



# UNIVERSITÀ DI PARMA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEGLI ALIMENTI E DEL FARMACO**

**Corso di Laurea Magistrale in Chimica e Tecnologia Farmaceutiche**

**Tesi Compilativa**

**I PRODOTTI NATURALI NELLA TERAPIA DELL'ACNE**

**Relatore:**

Chiar.ma Prof.ssa Francesca Zimetti

**Laureanda:**

Mariangela Cobelli

**Anno Accademico 2021 2022**

# INDICE

<b>INTRODUZIONE.....</b>	<b>2</b>
<b>CAPITOLO I: ACNE IPERSEBORROICA E COMEDOGENICA.....</b>	<b>12</b>
• <b>1.1 Sebo.....</b>	<b>13</b>
1.1.1 Acido linoleico	
1.1.2 Rapporto tra acidi grassi saturi ed insaturi	
1.1.3 Squalene e squalene perossidasi	
1.1.4 Vitamina E	
• <b>1.2 Perilipine.....</b>	<b>19</b>
1.2.1 Effetto sulla lipogenesi	
1.2.2 Effetto sulla differenziazione cellulare	
• <b>1.3 Neuropeptidi.....</b>	<b>21</b>
• <b>1.4 Endocannabinoidi.....</b>	<b>22</b>
• <b>1.5 Recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi.....</b>	<b>23</b>
<b>CAPITOLO II: ACNE ED INFIAMMAZIONE.....</b>	<b>24</b>
• <b>2.1 Fattore nucleare kappa B.....</b>	<b>24</b>
• <b>2.2 Acido arachidonico.....</b>	<b>26</b>

- 2.3 Recettori toll-like.....27
- 2.4 Inflammasoma ed interleuchina-1 $\beta$ .....27
- 2.5 Fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .....28
- 2.6 Fattore di aggregazione piastrinica.....28
- 2.7 Neuropeptidi.....29
- 2.8 Endocannabinoidi.....29
- 2.9 Specie reattive dell'ossigeno.....29

**CAPITOLO III: ACNE BATTERICA.....31**

- 3.1 *Cutibacterium acnes*.....32
  - 3.1.1 Infiammazione
  - 3.1.2 Cicatrizzazione
  - 3.1.3 Comedogenesi
  - 3.1.4 Biofilm
- 3.2 *Staphylococcus epidermidis*.....36
- 3.3 Microbioma intestinale.....36
  - 3.3.1 Effetto su immunità ed infiammazione

<b>CAPITOLO IV: ACNE ORMONALE.....</b>	<b>38</b>
• 4.1 <b>Androgeni.....</b>	<b>39</b>
• 4.2 <b>Estrogeni.....</b>	<b>41</b>
• 4.3 <b>Progesterone.....</b>	<b>43</b>
• 4.4 <b>Glucocorticoidi.....</b>	<b>43</b>
• 4.5 <b>Insulina e Fattore di crescita insulino-simile.....</b>	<b>44</b>
 <b>CAPITOLO V: ACNE GENETICA.....</b>	 <b>45</b>
 <b>CAPITOLO VI: ACNE E DIETA.....</b>	 <b>47</b>
• 6.1 <b>Latte e latticini.....</b>	<b>47</b>
• 6.2 <b>Carboidrati.....</b>	<b>48</b>
• 6.3 <b>Acidi grassi saturi ed acidi grassi trans.....</b>	<b>49</b>
• 6.4 <b>Acidi grassi essenziali omega-3 ed omega-6.....</b>	<b>51</b>
6.1 Effetto sull'acne	
• 6.5 <b>Vitamina A.....</b>	<b>55</b>



- **6.6 Vitamine B**.....56
  - 6.6.1 Vitamina B2
  - 6.6.2 Vitamina B3
- **6.7 Vitamina E**.....57
- **6.8 Vitamina D**.....57
- **6.9 Zinco**.....58
- **6.10 Cioccolato**.....59
- **6.11 Fibra**.....59

**CAPITOLO VII: TERAPIA TOPICA**.....60

- **7.1 Antibiotici**.....60
  - 7.1.1 Clindamicina
  - 7.1.2 Eritromicina
  - 7.1.3 Minociclina
  - 7.1.4 Dapsone
- **7.2 Perossido di benzoile**.....62
- **7.3 Zolfo e Sulfacetammide sodica**.....63
- **7.4 Acido azelaico**.....63

- **7.5 Acido salicilico**.....64
- **7.6  $\beta$ -lipoidrossiacido**.....64
- **7.7 Clascoterone**.....65
- **7.6  $\alpha$ -idrossiacidi**.....65
  - 7.6.1 Acido glicolico
  - 7.6.2 Acido mandelico
  - 7.6.3 Acido lattico
- **7.7  $\beta$ -idrossiacidi**.....67
- **7.8 Poli-idrossiacidi e poli-idrossiacidi bionici**.....68
- **7.9 Acido tartarico**.....69
- **7.10 Acido piruvico**.....69
- **7.11 Peeling chimici**.....69
  - 7.11.1 Acido tricloroacetico
  - 7.11.2 Soluzione di Jessner
- **7.12 Retinoidi**.....71
  - 7.12.1 Tretinoina
  - 7.12.2 Adapalene
  - 7.12.3 Tazarotene
  - 7.12.4 Trifarotene

<b>CAPITOLO VIII: TERAPIA FOTODINAMICA.....</b>	<b>75</b>
<b>CAPITOLO IX: TERAPIA FOTOPNEUMATICA.....</b>	<b>79</b>
<b>CAPITOLO X: TERAPIA LASER.....</b>	<b>79</b>
<b>CAPITOLO XI: COSMECEUTICI.....</b>	<b>80</b>
• <b>11.1 Olio essenziale di melaleuca.....</b>	<b>81</b>
• <b>11.2 Olio essenziale di lavanda.....</b>	<b>81</b>
• <b>11.3 Olio essenziale di eucalipto.....</b>	<b>82</b>
• <b>11.4 Olio essenziale di mirto.....</b>	<b>82</b>
• <b>11.5 Olio essenziale di origano.....</b>	<b>83</b>
• <b>11.6 Olio essenziale di limone.....</b>	<b>84</b>
• <b>11.7 Olio essenziale di bardana.....</b>	<b>84</b>
• <b>11.8 Olio essenziale di timo.....</b>	<b>84</b>
• <b>11.9 Olio essenziale di rosmarino.....</b>	<b>85</b>

• 11.10 Olio essenziale di sandalo.....	86
• 11.11 Olio essenziale di basilico.....	86
• 11.12 Estratto di Mahonia.....	87
• 11.13 Estratto di ulivo.....	87
• 11.14 Estratto di amamelide.....	87
• 11.15 Estratto di mangostano.....	88
• 11.16 Estratto di mela verde.....	88
• 11.17 Cannabidiolo.....	89
• 11.18 Epigallocatechina-3-gallato.....	89
• 11.19 Resveratrolo.....	89
• 11.20 Silimarina e Silicristina.....	90
 <b>CAPITOLO XII: NUOVE FRONTIERE NEI TRATTAMENTI TOPICI.....</b>	<b>91</b>
 <b>CAPITOLO XIII: DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....</b>	<b>92</b>
 <b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>96</b>

## INTRODUZIONE

L'acne è una patologia molto attuale che colpisce l'80% delle persone tra gli 11 ed i 30 anni d'età. Durante l'adolescenza è più comune tra i pazienti maschi mentre in età adulta è più diffusa tra le donne. Si tratta di una malattia cronica infiammatoria dell'unità pilosebacea che è costituita dalla ghiandola sebacea, dall'infundibolo (o canale follicolare/pilosebaceo) e dal bulbo pilifero (figura 1).

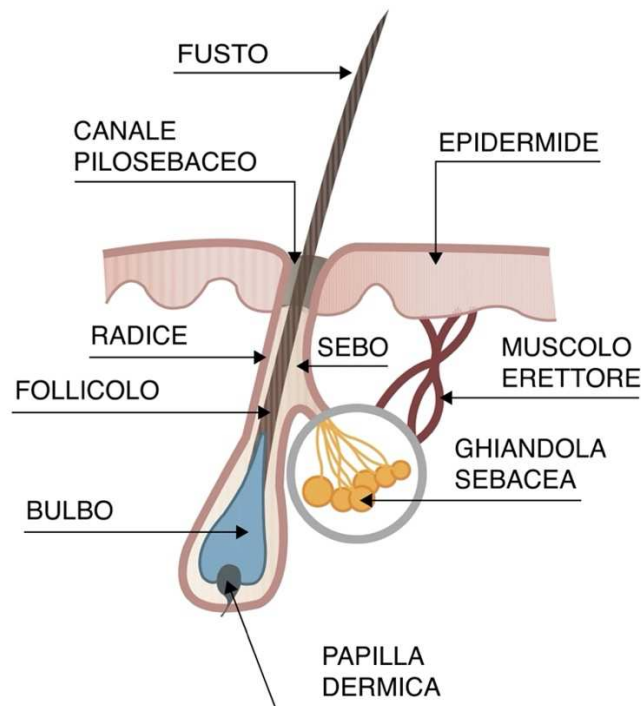


Fig.1: **Struttura dell'unità pilosebacea** <sup>[334]</sup>

L'acne, a livello clinico, è caratterizzata da lesioni primarie (comedoni, papule, pustole, noduli e cisti) che possono condurre a lesioni secondarie come ascessi, iperpigmentazione o macchie, escoriazioni, cicatrici. Nello specifico delle lesioni primarie, ognuna ha caratteristiche proprie.

- I comedoni rappresentano la lesione acneica più elementare di tipo non infiammatorio e possono essere chiusi o aperti: i primi (punti bianchi) sono

piccoli follicoli ostruiti il cui contenuto non è esposto sulla superficie cutanea; mentre i secondi (punti neri) presentano aperture dilatate sulla pelle di colore nero per ossidazione dei detriti interni al follicolo.

- Le papule e le pustole sono piccole eruzioni cutanee solitamente rosse ed infiammate che possono anche presentare una tasca centrale di pus come nel caso delle pustole.
- I noduli e le cisti sono gonfiori dolorosi più grandi, solitamente di dimensioni superiori a 5 mm, dovuti ad un'estensione dell'infiammazione in profondità.

Le tipologie di lesione, a seconda della loro gravità e numero, vengono sfruttate per la classificazione della patologia in quattro livelli (figura 2) a cui corrisponderà una determinata terapia. Si può infatti identificare:

- acne lieve, se presenta comedoni con poche lesioni infiammatorie;
- acne lieve-moderata, se caratterizzata anche da papule e pustole occasionali confinate a piccole zone del viso;
- acne moderata, se presenta molti comedoni, papule e pustole diffusi su tutto il viso;
- acne severa, se è caratterizzata da molti comedoni e lesioni infiammatorie con noduli e cisti, estese non solo al viso ma anche al tronco, e cicatrici evidenti.



Fig.2: **Progressione dell'acne** <sup>[335]</sup>

L'acne presenta eziologia multifattoriale e multigenica. L'influenza genetica è emersa da alcuni studi effettuati sia su gemelli, da cui è risultata una concordanza molto alta per quanto riguarda la prevalenza e la gravità dell'acne <sup>[1]</sup>, sia su pazienti che presentavano una storia familiare d'acne dove è emersa un'ereditarietà dell'80% <sup>[2,3,4]</sup>. Nello specifico, dopo varie valutazioni, si è visto che i fattori genetici influenzano il numero e la dimensione delle ghiandole sebacee oltre alla loro attività. I fattori scatenanti possono essere l'aumentata produzione di sebo, solitamente associata ad un'anomala ipercheratinizzazione follicolare (acne iperseborroica); la colonizzazione del follicolo ad opera del batterio opportunisto *Cutibacterium acnes* con annessa infiammazione (acne batterica); uno squilibrio ormonale, specialmente a livello sessuale (acne ormonale); stress e dieta, seppur per quest'ultimi aspetti i dati sono pochi e discordanti (acne alimentare). Verranno ora analizzati i vari tipi d'acne sopra elencati.

## ACNE IPERSEBORROICA E COMEDOGENICA

I sebociti sono responsabili della sebogenesi e rappresentano le cellule principali che compongono la ghiandola sebacea (figura 3). Al suo interno, sono localizzati in tre aree: periferica, maturativa, necrotica.

- L'area periferica contiene uno strato indifferenziato di cellule sebacee (o staminali), che, durante il processo di differenziazione, si riempiono di lipidi e vengono spinti al centro della ghiandola sebacea per la loro maturazione.
- L'area maturativa ospita un processo di crescita dei sebociti con aumento delle loro dimensioni dovuto all'accumulo ulteriore di lipidi sintetizzati.
- L'area necrotica prevede apoptosi dei sebociti con rottura della membrana cellulare e rilascio del loro contenuto che verrà espulso sulla superficie cutanea attraverso il canale follicolare.

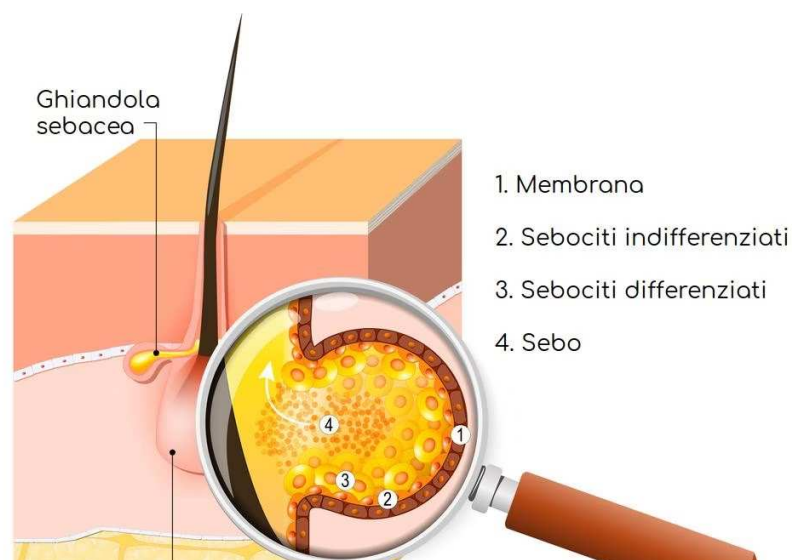


Fig.3: **Struttura di una ghiandola sebacea:** lo strato 2 corrisponde all'area periferica; lo strato 3 corrisponde all'area maturativa; lo strato 4 è l'area necrotica con rilascio di sebo (infatti nell'immagine si può notare che le cellule non sono ben definite) <sup>[336]</sup>



L'iperseborrea, associata all'acne, è dovuta ad una disregolazione della lipogenesi su cui agiscono perilipine, neuropeptidi, endocannabinoidi oltre agli androgeni. Solitamente è associata a variazioni del contenuto caratteristico del sebo come un aumentato rapporto acidi grassi saturi/insaturi o ad una carenza di acido linoleico.

## SEBO

Il sebo umano contiene trigliceridi, esteri cerosi, squalene, esteri del colesterolo, colesterolo e acidi grassi liberi. I trigliceridi e gli acidi grassi liberi rappresentano la porzione predominante (57,5%), seguiti da esteri cerosi (26%) e squalene (12%). Il lipide meno abbondante nel sebo è il colesterolo, che con i suoi esteri rappresenta il restante 4,5%. Fisiologicamente, i lipidi sebacei contribuiscono all'integrità della barriera cutanea fornendo idratazione allo strato corneo, foto protezione dai raggi UV-B e funzione antiossidante. Inoltre, è stato dimostrato che i lipidi delle ghiandole sebacee hanno proprietà pro e antinfiammatorie. Da uno studio recente di metanalisi <sup>[5]</sup> è emersa una relazione lineare tra l'aumentata secrezione di sebo e la gravità dell'acne. Questo ha indotto un gruppo di scienziati a studiare la possibile relazione esistente tra la secrezione di sebo ed il numero/tipologia di lesioni acneiche in base alla gravità della patologia, al sesso ed all'età <sup>[6]</sup>. È emerso che l'aumentata secrezione di sebo presenta correlazione positiva molto più significativa con le lesioni infiammatorie che con i comedoni e la percentuale di lesioni infiammatorie. Queste relazioni però risultano più marcate per la zona U (guance, mento) rispetto alla zona T (fronte, naso, mento) che, a loro volta, sono influenzate dall'età e dal sesso dei soggetti. Nei pazienti più anziani si sono trovati minor comedoni e lesioni totali/infiammatorie, per di più localizzate nella zona T; mentre nei pazienti più giovani più lesioni infiammatorie e localizzate specialmente nella zona U. Per quanto riguarda la differenza sessuale, i maschi hanno presentano più lesioni infiammatorie rispetto alle femmine mostrando una maggior gravità dell'acne, come dimostrato da altri studi. Inoltre, nei maschi, vi è stata una correlazione più significativa col numero di comedoni e lesioni totali, suggerendo così diversi trattamenti a seconda del sesso. In particolare, nei maschi sarebbe meglio

ricorrere a prodotti sebo-riducenti (ad es. l'isotretinoina) mentre nelle femmine agli antibiotici in quanto meno influenzate dalla secrezione sebacea. L'acne però è legata anche a variazioni quantitative del contenuto del sebo abituale specialmente a carico dell'acido linoleico, del rapporto acidi grassi liberi saturi/insaturi, della quantità di squalene e dell'enzima squalene perossidasi e da una carenza di vitamina E <sup>[337]</sup>. Perciò, ora verranno analizzate queste modificazioni.

### **Acido linoleico**

L'acido linoleico è un acido grasso appartenente alla serie omega-6 che presenta diverse azioni. Svolge una funzione strutturale ed idratante in quanto precursore delle ceramidi, i lipidi che costituiscono la barriera cutanea, regolando così anche la permeabilità della pelle. Inoltre, viene coinvolto nella sintesi dei lipidi sebo-specifici, come gli esteri della cera, attuata a livello delle ghiandole sebacee. Nei primi studi sull'acne è emerso che i pazienti affetti presentavano quantità ridotte di acido linoleico nei lipidi superficiali cutanei (es. ceramidi) rispetto ai soggetti sani. Questa carenza di acido linoleico è responsabile dell'ipercheratinizzazione follicolare, osservata nei pazienti con acne, che genera pelle secca inducendo così un aumento della secrezione di sebo che però non potrà essere liberato all'esterno del follicolo, in quanto ostruito, creando il comedone. Inoltre, bassi livelli di acido linoleico comportano anche una compromissione della funzione di barriera epidermica e predispongono all'aumentata permeabilità della parete comedonale nei confronti delle sostanze infiammatorie, peggiorando la patologia. L'acido linoleico viene anche coinvolto nella sintesi di lipidi sebo-specifici, come gli esteri cerosi, che viene attuata dalle ghiandole sebacee <sup>[7]</sup>. Per effettuare la sintesi lipidica, l'assorbimento dei lipidi circolanti e l'attività di  $\beta$ -ossidazione sono passaggi importanti e, fra gli acidi grassi utilizzati selettivamente dalla ghiandola sebacea, l'acido linoleico sembra essere l'unico soggetto a  $\beta$ -ossidazione. Mediante questa reazione, l'acido linoleico viene trasformato in precursori di unità di carbonio, che porteranno alla generazione di nove molecole di

acetil-CoA; quest'ultimo poi sarà incorporato in diverse vie metaboliche, come quelle biosintetiche dello squalene e degli esteri della cera. A prova di ciò, in modelli sperimentali, la  $\beta$ -ossidazione dell'acido linoleico sembrava correlare con la produzione specifica di lipidi sebacei (esteri della cera) e quindi con le funzioni e la differenziazione dei sebociti [8].

### **Rapporto acidi grassi saturi ed insaturi**

Studi recenti hanno riportato un rapporto significativamente diverso tra acidi grassi saturi e insaturi, in presenza d'acne. In particolare, l'aumento del deflusso di sebo e la gravità delle manifestazioni cliniche sono stati associati a un incremento della porzione di acidi grassi monoinsaturi, rispetto ai soggetti sani, suggerendo che la desaturazione degli acidi grassi può svolgere un ruolo importante nella sebogenesi e nell'insorgenza dell'acne. Nel sebo umano sono presenti due acidi grassi caratteristici, ovvero l'acido sapienico (C16 :1) e sabaleico (C18:2), sintetizzati ad opera di desaturasi ed elongasi (figura 4). Il primo, monoinsaturo, viene sintetizzato per azione della desaturasi  $\Delta 6$ , che inserisce un doppio legame sull'acido palmitico in posizione 6. Il secondo, polinsaturo, deriva dal primo per azione di elongasi e desaturasi  $\Delta 5$ . A livello di funzioni, l'acido sapienico presenta un'attività antibatterica mentre l'acido sabaleico contribuisce alla corretta viscosità del sebo. In alcuni studi su pazienti affetti da acne è stato rilevato un maggior rapporto C16:0 / C16:1 nei trigliceridi superficiali e negli esteri della cera rispetto ai soggetti sani [9][10]. Perciò si può sostenere che un'errata attività di specifici enzimi (desaturasi) e/o un'eccessiva secrezione di sebo possono comportare un'alterazione della proporzione relativa dei diversi acidi grassi, e di conseguenza della proporzione esistente fra tutti i lipidi sebacei, portando a cambiamenti compositivi che possono condurre allo sviluppo dell'acne.

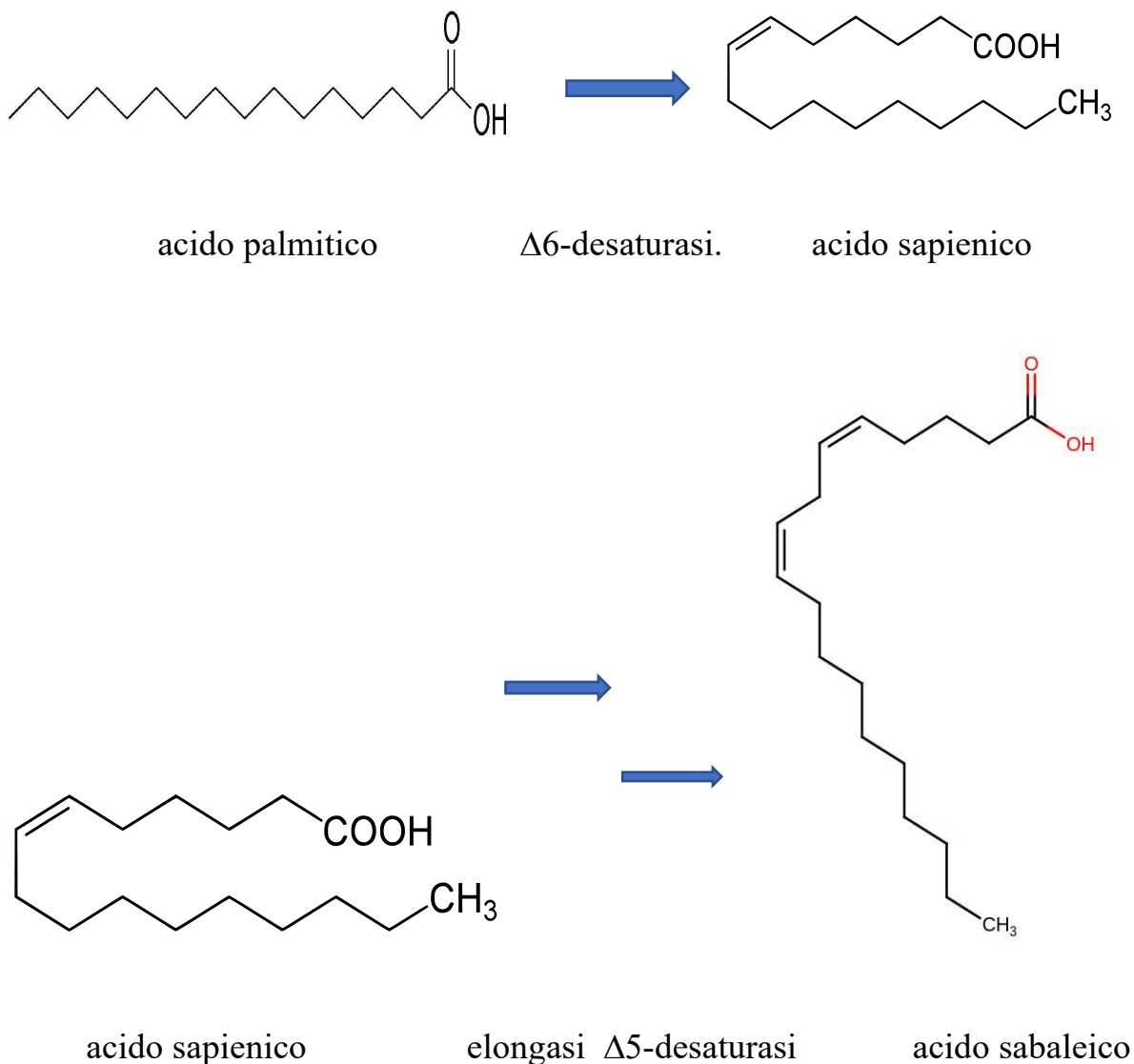


Fig.4: Sintesi degli acidi sapienico e sabaleico <sup>[337]</sup>

### Squalene e squalene perossidasi

Tra i lipidi proposti come aventi un ruolo nello sviluppo dei comedoni, particolare attenzione è stata rivolta ai prodotti di perossidazione lipidica. Uno studio recente ha dimostrato che l'accumulo di perossidi lipidici può essere responsabile dei cambiamenti in senso infiammatorio nei comedoni. In particolare, è stato osservato che il grado di lipoperossidazione e il contenuto di interleuchina-1 $\alpha$  e NF-kB sono più elevati nelle lesioni infiammatorie rispetto a quelle non infiammatorie. Questi dati

supportano ulteriormente i risultati precedenti che suggeriscono un'associazione tra ossidazione del sebo e progressione dell'acne, rafforzando il ruolo della perossidazione lipidica nella patogenesi. Tra i prodotti di perossidazione, quelli dello squalene continuano a ricevere particolare attenzione in quanto lo squalene rappresenta uno dei prodotti caratteristici della secrezione sebacea insieme agli esteri cerosi. Infatti, squalene ed esteri cerosi hanno una concentrazione nel sebo particolarmente elevata e non si trovano tra i lipidi superficiali epidermici. Lo squalene è un intermedio lineare che precede il colesterolo nella sua via biosintetica. Il motivo dell'accumulo di squalene nei sebociti attende ancora ulteriori indagini. Ci sono diverse possibilità che potrebbero spiegare l'alto contenuto di squalene nel sebo. Da un lato, nei sebociti potrebbe esserci un'aumentata espressione e/o attività dell'enzima che produce lo squalene, ovvero la squalene sintasi; dall'altro lato potrebbero essere repressi gli enzimi coinvolti nella trasformazione dello squalene in colesterolo, che includono la squalene-2,3-epossidasi e l'ossidosqualenciclastasi. Considerando che la ghiandola sebacea possiede un ambiente peculiare anaerobico e che la squalene-2,3-epossidasi ha bisogno di ossigeno per funzionare, è ragionevole ipotizzare che l'accumulo di squalene nei sebociti sia dovuto al peculiare ambiente della ghiandola. In seguito a queste osservazioni, lo squalene può essere considerato un marker della differenziazione dei sebociti e quindi della sebogenesi. Dopo l'esposizione ai raggi UV, lo squalene subisce una massiccia fotodegradazione a causa della sua struttura chimica altamente insatura. L'ossidazione a carico dei doppi legami genera principalmente lo squalene monoidroperossido, più altri isomeri opzionali, che possono subire un'ulteriore perossidazione. I prodotti così ottenuti esercitano effetti dannosi in vivo e nelle colture cellulari epidermiche. In particolare, sono stati osservati citotossicità dei cheratinociti, alterazioni istologiche ed effetti immunosoppressivi. La comedogenicità dei perossidi di squalene è stata dimostrata in esperimenti su animali in cui i comedoni sono stati indotti esponendo le orecchie di coniglio allo squalene irradiato. In particolare, il grado di perossidazione dello squalene è risultato correlato positivamente con la dimensione dei comedoni provocati: infatti, lo squalene monoidroperossido ha presentato una

maggior comedogenicità rispetto allo squalano (squalene totalmente saturo) ed allo squalene stesso. Nello specifico, sono state riscontrate una marcata iperplasia ed un'ipercheratosi dell'epitelio infundibolare oltre ad un aumento della proliferazione delle ghiandole sebacee. A prova dell'importanza cruciale di questa perossidazione nell'acne, sono stati raccolti campioni cutanei superficiali e del contenuto dei comedoni da diversi pazienti e si è riscontrata un'abbondanza in lipidi polari derivanti proprio da questa perossidazione. Inoltre, esperimenti in vitro hanno dimostrato che i perossidi di squalene portano anche alla sovraregolazione e al rilascio di mediatori proinfiammatori, come l'interleuchina-6. Si può quindi sostenere che i prodotti di ossidazione dello squalene presentino un'azione proinfiammatoria, oltre che comedogena, peggiorando l'acne.

## **Vitamina E**

La vitamina E è un antiossidante lipofilo, presente in circolo come  $\alpha$ -tocoferolo, utilizzato per limitare gli effetti dannosi dello squalene perossidato, ma anche per proteggere i lipidi dall'autossidazione. Infatti, lo squalene perossidato può ridurre i livelli di glutatione, il nostro principale antiossidante, con conseguente maggior citotossicità e comedogenicità. Nelle aree cutanee con elevata densità di ghiandole sebacee si osserva una continua secrezione di vitamina E, che è in stretta correlazione con i livelli di squalene prodotto. Questa correlazione positiva evidenzia una strategia antiossidante fisiologica messa in atto per contrastare la generazione di prodotti di ossidazione dello squalene. A conferma di ciò, sono state rilevate differenze significative nei livelli di squalene e vitamina E nel sebo di pazienti con acne rispetto a soggetti sani. In particolare, nel sebo acneico sono state rilevate una maggiore quantità di perossido di squalene e un ridotto livello di vitamina E. Questa scoperta rafforza ulteriormente il ruolo dei perossidi di squalene nell'insorgenza e nello sviluppo dell'acne.

## PERILIPINE

Durante la differenziazione, i sebociti accumulano grandi quantità di lipidi all'interno di vescicole citoplasmatiche note come goccioline lipidiche (Lipid droplets, LD). Inizialmente le Lipid droplets erano considerate semplici organelli di stoccaggio relativamente inerti, ma attualmente sono state rivalutate come strutture dinamiche implicate in vari processi biologici. Queste goccioline contengono lipidi essenzialmente neutri e sono limitate da un monostrato fosfolipidico. In quest'ultimo sono incorporate proteine strutturali e di trasporto, enzimi coinvolti nella lipogenesi e lipasi. La famiglia delle perilipine è un importante gruppo di proteine associate alle goccioline lipidiche con funzioni sia strutturali che regolatorie. Attualmente, quelle rilevate nei mammiferi, sono cinque e denominate con la sigla PLIN (da PLIN1 a PLIN5) con effetti sulla differenziazione e sulla lipogenesi. Uno studio, condotto da Maik Dahlhoff et al. <sup>[9]</sup>, ha analizzato l'effetto delle perilipine sulla lipogenesi e sulla differenziazione cellulare utilizzando i sebociti umani in coltura, le ghiandole sebacee umane ed i topi geneticamente privi della perilipina di tipo 2 (espressa maggiormente a livello dei sebociti).

### **effetti sulla differenziazione**

Nei sebociti indifferenziati, si ha un'abbondante espressione di perilipina-3 seguita da quella della perilipina-2, seppur molto inferiore. Durante la differenziazione i livelli della perilipina-2 aumentano inizialmente e poi perdurano, secondo una relazione tempo-dipendente ed aumentano anche i livelli di perilipine-1,4,5 seppur nelle fasi finali del processo e non in modo significativo; invece, i livelli della perilipina-3 restano costanti per tutto il processo. Dai risultati ottenuti sui topi privi della perilipina-2 (topi PLIN2<sup>-/-</sup>) si evince che quest'ultima non è essenziale per lo sviluppo delle ghiandole sebacee in quanto sono comunque presenti nei topi e dotate di una morfologia normale; tuttavia, nei topi PLIN2<sup>-/-</sup> le ghiandole sebacee risultano di dimensioni inferiori, con minori cellule e con una ridotta proliferazione. Probabilmente

alla mancanza della perilipina-2 sopperisce in parte la trascrizione delle altre perilipine; infatti, nello studio è stato rilevato un aumento della trascrizione della perilipina-4, ma non quella delle perilipine-1,3,5.

### **effetti sulla lipogenesi**

È stato rilevato che la downregulation della perilipina-2 è responsabile di una diminuzione della lipogenesi e dell'accumulo di lipidi indicando così il suo ruolo nella composizione dei lipidi di membrana. In particolare, si osserva una riduzione dei trigliceridi e dei loro precursori (es. digliceridi), ma anche di fosfatidilcoline, ceramidi e sfingolipidi. Per quanto riguarda i trigliceridi, è stato dimostrato che l'acido linoleico è il maggior acido grasso utilizzato nella loro sintesi a livello delle ghiandole sebacee. In particolare, nello studio sopra elencato, è stato notato che una diminuzione della trascrizione della perilipina-2 ha ridotto la capacità dei sebociti SZ95 di produrre goccioline lipidiche e trigliceridi dopo supplementazione con acido linoleico, ma ha anche ridotto l'accumulo di lipidi e la relativa abbondanza delle varie specie. Infatti, è stata rilevata una diminuzione dei trigliceridi e dei loro precursori (digliceridi), ma anche di fosfatidilcoline e sfingolipidi oltre al calo delle ceramidi. Perciò la perilipina-2 svolge anche un ruolo nella composizione dei lipidi di membrana. A livello del tessuto adiposo, in condizioni basali, le perilipine limitano l'accesso delle lipasi alle Lipid droplets promuovendo l'accumulo dei trigliceridi; d'altra parte, in condizioni di deficit energetico, le perilipine vengono fosforilate dalla proteinchinasi A con conseguente promozione della lipolisi ad opera della lipasi sensibile agli ormoni. A prova di ciò, nello studio sopra elencato, è stato notato che i topi PLIN2<sup>-/-</sup> sono sani con normale differenziazione del tessuto adiposo e del tasso di lipolisi, sia in condizioni basali che stimulate; mentre, i topi carenti di perilipina-2 hanno mostrato una significativa riduzione dei trigliceridi epatici e sono resistenti al fegato grasso indotto dalla dieta. Perciò viene confermata la tesi iniziale, ovvero che la downregulation della perilipina-2 riduce la lipogenesi e l'accumulo lipidico.



## NEUROPEPTIDI

I neuropeptidi sono un gruppo eterogeneo di peptidi biologicamente attivi che sono presenti nei neuroni del sistema nervoso centrale e periferico. È stato dimostrato che la ghiandola sebacea umana esprime recettori funzionali per l'ormone di rilascio della corticotropina, per la pro-opiomelanocortina, per la sostanza P neuropeptidica e per la  $\beta$ -endorfina. Questi recettori modulano la produzione di citochine infiammatorie, la proliferazione, la differenziazione, la lipogenesi e il metabolismo degli androgeni nei sebociti umani. È stato scoperto che nei pazienti con acne il neuropeptide SP è espresso nei nervi dermici attorno alle ghiandole sebacee e promuove sia la proliferazione che la differenziazione delle ghiandole, ma anche l'immunoreattività e l'espressione di RNA codificante per fattori proinfiammatori. Inoltre, è stata confermata la presenza di corticotropina sia nei sebociti umani che in quelli in vitro (popolazione SZ95, la prima linea cellulare immortalizzata di ghiandole sebacee umane brevettata a livello internazionale). In particolare, nei sebociti in vitro, questo neuropeptide inibisce la proliferazione cellulare; stimola la lipogenesi sebacea (per lipidi neutri); aumenta l'espressione di  $\Delta 5$ - $3\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi con aumentata produzione di testosterone (regolatore negativo del recettore per l'ormone di rilascio della corticotropina) e quindi promozione della secrezione di sebo <sup>[10]</sup>. Questi dati in vitro possono essere compatibili con il significativo aumento dell'espressione dei recettori per l'ormone di rilascio della corticotropina nelle ghiandole sebacee coinvolte nell'acne rispetto alle ghiandole sebacee non coinvolte <sup>[11]</sup>. Anche il sistema della pro-opiomelanocortina svolge un ruolo importante nel controllo della ghiandola sebacea. L'ormone  $\alpha$ -melanocita-stimolante può regolare la differenziazione dei sebociti e la lipogenesi (ad es. aumenta la sintesi di squalene) attraverso i recettori della melanocortina tipo 1 e tipo 5 sia in vitro che in vivo. Mentre i recettori di tipo 1 sono espressi sia nei sebociti indifferenziati che differenziati, quelli di tipo 5 sono espressi solo nei sebociti differenziati. Pertanto, il recettore della melanocortina di tipo 5 è un marker della differenziazione dei sebociti <sup>[12]</sup> e potrebbe essere responsabile della

lipogenesi. Gli studi hanno dimostrato che le ghiandole sebacee coinvolte nell'acne, rispetto a quelle sane, presentano un upregulation del recettore della melanocortina di tipo 1, ma nessuno studio è stato condotto sull'espressione del recettore della melanocortina di tipo 5 all'interno delle lesioni acneiche. Recenti scoperte indicano che la  $\beta$ -endorfina sopprime la proliferazione cellulare ed induce la formazione di lipidi nei sebociti SZ95 in vitro, probabilmente attraverso il recettore oppioide  $\mu$ -1, che è espresso anche nei sebociti umani in vivo <sup>[13]</sup>.

