



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**  
**ΤΟΜΕΑΣ: ΑΙΣΘΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΚΟΣΜΗΤΟΛΟΓΙΑΣ**

**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

Μείωση της υπέρχρωσης του δέρματος με τη βοήθεια ενζύμων

Όνοματεπώνυμο: Ευαγγελία Δεληγιάννη

A.M 17076

Επιβλέπουσα: Βασιλική Ράικου

Επιστημονικός συνεργάτης

Αθήνα, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES**  
**DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**  
**DIVISION: AESTHETIC AND COSMETOLOGY**

**DISSERTATION**

**Reduction of hyperpigmentation with the help of enzymes**

STUDENT NAME: Evangelia Deligianni

CN: 17076

SUPERVISOR: VASILIKI RAIKOU

Athens, 2021

**Ράικου Βασιλική**

Υπογραφή:

**Κεφαλά Βασιλική**

Υπογραφή:

**Γαρδίκη Βασιλική**

Υπογραφή:

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Δεληγιάννη Ευαγγελία του Δημητρίου, με αριθμό μητρώου 63717076 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Βιοιατρικών Επιστημών του Τμήματος Αισθητικής-Κοσμητολογίας, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα Δεληγιάννη Ευαγγελία





## Περιεχόμενα

Κατάλογος Εικόνων .....	9
Κατάλογος Πινάκων.....	11
Εισαγωγή .....	12
Κεφάλαιο 1 <sup>ο</sup> : Το δέρμα .....	12
1.1 Ανατομία του δέρματος .....	12
1.1.1 Επιδερμίδα .....	13
1.1.2 Μελανοκύτταρα .....	15
1.1.3 Κύτταρα Langerhans.....	16
1.1.4 Κύτταρα Merkel.....	16
1.1.5 Χόριο.....	16
1.1.6 Ο υποδόριος συνδετικός ιστός .....	17
1.2 Λειτουργίες του δέρματος .....	17
1.3 Φυσιολογία του δέρματος .....	18
1.4 Το δέρμα ως αισθητήριο όργανο .....	20
1.5 Εξαρτήματα και αδένες δέρματος .....	20
1.5.1.1 Τρίχες.....	21
1.5.1.2 Νύχια .....	21
1.5.2 Αδένες.....	22
1.5.2.1 Σμηγματογόνοι αδένες.....	22
1.5.2.2 Ιδρωτοποιοί αδένες.....	22
1.6 Τύποι κατά Fitzpatrick .....	23
1.6.1 Σε τι βασίζεται ο φωτότυπος δέρματος Fitzpatrick .....	24
Κεφάλαιο 2 <sup>ο</sup> : Διαταραχές της χρώσης του δέρματος.....	27
2.1 Χρώση του δέρματος και μορφές δυσχρωμίας .....	27
2.2 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος σε όλο το σώμα.....	29

2.3 Διαταραχές στην ανάπτυξη του δέρματος που σχετίζονται με την εμφάνιση μελαγχρωματικών κηλίδων.....	34
2.3.1 Café au lait κηλίδες .....	34
2.3.2 Σύνδρομο McCune-Albright .....	35
2.3.3 Φακές Lentiginos .....	37
2.3.4 Σύνδρομο Peutz-Jeghers .....	38
2.3.5 Νόσος VonRecklinghausen (νευροϊνωμάτωση).....	40
Κεφάλαιο 3 <sup>ο</sup> : Υπέρχρωση του δέρματος.....	41
3.1 Μελανογένεση .....	41
3.1.1 Ορισμός μελανογένεσης .....	41
3.1.2 Διαδικασία-Υπολογισμός μελανογένεσης .....	42
3.2 Τυροσινάση και ο ρόλος αυτής στην διαδικασία της μελανογένεσης.....	43
3.2.1 Γενικά περί τυροσινάσης.....	43
3.2.2 Δομή και λειτουργία τυροσινάσης.....	44
3.2.3 Ο ρόλος της τυροσινάσης στην διαδικασία της μελανογένεσης.....	47
3.3 Μηχανισμός δράσης της τυροσινάσης .....	49
3.3.1 Αλληλομετατροπή των τεσσάρων οξειδωτικών καταστάσεων της τυροσινάσης. 50	
3.3.1.1 oxy → deoxy- τυροσινάση: Οξείδωση των φαινολών σε όρθο-κινόνες.....	50
3.3.1.2 oxy → met-τυροσινάση: Οξείδωση κατεχολών σε όρθο-κινόνες.....	52
3.3.1.3 Αυτοενεργοποίηση και περίοδος υστέρησης. met → deoxy- τυροσινάση.....	53
3.3.1.4 oxy → deact- τυροσινάση: απενεργοποίηση από κατεχόλες και ρεσορκινόλης .....	58
3.4 Απομόνωση τυροσινάσης .....	60
3.4.1 Αντίδραση μηχανισμού .....	61
Κεφάλαιο 4 <sup>ο</sup> : Αναστολείς τυροσινάσης .....	62
4.1 Γενικά περί αναστολέων τυροσινάσης .....	62

4.1.1 Μηχανισμοί αναστολές τυροσινάσης.....	63
4.3 Αναστολές τυροσινάσης απο φυσικές πηγές και τα παραγωγά τους.....	66
4.3.1 Φλαβονοειδή.....	67
4.3.2 Η υδροκινόνη και τα παραγωγά της .....	68
4.3.3 Κοχικό οξύ.....	70
4.3.4 Χαλκόνες και τα παραγωγά τους .....	71
4.3.5 Στιλβένια.....	72
4.4 Συνεργιστικές επιδράσεις των αναστολέων της τυροσινάσης με αντιοξειδωτικές ουσίες .....	74
4.5 Μελέτη λευκαντικής δράσης (2,4 διυδροξυ φαινυλο) - 3- (2,4 μεθοξυ-3-3 μεθυλο φαινυλο προπανίου) .....	77
Κεφάλαιο 5 <sup>ο</sup> : Διάγνωση και θεραπεία.....	85
5.1 Διαγνωστική προσέγγιση .....	85
5.1.1 Λήψη ιστορικού.....	85
5.1.2 Δερματική εξέταση.....	86
5.1.3 Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες.....	86
5.2 Θεραπευτική προσέγγιση .....	87
5.2.1 Κοσμητολογική θεραπευτική προσέγγιση.....	87
5.2.2 Θεραπεία με χημική απολέπιση .....	91
5.2.2.1 Ενδείξεις χημικής απολέπισης .....	93
5.2.2.2 Διάλυμα Jessner .....	94
5.2.2.3 Απολέπιση με α-υδροξυ οξέα .....	94
5.2.3 Θεραπεία με IPL-Laser.....	96
5.3 Η σημασία του αντιηλιακού για τη πρόληψη της υπέρχρωσης του δέρματος.....	98
Βιβλιογραφία.....	101



## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Εγκάρσια διατομή του δέρματος .....	14
Εικόνα 2: Η τρίχα .....	21
Εικόνα 3: Τα νύχια .....	22
Εικόνα 4: Ο φωτότυπος δέρματος .....	25
Εικόνα 5: Cafe au lait κηλίδες.....	35
Εικόνα 6: Σύνδρομο McCune-Albright (MAS) .....	36
Εικόνα 7: Φακές Lentiginos .....	37
Εικόνα 8: Σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS).....	39
Εικόνα 9: Νευροϊνωμάτωση.....	40
Εικόνα 10: Διαδικασία μελανογένεσης (παραγωγή ευμελανίνης και φαιομελανίνης) και μόρια που συμμετέχουν στον καταλυτικό κύκλο της τυροσινάσης.....	42
Εικόνα 11: Η τυροσινάση αποτελείται από 4 οξειδωτικές καταστάσεις οι οποίες αλληλεπιδρούν και συνυπάρχουν μεταξύ τους.....	44
Εικόνα 12: Ενεργό κέντρο τυροσινάσης.....	45
Εικόνα 13: Οι δύο τρόποι καταλυτικής οξείδωσης από το ένζυμο τυροσινάση .....	46
Εικόνα 14: (α) τυροσινάση η οποία προέρχεται από φυσικές πηγές (β) το ενεργό κέντρο του ενζύμου περιέχει δύο δραστικά ιόντα το Α και το Β.....	49
Εικόνα 15: Οι 4 οξειδωτικές καταστάσεις της τυροσινάσης.....	50
Εικόνα 16: Αλληλομετατροπή oxy → deoxy- τυροσινάσης .....	51
Εικόνα 17: Μετατροπή oxy → met- τυροσινάση από κατεχόλες.....	52
Εικόνα 18: Η μετατροπή met → deoxy-τυροσινάση από κατεχόλες.....	54
Εικόνα 19: Οξειδοαναγωγική ανταλλαγή που οδηγεί σε μη ενζυμικό σχηματισμό της ντόπας.....	56
Εικόνα 20: Η τεταρτογενής υποκατάσταση αποκλείει την οξειδοαναγωγική ανταλλαγή. 56	
Εικόνα 21: Η αναδιάταξη σε κινομεθανικό ανάλογο αποτρέπει το σχηματισμό μιας κατεχόλης που ενεργοποιεί το ένζυμο .....	57
Εικόνα 22: Η μετατροπή oxy → deact- τυροσινάση από κατεχόλες .....	58
Εικόνα 23: Μονοφαινολικές και δυφαινολικές δραστηριότητες της τυροσινάσης.....	62
Εικόνα 24: Λεπτομερής απεικόνιση του δομικού μηχανισμού ο οποίος αναλύει τον μηχανισμό αναστολής της τυροσινάσης, κατά τη διάρκεια της δράσης του στις ο-διφαινόλες. Em, μεθ - τυροσινάση; Eox, οξυ-τυροσινάση; EoxD, σύμπλεγμα οξυ-	

