

# SCRIPTA

PERIODICO DI AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Anno 17 - N.2/2014

# medica

SPECIALE DERMATOLOGIA

**Licopene, fotoprotezione  
e cura della pelle:  
i vantaggi del biologico**

Leonardo Rescio, Antonio Di Maio,  
Pietro Cazzola, Antonino Di Pietro





## Licopene, fotoprotezione e cura della pelle: i vantaggi del biologico

Leonardo Rescio<sup>1</sup>, Antonio Di Maio<sup>2</sup>, Pietro Cazzola<sup>3</sup>, Antonino Di Pietro<sup>4</sup>

### Introduzione

La pelle è l'organo più esteso del corpo umano nonché la prima linea di difesa contro l'attacco di organismi patogeni ed agenti tossici. Molto più che una semplice barriera passiva, essa svolge un ruolo attivo nella protezione fisica, biochimica e immunologica dell'organismo. La pelle protegge l'organismo dai danni meccanici, dalle radiazioni ultraviolette (UV), dagli agenti microbici e dai contaminanti ambientali; regola, inoltre, la temperatura corporea, è sede dei recettori tattili (meccanici e termici) e svolge un ruolo attivo nella biosintesi della vitamina D. Da un punto di vista istologico, la pelle è composta da tre strati che, dall'esterno verso l'interno, assumono il nome di epidermide, derma e ipoderma.

Con il passare degli anni, la pelle va incontro ad una serie di modifiche biochimiche, strutturali e fisiologiche che determinano perdita di consistenza ed elasticità e rendono il suo aspetto rugoso ed invecchiato. Le radiazioni UV costituiscono il fattore principale in grado di attivare e/o accelerare il processo di invecchiamento cutaneo dovuto ad eccessiva esposizione della pelle alla luce solare e/o a lampade abbronzanti.

A seconda della lunghezza d'onda, le radiazioni UV si suddividono in UV-A (400-315 nm), UV-B (315-280 nm) e UV-C (280-210 nm). La profondità di penetrazione delle radiazioni UV, pur dipendendo dalle caratteristiche strutturali e dalla pigmentazione (fototipo) della cute, è direttamente proporzionale alla lunghezza d'onda della radiazione luminosa. Quanto maggiore è la lunghezza d'onda, tanto più profonda risulta la capacità di penetrazione negli strati cutanei<sup>1</sup>. La pericolosità delle radiazioni e, di conseguenza, il

danno che esse arrecano alle strutture biologiche dipende, invece, dall'energia ad esse associata che è inversamente proporzionale alla lunghezza d'onda. Le radiazioni UV-A, pur essendo meno energetiche rispetto alle UV-B e UV-C, sono quelle con maggiore lunghezza d'onda e penetrano, perciò, in profondità nel derma alterando e danneggiando le cellule che producono le fibre di collagene, l'elastina ed i capillari. Esse sono considerate le principali responsabili dell'invecchiamento cutaneo foto-indotto (photo-aging)<sup>2</sup>. Pur avendo un potere di penetrazione inferiore, le radiazioni UV-B possono provocare, a livello cellulare, mutazioni del DNA e indurre tumori cutanei (melanomi); esse inoltre danneggiano il sistema immunitario della pelle. Le radiazioni UV-C sono le più energetiche dello spettro, quindi potenzialmente molto pericolose per la salute umana, ma vengono in massima parte assorbite nell'alta atmosfera dalle molecole di ossigeno e di ozono. Studi effettuati in vitro e in vivo dimostrano che anche le radiazioni infrarosse possono svolgere un ruolo nel photo-aging<sup>3</sup>.

Uno dei meccanismi con cui le radiazioni UV accelerano i fenomeni di invecchiamento cutaneo è dovuto alla formazione di radicali liberi dell'ossigeno estremamente reattivi (*Reactive Oxygen Species* - ROS) quali l'anione superossido ( $O_2^-$ ) e l'ossigeno allo stato di singoletto ( $^1O_2$ ), che inducono reazioni a catena di ossidazione delle molecole biologiche in grado di causare mutazioni genetiche, alterazioni nella risposta immunitaria, eventi infiammatori e apoptosi. I danni causati dalla foto-ossidazione riguardano la componente lipidica, le proteine ed il DNA. I processi di foto-ossidazione inducono eritemi, invecchiamento prematuro e insorgenza di tumori della pelle<sup>4-6</sup>.

L'invecchiamento della pelle è, in termini generici, un processo di atrofia tissutale du-

<sup>1</sup> Chemical Engineer, Researcher, Lecce, Italy.

<sup>2</sup> Scientific Writer, Milan, Italy.

<sup>3</sup> Medical Doctor, Pathologist, Milan, Italy.

<sup>4</sup> Specialista in Dermatologia, Ospedale di Inzago (MI), Italy.



rante il quale lo spessore dello strato corneo varia molto poco mentre quello del derma si riduce significativamente. Il numero di melanociti e di cellule di Langerhans si riduce gradualmente, contemporaneamente ai tre componenti primari del tessuto connettivale dermico (glicosaminoglicani, elastina e collagene). La distruzione delle fibre di elastina (pari al 2-4% del volume totale del derma di un adulto), ha inizio intorno ai trent'anni e determina una progressiva diminuzione dell'elasticità cutanea.

Parallelamente alla riduzione dell'elastina, col procedere dell'età la pelle è interessata da una riduzione massiva del collagene (pari al 70-80% del peso secco del derma) che comporta una progressiva riduzione della compattezza e dello spessore del derma, in misura di circa il 6% per decade di vita.

## Nutrizione e salute della pelle

La profilassi del danno foto-ossidativo prevede la riduzione dell'esposizione alle radiazioni UV. Tuttavia un'adeguata e corretta alimentazione rappresenta un fattore fondamentale per il mantenimento della funzionalità e della salute della pelle e per combattere i danni foto-indotti. Una dieta arricchita in specifici componenti può essere equiparata ad un vero e proprio intervento terapeutico<sup>7</sup>. Gli acidi grassi polinsaturi  $\omega$ -3 di cui sono ricchi gli oli di pesce e di alcuni vegetali sono comunemente utilizzati nel trattamento sintomatico della psoriasi e delle malattie infiammatorie della pelle<sup>8</sup>. Una dieta equilibrata che apporti sufficienti quantità di proteine, lipidi, carboidrati, vitamine e minerali è importante per la rapida guarigione delle ferite cutanee.