## ENDOCANNABINOIDI

Il sistema endocannabinoide è piuttosto complesso e comprende ligandi endogeni (endocannabinoidi), come arachidonoiletanolamide (o anandamide) e 2-arachidonoilglicerolo, con i corrispondenti recettori (es. recettori per i cannabinoidi di tipo 1 e 2); molteplici enzimi coinvolti nella sintesi e nella degradazione degli endocannabinoidi ed un meccanismo di trasporto di membrana per facilitare l'assorbimento cellulare e il rilascio di endocannabinoidi. I sebociti umani sono in grado di produrre i principali endocannabinoidi (anandamide e 2-arachidonoilglicerolo) ed esprimere i recettori per i cannabinoidi di tipo 1 (principalmente nelle cellule differenziate) e di tipo 2 (prevalentemente nei sebociti dello strato basale proliferante) <sup>[338]</sup>. Gli endocannabinoidi, prodotti a livello locale, sono importanti per il mantenimento della lipogenesi sebacea omeostatica in quanto, da studi in vitro, si è visto che il silenziamento genico selettivo del recettore dei cannabinoidi di tipo 2 riduceva notevolmente la lipogenesi basale dei sebociti SZ95, mentre il trattamento con endocannabinoidi la aumentava. Tuttavia, non tutti gli endocannabinoidi presentano lo stesso effetto: ad esempio la D-9-tetraidrocannabivarina agisce come antagonista dell'anandamide normalizzando l'eccessiva sintesi lipidica indotta dall'acido arachidonico. I sebociti, sia in vitro che in vivo, esprimono enzimi di degradazione degli endocannabinoidi di tipo esterasico/amidasico, come l'idrolasi dell'acido grasso o dell'anandamide o la

monoacilglicerolo lipasi che idrolizza i monoacilgliceroli in acidi grassi liberi (ad esempio converte il 2-arachidonoilglicerolo in acido arachidonico). Di contro i sebociti esprimono anche enzimi di sintesi degli endocannabinoidi come N-acilfosfatidiletanolamina fosfolipasi D che sembra esser coinvolta nella sintesi dell'anandamide per conversione dei lipidi ordinari.

## **RECETTORI ATTIVATI DAI PROLIFERATORI DEI PEROSSISOMI**

Altri importanti coregolatori della lipogenesi sebacea sono i recettori attivati dai proliferatori dei perossisomi (PPAR) con i loro ligandi. Infatti, nei pazienti con acne è stata rilevata un upregulation di questi recettori specialmente nell'isoforma  $\gamma$ . A livello dei cheratinociti follicolari e dei sebociti, sono espressi tre sottotipi recettoriali ( $\alpha$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) che sono coinvolti nella regolazione della lipogenesi e della differenziazione cellulare. Questi recettori nucleari agiscono di concerto con i recettori dei retinoidi X per regolare la crescita epidermica e la differenziazione dei sebociti terminali. Sono quindi coinvolti nella maturazione della ghiandola sebacea e nell'inizio della reazione infiammatoria nell'acne. A livello di legame recettoriale, gli agonisti specifici di ciascuna isoforma del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi stimolano la differenziazione dei sebociti. Gli acidi grassi  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 e i loro derivati svolgono un ruolo importante come ligandi naturali modulando l'attività di questi recettori. L'acido nitrolinoleico, ligando PPAR $\delta$ , è un agonista molto efficace nella stimolazione della lipogenesi nei sebociti e nei cheratinociti mentre la formazione di leucotriene B<sub>4</sub>, agonista PPAR $\alpha$ , aumenta la secrezione di sebo. Tuttavia, il recettore più importante coinvolto nella regolazione del metabolismo lipidico è l'isoforma  $\gamma$ , il cui ligando naturale è la prostaglandina J<sub>2</sub>. In particolare, aumenta la lipogenesi, è essenziale per lo sviluppo e la funzione delle ghiandole sebacee e determina un aumento della produzione di sebo. Perciò una terapia opzionale per l'acne potrebbe essere il trattamento con agonisti parziali così da non sopprimere completamente la funzionalità

ghiandolare; inoltre, come si vedrà successivamente, lo stesso recettore può regolare l'infiammazione, a seconda del ligando con cui interagisce.

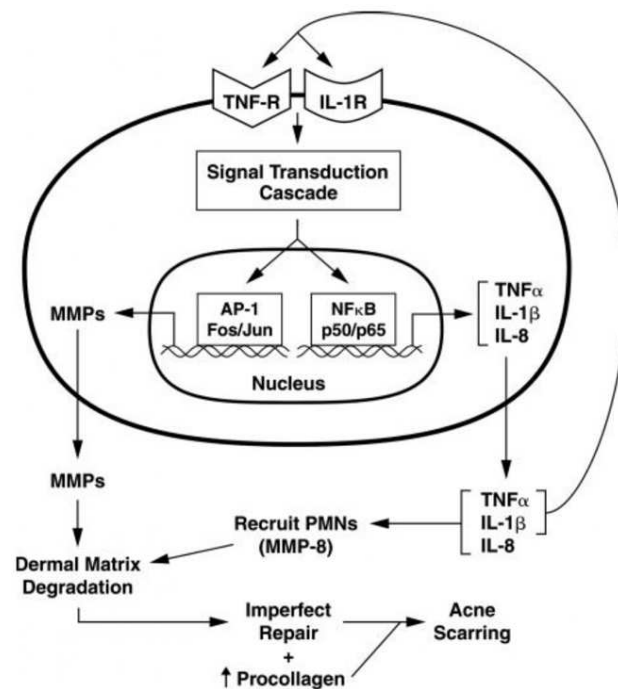
## **ACNE ED INFIAMMAZIONE**

Il processo infiammatorio è uno dei primi eventi nella patogenesi dell'acne come dimostrato sia dall'aumentata infiltrazione di linfociti T-helper CD3<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup> nel derma perifollicolare e papillare della pelle acneica, sia dall'efficacia degli agenti antinfiammatori nel ridurre le lesioni. I dati clinici dimostrano un up-regulation della ciclossigenasi-2 e del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi di tipo  $\gamma$  nella pelle coinvolta dall'acne che viene modulata per antagonismo dell'attivazione del fattore nucleare kappa B e per promozione del catabolismo degli eicosanoidi pro-infiammatori. Ora verranno presi in considerazione i vari fattori coinvolti nell'infiammazione in presenza d'acne come il fattore nucleare kappa B; l'acido arachidonico; i recettori toll-like; l'inflammasoma e l'interleuchina-1 $\beta$ ; il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  ed il fattore di aggregazione piastrinica; i neuropeptidi; gli endocannabinoidi e le specie reattive dell'ossigeno.

### **FATTORE NUCLEARE KAPPA B (NF-kB)**

È un fattore trascrizionale coinvolto in molti processi, tra cui l'infiammazione. Allo stato inattivo si trova nel citosol legato alla sua proteina inibitoria. In seguito a determinati segnali si avrà l'attivazione di una chinasi che fosforila la proteina inibitoria, facilitandone l'ubiquitinazione e la degradazione nel proteasoma. Questo processo permette al fattore nucleare kappa B di traslocare nel nucleo promuovendo la trascrizione e la produzione di citochine pro-infiammatorie. Verrà poi sintetizzata nuovamente la proteina inibitoria che agirà sul fattore nucleare kappa B con meccanismo a feed-back negativo concludendone l'azione. In diversi studi è stato riscontrato che l'attivazione del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi di

tipo  $\gamma$  è in grado di ridurre l'inflammation impedendo l'attivazione del fattore nucleare kappa B per up-regulation della sua proteina inibitoria. A livello clinico, nelle lesioni acneiche, è stata ritrovata un up-regulation del fattore nucleare kappa B <sup>[14]</sup> con conseguente aumento della trascrizione dei suoi geni target ovvero quelli codificanti per le citochine infiammatorie e le metalloproteinasi della matrice. In particolare, si avrà la traduzione del fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  e dell'interleuchina-1 $\beta$  che agiranno su diversi target (figura 5): faciliteranno la chemiotassi ed il reclutamento di cellule infiammatorie promuovendo l'espressione endoteliale di molecole di adesione (es. ICAM-1) e la sintesi di citochine secondarie come l'interleuchina-8; promuoveranno la via delle MAP-chinasi con conseguente attivazione della activator protein-1 che faciliterà la trascrizione dei geni codificanti per le metalloproteinasi, enzimi responsabili della degradazione della matrice. Successivamente alla degradazione della matrice, ci sarà la riparazione tissutale che potrà anche risultare imperfetta causando nel tempo la formazione delle cicatrici tipiche dell'acne per sommatoria di eventi riparativi e sintesi di procollagene.



**Fig.5: Fisiopatologia dell'inflammation e del danno dermico nell'acne mediata dal fattore nucleare kappa B <sup>[14]</sup>**

## ACIDO ARACHIDONICO

Insieme all'acido eicosapentaenoico è uno dei precursori degli eicosanoidi, sostanze polinsature coinvolte nella risposta infiammatoria (serie  $\omega 6$ ) /antinfiammatoria (serie  $\omega 3$ ) dell'organismo. Gli eicosanoidi possono derivare dall'acido linolenico (serie  $\omega 6$ , tra cui l'acido arachidonico) oppure dall'acido  $\alpha$ -linolenico (serie  $\omega 3$ , tra cui l'acido eicosapentaenoico). I due acidi precursori indicati competono nella sintesi di eicosanoidi avendo come target gli stessi enzimi (desaturasi ed elongasi): una maggior disponibilità di acido linolenico si traduce in una maggior produzione di  $\omega 3$ , perché sono substrati più favoriti dagli enzimi stessi. In presenza di un danno tissutale, le fosfolipasi A2 liberano l'acido arachidonico dai fosfolipidi di membrana, dove sarà esterificato. L'acido arachidonico potrà essere quindi substrato della ciclossigenasi di tipo-2 producendo prostaglandine pro-infiammatorie (essenzialmente prostaglandine della serie E2) e trombossani, oppure della 5-lipoossigenasi liberando leucotrieni delle serie B4, C4, E4. Le prostaglandine prodotte espletano un'azione vasodilatatrice ed aumentano la permeabilità capillare sostenendo lo stato infiammatorio (febbre, dolore, edema). Tuttavia, le prostaglandine prodotte agiscono rapidamente sulle cellule in cui sono state sintetizzate e sui tessuti vicini, dopodiché vengono inattivate ed eliminate con le urine controllando così l'infiammazione ed evitando lo sviluppo di reazioni abnormi. Esistono, inoltre, anche prostaglandine ad azione antinfiammatoria (prostaglandine della serie 3) prodotte a partire dall'acido eicosapentaenoico. L'acido arachidonico e l'acido eicosapentaenoico, insieme agli eicosanoidi derivati, sono ligandi naturali positivi del recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi di tipo  $\gamma$ . Questo recettore è in grado di inibire la trascrizione di geni pro-infiammatori come il fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  ed interleuchine, ma inattiva anche il fattore nucleare kappa B. A livello cutaneo, il recettore attivato dai proliferatori dei perossisomi di tipo  $\gamma$  ha un effetto inibente sulla produzione macrofagica di interferone gamma, sulla secrezione dendritica di interleuchina-12 e sull'attività della lipossigenasi. A livello clinico, nella pelle colpita dall'acne, è stata anche ritrovata

un'aumentata espressione di interleuchina-6 ed interleuchina-8 proinfiammatorie <sup>[15]</sup>, secrete dai recettori toll-like delle cellule immunitarie.

## **RECETTORITOLL-LIKE**

L'attivazione dei recettori toll-like di tipo 2 e 4, presenti nei cheratinociti, porta all'attivazione delle vie del fattore nucleare kappa B e delle MAP-chinasi con rilascio di interleuchina-1, interleuchina-6, interleuchina-8 e fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  che attivano la trascrizione della  $\beta$ -defensina-2. Quest'ultima appartiene alla famiglia dei peptidi antimicrobici, che sono coinvolti nello sviluppo dell'infiammazione nell'acne. Le  $\beta$ -defensine inducono il rilascio di citochine proinfiammatorie e la chemiotassi delle cellule immunocompetenti oltre a modulare la maturazione e la migrazione cellulare. L'attivazione dei recettori toll-like di tipo 2, presenti nei monociti, porta alla produzione di citochine proinfiammatorie (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-8, interleuchina-12 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ).

## **INFLAMMASOMA E INTERLEUCHINA-1 $\beta$**

All'interno delle lesioni acneiche infiammate sono stati rilevati elevati livelli di interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-17, di macrofagi e dell'inflammasoma. L'interleuchina-1 $\beta$  promuove l'attivazione dei T-helper 17, che porta all'infiammazione e alla cheratinizzazione per secrezione di interleuchina-17 $\alpha$ . Gli inflammasomi sono oligomeri multiproteici citosolici, appartenenti al sistema immunitario innato, che sono responsabili dell'innesco delle risposte infiammatorie. L'attivazione e l'assemblaggio dell'inflammasoma promuove la scissione proteolitica, la maturazione e la secrezione di citochine pro-infiammatorie come interleuchina 1 $\beta$  e l'interleuchina 18. Il frammento N-terminale, risultante da questa scissione, induce una forma pro-infiammatoria di morte cellulare programmata, distinta dall'apoptosi, chiamata piroptosi che è responsabile della secrezione delle citochine mature attraverso

la formazione di pori all'interno della membrana plasmatica. Gli inflammasomi sono presenti sia nelle cellule immunitarie innate, come i macrofagi, sia nei tessuti epiteliali con funzione di difesa primaria. L'attivazione dell'inflammasoma viene mediata dai recettori di riconoscimento del pattern citosolico che rispondono a molecole patogene derivanti da microbi ma anche a molecole endogene generate dalla cellula ospite danneggiata o necrotica.

### **FATTORE DI NECROSI TUMORALE- $\alpha$**

È una citochina coinvolta nell'infiammazione sistemica ed è membro di un gruppo di citochine che stimolano l'infiammazione acuta. È prodotta principalmente dai macrofagi, in seguito al loro contatto con prodotti batterici o con l'interleuchina-1, ed il suo ruolo principale è la regolazione delle cellule del sistema immunitario. Questa citochina, essendo un pirogeno endogeno, è capace di indurre febbre, cachessia, infiammazione ed in misura minore apoptosi. Si lega ai suoi recettori di tipo 1, espressi costitutivamente nella maggior parte dei tessuti, e di tipo 2, espressi invece nelle cellule immunitarie. Dopo il contatto con i ligandi, i recettori formano dei trimeri cambiando conformazione e permettendo la dissociazione di una proteina inibitoria ed il reclutamento di una proteina adattatrice. A questo punto inizia la trasduzione del segnale infiammatorio mediante l'attivazione della via del fattore nucleare kappa B oppure quella delle MAP chinasi.

### **FATTORE DI ATTIVAZIONE PIASTRINICA**

Comprende un gruppo di fosfolipidi con vari effetti biologici, tra cui la modulazione della funzione dei cheratinociti e l'infiammazione cutanea. Gli effetti biologici del fattore di aggregazione piastrinica sono mediati da un recettore di membrana specifico accoppiato a proteina G che si trova nei granulociti e nei cheratinociti. È stato dimostrato che questo fattore di attivazione presenta effetti proinfiammatori



significativi, come l'attivazione dei granulociti e la stimolazione della produzione di interleuchina-8 <sup>[16]</sup>. L'attivazione recettoriale epidermica stimola numerosi sistemi di trasduzione del segnale e la sintesi di varie citochine infiammatorie come il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , interleuchina-1, interleuchina-6, interleuchina-8, interleuchina-10 ed eicosanoidi. L'attivazione dei recettori epidermici può sovra-regolare l'espressione del gene della ciclossigenasi di tipo 2, ma anche la secrezione di prostaglandina-E2 e di interleuchina-8. Tuttavia, le ghiandole sebacee possono anche produrre un'acetilasi che inattiva il fattore di attivazione piastrinica, attraverso la rimozione del gruppo acetilico, con azione antinfiammatoria.

## NEUROPEPTIDI

L'ormone di rilascio della corticotropina e l'ormone stimolante l' $\alpha$ -melanocita sono coinvolti anche nell'infiammazione oltre che nella lipogenesi e nella differenziazione dei sebociti come detto precedentemente. In particolare, l'ormone di rilascio della corticotropina promuove il rilascio di interleuchina-6 ed interleuchina-8 probabilmente attraverso il suo recettore di tipo 2, in quanto l'utilizzo di un antagonista selettivo del recettore di tipo 1 ha solo bloccato la sebogenesi e non il rilascio di citochine <sup>[17]</sup>. D'altra parte, l'ormone stimolante l' $\alpha$ -melanocita sopprime la secrezione di interleuchina-8, indotta dal rilascio di interleuchina-1 $\beta$ , con effetto antinfiammatorio. Infatti, M. Bohm e colleghi <sup>[18]</sup> hanno notato che la co-incubazione di fibroblasti umani con interleuchina-1 $\beta$  ed ormone stimolante l' $\alpha$ -melanocita ha comportato una down-regulation della secrezione di interleuchina-8 rispetto alla sola incubazione con l'interleuchina-1 $\beta$  e quest'effetto era dovuto ad una modulazione aggiuntiva delle vie del fattore nucleare kappa B e della proteina attivatrice-1. Un altro studio, condotto da Ruta Gancevicine e colleghi <sup>[19]</sup>, ha dimostrato che nella pelle acneica vi è una sovra-espressione del recettore della melanocortina di tipo 1 rispetto a quello di tipo 5. Probabilmente è proprio attraverso il recettore di tipo 1 che si esplica l'effetto antinfiammatorio dell'ormone stimolante l' $\alpha$ -melanocita.

## **ENDOCANNABINOIDI**

Nei sebociti sono presenti trasportatori attivi coinvolti nella degradazione e nella ricaptazione degli endocannabinoidi, la cui inibizione aumenta i livelli di anandamide e di arachidonoilglicerolo e riduce il rilascio di citochine pro-infiammatorie come l'interleuchina-6. Pertanto, gli endocannabinoidi presentano un'azione antinfiammatoria potenziata dalla loro attività immunosoppressiva, in quanto inibiscono la proliferazione dei leucociti ed inducono l'apoptosi nelle cellule T e nei macrofagi.

## **SPECIE REATTIVE DELL'OSSIGENO (ROS)**

Questa famiglia comprende radicali liberi (ossido nitrico, anione superossido ed idrossile), ma anche molecole non radicaliche come il perossido di idrogeno e l'ozono. Queste molecole sono implicate nella patogenesi infiammatoria dell'acne in quanto possono causare la perossidazione lipidica dei componenti sebacei scatenando l'infiammazione e promuovendo la produzione di sostanze tossiche come la malondialdeide. Infatti, la perossidazione può indurre l'ipercheratinizzazione infundibolare stimolando il rilascio di interleuchina-1, ma può anche promuovere il rilascio di citochine proinfiammatorie. Quest'ultimo effetto, ad esempio, è stato osservato per lo squalene perossidato attraverso la sua capacità di attivare la lipossigenasi di tipo 5 con rilascio di interleuchina-6 <sup>[20]</sup>. Le specie reattive dell'ossigeno vengono prodotte con i normali processi cellulari che utilizzano l'ossigeno e quelle dannose vengono eliminate da enzimi antiossidanti come catalasi, superossido dismutasi e glutazione. In particolare, nelle lesioni acneiche, è stata rilevata una minor espressione di questi enzimi <sup>[21]</sup> sostenendo così l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno e promuovendo ulteriormente l'infiammazione. Inoltre, nello stesso studio <sup>[21]</sup>, è stato anche riscontrato un aumento dei livelli di malondialdeide, che risultava correlato positivamente con la gravità dell'acne.

## ACNE BATTERICA

Lo sviluppo di acne volgare può essere dovuto anche a disequilibri nel microbiota cutaneo, che è essenziale per la salute della pelle poiché inibisce l'iperproliferazione batterica e dei patogeni. Esiste quindi una relazione tra l'integrità della barriera cutanea, il microbiota della pelle e la ghiandola sebacea nella fisiopatologia dell'acne <sup>[25]</sup>. La barriera cutanea, specialmente lo strato superficiale (strato corneo), è coinvolta nel mantenimento dell'omeostasi idrica, così da garantire la giusta idratazione, ma anche nel riconoscimento e nella neutralizzazione di microrganismi sia patogeni che opportunisti. In particolare, nello strato corneo, è presente una proteina strutturale denominata filaggrina che è responsabile della differenziazione epidermica, ma anche dell'integrità strutturale e funzionale. Infatti, questa proteina subisce una degradazione che porta alla formazione del fattore idratante naturale, una miscela di sostanze idrosolubili ed igroscopiche in grado di legarsi all'acqua e trattenerla all'interno della cute. Tuttavia, in presenza d'acne, è stata rilevata un'aumentata espressione di filaggrina che ne comporta l'associazione con le fibre cheratiniche, presenti nelle cellule epiteliali, causando ipercheratosi follicolare. L'ipercheratosi poi viene anche peggiorata dall'ipersecrezione di sebo in quanto i suoi componenti come acidi grassi monoinsaturi e perossidi, riscontrati nell'acne, possono stimolare la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti. La presenza di questo "tappo" non permette al sebo di sfogare esternamente perciò verrà accumulato nell'infundibolo fornendo così il nutrimento al batterio commensale opportunisto *Cutibacterium acnes* che quindi potrà colonizzare il follicolo promuovendo l'infiammazione. In alcuni soggetti, poi, il batterio innesca una reazione flogistica esponenziale portando alla formazione dei segni tipici dell'acne ovvero papule, pustole e noduli.

### *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*)

Si tratta di un batterio anaerobio opportunista Gram<sup>+</sup> normalmente presente a livello cutaneo in quanto ostacola la crescita di patogeni attraverso l'acidificazione dell'ambiente cutaneo ottenuta per stimolazione dell'idrolisi dei lipidi sebacei. In particolare, il sebo di pazienti con acne contiene ceppi di *Cutibacterium. acnes*, seguiti da ceppi di *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus aureus*. In condizioni patologiche, *C. acnes* attiva l'immunità innata grazie al rilascio di lipasi, proteasi e fattori chemiotattici; produce biofilm che lo proteggono dal sistema immunitario e stimola il rilascio di citochine proinfiammatorie (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-8, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ ) dai cheratinociti e dai sebociti oltre ad attivare l'inflammasoma. A livello genetico, *Cutibacterium acnes* può essere differenziato in cinque filogruppi distinti, noti come IA1/IA2/IB/IC/II/III [25], che presentano una diversa capacità di aggravare l'acne agendo sull'infiammazione e sulla comedogenesi. *C.acnes* può diventare virulento a causa di diversi meccanismi che si riscontrano maggiormente nel filotipo I, come dimostrato dal ritrovamento di ceppi IA1 nelle lesioni acneiche [22][23][24]. Nel 2013, Tomida et al. ha sequenziato il genoma completo di ben ottantadue ceppi batterici di *C. acnes* [24] ed ha osservato che presentava una regione centrale costante e una variabile. Questa variabilità spiegherebbe il fenotipo commensale o patogeno e l'influenza sullo sviluppo dell'acne. Inoltre, è stato notato che i ceppi maggiormente associati all'acne (tipologia I) presentano delezioni geniche a carico delle sequenze CRISP/Cas permettendo una maggior capacità di acquisire fattori di virulenza per coniugazione batterica. Infatti, queste sequenze sono state rilevate nei ceppi di tipologia II, cioè quelli associati alla pelle sana. Tornando alla patogenesi dell'acne da parte di *Cutibacterium acnes*, i meccanismi coinvolti agiscono a livello dell'infiammazione, della comedogenesi e della cicatrizzazione.

## **Infiammazione**

Il potenziale infiammatorio dei vari ceppi di *Cutibacterium acnes* si esplica attraverso la produzione di fattori di Christie, Atkins e Munch-Petersen (CAMP), porfirine e lipasi oltre alla capacità di stimolare i recettori attivati da proteasi [25]. I CAMP sono tossine batteriche in grado di formare pori nelle membrane plasmatiche e di innescare l'infiammazione agendo sui cheratinociti e sui macrofagi. In particolare, il ceppo IA1 produce una tossina caratteristica (CAMP-1) che è in grado di attivare i recettori toll-like-2; tuttavia la capacità secretoria del ceppo in questione risulta minore rispetto alle altre tipologie batteriche. Perciò dovrà possedere altri fattori di virulenza. Infatti, il ceppo risulta in grado di produrre porfirine (metaboliti che producono ROS) in misura maggiore rispetto agli altri ceppi. Un altro fattore di virulenza, posseduto da tutti i ceppi di *C. acnes*, è la capacità di produrre lipasi che degradano i lipidi sebacei producendo acidi grassi liberi come il palmitato e l'oleato che agevolano l'infiammazione [25]. Infatti, il palmitato promuove il rilascio di interleuchina-1 $\beta$  mentre l'oleato stimola il rilascio di interleuchina-1 $\alpha$ . Ultimo fattore proinfiammatorio di *Cutibacterium acnes* è la capacità di stimolare i recettori attivati dai proliferatori dei prossisomi di tipo- $\gamma$ , di regolare il rapporto fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ /fattore di crescita trasformante- $\beta$  [25]. Tutti ceppi batterici sono in grado di aumentare l'espressione del recettore attivato dalla proteasi di tipo 2, espresso nei cheratinociti e nelle cellule immunitarie, che è associato all'infiammazione in quanto stimola il rilascio di citochine e prostaglandine (serie E2). D'altra parte, il filotipo IA1 è anche in grado di aumentare sia l'espressione del fattore di necrosi tumorale (pro-infiammatorio) che del fattore di crescita trasformante- $\beta$  (antinfiammatorio) regolando così l'intensità delle risposte infiammatorie.

## **Cicatrizzazione**

*Cutibacterium acnes* può intervenire nella formazione di cicatrici acneiche regolando il rapporto fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ /fattore di crescita trasformante- $\beta$ , come detto

precedentemente, ma anche il rapporto metalloproteinasi della matrice/inibitori associati [25]. In particolare, modificando questi due rapporti, *C. acnes* può regolare la cicatrizzazione in quanto il fattore di crescita trasformante- $\beta$  promuove la proliferazione dei fibroblasti mentre le metalloproteinasi degradano il collagene della matrice extracellulare. Inoltre, tutti i ceppi di *Cutibacterium acnes* sono in grado di produrre ialuronato liasi, cioè enzimi che degradano l'acido ialuronico ed altri glicosamminoglicani presenti nella matrice extracellulare. Nello specifico, il ceppo IA1 produce una liasi che risulta meno potente rispetto a quella prodotta dagli altri ceppi in quanto induce solo una degradazione parziale dell'acido ialuronico; perciò, il ceppo in questione sarà presente sulla superficie cutanea, mentre gli altri ceppi saranno presenti nelle lesioni più profonde in quanto le liasi prodotte permetteranno loro di penetrare più in profondità [25].

## **Comedogenesi**

La presenza di *Cutibacterium acnes* non è requisito per lo sviluppo della comedogenesi, in quanto da una serie di studi non tutte le lesioni acneiche contenevano il batterio. Tuttavia, dopo la colonizzazione del follicolo pilosebaceo, *C. acnes* può aggravare la comedogenesi attraverso i meccanismi di virulenza sopramenzionati. Un'altra capacità patogena di *Cutibacterium acnes* è l'induzione, a livello epidermico, dell'espressione di filaggrina e di integrine che sono importanti per la proliferazione e la differenziazione dei cheratinociti [25]. Infatti, per confronto con soggetti sani, è stata dimostrata un'espressione aberrante dell'integrina  $\alpha 6$  intorno ai follicoli di pazienti acneici, sia infiammati che clinicamente normali. Inoltre, è stato dimostrato che i cheratinociti, stimolati da *C. acnes*, rilasciano un maggior contenuto di interleuchina- $1\alpha$  che causa l'ipercornificazione dell'infundibolo follicolare. Inoltre le lipasi prodotte da *Cutibacterium acnes* portano alla liberazione di palmitato ed oleato che promuovono il rilascio, rispettivamente, di interleuchina-17 e di interleuchina- $1\alpha$ .

## Biofilm

La possibilità di formare biofilm rappresenta un altro fattore di virulenza in quanto promuove il rilascio di CAMP e lipasi, ma permette anche lo sviluppo di resistenza verso gli antibiotici [25]. In condizioni patologiche, l'aumentata secrezione di sebo crea un ambiente anaerobio ricco in lipidi fornendo a *Cutibacterium acnes* abbondanza di nutrienti e permettendone l'eccessiva proliferazione. Al raggiungimento di una certa densità, il batterio è in grado di creare biofilm, ovvero macrocolonie racchiuse in una matrice extracellulare "collosa" di DNA/proteine/polisaccardi. Questo collante biologico aumenta l'adesione di *C. acnes* alle pareti follicolari, regola la crescita e il metabolismo batterico e conferisce resistenza agli agenti antimicrobici. Non tutti i ceppi batterici possono produrre biofilm patogeni: ad esempio nelle lesioni acneiche infiammate sono stati rilevati biofilm creati solo dai ceppi IA/IB/II, probabilmente perché maggiormente riconosciuti dal sistema immunitario. Il biofilm di *C. acnes* favorisce l'adesione dei corneociti tra di loro nell'infundibolo, formando così il tappo cheratinico. Il comedone allargato sottostante al tappo fortemente adesivo provoca la rottura della ghiandola sebacea consentendo l'estrusione di cheratina immunogenica, sebo e batteri nei tessuti circostanti, con successiva produzione di citochine. La formazione di biofilm richiede la produzione di autoinduttore-2 ed il rilevamento del quorum cioè un cambiamento del comportamento batterico, dovuto alla densità della popolazione, inerente all'espressione genica ed alle tecniche di sopravvivenza. Una volta superata la soglia minima rilevabile, gli autoinduttori si legano e attivano i recettori delle cellule affini, portando a cascate di trasduzione del segnale, con successivi cambiamenti sincroni nell'espressione genica e nei fenotipi necessari per una sopravvivenza ottimale.

## ***Staphylococcus epidermidis (S. epidermidis)***

Il batterio commensale *Staphylococcus epidermidis* è in grado di inibire la crescita di *Staphylococcus aureus* e di *Cutibacterium acnes* controllando così la disbiosi che si manifesta nell'acne. In particolare, secreta una serina proteasi per inibire la colonizzazione di *S. aureus* [26]; mentre promuove la fermentazione del glicerolo, presente nei comedoni, per bloccare la crescita eccessiva di *C. acnes*. La fermentazione del glicerolo permette anche al batterio di fornire un'attività antinfiammatoria in quanto rilascia acidi grassi a corta catena che inibiscono il rilascio di citochine e riducono la chemiotassi dei leucociti [27]. Pertanto, gli acidi grassi a corta catena potrebbero essere utilizzati come probiotici per ridurre le lesioni acneiche e quindi la gravità della patologia. Ad esempio, l'applicazione di acido succinico sulle orecchie dei topi ha dimostrato di ridurre l'infiammazione [27].

## **MICROBIOMA INTESTINALE**

L'intestino umano ospita moltissime tipologie di microrganismi come batteri, funghi, virus e protozoi, ma i batteri sono i più numerosi e vanno a costituire la cosiddetta flora intestinale. I microrganismi svolgono moltissime funzioni come la modulazione del sistema immunitario, la digestione dei polisaccaridi, la prevenzione della crescita batterica patogena intestinale e la sintesi delle vitamine [28]. Per quanto riguarda la componente batterica, la maggior parte dei microrganismi appartiene a tre phyla principali, ovvero *Firmicutes*, *Bacteroides* e *Actinobacteria* (es. *C. acnes*), la cui popolazione varia da individuo ad individuo. È stata scoperta una complessa relazione bidirezionale tra il microbioma cutaneo e intestinale ed in particolare la disbiosi intestinale sembra coinvolta proprio nell'acne, dove il microbiota risulta meno diversificato e caratteristico [29]. Il microbioma intestinale potrebbe avere anche un effetto diretto su quello cutaneo dovuto alla migrazione della flora intestinale verso la pelle. Due studi hanno analizzato il rapporto *Bacteroides/Firmicutes* e la restante



popolazione batterica in pazienti con acne. Il primo studio ha riportato livelli più elevati di *Bacteroides* e quindi un rapporto *Bacteroides/Firmicutes* maggiore oltre ad una riduzione di bifidobatteri <sup>[30]</sup>; inoltre, in presenza di acne da moderato a grave è stata anche rilevata una diminuzione della popolazione di actinobatteri ed un aumento di quella dei proteobatteri <sup>[31]</sup>. Al contrario, l'altro studio ha riportato un aumento dei livelli di *Firmicutes* e quindi un rapporto *Bacteroides/Firmicutes* minore, ma nessuna alterazione dei restanti batteri <sup>[32]</sup>. Forse il diverso risultato potrebbe essere attribuito alla variabilità interindividuale oppure ad una diversa gravità dell'acne. Perciò il medico dovrà valutare la possibilità di ricorrere a probiotici da paziente a paziente. In ogni caso, il meccanismo alla base dell'influenza del microbioma intestinale sulla pelle rimane ancora poco conosciuto e si hanno a disposizione solo ipotesi.

### **effetto su immunità ed infiammazione**

Si ritiene che il microbioma intestinale influenzi l'omeostasi cutanea modulando l'immunità sistemica. Tramite i loro metaboliti, alcuni componenti del microbiota intestinale promuovono risposte antinfiammatorie. Ad esempio, i batteri, tra cui *Bacteroides fragilis*, producono acido retinoico e polisaccaride A che combattono l'infiammazione <sup>[32]</sup>. Al contrario, alcuni ceppi batterici possono promuovere l'infiammazione, come i batteri filamentosi segmentati <sup>[33]</sup>. Il microbiota intestinale può anche aggravare l'acne inducendo il fattore di crescita insulino-simile, in quanto promotore della lipogenesi e della segnalazione androgenica, portando così alla proliferazione di ceppi patogeni di *Cutibacterium acnes* <sup>[34]</sup>. Anche il disagio emotivo, spesso presente nei casi d'acne, può favorire un'alterazione del microbioma intestinale portando ad infiammazione sistemica per secrezione di neuropeptidi (teoria cervello-intestino-pelle di Stokes e Pillsbury) <sup>[35]</sup>. Stokes e Pillsbury hanno anche rilevato, tra i pazienti con acne, la prevalenza dell'ipocloridria che può causare disbiosi intestinale ed una crescita batterica eccessiva, con conseguente infiammazione cutanea <sup>[36]</sup>. Un altro aspetto riscontrato nei pazienti acneici riguarda una diversa alterazione del

microbiota maschile rispetto a quello femminile, se confrontato con i rispettivi controlli, che risulta correlato alla possibilità di sviluppare acne infiammatoria. Infatti, nei maschi è stata rilevata una diminuzione di ben 18 ceppi batterici, tra cui *Clostridium sensu stricto*, *Faecalibaculum* e *Butyricoccus*; mentre nelle donne vi è solo un aumento di *Clostridium* e *Faecalibaculum* mantenendo comunque la biodiversità [37]. In particolare, queste specie batteriche sono in grado di produrre acidi grassi a corta catena con proprietà antinfiammatorie ed antibatteriche: inibiscono il rilascio di interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  e la sintesi di prostanoidei; mentre stimolano il rilascio di interleuchina-10 e fattore di crescita trasformante- $\beta$  [38]. Infatti, si è visto che gli uomini tendono più facilmente a sviluppare un'acne infiammatoria anche per la maggior produzione di acidi grassi a lunga catena, come l'acido linoleico, ad azione proinfiammatoria. Inoltre, negli uomini si ha anche una diminuzione dei batteri appartenenti al phylum *Bacilli* (es. *Lactobacillus* e *Bacillus*) che producono diversi composti antimicrobici come le batteriocine attive sui batteri Gram<sup>+/-</sup> [39]. Perciò, visti i dati disponibili e considerando che l'acne colpisce maggiormente le donne, il legame con la diversità del microbiota intestinale fornisce un valido argomento di ricerca.

## ACNE ORMONALE

Lo squilibrio ormonale può essere una delle cause patogenetiche dell'acne in quanto sono proprio gli ormoni a controllare lo sviluppo delle ghiandole sebacee, specialmente gli androgeni. Infatti, dal confronto di oltre mille studi si è scoperto che, nei pazienti con acne, risultano aumentati i livelli sierici di testosterone, progesterone, glucocorticoidi, insulina e fattori di crescita simili all'insulina a discapito dei livelli sierici di estrogeni. Nelle donne adulte l'acne è un problema comune che può rappresentare una continuazione dell'acne adolescenziale (acne persistente), una ricomparsa post-adolescenziale (acne recidiva) oppure una manifestazione unica durante l'età adulta (acne tardiva). Esistono due forme di acne adulta: la prima si

riscontra nell'80% dei pazienti ed è caratterizzata dalla presenza di lesioni infiammatorie superficiali (papule, pustole) su tutto il viso con pochi noduli. La seconda forma, meno comune, è caratterizzata da molti comedoni chiusi e cisti con poche lesioni infiammatorie localizzati sul mento e nella regione mandibolare. Nella maggior parte degli studi, l'acne adulta diventa meno comune dopo i trent'anni, ma in alcuni pazienti può continuare fino a tarda età ed è stata segnalata anche una forma di acne menopausale. Inoltre, l'acne adulta spesso risulta associata ad altre endocrinopatie come la sindrome dell'ovaio policistico. Perciò ora verranno affrontate le implicazioni dei diversi ormoni nella patogenesi acneica con un particolare riferimento all'utilizzo delle pillole estroprogestiniche.

