

Azione regolatrice del complesso melatonina-resveratrolo acido L-ascorbico nel trattamento e nella prevenzione dei disordini pigmentari

Matteo Tutino

SUMMARY

The regulatory action of the melatonin-resveratrol L-ascorbic acid compound to prevent and treat pigmentary disorders

In nature there are several active non-toxic materials that are effective in the prevention and treatment of many skin diseases. In this study we tested the local action of melatonin-resveratrol ascorbic acid complex in the skin pigmentary disorders. For this purpose 160 patients with skin spots of different origin were treated. After 3-6 months all patients had a uniform skin color with no signs of irritation.

KEY WORDS: Melatonin-resveratrol L-ascorbic acid compounds, Skin pigmentary disorders

Matteo Tutino



Con lo sviluppo delle biotecnologie e l'approfondita conoscenza della biochimica del processo di iperpigmentazione, sono state messe a punto svariate strategie regolatrici della biogenesi delle macchie cutanee.

È stato studiato in particolare il processo di sintesi della melanina e soprattutto è stata fatta chiarezza intorno ai meccanismi biochimici cellulari che regolano la protezione del DNA.

È ormai noto da tempo che il cheratinocita ed il melanocita, due cellule epidermiche, interagiscono tra loro (*Unità Keratinocita-Melanocita*) e con l'ambiente esterno. Con la produzione di due proteine, la cheratina e la melanina, rivestono un ruolo principale nella protezione del DNA cellulare; in particolare assorbono sia gli UVB (290-320 nm) che gli UVA (320-420 nm). Provane è la rara insorgenza di tumori cutanei in soggetti di pelle nera dove sia melanina che cheratina sono abbondantemente rappresentati¹⁻⁴.

Diverse sostanze fotoprotettive oggi sono impiegate nella prevenzione delle macchie cutanee e delle cheratosi attiniche e/o dei tumori cutanei, sicuramente correlati a mutazioni genetiche ed all'incapacità cellulare a ripararle.

Sono state studiate anche diverse sostanze per la terapia delle macchie cutanee solari o di altra genesi, ma molte di queste sono risultate tossiche per cui il loro uso è stato proscritto; per esempio in alcuni paesi è stato utilizzato l'idrochinone, un derivato del benzene oggi proibito in Europa, Asia, Australia e Nuova Zelanda perché è risultato cancerogeno e correlato con diverse malattie autoimmuni. Anche l'acido cogico è stato recentemente proibito in Svizzera, Giappone e Korea a causa della sua tossicità cutanea e della sua epatotossicità^{5,6}.

In natura esistono di contro diversi principi attivi non tossici ed egualmente efficaci nella prevenzione e nella terapia di molte malattie cutanee; sono state per esempio studiate diverse sostanze ricavate dall'uva⁷ che hanno dimostrato in tal senso ottime capacità curative senza provocare complicazioni maggiori. In particolare si è voluta studiare l'azione della melatonina e del resveratrolo estratti entrambi dall'uva la cui azione biologica ed efficacia è risultata di grande interesse. La melatonina è risultata essere efficace nella regolazione di molti processi cellulari; in particolare regola efficacemente l'e-

Figura 1a-b.



a. Caso clinico di bambina di 8 anni che aveva condotto per circa 3 anni terapia con complessi multivitaminici e steroidi per il trattamento della depigmentazione presente in sede frontale, nonostante le terapie il processo andava avanti senza nessun segno di regressione. È bastato un ciclo di 20 giorni di trattamento topico con vitamina C siero con melatonina e resveratrolo e crema alla melatonina e resveratrolo per ottenere una re-pigmentazione delle aree.

b. Foto pre e controllo a 6 mesi di trattamento con siero alla vitamina C levogira stabilizzata con melatonina e resveratrolo e crema alla melatonina e resveratrolo. Questa è la prova clinica dell'azione regolatrice della melatonina su MSH e tirosinasi ove sia necessario indurre la pigmentazione.

spressione delle citochine, regola la secrezione di proopiomelanocortina (POMC), precursore del MSH; modula il processo di melanogenesi favorendo o inibendo l'espressione dell' α MSH e regolando ma soprattutto inibendo la produzione di ET1, PGE e TNF α . Svolge un'azione importante anche nella iperpigmentazione paradossale o in quella post infiammatoria⁸⁻¹⁰.