Gli effetti di una dieta ricca in antiossidanti (vitamina C ed E) e minerali (Se, Mn, Cu e Zn) sulla foto-protezione della pelle sono stati ampiamente studiati<sup>8-12</sup>. La vitamina C e la vitamina E (soprattutto nella forma di  $\alpha$ -tocoferolo) hanno dimostrato una efficace azione antiossidante e protettiva nei confronti dei danni indotti dall'esposizione a radiazioni UV sia attraverso applicazioni topiche che sistemiche<sup>11, 12</sup>. La supplementazione con sali minerali, allo stesso modo, ha sortito effetti positivi sulla salute della pelle probabilmente

perché alcuni di essi costituiscono il sito reattivo di enzimi quali la superossido dismutasi, la glutatione perossidasi e la catalasi capaci di detossificare le ROS. Carenze di zinco sembrano essere correlate all'insorgenza di alcuni tipi di acne. Dati di letteratura hanno evidenziato che anche altri composti dotati di attività antiossidante quali i carotenoidi, in particolare licopene e  $\beta$ -carotene, hanno un importante effetto di protezione sulla pelle. prevenendo, attraverso vari meccanismi d'azione, la formazione delle ROS<sup>13, 14</sup>.

## Carotenoidi e protezione della pelle

I carotenoidi sono stati utilizzati da diversi decenni per via sistemica come micronutrienti per la foto-protezione della pelle. Si sono rivelati particolarmente utili nel trattamento delle porfirie cutanee (formazione cronica di vesciche nella cute esposta alla luce solare) e, su individui sani, nella prevenzione dai danni dovuti all'eccessiva esposizione al sole (eritemi solari)<sup>15</sup>.

L'uso di carotenoidi per la prevenzione del danno foto-ossidativo è stato studiato in vitro e in vivo anche mediante l'uso di marcatori biologici di alterazioni molecolari a livello di DNA (basi ossidate del DNA, dimeri di timina, ecc.). Alcuni studi sperimentali condotti su animali e cellule in coltura hanno suggerito l'efficacia dell'uso di carotenoidi nella prevenzione di tumori cutanei<sup>16</sup>, tuttavia ciò non ha ancora trovato conferma in studi clinici epidemiologici<sup>17, 18</sup>.

### $\beta$ -carotene e fotoprotezione

Il  $\beta$ -carotene è il carotenoide più comunemente usato come ingrediente nella formulazione di integratori alimentari per il benessere della pelle. Nonostante siano stati effettuati numerosi studi per valutare gli effetti protettivi della somministrazione per via sistemica a volontari sani di  $\beta$ -carotene nei confronti del danno foto-ossidativo, i risultati ottenuti hanno portato a conclusioni contraddittorie. Un moderato effetto foto-protettivo del  $\beta$ -carotene sull'eritema solare indotto da radiazioni UV è stato evidenziato in numerosi casi in dipendenza della dose somministrata (> 20 mg/die) e delle durata del trattamento (almeno 10 settimane)<sup>19-21</sup>.

Periodi di somministrazione ridotti (3-8 settimane) non hanno invece determinato alcun effetto significativo<sup>22, 23</sup>.

La somministrazione di  $\beta$ -carotene per diversi anni in dosi di 20-30 mg/die, da solo o in associazione con  $\alpha$ -tocoferolo o retinolo, sembra correlare positivamente con una maggiore incidenza di cancro ai polmoni (+20%) in soggetti ad alto rischio di contrarre tale malattia, sollevando perplessità in merito alla sicurezza dell'utilizzo di  $\beta$ -carotene in dosi così elevate, per periodi prolungati<sup>24</sup>.

La somministrazione per un periodo di 12 settimane di una miscela costituita da  $\beta$ -carotene, luteina e licopene (8 mg/die di ognuno) ha mostrato una efficacia nel contrastare il danno foto-ossidativo paragonabile a quella di dosi elevate di  $\beta$ -carotene (24 mg/die) somministrate per un uguale periodo di tempo<sup>25</sup>. Effetti protettivi soddisfacenti nei confronti degli eritemi solari sono stati ottenuti anche utilizzando una miscela di  $\beta$ -carotene e licopene (6 mg/die di ognuno) con l'aggiunta di 10 mg di  $\alpha$ -tocoferolo e 75  $\mu$ g di selenio già dopo un periodo di 7 settimane<sup>26</sup>.

### Lycopene

Il licopene è il principale responsabile della colorazione rossa del pomodoro maturo e dei prodotti da esso derivati (salse, sughi, concentrati, etc.). Il contenuto di licopene nelle bacche di pomodoro dipende dalla varietà e dal grado di maturazione. Pomodori maturi possono contenere da 30 a oltre 100 mg di licopene per kg di prodotto fresco.

Da un punto di vista chimico, il licopene è un carotenoide aciclico lineare caratterizzato da 11 doppi legami coniugati. In natura si trova in forma isomerica trans, tuttavia, in seguito al processing industriale del pomodoro, il licopene può modificare la sua conformazione spaziale formando isomeri cis.

Il licopene è il carotenoide maggiormente presente nell'organismo umano, seguito da  $\beta$ -carotene, luteina e zeaxantina<sup>27</sup>.

L'organismo umano non è in grado di sintetizzare il licopene e pertanto esso può essere assunto solo tramite la dieta. Oltre l'80% del licopene presente nel corpo umano deriva da consumo di pomodoro o di prodotti da esso derivati<sup>28</sup>. A differenza del  $\beta$ -carotene, una volta assunto dall'organismo il licopene non viene convertito in vitamina A ed espli-

ca le sue attività benefiche con meccanismi completamente diversi. Sia nel plasma che nei tessuti (fegato, nei testicoli, nelle ghiandole surrenali, nella prostata e nella pelle) il licopene è presente principalmente in forma cis; in alcuni (prostata e testicoli) gli isomeri cis rappresentano oltre l'80% del licopene presente<sup>29, 30</sup>.

