

SCRIPTA

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Anno 16 - N. 1/2013

medica

SPECIALE
PROTEZIONE
SOLARE 2013

SCRIPTA
MANENT
EDIZIONI

SUNLEÿA

La coppia ideale dell'anti-età al sole



SUNLEÿA SPF 15

Un complesso filtrante UVA-UVB perfettamente proporzionato per proteggere viso, collo e décolleté senza impedire l'abbronzatura.

Un'associazione esclusiva di attivi anti-età che aiutano a prevenire i segni del foto-invecchiamento quali rughe, macchie, disidratazione, perdita di tonicità. Inoltre, attivi che proteggono il DNA cellulare e anti-radicali. In continuità con Sunleÿa SPF 15, 12 trattamenti solari su misura viso e corpo.

SUNLEÿA APRÈS-SOLEIL

Per contrastare i radicali liberi accumulati durante l'esposizione e preparare la pelle ad affrontare lo stress causato dai raggi UV del giorno successivo.

NUOVO: Super Stick Solaire SPF 30, alta protezione per le zone sensibili. Incolore o teinté.

sisley
PARIS

Evitare l'esposizione nelle ore di massima intensità.
Non esporre neonati e bambini ai raggi diretti del sole.

www.sisley-paris.it

SCRIPTA medica

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE



Antonio Di Maio

Speciale fotoprotezione: 5 anni di impegno!

Carissimi lettori,
anche questo anno è arrivata, finalmente, l'estate.
Dopo tanta pioggia: cielo azzurro e sole. Sole, che speriamo, sia anche luce e calore di speranza, in questo "grigiore", apparentemente senza fine, rappresentato da questa crisi economica, sociale e di anima (intesa come coscienza

e altruismo). Si apre una nuova stagione che deve, assolutamente, portarci speranza e buon umore! Il sole è definito, in astronomia, una "stella nana". Le sue dimensioni, apparentemente notevoli rispetto alle altre stelle visibili, sono dovute alla maggior vicinanza al nostro pianeta. Il sole è vita, ma bisogna essere attenti e prevenire i danni causati dalla non corretta esposizione e protezione solare. Dal 2009 Scripta Medica pubblica uno speciale sulla fotoprotezione che vuole essere un momento di riflessione e attenzione su tutte le novità in questo campo. Trasparenza, professionalità e verità.

Lontani dalle falsità del tipo:

"Se all'inizio la pelle si scotta la protezione solare diventa inutile perché ormai non vi sono più rischi".

"Un solare a protezione molto alta non fa abbronzare".

"L'unica finalità di un prodotto solare è evitare le scottature".

"L'esposizione a una lampada UVA aiuta la pelle a "prepararsi" al Sole".

"L'eritema è lo "scotto" che tutti devono pagare per abbronzarsi" e via di questo passo.

Il successo ottenuto in questi 5 anni ci stimola a continuare su questa strada.

Un sentito grazie all'impegno dei medici che hanno collaborato alla stesura degli articoli e alle aziende del settore che credono che iniziative come queste siano meritevoli di continuità. Per la prima volta, pubblicheremo questo speciale di Scripta Medica anche sull'App "Dermatology Planet" (download su iTunes® App Store) per dare la massima visibilità al problema della protezione solare.

Un passo importante per rendere l'informazione fruibile a tutti e gratuitamente.

A voi, nostri lettori, l'assicurazione di fornirvi sempre informazioni controllate e di essere disponibili a qualsiasi critica costruttiva.

Buon sole a tutti!!!



SISTEMA FILTRANTE
AD AMPIO SPETTRO

UVB - UVA

COMPLESSO
VITAMINICO E VEGETALE
AZIONE LENITIVA

PRO-DNA COMPLEX®

AZIONE PROTETTIVA,
ANTIOSSIDANTE



Direttore Responsabile *Pietro Cazzola*

Direttore Generale *Armando Mazzù*

Managing Editor *Antonio Di Maio*

Redazione e Amministrazione
Scripta Manent s.n.c.
Via Bassini, 41 - 20133 Milano
Tel. 0270608091 - 0270608060
Fax 0270606917
E-mail: scriman@tin.it
Web site: www.salutepertutti.it

Consulenza Amministrativa
Cristina Brambilla

Progetto Grafico
MICS - Milano

Consulenza Grafica
Piero Merlini

Impaginazione
Stefania Cacciaglia

Registrazione
Tribunale di Milano n. 383
del 28/05/1998
Iscrizione al Registro Nazionale
della Stampa n.10.000

Stampa
Grafiche Cisalpina
San Giuliano Milanese (MI)

EDIZIONI SCRIPTA MANENT
pubblica inoltre:

ARCHIVIO ITALIANO
DI UROLOGIA E ANDROLOGIA

RIVISTA ITALIANA DI MEDICINA
DELL'ADOLESCENZA

JOURNAL OF PLASTIC DERMATOLOGY

JOURNAL OF ECOLOGICAL DERMATOLOGY

UPDATE IN PLASTIC SURGERY

HUMAN TRICHOLOGY

EUROPEAN JOURNAL OF ACNE

A.N.E.S.
ASSOCIAZIONE NAZIONALE
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA


CONFINDUSTRIA



È vietata la riproduzione totale o parziale, con qualsiasi mezzo, di articoli, illustrazioni e fotografie pubblicati su Scripta MEDICA senza autorizzazione scritta dell'Editore.

L'Editore non risponde dell'opinione espressa dagli Autori degli articoli.

Diffusione gratuita. Ai sensi della legge 675/96 è possibile, in qualsiasi momento, opporsi all'invio della rivista comunicando per iscritto la propria decisione a: Edizioni Scripta Manent s.n.c. - Via Bassini, 41 - 20133 Milano

SCRIPTA

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

medica

Volume 16, n. 1, 2013

INDICE

pag. 5

Pigmentazione melanica: meccanismi cellulari e biomolecolari
Gabriella Fabbrocini, Claudio Marasca, Caterina Mazzella, Giuseppe Monfrecola

pag. 17

Vemurafenib: nuovo trattamento personalizzato del melanoma metastatico
Pietro Cazzola

pag. 25

Adolescenti e rischi della esposizione al sole: raccomandazioni per prevenire gli effetti negativi sulla cute
Vincenzo De Sanctis, Ermete Altieri, Alberto Marsciani, Lamberto Reggiani, Giuseppe Timoncini, Andrea Zucchini

pag. 33

Un nuovo fotochemioprotettore sistemico
Michele Pezza, Valentina Carlomagno

pag. 37

Novità sulla fotoprotezione dal 7° Incontro Nazionale ADOI-ISPLAD

pag. 40

Edizioni Scripta Manent: nuove tecnologie per l'informazione medico scientifica



pag. 41

Nuova linea FotoUltra di ISDIN: protezione per pelli altamente fotosensibili



RILASTIL®

LABORATORI MILANO

RILASTIL SUN SYSTEM

LA PROTEZIONE DERMATOLOGICA DI ULTIMA GENERAZIONE
PER TUTTE LE GENERAZIONI.

I raggi solari possono danneggiare irreparabilmente
il DNA cellulare. Prodotti in grado di contrastare le radiazioni
più pericolose ne prevengono i danni.

Rilastil Sun System con Pro-DNA Complex®, che sfrutta le tecnologie
più avanzate di protezione dermatologica UVB - (UVA), fornisce
ad adulti e bambini tutta la sicurezza di cui la pelle ha bisogno.

ECCELLENZA ITALIANA IN FARMACIA



Istituto Ganassini S.p.A. di Ricerche Biochimiche via Boncompagni 63 - 20139 Milano - www.rilastil.com

* Ognuno inferiore ad una parte per milione. Piccole quantità possono essere responsabili di sensibilizzazione cutanea.

** Di cui all'allegato III Regolamento CE 1223/2009



Pigmentazione melanica: meccanismi cellulari e biomolecolari

Gabriella Fabbrocini, Claudio Marasca, Caterina Mazzella,
Giuseppe Monfrecola

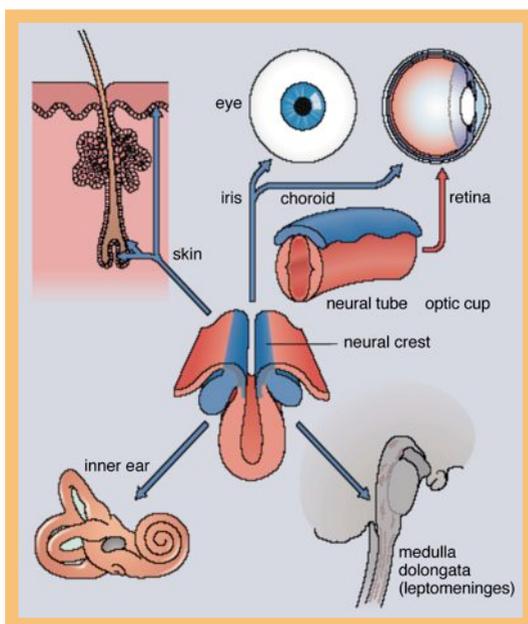
Il melanocita

Il melanoblasto, precursore del melanocita, appare, a partire dal secondo mese di vita embrionale, nella cresta neurale da cui migra in tutto il mesenchima.

I melanociti raggiungono siti specifici: epidermide, derma, follicoli piliferi, tratto uveale dell'occhio, stria vascolare, organo vestibolare, sacco endolinfatico dell'orecchio, e leptomeningi (Figura 1).

Figura 1.

La migrazione dei melanociti dalla cresta neurale.



Negli esseri umani, a livello del derma, questo processo ha luogo tra la decima e la dodicesima settimana di gestazione, mentre nell'epidermide si svolge circa due settimane più tardi. La sopravvivenza e la migrazione di queste cellule è fortemente dipendente dalle interazioni tra recettori specifici presenti sulla superficie delle cellule e i loro ligandi extracellulari. Ad esempio, lo "steel factor", noto come fattore di crescita dei mastociti, ligando di KIT o fattore delle cellule staminali (SCF), si lega al recettore KIT presente sui melanociti e sui melanoblasti, promuovendo la loro sopravvivenza e proliferazione.

Mutazioni nel gene KIT riducono la capacità del recettore KIT essere attivato dallo steel factor, causando nell'uomo piebaldismo (Figura 2).

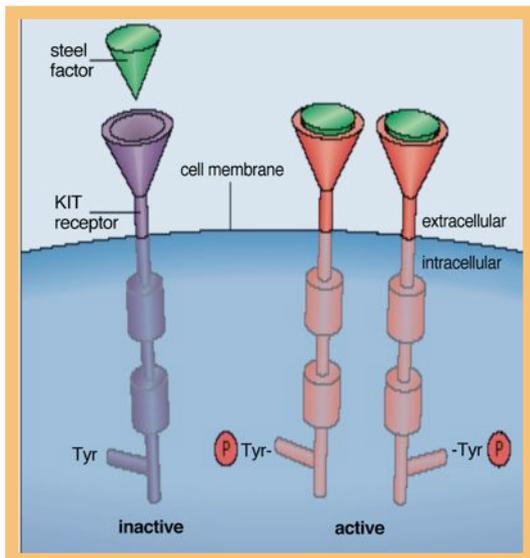
L'endotelina 3 (EDN3) è, invece, un fattore cruciale per lo sviluppo delle cellule derivate dalla cresta neurale. Esistono tre tipi di endoteline, EDN1, EDN2 e EDN3 (composte da 21 aminoacidi e dotate di attività vasoattiva) capaci di legarsi a recettori accoppiati a una proteina-G: il recettore dell'endotelina A (EDNRA) e della endotelina B (EDNRB). Il complesso endotelina 3-EDNRB favorisce lo sviluppo di due linee cellulari derivate dalla cresta neurale: i melanociti e le cellule nervose enteriche. Le mutazioni nel gene della EDN3 o dell'EDNRB causano la sindrome di Waardenburg con megacolon congenito.

Una volta che i melanoblasti hanno raggiunto la loro destinazione finale, si differenziano in melanociti che già durante il sesto mese di vita fetale si localizzano nella giunzione dermo-epidermica.

I melanociti sono stati evidenziati nell'epidermide fetale già dal cinquantesimo giorno di gestazione.

Figura 2.

Il legame dello steel factor con il recettore KIT dei melanociti.



I melanociti dermici diminuiscono di numero durante la gravidanza, fino a scomparire al momento della nascita; ciò a differenza dei melanociti epidermici che iniziano a produrre melanosomi, organelli membranosi ellittici in cui si verifica la sintesi della melanina. I melanosomi possono essere visualizzati tramite microscopia elettronica già nel corso del quarto mese di gestazione.

La melanogenesi

I melanosomi sono tipicamente suddivisi in quattro stadi maturativi (I-IV) caratterizzati da differenze nella struttura, quantità, qualità e distribuzione della melanina prodotta (1). I melanosomi sono assemblati nella regione perinucleare, vicina all'apparato di Golgi, dove essi ricevono tutte le proteine enzimatiche e strutturali necessarie alla melanogenesi (Figura 3).

Nella fase I i melanosomi appaiono come vacuoli sferici, privi di tirosinasi, il principale enzima coinvolto nella melanogenesi, e senza componenti strutturali interne. Successivamente la formazione di PMEL7, proteina strutturale essenziale per i melanosomi, conduce allo stadio II, in cui vi è espres-

sione della tirosinasi e un minimo deposito di melanina.

La fase III è lo stadio in cui si realizza la sintesi di melanina che viene uniformemente rilasciata nelle fibrille interne. L'ultima fase (IV) è rappresentata dalla presenza di melanosomi di forma ellittica o ellissoidale, elettro-densi a causa della completa melanizzazione, e con ridotta attività tirosinasi.

Le fasi di sviluppo descritte si riferiscono principalmente agli eumelanosomi contenenti un pigmento nero-marrone noto come eumelanina, tuttavia un processo simile avviene per la formazione di feomelanosomi che contengono un pigmento giallo-rosso denominato feomelanina.

In sintesi, per i diversi tipi di melanina sono richiesti tre enzimi fondamentali contenuti nei melanosomi: la tirosinasi (TYR), la proteina associata alla tirosinasi (TYRP1) e la DOPAcromotautomerasi (DCT). TYR, TYRP1 e DCT hanno molte caratteristiche strutturali simili e sono utili marcatori della differenziazione (2). Se TYR è responsabile della fase iniziale della melanogenesi, TYRP1 e DCT sono coinvolte nei cambiamenti relativi ai diversi tipi di melanina.

La TYR catalizza l'idrossilazione della tirosina a beta-3,4-diidrossifenilalanina (DOPA) e la successiva ossidazione della DOPA a DOPAc-

Figura 3.

Il legame dello steel factor con il recettore KIT dei melanociti.

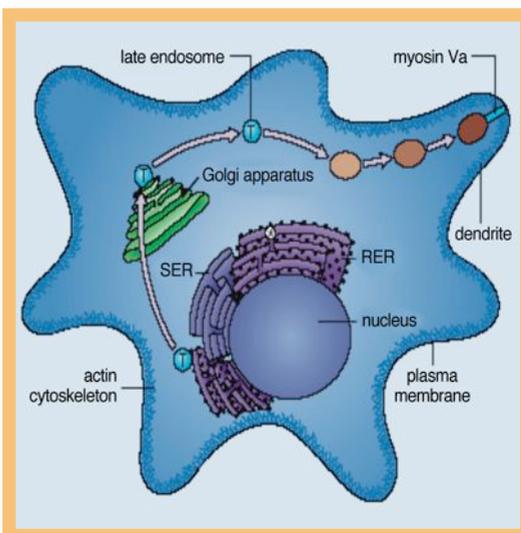
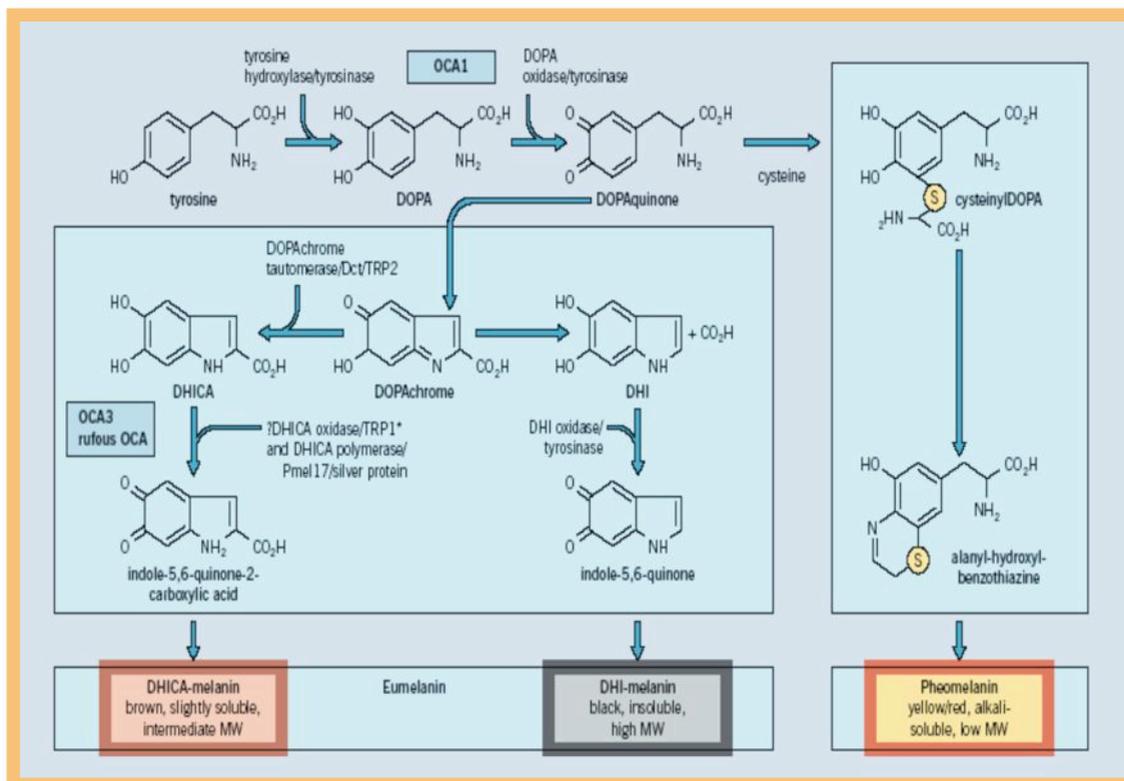




Figura 4.
Le vie delle biosintesi delle melanine.



none. Nei melanociti responsabili della sintesi di eumelanina, la maggior parte del DOPAcromone viene convertito in leucoDOPAcromo, che si ossida rapidamente in DOPAcromo per una reazione di scambio con lo stesso DOPAcinone redox.