## ANDROGENI

Diversi studi hanno documentato la presenza di iperandrogenismo nelle pazienti affette da acne come anche l'efficacia degli antiandrogeni. Poiché nella maggior parte dei casi l'eccesso di androgeni inizia durante la pubertà, l'iperandrogenismo risulta maggiormente associato all'acne femminile adulta persistente piuttosto che a quella tardiva<sup>[40]</sup>; mentre l'acne adolescenziale è maggiormente legato ai rapidi cambiamenti nella produzione di androgeni comportando un aumento della secrezione sebacea. A livello clinico, nelle pazienti affette da acne, è stato rilevato un aumento dei livelli di androstenedione (un precursore del testosterone)<sup>[41]</sup> oltre ad una maggior espressione dei recettori per gli androgeni<sup>[42]</sup>; mentre nei soggetti insensibili agli androgeni, perché privi di recettori funzionali, non si ha sebogenesi e sviluppo d'acne<sup>[43]</sup>. I recettori degli androgeni sono localizzati nelle ghiandole sebacee e nei follicoli piliferi all'interno dell'unità pilosebacea. Sono importanti in quanto risultano fondamentali per l'accrescimento della ghiandola sebacea e per la sua maturazione; regolano la produzione di sebo e la lipogenesi, ma anche la proliferazione dei cheratinociti all'interno del dotto sebo-ghiandolare e dell'infundibolo. Gli androgeni vengono

metabolizzati da quattro enzimi a livello della ghiandola sebacea: steroide-solfatasi;  $3\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi;  $17\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi;  $5\alpha$ -reduttasi (figura 6).

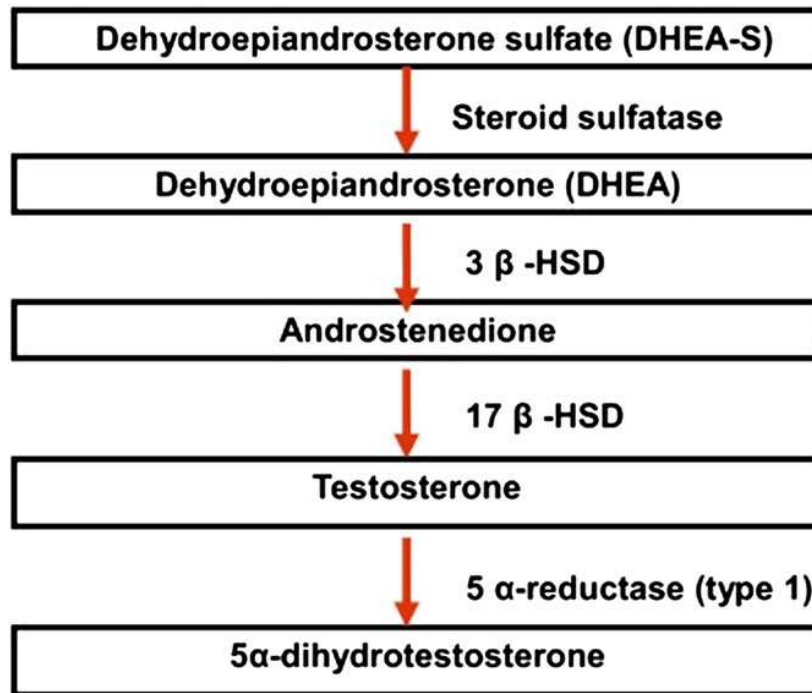


Fig.6: **Metabolismo degli androgeni nella ghiandola sebacea** <sup>[339]</sup>

Nelle ghiandole sebacee, il metabolismo degli androgeni ha inizio con il deidroepiandrosterone-solfato che verrà idrolizzato a deidroepiandrosterone dalla steroide-solfatasi. Successivamente, il prodotto ottenuto verrà convertito in androstenedione dalla  $3\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi di tipo I. A questo punto interviene l'enzima reversibile  $17\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi che converte l'androstenedione in testosterone che quindi potrà essere assorbito dalla cellula. Dal punto di vista enzimatico, esistono 11 isoforme della  $17\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi con diversa localizzazione tissutale e capacità di ridurre o ossidare androgeni ed estrogeni. Questo può rappresentare un punto di regolazione nel metabolismo degli androgeni e degli estrogeni poiché l'isoenzima di tipo 2 sembra essere il più attivo sulla ghiandola sebacea, dove preferisce ossidare il testosterone in androstenedione. Una volta che il testosterone è stato assorbito dalla cellula, l'enzima  $5\alpha$ -reduttasi lo converte

rapidamente in diidrotestosterone. Questo enzima esiste in due isoforme, ovvero tipo 1 e tipo 2, ma è la prima ad esser presente nei sebociti e sembra essere associata ad anormale iperproliferazione dei cheratinociti con conseguente formazione di microcomedoni <sup>[44]</sup>. L'effetto netto dell'attività di questi due ultimi enzimi è la maggiore produzione di potenti androgeni, come il testosterone e il diidrotestosterone, all'interno delle ghiandole sebacee del viso, che possono in parte spiegare lo sviluppo dell'acne in queste aree. Testosterone e diidrotestosterone formano complessi con i recettori nucleari degli androgeni. Il complesso del recettore degli androgeni interagisce quindi con il DNA nei nuclei delle cellule sebacee per regolare i geni coinvolti nella crescita cellulare e nella produzione di lipidi. In particolare, gli androgeni si legano ai recettori nucleari attivati dal proliferatore del perossisoma che agiscono di concerto con i recettori dei retinoidi per regolare la crescita epidermica e la differenziazione dei sebociti terminali. Sono quindi coinvolti nella maturazione della ghiandola sebacea e nell'inizio della reazione infiammatoria nell'acne <sup>[45]</sup>. Sebbene l'iperandrogenismo sia una causa patogenetica dell'acne, spesso i livelli ematici di testosterone e diidrotestosterone totali sono all'interno del range prestabilito. A proposito di quest'ultimo aspetto, in uno studio <sup>[46]</sup> sono stati analizzati i livelli plasmatici di testosterone e diidrotestosterone, sia libero che totale, ed è stato riscontrato un aumento dei livelli di testosterone libero in tutti i pazienti ed un aumento del diidrotestosterone libero solo nei pazienti con acne grave; mentre i livelli totali non erano alterati. È stato anche rilevato un calo dei livelli plasmatici della globulina legante gli ormoni sessuali, ma solo nelle donne con acne grave e moderata; mentre i livelli plasmatici di androstenedione non presentavano alcuna variazione rispetto ai soggetti sani.

## **ESTROGENI**

A livello clinico, è ben noto che gli estrogeni somministrati in quantità sufficienti (es. pillola contraccettiva) sopprimono la produzione di sebo e diminuiscono le lesioni dell'acne aumentando la globulina legante gli ormoni sessuali e diminuendo il

testosterone libero circolante. Tuttavia, il ruolo degli estrogeni endogeni nella patofisiologia dell'acne non è ben definito anche se si riscontra generalmente un loro calo <sup>[47]</sup>. A livello dell'unità pilosebacea, sono espressi due tipi di recettori estrogenici: il primo, ovvero il recettore degli estrogeni di tipo  $\alpha$  (ER $\alpha$ ), è localizzato solo nei sebociti; mentre il secondo, ovvero il recettore degli estrogeni di tipo  $\beta$  (ER $\beta$ ), è altamente espresso nei cheratinociti, nei fibroblasti dermici, nei sebociti, nelle cellule endoteliali. Gli estrogeni possono derivare dagli androgeni in quanto il testosterone e l'androstenedione possono fungere da precursori per i corrispondenti estrogeni, ovvero estradiolo ed estrone; tuttavia, gli estrogeni circolanti derivano principalmente dalla ghiandola ovarica ed in misura minore dalla conversione degli androgeni. A livello dei sebociti e del follicolo pilifero sono presenti sia i recettori degli androgeni sia quelli degli estrogeni, perciò, la funzionalità dell'organo bersaglio potrebbe essere regolata mediante una modulazione locale dell'equilibrio dell'azione androgeno/estrogeno. Russel ha analizzato che, a differenza degli androgeni ormonali maschili, gli estrogeni ormonali femminili hanno un effetto benefico sull'acne <sup>[48]</sup>. Uno studio condotto su pazienti affetti da acne grave ha riscontrato un abbassamento dei livelli di estrogeni. Inoltre, quando i livelli di estrogeni di una donna diminuiscono, come accade appena prima dell'inizio del ciclo mestruale, l'acne può peggiorare. Ciò è supportato anche dal fatto che l'acne è più comune durante la pubertà a causa del basso livello di estrogeni e progesterone durante i primi cicli mestruali. È stato ipotizzato che gli estrogeni possano agire riducendo la produzione endogena di androgeni nelle lesioni dell'*acne vulgaris* mediante uno dei numerosi meccanismi, tra cui l'opposizione diretta degli androgeni all'interno della ghiandola sebacea, l'inibizione della produzione di androgeni da parte delle gonadi attraverso un ciclo di feedback negativo sul rilascio di gonadotropine, regolazione dei geni coinvolti nella crescita delle ghiandole sebacee o nella produzione di lipidi ed attraverso l'aumento dei livelli sierici della proteina legante gli steroli che sequestra il testosterone libero impedendo il suo legame al recettore <sup>[49]</sup>. Inoltre, gli estrogeni presentano anche un effetto antinfiammatorio. Infatti, nelle ghiandole sebacee, il 17 $\beta$ -estradiolo inibisce il rilascio di chemochine (es.

RANTES) ostacolando così la chemiotassi dei leucociti <sup>[50]</sup>; impedisce la trascrizione dei geni target del fattore nucleare kappa B, ma non il suo legame al DNA o la sua attivazione <sup>[50]</sup>. Gli estrogeni sono anche in grado di inibire il rilascio di citochine proinfiammatorie mentre aumentano quello delle citochine antinfiammatorie (interleuchina-10, fattore di crescita trasformante- $\beta$ ); bloccano le metalloproteinasi della matrice <sup>[51]</sup> e mantengono l'idratazione cutanea <sup>[52]</sup>. Dato che i pazienti possono presentare ridotti livelli di estrogeni, la terapia può consistere nell'assunzione orale di pillole estro-progestiniche. Le più usate sono Diane ®, costituita da 2mg di ciproterone acetato e 0,035mg di etinilestradiolo, e Belara ®, costituita da 2mg di clormadinone acetato e 0,03mg di etinilestradiolo; purtroppo presentano moltissimi effetti collaterali, specialmente a livello vascolare, con rischio di emorragie.

## **PROGESTERONE**

Nelle donne affette dall'acne spesso si riscontra oltre all'aumento degli androgeni anche quello del progesterone <sup>[47]</sup>. A livello dell'unità pilosebacea, i recettori del progesterone sono espressi solo nei cheratinociti epidermici basali e la relazione progesterone-acne è poco approfondita in letteratura. Il possibile meccanismo con cui il progesterone aggrava le lesioni dell'acne è l'aumento della secrezione di sebo e la stimolazione della proliferazione dei cheratinociti <sup>[52]</sup>. I progestinici possono anche stimolare la produzione di citochine proinfiammatorie, come dimostrato dall'aumento delle concentrazioni di interleuchina-6 durante la fase luteale del ciclo mestruale <sup>[53]</sup>, che potrebbero causare l'aumento delle lesioni acneiche durante questa fase del ciclo.

## **GLUCOCORTICOIDI**

Nella pelle sono presenti i geni della proopiomelanocortina, dell'ormone di rilascio della corticotropina e del suo recettore insieme ai recettori per la melanocortina (di tipo 2 nei sebociti). È stato segnalato che l'ormone di rilascio della corticotropina, a livello

dei sebociti, promuove la lipogenesi e migliora l'espressione dell'mRNA della  $\delta$ -5, 3- $\beta$ -idrossisteroide deidrogenasi, l'enzima che converte il deidroepiandrosterone in testosterone. Inoltre, Ganceviciene et al., studiando il coinvolgimento della via di segnalazione dell'ormone di rilascio della corticotropina nella patogenesi dell'acne, hanno riscontrato che, oltre a promuovere la lipogenesi, l'ormone può interagire con i fattori immunitari causando un rilascio di mediatori dell'infiammazione <sup>[10]</sup><sup>[11]</sup>. Dato che l'acne può presentare una componente infiammatoria, verrebbe spontaneo ricorrere ai cortisonici; tuttavia, Shibata e colleghi hanno scoperto che l'aggiunta di glucocorticoidi, come desametasone e cortisolo, ai cheratinociti umani in coltura può attivare i recettori toll-like di tipo 2 con rilascio di citochine proinfiammatorie <sup>[54]</sup>. Inoltre, studi in vitro hanno dimostrato che l'idrocortisone stimola la proliferazione dei sebociti in modo dose-dipendente <sup>[55]</sup>. Perciò, alla luce di questi risultati si sconsiglia l'uso di cortisonici in caso d'acne infiammatoria perché sarebbero controproducenti.

## **INSULINA e IGF-1**

*L'acne vulgaris* è stata proposta come una malattia mediata dal fattore di crescita insulino-simile (IGF-1) <sup>[56]</sup>. Quest'ormone aumenta durante la pubertà per l'azione dell'aumentata secrezione dell'ormone della crescita e si correla bene con il decorso clinico dell'acne <sup>[57]</sup>. I recettori per il fattore di crescita insulino-simile sono espressi nei cheratinociti epidermici. Nei pazienti con acne sono state riportate associazioni tra i livelli sierici di IGF-1, deidroepiandrosterone solfato, diidrotestosterone, conta delle lesioni da acne e tasso di secrezione del sebo facciale <sup>[58]</sup>. Il fattore di crescita insulino-simile è il promotore diretto della  $5\alpha$ -reduttasi <sup>[59]</sup> oltre a stimolare la sintesi e la trasduzione del segnale degli androgeni <sup>[60]</sup>; promuove la proliferazione dei sebociti e la lipogenesi. L'IGF-1 risulta coinvolto anche nella comedogenesi. Come detto precedentemente, la formazione di un microcomedone, il primo cambiamento microscopico nell'evoluzione dell'acne, deriva dall'aumentata proliferazione e ritenzione dei cheratinociti infundibolari. La segnalazione del fattore di crescita



insulino-simile attiva i cheratinociti basali con rilascio di interleuchina-1 $\alpha$  che aumenterà l'espressione di citocheratine (K6/K16/K17) nei cheratinociti soprabasali. Infatti, nelle lesioni di pazienti con acne è stata rilevata un up-regulation di queste citocheratine <sup>[61]</sup>. Il fattore di crescita insulino-simile aumenta la lipogenesi attivando le vie di trasduzione del segnale fosfoinositide-3-fosfato / proteinchinasi-b e MAPchinasi/ERK ed inducendo il fattore trascrizionale per il regolatore degli steroli-1, che agisce preferenzialmente sui geni della sintesi degli acidi grassi <sup>[62]</sup>. Questo fattore è anche regolato dall'insulina a livello trascrizionale. È stato riportato che la sensibilità all'insulina ed i livelli di globulina legante gli ormoni sessuali sono direttamente correlati, in modo tale che la diminuzione della sensibilità all'insulina aumenti l'indice di androgeni liberi. La più alta incidenza di acne si è verificata quando i livelli del fattore di crescita insulino-simile avevano raggiunto il picco e anche le donne adulte con l'acne hanno livelli elevati di questo fattore di crescita <sup>[63]</sup>. Edmondson e colleghi hanno dimostrato che gli interventi volti a ridurre il digiuno, l'insulina postprandiale e la concentrazione di IGF-1 (es. trattamento con metformina) abbiano la capacità di ridurre la secrezione di sebo e la proliferazione dei cheratinociti diminuendo le lesioni acneiche <sup>[64]</sup>. Inoltre, nei pazienti con acne è stato notato uno stato di iperglicemia rispetto ai controlli sani che stimola la secrezione di insulina riducendo così i livelli della proteina legante il fattore di crescita insulino-simile e favorendo la proliferazione cellulare. Ciò può portare a una maggiore proliferazione dei cheratinociti basali all'interno del dotto pilosebaceo e ad una desquamazione anormale dei corneociti follicolari <sup>[64]</sup>.

## ACNE GENETICA

Una nuova frontiera per il trattamento dell'acne è rappresentata dai target genetici. Ad esempio, cercando di capire il meccanismo dell'isotretinoina, il principale farmaco antiacne, si è notato che aumentava l'espressione del fattore trascrizionale Forkhead box O1 (FoxO1) rispetto ai pazienti non trattati <sup>[65]</sup>; perciò si potrebbe pensare che in

caso d'acne vi sia una repressione di questo fattore trascrizionale aprendo così una nuova strada nella ricerca di farmaci antiacne. Questo fattore trascrizionale è in grado di contrastare diverse cause patogenetiche dell'acne; è in grado di ridurre la lipogenesi e la segnalazione androgenica, ma anche di contrastare l'iperproliferazione dei cheratinociti e l'infiammazione [65]. Il fattore trascrizionale Forkhead box O1 viene regolato dalla fosfatidilinositolo-3-chinasi e dalla proteinchinasi-B in quanto ne permettono la fosforilazione con trasferimento dal nucleo al citoplasma e successiva degradazione proteasomiale per ubiquitinazione. A livello di meccanismo, il fattore trascrizionale FoxO1 blocca la segnalazione androgenica agendo come co-repressore del recettore degli androgeni; inibisce la lipogenesi nella ghiandola sebacea, agendo sulla segnalazione del recettore attivato dai proliferatori perossisomiali di tipo  $\gamma$  e del fattore di trascrizione dell'elemento regolatore dello sterolo di tipo 1. Inoltre, questo fattore trascrizionale promuove l'espressione del fattore di crescita trasformante di tipo beta che blocca la proliferazione di sebociti e cheratinociti, ma anche la proliferazione dei sebociti stessi. In particolare, nelle lesioni acneiche gravi è stata riscontrata una riduzione dei livelli di trascrizione del fattore di crescita trasformante- $\beta$ 2 e di OvoDrosophilahomologue-like 1, un fattore trascrizionale che agevola la degradazione del recettore per il fattore di crescita trasformante- $\beta$  [66]. Come ultimo effetto, FoxO1 può aumentare la sensibilità all'insulina in quanto aumenta l'espressione cellulare del trasportatore del glucosio di tipo 4. Perciò, in presenza del fattore di crescita si avranno bassi livelli nucleari di FoxO1 con riduzione dell'espressione del trasportatore del glucosio di tipo 4 e sviluppo di insulino-resistenza. Questo stato si osserva nella sindrome dell'ovaio policistico, pertanto non sorprende che questa patologia sia spesso associata all'acne. Un altro fattore trascrizionale coinvolto nell'acne è SRY-Box transcription factor 9 che risulta over-espresso nelle lesioni facciali di uomini affetti da acne, specialmente a livello dei sebociti maturi [67]. Questo fattore trascrizionale accelera la proliferazione dei sebociti e la loro differenziazione stimolando così la lipogenesi; inoltre, inibisce la differenziazione dei cheratinociti [67].

## ACNE E DIETA

Storicamente, la relazione tra dieta e acne è stata molto controversa. Negli anni '30 e '60, i pazienti erano spesso scoraggiati dal consumare un'ampia selezione di cibi, tra cui cioccolato, grassi e dolci. Tuttavia, a seguito di alcuni studi critici, queste presunte raccomandazioni sono state sfatate per quasi mezzo secolo. Di conseguenza, le restrizioni dietetiche non sono state più raccomandate come parte standard della terapia dell'acne per decenni. Recentemente, però, il rapporto tra dieta e acne è stato rimesso in discussione. Diversi studi attentamente disegnati durante l'ultimo decennio hanno spinto dermatologi e nutrizionisti a rivisitare il presunto legame tra dieta e acne. In particolare, si sono trovate prove significative che l'ingestione di determinati latticini, carboidrati, grassi possono esacerbare l'acne. Studi in vitro e su animali, ma pochissimi sull'uomo, evidenziano altri fattori dietetici implicati nell'acne tra cui acidi grassi omega-3, antiossidanti, zinco, iodio, vitamine A/D/E.

## LATTE E LATTICINI

Recenti studi hanno mostrato che l'acne adolescenziale da moderata a grave era strettamente associata a un consumo elevato di latte (in particolare latte scremato) / formaggio/yogurt/dolci/cioccolato ed un basso consumo di pesce/frutta/verdura <sup>[68]</sup>. Il latte è un alimento funzionale molto speciale ideato dall'evoluzione per favorire l'anabolismo e la crescita dei mammiferi appena nati. Per svolgere la sua funzione di promozione della crescita, questo prodotto secretorio delle ghiandole mammarie fornisce aminoacidi che promuovono la segnalazione di insulina/fattore di crescita insulino-simile/bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina, ma anche microRNA esosomiali, che invece migliorano la segnalazione proteinchinasi-B/bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina (mTORC1) <sup>[69]</sup> (figura 7). In particolare, il latte stimola la sintesi epatica del fattore di crescita insulino-simile andando ad aumentarne i livelli sierici, mediante l'apporto di triptofano; induce la

secrezione di insulina dal pancreas mediante l'apporto di leucina che attiva a sua volta il bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina. Perciò viene implementata la segnalazione insulina/IGF-1/mTORC1 agendo a più livelli. Inoltre, il latte fornisce anche glutammina, un amminoacido molto importante per il processo di glutamminolisi, che risulta critico nell'attivazione di mTORC1. Questo processo è fondamentale per l'iperplasia dei sebociti e la secrezione del sebo; infatti, la carenza di glutammina nelle ghiandole sebacee riduce la proliferazione e la lipogenesi. Il latte fornisce anche microRNA <sup>[70]</sup>, come il miRNA21, racchiusi in micro-vescicole membranose (esosomi) che ne permettono il trasferimento su lunghe distanze. Questo microRNA è simile al corrispondente umano ed è in grado di promuovere la segnalazione fosfatidilinositolo-3-chinasi/proteinchinasi-B riducendo i livelli nucleari del fattore trascrizionale Forkhead box O1. Inoltre, studi recenti indicano la possibilità per miRNA21 di antagonizzare direttamente questo fattore trascrizionale <sup>[71]</sup>.

## CARBOIDRATI

Diversi studi caso-controllo hanno dimostrato che seguire una dieta ad alto carico glicemico, specialmente se ricca in carboidrati raffinati, può condurre allo sviluppo o al peggioramento dell'acne <sup>[72] [73] [74] [75]</sup>. In particolare, può alterare la composizione e la sebogenesi attraverso meccanismi ormonali, ma anche agevolare l'infiammazione. A livello di sebogenesi, una dieta ad alto carico glicemico aumenta l'espressione del fattore trascrizionale dell'elemento regolatore degli steroli (SREBP1) mentre riduce quella delle proteine leganti il fattore di crescita insulino-simile con conseguente incremento delle dimensioni delle ghiandole sebacee, della sebogenesi e del tasso di desaturazione degli acidi grassi. (figura 7). Infatti, in uno studio coreano, diciassette pazienti sono stati sottoposti ad una dieta a basso carico glicemico per dieci settimane e si sono avuti notevoli miglioramenti nell'acne come la riduzione delle dimensioni ghiandolari, dell'infiammazione e dei livelli di SREBP1 <sup>[76]</sup> oltre ad un aumento del rapporto acidi grassi saturi/monoinsaturi sebacei <sup>[77]</sup>. La riduzione dell'espressione

cutanea del fattore di trascrizione dell'elemento regolatore degli steroli era associata anche ad una diminuzione dell'espressione del bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina ed un aumento di quella di FoxO1. Per concludere, una dieta ad alto carico glicemico può promuovere l'infiammazione per sovraregolazione del miRNA21 che attiverà i macrofagi con produzione di interleuchina-1 $\beta$  e favorirà la differenziazione dei linfociti T-helper con produzione di citochine proinfiammatorie [78] [79].

## **ACIDI GRASSI SATURI E ACIDI GRASSI TRANS**

Recentemente è stato scoperto che gli acidi grassi saturi in eccesso sembrano aggravare l'acne [80]. In particolare, l'acido palmitico libero è in grado di attivare l'inflammasoma, per destabilizzazione lisosomiale, che stimolerà i recettori toll-like di tipo 2 con rilascio di interleuchina-1 $\beta$  [81] [82] (figura 7). Questa citochina attiverà quindi i linfociti t-helper 17 con rilascio di interleuchina-17 proinfiammatoria e comedogena. Infatti, nelle lesioni acneiche è stata riscontrata un aumentata segnalazione T-helper 17/interleuchina-17 [83] con aumento della proliferazione dei cheratinociti portando ad una pelle squamosa e cheratosi [84]. Anche lo stearato, come il palmitato, può attivare la secrezione di interleuchina-1 $\beta$  mediante l'inflammasoma [85]. Inoltre, il palmitato attiva il bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina promuovendo la proliferazione dei cheratinociti infundibolari ed agevolando la comedogenesi [86]. Al mondo d'oggi si ha un notevole consumo di junk food, prodotti da forno confezionati, snack e cibi fritti che sono ricchi in acidi grassi trans, di cui la maggior parte somiglianti al palmitato. Questi acidi grassi parzialmente idrogenati aggravano l'acne in quanto attivano il bersaglio meccanicistico del complesso 1 della rapamicina e la segnalazione del fattore nucleare kappa b con produzione di citochine proinfiammatorie [73] [80] [87].

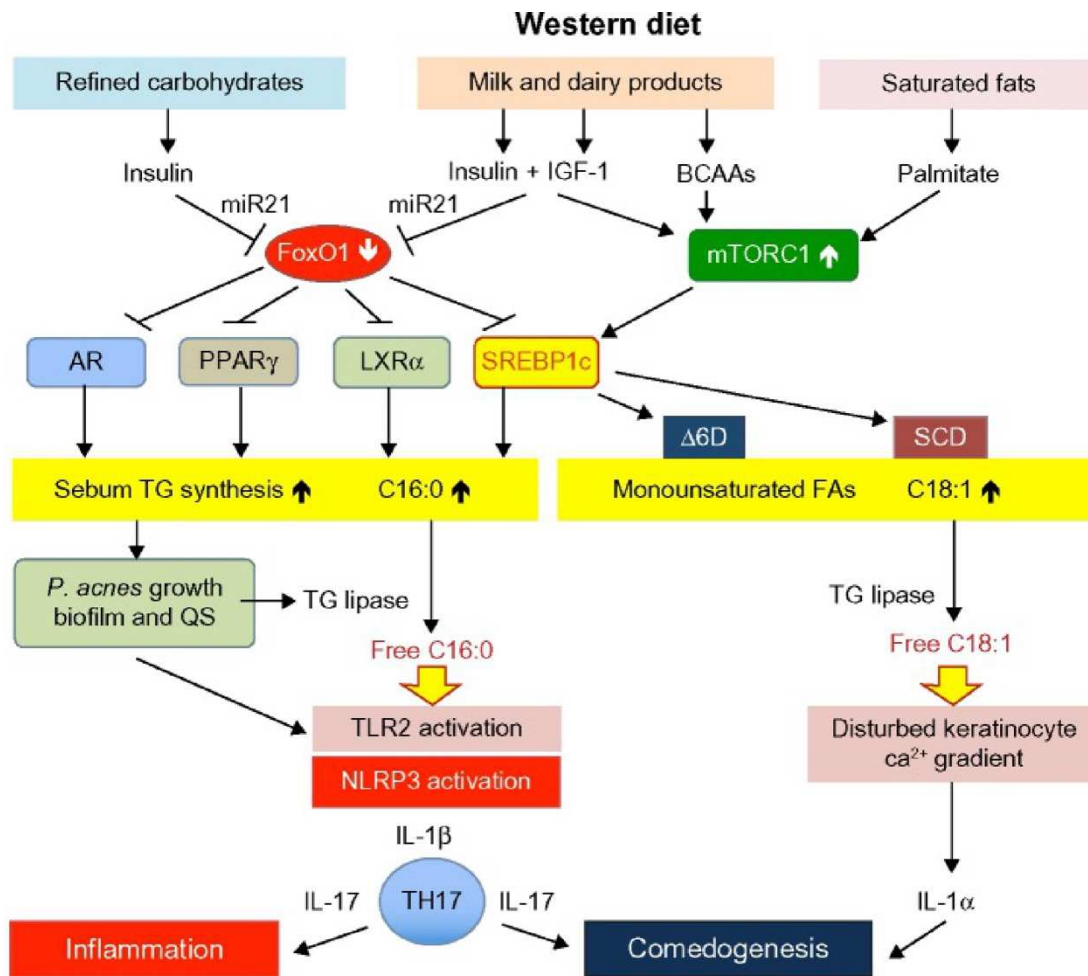


Fig.7: **Influenza sull'acne della dieta occidentale ricca in carboidrati raffinati, latte e latticini e grassi saturi** Legenda: IGF-1, insulin-like growth factor 1; BCAAs, branched-chain amino acids; miR21, microRNA-21; FoxO1, forkhead box class O1; mTORC1, mechanistic target of rapamycin complex 1; AR, androgen receptor; PPARγ, peroxisome proliferator-activated receptor-γ; LXRα, liver X receptor-α; SREBP1c, sterol response element binding protein 1c; Δ6D, Δ6-desaturase; SCD, stearoyl-CoA desaturase; TG, triglyceride; *P. acnes*, *Propionibacterium acnes*; QS, quorum sensing; C16:0, palmitic acid; C18:1, oleic acid; TLR2, toll-like receptor 2; NLRP3, Nod-like receptor family, pyrin domain containing 3 inflammasome; IL-1β, interleukin-1β; Th17, Th17 T-cell; IL-17, interleukin-17, IL-1α, interleukin-1α [340].

## ACIDI GRASSI ESSENZIALI $\omega$ 3/ $\omega$ 6

I capostipiti della categoria sono due acidi grassi polinsaturi, ovvero acido linoleico e  $\alpha$ -linolenico, che vengono sottoposti ad un allungamento della catena fino a ventidue atomi di carbonio ottenendo tutti i componenti della categoria. Gli acidi grassi polinsaturi sono divisi in due famiglie, omega-3 ( $\omega$ -3) e omega-6 ( $\omega$ -6). Gli acidi grassi  $\omega$ -3 hanno in comune un doppio legame carbonio-carbonio terminale nella posizione omega tre, il terzo legame dall'estremità metilica dell'acido, mentre gli acidi  $\omega$ -6 lo hanno nella posizione omega sei, rispettivamente il sesto legame dall'estremità metilica dell'acido grasso e tutti i legami sono in configurazione cis. L'acido linoleico è un membro della famiglia  $\omega$ -6, mentre l'acido  $\alpha$ -linolenico è classificato come  $\omega$ -3. Gli effetti salutari degli acidi grassi polinsaturi potrebbero essere mediati attraverso vari meccanismi, comprese le modifiche nella composizione lipidica della membrana cellulare, l'espressione genica, il metabolismo cellulare e la trasduzione del segnale. Tuttavia,  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 hanno effetti antagonisti sulle funzioni metaboliche nell'organismo umano. A livello nutrizionale, le principali fonti di acidi grassi omega-6 sono rappresentate dalla maggior parte degli oli di semi e vegetali (es. semi di girasole, olio di palma) mentre quelle degli omega-3 sono gli oli di pesce e vari pesci come il salmone, la trota ed il pesce azzurro. A livello metabolico, i derivati dell'acido  $\alpha$ -linoleico sono l'acido arachidonico, l'acido  $\gamma$ -linolenico e l'acido diomo- $\gamma$ -linolenico; mentre come derivati dell'acido  $\alpha$ -linolenico si avranno l'acido docosaesaenoico (DHA) ed acido eicosapentaenoico (EPA).

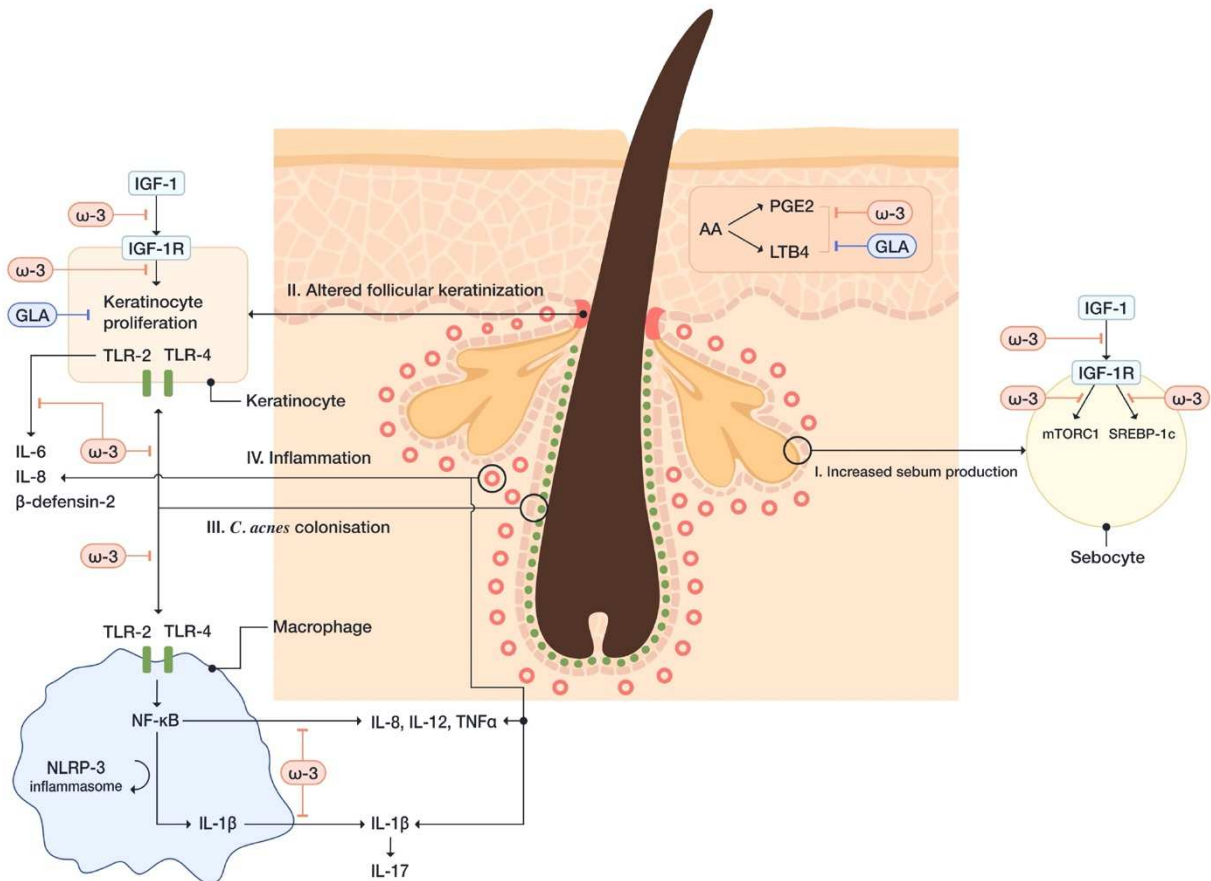
### **Effetto sull'acne**

Finora pochi studi sono stati condotti sull'uomo per valutare l'effetto dell'integrazione alimentare con gli acidi grassi  $\omega$ -3 sull'acne. Uno studio epidemiologico condotto nel 1961 nella Carolina del Nord tra più di 1000 adolescenti, ha rilevato che i partecipanti che consumavano grandi quantità di pesce e frutti di mare, entrambi ricchi di  $\omega$ -3 FA,

avevano una pelle meno grassa e meno lesioni da acne, tra cui punti neri, papule, e pustole [88]. Rubin et al. ha condotto un piccolo studio su cinque pazienti con acne vulgaris da lieve a moderata, che consumavano supplementi dietetici contenenti anche acido eicosapentaenoico ed ha notato che dopo due mesi di trattamento, quattro pazienti su cinque hanno registrato una diminuzione sia del numero totale di lesioni sia del numero di lesioni infiammatorie [89]. Inoltre, Khayef et al. ha esaminato, per dodici settimane, tredici maschi con acne infiammatoria che hanno consumato olio di pesce contenente acido eicosapentaenoico, acido docosaesaenoico ed acido docosapentaenoico. I risultati hanno dimostrato un miglioramento dell'acne negli otto pazienti che presentavano acne moderata o grave [90]. Jung JY e al. ha eseguito uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco che ha incluso quarantacinque pazienti con acne da lieve a moderata. In questo studio i pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi ovvero uno di controllo, uno trattato con acido eicosapentaenoico ed acido dodecaesaenoico ed un altro trattato con acido  $\gamma$ -linolenico. Dopo dieci settimane di intervento è stato rilevato un miglioramento del numero medio di lesioni infiammatorie e non infiammatorie con una riduzione dell'espressione di interleuchina-8 in entrambi i gruppi trattati [91]. Un altro studio condotto da Parka et al. si è focalizzato sulla capacità degli acidi grassi polinsaturi di favorire l'omeostasi cutanea. Sono stati reclutati pazienti con acne suddivisi in due gruppi di cui uno trattato con isotretinoina e l'altro con lo stesso farmaco ma associato all'olio di primula che contiene acido  $\gamma$ -linolenico e si è notata una diminuzione della secchezza cutanea e cheratosi infiammatoria, tipiche del trattamento con isotretinoina [92]. Questi risultati vengono spiegati dal fatto che gli acidi grassi omega-3 diminuiscono i livelli sierici del fattore di crescita insulino-simile di tipo 1 andando ad aumentare i livelli della sua proteina legante di tipo 3; inoltre riducono l'espressione di metallo proteinasi della matrice ed il rilascio di citochine proinfiammatorie quali l'interleuchina-1 $\beta$  ed interleuchina-1 $\alpha$ , l'interleuchina-6, l'interleuchina-8, l'interleuchina-12 ed il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  [91][93][94] (figura 8). Infatti, l'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesaenoico inibiscono la segnalazione toll-like impedendo la dimerizzazione recettoriale e antagonizzando



l'attivazione del fattore nucleare kappa B bloccando così il rilascio delle citochine proinfiammatorie <sup>[81][88][95]</sup> (figura 8). Inoltre, gli omega-3 riducono il grado d'infiammazione agendo anche come inibitori competitivi del metabolismo dell'acido arachidonico specialmente bloccando la produzione di prostaglandina-E2 e di leucotriene-B4 <sup>[71][91]</sup> (figura 8). L'effetto antinfiammatorio degli acidi grassi omega-3 viene anche spiegato dall'inibizione, da parte dell'acido docosaesaenoico, del rilascio di interleuchina-1 $\beta$ , dovuto all'attivazione dell'inflammasoma da parte di *Cutibacterium acnes* <sup>[81]</sup> (figura 8). Gli acidi grassi omega-3 inibiscono anche la segnalazione del target dei mammiferi del complesso della rapamicina di tipo 1 ed inattivano il fattore di trascrizione dell'elemento regolatore dello sterolo di tipo 1 che influenza la patogenesi dell'acne a diversi livelli (figura 8). Infatti, questo fattore trascrizionale stimola la sintesi dei trigliceridi del sebo che promuovono la crescita di *C. acnes*; stimola la sintesi dell'acido palmitico che attiva i recettori toll-like di tipo 2; aumenta l'attività desaturasi degli acidi grassi di tipo  $\Delta 6$  e  $\Delta 5$  con conseguente sintesi di acidi grassi insaturi, acido arachidonico ed acido sapienico; stimola la stearyl-CoA desaturasi che catalizza la conversione dell'acido stearico in acido oleico, il quale induce un gradiente disturbato di Ca<sup>2+</sup> a livello dei cheratinociti che porta al rilascio di interleuchina-1 $\alpha$ , promuovendo la comedogenesi <sup>[81]</sup>. In conclusione, si può dire che la supplementazione dietetica con acidi grassi polinsaturi della serie omega-3 può migliorare la gravità dell'acne; tuttavia, è stato segnalato che anche un componente della serie omega-6, solitamente proinfiammatoria, può migliorare l'acne. Infatti, l'acido  $\gamma$ -linolenico presenta proprietà cheratolitiche ed antinfiammatorie in quanto viene convertito in acido diomo- $\gamma$ -linolenico che riduce l'ipercheratinizzazione follicolare, attivando le vie proapoptiche, ma anche la sintesi degli eicosanoidi proinfiammatori derivanti dall'acido arachidonico per inibizione della lipossigenasi di tipo 5 <sup>[96]</sup>.