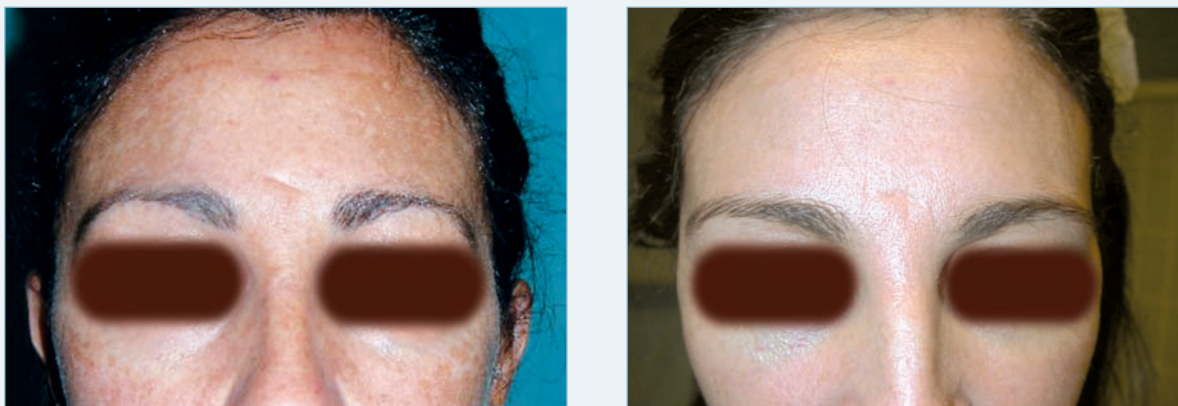
La funzione regolatrice della melatonina viene esercitata principalmente in uso clinico, ciò significa che qualora fosse presente una depigmentazione, la melatonina ed il resveratrolo favoriscono il ritorno alla normalità cromatica (Caso clinico 1, Figura 1a-b). In caso invece di una sovraesposizione al sole, la melatonina favorirebbe il rilascio di α MSH modulando la

produzione di melanina riducendo la sovrapproduzione di endotelina ET1 che rappresentano la causa scatenante del processo di formazione dell'iperpigmentazione (Figura 2)¹¹⁻¹⁵.

Materiali e metodi

160 pazienti di età compresa tra i 30 e 50 anni e con macchie cutanee di qualsiasi origine e fototipo 2-6, sono stati trattati dal gennaio 2008 ad oggi. Il sistema include una soluzione per ridurre il pH a base di estratti di vinaccia, un siero alla vitamina C LAA solubilizzata in *Vitis vinifera* e resa stabile in forma di siero acquoso con melatonina e resveratrolo, una crema ristruttur-

Figura 2.



Caso clinico 2, esempio della regolazione delle citochine ET1 ed α MSH e della tirosinasi esercitata dalla melatonina e resveratrolo per il trattamento della iperpigmentazione in soggetto affetto da melasma conseguente a esposizione solare e terapia estrogenica.

turante il colore della pelle (senza idrochinone, senza acido cogico ne parabeni) contenente melatonina e resveratrolo di origine naturale-biologica. Dopo visita dermatologica, i prodotti cosmetici sono stati dati ai pazienti con precise istruzioni d'uso:

Mattina e sera

- Detergente acidificante a ph 3.5
- Siero con vitamina C LAA, melatonina e resveratrolo
- Crema riequilibrante il colore della pelle alla melatonina e resveratrolo.

Prima dell'esposizione solare i pazienti venivano istruiti ad applicazione extra di crema alla melatonina e resveratrolo, dopo l'esposizione solare veniva suggerito ai pazienti di detergere il viso e ripetere nuovamente il trattamento con vitamina C siero e crema.

Nei casi in cui era presente iperpigmentazione, veniva consigliata sull'area più scura della pelle un'applicazione extra di siero e crema. Non è stata vietata l'esposizione solare in alcun caso. È stato suggerito l'utilizzo come protettore solare, di vitamina C siero stabilizzato con melatonina e resveratrolo e di crema ristrutturante alla melatonina e resveratrolo prima dell'esposizione UV e per ogni ora di esposizione. Il trattamento iniziale ha avuto una durata di 3-6 mesi. Una volta raggiunti i risultati desiderati, i pazienti sono stati messi in programma di mantenimento che prevedeva l'applicazione dei pro-

dotti solamente 2 volte al giorno e controllati settimanalmente.

