

The Physiological Medical Letter

Vol. XIV

May 2019

N° 2

SKIN WHITENING

Maurizio Ceccarelli e Coll.

Il photoaging o invecchiamento determinato dall'azione della luce stimola una risposta cutanea con aumento dello spessore dello strato corneo e attivazione del processo di melanogenesi.

L'aumento dello strato corneo induce un particolare invecchiamento della cute con evidenziazione ed esaltazione delle linee *glifiche* cutanee. Questo richiede un trattamento peeling per asportare lo strato in eccesso.

La sintesi della melanina avviene a livello di una cellula particolare, di derivazione neuronale, il melanocita.

Il danno dei raggi UV colpisce i cheratinociti che rispondono attivando il p53 e liberando pro-opiomelanocortina. Questa si frammenta e libera MSH (ormone melanocitostimolante) che stimola la sintesi di melanina a livello del melanocita, attivando il recettore dell'MSH su questa cellula. L'attivazione recettoriale porta alla lettura del gene che sintetizza la catena proteica della tirosinasi. La proteina tirosinasi viene liberata quale filamento e per attivarsi come enzima, si lega ad uno zucchero (glicazione). L'enzima tirosinasi, poi, in presenza di ossigeno, trasforma l'aminoacido tirosina, prima in DOPA, poi in DOPACHINONE e, infine in eumelanine e feomelanine.

Le melanine vengono sintetizzate in corpi chiamati melanosomi. Questi si muovono, con movimento attivo, lungo i dendriti del melanocita e, giunti al margine cellulare, vengono ceduti, sempre attivamente, ai cheratinociti. I melanosomi si dispongono attorno al nucleo del cheratinocita per proteggerlo dal danno UV.

Normalmente, la melanina prodotta viene ceduta all'epidermide e viene eliminata attraverso la regolare esfoliazione epidermica. Ma se il danno è particolarmente importante, la diffusione della melanina avviene non solo a livello epidermico, ma anche dermico. In questo caso non può essere eliminata naturalmente e deve essere asportata.

La permanenza di melanina nel derma induce la formazione di macchie cutanee che richiedono trattamento di medicina estetica.

Normalmente, si esegue una diagnostica con Luce di Wood per evidenziare il livello di profondità della pigmentazione e si asporta lo strato evidenziato con mezzi fisici o chimici (abrasione, peeling, laser, etc.)

Questa asportazione può determinare, specialmente nei fototipi alti, un'iperpigmentazione reattiva, sia a causa del trauma infiammatorio indotto dalla tecnica utilizzata, sia per maggior sensibilità al danno solare della porzione di cute trattata.

Un nuovo protocollo, lo **Skin Whitening**, consente l'eliminazione delle iperpigmentazioni cutanee evitando sia l'asportazione di uno strato di cute, sia riducendo il trauma infiammatorio, responsabili della successiva iperpigmentazione. Il trattamento, iniettivo, può essere effettuato in ogni periodo dell'anno.

Il preparato che lo compone viene infiltrato nel derma superficiale, a tappeto, su tutta la zona iperpigmentata. Il trattamento si esegue due volte, distanziando di una settimana le sedute, poi si attende la completa esfoliazione epidermica (un mese), si osserva il risultato e, se necessario si ripete il trattamento.

Skin Whitening è composto da una soluzione contenente acido ascorbico, acido succinico ed arbutina in ambiente alcalino. Questi principi attivi svolgono le seguenti funzioni:

L'acido ascorbico:

- quale riducente, trasforma la melanina *black*, ossidata e scura, in melanina *brown*, ridotta e chiara, sbiancando la pigmentazione;
- quale riducente, diminuisce l'azione dell'ossigeno, necessaria per la funzione della tirosinasi nella formazione di melanina;
- quale antiossidante, riduce direttamente l'azione dei radicali liberi dell'ossigeno: *primum movens* del danno che induce iperpigmentazione.

L'acido succinico:

- quale riducente, trasforma la melanina *black*, ossidata e scura, in melanina *brown*, ridotta e chiara, sbiancando la pigmentazione;
- quale riducente, diminuisce l'azione dell'ossigeno, necessaria per la funzione della tirosinasi nella formazione di melanina;
- quale antiossidante, riduce direttamente e indirettamente (aumentando gli antiossidanti intracellulari) l'azione dei radicali liberi dell'ossigeno: *primum movens* del danno che induce iperpigmentazione.
- Quale chelante, blocca la funzione della tirosinasi, chelando il rame contenuto nel sito attivo.

L'arbutina:

- quale complesso glicato dell'idrochinone, in ambiente alcalino, libera questo principio attivo che competendo con la tirosina sul sito attivo della tirosinasi, rallenta la formazione della melanina.

Da ciò, l'uso di Skin Whitening non toglie i melanosomi ma, schiarendo la melanina, rende non visibile la pigmentazione ed elimina il problema estetico. Inoltre riduce lo stimolo irritativo (ROS) che induce l'iperpigmentazione e rallenta l'attività della tirosinasi e, conseguentemente, la melanogenesi.

Tutti i trattamenti che utilizziamo per ridurre le pigmentazioni, in parte anche Skin Whitening, sono trattamenti traumatici per la cute e possono indurre una nuova pigmentazione.

Infatti, in soggetti predisposti dal fototipo alto, un danno effettuato per eliminare un deposito melanico può indurre una nuova risposta con pigmentazione peggiore di quella iniziale. Più il fototipo è alto e più importante è la reazione melanica al danno e, quindi, il rischio di risposta negativa al trattamento.