τυροσινάσης / ο-διφαινόλης. (Eox - D) 1, σύμπλοκο οξυ-τυροσινάσης / ο-διφαινόλης συνδεδεμένο αξονικά με ένα άτομο Cu. (Eox - D) 2, σύμπλοκο οξυ-τυροσινάσης / ο- διφαινόλης αξονικά συνδεδεμένο με τα δύο άτομα Cu. (Eox - D) 3, σύμπλοκο οξυ- τυροσινάσης / ο-διφαινόλης αξονικά συνδεδεμένο με ένα άτομο Cu και την αποπρωτονιωμένη ομάδα υδροξυλίου του C - 3; Eι, ανενεργή μορφή τυροσινάσης. ....	64
Εικόνα 25: Στερεοδομές των πιο συχνών φλαβονοειδών.....	68
Εικόνα 26: Φλαβονοειδή ως αναστολείς της τυροσινάσης.....	69
Εικόνα 27: Η υδροκινόνη και τα πιο συχνά παράγωγά της.....	69
Εικόνα 28: Χαλκόνες ως πιθανοί αναστολείς της τυροσινάσης.....	72
Εικόνα 29: Συνθετικά παράγωγα χαλκονών.....	72
Εικόνα 30: Στιλβένια που προέρχονται από φυσικές πηγές και συνθετικά παράγωγα ....	73
Εικόνα 31: Τρεις χημικές δομές διάρυλο-προπανίων (αναστολέων της τυροσινάσης) απομονωμένα από φυτά.....	78
Εικόνα 32: Αναστολή τυροσινάσης των μανιταριών από UP302 το οποίο προέρχεται από φυσική και συνθετική πηγή.....	79
Εικόνα 33: Αναστολή της κινητικής δραστηριότητας της τυροσινάσης των μανιταριών από UP302 και του κοχικού οξέος.....	80
Εικόνα 34: Αναστρεψιμότητα της αναστολής τυροσινάσης των της μανιταριών από UP302.....	80
Εικόνα 35: Οι επιδράσεις του UP302 στη δραστικότητα οξειδάσης DOPA σε κύτταρα ....	81
Εικόνα 36: Οι επιπτώσεις του UP302 στην παραγωγή μελανίνης και τη βιωσιμότητα του .....	82
Εικόνα 37: Τα αποτελέσματα του UP302 και του κοχικού οξέος στην παραγωγή μελανίνης σε ανακατασκευασμένο ιστό δέρματος.....	83

## Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Ταξινόμηση φωτοτύπων I-VI κατά Fitzpatrick Εικόνα fitz .....	24
Πίνακας 2: Κατάταξη των επιδερμικών διαταραχών της χρώσης .....	28
Πίνακας 3: Κατάταξη των επιδερμικών διαταραχών της χρώσης (συνέχεια) .....	29
Πίνακας 4: Θεραπεία μελάσματος, μηχανισμός δράσης και ανεπιθύμητες ενέργειες .....	34
Πίνακας 5: Αναστολή της μελανογένεσης στο μοντέλο ανακατασκευασμένου ανθρώπινου δέρματος .....	83
Πίνακας 6: Κατανομή των ειδών απολέπισης με βάση τον βαθμό διείδυσης στο δέρμα .....	92
Πίνακας 7: Μηχανισμός δράσης των εκάστοτε ουσιών απολέπισης .....	92
Πίνακας 8: Γενικές ενδείξεις χημικής απολέπισης με βάση την σοβαρότητα του προβλήματος .....	93

## Εισαγωγή

Το δέρμα συνιστά το πιο μεγάλο όργανο του σώματος. Φέρει δομικές πρωτεΐνες, πολλαπλά στρώματα και ζωτικά συστατικά υπεύθυνα για την εμφάνισή και την υγεία του. Το κλειδί για την υγεία του δέρματος είναι να καταστεί κατανοητή η εσωτερική λειτουργία του δυναμικού αυτού οργάνου.

Αξιοσημείωτο θεωρείται πως το δέρμα ενός ενήλικα διαθέτει έκταση σχεδόν 160 m<sup>2</sup> και αντιστοιχεί στο 8% του σωματικού βάρους του. Διακρίνεται ανατομικά σε τρεις κύριες κυτταρικές στιβάδες και ειδικότερα, αυτές της επιδερμίδας, του χορίου και του υποδόριου ή λιπώδους ιστού, απ' έξω προς τα μέσα. Η εκάστοτε στιβάδα διαθέτει διαφορετική κυτταρική σύσταση και συνεπώς, διαφορετική λειτουργία και δομή.

Το δέρμα του ανθρώπου αντιμετωπίζει, σε καθημερινή βάση, το ξηρό και εχθρικό φυσικό περιβάλλον εντοπίζοντας περίπλοκα περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Ως εκ τούτου, οι λειτουργίες του δέρματος θεωρούνται αναγκαίες για την προστασία του ανθρώπινου οργανισμού. Τα δομικά στοιχεία του δέρματος, όπως είναι αυτά της κερατίνης στιβάδας, της μελανίνης και του συνόλου του συνδετικού ιστού του χορίου, μπορούν να εξασφαλίσουν λειτουργίες οι οποίες κρίνονται αναγκαίες ακόμα και για την επιβίωση του ατόμου.<sup>1</sup>

Σκοπό της παρούσας εργασίας αποτελεί η διερεύνηση του ανθρώπινου δέρματος. Πιο συγκεκριμένα, στο πρώτο κεφάλαιο παρατίθενται πληροφορίες για το δέρμα, στο δεύτερο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι διαταραχές της χρώσης του δέρματος, στο τρίτο κεφάλαιο καταγράφεται πληροφοριακό υλικό εν σχέσει με την υπέρχρωση του δέρματος, στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται οι αναστολές τυροσινάσης και, τέλος, στο πέμπτο κεφάλαιο καταγράφονται πληροφορίες για τη διάγνωση και τη θεραπεία.

## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup>: Το δέρμα

### 1.1 Ανατομία του δέρματος

Το δέρμα είναι το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, το οποίο έχει έκταση 1,7 m<sup>2</sup> και το βάρος του ανέρχεται στο 15% περίπου του συνολικού σωματικού βάρους ενός ανθρώπου. Το δέρμα καλύπτει ολόκληρη την εξωτερική επιφάνεια του σώματος, συμπεριλαμβανομένου του τοιχώματος του εξωτερικού ακουστικού πόρου. Το πάχος, η χρώση και η κατανομή των εξαρτημάτων του δέρματος ποικίλλουν σε διάφορα μέρη του

σώματος, ανάλογα με τη λειτουργία και τις ανάγκες της περιοχής. Το δέρμα αποτελεί ζωτικό όργανο για την ανθρώπινη ζωή, διότι διαθέτει σύνθετες λειτουργίες, ανάμεσα στις οποίες σημαντικότερη είναι η διατήρηση της ομοιόστασης, δηλαδή της φυσιολογικής και σταθερής θερμοκρασίας του σώματος.<sup>1</sup>

Το δέρμα αποτελείται από τρεις στοιβάδες:

- Την **επιδερμίδα**, η οποία αποτελείται από ένα πολύστιβο, κερατινοποιημένο πλακώδες επιθήλιο
- Το **χόριο**, το οποίο είναι ένα αγγειοβριθές συνδετικό υπόστρωμα, και
- Τον **υποδόριο συνδετικό ιστό**, ο οποίος αποτελεί λειτουργικά μέρος του δέρματος και συνάπτει το δέρμα με τα υποκείμενα από αυτό όργανα, π.χ. περιτόναιο, περιόστεο.