Dal DOPAcinone, dopo diverse fasi di decarbossilazione, ossidazione e polimerizzazione, si forma il 5,6-diidrossiindolo (DHI). Dal DOPAcromo, in presenza di DCT, viene prodotto l'acido 5,6-diidrossiindolo-2-carbossilico (DHICA), e l'attività TYRP1 forma DHICA melanine. L'eumelanina è fondamentalmente composta da polimeri del DHI e del DHICA.

La sintesi di feomelanina comporta invece la formazione di coniugati della cisteinilDOPA dal DOPAcinone (Figura 4) (3).

La TYRP1 è anche importante per il corretto trasferimento della tirosinasi ai melanosomi (4), mentre la DCT sembra essere coinvolta nei processi di detossificazione che avvengono nei melanosomi (5).

Chimicamente l'eumelanina presenta solo

tracce di zolfo rispetto alla feomelanina in cui il contenuto zolfo è più alto, fino al 10-12%, e ciò è dovuto all'incorporazione della cisteina nei melanociti. Questa caratteristica riflette una differenza fondamentale: le eumelanine sono polimeri composti da 5,6-diidrossiindolo e da unità pirrolo carbossilico, mentre le feomelanine sono composte da unità di 1,4-benzodiazepina contenenti azoto e zolfo.

La molecola di melanina presente nei melanociti è eterogenea non solo nei differenti individui, ma anche nelle diverse regioni del corpo dello stesso individuo. Questa eterogeneità è fortemente regolata dall'espressione di geni che controllano l'attività e l'espressione di proteine dei melanosomi presenti nei melanociti.

È stato dimostrato che i melanociti con un più basso contenuto di melanina sintetizzano la TYR molto più lentamente e la degradano molto più rapidamente dei melanociti con un alto contenuto di melanina e di tirosinasi (6). In generale la pigmentazione più scura è ca-

ratterizzata da melanosomi di maggiori dimensioni (0,5 a 0,8 mm di diametro), di forma ellissoidale, e con melanina densa (fase IV) che non tende all'aggregazione, mentre la pigmentazione più chiara è caratterizzata da melanosomi più piccoli (0,3-0,5 millimetri di diametro) e con melanina meno densa (fase II e III) che tende a formare aggregati (7). Questa differenza nell'aspetto e nella distribuzione dei melanosomi è presente dalla nascita e non è influenzata da fattori ambientali esterni, come l'esposizione al sole. La pigmentazione della cute è, dunque, il risultato di due eventi importanti: la sintesi di melanina nei melanociti e il trasferimento mediante cellule dendritiche dei melanosomi nei cheratinociti circostanti attraverso "l'unità melanica epidermica". Attraverso questo sistema anatomico-funzionale ciascun melanocita è in contatto con circa 40 cheratinociti presenti nelle aree basali e soprabasali.

Pertanto, i cheratinociti acquisiscono i granuli di pigmento dai melanociti attraverso un processo di fagocitosi di porzioni dendritiche melanocitarie. I meccanismi cellulari e molecolari coinvolti nel trasferimento dei melanosomi ai cheratinociti non sono ancora ben noti, ma di recente è stato dimostrato che il recettore attivato dalla proteasi (PAR-2), espresso sui cheratinociti, ma non sui melanociti, è coinvolto nei meccanismi di trasferimento dei melanosomi nei cheratinociti, svolgendo così un importante ruolo nella regolazione della pigmentazione della cute (8).

Nel 1994 *Herlyn* e *Shih* dimostrarono, utilizzando colture tridimensionali di cheratinociti-melanociti, che il passaggio del pigmento tra i melanociti e i cheratinociti avviene attraverso l'incorporazione di frammenti dendritici, assumendo che vari fattori, prodotti dai cheratinociti, regolerebbero questo processo (9). I PARS sono recettori con sette domini transmembrana, accoppiati a una proteina G, che sono espressi su molte cellule e tessuti. Essi sono coinvolti nei meccanismi di crescita, di sviluppo, di regolazione della risposta infiammatoria nella trasformazione maligna e nella regolazione del tono vascolare.

L'azione dei PAR-2 è di indurre i cheratinociti a ingerire i melanosomi; infatti l'inibizione dei PAR-2 mediante bloccanti della serina-proteasi riduce il trasferimento di pigmento con conseguente depigmentazione.

È stato dimostrato che quando i recettori PAR sono attivati dalla tripsina, una serin-

proteasi, compare una pigmentazione che sembra riprodurre la pigmentazione indotta dalle UVB.

Pertanto il trattamento con inibitori della tripsina determina una completa inibizione della pigmentazione dopo esposizione a UVB. Queste considerazioni suggeriscono la possibilità di nuovi approcci terapeutici nel trattamento di alcune alterazioni della pigmentazione.

È probabile che l'esposizione alle UVB possa facilitare la secrezione di proteinasi che agiscono sul recettore PAR-2 localizzato su cheratinociti.

La conseguente attivazione del PAR-2 stimola i cheratinociti, attraverso modificazioni del citoscheletro, a inglobare porzioni dendritiche dei melanociti (10).

Studi recenti hanno dimostrato che la fagocitosi, innescata dall'attivazione dei PAR-2, avviene tramite una serie di proteine, appartenenti alla famiglia Rho, in particolare le proteine Rac e Rho, che legano la guanosina-trifosfato (GTP) (11).

Simili ad altre proteine GTPasi, le proteine Rho possono passare da forme GDP-binding inattive a una forma GTP-binding attiva. Questo processo è controllato da proteine regolatrici come le GEF (*guanine nucleotide exchange factors*) e le GAP (*GTPase activating proteins*) (Figura 5).

La forma attiva della Rho può quindi innescare vari effettori, tre dei quali sono responsabili del processo di estensione dendritica e del trasferimento dei melanosomi: Cdc42, Rac1 e RhoA (12) (Figura 6).

La RhoA stimola la formazione delle fibre di stress, costituite da fasci di filamenti contrattili di actina e miosina II che terminano a livello della membrana plasmatica dove sono localizzati gruppi di proteine di adesione transmembrana (integrine) (13).

La Rac1 media, invece, la formazione di lamellipodi, cioè sporgenze sottili sul bordo di una cellula mobile, che contengono fasci di actina con numerosi rami collaterali che permettono l'allungamento cellulare (14).

La Cdc42 media la formazione di filopodi, cioè processi cellulari transitori, lunghi e sottili, contenenti filamenti di actina, che protrudono dal fronte di progressione delle cellule migranti (15).

Busca et al. hanno dimostrato che le sostanze che aumentano il cAMP intracellulare, come la forskolina, stimolano la formazione di



Figura 5.

Le proteine Rho possono passare da una forma GDP-binding inattiva a una forma GTP-binding attiva. Questo processo è controllato da proteine regolatrici come le GEF (guanine nucleotide exchange factors) e le GAP (GTPase activating proteins).

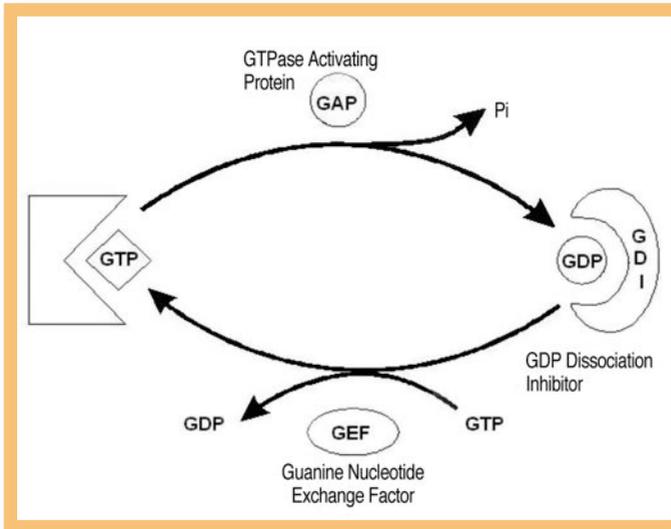
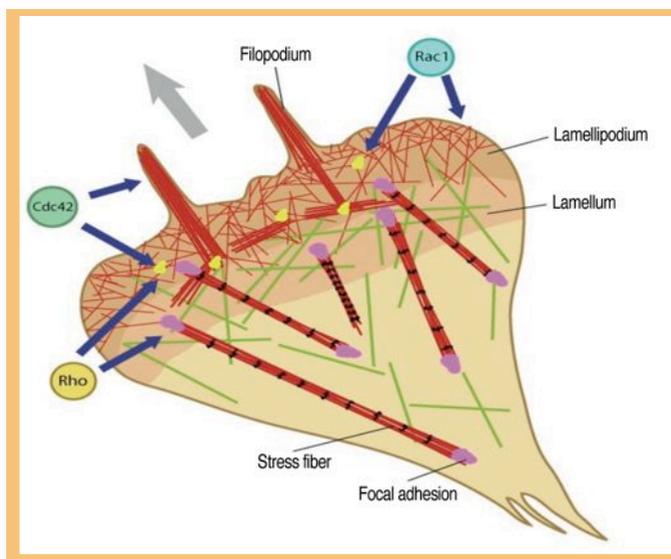


Figura 6.

Le diverse attività delle proteine Rho. Cdc42 media la formazione di filopodi; Rac1 stimola la formazione di lamellipodi, RhoA promuove la formazione di fibre di stress.



dendriti nei melanociti umani e murini (16).

I processi mediati dal cAMP inibiscono, tuttavia, l'espressione della Rho attraverso la fosforilazione e l'inibizione di differenti meccanismi che coinvolgono la GDP.

Studi effettuati da Glynis Scott hanno, per contro, mostrato che la microiniezione di Rac nei melanociti umani induce una più elevata dendricità attraverso la formazione di lamellipodi.

Questi dati permettono di affermare che tutte quelle sostanze che aumentano l'AMPC intracellulare, come l'MSH e la PGE₂, incrementano la dendricità dei melanociti attraverso l'inibizione della Rho (17).

In uno studio del 2006, Glynis et al. hanno sottolineato che in colture di melanociti umani, utilizzando una forma ricombinante della fosfolipasi A2 (sPLA2-X), è possibile aumentare la dendricità e l'attività della tirosinasi dei melanociti attraverso l'azione della lisofosfatidilcolina (LPC). Indagini biologiche hanno dimostrato la presenza sulle membrane dei melanociti di recettori della fosfolipasi A2 (PLA2R) e dell'LPC (G2A e GPR119) (18).

Le cellule neuronali stabiliscono, con i loro dendriti, collegamenti sinaptici con le cellule bersaglio simili a quelli che si verificano tra i melanociti e i cheratinociti.

Questo aspetto può suggerire che le proteine neuronali coinvolte nel movimento assonale potrebbero anche influenzare la dendricità melanocitaria.

Le semaforine sono, infatti, una classe di proteine coinvolte in vari processi biologici: originariamente descritte nel cervello e nel midollo spinale, sono oggi ampiamente espresse in vari tessuti e possiedono differenti funzioni compresa la modulazione del sistema immunitario, il rimodellamento osseo e la resistenza farmacologica. Le semaforine sono divise in otto sottofamiglie e si legano ai recettori appartenenti alla famiglia della plexina e a

co-recettori chiamati neurofiline. La semaforina 7a (sema7a), a differenza di altre semaforine, non si lega alle neurofiline 1 e 2, ma al recettore plexina C1 e a un recettore dell'integrina beta1. Studi hanno dimostrato che la sema7a è espressa sia dai cheratinociti che dai fibroblasti mentre il recettore plexin C1 e il recettore dell'integrina beta1 sono espressi solo sui melanociti.

Il legame di sema7a con plexin C1 inibisce la dendricità melanocitaria, mentre il legame con l'integrina beta1 l'aumenta (19).

L'unità melanica epidermica

Le variazioni del colore della pelle tra i vari gruppi etnici sono principalmente determinate dal numero di melanosomi, dalla melanina contenuta nel loro interno e dalla loro distribuzione nei cheratinociti circostanti attraverso l'unità melanica epidermica. Una volta nei cheratinociti, i granuli di melanina sono posizionati come una cupola sopra il nucleo in modo da assorbire i raggi UV prima che raggiungano il nucleo e causino danni al DNA (15).

L'unità di melanocita-cheratinocita risponde rapidamente a numerosi stimoli attraverso un meccanismo di comunicazione paracrina/autocrino, influenzando in questo modo l'attività di vari enzimi coinvolti nella melanogenesi. Questi stimoli comprendono l'MSH, l'ACTH, il *nerve growth factor* (NGF), lo *steel-factor*, il *basic fibroblast growth factor* (bFGF), l'endotelina-1 (ET-1), le radiazioni ultraviolette, il *leukemia inhibitory factor* (LIF) e l'*hepatocyte growth factor* (HGF) (20). Oltre ai cheratinociti, anche i fibroblasti e le altre cellule presenti nella pelle, che secernono citochine, fattori di crescita e mediatori infiammatori, possono stimolare la produzione di melanina e il suo trasferimento nei cheratinociti circostanti.

Il MSH appartiene a una famiglia di ormoni peptidici, come l'ACTH, o ormone adrenocorticotropo, il LH o α -lipotropina, le endorfine, l'encefalina derivata dalla pro-opiomelanocortina (POMC) (Figura 7). Sono note tre for-

me di MSH, alfa, beta e gamma, ma nell'uomo l'alfa-MSH è la forma più attiva biologicamente. Sebbene l'MSH sia classicamente associato al processo di pigmentazione, esso possiede una vasta gamma di proprietà, tra cui la soppressione dell'infiammazione e la regolazione del peso corporeo.

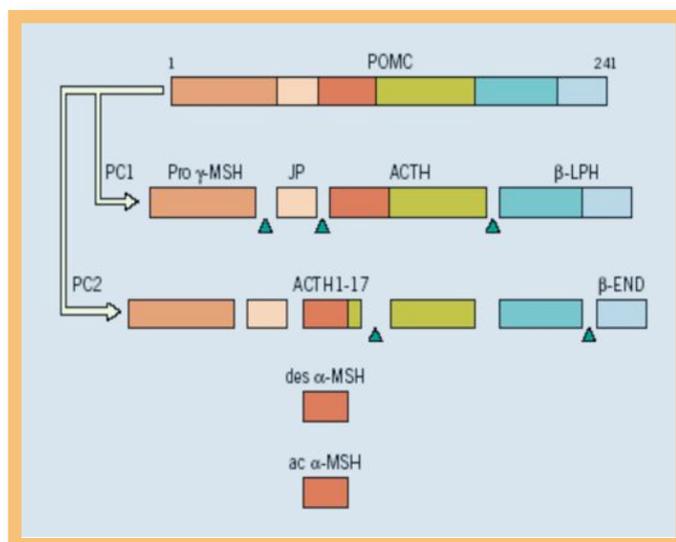
I cheratinociti sono una delle principali fonti di alfa-MSH, sebbene anche le cellule di Langerhans e i melanociti possano produrlo (21). Questa molecola si lega a recettori transmembrana della melanocortina (MCR-1) presenti su melanociti, monociti, cellule endoteliali e cheratinociti. L'MCR1 è fondamentale per l'omeostasi melanogenica: si tratta di un recettore con sette domini transmembrana, accoppiato ad un G-proteina costituita di 317 amminoacidi di cui si riconoscono trenta varianti alleliche (22).

Le mutazioni di questo recettore possono determinare lo switch a feomelanina, che porta alla formazione di un fenotipo caratterizzato da capelli rossi, lentiggini, pelle chiara e impossibilità ad abbronzarsi (23).

Nonostante la dimostrata correlazione fra le mutazioni nel gene MSH e il fenotipo chiaro, altri fattori sono coinvolti nel controllo della pigmentazione cutanea. Si possono trovare

Figura 7.

Produzione di ACTH, β -endorfina e MSH dalla proopiomelanocortina (POMC). PC1 e 2 sono convertasi che favoriscono la formazione dei prodotti della POMC.





persone con la pelle chiara, ma capelli scuri. Il legame di alfa MSH al suo recettore MC1R provoca l'attivazione dell'adenilato ciclasi, tramite una proteina G, con aumento dei livelli di cAMP; il cAMP esercita i suoi effetti attraverso la proteina chinasi A (PKA), che fosforila e attiva la proteina legante l'elemento reattivo al cAMP (CREB) che si lega, quindi, all'elemento reattivo situato nel promotore del gene M associato alla microftalmia (MITF). L'aumentata espressione di MITF-M induce l'up-regolazione di enzimi essenziali per la melanogenesi come TYR, TYRP1 e DCT (24) (Figura 8). L'endotelina-1 è un peptide di 21 aminoacidi con proprietà vasoattive, isolato per la prima volta dalle cellule endoteliali: successivamente si è scoperto che essa è sintetizzata e secreta anche dai cheratinociti, soprattutto do-

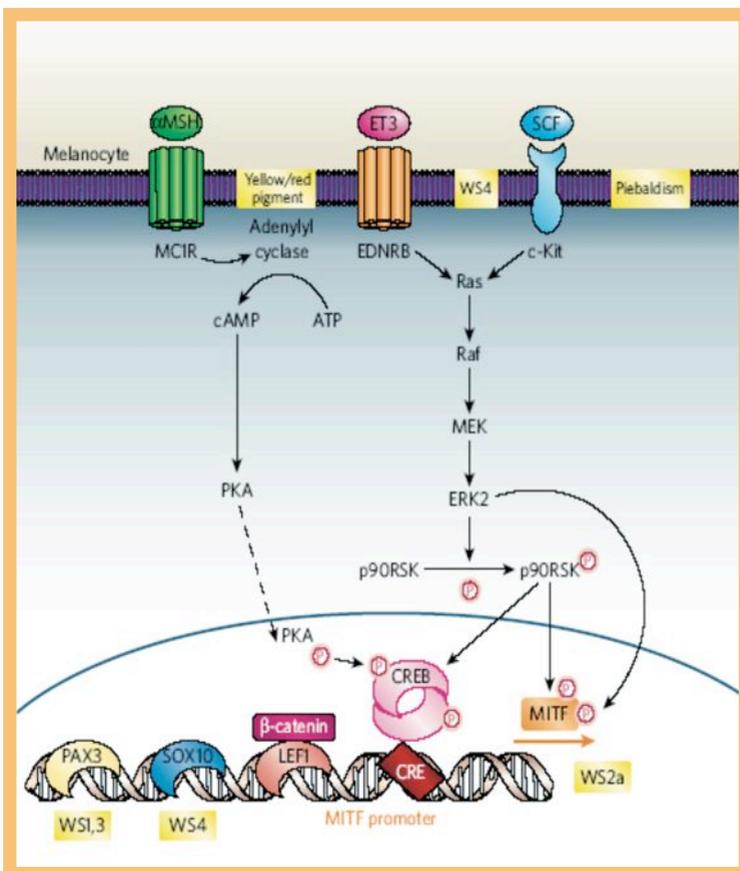
po l'esposizione ai raggi ultravioletti. L'ET-1 attraverso il legame al suo recettore, accoppiato ad una proteina G (ETBR), che si trova sui melanociti ne aumenta la dendricità, la migrazione e la melanogenesi. Questo legame attiva una cascata di segnali che porta a un aumento del calcio e all'attivazione della proteina chinasi C (PKC), all'aumento dei livelli di cAMP e all'attivazione di una proteina chiamata MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), che porta a un aumento sia della trascrizione di TYR sia dell'attività enzimatica nei melanociti con incremento del loro numero (25). Ciò stante si può affermare che l'unità melanica epidermica è critica perché permette di rispondere, in modo sinergico, agli stimoli esterni con una serie di segnali che si traducono in aumento della pigmentazione cutanea.