Il licopene proveniente dal consumo di pomodoro fresco o dal succo di pomodoro ha una bassa bio-disponibilità; passate e concentrati di pomodoro sono invece caratterizzati da una maggiore bio-disponibilità conseguenza diretta del processing che comporta la triturazione dei tessuti e trattamenti termici che aumentano il rapporto tra gli isomeri cis/trans<sup>29, 31-36</sup>.

La bio-disponibilità del licopene è fortemente influenzata da diversi fattori tra cui la conformazione isomerica (gli isomeri cis sono più bio-disponibili rispetto al trans), lo stato fisico (grado di cristallinità e dimensione dei cristalli di licopene) e la concomitante assunzione di lipidi nella dieta. I lipidi, infatti, favoriscono la solubilizzazione del licopene durante la digestione, il suo assorbimento a livello della mucosa intestinale (disciolto nei chilomicroni) e il trasporto ai tessuti attraverso il circolo sanguigno<sup>35</sup>.

In vitro, il licopene è risultato il carotenoide più efficiente nel detossificare l'ossigeno singoletto<sup>37</sup>. Il licopene ha mostrato anche considerevoli proprietà antiossidanti in vivo risultando più efficace del  $\beta$ -carotene e della luteina<sup>38</sup>. La somministrazione di licopene con la dieta incrementa la sua concentrazione nel plasma ed il potenziale antiossidante totale dell'organismo.

Oltre all'attività antiossidante, al licopene sono state attribuite altre proprietà salutari che possono essere rilevanti in un contesto di prevenzione di un gran numero di patologie (malattie cardio-vascolari, ipertensione, tumore della prostata, osteoporosi, infertilità maschile, ecc.) i cui meccanismi molecolari meritano uno studio molto approfondito<sup>39</sup>.

Per le sue proprietà chimiche e biologiche, il licopene è considerato un ottimo ingrediente nella formulazione di integratori alimentari specifici per la prevenzione dei danni foto-ossidativi e per il benessere cutaneo.

### Lycopene e fotoprotezione

Studi su colture cellulari ed animali hanno dimostrato che il licopene previene il



danno foto-ossidativo. In fibroblasti umani esposti a radiazioni UV-A o UV-B, la formazione di malondialdeide, un marker biologico della perossidazione lipidica, è ridotta significativamente in presenza di licopene ed altri carotenoidi<sup>40, 41</sup>. La presenza contemporanea di  $\alpha$ -tocoferolo aumenta la stabilità del licopene nelle colture cellulari. Per uso topico, il licopene è risultato efficace nella prevenzione dei danni foto-ossidativi causati da radiazioni UV-B<sup>42</sup>.

La maggior parte degli studi sull'uomo per la valutazione degli effetti di foto-protezione del licopene sono stati condotti utilizzando derivati del pomodoro. Molto scarsi sono, invece, gli studi che hanno fatto uso di integratori alimentari<sup>43-45</sup>. La somministrazione di succo di carota ottenuto dalla varietà Nutrired particolarmente ricca in licopene (10 mg di licopene e 5,1 mg di  $\beta$ -carotene /die per 12 settimane) o di un concentrato di pomodoro addizionato di olio d'oliva (16 mg di licopene/die per 10 settimane) a un campione di volontari sani ha determinato un aumento dei livelli di carotenoidi nel plasma di 1,5-2 volte superiore rispetto ai livelli fisiologici e un pronunciato effetto foto-protettivo<sup>44, 45</sup>. La sensibilità individuale verso le radiazioni UV è stata valutata utilizzando come parametro la soglia MED (Minimal Erythema Dose), ovvero la più bassa dose di radiazioni UV in grado di determinare l'insorgenza di un eritema rilevabile 24 ore dopo l'esposizione. Nel corso di ciascun trattamento, ad intervalli di tempo predefiniti, ogni volontario è stato sottoposto a valutazione del valore MED e del livello di licopene e altri carotenoidi nel plasma e nella pelle. L'effetto foto-protettivo stimato è risultato leggermente superiore nei soggetti che avevano assunto succo di carota arricchito in licopene (+45% di soglia MED rispetto al valore base misurato prima del trattamento) che in quelli che consumavano concentrato di pomodoro (+40%). Tali variazioni sono state ricondotte a differenze di dosaggio e biodisponibilità del licopene ottenuto da fonti diverse.

Recentemente, mediante la stessa strategia sperimentale, è stata messa a confronto la capacità di prevenire o ridurre l'insorgenza di eritemi solari da parte di tre diversi integratori alimentari contenenti licopene. In particolare è stato testato l'effetto su campioni di volontari sani della somministrazione giornaliera di: a) due capsule di un integratore contenente licopene estratto da

pomodoro mediante l'uso di solventi organici (licopene naturale) corrispondenti ad una dose totale di 9,8 mg di licopene e 0.4 mg di  $\beta$ -carotene die; b) 2 x 250 ml di una bevanda arricchita in licopene naturale corrispondenti ad una dose totale di 8,1 mg di licopene e 0.4 mg di  $\beta$ -carotene die; c) due compresse al giorno di un integratore alimentare contenente licopene sintetico (10,2 mg licopene/die in totale)<sup>46</sup>. Dopo 4 settimane di somministrazione, i livelli di licopene nel plasma risultavano aumentati da tutti e tre i trattamenti sino a valori compresi tra 0,55 e 0,84 nmol/ml, circa 2 volte superiori a quelli fisiologici. Un ulteriore graduale aumento del livello di licopene nel plasma è stato messo in evidenza tra le 4 e le 12 settimane. Anche l'incremento del livello dei carotenoidi nella pelle è stato indotto da tutti e tre i trattamenti, ma in misura nettamente inferiore a quello verificatosi nel sangue aumentando di circa 1,2-1,4 volte rispetto al valore di base. Entrambe i trattamenti con licopene naturale (integratore alimentare e bevanda arricchita) aumentavano, sebbene in misura diversa, la soglia MED in modo statisticamente significativo dopo 12 settimane dall'inizio della sperimentazione. La somministrazione dell'integratore alimentare contenente licopene sintetico, al contrario, non ha mostrato effetti significativi. Questa differenza è stata attribuita alla presenza nei trattamenti a base di licopene naturale, oltre che del licopene, di altri carotenoidi ( $\beta$ -carotene, fitofluene, fitoene, ecc.) e molecole bio-attive co-estratte dal pomodoro che potrebbero contribuire sinergicamente ai processi di foto-protezione. Tali composti risultano ovviamente assenti nei prodotti contenenti licopene sintetico.