**Fig.8: Presentazione schematica dei meccanismi attraverso i quali gli acidi grassi essenziali influenzano i quattro principali fattori patogenetici dell'acne, ovvero aumento della produzione di sebo, alterata cheratinizzazione follicolare, colonizzazione di *Cutibacterium acnes* ed infiammazione.** ARA, acido arachidonico; *C. acnes*, *Cutibacterium acnes*; GLA, acido gamma-linoleico; IGF-1, fattore di crescita simile all'insulina 1; IGF-1R, recettore del fattore di crescita insulino-simile 1; IL, interleuchina; LTR4, leucotriene B4; mTORC1, bersaglio meccanicistico del complesso rapamicina 1; NF-κB, fattore nucleare kappa B; PGE2, prostaglandina E2, SREBP-1c, proteina legante l'elemento di risposta agli steroli-1c; TLR, recettore Toll-like; TNF-α, fattore di necrosi tumorale-alfa; ω-3, acidi grassi omega-3 [341].

## VITAMINA A

È stata rilevata una significativa correlazione tra le concentrazioni plasmatiche di vitamina A e la gravità dell'acne: in particolare l'ipovitaminosi conduce ad un aumento della gravità dell'acne <sup>[97]</sup>. A conferma di questo, molti ricercatori hanno riferito che la somministrazione orale e topica di vitamina A in pazienti con acne grave ha migliorato significativamente la loro condizione agendo a livello dell'infiammazione e della cheratinizzazione <sup>[98][99]</sup>. Tuttavia, la vitamina A risulta efficace soltanto ad alto dosaggio (300.000 U al giorno per le donne, 400.000-500.000 U al giorno per gli uomini) e per brevi periodi altrimenti potrebbero verificarsi effetti avversi come xerosi, cheratosi ed epatotossicità <sup>[98]</sup>. Per ovviare al problema, si è cercato di trovare un'alternativa e si è scoperto che la vitamina A sottoforma di palmitato richiede un dosaggio dimezzato ed è privo di epatotossicità anche per lunghi periodi <sup>[100]</sup>. A livello meccanicistico, l'acido 13-cis-retinoico, una forma di vitamina A, ha un effetto inibitorio molto efficace sull'attività e l'accrescimento delle ghiandole sebacee e sulla produzione di sebo, che porta ad una significativa diminuzione della popolazione di P. acnes. Inoltre, diminuisce la dispersione cellulare, la produzione di cheratina e la viscosità delle cellule all'interno dei follicoli bloccando la progressione dei comedoni in lesioni infiammatorie più gravi <sup>[99][97]</sup>. La vitamina A presenta anche attività antinfiammatoria perché riduce i livelli di metaboliti tossici dell'ossigeno (es. ROS) e l'accumulo di neutrofili nel tessuto interessato <sup>[97][101]</sup>. L'assunzione limitata di alimenti ricchi di vitamina A (retinolo) o della sua provitamina, il  $\beta$ -carotene, può causare concentrazioni plasmatiche insufficienti di questa vitamina. Infatti, spesso i pazienti con acne seguono una dieta povera di verdure, frutta e carne a favore di carboidrati e junk food/cibi pronti <sup>[97]</sup>. La vitamina A dietetica si ottiene dalla vitamina A preformata o dai carotenoidi: la prima si ritrova nei multivitaminici, nell'olio di fegato di pesce e nei cibi fortificati come latte, burro, margarina e cereali per la colazione mentre i secondi derivano da fonti vegetali e non vengono ben assorbiti.

## VITAMINE B

### Vitamina B2

La riboflavina o vitamina B2 è un nutriente essenziale idrosolubile e si trova sia negli alimenti vegetali (cereali integrali, verdure a foglia verde, noci, legumi) che animali (abbondante solo nel latte e nei suoi derivati, nelle uova e nelle frattaglie come fegato/cuore/intestino). Ha funzione prevalentemente coenzimatica e, nelle sue forme metabolicamente attive (FMN e FAD), costituisce il gruppo prostetico di enzimi ossidoriduttivi definiti flavoenzimi o flavoproteine che sono necessari per la respirazione cellulare e le vie metaboliche glucidiche/lipidiche/amminoacidiche. L'assunzione raccomandata è di circa 0,6 mg/1000 kcal al giorno, ma si consiglia di non scendere sotto 1,2 mg/die. Presenta effetti antiandrogeni competendo con il diidrotestosterone per il recettore di cui facilita anche la degradazione; permette la conversione del triptofano in niacina che aiuta nel trattamento dell'acne <sup>[102]</sup>.

### Vitamina B3

Esiste in due forme principali che sono la niacinamide e l'acido nicotinico. La niacinamide si ritrova nei prodotti di origine animale come carne e pollame e si utilizza per i disturbi cutanei vista la sua capacità penetrante senza dare effetti avversi ad alte dosi. È il precursore di importanti cofattori quali NAD e NADP che partecipano a molte reazioni metaboliche; presenta effetti antiossidanti in quanto componente di coenzimi che trasportano l'ossigeno; riduce la secrezione sebacea; presenta effetto batteriostatico contro *Cutibacterium acnes* ed effetti antinfiammatori <sup>[103][104][105][106]</sup>. Per quanto riguarda l'infiammazione agisce a più livelli: inibisce la chemiotassi leucocitaria, il rilascio di enzimi lisosomiali, la trasformazione linfocitica, la degranolazione dei mastociti ed il rilascio delle ammine vasoattive; sopprime la permeabilità vascolare. Due studi si sono focalizzati sul confronto tra il trattamento dell'acne con un gel

contenente niacinamide al 4% ed un gel di clindamicina al 1% e si sono rilevati risultati simili per quanto riguarda la diminuzione delle lesioni infiammatorie e della gravità dell'acne <sup>[107][108]</sup>. Un altro studio ha confrontato un gel al 4% di niacinamide con un gel al 4% di eritromicina e si sono ottenuti risultati simili inerenti alla riduzione della secrezione sebacea e delle lesioni infiammatorie <sup>[109]</sup>.

## VITAMINA E

Oltre ad una carenza di vitamina, i pazienti con acne presentano anche una carenza di vitamina E dipendente anche dalla gravità della patologia <sup>[97][110]</sup>. È stato anche riportato che il sinergismo orale delle vitamine A ed E, nel trattamento dell'acne, migliora significativamente la condizione clinica <sup>[97]</sup>. La vitamina E è ampiamente distribuita negli alimenti e le fonti più ricche sono gli oli vegetali e i loro prodotti. Come detto precedentemente, la vitamina E previene l'ossidazione dei lipidi insaturi cutanei e reagisce rapidamente con l'ossigeno molecolare e i radicali liberi, presenti in circolo, fungendo da scavenger di questi composti. Inoltre, protegge le membrane, le lipoproteine e gli acidi grassi dalle reazioni di perossidazione, fornendo un elevato livello di protezione della pelle, contro l'irradiazione ultravioletta, e migliorando la risposta immunitaria <sup>[97]</sup>.

## VITAMINA D

Per vitamina D si intende un gruppo di pro-ormoni liposolubili costituito da cinque diverse vitamine, ma le due tipologie più frequenti sono la D2 (ergocalciferolo) e la D3 (colecalfiferolo), entrambe dall'attività biologica molto simile. L'ergocalciferolo è di provenienza vegetale, mentre il colecalfiferolo è sintetizzato negli organismi animali. La fonte principale di vitamina D per l'organismo umano è l'esposizione alla radiazione solare: se interessa l'ergosterolo (presente nei vegetali) si ottiene l'ergocalciferolo mentre se interessa il 7-diidrocolesterolo si ottiene il colecalfiferolo. A livello di

nutrizione, pochi alimenti contengono quantità apprezzabili di vitamina D: un alimento particolarmente ricco è l'olio di fegato di merluzzo, seguono i pesci grassi come il salmone e l'aringa, l'uovo, il fegato, le carni rosse e le verdure verdi. La vitamina D è importante per la regolazione della fisiologia e delle funzioni dei sebociti inclusa la produzione di sebo. In vitro i sebociti SZ95, trattati con calcitriolo, hanno mostrato una soppressione dose-dipendente della proliferazione cellulare. Inoltre, la vitamina D3 presenta azione antinfiammatoria in quanto è in grado di ridurre il rilascio di interferone-gamma e di inibire il rilascio di interleuchina-8, interleuchina-17, interleuchina-2 ed interleuchina-6 bloccando il reclutamento dei granulociti oltre ad inattivare le metalloproteinasi della matrice <sup>[103][111][112]</sup>. Inoltre, alcuni studi degli anni 2000 suggeriscono che la vitamina D potrebbe avere un ruolo nella regolazione della risposta immunitaria di tipo innato contro gli agenti microbici <sup>[112]</sup>. In conclusione, l'integrazione di questa vitamina potrebbe aiutare nel trattamento dell'acne anche se non vi sono ancora sufficienti studi specifici.

## ZINCO

Lo zinco è un elemento chimico metallico essenziale per il corretto sviluppo e funzionamento della pelle umana. Circa il 6% dell'apporto di zinco del corpo si trova nella pelle. È stato riportato che nei pazienti con acne vi è una carenza di zinco specialmente nella patologia severa e molto severa <sup>[113][114][115]</sup>. Alcuni studi hanno mostrato che lo zinco orale (come gluconato, solfato) era efficace nel trattamento dell'acne grave e infiammatoria riducendo il numero delle lesioni e la gravità della patologia; tuttavia, era associato ad eventi avversi quali nausea, vomito, diarrea comunque evitabili ricorrendo all'assunzione a stomaco pieno <sup>[116][117][118][119][120][121][122][123]</sup>. Anche per via topica è risultato efficace, specialmente associato alla niacinamide <sup>[124]</sup> e ci sono prodotti in commercio. Infatti, lo zinco è batteriostatico contro *C. acnes*, inibisce la chemiotassi, diminuisce la produzione del TNF- $\alpha$  mentre aumenta quella del TGF- $\beta$ , riduce l'espressione di PAR-2 <sup>[125]</sup>.

## CIOCCOLATO

Il cioccolato contiene un gran numero di flavonoidi che hanno dimostrato di avere effetti modulatori sull'infiammazione e sulla produzione di citochine e specie reattive dell'ossigeno. In uno studio irlandese, il cioccolato ha dimostrato di aumentare la secrezione di citochine pro-infiammatorie (fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ , interleuchina-1 $\beta$ ) da parte di *Cutibacterium acnes* peggiorando il profilo clinico <sup>[126]</sup>. D'altra parte, il consumo di cioccolato ha aumentato la produzione di interleuchina-10, da parte delle cellule immunitarie quando stimolate con *Staphylococcus aureus* con la contemporanea riduzione della sintesi di interleuchina-22. Poiché l'interleuchina-10 è una citochina modulatrice che può diminuire la capacità di difesa dell'ospite contro questo batterio, mentre l'interleuchina-22 induce la produzione di defensine dalle cellule epiteliali, il consumo di cioccolato può facilitare l'ulteriore infezione delle lesioni acneiche con *Staphylococcus aureus*, peggiorando così le lesioni cutanee e ritardando la guarigione. Tuttavia, sono richiesti ulteriori studi per valutare se l'aggiunta di componenti oltre al cacao (es. zuccheri) o della tipologia di cioccolato (fondente, al latte, bianco) possano influenzare i risultati.

## FIBRA

Esistono pochi studi riguardanti l'associazione della fibra alimentare con l'acne. Uno studio condotto da Kaufman ha riportato un significativo miglioramento della patologia in pazienti che assumevano giornalmente 13g di fibre attraverso il consumo di cereali da colazione <sup>[127]</sup>. Un altro studio ha riportato che una dieta ricca in fibra può ridurre i livelli sierici degli androgeni migliorando l'acne <sup>[128]</sup>. È stato anche riportato che una dieta a basso carico glicemico possa ridurre l'acne ma l'effetto positivo è stato poi collegato al contenuto in fibra in grado di ridurre i livelli sierici del fattore di crescita insulino-simile <sup>[129][130]</sup>. Tuttavia, gli studi sono ancora pochi per avere un'idea completa dell'effetto dell'assunzione della fibra sul possibile miglioramento dell'acne.

## TERAPIA TOPICA

Prevede diversi trattamenti usati in associazione in quanto la monoterapia spesso risulta inefficace. Si può ricorrere ad antibiotici come la clindamicina, l'eritromicina e la minociclina; antibatterici come benzoilperossido, zolfo, sulfacetammide sodica, zinco, acido azelaico e salicilico; peeling chimici con acido tricloroacetico, acidi della frutta, acido salicilico e azelaico, soluzione di Jessner; terapia fotodinamica e fotopneumatica; cosmeceutici con principi attivi naturali.

### ANTIBIOTICI

Gli antibiotici per via topica rappresentano la terapia di prima linea per l'acne lieve e moderata e, per questo scopo, la Food and Drug Administration ha autorizzato l'utilizzo degli antibiotici clindamicina, eritromicina, minociclina e dapsone <sup>[131]</sup>.

#### **Clindamicina**

La clindamicina è un antibiotico piuttosto efficace nell'acne lieve-moderata, ma è sconsigliato in monoterapia per lo sviluppo di resistenza <sup>[132]</sup>. Si tratta di un antimicrobico lincosamidico che agisce inibendo la sintesi proteica batterica mediante il legame alla subunità ribosomiale 50S <sup>[133]</sup>. La clindamicina topica, utilizzata per il trattamento dell'*acne vulgaris*, è disponibile come gel, lozione o soluzione all'1% sia singolarmente che in associazione con combinazioni fisse. Due studi si sono focalizzati sulla formulazione dimostrando che il gel e la lozione risultano meno irritanti della soluzione ed ugualmente efficaci <sup>[134][135]</sup>. Spesso viene associata ad altri agenti antibatterici per evitare lo sviluppo di resistenza.



## **Eritromicina**

L'eritromicina è un macrolide antibatterico che agisce con meccanismo simile alla clindamicina. L'eritromicina topica è disponibile come gel, soluzione ed unguento al 2% oppure in associazione con il benzoilperossido al 5%. Ci sono diversi studi che provano l'efficacia di questo antibiotico nell'acne sia in monoterapia che in associazione. Entrambe le forme di eritromicina al 2%, gel e soluzione, sono risultate superiori al placebo in studi controllati su popolazioni superiori a 150 pazienti [136][137]. Uno studio ha mostrato che l'eritromicina al 1% riduce significativamente *Cutibacterium acnes* nei dotti delle ghiandole sebacee rispetto al placebo [138].

## **Minociclina**

La minociclina topica, un derivato della tetraciclina, può essere utilizzata come alternativa agli antibiotici topici. Tre studi di fase 3 hanno rilevato che la schiuma topica di minociclina al 4% (Amzeeq™) è più efficace del solo veicolo in schiuma [139][140] ed il prodotto è stato approvato dalla Food and Drug Administration nel 2019 per trattare l'acne moderato-severo non nodulo-cistico per pazienti dai nove anni d'età [141]. Questo farmaco è lipofilo e si sposta attraverso il sebo verso l'unità pilosebacea [141]. Sebbene l'esatto meccanismo di questo farmaco non sia ben compreso, gli studi hanno dimostrato che questo agente possiede potenti effetti antibatterici [141][142].

## **Dapsone**

Il dapsone topico, disponibile come gel al 5% o al 7,5% (Aczone®) può essere utilizzato nei pazienti con acne papulo-pustolare infiammatoria refrattaria perché anche battericida bloccando la sintesi del DNA batterico [143][144][145]. Solitamente viene indicato come terapia di prima linea per le donne, in particolare quelle con la pelle più scura, e nei pazienti con cute sensibile [146]. È importante sottolineare che il dapsone

topico non deve essere usato insieme al benzoil-perossido, poiché questa combinazione può causare scolorimento cutaneo <sup>[131]</sup>. Come antibiotico è approvato dalla Food and Drug Administration ma non dalla European Medicines Agency.

## **BENZOIL-PEROSSIDO**

Il perossido di benzoile è stato il cardine del trattamento dell'acne per lungo tempo proprio per le sue azioni antibatterica, esfoliante e comedolitica <sup>[131]</sup>. Inoltre, non sembra esser soggetto a resistenza batterica (forse perché distrugge efficacemente i microrganismi prima che possano svilupparla) <sup>[147]</sup>. Il benzoil-perossido, essendo un composto lipofilo, penetra facilmente nell'unità pilosebacea dove si decompone in acido benzoico e perossido d'idrogeno e genera anche radicali liberi con azione battericida <sup>[133]</sup>. È disponibile in diverse formulazioni da banco e da prescrizione (es. BENZAC®) a diversa concentrazione 2,5%, 5%, 10% con efficacia simile ma aumentando la concentrazione aumentano anche gli effetti collaterali. Può essere usato come detergente oppure come gel o crema. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che la sua associazione con gli antibiotici topici, quali clindamicina ed eritromicina, aumenta la loro efficacia nell'acne contrastando lo sviluppo di resistenza batterica <sup>[149][150][151][152][153][154]</sup>. Infatti, in uno studio recente l'aggiunta del 5% di perossido di benzoile al 3% di gel di eritromicina ha avuto un effetto maggiore della sola eritromicina nei pazienti con acne che presentavano ceppi resistenti di *Cutibacterium acnes* <sup>[155]</sup>. Sul mercato sono disponibili associazioni con clindamicina al 1% e benzoil-perossido al 5% (BenzaClin® e Duac®) e con eritromicina al 3% e benzoil-perossido al 5% (Benzamycin®). In un altro studio, la combinazione di eritromicina al 3% e perossido di benzoile al 5% è risultata paragonabile in efficacia alla combinazione di clindamicina all'1% e perossido di benzoile al 5% ed entrambe le formulazioni erano più efficaci del perossido di benzoile al 5% da solo <sup>[156]</sup>.

## ZOLFO E SULFACETAMMIDE SODICA

Lo zolfo, usato per l'acne sin dall'antico Egitto, è utile come agente essiccante e antibatterico. È disponibile in lavaggi, lozioni leave-on, creme, formulazioni in schiuma e anche come maschere con o senza prescrizione medica con un dosaggio dall'1% al 10%. È indicato nel trattamento dell'acne lieve-moderata per le sue proprietà batteriostatiche, antimicotiche e cheratolitiche in quanto interagisce con la cisteina presente nei cheratinociti producendo idrogeno solforato che rompe i ponti disolfuro [133][157][158]. Inoltre, il suo effetto viene potenziato dall'associazione con sulfacetamide o benzoil-perossido [159][160][161]. La sulfacetamide presenta anch'essa attività batteriostatica, in quanto arresta la sintesi del DNA batterico, oltre che antinfiammatoria [133]. È commercializzata come associazione contenente zolfo al 5% e sulfacetamide sodica al 10% indicata per i pazienti con acne che presentino un tipo di pelle sensibile in quanto ben tollerata e con rari effetti collaterali come secchezza, prurito e bruciore. A livello d'efficacia, gli studi hanno dimostrato che quest'associazione riduce le lesioni acneiche dal 50% al 69% dopo 8 settimane e del 78% dopo 12 settimane di applicazione [159][162].

## ACIDO AZELAICO

È un acido dicarbossilico prodotto dalla *Malassezia furfur*, un lievito presente normalmente sulla pelle, ma è presente anche nei cereali come grano, orzo e segale. A livello industriale è prodotto per ozonolisi dell'acido oleico. L'acido azelaico è utile nel trattamento dell'acne lieve-moderata in quanto inibitore della  $5\alpha$ -reduttasi [163], uno degli enzimi coinvolti nella sintesi androgenica, ma presenta anche azione antibatterica, comedolitica e lievemente antinfiammatoria [131][133][164]. È presente in commercio sottoforma di crema al 20% (Azelex®) e come gel al 15% (Finacea®) che sono efficaci nel ridurre le lesioni acneiche e la gravità della patologia [164]

[165][166][167][168]. Viene spesso associato ad altri composti come il benzoil-perossido, clindamicina, eritromicina e tretinoina aumentando così la loro efficacia [169].

## ACIDO SALICILICO

Si tratta di un acido carbossilico aromatico presente in natura sottoforma di salicina, un glucoside estratto dal salice, ma anche come estere nelle foglie della *Gaultheria procumbens* o nella frutta come albicocche, ribes, arance, ananas, lamponi [170]. Presenta il gruppo carbossilico e quello idrossilico direttamente collegati ad un anello benzenico ed è liposolubile, proprietà che lo rende utile per i soggetti con cute grassa [133]. L'acido salicilico è ampiamente utilizzato nelle formulazioni cosmetiche (in concentrazione 2–4%) e terapeutiche antiacne perché presenta azione cheratolitica, antinfiammatoria, batteriostatica oltre a ridurre la lipogenesi sebacea [133]. In particolare, l'acido salicilico down-regola la segnalazione del fattore di trascrizione per l'elemento regolatore dello sterolo inibendo così la lipogenesi nelle ghiandole sebacee; inibisce la segnalazione del fattore nucleare kappa B impedendo il rilascio di citochine proinfiammatorie (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$ ); degrada la cheratina dello strato corneo favorendo la desquamazione degli strati superficiali favorendo così il rinnovamento cellulare [171]. Inoltre, presenta un'azione batteriostatica perché diminuisce la produzione di fattori di virulenza che sono necessari ai batteri per replicarsi nei tessuti ospiti [171]. L'acido salicilico può anche essere associato al benzoil-perossido e ad alte concentrazioni viene utilizzato nei peeling superficiali estetici.

## $\beta$ -LIPOIDROSSIACIDO

È un derivato C-8 dell'acido salicilico che venne sviluppato alla fine degli anni '80 ed è stato proposto come esfoliante per la pelle acneica. Questo composto presenta l'anello benzenico legato ad una catena grassa di otto atomi di carbonio, che lo rende

più lipofilo rispetto all'acido salicilico permettendo una penetrazione cutanea più lenta [172][173][174]. Questo derivato possiede proprietà comedolitica ed ostacola l'adesione batterica all'interno dei follicoli, tutti effetti che lo rendono utile nel trattamento dell'acne [172][173][174]. Inoltre, presenta anche un'azione antinfiammatoria ed antifungina. Rispetto all'acido glicolico, causa minor irritazione presentando comunque un buon profilo di sicurezza [172][173][174].

## CLASCOTERONE

Recentemente la Food and Drug Administration ha approvato una crema al 1% di clascoterone per il trattamento dell'*acne vulgaris* sulla base dei vari studi esistenti [175][176][177]. Questo farmaco riduce la secrezione sebacea in quanto compete con il diidrotestosterone per il legame recettoriale riducendo la segnalazione androgenica [178]. Inoltre, presenta azione antinfiammatoria bloccando il rilascio di citochine [178].

## $\alpha$ -IDROSSIACIDI

I rappresentanti più importanti sono l'acido glicolico, l'acido mandelico e l'acido lattico. Solo i primi due vengono utilizzati per il trattamento dell'acne a concentrazioni comprese tra il 2% e il 70%. In particolare, a basse concentrazioni (4%-10%) sono componenti onnipresenti di creme e lozioni, non soggette a prescrizione medica, per migliorare l'invecchiamento della pelle; mentre, ad alte concentrazioni (>20%), sono usati come "peeling" chimici per trattare varie patologie, tra cui l'acne [172]. Dal punto di vista chimico sono idrossiacidi che presentano un gruppo ossidrilico in posizione  $\alpha$  rispetto al gruppo carbossilico. Il rappresentante più semplice è l'acido glicolico (acido idrossiacetico) seguito poi dall'acido lattico, mandelico e tartarico, che vengono utilizzati come esfolianti. Il meccanismo alla base di questo effetto è stato ipotizzato da Wang analizzando i risultati sperimentali e clinici disponibili. In particolare, questi acidi, grazie alla loro azione chelante, possono ridurre la concentrazione epidermica di

ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nei corneociti comportando l'interruzione delle aderenze cellulari con conseguente esfoliazione <sup>[179]</sup>. Wang ha inoltre proposto che la diminuzione degli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  nell'epidermide potrebbe promuovere la crescita cellulare e ritardare la differenziazione; perciò, bisognerà prestare attenzione ai trattamenti in cronico o ad alto dosaggio <sup>[179]</sup>.

## **Acido glicolico**

L'acido glicolico è il capostipite della categoria ed è stato il primo ad essere utilizzato nella cura della pelle. Viene ricavato per estrazione dalla canna da zucchero, dalla barbabietola e dall'uva acerba. Essendo neutro e di piccole dimensioni riesce ad infiltrarsi nello strato corneo; infatti, quest'ultimo è molto resistente alla penetrazione da parte di grandi molecole e ioni ed è costituito da corneociti arricchiti in cheratina immersi in una matrice lipidica. Inoltre, Okano e colleghi hanno dimostrato che l'acido glicolico accelera direttamente la sintesi del collagene e modula la degradazione della matrice attraverso il rilascio di citochine dai cheratinociti. Infatti, hanno rilevato che i cheratinociti stimolati con acido glicolico rilasciano l'interleuchina-1 $\alpha$  <sup>[181]</sup>. Hanno anche scoperto che l'acido glicolico aumentava lo spessore epidermico ed i livelli di acido ialuronico sia nell'epidermide che nel derma migliorando l'aspetto della pelle <sup>[180]</sup>. L'acido glicolico agevola l'esfoliazione in quanto aumenta l'attività della steroide-solfatasi con conseguente idrolisi del colesterolo-3-solfato, il composto responsabile dell'ipercheratosi in quanto rafforza i legami tra i corneociti agevolando la coesione e l'aggregazione <sup>[181]</sup>. In conclusione, l'acido glicolico si utilizza nei cosmetici come esfoliante/levigante/schiarente, in quanto modula la cheratinizzazione e stimola la sintesi del collagene e dell'acido ialuronico migliorando l'aspetto cutaneo <sup>[181][182]</sup>; mentre si utilizza sottoforma di peeling nella terapia antiacne <sup>[183]</sup>.

## Acido mandelico

Viene estratto dalle mandorle amare e presenta azione antinfiammatoria ed antibatterica: essendo un acido debole, nella forma non dissociata oltrepassa la membrana cellulare e poi si dissocia, rilasciando così un protone che porta all'acidificazione del citoplasma prevenendo la crescita batterica <sup>[184]</sup>. Si è dimostrato sicuro anche nei tipi di pelle più scuri ed è più tollerato, in termini di effetti collaterali (es. eritema e bruciore), probabilmente per la sua grande struttura che permette una penetrazione lenta ed uniforme dell'epidermide <sup>[185]</sup>. Questo lo rende un esfoliante ideale per la pelle sensibile di pazienti con acne grave. Come l'acido glicolico agevola la degradazione della matrice extracellulare, la sintesi del collagene ed il rinnovamento cellulare <sup>[184]</sup>, ma a differenza di quest'ultimo non è fotosensibilizzante.

## Acido lattico

L'acido lattico è un altro  $\alpha$ -idrossiacido (derivato dal latte acido o dai mirtilli) usato come terapia adiuvante per l'acne nei cosmetici oppure come peeling associato ad altri agenti esfolianti. In particolare, riduce lo spessore dello strato corneo diminuendo l'adesione dei corneociti e la rimozione delle cellule morte della pelle. Ciò porta alla formazione di un nuovo strato corneo <sup>[185]</sup>.

## $\beta$ -IDROSSIACIDI

Presentano il gruppo ossidrilico in posizione  $\beta$  rispetto al gruppo carbossilico. Il più comune è l'acido  $\beta$ -idrossibutanoico. Alcuni  $\beta$ -idrossiacidi, come acido citrico e malico, sono anche considerati  $\alpha$ -idrossiacidi in quanto il gruppo ossidrilico può essere visto in posizione  $\alpha$ , a causa della presenza di due o più funzionalità acide. L'acido citrico si trova nella frutta del genere *Citrus*, come limone e lime oppure arance e pompelmi <sup>[172]</sup>. Presenta un'azione cheratolitica, esfoliante (in concentrazione

superiore al 10%), chelante (grazie alle tre funzionalità acide), antiossidante ed acidificante (pH=2,2) <sup>[186][187][188]</sup>. In cosmetologia, l'acido citrico viene utilizzato a concentrazioni di norma inferiori all'1% e viene aggiunto nella fase acquosa di preparazioni cosmetiche come regolatore di pH. A concentrazioni maggiori, l'acido citrico è anche un astringente naturale, aiutando ad asciugare il sebo in eccesso <sup>[185]</sup>. Viene utilizzato come anti-età, ma anche per trattare macchie e cicatrici acneiche, però può sensibilizzare la pelle <sup>[186]</sup>. L'acido malico si trova nelle mele, nel rabarbaro, nell'uva (specialmente immatura) e nel vino però può essere anche prodotto nel ciclo di Krebs come l'acido citrico. È utile nel trattamento dell'acne lieve e moderata in quanto presenta azione comedolitica e cheratolitica (se in associazione con un  $\alpha$ -idrossiacido). In particolare, favorisce lo svuotamento di cisti e microcisti riducendo i comedoni e diminuisce l'associazione tra i corneociti epidermici assottigliando lo strato corneo ed agevolando l'eliminazione rapida delle cellule pigmentate con effetto schiarente <sup>[172][181][185]</sup>. Questo lo rende utile per trattare le macchie post-acneiche.

## **POLIIDROSSIACIDI E POLIIDROSSIACIDI BIONICI**

Presentano effetti simili agli  $\alpha$ -idrossiacidi causando minor irritazione. La molecola contiene due o più gruppi idrossilici attaccati ad un carbonio o ad una catena aliciclica (anello non aromatico) <sup>[172]</sup>. È essenziale che almeno un gruppo ossidrile sia attaccato alla posizione  $\alpha$ . Tra i poliidrossiacidi vi sono l'acido lattonico ed il gluconolattone che se addizionati ad una molecola di zucchero daranno i poliidrossiacidi bionici: ad esempio aggiungendo all'acido gluconico il galattosio si ottiene l'acido lattobionico, un debole esfoliante indicato per pelli sensibili <sup>[181]</sup>. Inoltre, presenta una potente azione antiossidante, grazie alle forti proprietà chelanti, ed un'attività riparativa-cicatrizante, grazie all'inibizione delle metalloproteinasi della matrice <sup>[189][190]</sup>. Il gluconolattone è un esfoliante utile nel trattamento dell'acne anche in associazione con farmaci topici. Uno studio clinico controllato in doppio cieco ha dimostrato che una soluzione di



gluconolattone al 14% presentava efficacia comparabile ad una lozione di perossido di benzoile al 5%, in caso di acne lieve e moderata, tra l'altro con minor irritazione <sup>[189]</sup>.

### **ACIDO TARTARICO**

È il principale componente dell'uva e del tamarindo <sup>[191]</sup>. A differenza dei precedenti presenta un ulteriore gruppo carbossilico ed ossidrilico aggiuntivo. Si utilizza come esfoliante; presenta un'ottima azione comedolitica, favorendo lo svuotamento delle cisti <sup>[191]</sup>; è un potente antiossidante e presenta proprietà schiarenti. Infatti, costituisce spesso l'ingrediente dominante di creme idratanti, esfolianti, antimacchia ed antietà.

### **ACIDO PIRUVICO**

È un  $\alpha$ -chetoacido presente nella frutta (es. mele rosse), nei vegetali (es. asparagi), cibi vari e bevande (es. formaggio, vino rosso, carna di manzo, pane di grano); ma è anche un metabolita endogeno sia di cicli anabolici che catabolici <sup>[192]</sup>. Presenta azione cheratolitica agevolata dalle sue piccole dimensioni che gli permettono di passare agevolmente fra i cheratinociti epidermici <sup>[193]</sup>. Inoltre, possiede una funzione seboregolatrice, antibatterica e riparativa in quanto stimola la sintesi di fibre collagene ed elastina <sup>[188][193][194]</sup>. Si utilizza nei cosmetici a basse concentrazioni mentre nei peeling si utilizza la 40% anche associato ad altri esfolianti in quanto agevola la penetrazione delle sostanze attive attraverso la pelle <sup>[188][193]</sup>.

### **PEELING CHIMICI**

Il peeling chimico è tra le procedure cosmetiche più comuni nella pratica medica ed è stato utilizzato per decenni. Consiste nell'applicazione cutanea di agenti chimici, più o meno aggressivi, provocando la distruzione controllata dell'epidermide e del derma <sup>[185]</sup>. L'esfoliazione indotta è seguita dalla rigenerazione cellulare, attuata dall'epitelio

adiacente e dagli annessi cutanei, che si traduce in un miglior aspetto e struttura superficiale della pelle <sup>[185]</sup>. Inoltre, i peeling chimici riducono la produzione di sebo e la dimensioni dei pori, favoriscono la penetrazione e l'assorbimento di altre terapie topiche perché riducono l'effetto barriera dello strato corneo <sup>[185]</sup>. Vengono classificati in tre categorie a seconda della profondità di penetrazione: superficiali (epidermide-derma papillare), medi (da papillare a derma reticolare superiore) e profondi (derma reticolare medio). In particolare, per il trattamento dell'acne si ricorre a quelli superficiali e di media profondità <sup>[185]</sup>. Per quanto riguarda gli effetti collaterali, variano da etnia ad etnia, ma generalmente bisogna prestar maggior attenzione alla carnagione scura. Nella terapia dell'acne si ricorre ai peeling con gli acidi glicolico, mandelico, salicilico, azelaico, tricloroacetico e piruvico oltre alla soluzione di Jessner a seconda della gravità della patologia <sup>[185]</sup>. In particolare, in caso di acne comedonale e nodulo-cistica si può ricorrere in primis ai peeling con acido salicilico, mandelico, glicolico e successivamente a quelli con acido piruvico ed azelaico se l'acne risulta recalcitrante perché in aggiunta riducono l'iperseborrea e l'infiammazione <sup>[195][196][197]</sup>. In presenza di acne infiammatoria con noduli, papule e pustole si può ricorrere al peeling con acido glicolico (non efficace però sui noduli) o tricloroacetico oppure a quello con la soluzione di Jessner. Alcuni agenti vengono utilizzati soltanto come peeling in quanto devono essere applicati con molta attenzione, come l'acido tricloroacetico e la soluzione di Jessner.

### **Acido tricloroacetico**

È un derivato di sintesi dell'acido acetico con azione cheratolitica sia sulla superficie cutanea che a media profondità. Si utilizza in concentrazioni dal 10% al 50% perché oltre questa soglia causa danni ai tessuti come lesioni, cicatrici ed iperpigmentazioni <sup>[185][188]</sup>. In particolare, a basse concentrazioni agisce a livello superficiale mentre per concentrazioni uguali o superiori al 25% coinvolge l'intera epidermide. A livello meccanicistico, l'acido tricloroacetico provoca la denaturazione delle proteine cutanee,

la distruzione del collagene dermico e la necrosi coagulativa delle cellule epidermiche. Come risposta a questi effetti si avrà riorganizzazione della struttura dermica ed aumento di collagene, glicosaminoglicani ed elastina nel derma <sup>[185][188]</sup>.