Figura 8.

Vie attivate dall'α-MSH.

MC1R: recettore α-MSH; PKA: protein-chinasi A;

MITF promoter: promotore del gene M della microftalmia.



L'influenza delle radiazioni sulla pigmentazione melanica

La pigmentazione può essere suddivisa in gruppi costitutivi o geneticamente determinati, variabili da individuo a individuo, e causati da stimoli ambientali esterni, come i raggi UV, i traumi della cute indotti dal calore, dalle abrasioni e dalle infiammazioni.

In generale, la capacità pigmentaria indotta dai raggi UV è maggiore della pigmentazione costitutiva (26).

La pigmentazione può essere dovuto a tutti i raggi UV.

L'esposizione agli UVA provoca la distribuzione della melana negli strati basali e soprabasali, mentre l'esposizione agli UVB induce la distribuzione della melana nei corneociti e nell'epidermide.

Pertanto la pigmentazione indotta da raggi UVA ha una capacità fotoprotettiva inferiore rispetto a quella prodotta dall'esposizione agli UVB. Nello spettro della radiazione solare gli UVA (320-400 nm) sono principalmente responsabili di

danni a lungo termine che si accumulano in modo irreversibile nel corso degli anni e che causano invecchiamento precoce della pelle, mentre agli UVB (< 320 nm), che sono meno rappresentati, sono imputabili l'eritema, i danni nucleari delle cellule epidermiche e lo sviluppo di tumori cutanei.

La più bassa capacità eritematogena degli UVA è controbilanciata dal fatto che la quantità di UVA nello spettro solare è circa venti volte maggiore di quella degli UVB (27).

La risposta della pelle ai raggi ultravioletti ha due fasi distinte: la pigmentazione immediata e quella ritardata. Entrambi, però, sono strettamente dipendenti dalla componente genetica e sono generalmente più pronunciate nei soggetti con pelle scura. La pigmentazione può essere causata da tutte le bande di UV, in particolare dagli UVB. La dose minima di UVB in grado di produrre pigmentazione è superiore alla dose minima eritematogena.

I raggi UVB sono responsabili della pigmentazione ritardata, che si verifica dopo diversi giorni di esposizione, mentre i raggi UVA sono principalmente responsabili della pigmentazione immediata e persistente. Alcuni studi hanno esaminato i diversi effetti sulla pigmentazione dell'esposizione ripetuta a quattro sorgenti UV (simulatore solare, UVB a banda stretta, UVA a banda larga e UVA1) utilizzando la MMD (dose minima melanogenica). È stato evidenziato che inizialmente un maggiore effetto pigmentario potrebbe essere ottenuto aumentando la dose per la maggior parte della radiazioni, tranne che per gli UVA1. Infatti, dopo una singola esposizione, è stata riscontrata una significativa correlazione lineare tra la dose-UV, MMD, fototipo e pigmentazione cutanea pre-esposizione. Dopo cinque esposizioni è stata stabilita una correlazione lineare positiva tra la dose-UV, MMD e tipo di cute, significativa solo per i raggi UVB a banda stretta. Tuttavia, dopo cinque esposizioni è stata rilevata una correlazione tra pigmentazione cutanea e dose UV pre-esposizione solo con il simulatore solare. La correlazione tra MMD e pigmentazione cutanea pre-esposizione non è risultata significativa per i raggi UVA, soprattutto per gli UVA1.

Gli UVA1 hanno quindi un maggiore effetto pigmentante, indipendente dalla pigmentazione cutanea pre-esposizione, e il numero di SEDS (*standard erythema doses*) è quasi uguale sia per le persone con pelle chiara sia per quelle con la pelle scura. A differenza della

pigmentazione immediata che non ha effetto fotoprotettivo, la pigmentazione ritardata origina da una cascata di eventi che si verificano dopo l'esposizione al sole ed è caratterizzata prima da fenomeni infiammatori e poi da una proliferazione dei cheratinociti.

La pigmentazione immediata corrisponde al colore grigio scuro transitorio che si verifica dopo l'esposizione, raggiungendo un massimo entro 1-2 ore, per poi scomparire entro 24 ore dopo l'esposizione. Si osserva in particolare nei soggetti con la pelle scura e può essere prodotto dagli UVA e dal visibile.

Nella pigmentazione immediata sono stati osservati modificazioni strutturali che interessano elementi del citoscheletro all'interno dei melanociti, come i filamenti spessi e i microtubuli, e ciò influenza il passaggio dei melanosomi dalla zona perinucleare ai processi dendritici. Non è stato tuttavia osservato un aumento delle dimensioni o del numero dei melanosomi. Anzi, sembra possibile che la reazione immediata all'esposizione solare sia basata sulla foto-ossidazione della melanina preesistente o di altri costituenti epidermici.

La pigmentazione ritardata dà luogo ad una colorazione prolungata della pelle indotta dalla ripetuta esposizione al sole, soprattutto ai raggi UVB (290-320 nm), ma anche ai raggi UVA. Questo è un processo graduale in cui la pelle comincia a scurirsi 48-72 ore dopo l'esposizione, raggiungendo un massimo dopo 3 settimane. Dallo strato basale dell'epidermide il pigmento viene portato in superficie da cui i corneociti tendono poi a desquamare. Tutta la pigmentazione può scomparire entro 10-15 giorni dall'esposizione. La pigmentazione ritardata si basa sia su variazioni qualitative che quantitative che si verificano all'interno dei melanociti e che interessano le dimensioni, i dendriti e le componenti del citoscheletro.

Nel processo di melanogenesi, ribosomi, reticolo endoplasmatico rugoso e apparato di Golgi diventano molto evidenti, indicando un aumento della sintesi di tirosinasi e della formazione di melanosomi, con incremento del numero di quest'ultimi trasferiti ai cheratinociti (28). Vi è anche un'interazione diretta tra i raggi UV e i differenti bersagli molecolari della cute. I cromofori cellulari, che assorbono maggiormente i raggi UVB, sono gli acidi nucleici, principalmente pirimidine e purine, il triptofano e la tirosina.

Altre biomolecole in grado di assorbire la



banda UVB sono la forma ridotta del NAD, il chinone, le flavine e gli altri cofattori come la tetraidrobiopterina. Il diidrocolesterolo e l'acido urocanico possono assorbire sia i raggi UVA che gli UVB.

Dopo l'assorbimento di raggi UVB, nel DNA si possono formare alcuni elementi, che sono stati ampiamente studiati a causa del loro importante ruolo nei meccanismi della carcinogenesi: il dimero ciclobutano della pirimidina (CPDS) e il fotoaddotto pirimidin(6-4)pirimidone (29).

In ogni caso, le cellule possiedono un sistema altamente regolato che consente di riparare il danno del DNA; se esso non è sufficiente, le cellule accumulano mutazioni che potrebbero portare al cancro della pelle.

I raggi UV causano la perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari, che porta alla produzione di radicali liberi (ROS), che stimolano i melanociti a produrre più melanina (30). Inoltre, i raggi UV provocano la formazione di

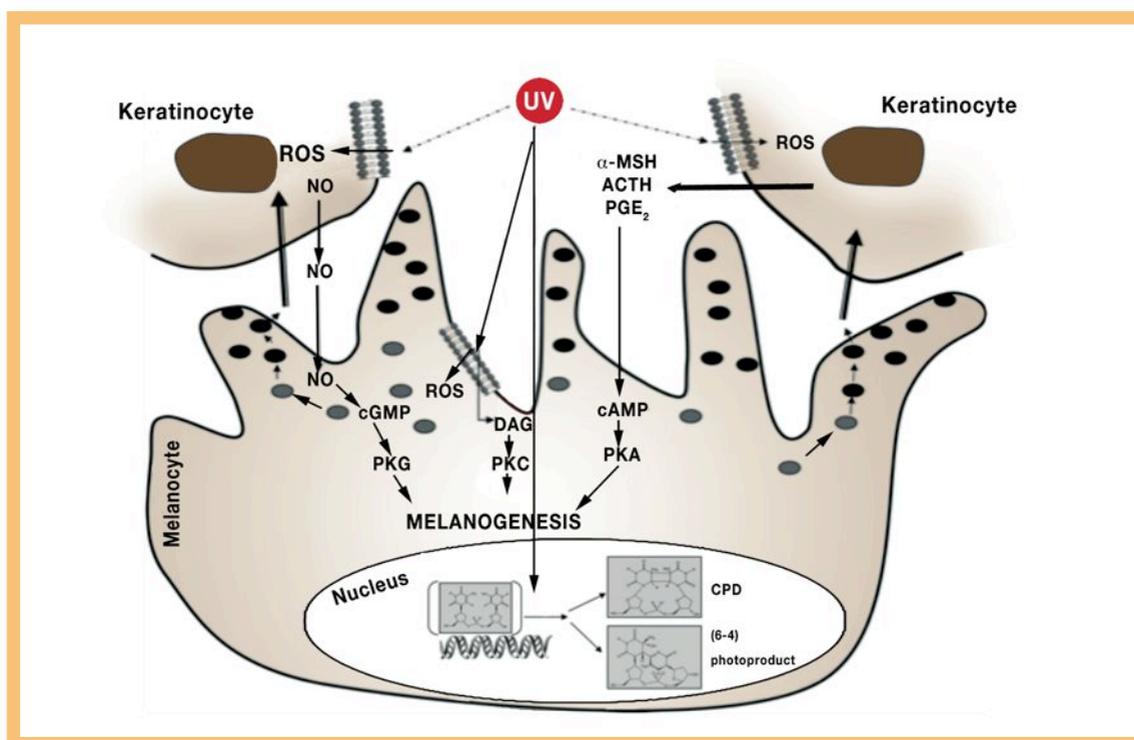
ossido nitrico (NO), che è considerato uno dei principali messaggeri intra- e intercellulari.

L'NO determina i suoi effetti attraverso l'attivazione della guanilatociclastasi, che con l'aumento del contenuto intracellulare di GMP ciclico e l'attivazione della protein-chinasi GMPc-dipendente, porta a un incremento della melanogenesi. La melanina svolge quindi un ruolo protettivo importante attraverso l'assorbimento e la neutralizzazione dei radicali liberi, agendo come pseudo-dismutasi, minimizzando gli effetti tossici dei ROS e prevenendo così i danni al DNA, alle proteine e alle membrane lipidiche.

Sulla base delle considerazioni riportate, è possibile ipotizzare che i raggi UV possano stimolare la pigmentazione in due modi: diretta e indiretta. La via diretta viene esercitata su melanociti, non solo aumentando l'espressione e l'attività della tirosinasi attraverso le modificazioni dei fosfolipidi di membrana causate da ROS, ma anche aumentando l'ossido ni-

Figura 9.

Meccanismi coinvolti nell'iperpigmentazione indotta (direttamente e indirettamente) dai raggi ultravioletti.



trico, ma anche attraverso la formazione di dimeri di pirimidina e l'induzione di enzimi che riparano il DNA dei melanociti (31). Infatti, questo meccanismo determina una debole espressione dell'attività della tirosinasi e quindi possiede una ridotta capacità di migliorare la melanogenesi. Tuttavia, il modo indiretto, che si esprime attraverso l'interazione degli UV su cheratinociti e, secondariamente, sui melanociti, si traduce in una risposta più efficace (Figura 9).

È già stato detto che i cheratinociti, in condizioni normali, producono pro-opiomelanocortina (POMC) che viene scissa mediante due convertasi, PC1 e PC2, in vari frammenti, compreso l'alfa-MSH o melanocortina.

È stato dimostrato che i raggi UV stimolano cheratinociti per aumentare l'espressione della POMC con relativo aumento della produzione di alfa-MSH, che quando si lega al suo recettore MCR1, presente sui melanociti, aumenta l'espressione della tirosinasi, la tirosinasi preesistente, e la dendriticità dei melanociti, attraverso una già descritta complessa cascata di segnali. I raggi UV stimolano anche la produ-

zione da parte dei cheratinociti di fattori di crescita e di endotelina-1, che porta all'attivazione di una serie di segnali che coinvolgono il PKC e il MAPK. Questi meccanismi possono essere stimolati da diversi fattori, che portano alla formazione di numerose condizioni patologiche. Questi fattori possono essere classificati in esterni, come le radiazioni solari che nel tempo possono causare danni alla pelle nel cosiddetto fotoinvecchiamento, e interni, come le influenze ormonali che possono portare a iperpigmentazione patologica come nel caso del melasma.

Recentemente *Im et al.*, utilizzando tecniche immunocitochimiche e RT-PCR, hanno dimostrato la presenza di alfa-ER nei melanociti umani (32).

In conclusione, è possibile affermare che la conoscenza e l'identificazione dei fattori, sia interni che esterni, che modulano la funzione dei melanociti potrebbero essere utili per migliorare la fotoprotezione, il fotoinvecchiamento e i problemi della pelle, ampliando in tal modo la ricerca farmacologica e cosmetica.

Bibliografia

1. Quevedo WC, Fitzpatrick TB, Szabo G, Jimbow K. Biology of melanocytes. In *Dermatology in General Medicine*. (Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, et al. eds) New York. McGraw-Hill 1987; 1:224-251.
2. Bologna JL. Molecular advances in disorders of pigmentation. *Adv Dermatol* 1999; 15:341-65.
3. Holbrook KA, Underwood RA, Vogel AM, et al. The appearance, density and distribution of melanocytes in human embryonic and fetal skin revealed by the anti-melanoma monoclonal antibody, HMB-45. *Anat Embryol* 1989; 180:443-55.
4. Kushimoto T, Basrur V, Valencia J, et al. A model for melanosome biogenesis based on the purification and analysis of early melanosomes. *U.S.A. Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:10698-10703.
5. Hearing VJ, Tsukamoto K. Enzymatic control of pigmentation in mammals. *FASEB J* 1991; 5:2902-2909.
6. Ito S, Wakamatsu K, Ozeki H. Chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Res (13 suppl.)* 2000; 8:103-109.
7. Toyofuku K, Wada I, Valencia JC, et al. Oculocutaneous albinism types 1 and 3 are ER retention diseases: mutation of tyrosinase or *Tyrp1* can affect the processing of both mutant and wild-type proteins. *FASEB J* 2001; 15:2149-2161.
8. Urabe K, Aroca P, Tsukamoto K, et al. The inherent cytotoxicity of melanin precursors: a revision. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1221:272-278.
9. Halaban R, Pomerantz SH, Marshall S, et al. Regulation of tyrosinase in human melanocytes grown in culture. *J Biol Chem* 1983; 97:480-488.
10. Toda K, Pathak MA, Parrish JA, et al. Alterations of racial differences in melanosome distribution in human epidermis after exposure to ultraviolet light. *Nat New Biol* 1972; 236:143-145.
11. Al-Ani B, Wijesuriya SJ, Hollenberg MD. Proteinase-activated receptor 2: differential activation of the receptor by tethered ligand and soluble peptide analogs. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302:1046-1054.
12. Meenhard Herlyn, I-Ming Shih. Interactions of melanocytes and melanoma cells with the microenvironment. *Pigment Cell Research* 1994; 7:81-88.
13. Hideya Ando, Yoko Niki, Masaki Yoshida, et al. Keratinocytes in culture accumulate phagocytosed melanosomes in the perinuclear area. *Pigment Cell Melanoma Res* 2010; 23:129-33.
14. Scott G, Leopardi S, Parker L, et al. The proteinase-activated receptor-2 mediates phagocytosis in a Rho-dependent manner in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2003; 121:529-41.
15. Glynis Scott. *Rac and Rho: the story behind me-*



lanocyte dendrite formation. *Pigment Cell Res* 2002; 15:322-330.

16. Ridley AJ, Hall A. The small GTP-binding protein Rho regulates the assembly of focal adhesions and actin stress fibers in response to growth factors. *Cell* 1992; 70:389-399.

17. Ridley AJ, Peterson HF, Johnston CL et al. The small GTP-binding protein Rac regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell* 1992; 70:401-410.

18. Kozma R, Ahmed S, Best A, Lim L. The Ras-related protein Cdc42Hs and bradykinin promote formation of peripheral actin microspikes and filopodia in Swiss 3T3 fibroblast. *Mol Cell Biol* 1995; 15:1942-1952.

19. Busca R, Bertolotto C, Abbe P, et al. Inhibition Rho is required for cAMP-induced melanoma cell differentiation. *Mol Biol Cell* 1998; 9:1367-1378.

20. Glynis A. Scott, Stacey E. Jacobs, Alice P. Pentland. s PLA2-X stimulates cutaneous melanocyte dendricity and pigmentation through a lysophosphatidylcholine-dependent mechanism. *Journal of investigate Dermatology* 2006; 126,855-861.

21. Glynis A Scott, Lindy A McClelland, Alex F Fricke. Semaphorin 7a promotes spreading and dendricity in human melanocytes through 1-integrins. *Journal of investigate Dermatology* 2008; 128:151-161.