Το δέρμα μπορεί να διακριθεί σε δύο μεγάλες κατηγορίες με κριτήριο το αν φέρει τρίχες ή όχι:

α) Το άτριχο δέρμα, το οποίο με τις θηλές και τις ακρολοφίες του περιέχει εκκριτικούς ιδρωτοποιούς αδένες και πεταλώδεις νευρικούς υποδοχείς, τα σωματία Paccini, τα οποία είναι απαραίτητα για τις αισθητικές λειτουργίες του δέρματος, και

β) Το τριχωτό δέρμα, το οποίο περιέχει τρίχες, σμηγματογόνους και οσμηγόνους αδένες, αλλά και τους ορθωτήρες μυς των τριχών.<sup>2</sup>

Το δέρμα αποτελεί έναν εξωτερικό μη ειδικό μηχανισμό άμυνας. Λόγω του ότι έρχεται σε άμεση επαφή με το εξωτερικό περιβάλλον διαθέτει ορισμένες ιδιότητες απαραίτητες για την επιβίωση του ατόμου. Είναι αδιαπέραστο από μικροοργανισμούς και χημικές ουσίες, δεν υφίσταται απώλεια υγρών και προστατεύεται από τη βλαπτική δράση της υπεριώδους ακτινοβολίας μέσω μιας χρωστικής ουσίας, της μελανίνης, που βρίσκεται στα μελανοκύτταρα, η οποία θα αναλυθεί εκτενώς παρακάτω. Η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος γίνεται κατά κύριο λόγο μέσω του δέρματος με τα πολλά αιμοφόρα αγγεία και την εξάτμιση του ιδρώτα. Συμμετέχει στην παραγωγή της βιταμίνης D και στις μεταβολικές επεξεργασίες ορισμένων ορμονών από τις οποίες εξαρτώνται τα δευτερογενή χαρακτηριστικά του φύλου.<sup>3</sup>

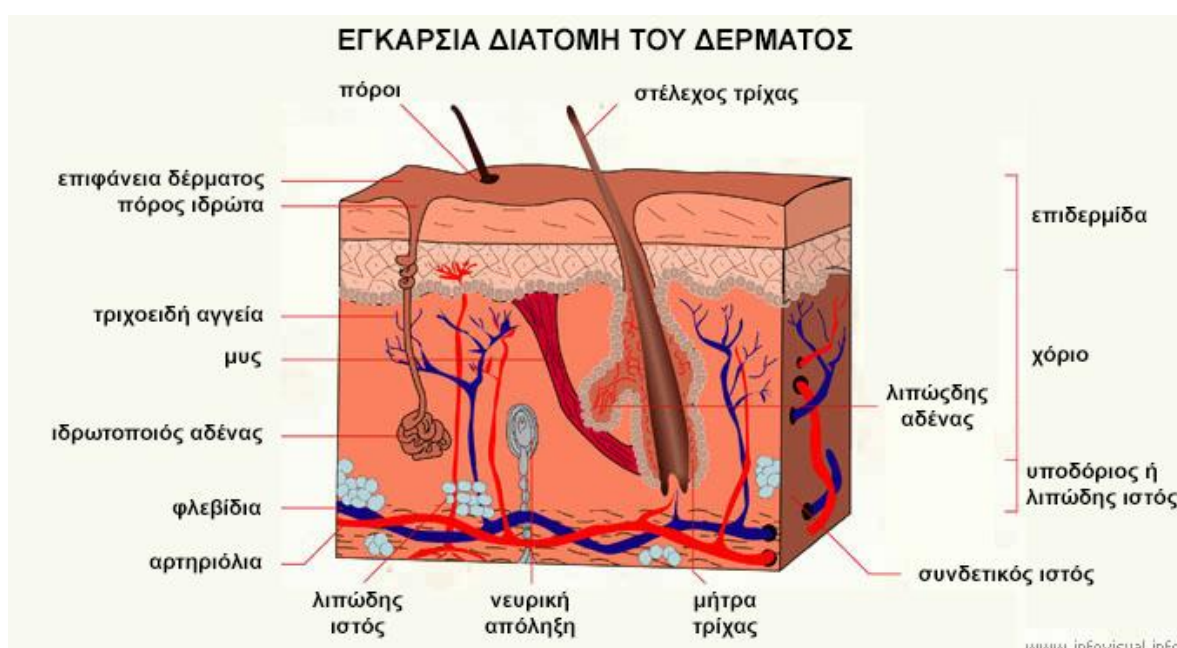
### 1.1.1 Επιδερμίδα

Τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας της επιδερμίδας υφίστανται βαθμιαία μετατροπή μέχρι την κερατινοποίηση της επιφανειακής στοιβάδας. Τα κερατινοποιημένα κύτταρα

τελικά αποπίπτουν και αυτή η απόπτωση είναι που οδηγεί στη συνεχή ανανέωση του δέρματος. Η όλη διαδικασία για την μετανάστευση των κυττάρων από τη βασική στοιβάδα της επιδερμίδας μέχρι την επιφανειακή με την απόπτωσή τους διαρκεί περίπου 30 ημέρες.

Οι στοιβάδες της επιδερμίδας από το βάθος προς την επιφάνεια είναι οι ακόλουθες:

1. η βασική στοιβάδα
2. η ακανθωτή στοιβάδα
3. η κοκκώδης / κοκκιώδης στοιβάδα
4. η διαυγής στοιβάδα
5. η επιφανειακή στοιβάδα ή κερατίνη



Εικόνα 1: Εγκάρσια διατομή του δέρματος

(Πηγή: <https://www.gaia-cosmetics.gr/wp-content/uploads/2015/12/derma1.jpg>)<sup>4</sup>

Κάθε μία από τις στοιβάδες αυτές αποτελείται από διαφορετικά κύτταρα, τα οποία επιτελούν συγκεκριμένες λειτουργίες απαραίτητες για την υγεία και τις λειτουργίες του δέρματος.

Αναλυτικά, η βασική στοιβάδα αποτελείται από υψηλά κυλινδρικά κύτταρα. Από τη βασική στοιβάδα διεισδύουν στο χόριο προσεκβολές και καθλώνουν την επιδερμίδα στο χόριο. Επίσης, τα «ριζικά πόδια» αποτελούν την οδό της αιμάτωσης της επιδερμίδας από το χόριο. Μεταξύ των κυττάρων αυτών υπάρχουν τα μελανοκύτταρα, τα οποία παράγουν τη

χρωστική μελανίνη, η οποία εναποτίθεται στα βασικά επιθηλιακά κύτταρα. Για κάθε 4-12 βασικά κύτταρα αντιστοιχεί ένα μελανοκύτταρο. Η μελανίνη έχει προστατευτική δράση από την υπεριώδη ακτινοβολία και κυρίως στους ανθρώπους της μαύρης φυλής, που για εκατομμύρια χρόνια εκτίθενται σε υψηλή υπεριώδη (UV) ακτινοβολία. Όλες οι στοιβάδες της επιδερμίδας περιέχουν κοκκία μελανίνης. Τα κύτταρα της βασικής στοιβάδας που βρίσκονται σε διαρκή μίτωση, απουσία της μελανίνης πολύ εύκολα θα καταστρέφονταν ή θα οδηγούνταν σε μεταλλάξεις και καρκινογενέσεις.

Η ακανθωτή στοιβάδα έχει διευρυμένους μεσοκυττάριους χώρους και τα κύτταρα συνδέονται μεταξύ τους με δεσμοσώματα, τα οποία απεικονίζονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο ακανθωτά και για αυτό και το όνομα της στοιβάδας αυτής. Επίσης, υπάρχουν ενδοκυττάρια τονικά ινίδια που φέρονται στα δεσμοσώματα και ενισχύουν τα κύτταρα. Από τη βασική και την ακανθωτή στοιβάδα αναγεννάται το επιθήλιο.

Από την κοκκώδη στοιβάδα παράγονται τα βασεόφιλα κοκκία της κερατοϋαλίνης, τα οποία είναι πρόδρομα της κερατίνης. Στην διαυγή στοιβάδα η οξεόφιλη ελαιοειδινή διηθεί τα κύτταρα και η στοιβάδα εμφανίζεται ομοιογενής και διαφανής. Επίσης, σε αυτήν τη στοιβάδα υπάρχει και καροτίνη.

Στην επιφανειακή στοιβάδα (κερατίνη) τα κύτταρα αποπίπτουν και η κερατοϋαλίνη και τα τονικά ινίδια σχηματίζουν κεράτινες φολίδες. Η κερατινοποίηση ελέγχεται εν μέρει από το επίπεδο της βιταμίνης Α στο σώμα. Στην υποβιταμίνωση Α εμφανίζεται υπερκεράτωση. Η κοκκώδης, η διαυγής και η κερατίνη στοιβάδα έχουν συνολικό πάχος από 10 μέχρι 300 μm. Οι τρεις αυτές στοιβάδες είναι ιδιαίτερα αναπτυγμένες στις περιοχές του δέρματος που έχουν θηλές.<sup>2</sup>

### 1.1.2 Μελανοκύτταρα

Αυτά είναι τα κύτταρα που παράγουν την χρωστική της επιδερμίδας και προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία. Βρίσκονται στη βασική στοιβάδα της επιδερμίδας. Ο αριθμός τους ποικίλει σε διάφορα μέρη του σώματος αλλά κατά μέσο όρο σε κάθε δέκα βασικά κύτταρα υπάρχει ένα μελανοκύτταρο. Θεωρούνται δενδριτικά κύτταρα, διότι μεταφέρουν τη μελανίνη μέσω των δενδριτών στα κερατινοκύτταρα για να τα προστατεύσουν από το υπεριώδες φως και να δώσουν χρώμα στο δέρμα. Η μελανίνη υπάρχει μέσα σε κόκκους που ονομάζονται μελανοσώματα. Με την δράση τους μειώνεται η ποσότητα ακτινοβολίας που διεισδύει στο δέρμα. Ο αριθμός των μελανοκυττάρων είναι ο ίδιος σε κάθε άτομο. Αυτό που

καθιστά διαφορετική την χροιά του δέρματος σε κάθε άνθρωπο είναι το μέγεθος των μελανοσωμάτων και η κατανομή της μελανίνης.