### **Soluzione di Jessner**

È utilizzata come terapia adiuvante per l'acne, con alta efficacia, ed è una combinazione di acido salicilico (14%), resorcina (14%) e acido lattico (14%) in etanolo al 95% <sup>[198]</sup>. L'acido salicilico essendo lipofilo rimuove i lipidi intercellulari che mantengono adesi i corneociti favorendo la penetrazione di altri agenti; il resorcinolo, strutturalmente e chimicamente simile al fenolo, rompe i legami ad idrogeno tra le cheratine; l'acido lattico promuove il distacco dei corneociti con successiva desquamazione <sup>[198][199][200]</sup>.

## **RETINOIDI**

I retinoidi sono derivati lipofili della vitamina A (o retinolo) che sono stati sviluppati in quattro generazioni, ciascuna con diverse proprietà molecolari e specificità per i recettori dell'acido retinoico, presenti in tre isoforme  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Quelli utilizzati nel trattamento topico dell'acne presentano effetto antinfiammatorio e comedolitico ed includono tretinoina (I generazione), adapalene e tazarotene (III generazione) e trifarotene (IV generazione) che risulta l'unico specifico per l'isoforma  $\gamma$  <sup>[201][202]</sup>. L'effetto antinfiammatorio si esplica attraverso l'inibizione del rilascio di citochine sia dai cheratinociti che dai monociti; mentre l'effetto comedolitico si spiega attraverso la regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare <sup>[203]</sup>. Tuttavia, comportano irritazione cutanea, il principale effetto collaterale che ostacola l'uso continuativo di questa classe di farmaci. Per questo motivo sono presenti diverse formulazioni come "Retin-A Micro®", un sistema contenente microspugne con tretinoina per garantire un

rilascio più esteso, spesso combinato con antibiotici topici; “Ziana®”, una formulazione stabile di tretinoina solubilizzata e cristallina; “Differin®”, una formulazione in crema contenente adapalene; “Fabior®”, una schiuma idratante al tazarotene; nuovi drug-delivery system come nanoparticelle solide lipidiche [202]. Tra i retinoidi utilizzati nell’acne, l’adapalene presenta maggior stabilità rispetto alla tretinoina (utilizzo diurno e con benzoil-perossido) e minor tendenza a dare irritazione; il tazarotene è molto irritante ma il problema viene risolto con un’applicazione molto breve (30s); il trifarotene, può causare eritema, desquamazione, secchezza e dolore puntorio/bruciore [202]. Possono essere utilizzati in presenza di acne comedonale lieve oppure papulo-pustolosa da lieve a moderata; tuttavia, sono teratogeni, perciò, sono da evitare in donne gravide o che abbiano intenzione d’intraprendere una gravidanza [204][205]. Spesso i retinoidi vengono associati ad antibiotici o benzoil-perossido, per evitare lo sviluppo di resistenza batterica e per aumentare l’aderenza e l’efficacia del trattamento colpendo più fattori patogenetici [206][207].

## **Tretinoina**

È il nome generico dell’acido retinoico, la forma attiva della vitamina A, ed è classificata come retinoide di prima generazione. Si lega ai recettori dell’acido retinoico e regola la cheratinizzazione con conseguente rimozione dei comedoni già presenti ed inibizione della loro neo-generazione presentando così un effetto comedolitico [208][209]. Infatti, in uno studio su volontari, si è dimostrato che l’applicazione per 12 settimane di una crema al 0,1% di tretinoina ha ridotto i comedoni ed i microcomedoni già dopo 6 settimane ed ha comportato cambiamenti nella differenziazione cellulare delle cellule epiteliali follicolari [210]. In particolare, i microcomedoni sono passati da tappi cheratinosi ben sviluppati e contenenti molti batteri a pochi sottili strati di cheratina contenenti pochi batteri [210]. Inoltre, la tretinoina accelera il turnover delle cellule epiteliali follicolari [209]. Le diverse formulazioni convenzionali sono disponibili in gel (0,025% e 0,1%), soluzione

(0,05%), crema (0,025%, 0,05% e 0,1%), crema polimerica e gel a microsfele [208]. A livello clinico, risulta efficace in monoterapia nel trattamento dell'acne lieve-moderata di tipo comedonale o infiammatorio, tuttavia da un recente studio è risultata efficace per l'acne moderata-grave di tipo infiammatorio sottoforma di due specialità farmaceutiche commerciali denominate Retin-A e Tretin-X [211]. Altri studi poi hanno confermato che la tretinoina topica risulta efficace anche per l'acne moderata e severa [212][213][214][215][216]. Viene anche associata alla clindamicina ed al benzoil-perossido per aumentare l'efficacia del trattamento specie in caso di infiammazione severa [217][218][219][220][221]. In Italia è commercializzata come Tretinoina Same® contenente il principio attivo allo 0,05%.

## **Adapalene**

È un derivato sintetico dell'acido naftoico con azione antinfiammatoria, comedolitica, anticomedogena ed antiseborroica [209][222][223]. Infatti, è in grado di invertire il processo di cheratinizzazione anormale; di inibire l'espressione dei recettori toll-like di tipo 2 sia sui monociti che sui cheratinociti impedendo così il rilascio di citochine infiammatorie; diminuisce l'attività delle lipossigenasi e quindi il metabolismo ossidativo dell'acido arachidonico riducendo così il rilascio di eicosanoidi infiammatori; riduce la secrezione sebacea e l'accumulo lipidico nei sebociti legandosi selettivamente ai recettori dell'acido retinoico di tipo  $\beta$  e  $\gamma$  oppure sopprimendo la trascrizione della perilipina di tipo 1 e della diaciglicerolo aciltransferasi di tipo 1, un enzima limitante nella sintesi dei trigliceridi e nella formazione delle goccioline lipidiche [222][223][224][225]. Tutti questi effetti lo rendono utile per trattare l'acne lieve-moderata ed infiammatoria [133][206][209][226][227][228][229]. È disponibile in gel allo 0,1% come farmaco da banco [227]. Viene associato anche alla clindamicina ed al benzoilperossido [206][226][230][231].

## Tazarotene

Il tazarotene è un retinoide acetilenico sintetico di terza generazione (profarmaco) che, dopo applicazione topica, penetra rapidamente nello strato corneo dove verrà de-esterificato dando il componente attivo cioè l'acido tazarotenico [232]. Il componente attivo si lega a tutte le isoforme del recettore dell'acido retinoico ( $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ ), con una certa selettività per le tipologie  $\beta$  e  $\gamma$ , modulando l'espressione di geni target. Presenta azione cheratolitica, comedolitica, anticomedogena ed antinfiammatoria [232]. Nello specifico, i primi effetti sono dovuti ad una riduzione dell'espressione di cheratine iperproliferative, solitamente aumentate nella comedogenesi, e del recettore per il fattore di crescita epidermico oltre a diminuire la coesione tra i cheratinociti follicolari [209][232]. L'effetto antinfiammatorio è legato alla soppressione della funzionalità della proteina attivatrice di tipo 1 con conseguente riduzione dell'espressione di metalloproteinasi della matrice, ma anche alla ridotta espressione di recettori toll-like di tipo 2 e all'inibizione del suo legame con il ligando di *Cutibacterium acnes* che si traducono in un'inibizione della risposta immunitaria innata [232]. Si utilizza in due concentrazioni 0,5 / 0,1%, ma sono state approvate solo le formulazioni allo 0,1% (da parte della Food and Drug Administration) sottoforma di crema (Tazorac®), gel acquoso (Zorac®) e schiuma (Fabior®). In particolare, la crema ed il gel sono indicati per l'acne da lieve a moderata, mentre la schiuma per l'acne da moderata a grave [232]. Si utilizza sia in monoterapia [206][226][232][233][234][235][236][237] che in associazione con benzoil-perossido ed eritromicina oppure benzoil perossido e clindamicina [206][209][226].

## Trifarotene

Il trifarotene, approvato nell'ottobre 2019, è l'unico retinoide topico che si lega selettivamente al recettore dell'acido retinoico di tipo  $\gamma$ , l'isoforma predominante nell'epidermide. È il primo nuovo retinoide topico approvato dalla Food and Drug Administration in oltre 20 anni e l'unico che è stato studiato sia nell'acne facciale che

del tronco [238][239][240][241][242][243]. Questo farmaco mostra un'elevata selettività e potenza per il recettore dell'acido retinoico di tipo  $\gamma$ , esercitando un'attività minima sulle isoforme  $\alpha$  e  $\beta$  (rispettivamente 65 volte e 16 volte inferiore) e nulla sui recettori retinoici di tipo X. Presenta azione comedolitica ed antinfiammatoria che lo rendono molto utile nel trattamento dell'acne [238]. In particolare, presenta maggior potenza comedolitica rispetto al tazarotene ed alla tretinoina [238]. In aggiunta ai target raggiunti dagli altri retinoidi, interviene anche nell'adesione cellulare, nell'idratazione cutanea e nella proteolisi [238][244]. In particolare, indebolisce le adesioni intercellulari; aumenta l'idratazione cutanea; down-regola le metalloproteinasi della matrice riducendo la degradazione del collagene e dell'elastina [238]. Attualmente è commercializzato in crema allo 0,005%, ovvero 50  $\mu\text{g/g}$  (Selgamis®, Aklied®), ma poco economica rispetto ad altre creme simili. È indicato per l'acne infiammatoria con molti comedoni, papule e pustole [245].

## TERAPIA FOTODINAMICA

La terapia fotodinamica è sicura ed efficace in quanto non causa danni o mutazioni al DNA e nemmeno cancerogenesi producendo ottimi risultati estetici con pochi effetti collaterali [246]. La terapia richiede solo tre ingredienti ovvero il fotosensibilizzante, la fonte di luce e l'ossigeno. Il fotosensibilizzante è una molecola che si localizza nella cellula e/o nel tessuto bersaglio e può essere attivata solo dalla luce. Quando viene esposto a specifiche lunghezze d'onda, si attiva passando dallo "stato fondamentale" a quello "eccitato". Quando ritorna allo stato fondamentale, l'energia rilasciata può mediare l'uccisione cellulare selettiva in due modi. In primo luogo, può reagire con il substrato per formare radicali, che interagiscono ulteriormente con l'ossigeno producendo radicali liberi (reazione di tipo I). In secondo luogo, l'energia può essere trasferita direttamente all'ossigeno per formare ROS, come lo stato di singoletto  $^1\text{O}_2$  (reazione di tipo II) [246]. Si ritiene che le reazioni fotochimiche di tipo II

predominano nella terapia fotodinamica. Il danno al tessuto sano circostante può essere ridotto al minimo modificando la selettività dell'assorbimento e dirigendo la durata e la profondità della sorgente luminosa. La selettività della PDT è determinata da diversi fattori, come l'assorbimento del fotosensibilizzante nelle cellule o tessuti bersaglio; il metabolismo del profarmaco; la penetrazione e la selettività della sorgente luminosa [246]. Gli effetti fototossici si verificano attraverso la localizzazione intracellulare del fotosensibilizzante e gli effetti immunologici circostanti. Per il primo aspetto, sono importanti le porfirine, localizzate principalmente nei mitocondri, che inducono apoptosi o necrosi in caso di esposizione alla luce. Per il secondo aspetto, è coinvolta la produzione di interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-2, fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  [246]. Come detto precedentemente la terapia richiede la presenza di un fotosensibilizzante e quelli approvati dalla Food and Drug Administration e dalla European Medicines Agency sono l'acido aminolevulinico e il metilaminolevulinato sottoforma di estere che risulta più potente. Questi composti vengono convertiti in porfirine, principalmente protoporfirina IX (figura 9), un importante precursore dei gruppi prostetici come l'eme, che si accumulano nelle ghiandole sebacee e nell'epidermide dove agiranno come fotosensibilizzanti attraverso i meccanismi sopra menzionati [246].



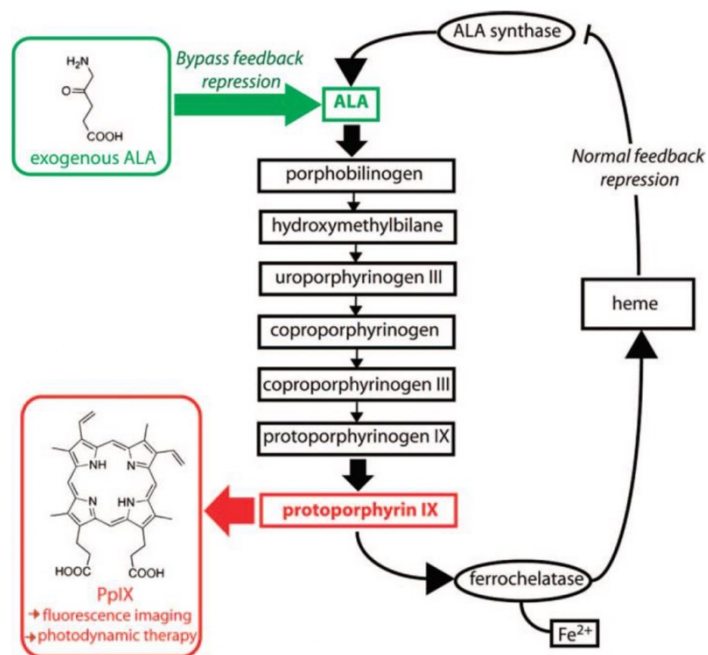


Fig.9: **Produzione di protoporfirina-IX.** La somministrazione dell'acido aminolevulinico induce, tramite il processo di biosintesi cellulare dell'eme, la produzione della protoporfirina IX, a cui fa seguito l'irraggiamento dopo circa quattro ore dalla somministrazione del fotosensibilizzante [342].

Ogni fotosensibilizzante agisce ad una specifica lunghezza d'onda: l'acido aminolevulinico richiede l'utilizzo di una sorgente a luce blu (415 nm) permettendo una penetrazione ridotta utile per trattare le cheratosi sottili e le lesioni infiammatorie in quanto inibisce il rilascio di citochine e molecole di adesione endoteliali [247][248]; mentre il metilaminolevulinato richiede l'utilizzo di una sorgente a luce rossa (635 nm) permettendo una penetrazione profonda utile per trattare le cheratosi più spesse e le ghiandole sebacee [246]. Inoltre, la luce rossa stimola la sintesi del collagene e la proliferazione dei fibroblasti con effetto riparativo-cicatrizzante [246]. La terapia fotodinamica è utile nel trattamento dell'acne perché colpisce vari fattori patogenetici [249][250][251]. In particolare, la terapia con l'acido aminolevulinico è in grado di ridurre l'espressione del target meccanicistico della rapamicina riducendo così la lipogenesi, la crescita e la differenziazione cellulare; inoltre, è in grado di eradicare Cutibacterium acnes (specialmente quella a luce blu) in quanto lo stesso batterio produce porfirine

[246][247][252][253]. Infatti, è stato dimostrato che la terapia con trattamenti multipli (uno alla settimana per un mese) riduce le lesioni infiammatorie e le dimensioni delle ghiandole sebacee [246]. In Europa, l'uso dell'acido aminolevulinico è autorizzato sottoforma di cerotto da 8mg (Alacare®) o nanoemulsione in gel 78mg/g (Ameluz®) in combinazione con la luce rossa. Tuttavia, questo fotosensibilizzante risulta instabile come formulazione acquosa perché ha una bassa liposolubilità, limitando così la sua capacità di penetrare attraverso la pelle o le membrane cellulari. Per questo motivo l'applicazione è riservata alle malattie superficiali [246]. D'altra parte, il metilaminolevulinato presenta una maggior lipofilia e quindi una maggior penetrazione cutanea rendendolo così più selettivo per l'ambiente sebaceo e quindi più efficace nel trattamento dell'acne [246]. In diversi paesi dell'Unione Europea, in Nuova Zelanda ed in Australia è presente sottoforma di crema al 16% (Metvix®) mentre negli Stati Uniti lo stesso farmaco viene commercializzato con il nome di Metvixia® [246]. Esistono poi dei fotosensibilizzanti che sono ancora agli studi clinici per l'utilizzo nella terapia fotodinamica come l'associazione riboflavina-triptofano, la bixina e la clorina e6 [246]. La terapia fotodinamica con riboflavina e triptofano sfrutta la luce blu ed è in grado di formare radicali liberi che reagiscono con le molecole d'acqua generando specie reattive dell'ossigeno oltre a mostrare effetto antinfiammatorio [246][247]. Questa terapia presenta efficacia simile a quella con l'acido aminolevulinico ma con minori effetti collaterali gravi ed è indicata per l'acne lieve e moderata. Anche la terapia fotodinamica con la bixina sfrutta la luce blu e presenta effetto antiossidante, in virtù della capacità della bixina di assorbire l'energia in eccesso da altre molecole (es. specie reattive dell'ossigeno) grazie al suo scheletro polienico [246]. Inoltre, la bixina può ridurre la carica batterica ed agevolare la disgregazione dei biofilm di *Cutibacterium acnes* generando radicali liberi come l'anione superossido che verrà convertito in perossido d'idrogeno generando poi radicali idrossili [246]. Questi radicali insieme all'anione superossido possono reagire con le proteine della matrice agevolando la disgregazione dei biofilm. Perciò, alla luce di quanto detto la bixina può risultare molto promettente perché agisce attraverso entrambi i meccanismi (reazioni di tipo I e di tipo

II), presenta bassa fotodegradazione, è solubile sia in solventi idrofili che lipofili e dato che è stata utilizzata per molto tempo dagli indigeni per il body painting non dovrebbe essere tossica per la cute [246]. La clorina e6 è un pigmento fotosensibile, presente negli occhi dei pesci che vivono in acque molto profonde, che può essere utilizzato nella terapia fotodinamica associato alla luce rossa [246][254]. Dovrebbe risultare molto efficace nell'acne in virtù dei suoi effetti battericida, antinfiammatorio ed antiossidante. Nello specifico modula la via di segnalazione del fattore nucleare kappa B e quindi il rilascio di citochine infiammatorie, produce anioni superossido che uccidono *Cutibacterium acnes*, riduce l'espressione della proteina attivatrice di tipo 1 inattivando così le metalloproteinasi della matrice, aumenta la sintesi del protocollagene e blocca la segnalazione infiammatoria indotta dalle specie reattive dell'ossigeno [248].

## **TERAPIA FOTOPNEUMATICA**

Questa terapia combina la pressione del vuoto con un dispositivo, dotato di sorgente luminosa a banda larga, per migliorare l'acne infiammatoria e comedonale da lieve a moderata oltre all'acne grave [255]. La sua efficacia è stata dimostrata attraverso il dispositivo Isolaz™: l'aspirazione a vuoto solleva le strutture bersaglio nel derma più vicino alla superficie della pelle prima dell'esposizione, consentendo una trasmissione di energia più efficiente. Tuttavia, può causare dolore, bruciore ed arrossamento [255].

## **TERAPIA LASER**

La terapia laser a bassa potenza (Low-Level Laser Therapy) è stata approvata dalla FDA nel 2002 e prevede l'utilizzo di dispositivi che emettono radiazioni con una potenza massima di 500 mW [256][257]. Come la terapia fotodinamica, utilizza sia un laser a luce rossa/blu che un laser nel vicino infrarosso, ognuno con specifiche peculiarità: ad esempio quello blu o rosso è efficace nel trattare le lesioni infiammatorie

mentre il laser ad infrarosso per quanto riguarda le lesioni non infiammatorie e l'eccessiva secrezione sebacea oltre a contrastare la proliferazione di *Cutibacterium acnes* generando specie reattive dell'ossigeno <sup>[256][257][258]</sup>. Non presenta effetti avversi e permette anche un rapido miglioramento in caso d'acne lieve e moderata <sup>[256][259]</sup>. Anche altre terapie laser sono state studiate per trattare l'acne come il laser al potassio-titani-solfato, il laser pulsato colorato, il laser infrarosso ed il laser con microparticelle d'oro <sup>[257]</sup>. Il laser al potassio titanil fosfato fotoattiva le porfirine batteriche per produrre radicali liberi che colpiscono *Cutibacterium acnes* <sup>[259]</sup>. Il laser pulsato colorato aumenta l'espressione del fattore trasformante di tipo  $\beta$  inibendo la proliferazione dei cheratinociti e presenta effetto antinfiammatorio oltre a promuovere la sintesi del collagene favorendo la cicatrizzazione <sup>[260][261]</sup>. Il laser ad infrarosso viene utilizzato a varie lunghezze d'onda. Quello al neodimio: ittrio alluminio granato (1064 nm) presenta effetto antinfiammatorio riducendo il rilascio di interleuchina-8 e fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  e metallo proteinasi oltre a ridurre la segnalazione del fattore nucleare kappa B e dei recettori toll-like di tipo 2 <sup>[257][262]</sup>. Inoltre, riduce la secrezione sebacea distruggendo le ghiandole secretorie e riduce anche la proliferazione dei cheratinociti con effetto esfoliante <sup>[257][262]</sup>. Il laser infrarosso a diodi (1450 nm) è piuttosto efficace nel ridurre l'acne infiammatoria agendo sulle ghiandole sebacee e sull'infundibolo <sup>[257][263]</sup>. Il laser all'erbio ed al vetro (1540 nm o 1550 nm) distrugge le ghiandole sebacee riducendo la secrezione del sebo <sup>[257][264]</sup>.

## COSMECEUTICI

I cosmeceutici (termine dato dalla fusione di "cosmesi" e "farmaceutica") sono cosmetici contenenti sostanze bioattive che sono stati creati con l'obiettivo di avere sia benefici estetici sia medici. I farmaci subiscono una rigorosa approvazione prima della commercializzazione nel tentativo di dimostrarne la sicurezza e l'efficacia. I cosmetici, d'altra parte, devono essere conformi alla legge sull'imballaggio e l'etichettatura presupponendone la sicurezza. Quelli indicati per l'acne, possono contenere, oltre ai

classici acidi della frutta, anche diversi oli essenziali (tea-tree oil, lavanda, eucalipto, mirto, origano, limone, bardana, timo, rosmarino, sandalo, basilico) ed estratti (Mahonia, ulivo, amamelide, mangostano, mela verde). Inoltre, possono contenere altri principi attivi naturali come il cannabidiolo, l'epigallocatechina-3-gallato, il resveratrolo, la silimarina e la silicristina.

## **TEA TREE OIL**

Questo composto naturale è il secondo trattamento più utilizzato per trattamenti home-made antiacne dopo il perossido di benzoile <sup>[265]</sup>. L'olio dell'albero del tè, noto anche come olio di melaleuca (*Melaleuca alternifolia*), è un olio essenziale lipofilo, ricco di monoterpeni, derivato dalla distillazione in corrente di vapore della pianta autoctona australiana *Melaleuca alternifolia* <sup>[265]</sup>. L'olio contiene circa 100 componenti, con il componente più abbondante, il terpinen-4-olo, che costituisce circa il 40% dell'olio <sup>[265]</sup>. L'olio dell'albero del tè presenta attività antibatterica verso *Cutibacterium acnes*, ma anche attività antinfiammatoria inibendo il rilascio di citochine dai macrofagi e dai monociti e di interleuchina-8 dai cheratinociti <sup>[265][266][267]</sup>. Diversi studi clinici hanno dimostrata l'efficacia di questo composto naturale, sia in monoterapia che in associazione, nell'acne lieve e moderata mentre per l'acne grave vi è scarsità di dati in letteratura <sup>[268][269][270][271][272][273]</sup>.

## **OLIO ESSENZIALE DI LAVANDA**

L'olio essenziale di lavanda (*Lavandula angustifolia*) è molto utilizzato nel trattamento dell'acne e viene applicato sottoforma di concentrato garantendo un rapido ed ottimo assorbimento. Contiene diversi principi attivi, tra cui i più abbondanti risultano essere il linalolo ed il linalil-acetato responsabili dell'attività antibatterica <sup>[274]</sup>. In particolare, il linalolo agisce modificando il metabolismo delle proteine, dei carboidrati e dei lipidi portando così ad un'alterata struttura della cellula batterica che ne causa la morte <sup>[275]</sup>.

## OLIO ESSENZIALE DI EUCALIPTO

L'olio essenziale di eucalipto (*Eucalyptus globulus*) è uno dei medicinali erboristici più utilizzati e contiene diversi principi attivi come 1,8-cineolo (o eucaliptolo),  $\rho$ -cimene,  $\gamma$ -terpinene [274]. L'olio essenziale di eucalipto è efficace nel trattamento dell'acne in quanto agisce su più fattori patogenetici [274]. Infatti, riduce la dimensione delle ghiandole sebacee e la loro secrezione [276]; presenta effetto antinfiammatorio inibendo la 5-lipossigenasi e quindi il metabolismo dell'acido arachidonico [277] grazie al  $\rho$ -cimene; ha un'azione antibatterica e battericida, grazie all'eucaliptolo, causando la lisi della parete cellulare ed alterando la permeabilità della membrana cellulare con fuoriuscita del materiale intracellulare [277][278][279].

## OLIO ESSENZIALE DI MIRTO

L'olio essenziale di mirto (*Myrtus communis*) è un medicinale erboristico molto conosciuto e si ricava da tutte le parti della pianta. L'olio essenziale ricavato dalle foglie può appartenere a due tipologie ovvero quella *cineoliferum*, ricco in terpeni e loro ossidi ( $\alpha$ -pinene, limonene, 1,8-cineolo) quella *myrtenilacetatiferum* ricco in esteri terpenici o loro ossidi (terpenil-acetato, linalil-acetato, bornil-acetato, eucaliptolo) [274]. L'olio essenziale di mirto presenta effetto antinfiammatorio, grazie all'eucaliptolo, ed antibatterico contro *Cutibacterium acnes*, grazie alla presenza dell' $\alpha$ -pinene [274]. Questo composto naturale rappresenta quindi una buona fonte per trattare l'acne, ma mancano studi in letteratura: ve ne è uno solo che ha studiato l'associazione dell'olio essenziale di mirto con quello di origano e con la tretinoina, dimostra la sua efficacia nel trattamento dell'acne volgare [280]. Esistono due diversi tipi di estratto fogliare di mirto: uno etanolic (Mirtacina ®) che contiene anche mirtucommuloni, prodotti da un fungo endofita del mirto, ed un estratto lipofilo (Mirtacina ® New Generation) più concentrato. In particolare, il primo presenta attività antinfiammatoria ed antibatterica e riesce a disgregare i biofilm di *Cutibacterium acnes*

impedendo anche la neoformazione; il secondo si può utilizzare per contrastare la resistenza batterica, se aggiunto a clindamicina o eritromicina.

## OLIO ESSENZIALE D'ORIGANO

L'olio essenziale d'origano (*Origanum vulgare*) è usato da tempo per trattare varie malattie, tra cui l'acne ed il photoaging [274]. Questo estratto naturale contiene diversi monoterpeni (carvacrolo, timolo,  $\gamma$ -terpinene, linalolo), sesquiterpeni ( $\beta$ -caryophyllene e germacrene-D) e  $p$ -cimene [274][281]. Questo componente naturale presenta attività antibatterica [274][282], antinfiammatoria [274][282] (figura 10) e favorisce la cicatrizzazione [274][283]. In particolare, l'effetto antibatterico si esplica attraverso il sequestro di lipidi dalla membrana cellulare creando dei pori che permettono la fuoriuscita del materiale cellulare ed è dovuto al carvacrolo ed al timolo [284]. D'altra parte, l'effetto antinfiammatorio si verifica per inibizione del rilascio di citochine, della ciclossigenasi di tipo 2, della chemiotassi dei macrofagi e dei monociti, delle metallo-proteinasi della matrice e della produzione di specie reattive dell'ossigeno ed è dovuto al carvacrolo [284][285][286][287]. L'olio essenziale d'origano si è dimostrato più efficace rispetto agli antibiotici tradizionali ed alla tretinoina [282][288].

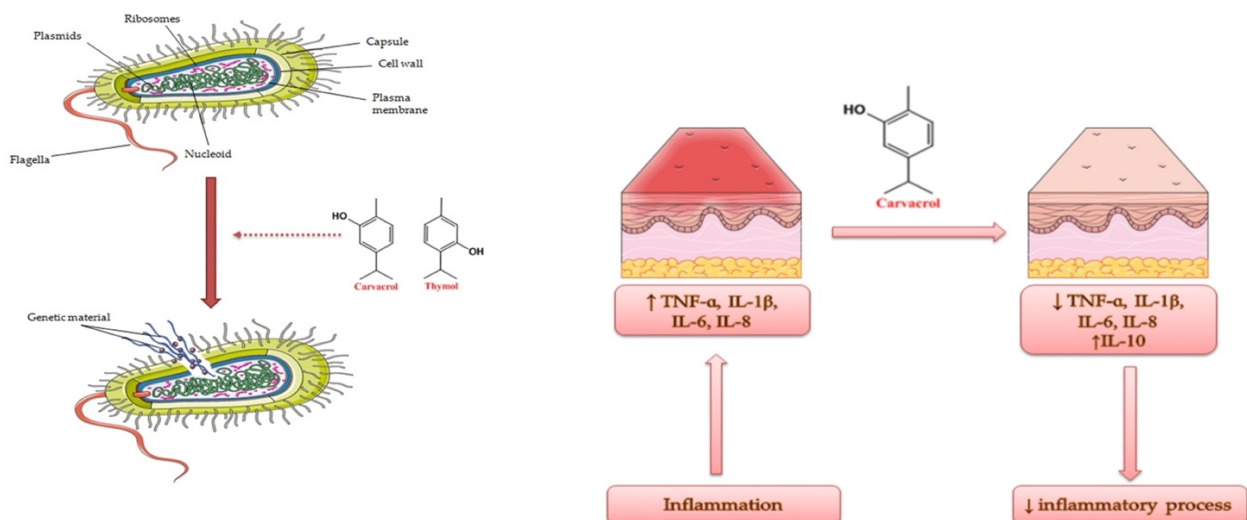


Fig.10: Effetto antibatterico-antinfiammatorio dell'olio essenziale d'origano [284]

## **OLIO ESSENZIALE DI LIMONE**

L'olio essenziale di limone (*Citrus limon*) viene usato in dermatologia per trattare varie malattie cutanee come l'acne e la rosacea <sup>[274]</sup>. Questo estratto è ricco in monoterpeni (D-limonene,  $\beta$ -pinene,  $\gamma$ -terpinene) e presenta attività antibatterica ed antinfiammatoria, funzioni associate al limonene <sup>[274][289][290][291][292]</sup>.

## **OLIO ESSENZIALE DI BARDANA**

L'olio essenziale di bardana (*Arctium lappa*), estratto principalmente dalle radici della pianta, è un medicinale usato da tempo in Oriente per trattare varie patologie compresa l'acne vulgaris. Questo estratto contiene metaboliti secondari, prodotti dalla pianta per difendersi dagli erbivori e dai microrganismi patogeni, costituiti da lignani (arctina, arctigenina, lappaoli); acidi polifenolici (caffeico, clorogenico); peptidi antimicrobici; flavonoidi; terpeni; fitosteroli e composti solforati o nitrici <sup>[293]</sup>. L'olio essenziale presenta sia attività antibatterica che antinfiammatoria, funzioni che lo rendono utile nel trattamento dell'acne <sup>[294]</sup>. L'effetto antinfiammatorio si esplica attraverso l'inibizione del rilascio di citochine e della ciclossigenasi di tipo 2, azioni ricoperte dall'arctigenina; mentre l'effetto antibatterico è legato ad un'azione battericida e batteriostatica ad opera dell'acido caffeico, dell'acido clorogenico e dei peptidi antimicrobici <sup>[295][296]</sup>. In particolare, i peptidi sfruttano la loro carica positiva per alterare il potenziale di membrana e quindi anche la sua permeabilità portando alla rottura della membrana stessa e quindi alla morte del batterio <sup>[296]</sup>.

## **OLIO ESSENZIALE DI TIMO**

L'olio essenziale di timo (*Thymus vulgaris*) contiene diversi componenti come timolo,  $\rho$ -cimene, 1,8-cineolo,  $\gamma$ -terpinene e carvacrolo <sup>[274]</sup>. È utile nel trattamento dell'acne in quanto presenta attività antibatterica ed antinfiammatoria. L'effetto antibatterico,



dovuto alla presenza dei fenoli e dei terpenoidi, si esplica attraverso l'alterazione della membrana plasmatica batterica con fuoriuscita del materiale intracellulare e quindi azione battericida; ma anche attraverso l'inibizione della formazione di biofilm [297]. D'altra parte, l'effetto antinfiammatorio è dovuto alla presenza del carvacrolo che riduce la chemiotassi, la segnalazione del fattore nucleare kappa B ed il rilascio di citochine [297][298].

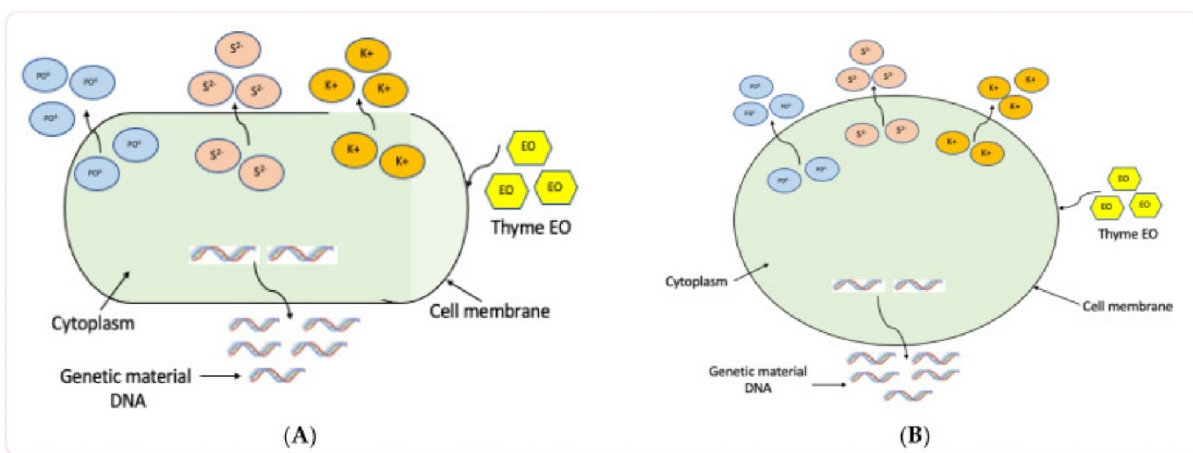


Fig. 11: **Meccanismo d'azione dell'olio essenziale di timo versus Cutibacterium acnes**: il composto colpisce la membrana cellulare batterica causando la fuoriuscita di materiale citoplasmatico e genetico oltre alla perdita di ioni intracellulari [297].

## OLIO ESSENZIALE DI ROSMARINO

L'olio essenziale di rosmarino (*Rosmarinus officinalis*) contiene principalmente carnosolo, acido carnosico e rosmarinico [299]. È utile nel trattamento dell'acne per le sue attività antibatterica e antinfiammatoria [299]. In particolare, inibisce il rilascio dell'interleuchina-8 e del fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  grazie all'acido rosmarinico; mentre inibisce il rilascio dell'interleuchina-1 $\beta$  grazie al carnosolo e all'acido carnosico [299]. D'altra parte, l'effetto antibatterico si esplica attraverso l'alterazione della struttura batterica con fuoriuscita di materiale intracellulare e quindi

morte del batterio stesso <sup>[300][301]</sup>. A livello clinico, uno studio ha dimostrato che l'applicazione di un gel contenente olio essenziale di rosmarino ha ridotto papule, pustole e lesioni totali in modo significativamente maggiore rispetto ad un gel con clindamicina e perossido di benzoile.

## **OLIO ESSENZIALE DI SANDALO**

L'olio di sandalo (*Santalum* spp.) è usato come agente terapeutico in molti paesi asiatici per trattare le eruzioni infiammatorie e cutanee <sup>[299]</sup>. È ricco in monoterpenoidi e sesquiterpenoidi, saponine, flavonoidi, tannini e polifenoli <sup>[302]</sup>. Presenta attività antinfiammatoria, antibatterica <sup>[299]</sup>. L'effetto antinfiammatorio si esplica attraverso l'inibizione delle ciclossigenasi e della 12-lipossigenasi bloccando il metabolismo dell'acido arachidonico, ma anche attraverso l'inibizione del rilascio di citochine comprese interleuchina-1 $\alpha$ , interleuchina-6 ed interleuchina-8 <sup>[303]</sup>. D'altra parte, l'effetto antibatterico è legato ad un'alterazione della permeabilità cellulare portando alla morte del batterio o alla riduzione della sua crescita a seconda della concentrazione <sup>[302]</sup>. Uno studio ha dimostrato che l'olio di sandalo associato all'acido salicilico (0,05%), rispetto al solo acido salicilico, è stato in grado di aumentare l'efficacia del trattamento con minori effetti collaterali in caso di acne lieve, moderata e severa <sup>[303]</sup>.

## **OLIO ESSENZIALE DI BASILICO**

L'olio essenziale di basilico (*Ocimum basilicum*), estratto dalle foglie e dai fiori, contiene flavonoidi, acidi fenolici (caffeico, rosmarinico, cicorico) con proprietà antiossidanti e antibatteriche oltre che antinfiammatorie <sup>[304]</sup>. In particolare, altera la permeabilità e la fluidità della membrana batterica di *Cutibacterium acnes* agevolando anche l'ingresso di altre sostanze antimicrobiche; inibisce la chemiotassi ed il rilascio di citochine proinfiammatorie (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$ ) inattivando la lipossigenasi; sequestra i radicali liberi <sup>[304]</sup>.