22. Jimbow K, Quevedo WC J.r, Fitzpatrick TB, Szabo G. Some aspects of melanin biology. *J Invest Dermatol* 1950-1975; 67:72-89.

23. Hirobe T. Role of keratinocyte-derived factors involved in regulating the proliferation and differentiation of mammalian epidermal melanocytes. *Pigment Cell Res* 2005; 18:2-12.

24. Schauer E et al. Proopiomelanocortin-derived peptides are synthesized and released by human keratinocytes. *J Clin.Invest* 1994; 93:2258-2262.

25. Bastiaens M, Huurne J, Gruis N, Bergman W et al. The melanocortin-1-receptor gene is the major freckle gene. *Hum Mol Genet* 2001; 10:1701-8.

26. Krude H, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nature Genet* 1998; 19:155-157.

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

28. Imokawa G, Yada Y, Kitamura M. Signaling mechanisms of endothelin-induced mitogenesis and melanogenesis in human melanocytes. *Biochem J* 1996; 314:305-312.

29. Gilchrist BA, Park HY, Eller MS, Yaar M. Mechanism of ultraviolet light-induced pigmentation. *Photochem Photobiol* 1996; 63:1-10.

30. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Epidemiologic evidence for different roles of ultraviolet A and B radiation in melanoma mortality rates. *Ann Epidemiol* 2003; 13:395-404.

31. Ravnbak MH, Wulf HC. Pigmentation after single and multiple UV-exposures depending on UV-spectrum. *Arch Dermatol Res* 2007; 299:25-32.

32. Costin GE, Hearing VJ. Hearing. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. *The FASEB J.* 2007; 21:976-94.

Tratto e tradotto da:
Journal of Plastic Dermatology 2012; 8:161-171.

face (terapia con l'azolo...), tera
on l'antibiotico orale a basso dosaggio), la
matite periorale e la... seborroica
ro che questo ri...
teresse dei dermatologi italiani per quanto
arda l'...
te l'ac...
amma...
-retro...
o e la...
le tematiche cosmetolog

IADP
ITALIAN ASSOCIATION OF DERMATOLOGISTS

Acne and Rosacea Days
an International Meeting

MILAN September 27-28, 2013

Un **NUOVO CONCETTO** di fotoprotezione

TAE-X



TAE-X Oral

Integratore alimentare
5 attivi antiossidanti

Acido Ferulico
(da fonte γ -orizanololo)
Genisteina
(da fonte isoflavoni di soia)
Polifenoli di The Verde
Resveratrolo
Licopene

TAE-X Acnis

IL Fotoprotettore per la cute
con acne

**Sistema filtrante
selettivo vs la
Blue Light**

Attivi antibatterici

Lambda critica=375 nm

TAE-X Rose

IL Fotoprotettore per la cute
con couperose/rosacea

**Sistema filtrante
ad altissima
protezione**

Attivi vasoprotettori

Lambda critica=376 nm

TAE-X AK

IL Fotoprotettore per la cute
con problematiche attiniche
e macchie melaniche

**Sistema filtrante ad
altissima protezione
DNA Protection
Complex**



Attivi disarrossanti

Lambda critica=378 nm





Vemurafenib: nuovo trattamento personalizzato del melanoma metastatico

Pietro Cazzola

Il melanoma

Il melanoma è una forma di tumore cutaneo molto grave che può essere fatale se non trattata. Si prevede che il numero di persone colpite da melanoma raddoppierà entro il 2019, passando da 138.000 a 227.000 nuovi casi all'anno (1).

Ogni anno, in Italia sono diagnosticati 7-8 mila nuovi casi di melanoma e si registrano circa 1.500 decessi causati da questa malattia. Quando il melanoma viene diagnosticato precocemente è generalmente una malattia curabile (2, 3).

Tuttavia, se non diagnosticato o non trattato, il melanoma può diffondersi ad altre parti dell'organismo, come fegato, polmoni, ossa e cervello. Un melanoma che si è diffuso ad altri organi è chiamato melanoma metastatico: questo tipo di tumore della pelle ha una prognosi infausta ed è difficile da trattare con le terapie convenzionali.

Insorgenza del melanoma

Il melanoma insorge a causa della crescita e della proliferazione incontrollata di cellule chiamate "melanociti".

Queste cellule producono il pigmento "melanina", che dà colore a pelle, occhi, capelli e forma i nevi. Per capire perché si presenta il melanoma, è utile capire la struttura di base della cute.

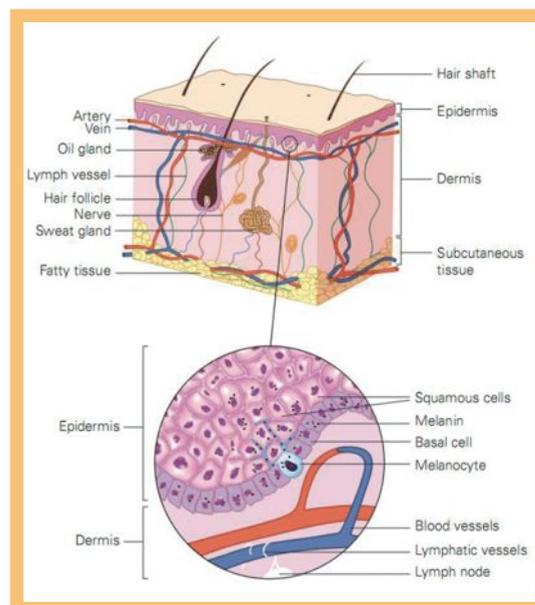
La cute è formata da tre strati principali: l'*epidermide* (strato superiore o più esterno), il *derma* (strato inferiore o più interno)

e l'*ipoderma* (detto strato sottocutaneo) (Figura 1) (4). I melanociti sono localizzati nello strato basale dell'epidermide.

I melanociti producono melanina, che oltre a dare alla pelle il suo colore naturale, la protegge dai raggi ultravioletti (UV) della luce solare.

La normale esposizione ai raggi ultravioletti induce i melanociti ad aumentare la produzione di melanina, che rende la pelle più scura conferendo un aspetto abbronzato.

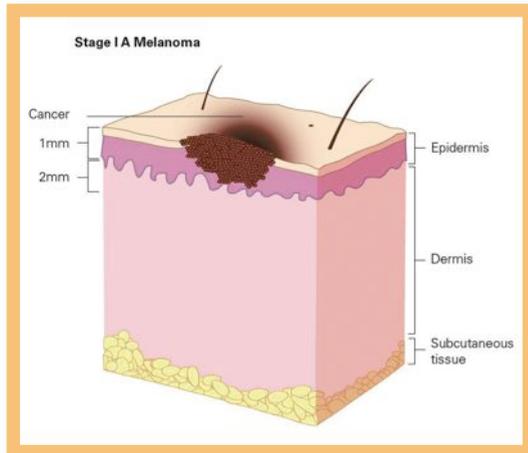
Figura 1.
Struttura della cute.



¹ Specialista in Anatomia Patologica, Milano.

Figura 2.

Formazione del melanoma.



Un'esposizione eccessiva ai raggi UV può provocare mutazioni nei melanociti e rappresenta una delle cause principali di tumori cutanei come il melanoma (5, 6).

Il melanoma insorge quando queste mutazioni promuovono una crescita e proliferazione incontrollata dei melanociti neoplastici (Figura 2) (6).

Tipi di melanoma

Esistono quattro tipi fondamentali di melanoma (7).

1. Il melanoma a diffusione superficiale

- È la forma più comune di melanoma, rappresentando circa il 70% di tutti i casi diagnosticati.
- Tende a crescere verso l'esterno piuttosto che verso l'interno.

2. Melanoma nodulare

- È la forma più aggressiva di melanoma e può essere fatale entro pochi mesi dalla diagnosi.
- Rappresenta la seconda forma più comune di melanoma con circa il 15% di tutti i casi diagnosticati.
- È la forma a più rapida crescita e, se non trattata, comincia a svilupparsi verso l'interno.

- È una forma di tumore invasivo, poiché può penetrare nella cute e diffondersi ad altre aree dell'organismo. Si presenta spesso su testa, collo, schiena o torace.

3. Melanoma lentigo maligna

- Generalmente ha un ritmo di crescita lento (anni) e raramente si diffonde ad altre parti dell'organismo. Tuttavia, se si diffonde, può essere letale.
- È la terza forma più comune di melanoma, rappresentando circa il 10% di tutti i casi diagnosticati.
- Generalmente, si presenta su viso o altre aree ad alta esposizione solare. È più frequente negli anziani.
- Può avere inizialmente l'aspetto di una macchia sulla pelle.

4. Melanoma acrale

- È la forma più rara di melanoma rappresentando circa il 5% di tutti i casi diagnosticati.
- Questo tipo di melanoma può passare inosservato fino a quando non si è diffuso nell'organismo, in quanto inizialmente è simile ad un ematoma. Una volta diffuso, può essere fatale.
- Si presenta generalmente sotto le unghie delle mani o dei piedi, o sul palmo della mano o sotto la pianta del piede.
- Viene diagnosticata più frequentemente nelle persone con colore più scuro della pelle; a differenza di altre forme di melanoma, non sembra essere legato all'esposizione ai raggi UV.

Come riconoscere il melanoma

Il melanoma tende a svilupparsi principalmente in due modi:

- può cominciare con una modificazione della pelle apparentemente normale, che porta alla formazione di una macchia scura o di un neo;
- può svilupparsi da un neo o una lentiggine pre-esistente;



Tabella 1.

Aree del corpo in cui il melanoma si sviluppa con maggiori probabilità.

Aree del corpo	Maschi	Femmine
Testa e collo	22%	14%
Tronco	38%	17%
Braccio	17%	21%
Gamba	15%	42%
Altro	8%	6%

Può essere difficile distinguere un neo normale da un melanoma.

Per questo, è stato messo a punto un acronimo detto "l'ABCDE del melanoma" che fornisce indicazioni utili (8).

L'acronimo incoraggia a controllare cinque caratteristiche fondamentali dei nei:

- **Asimmetria:** una metà del neo è diversa dall'altra.
- **Bordo:** i bordi del neo sono scarsamente definiti e spesso delineati in maniera irregolare, indentata o offuscata.
- **Colore:** il colore non è uniforme e possono essere presenti ombre di nero, marrone e marrone chiaro. Si possono osservare anche aree di bianco, grigio, rosso, rosa o blu.
- **Diametro:** si ha una variazione delle dimensioni, generalmente un aumento. I melanomi sono solitamente più grandi della gomma di una matita (5 millimetri).
- **Evoluzione:** modificazioni evidenti nell'arco di poco tempo.

Chi è a rischio?

Chiunque può essere a rischio di sviluppare il melanoma, ma alcune persone corrono un rischio maggiore di altre. Avere una storia familiare di melanoma accresce il rischio: il 5-10% dei pazienti con diagnosi di melanoma ha un parente che ha avuto la stessa malattia (11).

Una persona che abbia un parente di primo grado (per es. madre, padre, fratello o sorella) a cui è stato diagnosticato il melanoma, presenta più del doppio delle probabilità di

sviluppare la malattia rispetto a coloro che non hanno una storia familiare di melanoma (12, 13).

Anche i soggetti con pelle chiara, sensibile ai raggi solari e tendente a scottature e/o con un numero di nei sulla pelle al di sopra della media, corrono un rischio maggiore di sviluppare il melanoma, specialmente le persone che si espongono frequentemente ai raggi solari e/o UV (incluso l'uso dei lettini solari) (5-7, 14-16). Per contro, le persone con pelle scura molto pigmentata presentano meno probabilità di sviluppare il melanoma (17).

Sebbene il melanoma metastatico sia relativamente raro, può avere un effetto devastante sui pazienti e sulle loro famiglie, specialmente perché le persone colpite sono spesso in giovane età.

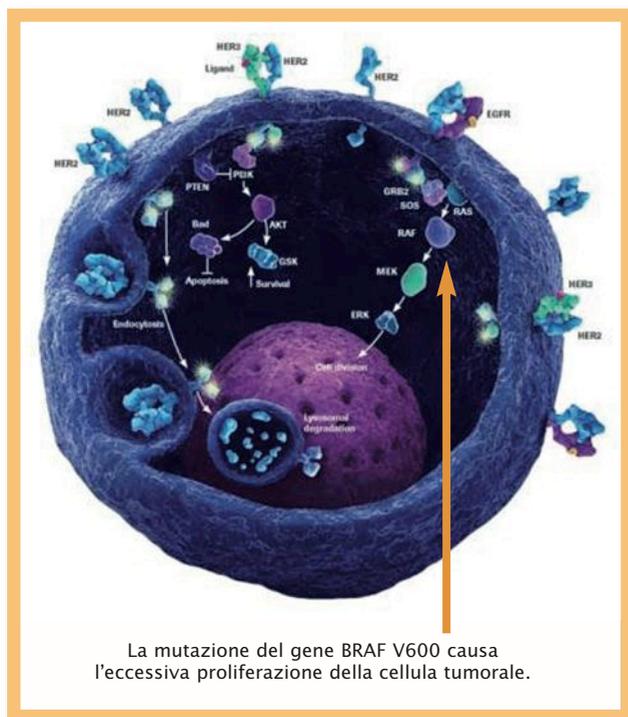
L'età media dei pazienti con diagnosi di melanoma è di soli 50 anni (7). Il 20% dei casi viene riscontrato in pazienti di età compresa tra 15 e 39 anni (7).

Sebbene il melanoma possa presentarsi in qualsiasi parte del corpo, gli uomini sembrano avere maggiori probabilità di svilupparlo sul tronco (ovvero, petto o schiena), mentre le donne tendono a svilupparlo maggiormente sulle gambe (Tabella 1) (7, 18).

Il ruolo della proteina BRAF nel melanoma metastatico

La proteina BRAF è una componente chiave del percorso RAS-RAF coinvolto nella normale proliferazione e sopravvivenza di una cellula. Le mutazioni che bloccano la proteina BRAF in uno stato attivo possono causare la presenza di segnali eccessivi nel percor-

Figura 3.
Formazione del melanoma.



vemurafenib sarà presto anche in Italia. L'approvazione di vemurafenib si basa sui risultati di due studi clinici (BRIM2 e BRIM3) in pazienti affetti da melanoma metastatico o inoperabile, positivo alla mutazione di BRAF V600 rilevata tramite un test diagnostico correlato.

Gli studi clinici

BRIM3

BRIM3 è uno studio clinico mondiale, multicentrico, randomizzato, controllato, in aperto, di Fase III che ha valutato vemurafenib rispetto a dacarbazina (la chemioterapia considerata attualmente lo standard terapeutico) in 675 pazienti affetti da melanoma metastatico o localmente avanzato, positivo alla mutazione del gene BRAF V600, precedentemente non trattato. Endpoint co-primari erano la sopravvivenza globale (OS) e la sopravvivenza senza progressione (PFS).

Tra gli endpoint secondari vi erano: tasso di risposta, durata della risposta e profilo di sicurezza.

so, provocando una proliferazione e sopravvivenza non controllate. Queste mutazioni si verificano in circa la metà dei casi di melanoma e nell'8% dei tumori solidi. La mutazione del gene BRAF V600 causa l'eccessiva proliferazione della cellula tumorale (Figura 3).

Vemurafenib

Cos'è vemurafenib?

Vemurafenib (Roche) è una piccola molecola da assumere per via orale, ad azione inibitrice della chinasi BRAF mutata, indicata per il trattamento dei pazienti con melanoma metastatico o non operabile, con mutazione di BRAF V600, rilevata mediante un test diagnostico validato.

Approvato dalla FDA ad agosto 2011 e dall'EMA a febbraio 2012,





- Nello studio BRIM3, il rischio di mortalità è stato ridotto del 63% per i pazienti sottoposti a trattamento con vemurafenib, rispetto a quelli sottoposti a chemioterapia (rapporto di rischio [HR] = 0,37 p < 0,0001 0,001). Al momento dell'analisi effettuata a novembre 2011 (follow-up mediano di circa 10 mesi), la sopravvivenza totale mediana dei pazienti trattati con vemurafenib è risultata di 13,2 mesi ed era pari a 9,6 mesi per i pazienti trattati con chemioterapia.
- Il tasso di sopravvivenza ad un anno per i pazienti in terapia con vemurafenib è risultato del 55%.
- I pazienti sottoposti a vemurafenib hanno ottenuto, inoltre, una riduzione del rischio di peggioramento della malattia (PFS) o di mortalità pari al 74% rispetto ai pazienti sottoposti a chemioterapia (HR = 0,26, p < 0,0001 0,001). La PFS mediana è stata pari a 5,3 mesi per i pazienti con vemurafenib e a 1,6 mesi per i pazienti con chemioterapia.
- Il tasso di risposta, ovvero i pazienti che hanno ottenuto una riduzione del tumo-

re, valutato dallo sperimentatore è stato del 48,4% (1 per cento di risposte complete e 47,4 per cento di risposte parziali) rispetto al 5,5% (risposte parziali) per i pazienti sottoposti a chemioterapia (p < 0,0001).

- Ad un più recente aggiornamento (febbraio 2012), la PFS e la OS risultano ulteriormente aumentate per vemurafenib con 13,6 mesi di OS e 6,87 mesi di PFS rispetto a 9,7 mesi di OS e 1,64 mesi di PFS della dacarbazina.

BRIM2

BRIM2 è uno studio multicentrico globale di fase II in aperto, a braccio singolo, che ha arruolato 132 pazienti con melanoma metastatico positivo per la mutazione BRAF V600 trattato in precedenza.

L'endpoint primario dello studio era un miglior tasso di risposta complessivo valutato da un comitato di revisione indipendente.

- Nello studio BRIM2, vemurafenib ha ridotto significativamente le dimensioni del tumore nel 52% dei pazienti arruolati allo studio.

Prima del trattamento



Dopo 15 giorni



GLI ITALIANI, L'OSSESSIONE ABBRONZATURA E IL MELANOMA

Colpisce ogni anno quasi 200 mila persone in tutto il mondo e più di 7 mila italiani, con un incremento dell'incidenza del 30% negli ultimi 10 anni. Eppure 1 connazionale su 5 non conosce il melanoma o lo confonde con altre malattie della pelle, mentre 3 su 4 sottovalutano la pericolosità delle lampade abbronzanti. È ciò che emerge dall'**indagine "Gli italiani, l'ossessione abbronzatura e il melanoma", realizzata a maggio 2013 da GfK Eurisko in occasione dell'imminente arrivo in Italia di vemurafenib**, la prima terapia personalizzata contro il melanoma metastatico. L'indagine, promossa da Roche, è stata condotta su un campione di mille italiani rappresentativi della popolazione maggiorenne.