I risultati di questi studi concordano nel dimostrare che l'assunzione per via sistemica di prodotti ricchi in licopene, in associazione ad altri componenti naturalmente presenti nel pomodoro, migliora l'effetto di foto-protezione della pelle nei confronti dell'esposizione a radiazioni UV.

### **Carotenoidi, struttura e consistenza della pelle**

È noto che l'alimentazione e l'assunzione di integratori specifici possa influenzare positivamente numerose caratteristiche strutturali e fisiologiche della pelle quali densità, consistenza, colore, idratazione, ecc.<sup>8</sup> Tuttavia, gli studi relativi gli effetti dell'as-

sunzione di carotenoidi sull'aspetto estetico della pelle sono molto limitati.

Recentemente, tramite l'uso di ultrasuoni per la misurazione della densità e dello spessore della pelle (B-Scan), è stato dimostrato che la somministrazione sistemica di una miscela di antiossidanti a base di licopene (6 mg/die),  $\beta$ -carotene (4,8 mg/die),  $\alpha$ -tocoferolo (10 mg/die) e selenio (75  $\mu$ g/die) influenza significativamente tali parametri strutturali<sup>47</sup>. Rispetto ai valori di partenza, dopo 12 settimane di somministrazione, la densità della pelle è risultata aumentata di circa il 7% e lo spessore di circa il 15%. Inoltre i parametri di superficie cutanea "ruvidità" e "squamosità", determinati utilizzando il metodo SELS (*Surface Evaluation of Living Skin*), sono risultati ridotti di circa il 30% e il 45%, rispettivamente. Al contrario i parametri "levigatezza" e "rugosità" non sono stati influenzati dal trattamento. Questi effetti positivi sono accompagnati da un contemporaneo aumento dei livelli di licopene e  $\beta$ -carotene nel plasma ma non dell' $\alpha$ -tocoferolo.

Recentemente è stata, inoltre, evidenziata una stretta correlazione tra alti livelli di licopene nel plasma e bassi livelli di rugosità della pelle<sup>48</sup>.

La somministrazione di una miscela di antiossidanti migliora, quindi, la struttura e la fisiologia della pelle apportando miglioramenti significativi all'aspetto estetico. Non è chiaro quale dei composti della miscela fornisca il maggiore contributo e quali siano i meccanismi alla base di questi miglioramenti.

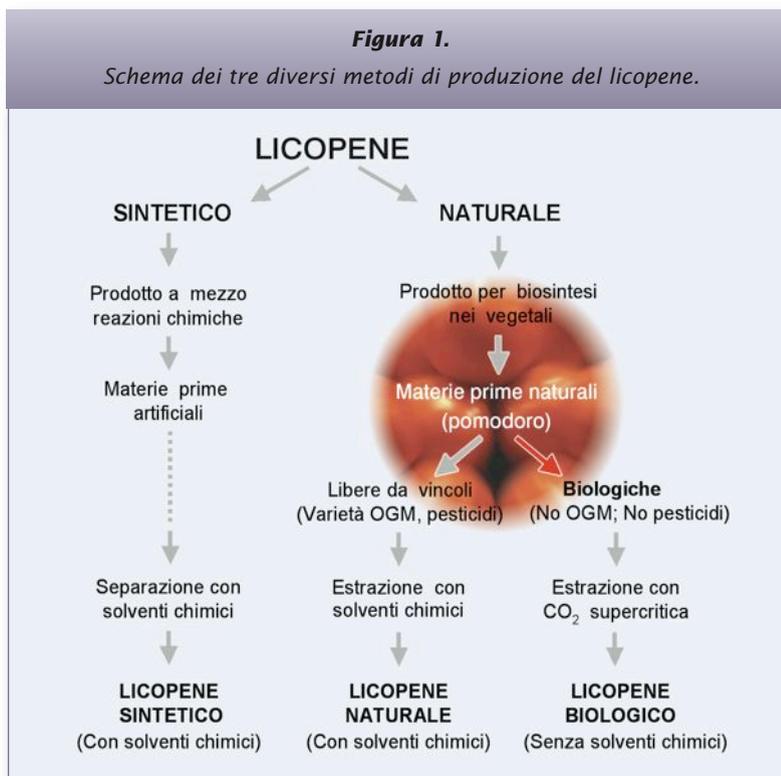
Sicuramente un aspetto fondamentale è l'attività antiossidante e la particolare efficacia nel detossificare le ROS che caratterizza tutti i carotenoidi e il licopene in particolare. La difesa contro le ROS potrebbe contribuire alla salute della pelle, migliorando le funzioni cellulari anche tramite meccanismi diversi da quelli antiossidanti.

## Produzione di licopene

Il licopene attualmente in commercio ed utilizzato per la preparazione di integratori alimentari o altri preparati può essere prodotto per sintesi chimica (licopene sintetico) o estratto dai vegetali che lo producono e lo accumulano naturalmente (Licopene Naturale) (Figura 1).

Il licopene sintetico viene prodotto a partire da materie prime sintetiche disciolte in solventi organici. Il processo comunemente utilizzato (processo di Witting) è lungo e complesso e prevede, nelle fasi finali, la condensazione di due prodotti intermedi (il fosfonmetanosolfonato, un ilide del fosforo e la C10-dialdeide), disciolti in toluene in presenza di sodio metilossido, a formare cristalli di licopene grezzo che vengono successivamente purificati tramite filtrazione e ricristallizzazione.