## **ESTRATTO DI *Mahonia aquifolium***

L'estratto di *Mahonia aquifolium* è usato da tempo nella medicina orientale per trattare eruzioni o rash cutanei con presenza di pustole [305]. Questo rimedio naturale contiene due alcaloidi principali, la berberina e la jatrorrizina, responsabile delle attività antibatterica, antilipogenica ed antinfiammatoria [305]. L'effetto antinfiammatorio è legato all'inibizione del rilascio di citochine come il fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  ed interleuchina-6; mentre l'effetto antilipogenico si verifica per down-regulation del fattore di trascrizione dell'elemento regolatore dello sterolo e del recettore attivato da proliferatori perossisomiali di tipo- $\gamma$  [306][307]. Infine, l'effetto antibatterico è dovuto alla berberina che si intercala al DNA bloccando la replicazione e la trascrizione oltre ad alterare la parete cellulare [308].

## **ESTRATTO D'ULIVO**

L'olio essenziale d'ulivo, ricavato dalle foglie, può rivelarsi un buon trattamento per l'acne in quanto antinfiammatorio ed antibatterico [309]. Questo estratto contiene un'alta concentrazione di composti fenoli oltre ai tannini, flavonoidi e terpenoidi [309]. L'effetto antinfiammatorio, dovuto alla presenza dei composti fenolici, si esplica attraverso l'inibizione del rilascio di citochine dai monociti, di interleuchina-1 $\beta$  ed interleuchina-6 ed inibisce la ciclossigenasi di tipo-2 [309].

## **ESTRATTO DI AMAMELIDE**

L'utilizzo degli estratti idroalcolici delle foglie e della corteccia di *Hamamelis virginiana* viene utilizzato per trattare disordini cutanei come approvato dalla European Medicine Agency [310]. L'estratto idroalcolico al 30-60% contiene tannini e protoantocianidine, le quali sono responsabili dell'effetto antinfiammatorio ed antiossidante [310]. Infatti, l'estratto inibisce la produzione di specie reattive

dell'ossigeno nei cheratinociti e la segnalazione del fattore nucleare kappa B impedendo così il rilascio di citochine come il fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$ , l'interleuchina-6 e l'interleuchina-8 [310].

### **ESTRATTO DI MANGOSTANO**

L'estratto di *Garcinia mangostana* è da sempre utilizzato nella medicina tradizionale thailandese per trattare infezioni cutanee ed eczema [311]. Questo derivato contiene tannini, flavonoidi, acido gallico e xantoni come  $\alpha$ -mangostina [312]. Quest'ultima è la principale responsabile dell'effetto antinfiammatorio, antiossidante ed antibatterico. In particolare, inibisce il rilascio di citochine e la produzione di specie reattive dell'ossigeno [311][312][313]; inoltre, presenta attività battericida contro *Cutibacterium acnes* [311][314]. L'estratto è stato formulato sottoforma di cerotto transdermico in idrogel che si è dimostrato piuttosto efficace nel trattamento dell'*acne vulgaris* [311].

### **ESTRATTO DI MELA VERDE**

La mela verde, il frutto del melo (*Malus domestica*), è considerato un ottimo alimento in quanto ricco di nutrienti come vitamine, antiossidanti, flavonoidi, fibre ed ultimamente viene anche incorporato nei cosmetici sottoforma di estratto derivante dalla buccia [315]. Quest'ultimo contiene flavonoidi, responsabili del sequestro dei radicali liberi e dell'inibizione della produzione di specie reattive dell'ossigeno [315]. Di questi flavonoidi, l'isoquercitrina presenta anche azione antinfiammatoria. Infatti, è in grado di ridurre il rilascio di citochine (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-6, fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$ ) inibendo la ciclossigenasi di tipo 2 e la segnalazione del fattore nucleare kappa B [315].

## CANNABIDILOLO

Il cannabidiolo, estratto dalla *Cannabis sativa*, è un fitocannabinoide che presenta un'azione antinfiammatoria; perciò, potrebbe essere utile nel trattamento dell'acne <sup>[316]</sup>. In particolare, inibisce il rilascio di citochine infiammatorie come interleuchina-1, interleuchina-6, interleuchina-8 e fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  sia attivando il recettore dei cannabinoidi di tipo 2 espresso dai cheratinociti sia inattivando la segnalazione del fattore nucleare kappa B e delle proteinchinasi attivate dal mitogeno <sup>[316]</sup>. In virtù di queste azioni terapeutiche, stanno entrando in commercio cosmetici a base di cannabis proprio per il trattamento dell'acne <sup>[316]</sup>.

## EPIGALLOCATECHINA-3-GALLATO

L'epigallocatechina-3-gallato è un polifenolo presente nel tè verde che può risultare un trattamento antiacne efficace agendo su più fattori in quanto riduce la lipogenesi sebacea e la proliferazione ghiandolare oltre a contrastare l'infiammazione <sup>[317]</sup>. In particolare, inibisce la lipogenesi e la proliferazione inattivando il recettore per il fattore di crescita insulino simile di tipo 1 ed anche la segnalazione proteinchinasi-B/bersaglio della rapamicina dei mammiferi <sup>[317]</sup>. D'altra parte, l'azione antinfiammatoria si esplica inibendo il rilascio di citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-1 $\alpha$ , l'interleuchina-6, l'interleuchina -8 ed il fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  <sup>[317]</sup>. A livello cosmetico è presente come emulsione al 3% per ridurre la seborrea oppure come lozione al 2% per trattare l'acne lieve e moderata <sup>[317]</sup>.

## RESVERATROLO

Il resveratrolo è un 3,4,5-triidrossistilbene largamente presente nell'uva, nel gelso, nelle arachidi, nel vino ed in altri cibi <sup>[318]</sup>. Presenta attività antinfiammatoria inibendo il rilascio di citochine (interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-6, interleuchina-8 e fattore di

necrosi tumorale di tipo  $\alpha$ ), la segnalazione del fattore nucleare kappa B e quella delle proteinchinasi attivate dal mitogeno oltre ad inibire le ciclossigenasi <sup>[318]</sup>. Presenta anche azione antibatterica verso *Cutibacterium acnes* inibendo la formazione di biofilm e con azione batteriostatica o battericida a seconda della concentrazione <sup>[319]</sup>. Infatti, risulta batteriostatico sino a 50-75  $\mu\text{g/ml}$  poi battericida per un periodo prolungato <sup>[319]</sup>. Il resveratrolo agisce alterando progressivamente la struttura della membrana cellulare batterica portando ad edema intra-membranoso e perdita di strutture e materiale intracellulare con conseguente morte del batterio dopo diversi <sup>[319]</sup>.

## SILIMARINA E SILICRISTINA

La silimarina e la silicristina sono due flavolignani, contenuti nel seme del cardo mariano (*Silybum marianum*) che presentano una forte attività antinfiammatoria se assunte per via orale, come dimostrato da uno studio condotto su pazienti con acne lieve e moderato <sup>[320]</sup>. In particolare, agiscono come radical scavengers e riducono il rilascio di citochine infiammatorie come interleuchina-1 $\beta$ , interleuchina-2, fattore di necrosi tumorale di tipo  $\alpha$  ed interferone- $\gamma$  <sup>[320][321]</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che la silimarina, da sola o associata ad altri antiossidanti, era in grado di ridurre i livelli sebacei di interleuchina-8 oltre alla chemiotassi dei neutrofili e di aumentare i livelli di glutatione che risultano ridotti nei pazienti con acne <sup>[320][321][322]</sup>. Tutto ciò si traduce in una riduzione delle lesioni acneiche migliorando la gravità della patologia <sup>[323]</sup>. In un altro studio, è stato anche dimostrato che la silimarina, sottoforma di siero, presentava azione comedolitica riducendo l'accumulo di cheratine a livello infundibolare <sup>[324][325]</sup>. Un recente studio ha confrontato l'effetto della silimarina orale rispetto alla doxiciclina dimostrando che la silimarina presentava efficacia comparabile alla doxiciclina seppur leggermente inferiore; mentre la loro combinazione aumentava l'efficacia dell'intero trattamento <sup>[320]</sup>. Un altro aspetto di questo composto, che lo rende utile per la terapia dell'acne, è la capacità di ridurre la secrezione sebacea. Infatti, uno studio ha dimostrato l'efficacia della silimarina, sottoforma di gel (Comedoclastin<sup>TM</sup>), nel ridurre

la sebogenesi ed il numero di lesioni in pazienti con acne comedonico-papulosa di tipo lieve-moderato <sup>[326][327][328]</sup>. Due studi hanno anche dimostrato l'efficacia dell'estratto fruttifero di cardo mariano come terapia di mantenimento <sup>[329][330]</sup>.

## NUOVE FRONTIERE NEI TRATTAMENTI TOPICI

Vi è molta ricerca nell'ambito dei principi attivi naturali per trattare l'acne senza dover ricorrere a farmaci di sintesi; purtroppo, si è ancora agli inizi, ma ci sono alcune novità che associano il farmaco al principio attivo naturale come il dispositivo medico Braderm Kurac ® e il cosmetico Farmaka Okne cream. Il dispositivo contiene benzoilperossido al 4%, retinolo puro allo 0,05%, retinolo palmitato allo 0,5%, acido mandelico all'1%, zinco solfato ed acido glicirretico. In particolare, l'acido glicirretico presenta effetto antibatterico, antinfiammatorio ed antiseborroico. In particolare, impedisce il rilascio di citochine inattivando le ciclossigenasi e la segnalazione del fattore nucleare kappa B; inoltre, riduce la secrezione sebacea <sup>[331]</sup>. Il dispositivo si è dimostrato efficace nel ridurre sia lesioni infiammatorie (papule, pustole) che non infiammatorie (comedoni), ma anche nel migliorare l'idratazione cutanea e l'iperseborrea, senza effetti collaterali significativi (es. lieve eritema) <sup>[332]</sup>. La crema, prodotta dalla ditta Farmaka, contiene componenti naturali o di derivazione naturale ovvero squalano, escina, estratto di *Krameria tiandra*, phytocream 2000, lecitina <sup>[333]</sup>. Lo squalano presenta azione idratante, lenitiva, protettiva ed emolliente; l'escina, estratta dall'ippocastano, migliora l'elasticità e l'idratazione cutanea; l'estratto, ottenuto dalle radici della pianta nota come Ratania del Perù, presenta un'azione astringente ed infiammatoria oltre che lenitiva e calmante; il phytocream 2000 è un emolliente biologico che riduce la secrezione sebacea; la lecitina, estratta dai semi della soia, presenta un'azione levigante ed opacizzante <sup>[333]</sup>. Farmaka Okne cream è una preparazione a pH 4, indicata per acne lieve e moderata. I suoi effetti principali includono l'inibizione della crescita e del metabolismo di *Cutibacterium acnes* (con efficacia simile al perossido di benzoile al 5%); il ripristino ed il mantenimento del

mantello acido cutaneo, della funzionalità di barriera e dell'equilibrio idrolipidico della cute; il controllo della secrezione sebacea. Nel complesso riduce tutte le lesioni acneiche e quindi la gravità della patologia [334].

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'acne è una patologia multifattoriale ed il target sarebbe trovare un farmaco che possa contrastare tutti i fattori patogenetici cioè l'ipersecrezione sebacea, l'infiammazione, l'iperandrogenismo e la colonizzazione di *Cutibacterium acnes*. Ovviamente, non è semplice e spesso si deve ricorrere a terapie combinate che vengono comunque valutate in base alla gravità della patologia o delle lesioni. Esistono infatti delle linee guida americane, che considerano la tipologia delle lesioni, per decidere il trattamento da intraprendere sia convenzionale che non convenzionale (figura 12/a, 12/b).

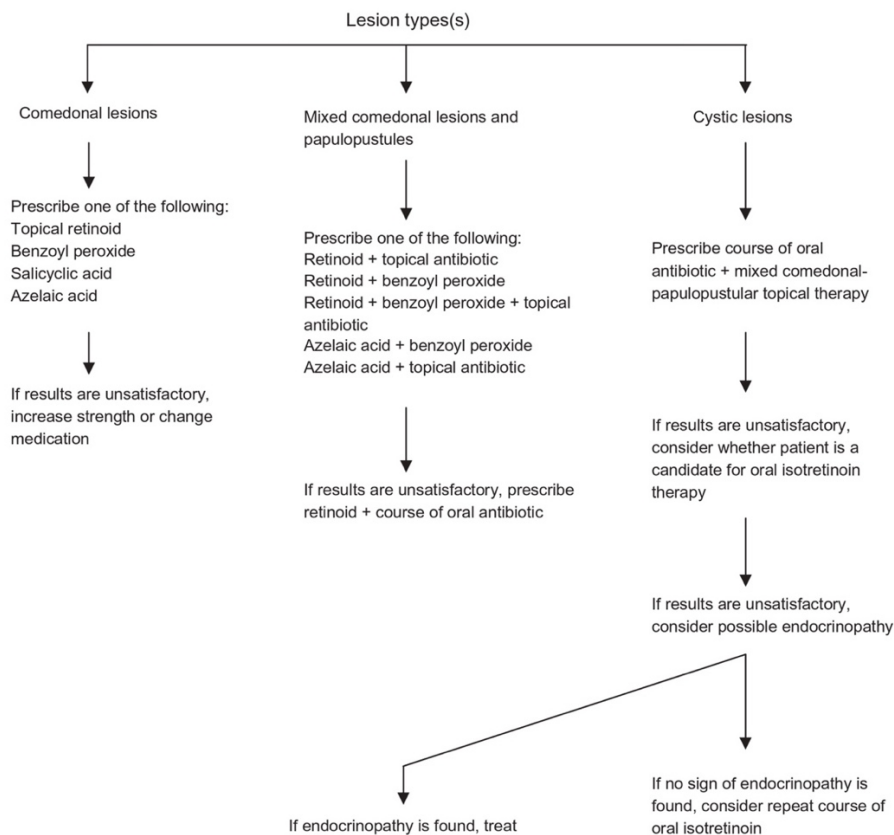


Fig.12/a: Linee guida americana per il trattamento dell'acne vulgaris sulla base della tipologia di lesioni [343]



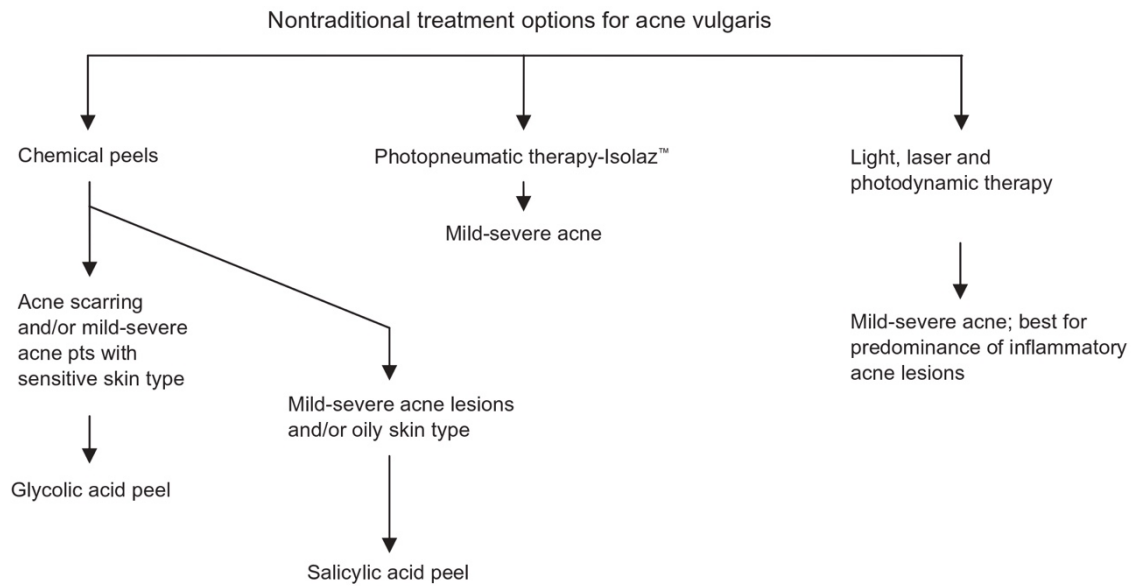


Fig. 12/b: **Linee guida americane per il trattamento non convenzionale dell'acne vulgaris sulla base della sua gravità** <sup>[343]</sup>

D'altra parte, secondo le linee guida europee <sup>[344]</sup>, sono consigliati determinati trattamenti in funzione della gravità dell'acne ed in particolare:

- **acne comedonale:** terapia topica con retinoidi associati a benzoil-perossido ed acido azelaico
- **acne papulo-pustolare lieve e moderata:** terapia topica a dosi fisse con adapalene e benzoil-perossido oppure con clindamicina e benzoil-perossido; si può ricorrere anche ad acido azelaico, terapia con clindamicina e tretinoina a dosi fisse oppure antibiotici sistemici associati all'adapalene, terapia fotodinamica con luce blu o zinco per via orale

- **acne papulo-pustolare severa ed acne nodulare lieve-moderata:** terapia orale con isotretinoina; terapia con antibiotici per via sistemica associati ad adapalene, benzoil-perossido, acido azelaico; per le donne, è raccomandata anche la terapia con antiandrogeni associati ad antibiotici sia orali che topici oppure con altri trattamenti topici
- **acne nodulare-conglobata severa:** terapia orale con isotretinoina; per le donne è anche consigliata la terapia con antiandrogeni associati ad antibiotico sistemico ed altro trattamento locale oppure antiandrogeni associati ad un trattamento topico
- **mantenimento post-terapia antiacne:** per l'acne comedonale lieve-moderato è raccomandato il trattamento con acido azelaico o retinoidi tipici come anche per l'acne papulo-pustolare lieve e moderato; per l'acne papulo-pustolare moderata e severa, ma anche per l'acne nodulare-conglobata severa è raccomandato il trattamento con adapalene e benzoil-perossido a dosi fisse oppure solo acido azelaico o benzoil-perossido

Tutti i trattamenti sopra elencati presentano vantaggi e svantaggi. Ad esempio, l'isotretinoina per via orale, il cui utilizzo è raccomandato in caso di acne grave nodulo-cistica, è teratogena perciò, bisognerà informare ed istruire il paziente. Anche gli stessi antibiotici sono efficaci, ma con la diffusione della resistenza batterica si rischia una progressiva perdita d'efficacia. Infatti, spesso gli antibiotici vengono associati al perossido di benzoile proprio per ridurre questo fenomeno oppure vengono associati fra di loro (es. clindamicina con eritromicina) in modo da ridurre il dosaggio. Un altro problema è rappresentato dal lunghissimo sviluppo che richiede un farmaco prima dell'immissione in commercio ed è proprio per questo che ultimamente vi è una grande ricerca sui rimedi naturali che sono conosciuti da tantissimo tempo dalle medicine tradizionali come quella orientale ed africana. Ci sono diversi principi attivi vegetali,

che sono risultati efficaci contro l'infiammazione acneica in vitro, potrebbero fornire delle nuove prospettive di trattamento come la terchebulina, estratta dalla *Terminalia laxiflora*, oppure i triterpenoidi (es. Kuguacina), estratti dalla *Momordica charantia*. Molti altri vegetali sono risultati efficaci contro *Cutibacterium acnes* e quindi fornirebbero un'altra prospettiva di ricerca contro l'*acne vulgaris* come la belladonna agrodolce (*Solanum dulcamara*), approvata dalla commissione tedesca per il trattamento topico dell'acne, oppure la lenticchia d'acqua (*Lemna minor*) utilizzata per lo stesso scopo in Cina. Questa ricerca di rimedi naturali è sostenuta anche dalla richiesta dei pazienti, indirizzati sempre di più verso i rimedi erboristici perché considerati con minori effetti collaterali e quindi più tollerabili. Un altro aspetto importante è anche l'associazione dei trattamenti estetici alla terapia farmacologica, specialmente a quella orale (antibiotici ed isotretinoina). Infatti, si ricorre spesso a pulizie del viso più specifiche come i peeling con gli acidi della frutta oppure la terapia laser o il microneedling per trattare le cicatrici e le macchie, ma soprattutto per agevolare la guarigione. In conclusione, la panoramica sui trattamenti antiacne comprende molte possibilità da saper associare in modo opportuno e la ricerca continua a fare passi avanti, specialmente nella ricerca di prodotti naturali, e questo è molto importante perché l'*acne vulgaris* interessa un'elevata percentuale di individui e causa notevoli disagi, soprattutto a livello psicologico, perché altera l'aspetto esteriore che rappresenta il "primo biglietto da visita" nel relazionarsi con altre persone ed al mondo oggi sta diventando molto più importante delle altre caratteristiche personali.

## BIBLIOGRAFIA

1. **“The influence of genetics and environmental factors in the pathogenesis of acne: a twin study of acne in women”** V Bataille, H Snieder, A J MacGregor, P Sasieni, T D Spector  
PMID: 12485434 DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19621.x
2. **“Prevalenza, gravità e fattori di rischio di gravità dell'acne negli alunni delle scuole superiori: uno studio basato sulla comunità”** S Zahra Ghodsi, Helmut Orawa , Christos C Zoubulis  
PMID: 19282841 DOI: 10.1038/jid.2009.47
3. **“Heredity: a prognostic factor for acne”** F Ballanger, P Baudry, J M N'Guyen, A Khammari, B Dréno  
PMID: 16484821 DOI: 10.1159/000090655
4. **“L'epidemiologia dell'acne adolescenziale nel nord-est della Cina”** B Wei, YPang , HZhu , LQu , T. Xiao , HC Wei , HDChen , CD Lui  
PMID: 20337811 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03590.x
5. **“Can sebum reduction predict acne outcome?”** Janiczek-Dolphin N, Cook J, Thiboutot D et al., Br J Dermatol 2010; 163: 683–688.
6. **“Facial sebum affects the development of acne, especially the distribution of inflammatory acne”** C W Choi 1, J W Choi, K C Park, S W Youn  
PMID: 22176122 DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04384.x

7. **“Effetto diluitivo dell'aumentata attività delle ghiandole sebacee sulla proporzione di acido linoleico negli esteri della cera sebacea e nelle acilceramidi epidermiche”** IO Stewart, MO Grahek, LS Cambier, P.W. Wertz, DT Downing  
PMID: 2946783 DOI: 10.1111/1523-1747.ep12456856
8. **“Metabolic fate and selective utilization of major fatty acids in human sebaceous gland”** Apostolos Pappas 1, Michael Anthonavage, Joel S Gordon  
PMID: 11851890 DOI: 10.1046/j.0022-202x.2001.01612.x
9. **“PLIN2, the major perilipin regulated during sebocyte differentiation, controls sebaceous lipid accumulation in vitro and sebaceous gland size in vivo”**  
Maik Dahlhoff 1, Emanuela Camera, Mauro Picardo, Christos C Zouboulis, Lawrence Chan, Benny Hung-Junn Chang, Marlon R Schneider  
PMID: 23688400 PMCID: PMC3998206 DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.05.016
10. **“Corticotropin-releasing hormone: an autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes”** Christos C Zouboulis, Holger Seltmann, Naoki Hiroi, WenChieh Chen, Maggie Young, Marina Oeff, Werner A Scherbaum, Constantin E Orfanos, Samuel M McCann, Stefan R Bornstein  
PMID: 12011471 PMCID: PMC124543 DOI: 10.1073/pnas.102180999
11. **“Involvement of the corticotropin-releasing hormone system in the pathogenesis of acne vulgaris”** R Ganceviciene, V Graziene, S Fimmel, C. Zouboulis  
PMID: 19077080 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08959.x
12. **“Melanocortin-5 receptor: a marker of human sebocyte differentiation”** Li Zhang 1, Wen-Hwa Li, Michael Anthonavage, Magdalena Eisinger  
PMID: 16309786 DOI: 10.1016/j.peptides.2005.05.030

13. **“Beta-endorphin modulates lipogenesis in human sebocytes (Abstract)”** M. Bohm, Z. Li, Marica Ottaviani, Mauro Picardo, Ch. C. Zouboulis, Sonja Stander, Thomas Luger DOI:10.1111/j.0906-6705.2004.0212cq.x
14. **“Inflammation and Extracellular Matrix Degradation Mediated by Activated Transcription Factors Nuclear Factor- $\kappa$ B and Activator Protein-1 in Inflammatory Acne Lesions in Vivo”** Sewon Kang, Soyun Cho, Jin Ho Chung, Craig Hammerberg, Gary J. Fisher, John J. Voorhees  
PMID: 15920154 PMCID: PMC1602424 DOI: 10.1016/s0002-9440(10)62479-0
15. **“Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B<sub>4</sub> and prostaglandin E<sub>2</sub> are active in sebaceous glands”** Theodosios Alestas, Ruta Ganceviciene, Sabine Fimmel, Karin Müller-Decker, Christos C Zouboulis  
PMID: 16388388 DOI: 10.1007/s00109-005-0715-8
16. **“Activation of platelet-activating factor receptor in SZ95 sebocytes results in inflammatory cytokine and prostaglandin E<sub>2</sub> production”** Qiwei Zhang 1, Holger Seltmann, Christos C Zouboulis, Jeffrey B Travers  
PMID: 16984258 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2006.00458.x
17. **“Corticotropin-releasing hormone skin signaling is receptor-mediated and is predominant in the sebaceous glands”** K Krause, A Schnitger, S Fimmel, E Glass, C. Zouboulis PMID: 17326013 DOI: 10.1055/s-2007-961811
18. **“Alpha-melanocyte-stimulating hormone modulates activation of NF-kappa B and AP-1 and secretion of interleukin-8 in human dermal fibroblasts”** M Böhm, U Schulte, H Kalden, T A Luger  
PMID: 10816661 DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb08685.x

19. **“Increased in situ expression of melanocortin-1 receptor in sebaceous glands of lesional skin of patients with acne vulgaris”** Ruta Ganceviciene, Vida

Graziene, Markus Böhm, Christos C Zouboulis

PMID: 17576233 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00565.x

20. **“Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: a possible role in acne vulgaris”** Monica Ottaviani,

Theodosia Alestas, Enrica Flori, Arianna Mastrofrancesco, Christos C Zouboulis,

Mauro Picardo PMID: 16778793 DOI: 10.1038/sj.jid.5700434

21. **“Oxidants and anti-oxidants status in acne vulgaris patients with varying severity”** Hani A Al-Shobaili PMID: 24795060

22. **“Propionibacterium acnes phylotypes and acne severity: an observational prospective study”** C. Paugam, S. Corvec, M. Saint-Jean, M. Le Moigne, A.

Khammari, A. Boisrobert, J.M. Nguyen, A. Gaultier, B. Dréno

PMID: 28295699 DOI: 10.1111/jdv.14206

23. **“An expanded multilocus sequence typing scheme for propionibacterium acnes: investigation of 'pathogenic', 'commensal' and antibiotic resistant strains”**

Andrew McDowell 1, Emma Barnard, István Nagy, Anna Gao, Shuta Tomida,

Huiying Li, Anne Eady, Jonathan Cove, Carl E Nord, Sheila Patrick

PMID: 22859988 PMCID: PMC3408437 DOI: 10.1371/journal.pone.0041480

24. **“A comparative study of Cutibacterium (Propionibacterium) acnes clones from acne patients and healthy controls”** H B Lomholt, C F P Scholz, H

Brüggemann, H Tettelin, M Kilian

PMID: 28434779 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.04.006

25. **“Pan-genome and comparative genome analyses of propionibacterium acnes reveal its genomic diversity in the healthy and diseased human skin microbiome”** Shuta Tomida, Lin Nguyen, Bor-Han Chiu, Jared Liu, Erica Sodergren, George M Weinstock, Huiying Li  
PMID: 23631911 PMCID: PMC3663185 DOI: 10.1128/mBio.00003-13
26. **“Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis”** Teruaki Nakatsuji, Tiffany H Chen, Saisindhu Narala, Kimberly A Chun, Aimee M Two, Tong Yun, Faiza Shafiq, Paul F Kotol, Amina Bouslimani, Alexey V Melnik, Haythem Latif, Ji-Nu Kim, Alexandre Lockhart, Keli Artis, Gloria David, Patricia Taylor, Joanne Streib, Pieter C Dorrestein, Alex Grier, Steven R Gill, Karsten Zengler, Tissa R Hata, Donald Y M Leung, Richard L Gallo  
PMID: 28228596 PMCID: PMC5600545 DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4680
27. **“Staphylococcus epidermidis in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of Propionibacterium acnes: implications of probiotics in acne vulgaris”** Yanhan Wang, Sherwin Kuo, Muya Shu, Jinghua Yu, Stephen Huang, Ashley Dai, Aimee Two, Richard L Gallo, Chun-Ming Huang  
PMID: 24265031 PMCID: PMC3888247 DOI: 10.1007/s00253-013-5394-8
28. **“The increasing importance of the gut microbiome in acne vulgaris”**  
Ruqaiyyah Siddiqui, Zinb Makhlof, Naveed Ahmed Khan  
PMID: 35711021 DOI: 10.1007/s12223-022-00982-5
29. **“The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne”** Brigitte Dréno, Marie Ange Dagnelie, Amir Khammari, Stéphane Corvec  
PMID: 32910436 PMCID: PMC7584556 DOI: 10.1007/s40257-020-00531-1



30. **“Patients with Acne Vulgaris Have a Distinct Gut Microbiota in Comparison with Healthy Controls”** Yongqiong Deng, Hong Wang, Jiyuan Zhou, Yunzhou Mou, Guiqiang Wang, Xia Xiong PMID: 29756631 DOI: 10.2340/00015555-2968
31. **“Gut microbiota alterations in moderate to severe acne vulgaris patients”** Hui-Min Yan, Hui-Juan Zhao, Du-Yi Guo, Pei-Qiu Zhu, Chun-Lei Zhang, Wei Jiang PMID: 30101990 DOI: 10.1111/1346-8138.14586
32. **“Analysis of gut microbiome in patients with acne vulgaris”** Hitosugi N (2017) DOI: 10.4172/2155-9554-C1-066
33. **“The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis”** Iman Salem, Amy Ramser, Nancy Isham and Mahmoud A. Ghannoum PMCID: PMC6048199 PMID: 30042740 DOI: 10.3389/fmicb.2018.01459
34. **“Targeting the gut-skin axis-Probiotics as new tools for skin disorder management?”** Magdolna Szántó, Anikó Dózsa, Dóra Antal, Kornélia Szabó, Lajos Kemény, Péter Bai PMID: 31386766 DOI: 10.1111/exd.14016
35. **“Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review”** Young Bok Lee, Eun Jung Byun, Hei Sung Kim PMID: 31284694 PMCID: PMC6678709 DOI: 10.3390/jcm8070987
36. **“The effect on the skin of emotional and nervous states: theoretical and practical consideration of a gastro-intestinal mechanism”** John H. Stokes, Donald M. Pillsbury DOI: 10.1001/archderm.1930.01440180008002

37. **“Gender-Specific Differences in Gut Microbiota Composition Associated with Microbial Metabolites for Patients with Acne Vulgaris”** Yukun Huang, Lu Liu, Linna Chen, Lin Zhou, Xia Xiong, Yongqiong Deng  
PMID: 34858004 PMCID: PMC8577912 DOI: 10.5021/ad.2021.33.6.531
38. **“The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer”** Petra Louis, Georgina L Hold, Harry J Flint PMID: 25198138 DOI: 10.1038/nrmicro3344
39. **“Secretome of Intestinal Bacilli: A Natural Guard against Pathologies”** Olga N Ilinskaya, Vera V Ulyanova, Dina R Yarullina, Ilgiz G Gataullin  
PMID: 28919884 PMCID: PMC5586196 DOI: 10.3389/fmicb.2017.01666
40. **“A study comparing the clinical and hormonal profile of late onset and persistent acne in adult females”** Kabir Sardana, Prekshi Bansal, Lokesh K Sharma, Umesh C Garga, Gauri Vats PMID: 31898819 DOI: 10.1111/ijd.14748
41. **“Androgen excess in cystic acne”** S P Marynick, Z H Chakmakjian, D L McCaffree, J H Herndon Jr PMID: 6220224 DOI: 10.1056/NEJM198304283081701
42. **“Androgen receptor in hirsutism and acne”** J B Schmidt, J Spona, J Huber  
PMID: 2950033 DOI: 10.1159/000298915
43. **“The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity”**  
J Imperato-McGinley 1, T Gautier, L Q Cai, B Yee, J Epstein, P Pochi  
PMID: 8381804 DOI: 10.1210/jcem.76.2.8381804

44. **“Activity of the type 1 5 alpha-reductase exhibits regional differences in isolated sebaceous glands and whole skin”** D Thiboutot 1, G Harris, V Iles, G Cimis, K Gilliland, S Hagari PMID: 7636302 DOI: 10.1111/1523-1747.ep12317162
45. **“Mechanisms of androgen induction of sebocyte differentiation”** R L Rosenfield, D Deplewski, A Kentsis, N Ciletti  
PMID: 9557223 DOI: 10.1159/000017864
46. **“Elevated free testosterone concentration in men and women with acne vulgaris”** D Lawrence, M Shaw, M Katz  
PMID: 2943538 DOI: 10.1111/j.1365-2230.1986.tb00458.x
47. **“The relationship of lipid profile and menstrual cycle with acne vulgaris”**  
Megha Kataria Arora 1, Shashi Seth, Surabhi Dayal  
PMID: 20880492 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2010.09.010
48. **“Topical therapy for acne”** J Russell PMID: 10670502
49. **“Acne: hormonal concepts and therapy”** Diane Thiboutot  
PMID: 15556729 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.010
50. **“17 $\beta$ -estradiol inhibits the production of interferon-induced protein of 10 kDa by human keratinocytes”** Naoko Kanda, Shinichi Watanabe PMID: 12603854  
DOI: 10.1046/j.1523-1747.2003.12066.x
51. **“Estrogen and inflammation: hormone generous action spreads to the brain”**  
E. Vegeto, P. Ciana, A. Maggi PMID: 11920150 DOI: 10.1038/sj.mp.4001007

52. **“Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology”**

Naoko Kanda, Shinichi Watanabe

PMID: 15795118 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2004.10.011

53. **“Modulation of IL-6 production during the menstrual cycle in vivo and in vitro”**

L Konecna 1, M S Yan, L E Miller, J Schölmerich, W Falk, R H Straub

PMID: 10729217 DOI: 10.1006/brbi.1999.0570

54. **“Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human**

**keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory**

**cytokines”** Michio Shibata, Masako Katsuyama, Tomoko Onodera, Ritsuko Ehama,

Junichi Hosoi, Hachiro Tagami PMID: 18704103 DOI: 10.1038/jid.2008.237

55. **“Differential regulation of Toll-like receptor and CD14 pathways by**

**retinoids and corticosteroids in human sebocytes”** Marina K Oeff, Holger

Seltmann, Naoki Hiroi, Aristotelis Nastos, Evgenia Makrantonaki, Stefan R

Bornstein, Christos C Zouboulis PMID: 17033190 DOI: 10.1159/000095056

56. **“Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients**

**with acne”** S. Vora, A. Ovhal, H. Jerajani, N. Nair, A. Chakraborty

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08764.x

57. **“Role of insulin, insulin-like growth factor-1, hyperglycaemic food and milk**

**consumption in the pathogenesis of acne vulgaris”** Bodo C Melnik, Gerd Schmitz

PMID: 19709092 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00924.x

58. **“Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion count in adult women”** Mark Cappel, David Mauger, Diane Thiboutot  
PMID: 15781674 DOI: 10.1001/archderm.141.3.333
59. **“Androgen induction of steroid 5 alpha-reductase may be mediated via insulin-like growth factor-I”** R Horton, V Pasupuletti, I Antonipillai  
PMID: 8344190 DOI: 10.1210/endo.133.2.8344190
60. **“Insulin-like growth factor 1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor”** WuQiang Fan, Toshihiko Yanase, Hidetaka Morinaga, Taijiro Okabe, Masatoshi Nomura, Hiroaki Daitoku, Akiyoshi Fukamizu, Shigeaki Kato, Ryoichi Takayanagi, Hajime Nawata  
PMID: 17202144 DOI: 10.1074/jbc.M610447200
61. **“Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients”** B R Hughes, C Morris, W J Cunliffe, I M Leigh  
PMID: 8746337
62. **“IGF-1 induces SREBP-1 expression and lipogenesis in SEB-1 sebocytes via activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt pathway”** Terry M Smith, Kathryn Gilliland, Gary A Clawson, Diane Thiboutot  
PMID: 17989724 PMCID: PMC2902866 DOI: 10.1038/sj.jid.5701155
63. **“Effect of the glycemic index of carbohydrates on Acne vulgaris”** Rebecca C Reynolds, Stephen Lee, James Y J Choi, Fiona S Atkinson, Karola S Stockmann, Peter Petocz, Jennie C Brand-Miller