Il Paradosso da Sole Selvaggio. Gli italiani si spaventano quando compare un nuovo neo (il 43%), ma non sono disposti a rinunciare all'abbronzatura intensa e quelle cattive abitudini che rischiano di fare il gioco del melanoma. Il 75% della popolazione ignora, infatti, la pericolosità delle lampade abbronzanti (paragonate dagli esperti al fumo di sigarette per il tumore al polmone), il 64% non ha mai fatto il controllo dei nei e quest'estate la maggioranza – più del 40% – si esporrà al sole in maniera intermittente e intensiva, dedicando all'abbronzatura la classica settimana annuale di vacanza.

Vorrei la pelle nera. Gli italiani amano il sole (il 45% del campione) e 1 su 2 desidera una pelle abbronzata, soprattutto le donne (53%) e i giovanissimi tra i 18 e 24 anni (66%). C'è anche un 10% di connazionali, però, che rinuncia con piacere alla tintarella. In ogni caso, quest'estate, l'86% dei connazionali prenderà posto su sdraio e lettini, con una media di circa 3,5 ore di esposizione ogni giorno (ma 1 su 5 prevede di stendersi al sole anche per 5 o più ore). La cautela non è mai abbastanza: il 41% cercherà di esporsi nelle ore meno calde e 1 su 4 è intenzionato a utilizzare sempre creme ad alta protezione. Eppure, c'è anche chi utilizzerà creme abbronzanti (il 4%) e farà ricorso a lampade solari per "preparare la pelle" (il 3%).

Il nuovo neo. Quando spunta un nuovo neo e/o si nota un cambiamento nella forma o nel colore, che cosa succede? Lo stato d'animo prevalente è lo spavento (43%), ma c'è anche un 18% di imperturbabili che lo ritiene "una cosa normale" e deciderebbe quindi di ignorare il segnale. Per quanto riguarda le reazioni più comuni, invece, pareggiano i due partiti di chi auto-valuterebbe la pericolosità del neo e di chi, invece, sceglierebbe la visita immediata dallo specialista (circa il 60% in entrambi i casi), mentre 1 su 4 consulterebbe come prima cosa Dottor Web.

Prevenzione o fatalismo? Quasi 1 italiano su 3 è consapevole di avere una pelle particolarmente chiara e delicata, che si scotta facilmente, e il 17% della popolazione si considera ad alto rischio melanoma (percentuale che sale al 64% tra chi ha la pelle chiara). Manca totalmente, però, la consapevolezza della possibilità di prevenire il tumore della pelle: gli italiani lo considerano, infatti, meno prevenibile di diabete, infarto, artrosi e ictus. Non è un caso, dunque, che 1 persona su 2 dichiari di non fare niente per ridurre il rischio di melanoma. I connazionali "virtuosi", invece, usano creme protettive (33%), limitano l'esposizione al sole (22%), vanno periodicamente dal dermatologo (13%), osservano e controllano i propri nei (7%) e, infine, assumono cibi ricchi di antiossidanti e Omega 3 (6%). La maggioranza non è, però, così attenta: il 64% degli italiani non ha mai fatto un controllo dei nei nella propria vita e, anche chi consulta il dermatologo, lo fa in media solo 1 volta ogni 3 anni.

Melanoma, questo sconosciuto. Un connazionale su 5 non conosce il melanoma o lo confonde con altre malattie della pelle (ad es. macchie scure o malformazioni della cute). Inoltre, il 44% ignora come il melanoma possa sviluppare metastasi e diffondersi ad altri organi – come fegato, polmoni, ossa e cervello – riducendo così drasticamente il tempo medio di sopravvivenza (inferiore a un anno, circa 6-9 mesi). Gli italiani riconoscono, però, l'esposizione prolungata al sole (47%) e le scottature (30%) come le principali cause del tumore della pelle, ma solo 1 su 4 sottolinea la pericolosità delle lampade abbronzanti (25%) e il fattore ereditario (23%) e appena il 13% prende in considerazione la tipologia della pelle.



Bibliografia

1. Data Monitor Report. Melanoma cases to double. Press release. Available from <http://about.datamonitor.com/media/archives/4380> (Accessed April 2011) (2010).
2. Leong SP. Future perspectives on malignant melanoma. *Surg Clin North Am* 2003; 83:453-456.
3. Creagan ET. Malignant melanoma: an emerging and preventable medical catastrophe. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:570-574.
4. MacNeal RJ. Biology of the skin: structure and function. Merck Manuals 2006).
5. Gallagher RP, Lee TK, Bajdik CD, Borugian M. Ultraviolet radiation. *Chronic Dis Can* 2010; 29(Suppl 1):51-68.
6. Soehnge H, Ouhtit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci* 1997; 2:d538-551.
7. Newton Bishop J, et al. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin: concise guidelines. *Royal College of Physicians* 2007; 7:1-12.
8. Abbasi NR, et al. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004; 292:2771-2776.
9. Algazi AP, Soon CW, Daud AI. Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects. *Cancer Manag Res* 2010; 2:197-211.
10. Korn EL, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:527-534.
11. Bataille V, de Vries E. Melanoma--Part 1: epidemiology, risk factors, and prevention. *BMJ* 2008; 337:a2249.
12. Ford D, et al. Risk of cutaneous melanoma associated with a family history of the disease. The International Melanoma Analysis Group (IMAGE). *Int J Cancer* 1995; 62:377-381.
13. Geller AC, et al. A randomized trial to improve early detection and prevention practices among siblings of melanoma patients. *Cancer* 2006; 107:806-814.
14. McCubrey JA, et al. Roles of the Raf/MEK/ERK pathway in cell growth, malignant transformation and drug resistance. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773:1263-1284.
15. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562-566.
16. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet, I. & skin, c. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116-1122.
17. Kvam E, Tyrrell RM. The role of melanin in the induction of oxidative DNA base damage by ultraviolet A irradiation of DNA or melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1999; 113:209-213.
18. Penzer R, Ersser S. Principles of Skin Care: A Guide for Nurses and Health Care Practitioners. Wiley-Blackwell 2010.





EUCERIN EVEN BRIGHTER CONCENTRATO UNIFORMANTE

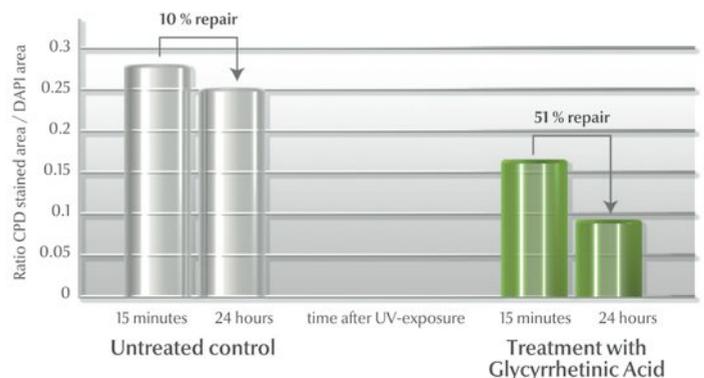
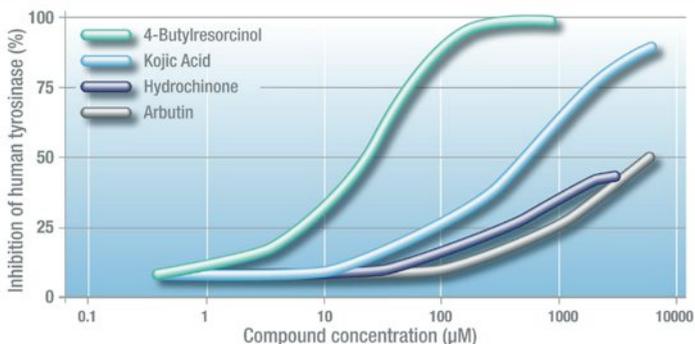
Una formula intensiva per il trattamento delle discromie cutanee.

- ▶ Formula d'attacco mirata sulle ipercromie localizzate
- ▶ Regola l'attività della tirosinasi
- ▶ Azione protettiva dai danni indotti dai raggi UV
- ▶ Massima tollerabilità

Per ottenere una pelle visibilmente più uniforme già dopo 4 settimane di trattamento.

B-RESORCINOLO: agisce all'origine della pigmentazione, regolando la produzione di melanina.

ACIDO GLICIRRETINICO: protegge e ripara il DNA cellulare dal danno attinico.



Saggio dell'attività della tirosinasi: il 4-butilresorcinolo è un inibitore altamente efficace della tirosinasi umana con una EC50 di 21 µM. L'acido kojico mostra un valore di EC50 decisamente meno potente (EC50 = 500 µM), mentre Arbutina e Idrochinone sono solo deboli inibitori della tirosinasi umana con una EC50 nel range millimolare.

L. Kolbe, *T. Mann, W. Gerwat, J. Batzer, S. Ahlheit, C. Scherner, H. Wenck, F. Stäb
Research and Development, Beiersdorf AG, Hamburg, Germany
4-n-butylresorcinol, a highly effective tyrosinase inhibitor for the topical treatment of hyperpigmentation
Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology (Volume 27, January 2013)

Saggio su espianti di pelle umana in vitro: l'Acido Glicirretinico accelera significativamente la riparazione delle cellule danneggiate.

M. Hong, J. Batzer, A. Mahns, T. Mann, W. Gerwat, C. Scherner, R. Wolber, F. Stäb,
L. Kolbe Department of Skin Research, Beiersdorf AG, Germany
Modulation of DNA-Repair in UV-Irradiated Human Skin by Glycyrrhetic Acid
22nd World Congress of Dermatology, Seoul 2011 | Poster Nr. P2323



Adolescenti e rischi della esposizione al sole: raccomandazioni per prevenire gli effetti negativi sulla cute

Vincenzo De Sanctis¹, Ermete Altieri², Alberto Marsciani³,
Lamberto Reggiani⁴, Giuseppe Timoncini⁵, Andrea Zucchini⁶

Introduzione

Nel 1992, l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro ha concluso che ci sono sufficienti evidenze, nell'uomo, per considerare carcinogenetica l'esposizione non controllata ai raggi ultravioletti (UVR) (1). Le UVR causano, sostanzialmente, tre forme di tumori: carcinoma a cellule basali, carcinoma a cellule squamose e melanoma. Il rischio di sviluppare una neoplasia aumenta quando un soggetto si over-espone al sole od a fonti artificiali di UVR (3-4). La maggior parte di queste neoplasie insorge nelle aree foto esposte, come volto e collo, ma anche il tronco è frequentemente coinvolto, mentre le mucose sono quasi costantemente indenni (2-5).

L'incidenza di queste neoplasie è in costante aumento, con più di un milione di nuovi casi all'anno identificati negli Stati Uniti e con una tendenza verso la crescita anche nei Paesi Europei (3). La frequenza è maggiore nel sesso maschile (incidenza doppia rispetto al sesso femminile), nelle popolazioni bianche (con occhi chiari e capelli biondi o rossi a fototipo 2), nei soggetti che hanno presentato scottature solari nei primi 18 anni di vita e con l'avanzare dell'età, in pazienti con cheratosi attiniche e nevi atipici (2-5).

Nonostante i molteplici messaggi lanciati dai medici e dalle associazioni per la prevenzione del cancro, il comportamento degli ado-

lescenti nei riguardi dell'abbronzatura è ancora molto lontano dall'essere ottimale (2, 6-8). Non tutti gli adolescenti sanno che piccole dosi di radiazione UV sono benefiche, mentre una eccessiva esposizione può avere conseguenze indesiderate per la salute (8).

Questo lavoro ha lo scopo di stimolare l'attenzione del Lettore su un problema di educazione sanitaria e di promozione alla salute per favorire interventi preventivi, più incisivi e mirati (2, 6, 9-11), specie nelle età di maggiore rischio (bambini e ragazzi), in quanto è stato calcolato che 80% del tempo che viene trascorso per l'esposizione al sole si verifica nei primi 20 anni di vita.

I raggi UV

La luce solare è composta da 5 tipi di radiazioni elettromagnetiche (2, 9, 12). La radiazione che fluisce attraverso queste onde si muove in lunghezze d'onda che vanno da 100 nanometri (nm) ad un milione di nm.

Il 50% di luce visibile (400-780 nm) illumina tutto ciò che ci circonda, il 44% di raggi infrarossi (> 780 nm) riscalda la cute ed i muscoli, il 6% di raggi UV (100-400 nm) sono invisibili e non percettibili.

Si distinguono 3 tipi di raggi UV (Figura 1):

1. I raggi UVA (95%, con lunghezza d'onda compresa tra 320 e 400 nm) sono abbastanza costanti sia nel corso della giornata che dell'anno. Abbronzano la pelle a livello superficiale. Penetrano in profondità e sono responsabili dello sviluppo delle allergie solari. Possono danneggiare

¹ Ambulatori di Pediatria, Adolescentologia e

² Dermatologia Ospedale Privato Accreditato Quisisana - Ferrara;

³ U.O.C. di Pediatria, Rimini;

⁴ Pediatria di Famiglia, Imola, Bologna;

⁵ Pediatra ed Allergologo, Forlì;

⁶ U.O. Pediatria, Faenza, Ravenna.

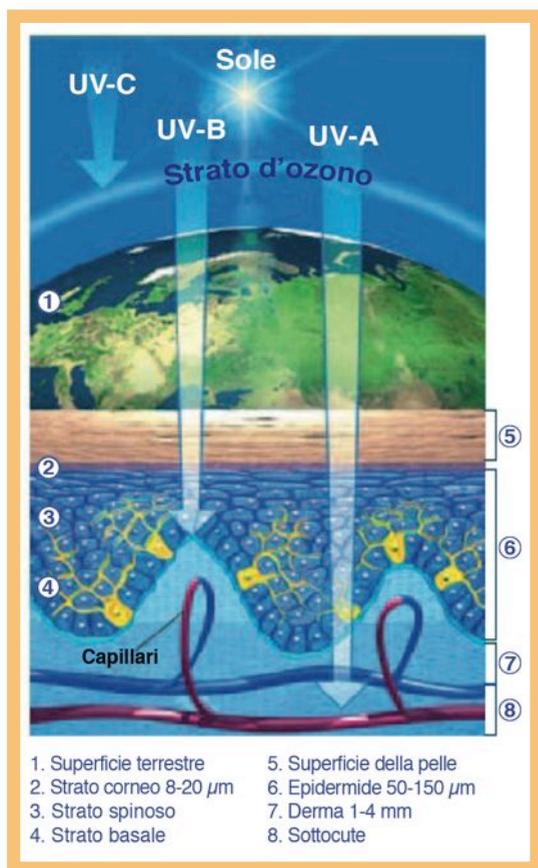


Figura 1.

Azione dei raggi ultravioletti sulla cute.

Da: pubblicazione della lega Svizzera contro il cancro. Protezione solare.2010, Berna; www.tipodipelle.ch.

I raggi UV e gli effetti sulla cute

I raggi UV di tipo A (UVA) o B (UVB) possono determinare sulla cute danni acuti e cronici (2, 5, 8, 12). In particolare, eritema, ustioni solari, fotoimmunosoppressione, fotoinvecchiamento cutaneo e fotocarcinogenesi.

L'eritema solare

Si manifesta alcune ore dopo una intensa fotosposizione con arrossamento cutaneo non associato a vescicole-bolle, prurito e bruciore, è transitorio e ripara con desquamazione e completa restituito ad integrum.

Negli individui la soglia dell'eritema e la capacità di adattamento all'esposizione UV variano notevolmente a seconda del tipo di pelle (fototipo) (Tabella 1).

L'ustione solare

È caratterizzata dalla presenza di vescicole e flittene su base eritemato-edematosa. Può esitare in lentiggini solari e macchie discromiche.

La foto immunosoppressione

I UVR sono in grado di indurre modificazioni sia quantitative che qualitative delle cellule immunocompetenti e possono alterare l'immunosorveglianza.

Di conseguenza l'esposizione solare può aumentare il rischio di infezione da agenti virali, batteri, parassiti e funghi, come è stato dimostrato in differenti modelli animali.

Il foto invecchiamento

È causato dalla azione cronica dei raggi UVA e UVB a livello dell'epidermide e del derma. Si manifesta con formazione di rughe, xerosi cutanea, discromie, fragilità cutanea, teleangectasie, pseudocomedoni e lichenificazione.

re indirettamente il DNA delle cellule cutanee ed aumentare il rischio di tumori della pelle (2, 12).

2. I raggi UVB (5%, con lunghezza d'onda compresa tra 280 e 320 nm) sono più intensi in estate, nelle ore centrali della giornata, vicino all'equatore e ad elevate altitudini.

La sabbia, la neve e l'acqua possono riflettere fino all'85% della luce del sole e di conseguenza ne intensificano l'esposizione solare. I raggi UVB possiedono più energia dei raggi UVA, penetrano fino alla epidermide e sono responsabili delle scottature solari. Sono in grado di danneggiare direttamente il DNA con conseguente aumento del rischio di cancro della pelle (2, 12).

3. I raggi UVC (< 280 nm) non raggiungono la superficie terrestre, poiché sono assorbiti dalla strato di ozono (2, 12).



Tabella 1.

I 6 fototipi.

(Da: Arcangeli F, Atti IV Convegno Naz. Dermatologia per il Pediatra, 2000; 58-63, modificata).