I cristalli di licopene ottenuti sono di grandi dimensioni, forma regolare e privi di impurità. Nel prodotto di finale il licopene è molto concentrato (90-95% in peso), si degrada con facilità e presenta problemi di bassa biodi-





sponibilità. È infatti noto che, a parità di altre condizioni, la biodisponibilità del licopene aumenta al diminuire delle dimensioni dei cristalli. Studi scientifici hanno dimostrato che, a parità di altre condizioni, riducendo le dimensioni dei cristalli di licopene da 5  $\mu\text{m}$  a 0,5  $\mu\text{m}$  la bio-disponibilità del licopene aumenta del 30%.<sup>49</sup> Gli integratori alimentari a base di licopene sintetico sono ottenuti diluendo il prodotto di sintesi sino a concentrazioni variabili tra l'1% e il 10% in peso con lipidi e aggiungendo conservanti ed altri composti chimici esogeni. Il licopene sintetico può contenere residui dei solventi organici utilizzati durante il processo produttivo ed altre impurità (materie prime non reagite, intermedi di reazione, prodotti secondari) potenzialmente tossiche anche a bassissime concentrazioni. La C25-aldehyde (apo-12'-licopenale) è un prodotto secondario che si forma durante il processo di produzione del licopene sintetico. La tossicità di questo composto è molto elevata e pertanto la sua concentrazione deve essere ridotta al minimo attraverso processi di purificazione per salvaguardare la qualità e la sicurezza del prodotto finito. L'estrazione del licopene da bacche di pomodoro mature può essere effettuata con un processo tradizionale che fa uso di solventi organici tossici per la salute umana e nocivi per l'ambiente (licopene naturale) oppure un processo innovativo che utilizza anidride carbonica supercritica come unico solvente estrattivo (licopene biologico).

Il licopene naturale viene estratto dal pomodoro fresco o dagli scarti di lavorazione dell'industria del pomodoro (bucchette) mediante l'uso di solventi chimici organici (clorofornio, esano, ecc.) da cui poi viene separato per cristallizzazione (Figura 2).

L'estrazione non è selettiva e porta in soluzione, oltre al licopene, anche quantità consistenti di altre sostanze lipofile presenti nel pomodoro ( $\beta$ -carotene, luteina, zeaxantina, astaxantina, fitoene, fitofluene, tocoferoli e tocotrienoli, steroli vegetali, amminoacidi aromatici ed acidi grassi polinsaturi).

Le sostanze co-estratte con il licopene e presenti nelle acque madri di cristallizzazione in parte co-precipitano e restando incluse nei cristalli di licopene come impurità. Tali impurità sono di origine vegetale e, fondamentalmente, non risultano tossiche per l'organismo umano, anzi sembrano agire sinergicamente con il licopene potenziando l'attività

antiossidante dell'estratto. Inoltre, esse determinano la formazione di cristalli più piccoli e meno regolari rispetto a quelli del licopene sintetico con conseguente miglioramento della sua bio-disponibilità. La presenza di impurità determina, tuttavia, un incremento della tossicità del licopene naturale in quanto, proporzionalmente alla loro quantità, nei cristalli di licopene vengono ad essere adsorbiti/trattenuti residui dei solventi utilizzati per l'estrazione ed altri contaminanti (pesticidi, diossina, metalli pesanti, ecc.) eventualmente presenti nel pomodoro fresco.

Quest'ultimo problema, particolarmente sentito quando si usano gli scarti di lavorazione (i pesticidi ed i contaminanti si concentrano nelle buccette), è dovuto al fatto che per l'estrazione del licopene naturale possono essere utilizzate bacche di pomodoro non soggette a particolari restrizioni e/o vincoli produttivi. Possono pertanto essere usate varietà di pomodoro geneticamente modificate (OGM) e pomodori contenenti residui di pesticidi e metalli pesanti fuori dai limiti consentiti per il consumo alimentare. Il licopene naturale può essere "purificato" e reso meno tossico mediante ricristallizzazione con conseguente perdita di resa e di gran parte dei vantaggi delle sinergie dovute alle sostanze co-estratte. Anche in questo caso il licopene nel prodotto finito è estremamente concentrato (circa 60% in peso) e deve essere diluito con lipidi per la formulazione di integratori alimentari.

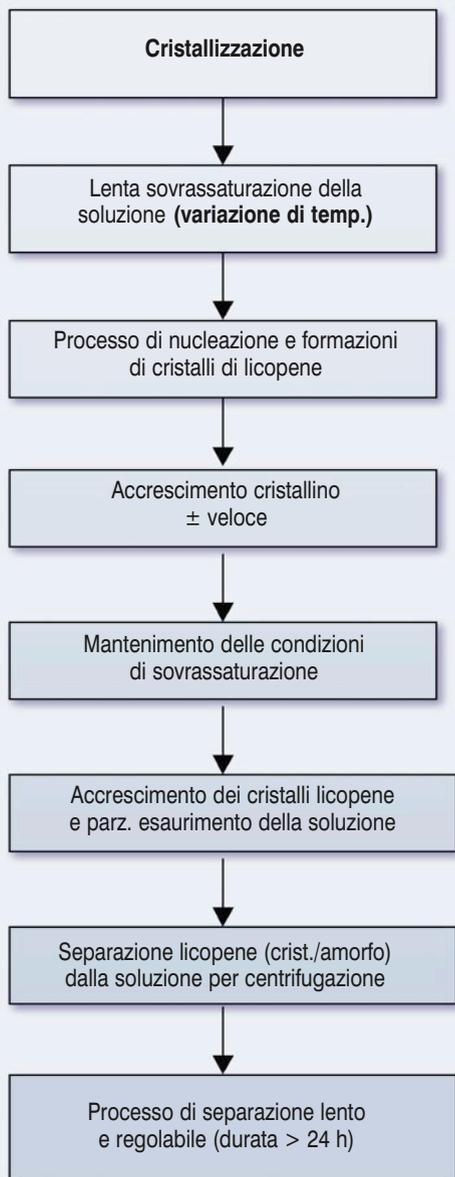
Il licopene biologico, al contrario, si ottiene attraverso estrazione con anidride carbonica in condizioni supercritiche<sup>50, 51</sup> a partire da una matrice liofilizzata di pomodoro preparata da bacche mature coltivate con metodi biologici che escludono l'uso di varietà geneticamente modificate e di prodotti chimici di sintesi (concimi, antiparassitari, pesticidi) e adottano strategie di lotta biologica contro le malattie vegetali, secondo quanto stabilito dal regolamento CEE 2092/91. L'assenza di solventi organici tossico-nocivi nel processo di estrazione esclude la possibilità di contaminazioni nel prodotto finito. Per tali ragioni, l'estratto risulta naturale al 100% e completamente privo di residui di solventi organici e/o di altre sostanze chimiche tossico-nocive.