64. **“Epidermal homeostasis: the role of the growth hormone and insulin-like growth factor systems”** Stephanie R Edmondson, Susan P Thumiger, George A Werther, Christopher J Wraight PMID: 14671001 DOI: 10.1210/er.2002-0021
65. **“FoxO1 - the key for the pathogenesis and therapy of acne?”** Bodo C Melnik PMID: 20151947 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2010.07344.x
66. **“Genome-wide association study identifies three novel susceptibility loci for severe Acne vulgaris”** Alexander A Navarini, Michael A Simpson, Michael Weale, Jo Knight, Isabelle Carlavan, Pascale Reiniche, David A Burden, Alison Layton, Veronique Bataille, Michael Allen, Robert Pleass, Andrew Pink, Daniel Creamer, John English, Stephanie Munn, Shernaz Walton; Acne Genetic Study Group; Carolyn Willis, Sophie Déret, Johannes J Voegel, Tim Spector, Catherine H Smith, Richard C Trembath, Jonathan N Barker PMID: 24927181 DOI: 10.1038/ncomms5020
67. **“Sox9 facilitates proliferation, differentiation and lipogenesis in primary cultured human sebocytes”** Ge Shi, Ting-Ting Wang, Juan-Hua Quan, Shi-Jie Li, Man-Feng Zhang, Pei-Yu Liao, Yi-Ming Fan  
PMID: 27771230 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2016.10.005
68. **“The constellation of dietary factors in adolescent acne: a semantic connectivity map approach”** E Grossi, S Cazzaniga, S Crotti, L Naldi, A Di Landro, V Ingordo, F Cusano, L Atzori, F Tripodi Cutrì, M L Musumeci, E Pezzarossa, V Bettoli, M Caproni, A Bonci; GISED Acne Study Group  
PMID: 25438834 DOI: 10.1111/jdv.12878
69. **“Milk is not just food but most likely a genetic transfection system activating mTORC1 signaling for postnatal growth”** Bodo C Melnik, Swen Malte John, Gerd Schmitz PMID: 23883112 PMCID: PMC3725179 DOI: 10.1186/1475-2891-12-103

70. **“Bovine milk exosomes contain microRNA and mRNA and are taken up by human macrophages”** Hirohisa Izumi, Muneya Tsuda, Yohei Sato, Nobuyoshi Kosaka, Takahiro Ochiya, Hiroshi Iwamoto, Kazuyoshi Namba, Yasuhiro Takeda  
PMID: 25726110 DOI: 10.3168/jds.2014-9076
71. **“Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update”** Bodo C Melnik  
PMID: 26203267 PMCID: PMC4507494 DOI: 10.2147/CCID.S69135
72. **“Acne: the role of medical nutrition therapy”** Jennifer Burris, William Rietkerk, Kathleen Woolf  
PMID: 23438493 DOI: 10.1016/j.jand.2012.11.016
73. **“The influence of dietary patterns on acne vulgaris in Koreans”** Jae Yoon Jung, Mi Young Yoon, Seong Uk Min, Jong Soo Hong, Yu Sung Choi, Dae Hun Suh  
PMID: 20822969 DOI: 10.1684/ejd.2010.1053
74. **“High glycemic load diet, milk and ice cream consumption are related to acne vulgaris in Malaysian young adults: a case control study”** Noor Hasnani Ismail, Zahara Abdul Manaf, Noor Zalmy Azizan  
PMID: 22898209 PMCID: PMC3470941 DOI: 10.1186/1471-5945-12-13
75. **“Diet and acne update: carbohydrates emerge as the main culprit”** Shereen N Mahmood, Whitney P Bowe  
PMID: 24719062
76. **“Clinical and histological effect of a low glycaemic load diet in treatment of acne vulgaris in Korean patients: a randomized, controlled trial”** Hyuck Hoon Kwon, Ji Young Yoon, Jong Soo Hong, Jae Yoon Jung, Mi Sun Park, Dae Hun Suh  
PMID: 22678562 DOI: 10.2340/00015555-1346

77. **“The effect of a low glycemic load diet on acne vulgaris and the fatty acid composition of skin surface triglycerides”** Robyn N Smith, Anna Braue, George A Varigos, Neil J Mann PMID: 18178063 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2007.11.005
78. **“MicroRNA 21 is a homeostatic regulator of macrophage polarization and prevents prostaglandin E2-mediated M2 generation”** Zhuo Wang, Stephanie Brandt, Alexandra Medeiros, Soujuan Wang, Hao Wu, Alexander Dent, C Henrique Serezani  
PMID: 25706647 PMCID: PMC4338261 DOI: 10.1371/journal.pone.0115855
79. **“MicroRNA-21 promotes Th17 differentiation and mediates experimental autoimmune encephalomyelitis”** Gopal Murugaiyan, Andre Pires da Cunha, Amrendra K Ajay, Nicole Joller, Lucien P Garo, Sowmiya Kumaradevan, Nir Yosef, Vishal S Vaidya, Howard L Weiner  
PMID: 25642768 PMCID: PMC4362225 DOI: 10.1172/JCI74347
80. **“Relationships of self-reported dietary factors and perceived acne severity in a cohort of New York young adults”** Jennifer Burris, William Rietkerk, Kathleen Woolf PMID: 24412232 DOI: 10.1016/j.jand.2013.11.010
81. **“Inflammasome-mediated secretion of IL-1 $\beta$  in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids”** Ryan G Snodgrass, Shurong Huang, Il-Whan Choi, John C Rutledge, Daniel H Hwang  
PMID: 24043885 PMCID: PMC3825708 DOI: 10.4049/jimmunol.1300298



82. **“IL-1 $\beta$  drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo”** Magdalena Kistowska, Samuel Gehrke, Dragana Jankovic, Katrin Kerl, Antonia Fettelschoss, Laurence Feldmeyer, Gabriele Fenini, Antonios Kolios, Alexander Navarini, Ruta Ganceviciene, Jürgen Schaubert, Emmanuel Contassot, Lars E French PMID: 24157462 DOI: 10.1038/jid.2013.438
83. **“IL-17/Th17 pathway is activated in acne lesions”** Hanna-Leena Kelh  l  , Riitta Palatsi, Nanna Fyhrquist, Sari Lehtim  ki, Juha P V  yrynen, Matti Kallioinen, Minna E Kubin, Dario Greco, Kaisa Tasanen, Harri Alenius, Beatrice Bertino, Isabelle Carlavan, Bruno Mehul, Sophie D  ret, Pascale Reiniche, Philippe Martel, Carine Marty, Ulrike Blume-Peytavi, Johannes J Voegel, Antti Lauerma PMID: 25153527 PMCID: PMC4143215 DOI: 10.1371/journal.pone.0105238
84. **“Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis”** Yuji Katsuta 1, Toshii Iida, Shinji Inomata, Mitsuhiro Denda PMID: 15854043 DOI: 10.1111/j.0022-202X.2005.23682.x
85. **“Unsaturated fatty acids prevent activation of NLRP3 inflammasome in human monocytes/macrophages”** Laurent L'homme, Nathalie Esser, Laura Riva, Andr   Scheen, Nicolas Paquot, Jacques Piette, Sylvie Legrand-Poels PMID: 24006511 PMCID: PMC3793604 DOI: 10.1194/jlr.M037861
86. **“Fatty acids are novel nutrient factors to regulate mTORC1 lysosomal localization and apoptosis in podocytes”** Mako Yasuda, Yuki Tanaka, Shinji Kume, Yoshikata Morita, Masami Chin-Kanasaki, Hisazumi Araki, Keiji Isshiki, Shin-ichi Araki, Daisuke Koya, Masakazu Haneda, Atsunori Kashiwagi, Hiroshi Maegawa, Takashi Uzu PMID: 24726883 DOI: 10.1016/j.bbdis.2014.04.001

87. **“MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF-kappaB proinflammatory responses”** Brett Verstak, Kamalpreet Nagpal, Stephen P Bottomley, Douglas T Golenbock, Paul J Hertzog, Ashley Mansell  
PMID: 19592497 PMCID: PMC2782013 DOI: 10.1074/jbc.M109.023044
88. **“Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases”** Anamaria Balić, Domagoj Vlašić, Kristina Žužul, Branka Marinović, Zrinka Bukvić Mokos  
PMID: 31979308 PMCID: PMC7037798 DOI: 10.3390/ijms21030741
89. **“Acne vulgaris, mental health and omega-3 fatty acids: a report of cases”** Mark G Rubin, Katherine Kim, Alan C Logan  
PMID: 18851733 PMCID: PMC2577647 DOI: 10.1186/1476-511X-7-36
90. **“Effects of fish oil supplementation on inflammatory acne”** Golandam Khayef, Julia Young, Bonny Burns-Whitmore, Thomas Spalding  
PMID: 23206895 PMCID: PMC3543297 DOI: 10.1186/1476-511X-11-165
91. **“Effect of dietary supplementation with omega-3 fatty acid and gamma-linolenic acid on acne vulgaris: a randomised, double-blind, controlled trial”** Jae Yoon Jung, Hyuck Hoon Kwon, Jong Soo Hong, Ji Young Yoon, Mi Sun Park, Mi Young Jang, Dae Hun Suh
92. **“The effect of evening primrose oil for the prevention of xerotic cheilitis in acne patients being treated with isotretinoin: a pilot study”** Kui Young Park, Eun Jung Ko, In Su Kim, Kapsok Li, Beom Joon Kim, Seong Jun Seo, Myeung Nam Kim, Chang Kwun Hong  
PMID: 25473222 PMCID: PMC4252667 DOI: 10.5021/ad.2014.26.6.706

93. **“Dietary conjugated linoleic acids alter serum IGF-I and IGF binding protein concentrations and reduce bone formation in rats fed (n-6) or (n-3) fatty acids”** Y Li, M F Seifert, D M Ney, M Grahn, A L Grant, K G Allen, B A Watkins  
PMID: 10404015 DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.7.1153
94. **“The effect of dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on the synthesis of interleukin-1 and tumor necrosis factor by mononuclear cells”** S Endres, R Ghorbani, V E Kelley, K Georgilis, G Lonnemann, J W van der Meer, J G Cannon, T S Rogers, M S Klempner, P C Weber, et al.  
PMID: 2783477 DOI: 10.1056/NEJM198902023200501
95. **“New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment”** Ichiro Kurokawa, F William Danby, Qiang Ju, Xiuli Wang, Leihong Flora Xiang, Longqing Xia, Wenchieh Chen, István Nagy, Mauro Picardo, Dae Hun Suh, Ruta Ganceviciene, Silke Schagen, Fragkiski Tsatsou, Christos C Zouboulis  
PMID: 19555434 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x
96. **“Gamma-linolenic acid, Dihommo-gamma linolenic, Eicosanoids and Inflammatory Processes”** Susan Sergeant, Elaheh Rahbar, Floyd H Chilton  
PMID: 27083549 PMCID: PMC4975646 DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.020
97. **“Does the plasma level of vitamins A and E affect acne condition?”** Z El-Akawi, N Abdel-Latif, K Abdul-Razzak  
PMID: 16681594 DOI: 10.1111/j.1365-2230.2006.02106.x
98. **“Oral vitamin A in acne vulgaris. Preliminary report”** A M Kligman, O H Mills Jr, J J Leyden, P R Gross, H B Allen, R I Rudolph  
PMID: 6453848 DOI: 10.1111/j.1365-4362.1981.tb04338.x

99. **“Vitamins as hormones”** J Reichrath, B Lehmann, C Carlberg, J Varani, C Zouboulis PMID: 17326003 DOI: 10.1055/s-2007-958715
100. **“Optimal dosage in peroral therapy of acne with vitamin A palmitate”** K W Kalkoff, R Bickhardt PMID: 6407
101. **“Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols”** P Di Mascio, M E Murphy, H Sies PMID: 1985387
102. **“Antiandrogenic activity of Riboflavin 5'-phosphate (FMN) in 22Rv1 and LNCaP human prostate cancer cell lines”** Yun-Ho Choi, Jaeyoon Kim, Jae Young Shin, Nae-Gyu Kang, Sanghwa Lee  
PMID: 34998793 DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174743
103. **“Role of Vitamins in Skin Health: a Systematic Review”** Annunziata Dattola, Martina Silvestri, Luigi Bennardo, Maria Passante, Elisabetta Scali, Cataldo Patruno, Steven Paul Nisticò
104. **“Nicotinamide preferentially protects glycolysis in dermal fibroblasts under oxidative stress conditions”** H A Rovito, J E Oblong  
PMID: 23786616 DOI: 10.1111/bjd.12365
105. **“The effect of 2% niacinamide on facial sebum production”** Zoe Diana Draelos, Akira Matsubara, Kenneth Smiles  
PMID: 16766489 DOI: 10.1080/14764170600717704
106. **“Nicotinic acid/niacinamide and the skin”** W Gehring PMID: 17147561 DOI: 10.1111/j.1473-2130.2004.00115.x

107. **“Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris”** Effat Khodaeiani, Rohollah Fadaei Fouladi, Mehdi Amirnia, Majid Saeidi, Elham Razagh Karimi PMID: 23786503 DOI: 10.1111/ijd.12002
108. **“Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris”** A R Shalita, J G Smith, L C Parish, M S Sofman, D K Chalker PMID: 7657446 DOI: 10.1111/j.1365-4362.1995.tb04449.x
109. **“Double-blind clinical assessment of the efficacy of a 4% nicotinamide gel (Exfoliac® NC Gel) versus a 4% erythromycin gel in the treatment of moderate acne with a predominant inflammatory component”** Y. Weltert, S. Chartier, C. Gibaud, Stephanie Courau, P. Pechenart, A. Sirvent, F. Girard
110. **“Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris”** Pinar Ozuguz, Seval Dogruk Kacar, Ozlem Ekiz, Zennure Takci, Ilknur Balta, Göknur Kalkan  
PMID: 23826827 DOI: 10.3109/15569527.2013.808656
111. **“Expression of Inflammatory Biomarkers from Cultured Sebocytes was Influenced by Treatment with Vitamin D”** Weon Ju Lee, Yoon Hyuk Choi, Mi Yeung Sohn, Seok-Jong Lee, Do Won Kim  
PMID: 23919024 PMCID: PMC3726901 DOI: 10.4103/0019-5154.113959
112. **“Vitamin D Levels in Patients with and without Acne and Its Relation to Acne Severity: A Case-Control Study”** Ghadah Alhetheli, Ahmed Ibrahim Abd Elneam, Adel Alsenaid, Mohammed Al-Dhubaibi  
PMID: 33116739 PMCID: PMC7549021 DOI: 10.2147/CCID.S271500

113. **“Evaluation of serum vitamins A and E and zinc levels according to the severity of acne vulgaris”** Pinar Ozuguz, Seval Dogruk Kacar, Ozlem Ekiz, Zennure Takci, Ilknur Balta, Göknur Kalkan  
PMID: 23826827 DOI: 10.3109/15569527.2013.808656
114. **“Serum zinc in acne vulgaris”** M Amer, M R Bahgat, Z Tosson, M Y Abdel Mowla, K Amer PMID: 6217164 DOI: 10.1111/j.1365-4362.1982.tb03188.x
115. **“Serum zinc and retinol-binding protein in acne”** G Michaëlsson, A Vahlquist, L Juhlin PMID: 139912 DOI: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb06138.x
116. **“Effects of oral zinc and vitamin A in acne”** G Michaëlsson, L Juhlin, A Vahlquist PMID: 137693 DOI: 10.1001/archderm.1977.01640010033003
117. **“A double-blind study of the effect of zinc and oxytetracycline in acne vulgaris”** G Michaëlsson, L Juhlin, K Ljunghall  
PMID: 145237 DOI: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb14136.x
118. **“Low doses of zinc gluconate for inflammatory acne”** B Dreno, P Amblard, P Agache, S Sirot, P Litoux PMID: 2575335
119. **“Comparison of oral treatment with zinc sulphate and placebo in acne vulgaris”** L Hillström, L Pettersson, L Hellbe, A Kjellin, C G Leczinsky, C Nordwall  
PMID: 146511 DOI: 10.1111/j.1365-2133.1977.tb14277.x
120. **“Oral zinc sulphate therapy in acne vulgaris: a double-blind trial”** K C Verma, A S Saini, S K Dhamija PMID: 6163281 DOI: 10.2340/0001555560337340

121. **“Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris”** B Dreno, D Moyse, M Alirezai, P Amblard, N Auffret, C Beylot, I Bodokh, M Chivot, F Daniel, P Humbert, J Meynadier, F Poli; Acne Research and Study Group  
PMID: 11586012 DOI: 10.1159/000051728
122. **“Oral zinc therapy of acne. Absorption and clinical effect”** L Orris, A R Shalita, D Sibulkin, S J London, E H Gans PMID: 150813
123. **“Zinc sulfate in acne vulgaris”** V M Weimar, S C Puhl, W H Smith, J E tenBroeke PMID: 153730
124. **“Efficacy and Tolerability of Topical Nicotinamide Plus Antibacterial Adhesive Agents and Zinc-Pyrrolidone Carboxylic Acid Versus Placebo as an Adjuvant Treatment for Moderate Acne Vulgaris in Indonesia: A Multicenter, Double-blind, Randomized, Controlled Trial”** Irma Bernadette S Sitohang, Yulia Farida Yahya, Rointan Simanungkalit, Dwi Retno Adi Winarni, Asnawi Madjid  
PMID: 32983333 PMCID: PMC7492018
125. **“Effective over-the-counter acne treatments”** Whitney P Bowe, Alan R Shalita PMID: 18786494 DOI: 10.1016/j.sder.2008.07.004
126. **“Chocolate consumption modulates cytokine production in healthy individuals”** Stejara A Netea, Sam A Janssen, Martin Jaeger, Trees Jansen, Liesbeth Jacobs, Gosia Miller-Tomaszewska, Theo S Plantinga, Mihai G Netea, Leo A B Joosten PMID: 23465690 DOI: 10.1016/j.cyto.2013.02.003
127. **“The diet and acne”** W H Kaufman PMID: 6220675

128. **“Low-fat high-fiber diet decreased serum and urine androgens in men”**

Christina Wang, Don H Catlin, Borislav Starcevic, David Heber, Christie Ambler, Nancy Berman, Geraldine Lucas, Andrew Leung, Kathy Schramm, Paul W N Lee, Laura Hull, Ronald S Swerdloff PMID: 15741266 DOI: 10.1210/jc.2004-1530

129. **“A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial”** Robyn N Smith, Neil J Mann, Anna Braue, Henna Mäkeläinen, George A Varigos

130. **“Dietary fat, fiber, and acne vulgaris”** Alan C Logan

PMID: 18021854 DOI: 10.1016/j.jaad.2007.06.046

131. **“Acne treatment review and future perspectives”** Noreen Mohsin, Loren E

Hernandez, Mackenzie R Martin, Ashley Vander Does, Keyvan Nouri

PMID: 35841269 DOI: 10.1111/dth.15719

132. **“Topical clindamycin therapy for acne vulgaris. A cooperative clinical**

**study”** L E Becker, P R Bergstresser, D A Whiting, W E Clendenning, R L Dobson,

W P Jordan, E Abell, L A LeZotte, P E Pochi, J L Shupack, R B Sigafos, R B

Stoughton, J Voorhees PMID: 6455095

133. **“Topical acne drugs: review of clinical properties, systemic exposure, and safety”** Arash Akhavan, Susan Bershad

PMID: 12814337 DOI: 10.2165/00128071-200304070-00004

134. **“A comparison of clindamycin 1% solution versus clindamycin 1% gel in the treatment of acne vulgaris”** F Parker

PMID: 2952611 DOI: 10.1111/j.1365-4362.1987.tb00542.x



135. **“A comparison of Cleocin T 1 percent solution and Cleocin T 1 percent lotion in the treatment of acne vulgaris”** R W Goltz, G M Coryell, J R Schnieders, G L Neidert PMID: 2932307
136. **“Erythromycin 2 percent gel in the treatment of acne vulgaris”** P E Pochi, F K Bagatell, C N Ellis, R B Stoughton, C G Whitmore, G D Saatjian, J Sefton PMID: 2964344
137. **“Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study”** E L Jones, A F Crumley PMID: 6457568
138. **“The efficacy of a topical preparation containing erythromycin in the treatment of acne”** M Puschmann, J Meyer-Rohn PMID: 6212272 DOI: 10.1159/000250113
139. **“Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A phase 3 study”** Tooraj Joseph Raoof, Deirdre Hooper, Angela Moore, Martin Zaiac, Tory Sullivan, Leon Kircik, Edward Lain, Jasmina Jankicevic, Iain Stuart PMID: 31163231 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.078
140. **“A novel topical minocycline foam for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris: Results of 2 randomized, double-blind, phase 3 studies”** Linda Stein Gold, Sunil Dhawan, Jonathan Weiss, Zoe Diana Draelos, Herman Ellman, Iain A Stuart PMID: 30165171 DOI: 10.1016/j.jaad.2018.08.020
141. **“Topical Minocycline Foam 4%: A Review in Acne Vulgaris”** Julia Paik PMID: 32468355 DOI: 10.1007/s40257-020-00523-1

142. **“Open-label Extension Study Evaluating Long-term Safety and Efficacy of FMX101 4% Minocycline Foam for Moderate-to-Severe Acne Vulgaris”**

Linda Stein Gold, Sunil Dhawan, Jonathan Weiss, Zoe Diana Draelos, Herman Ellman, Iain Stuart PMID: 32038744 PMCID: PMC6937142

143. **“Dapsone 5% gel: a review of its efficacy and safety in the treatment of acne vulgaris”** Mira Stotland, Alan R Shalita, Robert F Kissling PMID: 19489655 DOI:

10.2165/00128071-200910040-00002

144. **“Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris”** Zoe D Draelos, Eric Carter, J Michael

Maloney, Boni Elewski, Yves Poulin, Charles Lynde, Steven Garrett; United States/Canada Dapsone Gel Study Group

PMID: 17208334 DOI: 10.1016/j.jaad.2006.10.005

145. **“Dapsone 7.5% Gel: A Review in Acne Vulgaris”** Zaina T Al-Salama, Emma D Deeks PMID: 28005194 DOI: 10.1007/s40257-016-0242-0

146. **“The efficacy and tolerability of dapsone 5% gel in female vs male patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable”** Emil

Tanghetti, Julie C Harper, Michael G Oefelein PMID: 23377510

147. **“A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris”** E H Tschen, H I Katz, T M Jones, E W Monroe, S J Kraus, M A

Connolly, S F Levy PMID: 11236229

148. **“An update on the management of acne vulgaris”** Jonette Keri, Michael Shiman PMID: 21436973 PMCID: PMC3047935 DOI: 10.2147/ccid.s3630

149. **“Penetration of benzoyl peroxide in the skin”** S Seubert, A Seubert, H Ippen  
PMID: 6480347

150. **“Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review”** Gina A Taylor, Alan R Shalita  
PMID: 15301572 DOI: 10.2165/00128071-200405040-00005

151. **“Clindamycin/benzoyl peroxide gel: a review of its use in the management of acne”** Gregory T Warner, Greg L Plücker  
PMID: 12069641 DOI: 10.2165/00128071-200203050-00007

152. **“Clindamycin/benzoyl peroxide gel (BenzaClin): a review of its use in the management of acne”** Kate McKeage, Gillian M Keating  
PMID: 18429651 DOI: 10.2165/00128071-200809030-00010

153. **“The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product”** J Leyden, J G Hickman, M T Jarratt, D M Stewart, S F Levy  
PMID: 11281433 DOI: 10.1177/120347540100500109

154. **“Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris”** J Leyden, R S Berger, F E Dunlap, C N Ellis, M A Connolly, S F Levy  
PMID: 11702619 DOI: 10.2165/00128071-200102010-00006

155. **“The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria”** E A Eady, R A Bojar, C E Jones, J H Cove, K T Holland, W J Cunliffe PMID: 8745894
156. **“The efficacy and safety of a combination benzoyl peroxide/clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide alone and a benzoyl peroxide/erythromycin combination product”.** J Leyden, J G Hickman, M T Jarratt, D M Stewart, S F Levy  
PMID: 11281433 DOI: 10.1177/120347540100500109
157. **“The use of sulfur in dermatology”** Aditya K Gupta, Karyn Nicol  
PMID: 15303787
158. **“A Benzoyl Peroxide-Sulfur Cream for Acne Vulgaris”** William E. Pace  
PMID: 14328040 PMCID: PMC1928665
159. **“Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion”** D L Breneman, M C Ariano  
PMID: 8505165 DOI: 10.1111/j.1365-4362.1993.tb01476.x
160. **“Benzoyl peroxide and sulfur: foundation for acne management”** R D Wilkinson, J E Adam, J Murray, G E Craig PMID: 4223133 PMCID: PMC1935555
161. **“The Use of Sodium Sulfacetamide 10%-Sulfur 5% Emollient Foam in the Treatment of Acne Vulgaris”** James Q. Del Rosso, DO, FAOCD  
PMID: 20729951 PMCID: PMC2923965
162. **“The multifunctionality of 10% sodium sulfacetamide, 5% sulfur emollient foam in the treatment of inflammatory facial dermatoses”** Zoe Diana Draelos  
PMID: 20232584

163. **“Inhibition of 5 alpha-reductase activity in human skin by zinc and azelaic acid”** D Stamatiadis, M C Bulteau-Portois, I Mowszowicz  
PMID: 3207614 DOI: 10.1111/j.1365-2133.1988.tb03474.x
164. **“Azelaic acid. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in acne and hyperpigmentary skin disorders”** A Fitton, K L Goa  
PMID: 1712709 DOI: 10.2165/00003495-199141050-00007
165. **“Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin”** A Katsambas, K Graupe, J Stratigos PMID: 2528257 DOI: 10.2340/000155551433539
166. **“Topical azelaic acid, salicylic acid, nicotinamide, sulphur, zinc and fruit acid (alpha-hydroxy acid) for acne”** Haibo Liu, Haiyan Yu, Jun Xia, Ling Liu, Guan J Liu, Hong Sang, Frank Peinemann  
PMID: 32356369 PMCID: PMC7193765 DOI: 10.1002/14651858.CD011368.pub2
167. **“Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies”** Harald P M Gollnick, Klaus Graupe, Rolf-Peter Zaumseil PMID: 16281587 DOI: 10.1046/j.1439-0353.2004.04731.x
168. **“Efficacy and safety of topical azelaic acid (20 percent cream): an overview of results from European clinical trials and experimental reports”** K Graupe, W J Cunliffe, H P Gollnick, R P Zaumseil PMID: 8654128
169. **“Combination azelaic acid therapy for acne vulgaris”** G Webster

PMID: 10898830 DOI: 10.1067/mjd.2000.108318

170. **“Acido salicilico”** [https://it.wikipedia.org/wiki/Acido\\_salicilico](https://it.wikipedia.org/wiki/Acido_salicilico)

171. **“Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes”** Jin Lu, Tianxin Cong, Xiang Wen, Xiaoxue Li, Dan Du, Gu He, Xian Jiang PMID: 30972839 DOI: 10.1111/exd.13934

172. **“Applications of hydroxy acids: classification, mechanisms, and photoactivity”** Andrija Kornhauser, Sergio G Coelho and Vincent J Hearing  
PMCID: PMC3047947 PMID: 21437068

173. **“The use of hydroxy acids on the skin: characteristics of C8-lipo hydroxy acid”** Didier Saint-Léger, Jean-Luc Lévêque, Michèle Verschoore  
PMID: 17348998 DOI: 10.1111/j.1473-2165.2007.00296.x

174. **“Nudging acne by topical beta-lipo hydroxy acid (LHA), a new comedolytic agent”** G E Pierard, A Rougier PMID: 12120612 DOI: 10.1016/j.jaad.2003.10.079

175. **“Cortexolone 17 $\alpha$ -propionate 1% cream, a new potent antiandrogen for topical treatment of acne vulgaris. A pilot randomized, double-blind comparative study vs. placebo and tretinoin 0.05% cream”** V Trifu, G-S Tiplica, E Naumescu, L Zalupca, L Moro, G Celasco  
PMID: 21428978 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10332.x

176. **“A New Class of Topical Acne Treatment Addressing the Hormonal Pathogenesis of Acne”** John S Barbieri  
PMID: 32320045 DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0464

177. **“Efficacy and Safety of Topical Clascoterone Cream, 1%, for Treatment in Patients with Facial Acne: Two Phase 3 Randomized Clinical Trials”** Adelaide Hebert, Diane Thiboutot, Linda Stein Gold, Martina Cartwright, Mara Gerloni, Enrico Fragasso, Alessandro Mazzetti  
PMID: 32320027 PMCID: PMC7177662 DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0465

178. **“Cortexolone 17 $\alpha$ -propionate (Clascoterone) Is a Novel Androgen Receptor Antagonist that Inhibits Production of Lipids and Inflammatory Cytokines from Sebocytes In Vitro”** Caridad Rosette, Frances J. Agan, Alessandro Mazzetti, Luigi Moro, Mara Gerloni PMID: 31141847

179. **“A theory for the mechanism of action of the alpha-hydroxy acids applied to the skin”** X Wang PMID: 10616036 DOI: 10.1054/mehy.1998.0788

180. **“Biological effects of glycolic acid on dermal matrix metabolism mediated by dermal fibroblasts and epidermal keratinocytes”** Yuri Okano, Yumiko Abe, Hitoshi Masaki, Uma Santhanam, Masamitsu Ichihashi, Yoko Funasaka  
PMID: 14756525 DOI: 10.1034/j.1600-0625.12.s2.9.x

181. **“Alpha-hydroxyacids and carboxylic acids”** Ruey J Yu, Eugene J Van Scott  
PMID: 17147560 DOI: 10.1111/j.1473-2130.2004.00059.x

182. **“Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin”** E F Bernstein, J Lee, D B Brown, R Yu, E Van Scott  
PMID: 11359487 DOI: 10.1046/j.1524-4725.2001.00234.x

183. **“Glycolic acid peel therapy – a current review”** Jaishree Sharad  
PMCID: PMC3875240 PMID: 24399880

184. **“Comparative study of efficacy and safety of 45% mandelic acid versus 30% salicylic acid peels in mild-to-moderate acne vulgaris”** Surabhi Dayal, Kirti Dudeja Kalra, Priyadarshini Sahu PMID: 31553119 DOI: 10.1111/jocd.13168
185. **“Chemical peels in the treatment of acne: patient selection and perspectives”** David E Castillo, Jonette E Keri  
PMID: 30038512 PMCID: PMC6053170 DOI: 10.2147/CCID.S137788
186. **“Acido citrico nei cosmetici: proprietà e benefici per la pelle”**  
<https://magazine.x115.it/tesi-antirughe/acido-citrico-cosmetici/>
187. **“Citric acid increases viable epidermal thickness and glycosaminoglycan content of sun-damaged skin”** E F Bernstein, C B Underhill, J Lakkakorpi, C M Ditre, J Uitto, R J Yu, E V Scott
188. **“Use of organic acids in acne and skin discolorations therapy”** Alicja Kapuścińska, Izabela Nowak PMID: 25811473 DOI: 10.5604/17322693.1145825
189. **“PHAs and Bionic Acids: Next Generation Hydroxy Acids”** Barbara A. Green, M. Elizabeth Briden  
<https://clinicalgate.com/phas-and-bionic-acids-next-generation-hydroxy-acids/>
190. **“Acido lattobionico: usi cosmetici benefici per la pelle”**  
<https://magazine.x115.it/x115/acido-lattobionico/>
191. **“Acido tartarico”** <https://www.my-personaltrainer.it/benessere/acido-tartarico>
192. **“Acido piruvico”** <https://www.chimicamo.org/chimica-organica/acido-piruvico/>



193. **“Acido piruvico e pulizia della pelle”** Dr. Antonio Del Sorbo Specialista in Dermatologia e venereologia <https://www.paginemediche.it/benessere/bellezza-e-salute/acido-piruvico-e-pulizia-della-pelle>

194. **“Pyruvic acid peels for the treatment of photoaging”** Ilaria Ghersetich, Benedetta Brazzini, Ketty Peris, Claudia Cotellessa, Tiziana Manunta, Torello Lotti

195. **“Long-term effect of azelaic acid peel on sebum production in acne”**

Anna Szymańska, Elzbieta Budzisz, Anna Erkiert-Polguj

PMID: 34731527 DOI: 10.1111/dth.15186

196. **“Efficacy of 30% azelaic acid peel in the nonpharmacological treatment of facial acne”** Anna Szymańska, Elzbieta Budzisz, Anna Erkiert-Polguj

PMID: 31455112 DOI: 10.1080/09546634.2019.1657222

197. **“A comparison of the effectiveness of azelaic and pyruvic acid peels in the treatment of female adult acne: a randomized controlled trial”** Karolina Chilicka,

Aleksandra M Rogowska, Renata Szyguła, Iwona Dzieńdziora-Urbińska, Jakub Taradaj

PMID: 32724156 PMCID: PMC7387545 DOI: 10.1038/s41598-020-69530-w

198. **“Jessner’s Solution”** Pearl E. Grimes

[https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-30223-9\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-30223-9_3)

199. **“Lipids are covalently attached to rigid corneocyte protein envelopes existing predominantly as beta-sheets: a solid-state nuclear magnetic resonance study”** N D Lazo, J G Meine, D T Downing

PMID: 7636316 DOI: 10.1111/1523-1747.ep12318985

200. **“Salicylic acid as a peeling agent: a comprehensive review”** Tasleem Arif  
PMCID: PMC4554394 PMID: 26347269

201. **“Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris”** Caitlin M Brumfiel, Meera H Patel, Katheryn A Bell, Michael A Cardis  
PMID: 34345173 PMCID: PMC8324978 DOI: 10.2147/TCRM.S286953

202. **“An update on the management of acne vulgaris”** Jonette Keri, Michael Shiman  
PMID: 21436973 PMCID: PMC3047935 DOI: 10.2147/ccid.s3630

203. **“From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents”** Tian-Xin Cong, Dan Hao, Xiang Wen, Xiao-Hua Li, Gu He, Xian Jiang  
PMID: 30859308 DOI: 10.1007/s00403-019-01908-x

204. **“Treatment of adult female acne: a new challenge”** B Dréno  
PMID: 26059821 DOI: 10.1111/jdv.13188

205. **“Treatment of Acne in Pregnancy”** Anna L. Chien, Ji Qi, Barbara Rainer, Dana L. Sachs and Yolanda R. Helfrich  
DOI: 10.3122/jabfm.2016.02.150165

206. **“Topical Retinoids in Acne Vulgaris: A Systematic Review”** Sree S Kolli, Danielle Pecone, Adrian Pona, Abigail Cline, Steven R Feldman  
PMID: 30674002 DOI: 10.1007/s40257-019-00423-z

207. **“Retinoid plus antimicrobial combination treatments for acne”** Ashley N Feneran, William S Kaufman, Tushar S Dabade, Steven R Feldman  
PMID: 21760743 PMCID: PMC3133504 DOI: 10.2147/CCID.S13873

208. **“Retinoid nanoparticulates: Approachable gateway for acne treatment”**

Judy Lalrengpuii, Kaisar Raza, Awanish Mishra, Rahul Shukla

DOI: 10.1016/j.hsr.2022.100042

209. **“Comparison of topical retinoids in the treatment of acne”** Dimitris

Rigopoulos, Dimitris Ioannides, Dimitris Kalogeromitros, Andreas D Katsambas

PMID: 15556727 DOI: 10.1016/j.clindermatol.2004.03.013

210. **“An ultrastructural study of the effects of topical tretinoin on**

**microcomedones”** R M Lavker, J J Leyden, E G Thorne PMID: 1283729

211. **“Safety and efficacy of Tretin-X compared with Retin-A in patients with mild-to-severe acne vulgaris”** Guy F Webster

PMID: 16687979 DOI: 10.1111/j.1540-9740.2006.05606.x

212. **“Novel Tretinoin 0.05% Lotion for the Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris in an Asian Population”** George Han, April W.