Risultati

Tutti i pazienti hanno trovato il programma di facile esecuzione ed efficace. Non si sono avuti casi di iperpigmentazione post infiammatoria, né maggiori complicazioni o intolleranze ai principi attivi essendo questi di natura biologica. Il colore cutaneo ottenuto è stato omogeneo nel 100% dei casi anche nelle aree periorbitali. I soggetti affetti da melasma dermico hanno ottenuto significativi risultati alla fine del trattamento. Una cosa significativa da rilevare è che i pazienti che si sono esposti al sole hanno riferito un passaggio ad un colorito abbronzato senza la fase intermedia di rossore. Hanno riferito inoltre di avere avuto per la prima volta un colorito abbronzato uniforme e più scuro rispetto ai periodi successivi all'esposizione solare dove non si era fatto uso di melatonina e resveratrolo (Figure 3, 4).

Discussione

Gli effetti biologici e clinici della melatonina e l'azione antiossidante protettiva del resveratrolo permettono la regolazione del colorito della pelle favorendo già nei giorni immediatamente successive al trattamento una buona azione protettiva.



Figura 3.

Paziente di anni 50 che si sottopone a terapia topica con siero alla vitamina C stabilizzata con melatonina e resveratrolo e crema. Da notare il colorito abbronzato proveniente dalla stimolazione e produzione di melanina per l'azione di protezione esercitata dalla regolazione/promozione dell'MSH. Questa è altra prova clinica dell'azione regolatrice esercitata dalla melatonina e resveratrolo sull'espressione della tirosinasi, ET1 ed α MSH.



Tali effetti sembrano essere mediati dall'inibizione reversibile dell'eccesso di tirosinasi e dalla regolazione della produzione della ET1 e dell' α MSH.

Qualsiasi stimolo, esterno o interno, che causi

una ossidazione di membrana o un banale accumulo di radicali liberi che può essere percepito come causa di eventuale danno cellulare, determina da parte del cheratinocita il rilascio di una serie di citochine. Per esempio, nel caso di



Figura 4.

Paziente di 23 anni affetto da acne, il paziente è stato trattato con applicazione topica di crema alla melatonina e resveratrolo e siero alla vitamina C (LAA 15%) stabilizzata con melatonina e resveratrolo. Da evidenziare come la pelle ha assunto dopo 6 mesi di trattamento un colorito abbronzato e come questa sia in completa assenza di iperpigmentazione post infiammatoria, nonostante l'esposizione solare. Tale reperto clinico documenta ulteriormente l'azione di regolazione della sovrapproduzione dell'ET1, PG e TNF α nelle zone acneiche infiammate e di normoproduzione di pigmento uniformemente distribuito sulla pelle per l'azione di protezione esercitata dalla melanina e controllata dalla melatonina/resveratrolo.





Figura 5.



Trattamento dell'iperpigmentazione, fotoinvecchiamento cutaneo ed efelidi, in soggetto sottoposto a rinoplastica. Da notare l'uniforme colore approntato dovuto all'azione di protezione esercitata dalla melatonina/resveratrolo durante l'esposizione solare. Si noti come la pelle assume un colorito uniforme, prova evidente dell'azione regolatrice della melatonina e resveratrolo.

un trauma, viene rilasciata fin dal primo momento l'endotelina ET1 che a sua volta, determinando anche il rilascio di $TNF\alpha$, rappresenta una delle principali cause dell'insorgenza della iperpigmentazione post infiammatoria. L'esagerata produzione di ET1 da parte dei cheratinociti sembra essere il meccanismo patogenetico delle lentigo solari e delle iperpigmentazioni anche da insulto solare (Figure 5, 6) ¹⁶⁻¹⁸.

Il cheratinocita secerne anche NGF (Nerve Growth Factor), bFGF (basic Fibroblast Growth Factor), HGF (Hepatocyte Growth Factor), GMCSF (Granulocyte-Macrophage growth factor) e LIF (Leukemia Inhibitory Factor) tutte citochine coinvolte nella proliferazione o differenziazione del melanocita ^{11, 19}. La differenziazione del melanocita è prevalentemente determinata da αMSH ²⁰ e ACTH che,

Figura 6.