La produzione di licopene biologico è frutto della collaborazione tra una azienda privata del sud Italia (Pierre Srl - Galatina, Lecce) e

**Figura 2.**

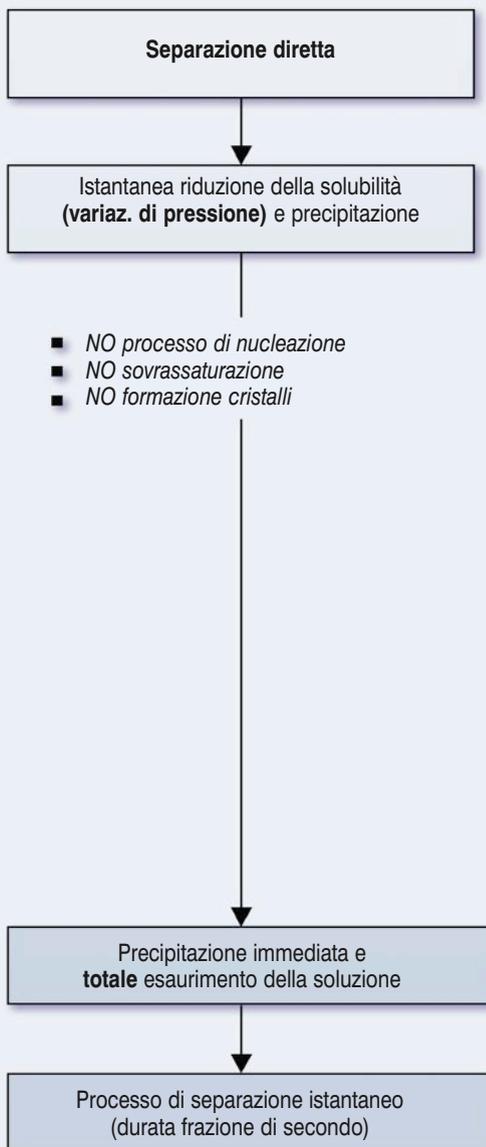
*Separazione soluto-solvente: processo con solventi chimici tradizionali e con CO<sub>2</sub> supercritica.*

Processo tradizionale con solventi organici  
Separazione licopene-solvente



Prodotto con struttura cristallina e/o amorfa. Presenza di impurità tossiche inglobate e/o adsorbite sui cristalli di licopene. Prodotto con basse caratteristiche di biodisponibilità.

Processo innovativo con CO<sub>2</sub> supercritica  
Separazione licopene-solvente



Soluzione sovra-satura di licopene in olio vegetale, priva di impurità tossiche e con ottime caratteristiche di bio-disponibilità.



partner pubblici quali l'Università del Salento (Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali - Di.S.Te.B.A. - Laboratori di Botanica e Biologia Cellulare dei Vegetali; Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione - Laboratorio di Chimica Generale ed Inorganica) il CNR-ISPA - Istituti di Bari e Lecce e con il contributo fondamentale del Ministero della Ricerca Italiana (MIUR) (Progetto 7885/55 PAR 2001).

Come il licopene naturale, quello biologico, contiene altri carotenoidi e molecole bioattive presenti naturalmente nel pomodoro che concorrono sinergicamente agli effetti benefici del licopene e ne aumentano stabilità e bio-disponibilità<sup>52</sup>.

Queste sostanze, presenti anche in quantità superiori a quella del licopene, conservano le loro caratteristiche biochimiche e la loro attività biologica nell'estratto. Pertanto è plausibile che il licopene biologico abbia una attività antiossidante superiore rispetto ad una soluzione di licopene sintetico o naturale di pari concentrazione.

Il licopene biologico presenta la massima predisposizione al processo di assimilazione poiché non è presente in forma cristallina ma come soluzione sovra-satura di licopene in un olio vegetale ricco di acidi grassi insaturi (oleoresina) (Figura 3). Questa caratteristica è strettamente connessa con la tecnologia di produzione. Infatti l'estrazione del licopene dal pomodoro con CO<sub>2</sub> supercritica è favorita dalla presenza di sostanze lipidiche (pro-

venienti dalle matrici di estrazione stesse); le sostanze lipidiche, durante la separazione della fase solida da quella supercritica, impediscono al licopene di aggregarsi in strutture cristalline dando origine ad un prodotto in cui il licopene è intimamente ed uniformemente circondato da sostanze lipidiche ed altri composti di co-estrazione. I lipidi, inoltre, favoriscono la formazione delle micelle/emulsioni attraverso cui i carotenoidi sono assorbiti dagli enterociti e veicolati ai tessuti attraverso il flusso ematico. Studi scientifici dimostrano inoltre che, a parità di altre condizioni, la biodisponibilità del licopene è significativamente più elevata se assunto in presenza di β-carotene e lipidi vegetali<sup>53</sup>. La biodisponibilità del licopene biologico è ulteriormente aumentata dalla presenza di una maggiore quantità di isomeri cis rispetto agli altri tipi di licopene.

