

L’esposoma della pelle e l’invecchiamento cutaneo

di Raffaella Micillo

Editor: Elena Mutti

Revisori Esperti: Francesco Cappello, Barbara Vacca

Revisori Naive: Simone Accolla, Francesca Giazzi

Parole Chiave: Alimentazione, Ambiente, Medicina, Pelle, Ricerca Traslazionale, Tumori

Permalink: <http://informa.airicerca.org/2018/10/03/esposoma-pelle-invecchiamento-cutaneo>



Il termine “esposoma” è l’insieme degli stimoli (ambientali e non) cui un organismo è esposto dal concepimento. Insieme alla componente genetica, l’esposoma contribuisce allo sviluppo di malattie croniche, quindi la sua comprensione è importante per la definizione di nuove strategie di protezione. Un esposoma esposto a numerosi stimoli è quello della pelle e prende in considerazione l’invecchiamento cutaneo. Quest’articolo fornisce una panoramica dei fattori che contribuiscono all’invecchiamento cutaneo e dei loro effetti.

Il termine “esposoma” è stato coniato nel 2005 per indicare la totalità degli stimoli cui un organismo è esposto a partire dal suo concepimento e le sue reazioni [1]. L'esposoma contribuisce, insieme a fattori genetici, allo sviluppo di malattie croniche (quali patologie cardiovascolari e respiratorie, tumori) per cui la sua comprensione è necessaria per la definizione di nuove strategie di prevenzione. Attualmente non esiste una definizione unica di esposoma, vista la vastità di stimoli alla quale il corpo umano può essere esposto, includendo fattori interni (come il metabolismo o gli ormoni), fattori esterni specifici (quali le radiazioni o i contaminanti chimici) e fattori esterni generali (come influenze sociali, economiche e psicologiche). Sono generalmente inclusi sia aspetti ambientali sia aspetti legati allo stile di vita, quali l'alimentazione o l'abitudine al fumo, importanti poiché aggravano la predisposizione genetica.

Lo studio dell'esposoma si prospetta come una grande sfida per la ricerca, data la complessità delle misurazioni da effettuare che richiedono metodi e tecniche molto diverse tra loro. Ciò ha spinto gli studiosi a cercare di concentrarsi sugli esposomi dei singoli organi.

Un esposoma di particolare rilievo è quello della pelle: questa, a causa della sua estensione e dalla sua funzione di “barriera” in contatto diretto con l'ambiente circostante, è particolarmente esposta ai diversi stimoli. Il termine pelle (o cute) si riferisce all'epidermide, che è lo strato più superficiale del rivestimento del nostro corpo e al derma, immediatamente sottostante. Tuttavia in questo articolo si utilizzerà questa parola per riferirsi a quello che è più propriamente detto “apparato tegumentario” che include anche l'ipoderma (che è lo strato più interno), e gli annessi cutanei, che includono peli, unghie, ghiandole sudoripare e sebacee (Figura 1). In un modello semplificato che si sofferma solo sulla pelle sana, l'esposoma prende in considerazione i fattori che incidono sull'invecchiamento cutaneo [2,3].

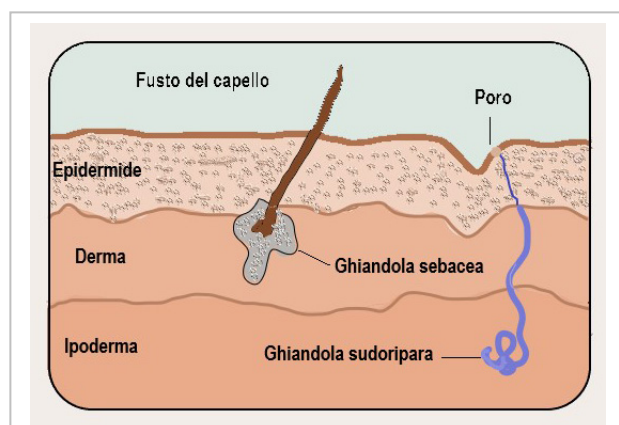


Figura 1 – Rappresentazione schematica dell'apparato tegumentario.