Range dei fototipi		Tipo di pelle
Melano-compromessa	Fototipo 1 Estremamente sensibile, si ustiona con estrema facilità e non si abbronzia mai.	Pelle molto chiara, lentiggini, occhi azzurri L'esposizione è in genere sconsigliabile e comunque dovrebbe essere molto breve e limitata alle prime e ultime ore del giorno; l'applicazione di creme protettive in caso di permanenza all'aperto per più di 20 minuti è raccomandata (SPF 50).
	Fototipo 2 Sensibile, si ustiona facilmente e si abbronzia poco.	Pelle chiara, occhi chiari, capelli biondi o rosso È consigliabile evitare l'esposizione al sole nelle ore centrali del giorno e provvedere costantemente alla alta fotoprotezione (SPF 30/50).
Melano-competente	Fototipo 3 Poco sensibile, si arrossa più o meno intensamente solo prima dell'abbronzatura, che è costante e scura anche se graduale.	Pelle bianca, occhi e capelli castani È sufficiente rispettare una gradualità nei tempi di esposizione ed eventualmente proteggersi con filtri di media protezione (SPF 30).
	Fototipo 4 Non sensibile, non si scotta mai e si abbronzia sempre in modo rapido e intenso.	Pelle olivastra, occhi e capelli scuri Questi soggetti non hanno problemi particolari, possono esporsi più a lungo degli altri senza necessità di fotoprotezione. Non sono tuttavia esenti da danni a lungo termine.
Melano-protetta	Fototipo 5	Pelle naturalmente scura
	Fototipo 6	Pelle nera

Note: Il fototipo indica la capacità della pelle di produrre melanina e di adattarsi al sole. I fototipi "melano-competenti" sono quelli più vulnerabili, facilmente fotoustionabili e ad elevata incidenza di tumori cutanei.
Legenda: SPF = Fattore di Protezione Solare.

Neoplasie della cute

La loro incidenza è in aumento nei giovani adulti e il principale fattore di rischio per la loro insorgenza è rappresentato dalla esposizione ai raggi UV (2, 3).

Studi sperimentali hanno evidenziato che nei pazienti affetti da melanoma (Figura 2) la soglia dell'eritema è più bassa e l'arrossamento della pelle più prolungato rispetto al gruppo di controllo.

I soggetti colpiti da questa patologia riportano una esposizione intermittente, estiva o artificiale, molto intensa alle radiazioni UV ed una storia personale di ustioni solari da radiazione UV, in particolar modo nell'infanzia-adolescenza (5).

Il colpo di sole ed il colpo di calore: compare quando l'esposizione al sole è prolungata. Esordisce con malessere improvviso, aumento della temperatura, cefalea, vertigini.

In questi casi, in attesa dell'arrivo del medico, bisognerà posizionare il soggetto in lu-

Figura 2.

Macchia pigmentata, sospetta per degenerativa melanocitica a causa della presenza di bordi frastagliati e non ben delineati.



(Da: pubblicazione della Lega Svizzera contro il cancro. Protezione solare. 2010, Berna; www.tipodipelle.ch).

go fresco, ventilato e tenerlo sdraiato con gambe sollevate.

Inoltre, è necessario attuare rimedi per abbassare la temperatura (svestire il soggetto, avvolgere il soggetto con asciugamani bagnati con acqua fresca, applicare se possibile impacchi/borsa di ghiaccio) e reidratare con bevande fresche e saline il soggetto con colpo di calore.

A differenza di quanto accade per il colpo di sole, il colpo di calore si verifica in condizioni di elevato tasso di umidità ambientale e mancanza di ventilazione.

Si manifesta con malessere, febbre, possibili disturbi neurologici (irrequietezza, cefalea, acufeni, ipertermia rapida). La cute è congesta e non sudata, è presente tachipnea, aritmia, midriasi, ipotensione con conseguente lipotimia.

I provvedimenti terapeutici non sono sostanzialmente diversi dal colpo di sole.

Come proteggersi da una eccessiva esposizione ai raggi UV e la scelta della protezione solare

Le raccomandazioni per evitare una eccessiva esposizione ai raggi UV sono riassunte nella Tabella 2.

I protettivi solari disponibili in commercio (Tabella 3) si possono classificare, sostanzialmente, in due grandi famiglie:

- filtri assorbenti o chimici;
- filtri riflettenti o fisici.

Ai filtri assorbenti o chimici (i più diffusi) appartiene una serie di sostanze che grazie alla loro struttura sono in grado di assorbire energia, poiché, contengono sostanze chimiche che funzionano come "filtri" dei raggi solari catturandoli e trasformandoli per renderli innocui.

I filtri fisici sono sostanze minerali (come l'ossido di zinco ed il biossido di titanio) disperdono le radiazioni, quindi non lasciano passare i raggi ultravioletti ma li riflettono. Date le loro caratteristiche sono indicati soprattutto in caso di ipersensibilità o intolleranza ai raggi solari (pelle chiara, spiccata tendenza agli eritemi), negli atopici o per

parti del corpo molto sensibili come il naso e le labbra.

I filtri sono opportunamente dispersi in un veicolo che ne assicura una distribuzione omogenea e una buona adesione alla pelle. La loro azione è quella di rendere innocui i raggi UVB. È consigliabile leggere bene l'etichetta ed accertarsi che la loro protezione si estenda anche agli UVA.

I prodotti solari dovrebbero avere la capacità di proteggere la pelle anche dopo essere venuti in contatto con l'acqua, l'umidità o il sudore.

Questa caratteristica di resistenza all'acqua è determinata dalla presenza di derivati acrilici nella composizione del prodotto.

I prodotti definiti impermeabili all'acqua ("waterproof") mantengono la loro efficacia anche dopo 80 minuti di immersione nell'acqua, mentre i prodotti definiti resistenti all'acqua ("water-resistant") sono ancora efficaci dopo 40 minuti.

Hanno tutti una migliore persistenza sulla pelle e sono indicati soprattutto se si suda molto o si fanno bagni frequenti.

Purtroppo però non tutti i prodotti dichiarano tali caratteristiche.

Il *Ministero della Salute*, accogliendo l'invito della *Commissione Europea (Direzione Generale Salute e Protezione del Consumatore e Direzione Generale Impresa e Industria)*, ha aderito alla *Campagna 2007 dell'Unione Europea* volta a stimolare una corretta esposizione al sole per ridurre i rischi per la salute derivanti da un eccessivo assorbimento di raggi ultravioletti. In particolare l'UE raccomanda ai produttori di non utilizzare la dicitura "protezione o schermo totale" o "prevenzione per tutto il giorno".

Le linee guida della *European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (Colipa)* pubblicate nel 2002 e operative dal 2004, hanno introdotto variazioni nella scala di classificazione dei prodotti solari allo scopo di fare chiarezza sul grado di protezione (numeri di SPF) e di valorizzare maggiormente le protezioni elevate.

Queste linee guida sono sempre basate sui valori di SPF, ma al posto delle definizioni generiche precedentemente in uso che racchiudevano un range di valori (protezione alta, media, bassa) individuano alcuni valori scalari ben definiti che devono essere utilizzati per inquadrare il posizionamento del prodotto.



Tabella 2.
Formulazioni cosmetiche disponibili in commercio.

1. Un'esposizione eccessiva al sole costituisce un grave rischio per la salute. È importante conoscere ed evitare i danni che il sole può provocare.
2. Non esporsi al sole troppo a lungo anche se si utilizza un prodotto per la protezione solare UVA+UVB. Nessun prodotto protegge totalmente. Iniziare da esposizioni di 10-20 min, oltre questo tempo i melanociti non producono più melanina, si aumenterà solo la vasodilatazione e quindi la comparsa dell'eritema, scottature e ustioni solari.
3. Evitare le ore più calde (dalle 11 alle 15) e sostare in un luogo ombreggiato fra le 11 e le 13, ricordando però che alberi, ombrelloni e tettoie non proteggono completamente dalle radiazioni solari. Ricordarsi che ripararsi sotto l'ombrellone serve parzialmente poiché si ricevono ugualmente fino al 50% delle radiazioni solari.
4. Tenere presente che alcune condizioni riducono la percezione del calore e quindi del rischio dei UVR (ad es. vento, cielo nuvoloso). La sabbia chiara, lo specchio d'acqua, la neve ed il ghiaccio sono in grado di riflettere i raggi UV fino al 90%, raddoppiandone praticamente l'intensità.
5. Cercare di non scottarsi mai. Soprattutto quando il sole è al suo picco è consigliabile indossare una t-shirt, un cappello a falda larga e gli occhiali da sole. Quando si acquista un paio di occhiali da sole è importante il marchio CE, con la scritta "protezione UV 100% fino a 400 nanometri".

Note: nell'adulto il 99% dei UVR viene assorbito dalle strutture anteriori dell'occhio. I UVR possono contribuire allo sviluppo della foto congiuntivite e la fotocheratite. Entrambe possono essere molto dolorose, ma sono reversibili e non provocano danni permanenti agli occhi o alla vista. Anche se la cataratta è una patologia collegata all'invecchiamento che si manifesta a vari livelli di gravità, l'esposizione al sole e, in particolare, l'esposizione alla radiazione UVB sembra essere il principale fattore di rischio per il suo sviluppo.
6. Applicare il prodotto per la protezione solare prima di ogni esposizione al sole. Il fatto di essere già abbronzati non costituisce una protezione sufficiente. Nessun prodotto filtra tutti i raggi UV, ma l'uso di solari appropriati protegge dai rischi del cancro della pelle, evita arrossamenti ed eritemi e previene il foto-invecchiamento della pelle.
7. Prima dell'impiego del prodotto solare è bene stabilire il fattore di protezione più adatto in rapporto al fototipo (SPF = Fattore di Protezione Solare da 15 a 50). Controllare sempre il "Period after opening" (PAO) che indica la durata del prodotto, una volta aperta la confezione. Utilizzare prodotti che proteggono sia dai raggi UVA che UVB. Non dimenticare di proteggere labbra, orecchie, naso e dorso del piede. In montagna si dovrebbe avere una protezione solare particolarmente efficace. Ogni 300 metri di dislivello l'intensità dei UVR aumenta del 3-5%. È importante scegliere e confrontare i solari in base al tipo di pelle (fototipo), di esposizione e luogo (neve, mare, piscina, sabbia). Porre maggiore attenzione alle radiazioni solari quando si è vicini ad acqua, neve o sabbia. Applicare correttamente una dose sufficiente di crema (30 ml per l'intero corpo di un adulto) e rinnovare l'applicazione, specialmente dopo il bagno od essersi asciugati o se si è sudato molto. I prodotti solari riducono, ma non impediscono, la penetrazione dei UVR nella pelle.
8. Proteggere la pelle anche durante il bagno in mare o in piscina perché i raggi ultravioletti agiscono anche quando si è in acqua. Asciugare la pelle dopo il bagno poiché le gocce d'acqua hanno un'azione riflettente che accentua i raggi solari e riduce l'efficacia dei prodotti di protezione.
9. Evitare di usare prodotti cosmetici oltre alle creme solari che possono essere foto sensibilizzati e creare eritemi (profumi, lanoline e derivati, parabeni). Molti estratti vegetali contengono sostanze fotoattive (cumarine) e non devono essere utilizzati come "abbronzanti fai-da-te" per l'alto rischio di reazioni anche gravi (foto dermatiti e fitofodermatiti).
10. Fare attenzione anche ad alcuni farmaci (pillola contraccettiva, antidepressivi, antinfiammatori, antibiotici) che possono provocare reazioni e foto-sensibilizzare o macchiare la pelle.

Note: la fototossicità di un farmaco nasce quando, per effetto dell'esposizione alla luce, il farmaco stesso viene trasformato in composti irritanti. Il risultato è la comparsa di macchie arrossate o di vescicole. La fotoallergia è la risposta del corpo al farmaco modificato dall'energia luminosa assorbita in un intervallo variabile da pochi minuti a 24 ore, dando luogo ad una reazione simile all'orticaria.
11. Gli "acceleratori" di abbronzatura, gli estratti vegetali possono provocare ustioni solari. Evitare i solarium. Non esiste un metodo ("pre-abbronzatura") adeguato per preparare la cute al sole.
12. Evitare di esporsi al sole dopo trattamenti di chirurgia plastica o di dermatologia estetico-correttiva (peeling, laser), comparsa di esiti maculari persistenti.
13. Bere acqua, spesso ed in quantità adeguata alla stagione, per contrastare lo stato di disidratazione.
14. Al termine dell'esposizione, fare uso di emulsioni (per contrastare la secchezza e l'eventuale desquamazione) e lenitivi (soprattutto i soggetti con pelle sensibile e in caso di arrossamento).

Tabella 3.

Raccomandazioni per una corretta esposizione al sole.

1. **Olio:** non garantisce una elevata protezione; adatto a soggetti scuri e già abbronzati.
2. **Emulsione: garantisce** una elevata e duratura protezione solare.
3. **Paste e creme dense:** garantisce una protezione elevata, senza conservanti e additivi (indicata per i bambini).
4. **Stick: buona** protezione. Sono utili per piccole aree, cicatrici, macchie cutanee, labbra e nevi.
5. **Acque solari:** hanno un basso livello di protezione. Sono utili dopo l'esposizione come lenitivi, rinfrescanti ed antiprurito.

Note: il fattore di protezione solare (SPF) è un indice per quantificare il grado di riduzione dell'eritema in seguito all'uso del prodotto solare. L'SPF è il rapporto della dose di UVR, richiesta per produrre un minimo arrossamento, 24 ore dopo l'esposizione della cute coperta dal prodotto solare. In sostanza, l'SPF misura quanto un prodotto schiera le radiazioni UV. Più alto è l'SPF e maggiore è la protezione. Un individuo che ha un effetto dopo 10 minuti di esposizione può essere protetto per 150 minuti (10 x 15) con un prodotto solare di 15 SPF. Un SPF di 15 dovrebbe essere sufficiente nella maggioranza dei casi.

Conclusioni

Nonostante i molteplici messaggi lanciati dai medici e dalle associazioni per la prevenzione del cancro, il comportamento degli adolescenti nei riguardi dell'abbronzatura è ancora molto lontano dall'essere ottimale.

Un terzo dei giovani si espone al sole per un tempo eccessivo e non nelle ore ritenute di minore rischio, la metà non fa uso di filtri solari o li usa impropriamente. Un terzo dei giovani non sa cosa è il fototipo, e un altro terzo, pur avendone nozione non sa definire la propria appartenenza (13, 14).

Gli adolescenti ritengono che un corpo abbronzato sia sano e bello. Inoltre, a causa di fattori psicologici, mode e accettazione da parte dei coetanei, utilizzano irregolarmente la protezione solare (8, 15).

Uno studio condotto su atleti adolescenti ha messo in evidenza che solo il 5,2% degli intervistati utilizzava regolarmente una adeguata protezione durante gli allenamenti o le competizioni all'aperto (8).

In Inghilterra, un quarto dei ragazzi, di età compresa tra gli 11 e i 17 anni, ha usato questi prodotti a casa ed in piena autonomia, ed un quarto ne ha fatto uso senza alcuna supervisione presso centri o palestre (16).

Molte ragazze che si sottopongono alla abbronzatura sui lettini abbronzanti non si proteggono la cute con schermi solari (17).

Poiché sottoporsi ad abbronzatura artificiale prima dei 35 anni aumenta significativamente il rischio di melanoma (2-4, 18) in alcuni Paesi sono state emanate leggi, che

pur troppo non sempre vengono rispettate. *Pichon et al.* (17) hanno condotto un interessante studio su alcune studentesse universitarie che fingendosi quindicenni avevano contattato centri estetici e palestre di diversi stati degli USA chiedendo di utilizzare i lettini abbronzanti. Nel 14% dei casi è stato richiesto l'accompagnamento dei genitori e nell'87% si richiedeva il loro consenso. Il 71% degli intervistati avrebbe permesso ad una quindicenne di usufruire dei lettini abbronzanti, mentre solo nel 5% dei casi la prestazione è stata rifiutata a causa della giovane età dell'utente. Solamente il 70% dei centri estetici degli USA, in cui la legge proibisce l'accesso ai devices abbronzanti al di sotto dei 16 anni, ha negato il servizio a chi telefonava. Appare, quindi, evidente che nonostante la legislazione vigente in alcuni Paesi diverse negligenze ed inadempienze sono attualmente presenti.

In che modo potremmo colpire l'attenzione e la consapevolezza degli adolescenti? La risposta non è facile in quanto intervengono vari fattori, soprattutto nei giovani. Un buon sistema potrebbe essere quello mostrare gli effetti negativi dei raggi UV sulla loro cute e sul loro viso, come ha fatto da *Olson et al.* (19) associato ad una regolare educazione sanitaria e di promozione della salute, circa la pericolosità della esposizione non controllata alle radiazioni solari.

L'*Accademia Americana di Pediatria (AAP)*, nel 2011, ha riportato in un documento intitolato "*Ultraviolet radiation: a hazard to chil-*



dren and adolescents", le raccomandazioni per proteggere i bambini e gli adolescenti dai rischi della over-esposizione ai UVR.

I vestiti possono essere un'eccellente barriera contro i raggi UV e la loro efficacia non diminuisce nel corso della giornata, come invece accade per le creme solari. Sarebbe opportuno indossare cappelli a tesa larga, occhiali da sole e indumenti di lana, seta, lino o cotone (20, 21) sebbene molti ragazzi lamentano scomodità ed eccessivo calore durante le attività che svolgono al sole (20, 21).

Rimanere all'ombra nelle ore centrali della giornata è sicuramente importante, ma non rappresenta una protezione ottimale in quanto la luce riflessa può comunque provocare eritemi solari (20, 21).

Le creme o emulsioni solari sono il metodo protettivo più utilizzato. Andrebbero utilizzati con un fattore di protezione superiore a 30, da applicare almeno mezz'ora prima di esporsi al sole e da riapplicare ogni 2 ore, dopo essersi bagnati o dopo eccessiva sudorazione (20, 21).

I ragazzi e gli adolescenti riferiscono di dimenticare spesso di applicare la crema, di utilizzare scarse quantità di essa, di non distribuirla

uniformemente su tutto il corpo e di non riapplicarla dopo il bagno o la doccia (14). A tutto ciò bisogna aggiungere che diversi fattori psicologici influenzano negativamente i comportamenti dell'adolescente: ad esempio sentirsi più attraenti ed apprezzati grazie all'abbronzatura "naturale"; sentirsi accettati dal gruppo, sentirsi imbarazzati nei confronti dei coetanei quando si utilizza il cappello o una camicia in spiaggia, sentirsi "fuori moda" rispetto al comportamento, ai messaggi ed i modelli di bellezza proposti dai coetanei e dai media (14).

Le informazioni acquisite sembrano indicare la necessità di interventi di educazione sanitaria e di promozione della salute, relativi alla pericolosità della esposizione non controllata alle radiazioni solari, e alla offerta di interventi preventivi, più incisivi e mirati, specie nelle età di maggiore rischio di esposizione solare. È necessario, pertanto, che i pediatri ed i medici di medicina generale, almeno una volta all'anno, in occasione dei bilanci di salute od altri controlli medici forniscano ai ragazzi e ai loro familiari alcuni messaggi/informazioni brevi ma efficaci sulle misure protettive da seguire per esporsi al sole (Tabella 2) in maniera "intelligente".