## Conclusioni

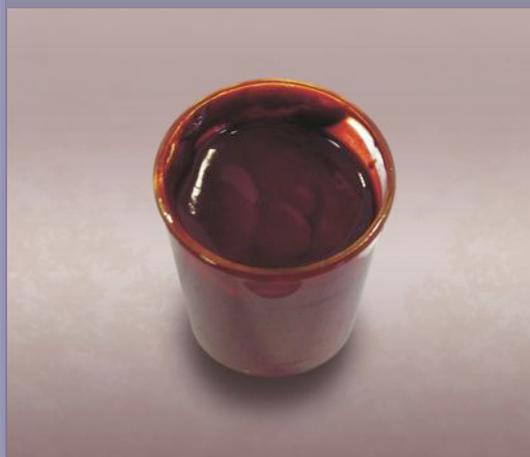
La somministrazione per via sistemica di opportuni nutrienti risulta ottimale per la cura e la salute della pelle. Integratori alimentari contenenti opportune quantità di licopene assieme ad altri antiossidanti naturali estratti dal pomodoro sono utili per la protezione della pelle da una eccessiva esposizione alle radiazioni UV e contribuiscono a migliorarne significativamente struttura ed aspetto estetico. L'efficacia del trattamento dipende dalla dose di licopene assunta giornalmente, dalla sua bio-disponibilità, dalla contemporanea presenza di altre molecole bio-attive e lipidi e dal tempo di somministrazione. Diete ricche in derivati del pomodoro e trattamenti con integratori a base di licopene naturale protratti per periodi di durata superiore alle 10-12 settimane hanno mostrato una riduzione significativa del danno foto-indotto e un aumento del 7% e del 15%, rispettivamente, della densità e dello spessore della pelle.

Il licopene sembra anche contribuire alla riduzione delle rughe ed a rendere la pelle meno ruvida.

Attualmente sul mercato è presente un licopene estratto da pomodoro biologico (NO varietà OGM e/o pesticidi) con anidride carbonica supercritica. Il licopene biologico è naturale al 100%, privo di residui di solventi chimici e di tossicità e presenta ottime carat-

**Figura 3.**

*Oleoresina estratta mediante CO<sub>2</sub> supercritica (licopene biologico).*



teristiche di biodisponibilità. Il licopene biologico costituisce una nuova materia prima fondamentale per la preparazione di integratori alimentari d'eccellenza anche mirati al benessere e alla salute della pelle.

## Bibliografia

1. Hoffmann K, Kaspar K, Altmeyer P, et al. UV transmission measurements of small skin specimens with special quartz cuvettes. *Dermatology* 2000; 201:307-311.
2. Krutmann J. Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: relevance for photoaging and photodermatitis. *J Dermatol Sci* 2000; 23 Suppl 1:S22-S26.
3. Schieke S, Stege H, Kurten V, et al. Infrared-A radiation-induced matrix metalloproteinase 1 expression is mediated through extracellular signal-regulated kinase 1/2 activation in human dermal fibroblasts. *J Invest Dermatol* 2002; 119:1323-1329.
4. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:1-19.
5. Wenk J, Brenneisen R, Meewes C, et al. UV-induced oxidative stress and photoaging. *Curr Probl Dermatol* 2001; 29: 83-94.
6. Dummer R, Maier T. UV protection and skin cancer. *Cancers of the Skin* (Dummer R, Nestle, FO & Burg G eds.) Springer, Heidelberg, 2002; pp. 7-12.
7. Boelsma E, van de Vijver LR, Goldbohm RA, et al. Human skin condition and its associations with nutrient concentrations in serum and diet. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:348-355.
8. Boelsma E, Hendriks HF, Roza L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 853-864.
9. Mukhtar H. Eat plenty of green leafy vegetables for photoprotection: emerging evidence. *J Invest Dermatol* 2003; 121:viii.
10. Traber MG, Sies H. Vitamin E in humans: demand and delivery. *Annu Rev Nutr* 1996; 16:321-347.
11. Sies H, Stahl W. Nutritional protection against skin damage from sunlight. *Annu Rev Nutr* 2004; 24:173-200.
12. F'guyer S, Afaq F & Mukhtar H. Photochemoprevention of skin cancer by botanical agents. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 56-72.
13. Stahl W, & Sies H. Carotenoids in systemic protection against sunburn. *Carotenoids in Health and Disease* (Krinsky NI, Mayne ST, & Sies H. eds.) Marcel Dekker, New York 2004; pp. 491-502.
14. Krinsky NI, & Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005; 26:459-516.
15. Fritsch C, Bolsen K, Ruzicka T & Goerz G. Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:594-610.
16. Kune GA, Bannerman S, Field B, et al. Diet, alcohol, smoking, serum beta-carotene, and vitamin A in male nonmelanocytic skin cancer patients and controls. *Nutr Cancer* 1992; 18:237-244.
17. Anstey AV. Systemic photoprotection with alpha-tocopherol (vitamin E) and beta-carotene. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27:170-176.
18. Baron JA, Bertram JS, Britton G, et al. IARC. *Handbooks of cancer prevention: Carotenoids* 1998; vol 2. IARC, Lyon.
19. Mathews-Roth MM, Pathak MA, Parrish JA, et al. A clinical trial of the effects of oral betacarotene on the responses of human skin to solar radiation. *J Invest Dermatol* 1972; 59: 349-353.
20. Lee J, Jiang S, Levine N, Watson RR. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc Soc Exp Biol Med* (2000; 223:170-174.
21. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, et al. Carotenoids and carotenoids plus vitamin E protect against ultraviolet light-induced erythema in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:795-798.
22. Garmyn M, Ribaya-Mercado JD, Russell RM, et al. Effect of beta-carotene supplementation on the human sunburn reaction. *Exp. Dermatol* 1995; 4:104-111.
23. McArdle F, Rhodes LE, Parslew RA, et al. Effects of oral vitamin E and beta-carotene supplementation on ultraviolet radiation-induced oxidative stress in human skin. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1270-1275.
24. Biesalski HK & Obermuller-Jevic UC. UV light, beta-carotene and human skin-beneficial and potentially harmful effects. *Arch Biochem Biophys* 2001; 389:1-6.
25. Heinrich U, Gartner C, Wiebusch M, et al. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J Nutr* 2003; 133:98-101.
26. Cesarini JR, Michel L, Maurette JM, et al. Immediate effects of UV radiation on the skin: modification by an antioxidant complex containing carotenoids. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19:182-189.
27. Stahl W, Sies H. Lycopene: a biologically important carotenoid for humans? *Arch. Biochem Biophys* 1996; 336:1-9.
28. Canene-Adams K, Campbell JK, Zaripheh S, et al. The tomato as a functional food. *J Nutr* 2005; 135:1226-30.
29. Stahl W, Sies H. Uptake of lycopene and its geometrical isomers is greater from heat-processed than from unprocessed tomato juice in humans. *J Nutr* 1992; 122:2161-2166.
30. Schierle J, Bretzel W, Buhler I, et al. Content and isomeric ratio of lycopene in food and human plasma. *Food Chem* 1997; 59:459-465.