L'insieme di elementi che costituiscono l'esposoma della pelle è stato definito in due meeting tenuti nel 2016 da esperti di medicina dell'ambiente e di biologia della pelle. Questi includono la radiazione solare, l'inquinamento, il fumo, l'alimentazione, la temperatura, la mancanza di sonno, lo stress e l'utilizzo di prodotti cosmetici (Figura 2).



Figura 2 – Rappresentazione schematica dei fattori che costituiscono l'esposoma della pelle.

Questo articolo si propone, partendo da un lavoro pubblicato da Krutmann nel 2017 [2] e dalla letteratura disponibile sull'argomento, di fare una panoramica dei fattori che costituiscono l'esposoma della pelle e come questi influiscano sull'invecchiamento cutaneo.

Glossario

Strato corneo: strato esterno della pelle, costituito da cellule morte. Assicura la protezione contro gli agenti esterni e ha un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'idratazione cutanea.

Composti organici volatili (VOC, Volatile Organic Compounds): è una classe di composti dalla struttura molto varia accomunati da una certa volatilità. Possono essere di origine naturale o artificiale. Sono responsabili dell'inquinamento indoor (degli ambienti esterni) e giocano un ruolo importante anche nell'inquinamento atmosferico.

Trial randomizzati: studi clinici per la valutazione di specifici trattamenti (come farmaci o cosmetici) che prevedono l'assegnazione casuale della somministrazione. In questo modo è più probabile che le altre variabili si distribuiscono in maniera uniforme nei gruppi sottoposti allo studio (sia quello che riceve il trattamento oggetto dello studio sia quelli di controllo che non ricevono il trattamento o ne ricevono uno diverso).

La radiazione solare

L'idea che la radiazione solare sia collegata all'invecchiamento cutaneo risale alla seconda metà del XX secolo ed è stata confermata recentemente da studi epidemiologici condotti su popolazioni di diverse etnie [4,5].

La luce solare può essere scomposta in diverse regioni in base alla lunghezza d'onda delle radiazioni che la compongono: lunghezze d'onda più basse corrispondono a radiazioni a più alta

energia. In particolare, è possibile distinguere la radiazione ultravioletta (UV, 200 – 400 nm, a sua volta divisibile in UVA, UVB e UVC), quella visibile (vis, 400 – 740 nm) e quella infrarossa (IR, 740 nm – 1 mm) e ciascuna può penetrare in maniera diversa nei tre strati che compongono la pelle.

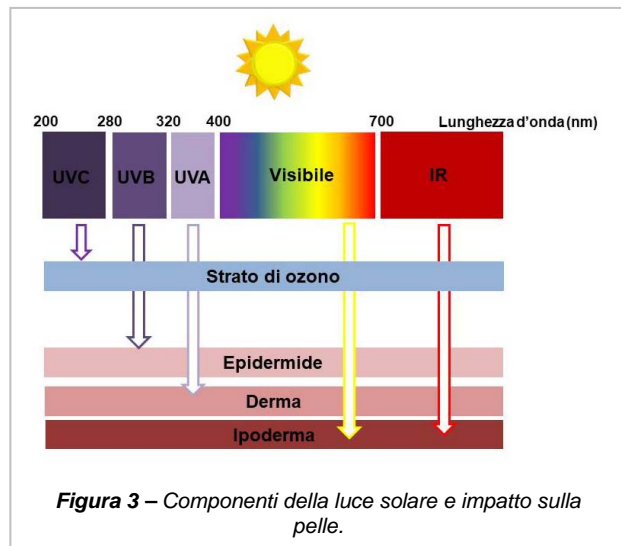


Figura 3 – Componenti della luce solare e impatto sulla pelle.

Radiazioni con lunghezza d'onda diversa penetrano nella pelle a diversa profondità. Mentre la radiazione UV raggiunge solo il derma (fatta eccezione per la porzione UVC che è schermata dallo strato di ozono), luce visibile e IR riescono a raggiungere anche l'ipoderma.