### 1.1.3 Κύτταρα Langerhans

Αυτά τα κύτταρα προέρχονται από τον μυελό των οστών. Πρόκειται για κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο και αποτελούν την πρώτη γραμμή ανοσολογικής άμυνας του δέρματος. Έχουν λοβωτό πυρήνα και αναγνωρίζονται από τους κόκκους Birbeck. Αυτοί οι κόκκοι είναι ορατοί στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο.

### 1.1.4 Κύτταρα Merkel

Αυτά τα κύτταρα βρίσκονται επίσης στη βασική στοιβάδα κυττάρων, κοντά στα τριχοθυλάκια. Διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αίσθηση της αφής. Στο κυτταρόπλασμα τους παρατηρούνται νευροενδοκρινικά κοκκία, ινίδια κερατίνης και νευροϊνίδια.

### 1.1.5 Χόριο

Το χόριο είναι ένα στρώμα δέρματος μεταξύ της επιδερμίδας και του υποδέρματος. Είναι υπεύθυνο για το μεγαλύτερο μέρος του δέρματος, καθώς είναι πολύ παχύτερο από την επιδερμίδα. Το χόριο έχει πάχος από 0,5 έως 5 χιλιοστά ανάλογα με το σημείο του σώματος. Για παράδειγμα, στο βλέφαρο το χόριο είναι λεπτό ενώ η πλάτη έχει παχύ δέρμα. Υποδιαιρείται σε δύο κύρια στρώματα: το θηλώδες και το δικτυωτό στρώμα. Δεν υπάρχει κάποια σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των δυο αυτών στρωμάτων. Οι ίνες στο θηλώδες χόριο είναι λεπτές και αλληλεπιδρούν με τις επιδερμικές κορυφογραμμές, ενώ οι ίνες στο δικτυωτό χόριο είναι παχιές και χονδροειδείς. Το χόριο αποτελείται από διάμεσα (ίνες κολλαγόνου, ελαστικές ίνες, βασική ουσία) και κυτταρικά συστατικά (ινοβλάστες, ιστιοκύτταρα, μαστοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα). Περιέχει επίσης αιμοφόρα αγγεία, λεμφικά κανάλια και αισθητήρια νεύρα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι περίπου το 70% του ξηρού βάρους του χορίου αποτελείται από ίνες κολλαγόνου, εκ των οποίων οι κυρίαρχοι τύποι είναι οι τύποι I και III . Το κολλαγόνο αποτελεί στήριγμα για το δέρμα και σχετίζεται με την αντοχή στο τέντωμα . Οι ελαστικές ίνες είναι λιγότερο σκληρές από τις ίνες κολλαγόνου αλλά προσδίδουν εκτάσιμες ιδιότητες στο δέρμα. Αντιπροσωπεύουν περίπου το 5% του ξηρού βάρους του χορίου και αποτελούνται από ελαστίνη και ελαστικά μικροϊνίδια. Βοηθούν στην ελαστική ανάκρουση του δέρματος. Η βλάβη αυτών των ινών από το υπεριώδες φως στη γήρανση είναι υπεύθυνη



για το σχηματισμό των ρυτίδων. Η βασική ουσία είναι μια άμορφη ουσία που αποτελείται από γλυκοζαμινογλυκάνες και βλεννοπολυσακχαρίτες. Υποστηρίζει το κολλαγόνο και τον ελαστικό ιστό. Έχει μια αξιοσημείωτη ικανότητα να συγκρατεί το νερό και βοηθά στη διέλευση των θρεπτικών συστατικών, των ορμονών και των υγρών μορίων μέσω του χορίου.<sup>1</sup>

### 1.1.6 Ο υποδόριος συνδετικός ιστός

Ο υποδόριος συνδετικός ιστός ή υποδερμάτιο πέταλο, ή υποδερμίδα, είναι το στρώμα πάνω στο οποίο κινείται το δέρμα και συνδέεται με τα υποκείμενα όργανα του σώματος. Εκτός από τις λειτουργίες του δέρματος επιτελεί και άλλες σημαντικές λειτουργίες. Περιέχει λίπος, το οποίο είναι είτε δομικό λίπος, όπως αυτό του πέλματος, είτε λίπος αποθήκευσης, όπως αυτό στο κοιλιακό τοίχωμα. Με δοκίδες συνδετικού ιστού το υποδόριο λίπος χωρίζεται σε λιπώδη λοβία. Η κατανομή του λίπους στην επιφάνεια του σώματος καθορίζεται από διάφορους παράγοντες μεταξύ των οποίων και ορμονικούς. Σε μερικές θέσεις ο υποδόριος ιστός είναι πολύ χαλαρός και δεν περιέχει λίπος. Τέτοιες θέσεις είναι τα βλέφαρα, το πτερύγιο του αυτιού τα χείλη, το όσχεο και άλλες θέσεις. Στο πρόσωπο και το τριχωτό της κεφαλής το δέρμα συνδέεται πολύ στενά με τους υποκείμενους μυς και την επικράνια απονεύρωση.<sup>2</sup>

## 1.2 Λειτουργίες του δέρματος

Το δέρμα επιτελεί τις παρακάτω λειτουργίες:

- ✚ Βοηθάει στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και στην επούλωση των τραυμάτων
- ✚ Αποτελεί προστατευτικό φράγμα ενάντια σε βλαπτικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες
- ✚ Εμποδίζει την διείσδυση τοξινών και μικροβίων καθώς και την απώλεια ύδατος
- ✚ Προφυλάσσει από μηχανικά ερεθίσματα
- ✚ Είναι αισθητήριο όργανο, μεταβιβάζει ερεθίσματα από το εξωτερικό περιβάλλον στο εσωτερικό και αντιστρόφως
- ✚ Έχει ανοσολογικό ρόλο
- ✚ Έχει εκκριτική λειτουργία
- ✚ Έχει μεταβολικό ρόλο

Πιο συγκεκριμένα:

- Προστατευτική λειτουργία: το δέρμα μάς προστατεύει από τις βλαπτικές επιδράσεις του περιβάλλοντος και φυσικά από την ηλιακή ακτινοβολία. Η φυσική σκληρότητα του εμποδίζει την είσοδο βλαβερών χημικών και την εισβολή διαφόρων βακτηρίων και ιών
- Απεκκριτική λειτουργία: αποβολή του ιδρώτα και του σμήγματος, που έχουν θετικές επιδράσεις στο δέρμα σε φυσιολογικές συνθήκες
- Αισθητήρια λειτουργία: το δέρμα αποτελεί το αισθητήριο της αφής, της πίεσης, του θερμού, του ψυχρού και του πόνου. Η περιοχή του δέρματος που εκτίθεται στον ήλιο αποτελεί το κύριο μέρος παραγωγής της βιταμίνης D που είναι αναγκαία για την ανάπτυξη και την συντήρηση των οστών.
- Θερμορυθμιστική λειτουργία: Το δέρμα παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος με δύο μηχανισμούς: την παραγωγή κι εξάτμιση του ιδρώτα και τη διαστολή ή συστολή των επιφανειακών αγγείων
- Κερατινοποίηση: Είναι μία ειδική λειτουργία της επιδερμίδας και συνίσταται στη φυσιολογική ωρίμανση των κυττάρων της. Τα κερατινοκύτταρα προέρχονται από τα κύτταρα της μητρικής στιβάδας. Καθώς τα κύτταρα της βασικής στιβάδας ανεβαίνουν προς την επιφάνεια του δέρματος, υφίστανται αλλαγές, χάνουν τον πυρήνα τους και γίνονται νεκρά κύτταρα στην επιφάνεια της επιδερμίδας, τα οποία αποπίπτουν. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται κερατινοποίηση. Έτσι, εκατομμύρια νεκρά κύτταρα απομακρύνονται με αποτέλεσμα το δέρμα να ανανεώνεται.<sup>3</sup>

### 1.3 Φυσιολογία του δέρματος

Το δέρμα σαν όργανο επιτελεί πολλές και διαφορετικές μεταξύ τους λειτουργίες, από τις οποίες οι σημαντικότερες είναι οι ακόλουθες:

- ✚ Προστατεύει το σώμα με το επιθήλιό του από τις διάφορες εξωτερικές επιδράσεις (μηχανικές, χημικές και θερμικές). Το επιθήλιο, με τη βοήθεια αδενικών εκκρίσεων προστατεύει τον οργανισμό από την εισβολή παθογόνων μικροοργανισμών.
- ✚ Συμμετέχει στους αμυντικούς μηχανισμούς του σώματος, καθώς περιέχει ανοσολογικά δραστικά κύτταρα.
- ✚ Διατηρεί τη θερμοκρασία του σώματος με την προσαρμοσμένη κυκλοφορία του αίματος και την αποβολή υγρών (ιδρώτα) από τους αδένες του.

- ✚ Συμμετέχει στη διατήρηση του ισοζυγίου του νερού με το να προφυλάσει το σώμα από την αποξήρανση και να αποτελεί οδό αποβολής υγρών και αλάτων με την έκκριση των αδένων του.
- ✚ Με την αισθητική νεύρωσή του αποτελεί αισθητήριο όργανο με τα κατάλληλα κύτταρα υποδοχής για την αφή, την πίεση, τη θερμοκρασία και τον πόνο.
- ✚ Οι μηχανισμοί ωχρότητας και κοκκίνισματος του προσώπου και η ανόρθωση των τριχών αποτελούν εκδηλώσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος στο δέρμα. Η ηλεκτρική αντίσταση του δέρματος μεταβάλλεται με την ψυχική κατάσταση γιατί η έκκριση των αδένων του δέρματος ελέγχεται και από τις ψυχικές λειτουργίες. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι ο κρύος ιδρώτας, εκδήλωση που σχετίζεται άμεσα με την ψυχική διάθεση.