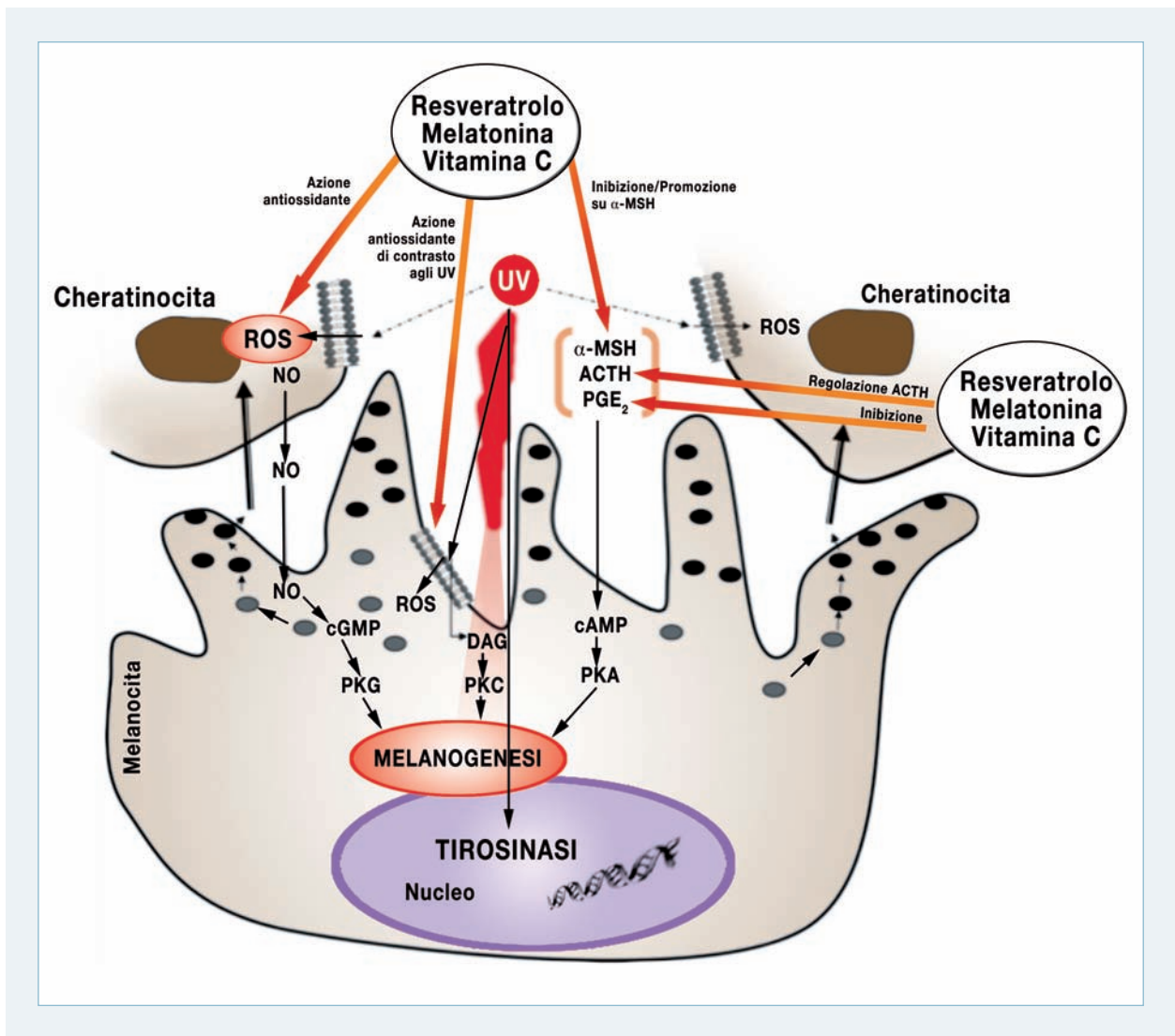
Prima del trattamento

Dopo 3 settimane

Dopo 8 settimane

Trattamento dell'iperpigmentazione solare in soggetto di colore nero. Da notarsi la uniformità di colorito ottenuta a sole 8 settimane di trattamento con siero alla vit. C, melatonina e resveratrolo e crema a base di melatonina e resveratrolo.