Il ruolo della radiazione UV è quello meglio definito: il fotoinvecchiamento (cioè l'invecchiamento indotto dalla luce) coinvolge tutti e tre gli strati della pelle ed è molto influenzato dai sistemi di protezione endogeni della pelle, come la pigmentazione, i sistemi di riparazione del DNA e le difese antiossidanti. I meccanismi responsabili dell'invecchiamento cutaneo sono molteplici ma il principale "colpevole" è l'esposizione ripetuta a dosi basse di radiazione. Rispetto a questo fattore di rischio, l'utilizzo quotidiano della protezione solare è una buona strategia di protezione [6].

La radiazione IR era inizialmente ritenuta responsabile solo della sensazione di calore ma si è scoperto che induce la produzione di enzimi che degradano la matrice e provocano la diminuzione della produzione di collagene [7] con conseguenze negative per l'elasticità della pelle.

Sia la radiazione UV, sia quella IR inducono l'espressione delle Proteine da Shock Termico (*Heat Shock Proteins*, hsp), la cui produzione aumenta in risposta a diverse forme di stress, quali appunto quello termico. Negli ultimi anni è stato osservato come le hsp giochino un ruolo importante nell'invecchiamento: la loro espressione diminuisce

col tempo, rendendo le cellule più vulnerabili agli attacchi ambientali [8].

La luce visibile è in grado di modificare la composizione dello strato corneo e modulare la pigmentazione, con effetti che variano con la concentrazione e che non sono ancora del tutto chiari [9].

L'inquinamento dell'aria

Diversi studi mostrano una relazione tra l'inquinamento e segni collegati all'invecchiamento cutaneo come la formazione di macchie e di rughe (10).

L'inquinamento è una contaminazione dell'ambiente interno o esterno indotto da qualsiasi agente chimico, fisico o biologico. L'inquinamento dell'aria è dovuto principalmente a due tipi di inquinanti primari, il particolato fine e i [composti organici volatili]. Le interazioni tra inquinanti primari, calore e radiazione UV portano alla formazione di inquinanti secondari quale per esempio l'ozono, che negli strati alti dell'atmosfera funge da schermo per la radiazione solare ma negli strati bassi è pericoloso perché tossico.

Esempi di inquinanti atmosferici e rispettive sorgenti principali

Inquinante	Sorgenti principali
Metalli pesanti	Stabilimenti industriali e lavorazione dei metalli
Particolato	Fuliggine, gas di scarico, stabilimenti industriali
Ossidi di azoto	Gas di scarico
Ossido di zolfo	Stabilimenti industriali
Ozono (strati dell'atmosfera)	bassi Interazione tra inquinanti primari, radiazione solare e calore

Studi epidemiologici hanno permesso di individuare una relazione tra l'invecchiamento cutaneo e inquinamento. L'esposizione al biossido di azoto e al particolato derivanti dal traffico veicolare e dagli stabilimenti industriali è stata collegata all'insorgere di macchie della pelle. L'aumento di ozono negli strati bassi dell'atmosfera, invece, è stato associato alla formazione di rughe.

L'alimentazione

L'alimentazione può influenzare l'invecchiamento cutaneo: diete ricche di antiossidanti possono ritardarlo, mentre eccesso di alcol, grassi, carne e zucchero, aumentano l'età percepita [2,11]. Gli antiossidanti sono specie in grado di rallentare o inibire lo stress ossidativo, processo dovuto all'eccessiva produzione di specie ossigenate reattive (*Reactive Oxygen Species*, ROS), che sono naturalmente prodotte dall'organismo e che in

piccole quantità sono fondamentali per il suo funzionamento.

Il consumo eccessivo di zucchero è associato alle rughe a causa di un processo noto come glicazione in cui lo zucchero si lega a proteine per formare prodotti dannosi, un processo favorito dall'esposizione alla radiazione UV. Oltre alla glicazione endogena, appena descritta, esiste una glicazione esogena che si verifica quando si introducono alimenti in cui questi prodotti si sono formati nei processi di cottura (per esempio durante la frittura).