31. Gartner C, Stahl W & Sies H. Lycopene is more bioavailable from tomato paste than from fresh tomatoes. *Am J Clin Nutr* 1997; 6:116-122.
32. Bohm V & Bitsch R. Intestinal absorption of lycopene from different matrices and interactions to other carotenoids, the lipid status, and the antioxidant capacity of human plasma. *Eur J Nutr* 1999; 38:118-125.
33. Williams AW, Boileau TWM, Erdman JW. Factors influencing the uptake and absorption of carotenoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, Gartner C; 218:106-108.
34. Van het Hof KH, de Boer BCJ, Tijburg LBM, et al. Carotenoid bioavailability in humans from tomatoes processed in different ways determined from the carotenoid response in the triglyceride-rich lipoprotein fraction of plasma after a single consumption and in plasma after four days of consumption. *J Nutr* 2000; 130:1189-1196.
35. Van het Hof KH, West CE, Westrade JA, Hauvast JGAJ. Dietary factors that affect the bioavailability of carotenoids. *J Nutr* 2000; 130:503-506.
36. Porrini M, Riso P, Testolin G. Absorption of lycopene from single or daily portions of raw and processed tomato. *Br J Nutr* 1998; 80:353-361.
37. Di Mascio R, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989; 274:532-538.
38. Rao AV. Processed tomato products as a source of dietary lycopene: bioavailability and antioxidant properties. *Can J Diet Pract Res* 2004; 65:161-165.
39. Sharoni Y, Danilenko M, Levy J, Stahl W. Anticancer activity of carotenoids: from human studies to cellular processes and gene regulation. In: *Carotenoids in Health and Disease* (Krinsky NI, Mayne ST & Sies H eds.) Marcel Dekker, New York 2004; pp.165-196.
40. Eichler O, Sies H, Stahl W. Divergent optimum levels of lycopene, beta-carotene and lutein protecting against UVB irradiation in human fibroblasts *Photochem Photobiol* 2002; 75:503-506.
41. Offord EA, Gautier JC, Avanti O, et al. Photoprotective potential of lycopene, beta-carotene, vitamin E, vitamin C and carnolic acid in UVA-irradiated human skin fibroblasts. *Free Radic Biol Med* 2002; 32:1293-1303.
42. Fazekas Z, Gao D, Saladi RN, et al. Protective effects of lycopene against ultraviolet B-induced photodamage. *Nutr. Cancer* 2003; 47:181-187.
43. Aust O, Stahl W, Sies H, et al. Supplementation with tomato-based products increases lycopene, phytofluene, and phytoene levels in human serum and protects against UV-light-induced erythema. *Int J Vitam Nutr Res* 2005; 75:54-60.
44. Stahl W, Heinrich U, Wiseman S, et al. Dietary tomato paste protects against ultraviolet light-induced erythema in humans. *J Nutr* 2001; 131:1449-1451.
45. Stahl W, Heinrich U, Aust O, et al. Lycopene-rich products and dietary photoprotection. *Photochem. Photobiol Sci* 2006 (in press).
46. Stahl W, Heinrich U, Jungmann H, et al. Increased dermal carotenoid levels assessed by noninvasive reflection spectrophotometry correlate with serum levels in women ingesting Betatene. *J Nutr* 1998; 128:903-907.
47. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, et al. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacology and Physiology* 2006; 19:224-231.
48. Darwin M, Patzelt A, Gehse S. Cutaneous concentration of Lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2008; 69:943-947.
49. Richelle M, Bortlik K, Liardet S, et al. A Food-Based Formulation Provides Lycopene with the Same Bioavailability to Humans as That from Tomato Paste. *J Nutr* 2002; 132:404-408.
50. Rescio L, Ciurlia L, Vasapollo G, et al. Innovative supercritical CO<sub>2</sub> extraction of Lycopene in the presence of vegetable oil as co-solvent. *The Journal of Supercritical Fluids*, Volume 29, N. 1-2, April 2004.
51. Rescio L, Ciurlia L, Blevé M. Supercritical carbon dioxide co-extraction of tomatoes (*Lycopersicon esculentum* L.) and hazelnuts (*corilus avellana* L.). A new procedure on obtaining a source of natural lycopene. *Journal of Supercritical Fluids* 2009; 49:338-344.
52. Fuhrman B, Volkova N, Rosenblat M, Aviram M. Lycopene synergistically inhibits LDL oxidation in combination with Vitamin E, glabridin, rosmarinic acid, carnolic acid, or garlic. *Antioxid Redox Signal* 2000 Fall.
53. Johnson EJ, Qin J, Krinsky NI, Russell RM. Ingestion by Men of a Combined Dose of beta-Carotene and Lycopene Does Not Affect the Absorption of  $\beta$ -Carotene but Improves that of Lycopene. *J Nutr* 1997; 127:1833-1837.

## LICO-derma



### Crema fluida viso e corpo

Crema solare con Licopene Bio ricca di antiossidanti e con fattore di protezione UVB Spf 50+ ed UVA +++++, per una protezione ULTRA dagli effetti dannosi dei raggi UV.



### Crema fluida viso e corpo con acceleratore di abbronzatura

Crema solare con Licopene Bio ricca di antiossidanti e con fattore di protezione UVB Spf 20 ed UVA +++++, per una protezione Media dagli effetti dannosi dei raggi UV.



### Crema iperfluida viso e corpo con acceleratore di abbronzatura

Crema doposole con Licopene Bio ricca di antiossidanti e con acceleratore di abbronzatura.

**SOLO RICERCA ITALIANA - SOLO PRODOTTI ITALIANI**