Το δέρμα έχει μεγάλο κλινικό ιατρικό ενδιαφέρον γιατί περισσότερο από κάθε άλλο όργανο προσφέρεται για άμεση παρατήρηση και γιατί συμμετέχει στην συμπτωματολογία πολλών συστηματικών παθήσεων. Για παράδειγμα, σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας εμφανίζει κυάνωση, σε περίπτωση αναιμίας εμφανίζει ωχρότητα και χαρακτηριστικές φυσαλίδες και ερυθρήματα σε λοιμώδη νοσήματα, όπως η ανεμοβλογιά και άλλα. Το δέρμα χαρακτηρίζεται από την ενδογενή ελαστικότητά του και από το κερατινοποιημένο επιθήλιό του.

Η γενική δομή και κατασκευή του δέρματος διαφέρει στις διάφορες θέσεις της επιφάνειας του σώματος. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι ο σχηματισμός «εφεδρικών πτυχώσεων» στην περιοχή των αρθρώσεων, μεγαλύτερη πάχυνση εμφανίζουν τα σημεία όπου ασκείται μεγαλύτερη μηχανική πίεση, π.χ. παλάμη χεριού, πέλμα ποδιού, ράχη και το λεπτότερο εκεί που δεν υπάρχει π.χ. βλέφαρα. Στο μεγαλύτερο μέρος της επιφάνειας του δέρματος παρατηρούνται πολυγωνικές περιοχές, στα όρια των οποίων εκβάλλουν οι ιδρωτοποιοί αδένες. Στις αύλακες μεταξύ των πολυγωνικών περιοχών υπάρχουν οι τρίχες μαζί με τους σμηγματογόνους αδένες, που εκκρίνουν το σμήγμα στην επιφάνεια του δέρματος.

Σε μερικά σημεία του σώματος υπάρχουν οσμηγόνοι αδένες. Στο πέλμα δεν υπάρχουν σμηγματογόνοι και οσμηγόνοι αδένες. Η χροιά του δέρματος καθορίζεται από τέσσερις παράγοντες:

α) από τη φαιομέλανη χρωστική, μελανίνη

β) από την καροτίνη

γ) από την οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη στο πλούσιο σε οξυγόνο αρτηριακό αίμα, και

δ) από την αποξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη στο φλεβικό αίμα.

Τα συστατικά αυτά εμφανίζουν χαρακτηριστικές τοπικές διαφορές συγκέντρωσης οι οποίες μπορεί να οφείλονται σε διάφορες επιδράσεις, όπως η ηλιακή ακτινοβολία του περιβάλλοντος και οι διατροφικές συνήθειες με τροφές πλούσιες σε κάποιο από τα συστατικά, π.χ. καροτίνη. Το δέρμα έχει σημαντικές αναγεννητικές ικανότητες. Μετά από βλάβες του δέρματος, όπως σε τραυματισμούς, τα ανοσοκύτταρα του χορίου εμπλέκονται στην τοπική φλεγμονή, τα τριχοειδή και ο συνδετικός ιστός αναγεννώνται, το επιθήλιο αναπτύσσεται από τα χείλη του τραύματος πάνω από τον αναγεννώμενο συνδετικό ιστό και σχηματίζεται η ουλή. Το αρχικό κόκκινο χρώμα της ουλής οφείλεται στην αύξηση των τριχοειδών, ενώ αργότερα φαίνεται μέσα από το επιθήλιο η λευκωπή χροιά των κολλαγόνων ινών. Στην περιοχή της ουλής δεν επανεμφανίζονται αδένες και τρίχες. Οι εκδηλώσεις γήρανσης στο δέρμα είναι συνήθως εκδηλώσεις ατροφίας. Στην ατροφία τα στρώματα του δέρματος γίνονται λεπτότερα και οι θηλές αποπλατύνονται. Παράλληλα, παρατηρείται μεταβολή της χημικής σύστασης των 17 ουσιών του συνδετικού ιστού, με αποτέλεσμα την ελάττωση των υγρών συστατικών και την απώλεια της ελαστικότητας των ελαστικών ινών του χορίου και του υποδορίου. Με τη γήρανση του δέρματος εμφανίζονται στίγματα διαφορετικής χροιάς σε διάφορες τυχαίες θέσεις.

#### 1.4 Το δέρμα ως αισθητήριο όργανο

Το δέρμα έχει πλούσια νεύρωση και μερικά από τα νεύρα του ανήκουν στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, όπως αυτά που νευρώνουν τους αδένες, τους λείους μυς και τα τριχοειδή αγγεία του δέρματος. Τα περισσότερα όμως νεύρα του δέρματος είναι αισθητικά για τις γενικές αισθήσεις και με αυτόν τον τρόπο καθιστούν το δέρμα, το ζωτικό και κατ'εξοχήν αισθητήριο όργανο για την αφή, την πίεση, την θερμοκρασία και τον πόνο. Οι αισθητικοί υποδοχείς και τα αισθητικά νεύρα του δέρματος διαφέρουν πολύ στην κατανομή τους στα διάφορα μέρη του σώματος. Για την κάθε μία από τις παραπάνω αισθήσεις υπάρχουν συγκεκριμένοι τύποι υποδεκτικών σωματίων.<sup>2</sup>

#### 1.5 Εξαρτήματα και αδένες δέρματος

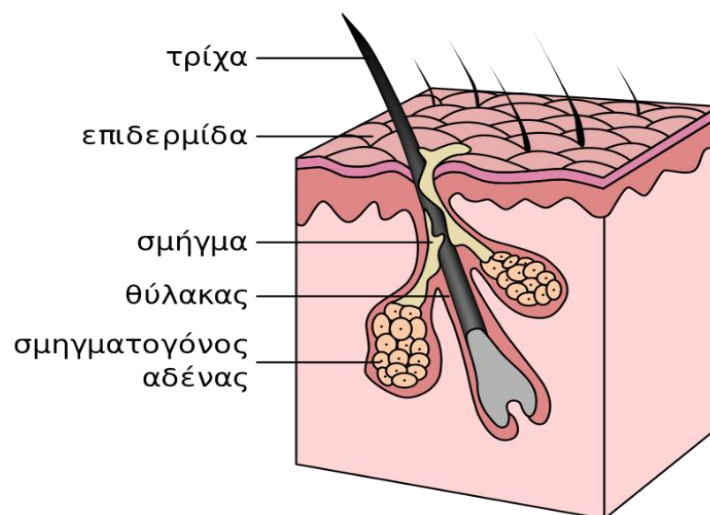
Τα εξαρτήματα του ανθρώπινου δέρματος είναι:

α) οι τρίχες και

β) τα νύχια

### 1.5.1.1 Τρίχες

Είναι κεράτινα εξαρτήματα του δέρματος με σχήμα κυλινδρικό και νηματοειδές, που εκφύονται λοξά από τους θύλακες των τριχών (τριχοσμηγματικούς θύλακες). Κάθε τρίχα αποτελείται από το στέλεχος (το τμήμα που προεξέχει - το ορατό δηλαδή μέρος) και τη ρίζα (το τμήμα που βρίσκεται μέσα στο δέρμα και καταλήγει σε ένα παχύτερο άκρο ονομάζεται βολβός). Το στέλεχος της τρίχας επεκτείνεται από το σημείο που εκβάλλει ο σμηγματογόνος αδένας. Το κατώτερο μέρος του βολβού σχηματίζει ανατομικά μια κοιλότητα, η οποία υποδέχεται τη θηλή του χορίου. Η θηλή του χορίου είναι πλούσια από αγγεία και νεύρα και μέσω αυτής τρέφεται και αναπτύσσεται η τρίχα.



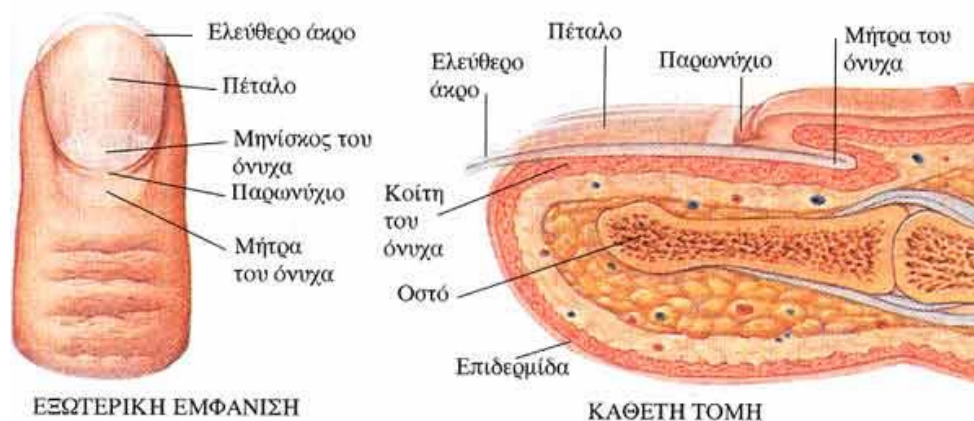
Εικόνα 2: Η τρίχα

(Πηγή: <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A4%CF%81%CE%AF%CF%87%CE%B1>)<sup>5</sup>

Οι τρίχες υπάρχουν σε όλη την επιφάνεια του ανθρώπινου σώματος εκτός από τα πέλματα, τις πλάγιες επιφάνειες των δακτύλων, τα νύχια (ονυχοφόρο φάλαγγα), τη θηλή του μαστού, την πόστη, τη βάλανο, τα μικρά και μεγάλα χείλη του αιδοίου, την κλειτορίδα.