In assenza di dati clinici certi, al momento la migliore strategia per contrastare lo stress ossidativo, sembrerebbe un'alimentazione ricca di frutta e verdura piuttosto che l'utilizzo di integratori (prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta per favorire l'assunzione di determinati principi nutritivi), utili in caso di carenze.

Il fumo di sigaretta

La relazione tra il fumo di sigaretta e l'invecchiamento cutaneo è supportata da studi epidemiologici e *in vitro*. La pelle dei fumatori è caratterizzata da una maggiore propensione alle rughe nella zona delle labbra, variazione della luminosità e aumento della pigmentazione non solo del cavo orale ma anche della pelle del viso. L'aumento di pigmentazione è dovuto all'attivazione dei melanociti, le cellule responsabili della produzione delle melanine, principali determinanti del colore della pelle e importanti per la protezione dei danni indotti dalla radiazione solare e dallo stress ossidativo. Al momento non si sa ancora se gli effetti del fumo sono dovuti al contatto diretto con la pelle o all'inalazione [12].

Il sonno

Una cronica privazione del sonno è associata a diverse patologie croniche quali quelle cardiovascolari, l'ipertensione, il diabete [2]. La mancanza di sonno rende la pelle all'apparenza meno sana e più tirata, inoltre influenza l'aspetto di occhi, bocca e pelle, per esempio causando rossori, occhiaie e rughe. In generale è stato osservato che le donne che dormono meno di 5 ore per notte esibiscono maggiori segni di invecchiamento, in particolare rughe e una minore capacità di funzionare da barriera [13].

La temperatura

La temperatura della pelle è normalmente di circa 33 °C e dipende dalla temperatura ambientale. Studi mostrano che l'aumento di temperatura causa l'espressione delle Proteine da Shock Termico (*Heat Shock Proteins*, hsp, vedi paragrafo sugli effetti della radiazione solare), stimola la formazione di nuovi vasi, il reclutamento di cellule infiammatorie e danni da stress ossidativo al DNA

[2,14]. Segni di invecchiamento sono stati osservati sulle braccia dei fornai e sulla pelle del viso dei soffiatori di vetro. Il ruolo del calore è supportato dall'evidenza che alcuni di questi cambiamenti avvengono anche per esposizione alla luce solare attraverso vestiti neri che filtrano la radiazione UV, vis e IR, permettendo solo al calore di agire sulla pelle [7]. Per quanto riguarda invece l'abbassamento della temperatura, questo non sembra avere effetti sull'invecchiamento cutaneo.

L'utilizzo di cosmetici

L'utilizzo di cosmetici e di prodotti per la cura del corpo è un contributo volontario dell'uomo all'esposoma per ridurre o prevenire l'invecchiamento cutaneo. In alcuni casi si è dimostrata l'efficacia in trial randomizzati. I cosmetici devono esseri sicuri e per questo è necessaria una conoscenza approfondita dei materiali di partenza, una valutazione del rischio associato al loro utilizzo, test *in vitro* e trial clinici sul prodotto finito. Infine, bisogna monitorare i prodotti una volta su mercato. I prodotti che non sono sottoposti a tutti questi controlli, come quelli prodotti artigianalmente in casa o "fai da te", preparati spesso a partire da ricette di tradizione familiare, possono essere pericolosi e contribuire in modo negativo all'esposoma. Alcuni prodotti per la pelle (per esempio alcuni detergenti) possono causare secchezza della pelle perché danneggiano i lipidi e le proteine della cute. Possono inoltre indurre perdita di elasticità e una maggiore formazione di rughe, soprattutto a seguito di utilizzo prolungato.

Lo stress

Evidenze cliniche mostrano che lo stress influenza l'integrità della pelle, e può esacerbare alcuni disordini cutanei, ma non ci sono prove dirette che ne aumenti l'invecchiamento. Tuttavia, stress psicologici causano il rilascio di ormoni innescando cambiamenti e risposte fisiologiche che possono risultare eccessive scatenando effetti avversi, come una disfunzione del sistema immunitario, l'aumento dello stress ossidativo e il danno al DNA. Questi fenomeni contribuiscono all'invecchiamento, anche se il meccanismo non è definito [15].