Schema 1.



attraverso recettori specifici di membrana (MC1R), stimolano la produzione della tirosinasi con conseguente aumento della melanina. Quest'ultima esercita un ruolo protettivo perché assorbe l'effetto tossico dei ROS prevenendo l'ossidazione dei lipidi di membrana (Schemi 1, 2).

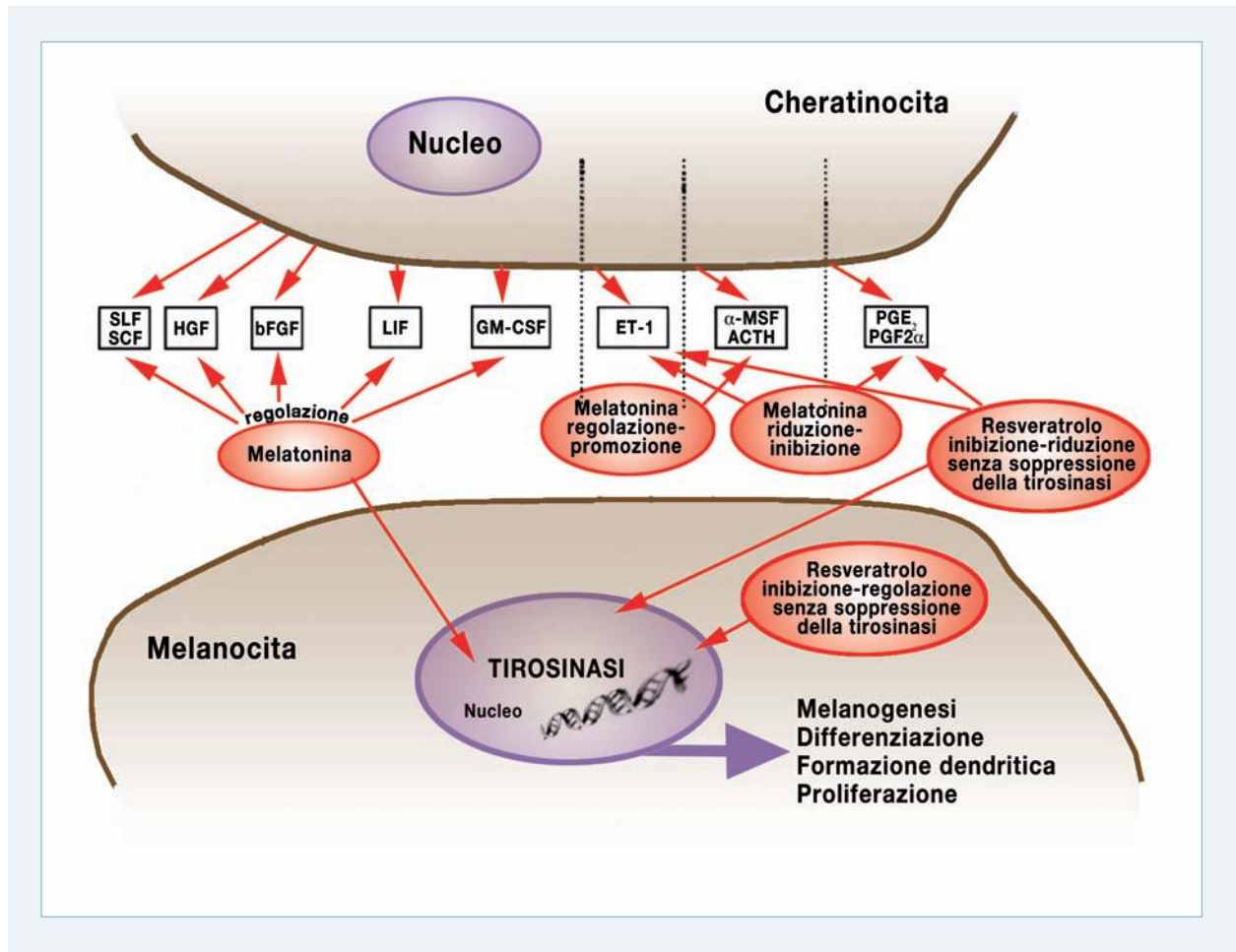
Conclusioni

Questo nuovo sistema per raggiungere il ripristino dell'omeostasi cutanea può essere utilizzato sia in ambito dermatologico che in cosmesi come prevenzione e protezione. L'uso

topico della melatonina, vitamina C e resveratrolo è risultata efficace nella regolazione delle citochine che inducono la sovrapproduzione di tirosinasi oltre che avere di per sé un'azione regolatrice della produzione di pigmento nei casi in cui sia necessaria una maggiore protezione efficace naturale del DNA che può essere garantita da una normale distribuzione e sovrapproduzione di melanina.