### 1.5.1.2 Νύχια

Τα νύχια αποτελούν κεράτινα πετάλια (κεράτινες πλάκες) τα οποία καλύπτουν τη ραχιαία επιφάνεια της ονυχοφόρου φάλαγγας των δακτύλων. Ο ρόλος τους είναι προστατευτικός για τα δάκτυλα των χεριών και των ποδιών.



Εικόνα 3: Τα νύχια

(Πηγή: <https://www.kentropodiou.gr/index.php/services/pathisis-akrou-podos/nyxia>)<sup>6</sup>

## 1.5.2 Αδένες

Οι αδένες του ανθρώπινου δέρματος διακρίνονται σε σμηγματογόνους αδένες και ιδρωτοποιούς αδένες (Εκκρινείς και Αποκρινείς).

### 1.5.2.1 Σμηγματογόνοι αδένες

Είναι κυψελωτοί αδένες που εκκρίνουν σμήγμα και εκβάλλουν στον θύλακα της τρίχας. Ανατομικά βρίσκονται μέσα στο χόριο και υπάρχουν σε όλο το σώμα του ανθρώπινου οργανισμού εκτός από τις παλάμες, τα πέλματα και τα νύχια. Είναι περισσότεροι σε αριθμό αλλά και σε όγκο στη μέση γραμμή του ανθρώπινου σώματος. Σε περίπτωση υπερέκκρισης των σμηγματογόνων αδένων παρατηρείται σμηγματόρροια. Εάν οι σμηγματογόνοι αδένες αποφραχτούν με σμήγμα τότε έχουμε την εμφάνιση των φαγεσώρων (ανοικτοί ή κλειστοί), ενώ σε περίπτωση φλεγμονής των σμηγματογόνων αδένων παρατηρείται το δερματικό πρόβλημα της ακμής (ακνεϊκό δέρμα). Όσον αφορά τη σύσταση του σμήγματος, μπορεί να αναφερθεί ότι τα λιπίδια του σμηγματογόνου αδένου αποτελούνται από 26% εστέρες κηρών, 12% σκουαλένιο, τριγλυκερίδια, χοληστερόλη και εστέρες χοληστερόλης.

### 1.5.2.2 Ιδρωτοποιοί αδένες

Οι εκκρινείς ή μεροκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες, βρίσκονται σε όλη την έκταση του ανθρώπινου σώματος, εκτός από την κοίτη του νυχιού, τη θηλή του μαστού, τη βάλανο του πέους και τα μικρά χείλη του αιδοίου. Σε κάποια σημεία του σώματος όπως, τα πέλματα, το πρόσωπο, τον αυχένα και μασχαλιαία περιοχή, παρατηρούνται περισσότεροι σε αριθμό. Το

έκκριμά τους είναι υδαρές (ιδρώτας) και ο ρόλος του είναι τόσο θερμορυθμιστικός (ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος), όσο και προστατευτικός για την επιδερμίδα εμποδίζοντας την ανάπτυξη 54 μικροβίων με την όξινη αντίδρασή του. Ο συνολικός αριθμός των ιδρωτοποιών αδένων στο σώμα υπολογίζεται σε 2-5 εκατομμύρια.

Οι αποκρινείς ιδρωτοποιοί αδένες βρίσκονται σε μερικές μόνο περιοχές του ανθρώπινου σώματος, όπως θηλή μαστού, εφήβαιο, μασχάλη, περίνεο, μεγάλα χείλη αιδοίου, βλέφαρα, κ.ά. και παρατηρούνται πολυπληθέστεροι στο γυναικείο φύλλο. Σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης ή κατά την έμμηνο ρύση η έκκριση ιδρώτα γίνεται εντονότερη, ενώ σταματούν να λειτουργούν όταν η γυναίκα εισέλθει στη φάση της κλιμακτηρίου. Η σύσταση του ιδρώτα περιλαμβάνει: χλώριο (Cl), (Na), γαλακτικό οξύ, ουρία, γλυκόζη, αμμωνία, πρωτεΐνες, κρεατινίνη, ουρικό οξύ κ.ά.<sup>7</sup>

## 1.6 Τύποι κατά Fitzpatrick

Το 1975, ο Thomas B. Fitzpatrick, MD, δερματολόγος και πρόεδρος του τμήματος δερματολογίας της Ιατρικής Σχολής του Χάρβαρντ, πειραματίστηκε με μια θεραπεία για την ψωρίαση που περιελάμβανε την έκθεση των εξεταζόμενων ατόμων σε ακτίνες UVA. Ο Dr Fitzpatrick (γνωστός ως «πατέρας της σύγχρονης ακαδημαϊκής δερματολογίας») χρησιμοποίησε αρχικά το χρώμα των μαλλιών και των ματιών για να προσδιορίσει το συνολικό ποσό έκθεσης σε UVA για να δώσει στους συμμετέχοντες (όλοι τους ήταν λευκοί). Αλλά όταν οι ασθενείς με σκούρα μαλλιά, καστανά μάτια κατέληξαν στον ήλιο, ο Dr Fitzpatrick συνειδητοποίησε ότι έπρεπε να βασίσει τη θεραπεία του σε κάτι περισσότερο από το χρώμα των μαλλιών ή των ματιών. Αντί αυτού, έπρεπε να εξετάσει πώς ανταποκρίθηκε το δέρμα των υποκειμένων στον ήλιο.

Άρχισε να ζητά από τους ασθενείς να περιγράψουν τι συνέβη στο δέρμα τους μετά από έκθεση στον ήλιο όταν δεν είχαν προστασία από τον ήλιο. Με βάση τις απαντήσεις τους, δημιούργησε τέσσερις κατηγορίες για να ταξινομήσει τις τάσεις των ασθενών να κάψουν (ερύθημα) έναντι του μαυρίσματος (προκαλεί μελάγχρωση) - παρέχοντας μια εκτίμηση της ποσότητας της μελανίνης που υπάρχει στα κύτταρα του δέρματος. Δεν χρειάστηκε πολύς χρόνος για να εγκριθεί ευρέως ο φωτότυπος για κλινική χρήση ως χρήσιμος προγνωστικός παράγοντας για τον καρκίνο του δέρματος. Μια δεκαετία αργότερα, δύο ακόμη κατηγορίες προστέθηκαν για να συμπεριλάβουν ένα μεγαλύτερο φάσμα τόνων δέρματος.<sup>8</sup>



Πίνακας 1: Ταξινόμηση φωτοτύπων I-VI κατά Fitzpatrick Εικόνα fitz

(Πηγή: Wardetal., 2017)<sup>9</sup>

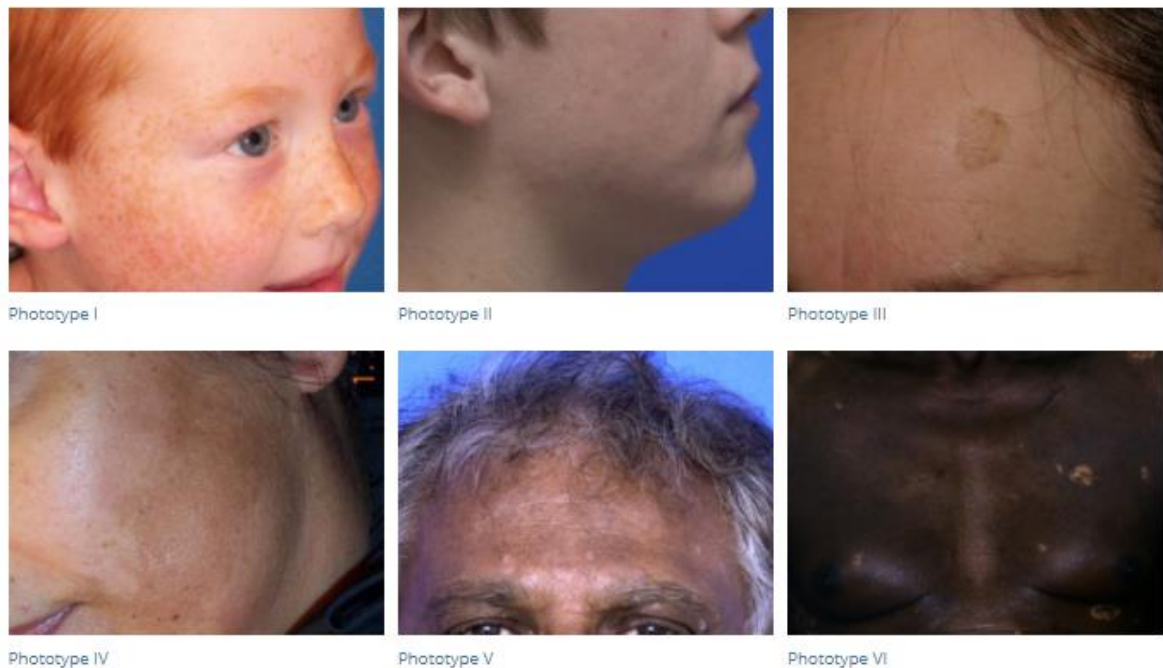
Type I	Type II	Type III	Type IV	Type V	Type VI
White skin. Always burns, never tans.	Fair skin. Always burns, tans with difficulty.	Average skin color. Sometimes mild burn, tan about average.	Light-brown skin. Rarely burns. Tans easily.	Brown skin. Never burns. Tans very easily.	Black skin. Heavily pigmented. Never burns, tans very easily.
					