Armstrong, Seemal R. Desai, Eric Guenin PMID: 31524347

213. **“Efficacy and Tolerability of a Novel Tretinoin 0.05% Lotion for the Once-Daily Treatment of Moderate or Severe Acne Vulgaris in Adult Females”** Julie

C. Harper, Hilary Baldwin, Linda Stein Gold, Eric Guenin PMID: 31741360

214. **“Novel Tretinoin 0.05% Lotion for the Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris: Assessment of Efficacy and Safety in Patients Aged 9**

**Years and Older”** Stephen K Tyring, Leon H Kircik, David M Pariser, Eric Guenin, Varsha Bhatt, Radhakrishnan Pillai PMID: 30365589

215. **“Tretinoin 0.05% Lotion for the Once-Daily Treatment of Moderate-to-Severe Acne Vulgaris: Impact of Gender and Race on Efficacy and Safety”**  
Edward Lain, Doris Day, Julie Harper, Eric Guenin PMID: 31741356
216. **“Phase 4 study to assess tretinoin pump for the treatment of facial acne”**  
Lawrence F Eichenfield, Marge Nighland, Ana Beatris Rossi, Fran Cook-Bolden, Pearl Grimes, Richard Fried, Sharon Levy; PUMP Study Group PMID: 19137766
217. **“Clinical safety and efficacy studies of a novel formulation combining 1.2% clindamycin phosphate and 0.025% tretinoin for the treatment of acne vulgaris”**  
Joel Schlessinger, Alan Menter, Michael Gold, Craig Leonardi, Lawrence Eichenfield, R Todd Plott, James Leyden, Mitchell Wortzman; ZIANA Study Group PMID: 17668526
218. **“Efficacy and safety comparison of combination of 0.04% tretinoin microspheres plus 1% clindamycin versus their monotherapy in patients with acne vulgaris: a phase 3, randomized, double-blind study”** S Dogra, T K Sumathy, C Nayak, G Ravichandran, P P Vaidya, S Mehta, R Mittal, A Mane, S N Charugulla PMID: 32020824 DOI: 10.1080/09546634.2020.1720579
219. **“Microencapsulated Benzoyl Peroxide and Tretinoin for the Treatment of Acne Vulgaris: Results from a Phase 2 Multicenter, Double-Blind, Randomized, Vehicle-Controlled Study”** Guy F Webster, Jeffrey Sugarman, Ofra Levy-Hacham, Ofer Toledano PMID: 33397563
220. **“Review of Tretinoin-Benzoyl Peroxide in The Treatment of Acne Vulgaris”**  
Rohan Singh, Ajay Chatim, Aman Kankaria, Steven Feldman  
PMID: 36219052 DOI: 10.36849/JDD.6808

221. **“Tretinoin/benzoyl peroxide cream (Twynéo) for acne”** PMID: 35536121

222. **“New developments in acne treatment: role of combination adapalene-benzoylperoxide”** Su Youn Kim, Falk R Ochsendorf

PMID: 27757036 PMCID: PMC5055040 DOI: 10.2147/TCRM.S94062

223. **“Adapalene suppresses sebum accumulation via the inhibition of triacylglycerol biosynthesis and perilipin expression in differentiated hamster sebocytes in vitro”** Takashi Sato, Noriko Akimoto, Kimiko Kitamura, Hirokazu Kurihara, Nobukazu Hayashi, Akira Ito

PMID: 23473858 DOI: 10.1016/j.jdermsci.2013.02.003

224. **“Pharmacology and chemistry of adapalene”** B Shroot, S Michel

PMID: 9204085 DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70050-1

225. **“In vitro modulation of TLR-2, CD1d and IL-10 by adapalene on normal human skin and acne inflammatory lesions”** Isabelle Tenaud, Amir Khammari, Brigitte Dreno

PMID: 17518990 DOI: 10.1111/j.1600-0625.2007.00552.x

226. **“Topical retinoids in acne--an evidence-based overview”** Anja Thielitz,

Mohamed B Abdel-Naser, Joachim W Fluhr, Christos C Zouboulis, Harald Gollnick

PMID: 18479477 DOI: 10.1111/j.1610-0387.2008.06741.x

227. **“Retinoid therapy for acne. A comparative review”** Martine Chivot

PMID: 15675886 DOI: 10.2165/00128071-200506010-00002

228. **“A comparison of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris: A multicenter trial”** A Shalita MD, J.S Weiss MD, D.K Chalker MD, C.N Ellis MD, A Greenspan MD, H.I Katz MD, I Kantor MD, L.E Millikan MD, T Swinehart MD, L Swinyer MD, C Whitmore MD, M Baker BS, J Czernielewski MD  
DOI: 10.1016/S0190-9622(96)90443-0
229. **“Adapalene gel 0.1% for topical treatment of acne vulgaris in African patients”** W K Jacyk, P Mpofu PMID: 11845948
230. **“Efficacy and Safety of a Fixed-Dose Clindamycin Phosphate 1.2%, Benzoyl Peroxide 3.1%, and Adapalene 0.15% Gel for Moderate-to-Severe Acne: A Randomized Phase II Study of the First Triple-Combination Drug”** Linda Stein Gold, Hilary Baldwin, Leon H Kircik, Jonathan S Weiss, David M Pariser, Valerie Callender, Edward Lain, Michael Gold, Kenneth Beer, Zoe Draelos, Neil Sadick, Radhakrishnan Pillai, Varsha Bhatt, Emil A Tanghetti  
PMID: 34674160 PMCID: PMC8776677 DOI: 10.1007/s40257-021-00650-3
231. **“Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis”** B Stuart, E Maund, C Wilcox, K Sridharan, G Sivaramakrishnan, C Regas, D Newell, I Soulsby, K F Tang, A Y Finlay, H C Bucher, P Little, A M Layton, M Santer  
PMID: 33825196 DOI: 10.1111/bjd.20080
232. **“Use of tazarotene foam for the treatment of acne vulgaris”** Stamatis Gregoriou, Eleftheria Kritsotaki, Alexandros Katoulis, Dimitris Rigopoulos  
PMCID: PMC4043801 PMID: 24920932
233. **“Efficacy and Safety of Tazarotene Lotion, 0.045% in the Treatment of Truncal Acne Vulgaris”** Leon Kircik PMID: 35816073 DOI: 10.36849/JDD.6967

234. **“Efficacy and Safety of Tazarotene 0.045% Lotion in Caucasian Adults with Moderate-to-Severe Acne”** James Del Rosso, Linda Stein Gold, Stephen Tyring, Joshua Zeichner, Valerie Callender, Zoe Draelos, William Werschler, Fran Cook-Bolden, Eric Guenin PMID: 36219057 DOI: 10.36849/JDD.6834
235. **“Tazarotene 0.045% Lotion for Moderate-to-Severe Acne Patients: Pooled Phase 3 Analysis by Age and Sex”** Lawrence J Green, James Q Del Rosso, Emil A Tanghetti, Eric Guenin PMID: 34076400 DOI: 10.36849/JDD.2021.6070
236. **“Tazarotene 0.045% Lotion for Moderate-to-Severe Acne in Male and Female Participants: A Phase II Post-hoc Analysis”** Hilary E Baldwin, Lawrence J Green, Leon Kircik, Eric Pierre Guenin, Anya Loncaric, Radhakrishnan Pillai PMID: 34055190 PMCID: PMC8142831
237. **“Improvements in acne and skin oiliness with tazarotene 0.045% lotion in patients with oily skin”** Emil A Tanghetti, Joshua A Zeichner, Michael Gold, Neil Sadick, Fran E Cook-Bolden, Leon H Kircik, Linda Stein Gold, Jonathan Weiss, Stephen K Tyring, James Q Del Rosso, Eric Guenin PMID: 36382987 DOI: 10.1080/09546634.2022.2147391
238. **“Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne” Vulgaris”** Caitlin M Brumfiel, Meera H Patel, Katheryn A Bell, Michael A Cardis PMID: 34345173 PMCID: PMC8324978 DOI: 10.2147/TCRM.S286953
239. **“Trifarotene for the Treatment of Facial and Truncal Acne”** Katheryn A Bell, Caitlin M Brumfiel, Wasim Haidari, Laura Boger PMID: 32567361 DOI: 10.1177/1060028020934892

240. **“Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne”** Jerry Tan, Diane Thiboutot, Georg Popp, Melinda Gooderham, Charles Lynde, James Del Rosso, Jonathan Weiss, Ulrike Blume-Peytavi, Jolanta Weglovska, Sandra Johnson, Lawrence Parish, Dagmara Witkowska, Nestor Sanchez Colon, Alessandra Alió Saenz, Faiz Ahmad, Michael Graeber, Linda Stein Gold PMID: 30802558 DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.044
241. **“Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 µg/g cream, a first-in-class RAR-γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne”** U Blume-Peytavi, J Fowler, L Kemény, Z Draelos, F Cook-Bolden, T Dirschka, L Eichenfield, M Graeber, F Ahmad, A Alió Saenz, P Rich, E Tanghetti PMID: 31306527 PMCID: PMC7004112 DOI: 10.1111/jdv.15794
242. **“Advances in Topical Management of Adolescent Facial and Truncal Acne: A Phase 3 Pooled Analysis of Safety and Efficacy of Trifarotene 0.005% Cream”** Lawrence Eichenfield, Pearl Kwong, Stephanie Lee, Daniel Krowchuk, Krysten Arekapudi, Adelaide Hebert PMID: 35674762 DOI: 10.36849/JDD.6778
243. **“Trifarotene 0.005% Cream in the Treatment of Facial and Truncal Acne Vulgaris in Patients with Skin of Color: a Case Series”** James Q Del Rosso, Edward Lain, Jean Philippe York, Andrew Alexis  
PMID: 35994159 PMCID: PMC9464295 DOI: 10.1007/s13555-022-00788-w
244. **“Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor-γ agonist trifarotene”** J Aubert, D Piwnica, B Bertino, S Blanchet-Réthoré, I Carlavan, S Déret, B Dreno, B Gamboa, A Jomard, A P Luzy, P Mauvais, C Mounier, J Pascau, I Pelisson, T Portal, M Rivier, P Rossio, E Thoreau, E Vial, J J Voegel PMID: 29974453 DOI: 10.1111/bjd.16719



245. **“Management of Acne Vulgaris with Trifarotene”** Jerry Tan, Rajeev Chavda, Hilary Baldwin, Brigitte Dreno PMID: 36927117 DOI: 10.1177/12034754231163542
246. **“Current evidence and applications of photodynamic therapy in dermatology”** Marilyn T Wan and Jennifer Y Lin  
PMCID: PMC4038525 PMID: 24899818
247. **“Comparative Study of Photodynamic Therapy with Riboflavin-Tryptophan Gel And 13% 5-Aminolevulinic Acid In The Treatment Of Mild To Moderate Acne Vulgaris”** Suparat Wangsuwan, Jitlada Meephansan  
PMID: 31807046 PMCID: PMC6842286 DOI: 10.2147/CCID.S227737
248. **“Anti-inflammatory properties of narrow-band blue light”** Elaine Shnitkind, E Yaping, Susan Geen, Alan R Shalita, Wei-Li Lee PMID: 16865864
249. **“Photodynamic therapy for acne vulgaris: a critical review from basics to clinical practice: part II. Understanding parameters for acne treatment with photodynamic therapy”** Fernanda H Sakamoto, Luis Torezan, R Rox Anderson  
PMID: 20633797 DOI: 10.1016/j.jaad.2009.09.057
250. **“Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris”**  
W Hongcharu, C R Taylor, Y Chang, D Aghassi, K Suthamjariya, R R Anderson  
PMID: 10951234 DOI: 10.1046/j.1523-1747.2000.00046.x
251. **“Low-dose topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in the treatment of different severity of acne vulgaris”** Li Ma, Lei-Hong Xiang, Bo Yu, Rui Yin, Lei Chen, Yan Wu, Zhi-Jian Tan, Yong-Bin Liu, Hong-Qing Tian, Hui-Zhong Li, Tong Lin, Xiu-Li Wang, Yuan-Hong Li, Wei-Zheng Wang, Hui-Lan Yang, Wei Lai PMID: 24284115 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2013.06.007

252. **“Comparative study of the bactericidal effects of 5-aminolevulinic acid with blue and red light on Propionibacterium acnes”** Myoung-Soon Choi, Sook Jung Yun, Hee Ju Beom, Hyoung Ryun Park, Jee-Bum Lee  
PMID: 21352326 DOI: 10.1111/j.1346-8138.2010.01094.x
253. **“Comparative studies of porphyrin production in Propionibacterium acnes and Propionibacterium granulosum”** W L Lee, A R Shalita, M B Poh-Fitzpatrick  
PMID: 637914 PMCID: PMC222092 DOI: 10.1128/jb.133.2.811-815.1978
254. **“Chlorin e6-mediated photodynamic therapy promotes collagen production and suppresses MMPs expression via modulating AP-1 signaling in P. acnes-stimulated HaCaT cells”** A-Reum Ryu, Mi-Young Lee  
PMID: 28807774 DOI: 10.1016/j.pdpdt.2017.08.002
255. **“Management strategies for acne vulgaris”** Kristen M Whitney, Chérie M Ditre  
PMID: 21691566 PMCID: PMC3114605 DOI: 10.2147/CCID.S10817
256. **“The Use of Lasers and Light Devices in Acne Management: An Update”**  
Monica K Li, Chaocheng Liu, Jeffrey T S Hsu
257. **“Lasers and light therapy for acne vulgaris”** Sachin S Bhardwaj, Thomas E Rohrer, Kenneth Arndt  
PMID: 16092799 DOI: 10.1016/j.sder.2005.04.001
258. **“Combined 400-600nm and 800-1200nm Intense Pulsed Phototherapy of Facial Acne Vulgaris”** J. Matthew Knight  
PMID: 31741354
259. **“Light therapy in the treatment of acne vulgaris”** Monica Elman, Joseph Lebzelter  
PMID: 14756640 DOI: 10.1111/j.1524-4725.2004.30053.x

260. **“Role of the 585-nm pulsed dye laser in the treatment of acne in comparison with other topical therapeutic modalities”** Tahra M Leheta

PMID: 19391056 DOI: 10.1080/14764170902741329

261. **“Investigation of the mechanism of action of nonablative pulsed-dye laser therapy in photorejuvenation and inflammatory acne vulgaris”** E D Seaton, P E

Mouser, A Charakida, S Alam, P M Seldon, A C Chu

PMID: 16965424 DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07429.x

262. **“Prospective randomized controlled clinical and histopathological study of acne vulgaris treated with dual mode of quasi-long pulse and Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser assisted with a topically applied carbon suspension”** Jae Yoon

Jung, Jong Soo Hong, Chang Ho Ahn, Ji Young Yoon, Hyuck Hoon Kwon, Dae Hun Suh PMID: 22033354 DOI: 10.1016/j.jaad.2011.08.031

263. **“The 1450-nm diode laser for facial inflammatory acne vulgaris: dose-response and 12-month follow-up study”** Ming H Jih, Paul M Friedman, Leonard H

Goldberg, Michele Robles, Adrienne S Glaich, Arash Kimyai-Asadi

PMID: 16781297 DOI: 10.1016/j.jaad.2006.02.018

264. **“Evaluation of clinical improvement in acne scars and active acne in patients treated with the 1540-nm non-ablative fractional laser”** María José

Isarría, Paloma Cornejo, Estefanía Muñoz, Josefina Royo de la Torre, Javier Moreno Moraga PMID: 21818514

265. **“Treatment of acne with tea tree oil (melaleuca) products: a review of efficacy, tolerability and potential modes of action”** K A Hammer

PMID: 25465857 DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.10.011

266. **“A review of applications of tea tree oil in dermatology”** Nader Pazyar, Reza Yaghoobi, Nooshin Bagherani, Afshin Kazerouni  
PMID: 22998411 DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05654.x

267. **“Correlations of the components of tea tree oil with its antibacterial effects and skin irritation”** Chia-Jung Lee, Li-Wei Chen, Lih-Geeng Chen, Ting-Lin Chang, Chun-Wei Huang, Ming-Chuan Huang, Ching-Chiung Wang  
DOI: 10.1016/j.jfda.2013.05.007

268. **“Evaluation of Efficacy and Safety of Perfect Face Gel and Perfect Face Tablets in Management of Acne”** Nikku Yadav, Ajitpal Singh, Aranee Chatterjee and Sateesh Belemkar DOI: 10.4172/2155-9554.1000118

269. **“A comparative study of tea-tree oil versus benzoylperoxide in the treatment of acne”** I B Bassett, D L Pannowitz, R S Barnetson  
PMID: 2145499 DOI: 10.5694/j.1326-5377.1990.tb126150.x

270. **“The efficacy of 5% topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind placebo-controlled study”** Shahla Enshaieh, Abolfazl Jooya, Amir Hossein Siadat, Fariba Iraji  
PMID: 17314442 DOI: 10.4103/0378-6323.30646

271. **“Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations”**  
V Mazzarello, MG Donadu, M Ferrari, G Piga, D Usai, S Zanetti, and MA Sotgiu  
PMCID: PMC6298394 PMID: 30588129

272. **“Azelaic acid and Melaleuca alternifolia essential oil co-loaded vesicular carrier for combinational therapy of acne”** Alpna Bisht, Chetna Hemrajani, Navneet Upadhyay, Prakriti Nidhi, Rajan Rolta, Charul Rathore, Gaurav Gupta, Kamal Dua, Dinesh Kumar Chellappan, Kamal Dev, Anuradha Sourirajan, Alaa Aa Aljabali, Hamid A Bakshi, Poonam Negi, Murtaza M Tambuwala  
PMID: 34842461 DOI: 10.4155/tde-2021-0059

273. **“Antimicrobial and Improvement Effects of Tea Tree and Lavender Oils on Acne Lesions”** Bok Young Kim, Sujin Shin, Songho College  
<https://www.researchgate.net/publication/269338129>

274. **“Essential Oils in the Treatment of Various Types of Acne—A Review”**  
Renata Nurzyńska-Wierdak, Dominika Pietrasik, and Magdalena Walasek-Janusz  
PMCID: PMC9824697 PMID: 36616219

275. **“Natural Compounds in the Battle against Microorganisms-Linalool”**  
Wanda Mączka, Anna Duda-Madej, Małgorzata Grabarczyk, Katarzyna Wińska  
PMID: 36296521 PMCID: PMC9609897 DOI: 10.3390/molecules27206928

276. **“Studies on inhibitory effect of eucalyptus oil on sebaceous glands for the management of Acne”** D. Bhatt, A. K. Sachan  
<https://www.researchgate.net/publication/282716344>

277. **“In vitro antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory evaluation of Eucalyptus globulus essential oil”** Gamze Göger, Nursenem Karaca, Betül Büyükkılıç Altınbaşak, Betül Demirci and Fatih Demirci  
DOI: 10.37929/nveo.759607

278. **“The development of anti-acne products from Eucalyptus globulus and Psidium Guajava oil”** S. Athikomkulchai, R. Watthanachaiyingcharoen

<https://www.researchgate.net/publication/242623719>

279. **“Essential oils composition, antibacterial and antioxidant activities of hydrodistilled extract of Eucalyptus globulus fruits”** Zakia Bey-Ould Si Said, Hayate Haddadi-Guemghar, Lila Boulekbache-Makhlouf, Peggy Rigou, Hocine Remini, Abdenmour Adjaoud, Nabyla Khaled Khoudja, Khodir Madani  
DOI: 10.1016/j.indcrop.2016.05.018

280. **“Clinical Assessment of New Topical Cream Containing Two Essential Oils Combined with Tretinoin in the Treatment of Acne”** Vittorio Mazzarello, Elisabetta Gavini, Giovanna Rasso, Matthew Gavino Donadu, Donatella Usai, Gabriella Piu, Valeria Pomponi, Federica Sucato, Stefania Zanetti and Maria Antonia Montesu  
PMCID: PMC7073433 PMID: 32210603

281. **“A Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of Origanum vulgare L. Essential Oil”** Adelina Lombrea, Diana Antal, Florina Ardelean, Stefana Avram, Ioana Zinuca Pavel, Lavinia Vlaia, Ana-Maria Mut, Zorita Diaconeasa, Cristina Adriana Dehelean, Codruta Soica, Corina Danciu  
PMID: 33348921 PMCID: PMC7765853 DOI: 10.3390/ijms21249653

282. **“Origanum vulgare L. Essential Oil as a Potential Anti-Acne Topical Nanoemulsion-In Vitro and In Vivo Study”** Mohammed H Taleb, Nourtan F Abdeltawab, Rehab N Shamma, Sherein S Abdelgayed, Sarah S Mohamed, Mohamed A Farag, Mohammed A Ramadan  
PMID: 30154336 PMCID: PMC6225355 DOI: 10.3390/molecules23092164

283. **“Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model”** Xuesheng Han, Tory L Parker

PMID: 29450144 PMCID: PMC5801825 DOI: 10.1016/j.biopen.2017.02.005

284. **“An Up-To-Date Review Regarding Cutaneous Benefits of *Origanum vulgare* L. Essential Oil”** Larisa Bora, Stefana Avram, Ioana Zinuca Pavel, Delia Muntean, Sergio Liga, Valentina Buda, Daniela Gurgus, Corina Danciu

PMID: 35625193 PMCID: PMC9137521 DOI: 10.3390/antibiotics11050549

285. **“Oregano (*Origanum vulgare* L.) essential oil provides anti-inflammatory activity and facilitates wound healing in a human keratinocytes cell model”**

Rosanna Avola, Giuseppe Granata, Corrada Geraci, Edoardo Napoli, Adriana Carol Eleonora Graziano, Venera Cardile

PMID: 32679285 DOI: 10.1016/j.fct.2020.111586

286. **“Anti-inflammatory effects of carvacrol: evidence for a key role of interleukin-10”** Milena da Silva Lima, Lucindo J Quintans-Júnior, Wagno Alcântara de Santana, Carla Martins Kaneto, Milena Botelho Pereira Soares, Cristiane Flora Villarreal PMID: 23220159 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.040

287. **“Anti-inflammatory and anti-ulcer activities of carvacrol, a monoterpene present in the essential oil of oregano”** Francilene V Silva, Adriana G Guimarães, Elayne R S Silva, Benedito P Sousa-Neto, Flávia D F Machado, Lucindo J Quintans-Júnior, Daniel D R Arcanjo, Francisco A Oliveira, Rita C M Oliveira

PMID: 22892022 DOI: 10.1089/jmf.2012.0102

288. **“Clinical Assessment of New Topical Cream Containing Two Essential Oils Combined with Tretinoin in the Treatment of Acne”** Vittorio Mazzarello, Elisabetta Gavini, Giovanna Rasso, Matthew Gavino Donadu, Donatella Usai, Gabriella Piu, Valeria Pomponi, Federica Sucato, Stefania Zanetti, Maria Antonia Montesu PMID: 32210603 PMCID: PMC7073433 DOI: 10.2147/CCID.S236956

289. **“Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases”** Ané Orchard, Sandy van Vuuren PMCID: PMC5435909 PMID:28546822

290. **“GC-MS analysis and antimicrobial activity determination of Citrus medica L. var proper leaf essential oil from South Sulawesi against skin pathogen microorganism”** Aliyah, A Himawan, H Rante, Mufidah, D R Ningsih DOI: 10.1088/1757-899X/259/1/012001

291. **“Anti-Inflammatory Properties and Chemical Characterization of the Essential Oils of Four Citrus Species”** Jorge Luis Amorim, Daniel Luiz Reis Simas, Mariana Martins Gomes Pinheiro, Daniela Sales Alviano Moreno, Celuta Sales Alviano, Antonio Jorge Ribeiro da Silva, Patricia Dias Fernandes PMID: 27088973 PMCID: PMC4835072 DOI: 10.1371/journal.pone.0153643

292. **“Limonene - A Review: Biosynthetic, Ecological and Pharmacological Relevance”** Paul Erasto, Alvaro M. Viljoen <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1934578X0800300728>

293. **“Phytochemicals and Biological Activities of Burdock (Arctium lappa L.) Extracts: A Review”** Ariádine Reder Custodio de Souza, Thais Latansio de Oliveira, Pâmela Dias Fontana, Milena Carvalho Carneiro, Marcos Lúcio Corazza, Iara Jose de Messias Reason, Lorena Bavia PMID: 36198078 DOI: 10.1002/cbdv.202200615



294. **“Observational study of *Arctium lappa* in the treatment of acne vulgaris”**

Anjali Miglani, Raj K Manchanda

PMID: 24931753 DOI: 10.1016/j.homp.2013.12.002

295. **“A review of the pharmacological effects of *Arctium lappa* (burdock)”**

Yuk-Shing Chan, Long-Ni Cheng, Jian-Hong Wu, Enoch Chan, Yiu-Wa Kwan,  
Simon Ming-Yuen Lee, George Pak-Heng Leung, Peter Hoi-Fu Yu, Shun-Wan Chan

PMID: 20981575 DOI: 10.1007/s10787-010-0062-4

296. **“Anti-Acne Action of Peptides Isolated from Burdock Root-Preliminary Studies and Pilot Testing”** Malgorzata Miazga-Karska, Katarzyna Michalak,

Grazyna Ginalska

PMID: 32349230 PMCID: PMC7248785 DOI: 10.3390/molecules25092027

297. **“Antibacterial and Anti-Inflammatory Activities of *Thymus vulgaris***

**Essential Oil Nanoemulsion on Acne Vulgaris”** Farah M. Abdelhamed, Nourtan F.

Abdeltawab, Marwa T. ElRakaiby, Rehab N. Shamma, Nayera A. Moneib

PMCID: PMC9503056 PMID: 36144477

298. **“Effects of Thymol and Carvacrol, Constituents of *Thymus vulgaris* L.**

**Essential Oil, on the Inflammatory Response”** Fernanda Carolina Fachini-Queiroz,

Raquel Kummer, Camila Fernanda Estevão-Silva, Maria Dalva de Barros Carvalho,

Joice Maria Cunha, Renata Grespan, Ciomar Aparecida Bersani-Amado, Roberto

Kenji Nakamura Cuman

PMID: 22919415 PMCID: PMC3418667 DOI: 10.1155/2012/657026

299. **“The novel topical herbal gel might be an alternative treatment in patients with acne vulgaris: A randomized, double-blind controlled study”** Farid Masoud, Paria Badali, Mashkur Abdulhamid Isa, Hamideh Azimi Alamdari, Solmaz Asnaashari, Javad Shokri, Yousef Javadzadehn DOI: 10.1016/j.phyplu.2022.100232
300. **“Investigation of antibacterial activity of rosemary essential oil against Propionibacterium acnes with atomic force microscopy”** Yujie Fu, Yuangang Zu, Liyan Chen, Thomas Efferth, Huili Liang, Zhiguo Liu, Wei Liu  
PMID: 17893831 DOI: 10.1055/s-2007-981614
301. **“Antimicrobial activity of certain natural-based plant oils against the antibiotic-resistant acne bacteria”** Ahmed Esmael, Mervat G. Hassan, Mahmoud M. Amer, Soheir Abdelrahman, Ahmed M. Hamed, Hagar A. Abd-raboh, Mohamed F. Foda DOI: 10.1016/j.sjbs.2019.11.006
302. **“Comparative phytochemical analysis and antibacterial efficacy of in vitro and in vivo extracts from East Indian sandalwood tree (Santalum album L.)”**  
B B Misra, S Dey PMID: 23020220 DOI: 10.1111/lam.12005
303. **“Single-center, open-label study of a proprietary topical 0.5% salicylic acid-based treatment regimen containing sandalwood oil in adolescents and adults with mild to moderate acne”** Ronald L Moy, Corey Levenson, Jeffrey J So, James A Rock PMID: 23377508
304. **“Evaluation of in vitro anti-acne activities of Ocimum basilicum L. water extract”** Yu Zhang, Huaming He, Dexian Wang, Liya Song, Congfen He  
DOI: 10.1016/j.indcrop.2022.115205

305. **“Botanicals in dermatology: an evidence-based review”** Juliane Reuter, Irmgard Merfort, Christoph M Schempp  
PMID: 20509719 DOI: 10.2165/11533220-000000000-00000
306. **“Effect of some alkaloids, flavonoids and triterpenoids, contents of Japanese-Chinese traditional herbal medicines, on the lipogenesis of sebaceous glands”** T Seki, M Morohashi PMID: 8489776 DOI: 10.1159/000211087
307. **“Berberine reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte”** Bong-Hyuk Choi, In-Sook Ahn, Yu-Hee Kim, Ji-Won Park, So-Young Lee, Chang-Kee Hyun, Myoung-Sool Do  
PMID: 17202835 DOI: 10.1038/emm.2006.71
308. **“Antimicrobial activity of Mahonia aquifolium crude extract and its major isolated alkaloids”** Livia Slobodníková, Daniela Kost'álová, Darina Labudová, Daniela Kotulová, Viktor Kettmann  
PMID: 15476315 DOI: 10.1002/ptr.1517
309. **“Comprehensive evaluation of pharmacological properties of Olea europaea L. for Cosmeceuticals prospects”** Afifa Qidwai, Manisha Pandey, Rajesh Kumar & Anupam Dikshit DOI: 10.1186/s40816-017-0050-y
310. **“Anti-Inflammatory and Anti-Acne Effects of Hamamelis virginiana Bark in Human Keratinocytes”** Stefano Piazza, Giulia Martinelli, Urska Vrhovsek, Domenico Masuero, Marco Fumagalli, Andrea Magnavacca, Carola Pozzoli, Luisa Canilli, Massimo Terno, Marco Angarano, Mario Dell'Agli, Enrico Sangiovanni  
PMID: 35740016 PMCID: PMC9220085 DOI: 10.3390/antiox11061119

311. **“Garcinia mangostana hydrogel patch: bactericidal activity and clinical safety for acne vulgaris treatment”** Kalyarut Phumlek, Arunporn Itharat, Padcha Pongcharoen, Panlop Chakkavittumrong, Hyang-Yeol Lee, Gi-Seong Moon, Min-Hui Han, Sumalee Panthong, Wichan Ketjinda, Neal M Davies  
PMID: 36386483 PMCID: PMC9661683 DOI: 10.4103/1735-5362.355195
312. **“Effects of compounds from Garcinia mangostana on inflammatory mediators in RAW264.7 macrophage cells”** Supinya Tewtrakul, Chatchai Wattanapiromsakul, Wilawan Mahabusarakam  
PMID: 19056479 DOI: 10.1016/j.jep.2008.11.007
313. **“Free radical scavenging and anti-acne activities of mangosteen fruit rind extracts prepared by different extraction methods”** Werayut Pothitirat, Mullika Traidej Chomnawang, Roongtawan Supabphol, Wandee Gritsanapan  
PMID: 20645837 DOI: 10.3109/13880200903062671
314. **“Antimicrobial effects of Thai medicinal plants against acne-inducing bacteria”** Mullika Traidej Chomnawang, Suvimol Surassmo, Veena S Nukoolkarn, Wandee Gritsanapan  
PMID: 16009519 DOI: 10.1016/j.jep.2005.04.038
315. **“Isoquercitrin isolated from newly bred Green ball apple peel in lipopolysaccharide-stimulated macrophage regulates NF- $\kappa$ B inflammatory pathways and cytokines”** Eun-Ho Lee, Hye-Jin Park, Hee-Young Jung, In-Kyu Kang, Byung-Oh Kim, Young-Je Cho  
PMID: 35463046 PMCID: PMC8938568 DOI: 10.1007/s13205-022-03118-1

316. **“Cannabidiol Inhibits Inflammation Induced by Cutibacterium acnes - Derived Extracellular Vesicles via Activation of CB2 Receptor in Keratinocytes”**  
Ziqi Jiang, Shanglin Jin, Xiaoyao Fan, Ke Cao, Ye Liu, Xuan Wang, Ying Ma, Leihong Xiang PMID: 35982758 PMCID: PMC9379120 DOI: 10.2147/JIR.S374692
317. **“Epigallocatechin-3-gallate suppresses IGF-I-induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes”** Myung Im, Soo Y Kim, Kyung C Sohn, Dae K Choi, Young Lee, Young J Seo, Chang D Kim, Yul L Hwang, Christos C Zouboulis, Jeung H Lee PMID: 22763784 DOI: 10.1038/jid.2012.202
318. **“Resveratrol Demonstrates Antimicrobial Effects Against Propionibacterium acnes In Vitro”** Emma J M Taylor, Yang Yu, Jackson Champer, Jenny Kim  
PMID: 25228291 PMCID: PMC4257953 DOI: 10.1007/s13555-014-0063-0
319. **“Anti-Inflammatory Action and Mechanisms of Resveratrol”** Tiantian Meng, Dingfu Xiao, Arowolo Muhammed, Juying Deng, Liang Chen, Jianhua He  
PMID: 33466247 PMCID: PMC7796143 DOI: 10.3390/molecules26010229
320. **“Efficacy and safety of oral silymarin in comparison with oral doxycycline and their combination therapy in the treatment of acne vulgaris”** Maryam Shie Morteza, Zeynab Hayati, Nastaran Namazi, Fahimeh Abdollahimajd  
PMID: 31579978 DOI: 10.1111/dth.13095
321. **“Flavonolignans Inhibit IL1- $\beta$ -Induced Cross-Talk between Blood Platelets and Leukocytes”** Michal Bijak, Angela Dzedzic, Ewelina Synowiec, Tomasz Sliwinski, Joanna Saluk-Bijak  
PMID: 28914761 PMCID: PMC5622782 DOI: 10.3390/nu9091022

322. **“Effect of silymarin on different acute inflammation models and on leukocyte migration”** R De La Puerta, E Martinez, L Bravo, M C Ahumada  
PMID: 8910865 DOI: 10.1111/j.2042-7158.1996.tb06014.x
323. **“Effects of Oral Antioxidants on Lesion Counts Associated with Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Papulopustular Acne”** Ahmed Salih Sahib, Mohammed Salih Haidar Hamid Al-Anbari, Fatima Abdullah  
<https://www.researchgate.net/publication/264715686>
324. **“Microcomedones in non-lesional acne prone skin New orientations on comedogenesis and its prevention”** F Fontao, M von Engelbrechten, C Seilaz, O Sorg, J H Saurat PMID: 31465602 DOI: 10.1111/jdv.15926
325. **“Efficacy and safety of silymarin containing antioxidant serum as an adjuvant treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: A prospective, open-label pilot study”** Jemin Kim, Yun Na Lee, Joohee Lee, Sang Gyu Lee, Hyun Kim, Ye Seul Choi, Zoe Diana Draelos, Jihee Kim  
PMID: 36204969 DOI: 10.1111/jocd.15439
326. **“Comedone switch and reverse nella patogenesi e nel trattamento dell’acne. Un ruolo per la silimarina?”** Stefano Veraldi, Mauro Barbareschi  
<https://www.researchgate.net/publication/344644421>
327. **“Efficacy of Silybum marianum fruit extract in inhibiting sebogenesis”**  
Lucile Garidou, Fabrice Lestienne, Jean-Hilaire Saurat, N. Chansard  
[https://www.researchgate.net/publication/332792579\\_686](https://www.researchgate.net/publication/332792579_686)

328. **“Efficacy and tolerability of a new formulation containing Silybum marianum fruit extract in young adults with acne-prone skin: A comparative controlled study”** T. Nocera, Josse Gwendal, Lucile Garidou, Nathalie Castex Rizz [https://www.researchgate.net/publication/347218095\\_15410](https://www.researchgate.net/publication/347218095_15410)

329. **“Tolerability and effectiveness of a dermocosmetic product containing Silybum marianum fruit extract in adolescents and young adults with acne-prone skin: An international, phase IV, longitudinal study”** Foteini Bageorgou MD, Li Li MD, PhD, Christopher Beausillon, Aline Stennevin MSc, Ariadna Ortiz-Brugués MD, PhD, Jean Hilaire Saurat MD DOI: 10.1111/jocd.15705

330. **“Long-Term Use of Silybum marianum fruit extract Contributes to Homeostasis in Acne-Prone Skin-A 12-Month Follow-Up International "Real Life" Cohort Study”** Jean-Hilaire Saurat, Pascal Reygagne, Gwendal Josse, Zhorha Hamidou, Sophie Bianovici, Françoise Ramel, Elizabeth Durbise, Chiara Lovati, Eleonora Bellani, Dorota Bystrzanowska, Ewa Chlebus, Elzbieta Kowalska-Oledzka, Guillaume D'Auzers, Jimmy Le Digabel, Jerome Filiol, Christophe Lauze, Ariadna Ortiz-Brugues, Therese Nocera  
PMID: 36675757 PMCID: PMC9862999 DOI: 10.3390/jpm13010096

331. **“18β-Glycyrrhetic acid: its core biological properties and dermatological applications”** A Kowalska, U Kalinowska-Lis  
PMID: 31166601 DOI: 10.1111/ics.12548

332. **“Clinical evidence on the efficacy and tolerability of a topical medical device containing benzoylperoxide 4%, retinol 0.5%, mandelic acid 1% and lactobionic acid 1% in the treatment of mild facial acne: an open label pilot study”** Virginia Garofalo, Maria Vittoria Cannizzaro, Sara Mazzilli, Luca Bianchi, Elena Campione  
PMID: 31190944 PMCID: PMC6526677 DOI: 10.2147/CCID.S182317

333. **“An innovative approach to the topical treatment of acne”** Adele Sparavigna, Beatrice Tenconi, Ileana De Ponti, Laura La Penna  
PMCID: PMC4399783 PMID: 25914552 DOI: 10.2147/CCID.S82859
334. **“Irsutismo: focus su patogenesi e diagnosi”** Costanzo Moretti, Laura Guccione & Giuseppe Vancieri DOI: 10.1007/s-40619-021-00987-1
335. **“Acnever: Tutto sull’acne”** [http://acnever.com/tutto\\_sull\\_acne](http://acnever.com/tutto_sull_acne)
336. **“Seborrea: cause, rimedi e cura”** <https://healthy.thewom.it/salute/seborrea/>
337. **“Lipid mediators in acne”** Monica Ottaviani, Emanuela Camera, Mauro Picardo PMID: 20871834 PMCID: PMC2943135 DOI: 10.1155/2010/858176
338. **“Endocannabinoid Tone Regulates Human Sebocyte Biology”** Nóra Zákány, Attila Oláh, Arnold Markovics, Erika Takács, Andrea Aranyász, Simon Nicolussi, Fabiana Piscitelli, Marco Allarà, Ágnes Pór, Ilona Kovács, Christos C. Zouboulis, Jürg Gertsch, Vincenzo Di Marzo, Tamás Bíró, Tamás Szabó  
DOI: 10.1016/j.jid.2018.02.022
339. **“Role of hormones in acne vulgaris”** Megha Kataria Arora, Amita Yadav, Vandana Saini PMID: 21763298 DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2011.06.984
340. **“Western diet-induced imbalances of FoxO1 and mTORC1 signalling promote the sebofollicular inflammasomopathy acne vulgaris”** Bodo C Melnik.  
PMID: 26567085 DOI: 10.1111/exd.12898



341. **“Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases”** Anamaria Balić, Domagoj Vlašić, Kristina Žužul, Branka Marinović, Zrinka Bukvić Mokos.

PMID: 31979308 PMCID: PMC7037798 DOI: 10.3390/ijms21030741

342. **“Terapia fotodinamica”**

[https://moodle2.units.it/pluginfile.php/143389/mod\\_resource/content/1/2%20Terapia%20fotodinamica.pdf](https://moodle2.units.it/pluginfile.php/143389/mod_resource/content/1/2%20Terapia%20fotodinamica.pdf)

343. **“Management strategies for acne vulgaris”** Kristen M Whitney, Chérie M Ditre PMID: 21691566 PMCID: PMC3114605 DOI: 10.2147/CCID.S10817

344. **“European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version”** A Nast, B Dréno, V Bettoli, Z Bukvic Mokos, K Degitz, C Dressler, A Y Finlay, M Haedersdal, J Lambert, A Layton, H B Lomholt, J L López-Estebarez, F Ochsendorf, C Oprica, S Rosumeck, T Simonart, R N Werner, H Gollnick PMID: 27514932 DOI: 10.1111/jdv.13776