recenti Prog Med.* 2016 Jun;107(6):257-66. Italian. doi: 10.1701/2296.24680. PMID: 27362717.
- 27** Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Feb;76(3):473-493. doi: 10.1007/s00018-018-2943-4. Epub 2018 Oct 13. PMID: 30317530.
- 28** Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015 Aug 7;21(29):8787-803. doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787. PMID: 26269668; PMCID: PMC4528021.
- 29** Senghor B, Sokhna C, Ruimy R, & Lagier J. Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal.* 2018.
- 30** Bowe W, Patel NB, Logan AC. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis: from anecdote to translational medicine. *Benef Microbes.* 2014 Jun 1;5(2):185-99. doi: 10.3920/BM2012.0060. PMID: 23886975.
- 31** Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002 Dec;138(12):1584-90. doi: 10.1001/archderm.138.12.1584. PMID: 12472346.
- 32** LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, Zaenglein AL. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Aug;75(2):318-22. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.030. Epub 2016 May 27. PMID: 27241803.
- 33** Dall'Oglio F, Nasca MR, Fiorentini F, Micali G. Diet and acne: review of the evidence from 2009 to 2020. *Int J Dermatol.* 2021 Jun;60(6):672-685. doi: 10.1111/ijd.15390. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33462816.

- 34** Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 2020 May;145(Suppl 2):S225-S230. doi: 10.1542/peds.2019-2056L. PMID: 32358215.
- 35** Hammer KA. Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action. *Int J Antimicrob Agents*. 2015 Feb;45(2):106-10. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.011. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25465857.
- 36** Saric S, Notay M, Sivamani RK. Green Tea and Other Tea Polyphenols: Effects on Sebum Production and Acne Vulgaris. *Antioxidants (Basel)*. 2016 Dec 29;6(1):2. doi: 10.3390/antiox6010002. PMID: 28036057; PMCID: PMC5384166.
- 37** Taleb MH, Abdeltawab NF, Shamma RN, Abdelgayed SS, Mohamed SS, Farag MA, Ramadan MA. *Origanum vulgare* L. Essential Oil as a Potential Anti-Acne Topical Nanoemulsion-In Vitro and In Vivo Study. *Molecules*. 2018 Aug 28;23(9):2164. doi: 10.3390/molecules23092164. PMID: 30154336; PMCID: PMC6225355.
- 38** Goodarzi A, Mozafarpour S, Bodaghabadi M, Mohamadi M. The potential of probiotics for treating acne vulgaris: A review of literature on acne and microbiota. *Dermatol Ther*. 2020 May;33(3):e13279. doi: 10.1111/dth.13279. Epub 2020 Apr 7. PMID: 32266790.
- 39** M. Pignatti. Acne, non tutti i batteri vengono per nuocere!. 2019.
- 40** Kazandjieva J, Dimitrova J, Sankeva M, Yankov D, Bocheva V, Kircheva K, Gincheva V, Gospodinova K, Andasorova R, Milanova M, Jeleva D, Zlateva P, Vasileva I, Yankova R, Gotseva S, Dakova T, Zografova E, Marina S, Kateva M, Broshtilova V, Todeva V, Tsankov N, Mitova Z, Boyanova N, Milani M. Efficacy of a retinoid complex plus anti-inflammatory component cream alone or in combination with prebiotic food supplement in adult acne: A randomized, assessor-blinded, parallel-group, multicenter trial on 184 women. *J Cosmet Dermatol*. 2022 Nov;21(11):5716-5722. doi: 10.1111/jocd.15074. Epub 2022 May 23. PMID: 35545875.

- 41** Cui H, Feng C, Guo C, Duan Z. Development of Novel Topical Anti-Acne Cream Containing Postbiotics for Mild-to-Moderate Acne: An Observational Study to Evaluate Its Efficacy. *Indian J Dermatol.* 2022 Nov-Dec;67(6):667-673. doi: 10.4103/ijd.ijd_655_22. PMID: 36998852; PMCID: PMC10043651.