### 1.6.1 Σε τι βασίζεται ο φωτότυπος δέρματος Fitzpatrick

Ο τύπος δέρματος Fitzpatrick (ή φωτότυπος) εξαρτάται από την ποσότητα χρωστικής μελανίνης στο δέρμα. Αυτό καθορίζεται από το συνταγματικό χρώμα (λευκό, καφέ ή μαύρο δέρμα) και την επίδραση της έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία (μαύρισμα). Το απαλό ή άσπρο δέρμα καίγεται εύκολα και μαυρίζει αργά και άσχημα: χρειάζεται περισσότερη προστασία από την έκθεση στον ήλιο. Το πιο σκούρο δέρμα καίει λιγότερο και μαυρίζει πιο εύκολα. Είναι επίσης πιο επιρρεπές στην ανάπτυξη μεταφλεγμονώδους χρώσης μετά από τραυματισμό (καφέ σημάδια/κηλίδες).

Ο φωτότυπος δέρματος Fitzpatrick είναι ένα συνταγματικό χαρακτηριστικό που υπάρχει κατά τη γέννηση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα άτομα με φωτοευαισθησία ενδέχεται να κάψουν εύκολα κατά την έκθεση στον ήλιο λόγω ασθένειας, κατάστασης ή φαρμάκου. Ωστόσο, η ικανότητα μαυρίσματος τους δεν επηρεάζεται από τη φωτοευαισθησία τους.





Εικόνα 4: Ο φωτότυπος δέρματος

(Πηγή: Oakley, 2012)<sup>10</sup>

### Τύποι 1 και 2 (I & II)

Τα άτομα με τύπο δέρματος κατά Fitzpatrick 1 ή 2 έχουν συχνά ανοιχτόχρωμο δέρμα, φακίδες και ανοιχτού χρώματος μαλλιά, τα οποία η Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου (ACS) απαριθμεί ως παράγοντες κινδύνου για καρκίνο του δέρματος μελανώματος.

Υπάρχει υψηλός κίνδυνος ηλιακής βλάβης, που μπορεί να οδηγήσει σε:

1. Ηλιακό έγκαυμα
2. Σημάδια γήρανσης/φωτογήρανση
3. Καρκίνος του δέρματος

Τα άτομα με πολύ ανοιχτόχρωμο δέρμα πρέπει να λαμβάνουν πρόσθετες προφυλάξεις για να προστατεύσουν το δέρμα τους. Για παράδειγμα, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντηλιακό ευρέος φάσματος με SPF τουλάχιστον 30. Επίσης είναι διαθέσιμα SPF 70 και 100. Ένα αντηλιακό ευρέος φάσματος προστατεύει τόσο από τις ακτίνες UVA όσο και από τις ακτίνες UVB.

Είναι, επίσης, καλύτερο για άτομα με αυτόν τον τύπο δέρματος να αποφεύγουν όσο το δυνατόν περισσότερο την έκθεση στον ήλιο και να φορούν προστατευτικά ρούχα που αντανακλούν τις ακτίνες του ήλιου.

### Τύποι 3 και 4 (III & IV)

Εάν ένα άτομο έχει δέρμα τύπου (III & IV), το δέρμα του μπορεί να καεί, αλλά επίσης μαυρίζει. Ο κίνδυνος καρκίνου του δέρματος λόγω της έκθεσης στον ήλιο είναι χαμηλότερος από ό, τι για εκείνους με δέρμα τύπου 1 και 2, αλλά εξακολουθεί να υπάρχει κίνδυνος.

Παρόλο που οι τύποι δέρματος ποικίλλουν ευρέως μεταξύ ατόμων παρόμοιας προέλευσης, αυτοί με τους τύπους 3 και 4 περιλαμβάνουν συχνά άτομα όπου προέρχονται από την Μεσόγειο, την Νότια Ευρώπη και την Ασία.

Για παράδειγμα, ο καρκίνος του δέρματος αντιπροσωπεύει το 2–4% όλων των καρκίνων σε άτομα ασιατικής καταγωγής και το 4–5% όλων των καρκίνων σε άτομα ισπανικής καταγωγής.

Οι συντάκτες μιας μελέτης του 2012, η Trusted Source εξέφρασε ανησυχία σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του δέρματος μεταξύ των Ισπανόφωνων στις ΗΠΑ. Ζήτησαν «πολιτισμικά σχετικές, προσαρμοσμένες παρεμβάσεις» για να ευαισθητοποιήσουν την ανάγκη για προστασία από τον ήλιο και προληπτικά μέτρα.

Μεταξύ των ισπανικών πληθυσμών στις ΗΠΑ, ο καρκίνος του δέρματος προσβάλλει πάνω από 4 άτομα σε κάθε 100.000 αξιόπιστη πηγή κάθε χρόνο. Ένας Ισπανόφωνος είναι πιο πιθανό να λάβει διάγνωση σε νεαρή ηλικία, σε μεταγενέστερο στάδιο, και με χαμηλότερες πιθανότητες επιβίωσης σε σύγκριση με ένα λευκό.

Το ACS εκφράζει επίσης ανησυχία, σημειώνοντας ότι τα ποσοστά καρκίνου του δέρματος έχουν αυξηθεί κατά σχεδόν 20% μεταξύ των Ισπανόφωνων στις ΗΠΑ τα τελευταία 20 χρόνια.

### Τύπος 5 και 6 (V&VI)

Τα άτομα με τύπους δέρματος 5 και 6 έχουν επίσης κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του δέρματος, αν και ο κίνδυνος είναι χαμηλότερος απ' ό,τι για τα άτομα με τύπους δέρματος 1 ή 2. Ακόμα κι αν το δέρμα δεν καίει, η βλάβη από τον ήλιο μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο και πρώιμα σημάδια της γήρανσης του δέρματος.

Σύμφωνα με το Ίδρυμα Καρκίνου του Δέρματος, το 5ετές ποσοστό επιβίωσης για το μελάνωμα στους μαύρες φυλές είναι 65%, σε σύγκριση με το 91% για τους λευκούς. Με μια έγκαιρη διάγνωση, το ποσοστό επιβίωσης είναι 99%.

Τα προληπτικά μέτρα είναι εξίσου απαραίτητα για τους τύπους δέρματος 5 και 6, όπως και για άλλους τύπους. Σύμφωνα με τους ειδικούς, γράφοντας για το Ίδρυμα Καρκίνου του Δέρματος, οι κρέμες που περιέχουν νανοσωματίδια οξειδίου του ψευδαργύρου και διοξειδίου του τιτανίου μπορεί να λειτουργούν με πολύ καλά αποτελέσματα.

### Γενικά για όλους τους τύπους επιδερμίδας

Τα τεχνητά κρεβάτια μαυρίσματος γνωστά και ως «solarium» μπορεί να είναι επιβλαβή για όλους τους τύπους δέρματος. Μια μελέτη του 2013 έδειξε ότι τα άτομα που χρησιμοποιούν solarium πριν από την ηλικία των 35 ετών έχουν 75% μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν μελάνωμα αργότερα στη ζωή τους εν συγκρίσει με άτομα τα οποία δεν χρησιμοποιούν.<sup>10</sup>

## Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup>: Διαταραχές της χρώσης του δέρματος

### 2.1 Χρώση του δέρματος και μορφές δυσχρωμίας

Τα συστατικά που καθορίζουν τη φυσιολογική χρώση του δέρματος είναι τέσσερα. Αρχικά, η χρώση του δέρματος θεωρείται φυσιολογική σε 4 χρωστικές της επιδερμίδας και του χορίου.

Οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (ερυθρή χρώση) στα αρτηρίδια και τριχοειδή

Αποοξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (κυανή) στα φλεβίδια

Καροτενοειδή ή ατελώς μεταβολισμένη χολή (κιτρίνη)

Μελανίνη της επιδερμίδας (καφέ)

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η **πιο σημαντική χρωστική** για τον καθορισμό της χρώσης του δέρματος είναι η **μελανίνη**.