Bibliografia

1. World Health Organization. *Solar and Ultraviolet Radiation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Geneva, 1997; vol. 55.*
2. Balk SJ, Council on Environmental Health, Section on Dermatology. *Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. Pediatrics. 2011; 127:791-817.*
3. Armstrong BK. *How sun exposure causes skin cancer: An epidemiological perspective. Hill D, Elwood JM, English DR, editors., Prevention of Skin Cancer Dordrecht, the Netherlands. Kluwer Academic Publishers. 2004; 89-116.*
4. Armstrong BK, Kricger A. *The epidemiology of UV induced skin cancer. J Photochem Photobiol B. 2001; 63:8-18.*
5. Patrizi A, Savoia F, Varotti E, Neri I. *Effetti sanitari negativi della radiazione solare. ARPA Riv. 2006; 2:37-38.*
6. Saraiya M, Glanz K, Briss P, et al. *Interventions to prevent skin cancer by reducing exposure to ultraviolet radiation: a systematic review. Am J Prev Med. 2004; 27:422-466.*
7. Mogensen M, Jemec GBE. *The potential carcinogenic risk of tanning beds: clinical guidelines and patient safety advice. Cancer Manag Res. 2010; 2:277-282.*
8. Laffargue JA, Merediz J, Bujan MM, et al. *Encuesta sobre proteccion solar en adolescentes deportistas de la Provincia de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr. 2011; 109:30-35.*
9. Glanz K, Saraiya M, Wechsler H. *Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for school programs to prevent skin cancer. MMWR Recomm Rep. 2002; 51:1-18.*
10. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. *Behavioral counseling to prevent skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2012; 157:59-65.*
11. U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2009; 150:188-93.*
12. Eichhorn C, Seibold C, Loss J, et al. *Knowledge about UV-radiation and sun protection: survey of adolescents and young adults in Bavaria. Hautarzt. 2008; 59:821-827.*
13. Dadlani C, SJ Orlow SJ. *Planning for a brighter*

future: a review of sun protection and barriers to behavioral change in children and adolescents. *Dermatol Online J.* 2008; 14:1.

14. Sidoti E, Puleo M, Leonardis L, et al. G Tringali. Un'indagine sulla percezione del rischio di esposizione ai raggi solari in un campione di studenti della provincia di Palermo. *Acta Med Mediterranean.* 2005; 21:29-32.

15. El Saved F, Ammoury A, Nakhle F, et al. Photoprotection in teenagers. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22:18-21.

16. Cokkinides VE, Bandi P, Weinstock MA, et al. Use of sunless tanning products among US adolescents aged 11 to 18 years. *Arch Dermatol.* 2010;146:987-992.

17. Pichon LC, Mayer JA, Hoerster KD, et al. Youth access to artificial UV radiation exposure. *Practi-*

ces of 3647 indoor tanning facilities. Arch Dermatol. 2009; 145:997-1002.

18. Jemal A, Devesa S, Hartge P, et al. Recent trends in cutaneous malignant melanoma incidence among Whites in the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:678-683.

19. Olson AL, Gaffney CE, Starr P, et al. The impact of an appearancebased educational intervention on adolescent intention to use sunscreen. *Health Educational Res.* 2008; 23:763-769.

20. www.associazioneamec.com

21. Bartolozzi G. Fisiopatologia della vitamina D (prima parte). *Medico e Bambino. Pagine elettroniche* 2007.

Tratto da:

Rivista Italiana Medicina Adolescenza 2013; 11:5-11.





Un nuovo fotochemioprotettore sistemico

Michele Pezza ¹, Valentina Carlomagno ²

Introduzione

L'esposizione umana alle radiazioni UV solari può provocare effetti acuti e cronici sulla pelle, sugli occhi e sul sistema immunitario

La radiazione ultravioletta è caratterizzata da livelli energetici insufficienti a ionizzare atomi e molecole ma sufficienti a rompere i legami molecolari

Quando la radiazione UV colpisce un filamento di DNA, è possibile che due timine consecutive ne assorbano l'energia per formare un legame covalente. Si ha quindi la formazione di un dimero della timina, una lesione grave del DNA che altera l'informazione genetica. Gli organismi viventi hanno tuttavia un meccanismo naturale di difesa, la fotori-parazione enzimatica. L'enzima DNA polimerasi scopre

la lesione, l'enzima DNA fotoliasi si porta sul dimero, assorbe un fotone di luce blu e usa la sua energia per sciogliere il legame covalente.

L'efficienza di questo meccanismo varia da specie a specie e, all'interno della stessa specie, da individuo a individuo.

Quando questo meccanismo di difesa non agisce in modo appropriato o sufficiente, si genera un danno genetico e, potenzialmente, un danno sanitario.

Le radiazioni ultraviolette (UV) sono pertanto un'importante fonte di danno alla cute, a breve e a lungo termine.

Rappresentano inoltre una delle principali cause di invecchiamento cutaneo prematuro, immunosoppressione e carcinogenesi (1).

Meccanismo	Mediatore	Effetti a breve termine	Effetti a lungo termine
Sintesi radicali liberi	ROS	RNS	Foto invecchiamento Carcinogenesi Immunosoppressione
Sintesi di altri metaboliti tossici	Foto isomerizzazione dell'acido urocanico		Foto invecchiamento immunosoppressione
infiammazione	Morte cellulare Apoptosi	Eritema solare Dolore	Foto invecchiamento Carcinogenesi Prurito
Danno al DNA	Dimeri di pirimidina		Carcinogenesi
immunosoppressione	Deplezione eLC	Suscettibilità ad infezioni	Carcinogenesi Malattie infiammatorie croniche

eLC: cellule di Langherans epidermiche; RNS: specie reattive dell'azoto;
ROS: specie reattive dell'ossigeno (2, 16).

¹ Ambulatorio di Dermatologia Casa di Cura Villa Maria
Passo di Mirabella Eclano (AV);

² Ambulatorio Dermatologia Clinica "San Francesco",
Telese Terme (BN).

La fotochemioprotezione può essere ottenuta attraverso l'utilizzo di filtri solari oppure con la somministrazione per via topica o sistemica di composti in grado di contrastare gli effetti biologici nocivi dell'esposizione ai raggi UV.

L'applicazione topica di filtri solari combinata con la contestuale somministrazione di prodotti sistemici a base dello stesso principio attivo possono rappresentare una strategia fotochemioprotettiva particolarmente efficace.

Fernblock[®] è un estratto standardizzato di *Polypodium leucotomos* (PL), una felce originaria dell'America Centrale. Originariamente una pianta acquatica, PL, nel corso della sua evoluzione, si è poi adattata alla vita terrestre, sviluppando una pluralità di meccanismi protettivi delle radiazioni UV.

L'estratto standardizzato di PL è costituito da polifenoli (acido caffeico, acido vanillico, acido cloro genico, acido ferulico, acido cumarico); monosaccaridi (fruttosio, mannosio e glucosio) e flavonoidi e garantisce oltre alla tradizionale foto protezione, quattro ulteriori modalità di prevenzione del danno cutaneo indotto da radiazioni UV (3, 4):

- antiossidante;
- immunoprotettiva;
- protezione del DNA;
- protezione dell'architettura cutanea.

Attività antiossidante

I radicali liberi sono uno dei meccanismi di danno cellulare più importante, sebbene assolvano a molte funzioni fondamentali dell'organismo quando controllati. Sono molecole che posseggono un elettrone spaiato sull'orbitale più esterno e questa configurazione elettronica le rende altamente instabili e particolarmente reattive.

I radicali liberi reagiscono facilmente con una qualsiasi molecola si trovi in loro prossimità (carboidrati, lipidi, proteine, acidi nucleici) danneggiandola e spesso compromettendone la funzione.

Si definisce radicale libero un'entità molecolare molto reattiva avente vita media di norma brevissima, costituita da un atomo o una molecola formata da più atomi che presenta un elettrone spaiato: tale elettrone rende il radicale estremamente reattivo, in grado di legarsi ad altri radicali o di sottrarre un elettrone ad altre molecole vicine (5). L'anione superossido (O_2^-) è il radicale libero con maggiore longevità e può muoversi

dal suo sito di formazione interagendo con strutture cellulari distanti. In generale, però, il danno alla cellula è provocato dal radicale idrossile OH , prodotto della conversione dell'anione superossido (6, 7, 17).

Il glutatone è un forte antiossidante, sicuramente uno dei più importanti tra quelli che l'organismo è in grado di produrre. Rilevante è la sua azione sia contro i radicali liberi o molecole come perossido di idrogeno, nitriti, nitrati, benzoati e altre. Svolge un'importante azione nel globulo rosso, proteggendo tali cellule da pericoli ossidativi che causerebbero l'emolisi.

Elemento importante per il suo funzionamento è il NADPH. Tale molecola è un derivato della vitamina PP (acido nicotinico) e funziona da cofattore ossido-riduttivo dell'enzima glutatone reduttasi (o GSR).

L'enzima rigenera il glutatone ossidato (o GSSG) attraverso gli elettroni ceduti dal NADPH, che vengono trasferiti sul GSSG rigenerando questo a glutatone ridotto (o GSH) (8, 18).

L'estratto standardizzato di PL inibisce il 55% della sintesi di anione superossido, il 10% di quella di ossigeno singoletto e almeno il 50% della sintesi di per ossidasi lipidica (5). Tale effetto è correlato alla capacità di PL di aumentare la disponibilità di glutatone ridotto (GSH), migliorando il rapporto GSH/glutatone ossidato (GSSG) (9).

Attività immunoprotettiva

Dopo cheratinociti e melanociti, le cellule di Langerhans rappresentano la terza linea cellulare dell'epidermide e, a differenza dei melanociti, non contengono melanina, risultando invece provviste dei caratteristici granuli di Birbeck, foggiate a forma di racchette, della lunghezza di circa 0,1 μm e della larghezza di 0,01 μm .

Le cellule di Langerhans originano dal midollo osseo e appartengono alla linea dei monociti/macrofagi, come anche dimostrato dall'espressione di molecole dell'istocompatibilità di classe II (HLA-DR). Sono cellule estremamente efficienti nel presentare antigeni ai linfociti ed esercitano perciò funzioni difensive a livello epidermico. Possono emigrare dall'epidermide ai linfonodi regionali dove trasportano gli antigeni che hanno assunto a livello cutaneo, presentandoli ai linfociti T e

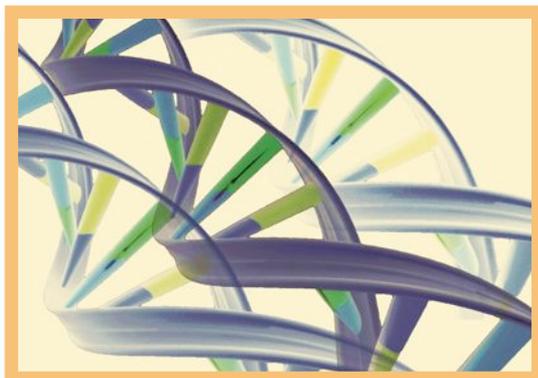


innescando quindi risposte immunitarie cellulo-mediate (10).

L'estratto standardizzato di PL previene la deplezione delle cellule di Langherans indotta dall'azione delle radiazioni UV e diminuisce il numero di cellule appartenenti a questa linea cellulare con morfologia anomala (3). La somministrazione per via orale dell'estratto standardizzato di PL ha dimostrato di ridurre l'espressione di alcune citochine pro-infiammatorie, come TNF alfa e di stimolare quella di molecole antinfiammatorie (11). Infine l'estratto standardizzato di PL inibisce l'immunosoppressione indotta da UV nell'ipersensibilità da contatto (12).

Protezione del DNA

La p53, anche conosciuta come proteina tumorale 53 (gene TP53), è un fattore di trascrizione che regola il ciclo cellulare e ricopre la funzione di soppressore tumorale.



La sua funzione è particolarmente importante negli organismi pluricellulari per sopprimere i tumori nascenti. La p53 è stata descritta come "il guardiano del genoma" riferendosi al suo ruolo di preservazione della stabilità attraverso la prevenzione delle mutazioni (14).

Uno studio pubblicato sull'*American Journal of Pathology* ha dimostrato come la supplementazione orale con l'estratto standardizzato di PL aumenti l'attivazione del gene oncosoppressore p53 e riduca l'infiammazione acuta attraverso l'inibizione delle COX2 e incrementi la rimozione dei dimeri di primidina (4).

Protezione dell'architettura cutanea

L'estratto standardizzato di PL previene l'insorgenza di elastosi solare rallentando allo stesso tempo la degradazione del collagene indotta dalle metallo proteinasi attivate dalle radiazioni UV (14).

Inoltre è stato dimostrato che l'estratto standardizzato di PL promuove la sopravvivenza dei fibroblasti e induce la loro proliferazione in modo dose-dipendente, preservandone al tempo stesso la corretta architettura (15). Concludendo, l'estratto standardizzato di PL sembra davvero poter essere un'arma in più per il dermatologo clinico nel contrastare i danni determinati dalle radiazioni UV.

Bibliografia

1. Wang S, Setlow R, Berwick M, et al. Ultraviolet A and melanoma: a review. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44:837-46.
2. Gonzales S, Alonso-Librero, et al. Polypodium leucotomos extract: a nutraceutical with photoprotective properties. *Drugs Today (Barc)* 2007; 43:475-85.
3. Gonzales S. Polypodium leucotomos extract: a natural antioxidant and photoprotective tool for the management of UV induced skin damage and phototherapy. *Cosmet Dermatol.* 2009; 22:604-9.
4. Zattra E, Coleman C, et al. Polypodium leucotomos extract decreases UV induced Cox 2 and inflammation, enhances DNA repair, and decreases mutagenesis in hairless mice. *Am J Pathol.* 2009; 175:1952-61.
5. Silvestroni P. *Fondamenti di chimica*, nota 22 pag. 362, ed. Cea-Zanichelli.
6. *Free radicals: from basic science to medicine*, ed. G. Poli, E. Albano, M.U. Dianzani, Basilea, Birkhauser Verlag, 1993.
7. *Handbook of antioxidants*, ed. E. Cadenas, L. Packer, New York, M. Dekker Inc., 1996.
8. Sohal RS, Allen RG. Relationship between oxygen metabolism, aging and development. *Adv Free radical BIOL Med;* 1986; 2:117-160.
9. Gonzales S. Pathak MA. Inhibition of ultraviolet-induced formation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, erythema and skin photosensitization by poplypodium leucotomos. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 1996; 12:4556.
10. Yanofsky VR, Mitsui H, Felsen D, Carucci JA. Understanding dendritic cells and their role in cutaneous carcinoma and cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol.* 2013.

11. Janczyk A, Garcia Lopez MA, et al. *Polypodium leucotomos extract inhibits solar simulated radiation -induced TNF-alpha and iNOS expression, transcriptional activation and apoptosis. Exp Dermatol* 2007; 16:823-9.

12. Siscovick LR, Zapolanski T, et al. *Polypodium leucotomos inhibits ultraviolet B radiation-induced immunosuppression. Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2008; 24:131-41.

13. Xu D, Yuan R, Gu H, et al. *The effect of ultraviolet radiation on the transforming growth factor beta 1/Smads pathway and p53 in actinic keratosis and normal skin. Arch Dermatol Res.* 2013.

14. Philips N, Smith J, et al. *Predominant effect of Polypodium leucotomos on membrane integrity, lipid peroxidation, and expression of elastin and expression of elastin and matrixmetalloproteinase-1 in ultraviolet radiation exposed fibroblasts and keratinocytes. J Dermatol Sci.* 2003; 32:1-9.

15. Alonso-Lerero JL, Dominguez-Jimenez C, et al. *Photoprotective properties of a hydrophilic extract of the fern Polypodium leucotomos on human skin cells. J Photochem Photobiol B.* 2003; 70:31-7.

16. Greinert R, Volkmer B, Henning S. *UVA-induced DNA double-strand breaks result from the repair of clustered oxidative DNA damages. Nucleic Acids Res.* 2012; 40:10263-73.

17. Kim KC, Piao MJ, Cho SJ, et al. *Phloroglucinol protects human keratinocytes from ultraviolet B radiation by attenuating oxidative stress. Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2012; 28:322-31.

18. Feng B, Fang Y, Wei SM. *Effect and mechanism of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) against the hydrogen peroxide-induced oxidative damage in human dermal fibroblasts. J Cosmet Sci.* 2013; 64:35-44.

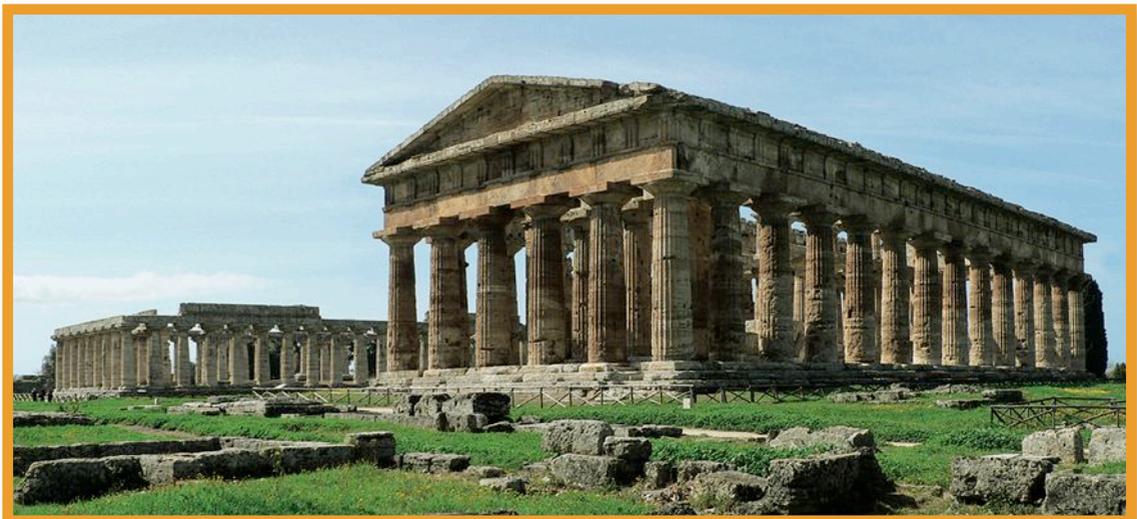


52° CONGRESSO
NAZIONALE **ADOI**
LUCCA
2013

Lucca 18 - 21 settembre 2013



Novità sulla fotoprotezione dal 7° Incontro Nazionale ADOI-ISPLAD



Paestum 9-11 Maggio 2013

J Plast Dermatol 2013; 9:76-77.