Prospettive future

Finora i vari fattori che costituiscono l'esposoma sono stati studiati separatamente, così come le conseguenze del loro impatto, mentre il modo in cui possono interagire tra di loro è stato scarsamente compreso. Per esempio gli studi sulla radiazione solare prendono in considerazione le singole componenti della luce separatamente ma la pelle è esposta alla totalità delle lunghezze d'onda ed esistono ancora pochi studi sull'argomento. I pochi studi esistenti mostrano che la combinazione di radiazioni con lunghezze d'onda diverse hanno effetti diversi rispetto alle singole lunghezze d'onda

ed enfatizzano la necessità di un'analisi dettagliata di tutti i contributi [16].

La ricerca futura dovrebbe essere quindi indirizzata alla migliore comprensione dell'interazione dei singoli fattori in modo da migliorare le attuali strategie anti invecchiamento o crearne di nuove. Inoltre, sebbene la definizione di esposoma escluda gli effetti genetici, studi recenti dimostrano l'interazione di questi con quelli ambientali sono fondamentali e vanno dunque considerati. La conoscenza delle relazioni gene-ambiente può aiutare a identificare specifici sottogruppi più suscettibili di invecchiamento cutaneo e forniscono basi scientifiche per lo sviluppo di strategie personalizzate [17].

Bibliografia

- [1] Wild C. P. *Complementing the genome with an "exposome": the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology.* (2005) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 14: 1847–1850.
- [2] Krutmann J., Bouloc A., Sore G., Bernard B. A., Passeron T. *The skin aging exposome.* (2017) *J Dermatol Sci* 85: 152-161.
- [3] McDaniel D., Farris P., Valacchi G. *Atmospheric skin aging-Contributors and inhibitors.* (2018) *J Cosmet Dermatol* 17: 124-137.
- [4] Vierkötter A., Schikowski T., Ranft U., Sugiri D., Matsui M., Krämer U., Krutmann J., *Airborne particle exposure and extrinsic skin aging.* (2010) *J. Invest. Dermatol* 130: 2719–2726.
- [5] Li M., Vierkötter A., Schikowski T., Hüls A., Ding A., Matsui M. S., Deng B., Ma C., Ren A., Zhang J., Tan J., Yang Y., Jin L., Krutmann J., Li Z., Wang, S. *Epidemiological evidence that indoor air pollution from cooking with solid fuels accelerates skin aging in Chinese women.* (2015) *J. Dermatol. Sci.* 79: 148–154.
- [6] Marionnet C., Tricaud C., Bernerd F. *Exposure to non-extreme solar UV daylight: spectral characterization, effects on skin and photoprotection.* (2015) *Int. J. Mol. Sci.* 16: 68–90.
- [7] Cho S., Lee M. J., Kim M. S., Lee S., Kim Y. K., Lee D. H., Lee C. W., Cho K. H., Chung J. H. *Infrared plus visible light and heat from natural sunlight participate in the expression of MMPs and type I procollagen as well as infiltration of inflammatory cell in human skin in vivo.* (2008) *J. Dermatol. Sci.* 50: 123–133.
- [8] Macario A. J.L., Conway de Macario E., Cappello F. *The Chaperonopathies. Diseases with Defective Molecular Chaperones.* (2013) SpringerBriefs in Biochemistry and Molecular Biology.
- [9] Duteil L., Cardot-Leccia N., Queille-Roussel C., Maubert Y., Harmelin Y., Boukari F., Ambrosetti D., Lacour J. P., Passeron T., *Differences in visible light- induced pigmentation according to wavelengths: a clinical and histological study in comparison with UVB exposure.* (2014) *Pigment. Cell Melanoma Res.* 27: 822–826.
- [10] Lefebvre M. A., Pham D. M., Boussouira B., Bernard D., Camus C., Nguyen Q. L. *Evaluation of the impact of urban pollution on the quality of skin: a multicentre study in Mexico.* (2015) *Int. J. Cosmet. Sci.* 37: 329–338.
- [11] Mekić S., Jacobs L. C., Hamer M. A., Ikram M. A., Schoufour J. D., Gunn D. A., Kieffe-de Jong J. C., Nijsten T. *A healthy diet in women is associated with less facial wrinkles in a large Dutch population-based cohort.* (2018) *J Am Acad Dermatol*.
- [12] Doshi D. N., Hanneman K. K., Cooper K. D. *Smoking and skin aging in identical twins.* (2007) *Arch. Dermatol.* 143: 1543–1546.
- [13] Sundelin T., Lekander M., Kecklund G., Van Someren E. J., Olsson A., Axelsson J. *Cues of fatigue: effects of sleep deprivation on facial appearance.* (2013) *Sleep* 36: 1355–1360.
- [14] Kim M. S., Kim Y. K., Lee D. H., Seo J. E., Cho K. H., Eun H. C., Chung J. H., *Acute exposure of human skin to ultraviolet or infrared radiation or heat stimuli increases mast cell numbers*