La risposta infiammatoria determina l'induzione di una nuova melanogenesi. Infatti, il cheratinocita danneggiato libera plasminogeno che si trasforma in plasmina. La plasmina attiva la fosfolipasi A2 e la liberazione dell'acido arachidonico, con attivazione della cascata degli eicosanoidi, sintesi di prostaglandine ed infiammazione.

Quindi, un trauma sulla cute induce una risposta infiammatoria che a sua volta induce una risposta dei cheratinociti che stimolano il melanocita alla produzione di melanina che viene poi ceduta ai cheratinociti con lo scopo di difenderli dal danno.

Perciò, non è sufficiente asportare o nascondere la pigmentazione, ma è necessario anche bloccare l'infiammazione indotta dal trattamento. L'acido tranexamico blocca l'attività della plasmina e, conseguentemente, tutta la risposta infiammatoria.

Da ciò, il trattamento viene completato e potenziato con l'abbinamento di sostanze antinfiammatorie e antipigmentanti.

Immediatamente dopo l'esecuzione di qualsiasi trattamento traumatico per la cute, applichiamo una miscela fatta con dell'acido tranexamico e una crema antinfiammatoria. La stessa crema viene applicata, ogni mattina dal paziente, sulla zona trattata, per un mese.

La crema antiinfiammatoria contiene i seguenti principi attivi:

- Astaxantina, il più potente scavenger dei ROS attualmente in commercio, che rallenta la fase iniziale del danno. L'astaxantina attiva, inoltre, il FOXO3 facendo resistere la cellula al danno.
- Laminaria Oroleuca che blocca le citochine infiammatorie liberate dal danno cheratinocitario.
- Macrocistis Pyrifera e Sanguisorba Officinalis capaci di bloccare il sito di azione delle metalloproteinasi, attivate dall'infiammazione, prevenendo il danno dermico.

Alla sera, il paziente applica sulla zona trattata un crema che ritarda il processo di pigmentazione.

Questa contiene i seguenti principi attivi:

- Astaxantina, il più potente scavenger dei ROS attualmente in commercio, che rallenta la fase iniziale del danno al quale consegue la pigmentazione.
- L'enoli-fenilalanina, antagonista del recettore dell'MSH, bloccando il recettore impedisce l'attivazione del melanocita e la formazione di melanina.
- L'acetil-glucosamina inibisce il processo di glicazione necessario all'attivazione funzionale della tirosinasi.
- Il dimethylmethoxy-chromanil-palmitate, l'arctostphylos uva ursi leaf e l'azeloyl diglycinatel agiscono inibendo direttamente l'attività della tirosinasi.
- La niacinamide agisce rallentando il movimento dei melanosomi verso la periferia del melanocita e sul loro passaggio al cheratinocita.

Il trattamento topico, mattina e sera, viene fatto per trenta giorni.

Bibliografia

Victor H. Guaiquil, Juan Carlos Vera and David W. Golde, Mechanism of Vitamin C Inhibition of Cell Death Induced by Oxidative Stress in Glutathione-depleted HL-60 Cells, The Journal of Biological Chemistry November 2, 2001, 276, 40955-40961.

Zarubina IV1, Lukk MV, Shabanov PD Antihypoxic and antioxidant effects of exogenous succinic acid and aminothiolsuccinate-containing antihypoxants. Bull Exp Biol Med. 2012 Jul;153(3):336-9.

Kolupaev Yu.Ye., Yastreba T.O., Karpets Yu.V., Miroshnichenko N.N., Influence Of Salicylic And Succinic Acids On Antioxidant Enzymes Activity, Heat Resistance And Productivity Of Panicum Miliaceum L., Journal of Stress Physiology & Biochemistry 7(2):154-163 · May 2011*

Motoo Yasuda, Kazuo Yamasaki And Hitoshi Ohtaki*, **Stability of Complexes of Several Carboxylic Acids Formed with Bivalent Metals**, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 33(8):1067-1070 · January 1960

Denton Cr, Lerner Ab, Fitzpatrick Tb., **Inhibition of melanin formation by chemical agents.**, *J Invest Dermatol.* 1952 Feb;18(2):119-35.

Antonio Garcia-Jimenez Jose Antonio Teruel-Puche, Jose Berna, José Neptuno Rodriguez-Lopez, Jose Tudela, and Francisco Garcia-Canovas, **Action of tyrosinase on alpha and beta-arbutin: A kinetic study**, *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177330.

Bonneville M, Saint-Mezard P, Benetiere J, Hennino A, Pernet I, Denis A, Nicolas JF., **Laminaria ochroleuca extract reduces skin inflammation.**, *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007 Sep;21(8):1124-5.

Noel Vinay Thomas, Panchanathan Manivasagan, Se-KwonKimab, **Potential matrix metalloproteinase inhibitors from edible marine algae: A review**, *Environmental Toxicology and Pharmacology* Volume 37, Issue 3, May 2014, Pages 1090-1100

Hwang JS, Lee HY, Lim TY, Kim MY, Yoon TJ., **Disruption of tyrosinase glycosylation by N-acetylglucosamine and its depigmenting effects in guinea pig skin and in human skin.**, *J Dermatol Sci.* 2011 Sep;63(3):199-201. doi: 10.1016/j.jdermsci.2011.06.002. Epub 2011 Jun 12.

Greatens A, Hakozaiki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G, Bissett D, Takiwaki H, Arase S, Wickett RR, Boissy RE., **Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible.**, *Exp Dermatol.* 2005 Jul;14(7):498-508.