Cheratosi attinica: efficacia e compliance di una nuova terapia in gel

Dario Donadio

Dipartimento di Dermatologia, A.O.U. "San Giovanni e R. d'Aragona", Salerno.

ABSTRACT

La cheratosi attinica è una lesione cutanea indotta dall'esposizione cronica alla radiazione ultravioletta (UV), considerata lo stadio precoce, in situ, del Carcinoma SquamoCellulare (SCC). Essendo legate all'esposizione solare, le lesioni interessano le aree foto esposte. Se non trattata, la cheratosi attinica può progredire in SCC invasivo. La causa principale della cheratosi attinica è la radiazione UV, che provoca mutazioni nel DNA di numerosi geni regolatori, tra cui il gene onco-soppressore p53. Secondo l'OMS il numero stimato di pazienti affetti da cheratosi attinica nel mondo è pari a circa 278 milioni. Se ne prevede un incremento nei prossimi anni. L'ingenolo mebutato è un composto biologico altamente attivo, isolato dalla linfa della pianta *Euphorbia peplus*. La linfa di questa pianta viene usata da tantissimi anni per il trattamento topico di lesioni cancerose della pelle nelle comunità indigene di paesi come l'Australia. L'attività di un gel di ingenolo mebutato è stata quindi valutata in numerosi studi. Negli strati superiori dell'epidermide, ad alte concentrazioni, l'ingenolo mebutato induce morte cellulare per necrosi primaria. Negli strati più profondi, nel derma, alle basse concentrazioni induce una risposta infiammatoria specifica caratterizzata da richiamo, attivazione e infiltrazio-

ne di neutrofili e di altre cellule del sistema immunitario. Ingenolo mebutato ha mostrato una riduzione del 70% circa del numero di lesioni per cm² nell'area trattata. Inoltre, è noto che l'irradiazione con gli UV crea un incremento del numero di cellule che overesprimono la p53 mutata, noto precursore di trasformazioni neoplastiche. Il trattamento con ingenolo mebutato ha mostrato una riduzione del 70% della p53. Tutti questi dati hanno mostrato il potenziale di ingenolo mebutato nel trattamento di queste lesioni cutanee.

Nel materiali e metodi si descrive il trattamento di cheratosi attiniche sia del volto che del resto della superficie corporea.

Il gel veniva applicato per soli due giorni consecutivi su tronco ed estremità (alla concentrazione di 150 mcg/g) e per tre giorni consecutivi su volto e cuoio capelluto (alla concentrazione di 500 mcg/g). L'endpoint primario degli studi era la completa guarigione clinica a 57 giorni. Globalmente lo studio comprendeva 1002 pazienti, divisi in due gruppi. Del 545 pazienti con lesioni sul volto e sul cuoio capelluto, 277 sono stati trattati con il gel a base di ingenolo mebutato mentre il resto con placebo.

A distanza di 57 giorni si è assistito alla risoluzione clinica completa del 42,2% delle lesioni trattate con ingenolo mebutato, mentre nelle lesioni trattate con placebo solo nel 3,7% dei casi.

Nei pazienti affetti da cheratosi attiniche su tronco ed estremità la risoluzione completa si è avuta nel 34,1% dei casi contro il 4,7% dei pazienti trattati con placebo.

Anche per quanto riguarda il profilo della sicurezza, questo nuovo prodotto ha mostrato ottimi risultati. Infatti, durante lo studio non sono stati riportati eventi avversi gravi; i più comuni sono state le reazioni cutanee locali nella sede di applicazione tra cui prurito.

In conclusione l'Ingenolo mebutato gel rappresenta una novità nel trattamento della cheratosi attinica.



J Plast Dermatol 2013; 9:77.

Fotoprotezione mirata

Antonello Baldo

Dipartimento di Patologia Sistemica, Sezione di Dermatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli.

ABSTRACT

È noto come l'esposizione agli UV sia in grado di determinare diversi effetti sul sistema immunitario dell'ospite. Lo studio delle interazioni tra fotoni e sistema immunitario, cioè la fotobiologia, rappresenta un fondamentale campo di studio della dermatologia. I fotoni più interessanti e di maggior significato fotobiologico sono sicuramente quelli che occupano nello spettro ultravioletto la banda che va tra i 280-320 nm (UVB).

Sono le radiazioni responsabili degli eritemi solari e probabilmente di diverse neoplasie cutanee.



Queste radiazioni hanno un effetto di soppressione sul sistema immunitario con un coinvolgimento dei cheratinociti, delle cellule di Langerhans e delle cellule dendritiche del derma.

Dopo l'esposizione agli UVB inizia una reazione a catena che attraverso liberazione di mediatori induce modificazioni cellulari sia fenotipiche che funzionali. Il DNA rappresenta il maggior bersaglio delle radiazioni UV ed è il primario evento molecolare che, attraverso la formazione di dimeri di pirimidine, porta all'insorgenza di fenomeni di immunosoppressione.

I danni diretti sul DNA trasformano le cellule cutanee in tumorali attraverso processi cellulari quali mutazioni del DNA dei cheratinociti e soppressione della risposta immune in grado di controllare la crescita di un tumore.

Naturalmente gli UV possono agire sull'integrità del sistema immunitario così da influenzare la comparsa di infezioni virali o batteriche. I soggetti più a rischio sono quelli di fototipo II e III esposti al sole per motivi lavorativi ma anche ricreazionali, soggetti con fotosensibilità alterata, bambini e chi desidera contrastare al massimo il fotoinvecchiamento.

La protezione per gli UVA, è oramai noto, è altrettanto importante a quella degli UVB per cui il fattore di protezione UVA non deve essere inferiore di 1/3 del SPF. Gli antisolarari andrebbero applicati abbondantemente e uniformemente su tutte le sedi fotoesposte almeno un'ora e mezza prima dell'esposizione alla luce con successive frequenti applicazioni.

Comunque il principale obiettivo della fotoprotezione non si deve solo ridurre ad evitare le scottature ma dovrebbe cercare di ridurre al minimo il rischio di insorgenza di cheratosi attiniche e tumori cutanei associati all'esposizione solare.



Edizioni Scripta Manent: nuovi supporti per l'informazione medico scientifica



Le due nuove app in iTunes®!



DERMATOLOGY PLANET

La pelle è l'organo più esteso del corpo umano. A differenza degli altri organi, quando la pelle è affetta da squilibri o patologie, chiunque può facilmente vedere le modificazioni che essa subisce. Mantenere o ripristinare la salute della pelle sono obiettivi che interessano la totalità degli individui.

Con questa app ogni giorno troverai notizie e comunicati in chiave scientifica e pratica su tutto ciò che riguarda le problematiche della salute della pelle.

Hai necessità di un dermatologo?

Questa app ti fornirà tutte le informazioni per trovare quello più vicino a te, indicandoti numero telefonico e indirizzo, e mostrandoti sulla mappa il percorso per raggiungerlo.

Sei un medico o un dermatologo che vuole essere sempre informato?

Questa app ti aggiornerà con la lettura gratuita di articoli scientifici redatti da eminenti esperti e ti offrirà, inoltre, l'opportunità di acquistare, a prezzi vantaggiosi, libri utili per la tua professione.

<https://itunes.apple.com/it/app/dermatology-planet/id499547735?mt=8>



MEDICINE PLANET

Il mantenimento e il ripristino della salute sono obiettivi che interessano la totalità degli individui.

Per renderli possibili è necessario che l'informazione su cosa fare o non fare sia la più corretta e la più capillare possibile. Con questa app ogni giorno troverai notizie e comunicati in chiave scientifica e pratica su tutto ciò che riguarda le problematiche della salute.

Hai necessità di un medico aggiornato?

Questa app ti fornirà tutte le informazioni per trovare quello più vicino a te, indicandoti numero telefonico e indirizzo, e mostrandoti sulla mappa il percorso per raggiungerlo.

Sei un medico che vuole essere sempre informato?

Questa app ti aggiornerà con la lettura gratuita di articoli scientifici redatti da eminenti esperti e ti offrirà, inoltre, l'opportunità di acquistare, a prezzi vantaggiosi, libri utili per la tua professione.

<https://itunes.apple.com/it/app/medicine-planet/id515382423?mt=8>



Nuova linea FotoUltra di ISDIN: protezione per pelli altamente fotosensibili

La recente letteratura ha dimostrato che l'utilizzo dei filtri solari con protezione 30+ o 50+ riduce, in soggetti predisposti, la comparsa di lesioni attiniche e di tumori cutanei.

Vi sono, tuttavia, condizioni sia costituzionali (fototipi I e II) che patologiche (fotodermatosi, porfirie cutanee e lupus eritematoso) in cui la fotoprotezione non rappresenta o non dovrebbe rappresentare unicamente un approccio di "semplice prevenzione" o "protezione", ma richiede una strategia di protezione ad "alta efficienza", che possa offrire una protezione elevata ad ampio spettro (sia UVB che UVA) e che idealmente possa svolgere, tramite l'utilizzo di particolari molecole, una azione di "protezione" del danno cellulare a livello dei cheratinociti indotto dall'esposizione ai raggi solari.

Nell'ambito della continua ricerca dermocosmetica per una fotoprotezione studiata in modo mirato per soggetti con specifiche esigenze difotoprotezione (soggetti con fotodermatosi, soggetti a rischio per sviluppo di melasma) i laboratori di ricerca ISDIN hanno sviluppato **FotoUltra 100+** e **FotoUltra Solar Allergy**, due prodotti performanti, caratterizzati da un livello di protezione elevato sia in confronto ai raggi UVB (SPF100+) sia verso i raggi UVA (fattore di "protezione" UVA > 40-60) e da una innovativa texture formulativa che permette di ottenere un topico di facile applicazione che si fonde con la pelle.

La tecnologia *Fusion Fluid* è, infatti, una formulazione con fase esterna oleosa a base siliconica che conferisce una sensazione molto leggera e non grassa e che consente un'efficace azione idratante oltre a quella di filtro solare, e con un coemulsionante specifico con proprietà tissotropiche che, stabilizzando i siliconi e potenziando la sensazione "secca", aumenta la fluidità, la stendibilità e l'assorbimento della formulazione.

FotoUltra 100+ di ISDIN è sviluppato per la prevenzione delle alterazioni della pigmentazione indotte dall'esposizione solare e delle iperpigmentazioni postinfiammatorie che si possono osservare, per esempio, dopo interventi chirurgici o nei post-procedimenti di ringiovanimento cutaneo, quali peeling chimici, dermoabrasioni e laser terapia, soprattutto quando sono interessate zone ad alta esposizione solare come volto, decolté e mani.

Melasma e vitiligine sono tra i disordini della pigmentazione più comuni: la prima, un'iperpigmentazione che colpisce specialmente donne di fototipo da IV a VI, è causata principalmente da un'esposizione solare senza fotoprotezione adeguata, oltre che da fattori genetici predisponenti o cambi ed alterazioni ormonali; la seconda, è invece una malattia cutanea che si manifesta con chiazze depigmentate o ipopigmentate, provocate dalla distruzione dei melanociti. L'esposizione a radiazioni UVA può inoltre portare all'*Iperpigmentazione Post Infiammatoria* (HPI), un'ipermelanogenesi reattiva in cui l'infiammazione cutanea stimola la sovrapproduzione di melanina e che può essere causata da fattori esogeni predisponenti o procedimenti dermatologici quali peeling, dermoabrasioni e laser, fattori endogeni o malattie infiammatorie cutanee.

Rispetto ad un normale 50+, **FotoUltra 100+** di ISDIN consente una protezione dai raggi UVA tre



volte superiore (UVA61), senza trascurare i raggi UVB, per cui il fattore di protezione è di 118+. Oltre ai filtri chimici e fisici, il fotoprotettore di ISDIN è arricchito di attivi come la vitamina E, l'acido ialuronico e l'allantoina, che esercitano un'importante azione anti-invecchiamento.

Per prevenire e lenire i sintomi associati alle allergie solari ed altri tipi di fotodermatosi, quali prurito, vescicole e infiammazione, ISDIN ha invece sviluppato **FotoUltra Solar Allergy**, un prodotto peculiare con azione di filtro solare ad alta protezione (UVB 107/UVA 40 in vivo) contenente ectoina (1%), una molecola con potente azione di protezione cellulare a livello dei cheratinociti, capace di bloccare le modificazioni, il danno e le risposte proinfiammatorie secondarie indotti dall'esposizione ai raggi UVA.

Le fotodermatosi rappresentano un eterogeneo gruppo di patologie cutanee causate o aggravate dall'esposizione sia acuta che cronica ai raggi solari; tra le forme più comuni, dal punto di vista epidemiologico, si trovano la PMLE (*Polymorphous Light Eruption*), le patologie cutanee causate da fattori endogeni, quali le porfirie e il lupus, e quelle legate all'utilizzo di farmaci come le tetracicline, i farmaci antifungini, alcuni antiipertensivi e diuretici, molecole utilizzate come antipsicotici, composti retinoidi e alcuni antiinfiammatori.

Uno studio clinico, randomizzato in doppio cieco controllato condotto con **FotoUltra Solar allergy** in soggetti affetti da PMLE ha dimostrato, in confronto a placebo, che l'applicazione di questa formulazione riduce del 75% la percentuale di soggetti con sintomi da PMLE e del 95% lo score del prurito indotto dal danno solare.

FotoUltra 100+ e **FotoUltra Solar Allergy** risultano indicati per tutte le situazioni cliniche che richiedono una fotoprotezione ad alta efficienza, quali melasma e fotodermatosi, grazie alla loro capacità di offrire uno schermo efficiente sia verso gli UVB che gli UVA e di proteggere in modo specifico il cheratinocita dal danno ossidativo e dai conseguenti processi infiammatori che ne conseguono.

L'esclusiva texture *Fusion Fluid* facilita, inoltre, l'utilizzo regolare e continuo dei filtri solari grazie all'elevata accettabilità cosmetica, prerequisito rilevante al fine di avere una ottimale aderenza alla terapia da parte del paziente.

Profilo ISDIN

ISDIN è un laboratorio internazionale specializzato in soluzioni per le principali patologie e necessità dermatologiche. Fino dalla sua creazione, nel 1975, ISDIN è fortemente impegnata nella cura della pelle e pone il suo know-how al servizio di dermatologi e farmacisti.

Grazie all'acquisizione di una approfondita conoscenza delle principali patologie e affezioni cutanee, l'azienda sviluppa oggi proposte complete per il trattamento, la prevenzione ed il mantenimento di pelle e mucose.

Tra le linee di prodotto principali: *Fotoprotector ISDIN®*, *Ureadin*, *Germisdin* e *Nutratopic®*.

Tutti i prodotti che compongono l'offerta ISDIN sono frutto di un costante processo di innovazione e di ricerca che ha per obiettivo lo sviluppo di prodotti altamente innovativi in dermatologia, formulazioni avanzate e nuove texture.

Esempi recenti di questa innovazione sono *Eryfotona® AK-NMSC* nella prevenzione dei tumori della pelle non melanoma.

La vocazione di crescita e di ricerca ha portato ISDIN ad essere non solo leader nel mercato dermatologico spagnolo, ma anche azienda presente con la stessa ambizione in diversi paesi d'Europa e America Latina, con un personale di 600 persone in più di 10 paesi.

Maggiori informazioni sono disponibili sul sito www.isdin.com

B BIOCURE

LINEA TRICOLOGICA



Flacone da 100 ml

timosint[®]
Lozione

LOZIONE ANTICADUTA

- Rallenta la caduta
- Stimola il trofismo dei follicoli
- Migliora la salute del capello



Flacone da 100 ml

timosint[®]
Shampoo

SHAMPOO FUNZIONALE

- Sinergico all'azione terapeutica della lozione
- Effetto "cosmetico"
- Azione detergente fisiologica



Confezione da 30 compresse

nanosan[®]
Compresse

INTEGRATORE DI SILICIO

- Rinforza i capelli
- Azione protettiva/antiossidante
- Effetto trofico

B BIOCURE

NUMERO VERDE 800715787 www.biocure.it



9TH

WORLD CONGRESS OF COSMETIC DERMATOLOGY

BY THE INTERNATIONAL ACADEMY
OF COSMETIC DERMATOLOGY

JUNE 27-30, 2013
ATHENS, GREECE
ATHENS HILTON HOTEL

Dear Colleagues,

On behalf of the Organising Committee, we would like to welcome you to Greece to participate in the 9th World Congress of Cosmetic Dermatology under the patronage of the International Academy of Cosmetic Dermatology, which is going to take place on 27-30 June 2013 in Athens, Greece.

The World Congresses are usually hosted by National Organisations in their own country and in Representation of IACD. In the year 2013, this honour fell upon the Dermatological Clinic of the Medical School of the University of Athens and the Hellenic Society of Dermatology and Venereology. This distinction bestowed to Greece also displays an appreciation for Greek Dermatologists and Scientists in the field who have been entrusted to host such a meeting and who guarantee to provide the highest world standards in doing so.

Distinguished scientists will participate in the Congress, thus giving us their views and experiences on the latest developments on topics of great interest for us all. During the Congress participants will have the opportunity to expand their knowledge of cosmetology, medical products and techniques.

We invite you to share this knowledge with researchers and clinicians of international scientific reputation. Current state of the art information will be provided through lectures, plenary sessions and presentations from recent research by experts in the field, along with the opportunity to take part in hands-on experience through various sessions and workshops.

The Organising Committee ensures that you will enjoy a memorable stay in Athens and look forward to welcoming you in Greece.

Sincerely yours,

Andreas Katsambas - Christina Antoniou
Presidents of the Congress

DERMOLICHTENA®

KERÀ

CHERATOSI
ATTINICA

*Il sistema completo per il trattamento
e la prevenzione della cheratosi attinica*



DISPOSITIVO MEDICO CE

Leggere attentamente le avvertenze o le istruzioni per l'uso

R I C E R C A D E R M A T O L O G I C A

GIULIANI



Foto Ultra ISDIN®

Quando la pelle ha bisogno
più che una normale protezione



**Alterazioni
pigmentarie**



**Allergie al sole
e fotodermatosi**