and tryptase expression in human skin in vivo. (2009) *Br. J. Dermatol.* 160: 393–402.

[15] Dunn J.H., Koo J., *Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies.* (2013) *Dermatol. Online J.* 19: 18561.

[16] Grether-Beck S., Marini A., Jaenicke T., Krutmann J. *Effective photoprotection of human skin against infrared a radiation by topically applied antioxidants: results from a vehicle controlled, double-blind, randomized study.* (2015) *Photochem. Photobiol.* 91: 248–250.

[17] Markiewicz E., Idowu O. C. *Personalized skincare: from molecular basis to clinical and commercial applications.* (2018) *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 11: 161-171.

Autore: Raffaella Micillo

Raffaella Micillo, napoletana, laureata in chimica, ha terminato nel 2017 un dottorato in Medicina Clinica e Sperimentale presso l'Università degli studi di Napoli Federico II, discutendo una tesi intitolata "Properties of melanin pigments for the definition of mechanisms of (photo)toxicity in red hair phenotype and development of strategies of (photo)protection." Durante il dottorato e grazie ad alcune prestazioni occasionali e borse di studio presso il Dipartimento di Medicina prima e quello di Scienze Chimiche poi, ha svolto attività di ricerca nell'ambito della chimica applicata prevalentemente a problematiche dermatologiche e cosmetiche. Quando non è impegnata a lavorare (o a cercare lavoro) le piace leggere, scrivere, e mangiare in compagnia degli amici.

Info sui Revisori di questo articolo

- **Francesco Cappello** è professore ordinario di Anatomia Umana presso l'Università degli Studi di Palermo dove è anche Direttore della Scuola di Specializzazione in Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico. È anche Adjunct Professor presso l'Università Temple di Philadelphia e l'Università Medica del Texas di Galveston. Infine, è Direttore Scientifico dell'Istituto Euro-Mediterraneo di Scienza e Tecnologia.
- **Barbara Vacca** ha conseguito il PhD in Biologia Cellulare in Francia interessandosi all'impatto dell'architettura cellulare, mantenuta dallo "scheletro" cellulare, sulla capacità di differenziazione della membrana delle cellule intestinali umane garantendone così la loro funzione. Durante il postdoc allo UCL UK, ha sviluppato uno studio su una proteina delle giunzioni tra cellule epiteliali mettendone in luce un nuovo ruolo nella segnalazione cellulare in vitro e in vivo.
- **Simone Accolla**, redattore presso Aracne editrice, responsabile delle pubblicazioni di Area 11. Scrive come ghostwriter e collabora con diverse testate giornalistiche online.
- **Francesca Giazzi** è laureata in Scienze della Formazione con indirizzo Esperto in Processi Formativi, Perfezionamento in Gestione delle Risorse Umane e Processi formativi. Lavora in qualità di counsellor con singoli, coppie e gruppi. Progetta su bandi pubblici e privati, così come su specifiche esigenze e richieste.