Melatonina, resveratrolo e vit. C trovano efficacia come programma anti-aging e nella cura di svariate patologie come melasma, iperpigmentazione, iperpigmentazione paradossa e post infiammatoria.

Schema 2.



Bibliografia

1. Pathak MA. Functions of melanin and protection by melanin. Zeise L, Chedekel MR, Fitzpatrick TB eds. *Melanin: Its Role in Human Photoprotection*, Valdemar Publishing Company Overland Park 1995; 125-134.
2. Tobin DJ. Biochemistry of the skin-our brain on the outside. *Chem Soc Rev* 2006; 35:52-67.
3. Elias PM. Stratum corneum defensive functions: an integrated view. *J Invest Dermatol* 2005; 125:183-200.
4. Nan H, Kraft P, Hunter DJ, Han J. Genetic variants in pigmentation genes, pigmentary phenotypes, and risk of skin cancer in Caucasians. *Int J Cancer* 2009; 125:909-17.
5. S.I. No. 150 of 2000. European Communities (Cosmetic products) (Amendment no. 2) Regulations, 2000.
6. Houle CD, Thai-Vu T, Ton, Clayton N. Sills Frequent p53 and H-ras Mutations in Benzene- and Ethylene Oxide-Induced Mammary Gland Carcinomas from B6C3F1 Mice *Toxicol Pathol* 2006; 34:752-762.
7. Iriti M, Faoro E. Bioactivity of Grape Chemicals for Human Health. *NPC* 4:611-634.
8. Slominski A, Tobin DJ, Zmijewski MA, et al. Melatonin in the skin: synthesis, metabolism and functions. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19:17-24.
9. Slominski A, Wortsman J, Tobin DJ. The cutaneous serotonergic/melatonergic system: securing a place under the sun. *Faseb J* 2005; 19:176-94.
10. Izykowska I, Piotrowska A, Podhorska-Okolow M, et al. The protective role of melatonin in the course of UV exposure. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2008; 62:23-7.
11. Imokawa G, Yada Y, Miyagishima M. Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. *J Biol Chem* 1992; 267:24675-24680.
12. Yohn JJ, Morelli JG, Walchak SJ. Cultured human keratinocytes synthesize and secrete endothelin-1. *J Invest Dermatol* 1993; 100:23-26.

13. Imokawa G, Yada Y, Kimura M. Signaling mechanisms of endothelin-induced mitogenesis and melanogenesis in human melanocytes. *J Biochem* 1996; 314:305-312.
14. Kim YM, Yun J, Lee CK, et al. Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds. Inhibitory effect on tyrosinase and mechanism of action. *J Biol Chem* 2002; 277:16340-4.
15. Kadono S, Manaka I, Kawashima M, et al. The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. *J Invest Dermatol* 2001; 116:571-577.
16. Ito S, Wakamatsu K, Ozeki H. Chemical analysis of melanins and its application to the study of the regulation of melanogenesis. *Pigment Cell Res* 2000; 13:103-109.
17. Hara M, Yaar M, Gilchrist BA. Endothelin-1 of keratinocyte origin is a mediator of melanocyte dendricity. *J Invest Dermatol* 1995; 105:744-748.
18. Swope VB, Medrano EE, Smalara D. Long-term proliferation of human melanocytes is supported by the physiologic mitogens alpha-melanotropin, endothelin-1, and basic fibroblast growth factor. *Exp Cell Res* 1995; 217:453-459.
19. Chakraborty AK, Funasaka Y, Slominski A, et al. Production and release of proopiomelanocortin (POMC) derived peptides by human melanocytes and keratinocytes in culture: regulation by ultraviolet B. *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1313:130-138.
20. Funasaka Y, Chakraborty AK, Hayashi Y, et al. Modulation of melanocyte-stimulating hormone receptor expression on normal human melanocytes: evidence for a regulatory role of ultraviolet B, interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, endothelin-1 and tumor necrosis factor-alpha. *Br J Dermatol* 1998; 139:216-224.