Στην καθημερινότητα μας, πολλοί άνθρωποι συναναστρέφονται και με ανοιχτόχρωμους αλλά και με σκουρόχρωμους ανθρώπους. Είναι εμφανείς πολλές χρωματικές διαφορές. Αυτό συμβαίνει και στις διαταραχές της χρώσης του δέρματος μεταξύ των διαφόρων φύλων. Οι φυλετικές διαφορές της χρώσης καθορίζονται από το είδος της μελανίνης που συντίθεται και από το ποσό που μεταφέρεται στα γειτονικά κερατινοκύτταρα. Τα άτομα με ανοιχτό χρώμα επιδερμίδας παράγουν ένα πιο ανοιχτό χρώμα μελανίνης, και οι σκουρόχρωμοι άνθρωποι να παράγουν πιο σκούρο χρώμα μελανίνης αντίστοιχα, η οποία είναι γνωστή με το όνομα «ευμελανίνη», η οποία μεταφέρει μεγάλη ποσότητα της μελανίνης

αυτής στα γειτονικά κερατινοκύτταρα. Όλες οι ενδιάμεσες χροίες του δέρματος οφείλονται σε ένα μίγμα της ανοιχτής επιδερμίδας καφεοειδούς φαιομελανίνης και της σκούρας καφεοειδούς ευμελανίνης.

Η συχνότητα των δυσχρωμιών/διαταραχών του δέρματος είναι πολλή μεγάλη. Οι περισσότεροι ασθενείς θα παρουσιάσουν κάποια στιγμή στη ζωή τους κάποια διαταραχή της χρώσης αλλά ευτυχώς τις περισσότερες φορές είναι καλοήθειες, αυτοπεριοριζόμενες και αναστρέψιμες χωρίς να προκαλούν κάποιο ζωτικό πρόβλημα. Επιγραμματικά αναφέρονται η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση ή υπόχρωση, οι οποίες εμφανίζονται μετά από μία δερματική φλεγμονώδη αντίδραση.

Οι δύο κυριότερες μορφές δυσχρωμιών του δέρματος είναι η **λευκοδερμία** και η **μελάγχρωση** του δέρματος. Στη λευκοδερμία οι ασθενείς παρουσιάζουν περιοχές με ανοιχτότερο δέρμα από το φυσιολογικό χρώμα του δέρματος ενώ οι ασθενείς με μελάγχρωση του δέρματος εμφανίζουν περιοχές με πιο σκούρο χρώμα.

Οι διάφορες μορφές της δερματικής δυσχρωμίας μπορεί να υποδιαιρεθούν περαιτέρω σε κατηγορίες ανάλογα με το αν υπάρχει μεταβολή του αριθμού των μελανοκυττάρων ή της περιεκτικότητας τους σε μελανίνη (Πίνακας 2 και 3).<sup>11</sup>

**Πίνακας 2: Κατάταξη των επιδερμικών διαταραχών της χρώσης**

(Πηγή: Fitzpatrick&Aeling, 2007)<sup>11</sup>

	Λευκοδερμία (ελάττωση της χρώσης)		Μελάγχρωση (αυξημένη χρώση)	
	Ελαττωμένος αριθμός μελανοκυττάρων	Ελάττωση ή απουσία της μελανίνης	Αυξημένος αριθμός μελανοκυττάρων	Αύξηση μελανίνης
Κληρονομικές	Λεύκη (μερικές μορφές) Εστιακός αλφεισμός Σύνδρομο Waardenburg Σύνδρομο Woolf Σύνδρομο Ziprowski-Margolis	Αλφεισμός Φαινυλκετονουρία Ομοκυστινουρία Ιστιδιναιμία Οζώδης σκλήρυνση	Φακές Σύνδρομο Moynihan Σύνδρομο Peutz-Jeghers	Κηλίδες cafe-au-lait, νευρονωμάτωση ή σύνδρομο Albright Μελάνωση του Becker Σπιλοκυτταρικός σπίλος Φακίδες
Χημικές ουσίες και φάρμακα	Μονοβενζυλικός αιθέρας της υδροκινόνης <i>para</i> -προϊόντα της φαινόλης	Υδροκινόνη Χλωροκινόνη και υδροεχλωροκινόνη Ενώσεις του αρσενικού Μερκαπτοαιθυλικές αμίνες Κορτικοστεροειδή (τοπικά ή ενδοδερμικά)	Παράγοντας αρχέγονων κυττάρων (stem cells) Διεγερτική ορμόνη των μελανοκυττάρων (MSH)	Ενώσεις αρσενικού Βουσοιλπφάνη Ψωραλένια 5-φλουορακίλη Κυκλοφωσφamide Τοπική αζωτούχος μουστάρδα Μπλεομυκίνη
Ενδοκρινικές ή μεταβολικές	Ανεπάρκεια βιταμίνης B <sub>12</sub>	Kwashiorkor Νεφρωσικό σύνδρομο Εντερική δυσαπορρόφηση Ανεπάρκεια της υπόφυσης Νόσος Addison Υπερβυρεοειδισμός	-	Νόσος Addison Όγκοι που παράγουν ACTH ή MCH Θεραπεία με οιστραγόνα ή ACTH Εγκυμοσύνη Μέλασμα Ώψιμη δερματική πορφύρα Kwashiorkor Πελλάγρα Εντερική δυσαπορρόφηση

Πίνακας 3: Κατάταξη των επιδερμικών διαταραχών της χρώσης (συνέχεια)

(Πηγή: Fitzpatrick & Aeling, 2007)<sup>11</sup>

	Λευκοδερμία (ελάττωση της χρώσης)		Μελάγχρωση (αυξημένη χρώση)	
	Ελαττωμένος αριθμός μελανοκυττάρων	Ελάττωση ή απουσία της μελανίνης	Αυξημένος αριθμός μελανοκυττάρων	Αύξηση μελανίνης
Φυσικοί παράγοντες	Εγκαύματα (θερμικά, από ιονίζουσα ακτινοβολία κλπ.) Τραύμα	Τραύμα	UVR (μαύρισμα) Ηλιακή φακί Φακί που οφείλεται σε PUVA	UVR (μαύρισμα) Θερμική ακτινοβολία (υπέρυθρη) Ιονίζουσα ακτινοβολία Τραύμα
Φλεγμονή και λοίμωξη	Λεύκη (μερικές μορφές) Pinta Τροπική μόρωση Ογκοκερκίαση Δερματικό λέμφωμα T κυττάρων Σκληροδερμία	Σαρκοείδωση Δευτεροπαθής σύφιλη Λέπρα Ποικιλόχρωση πιτυρίαση Λευκή πιτυρίαση Έκζεμα Ψωρίαση Δισκοειδής λύκος	-	Μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση Ομαλός λειχήνας Δισκοειδής ερυθματώδης λύκος Απλός χρόνιος λειχήνας Ατοπική δερματίτιδα Ψωρίαση Ποικιλόχρωση πιτυρίαση Σκληροδερμία

## 2.2 Διαταραχές της μελάγχρωσης του δέρματος σε όλο το σώμα

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο Άτλαντα Δερματολογίας τα διαχωριστικά όρια μελάγχρωσης του δέρματος μπορούν να ταξινομηθούν σε έξι ομάδες:

Ομάδα Α: Γραμμές κατά μήκος της έξω επιφάνειας των βραχιόνων με ποικίλη επέκταση στο θώρακα

Ομάδα Β: Γραμμές κατά μήκος της έσω οπίσθιας επιφάνειας του κάτω άκρου

Ομάδα Γ : Κατά ζεύγη μέσες και παράμεσες γραμμές στο θώρακα με επέκταση στη μέση γραμμή της κοιλιάς

Ομάδα Δ: Μέση γραμμή επί σπονδυλικής στήλης

Ομάδα Ε: Αμφοτερόπλευρες συμμετρικές με λοξό προσανατολισμό , υπομελαγχρωματικές κηλίδες στο θώρακα

Ομάδα ΣΤ : Διαχωριστικές γραμμές μελάγχρωσης στο πρόσωπο

Πάνω από το 70% των ασθενών της μαύρης φυλής έχουν μία ή περισσότερες γραμμές. Είναι πολύ πιο σπάνιες σε λευκούς ασθενείς. Οι γραμμές τύπου B συχνά εμφανίζονται για πρώτη φορά κατά τη διάρκεια της κύησης.

Παρακάτω θα αναλύσουμε περιπτώσεις μελάγχρωσης όλου του σώματος οι οποίες εμφανίζουν παθολογικές καταστάσεις.

#### Υπέρχρωση από Αιμοσιδηρίνη

Υπερβολική χρώση του δέρματος λόγω εναπόθεσης αιμοσιδηρίνης. Εμφανίζεται στην πορφύρα, την αιμοχρωμάτωση, τα αιμορραγικά νοσήματα και τη δερματίτιδα εκστάσεως. Η κλινική εικόνα αυτού του δερματολογικού νοσήματος είναι η υπέρχρωση από αιμοσιδηρίνη και διακρίνεται από τη μεταφλεγμονώδη μελάνωση του χορίου, από την χρυσοκάστανη χροιά έναντι της κασταλής ή γκριζοκυανής μελάγχρωσης, της επιδερμидικής και της χοριακής μελανίνης αντίστοιχα.<sup>12</sup>

#### Μεταφλεγμονώδης Υπερμελάγχρωση

Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση (PIH) είναι μια κοινή επίκτητη δερματική δυσχρωμία που εμφανίζεται μετά από φλεγμονή του δέρματος ή τραυματισμό. Είναι χρόνια διαταραχή του δέρματος και είναι η πιο συχνή και σοβαρή σε άτομα με πιο σκούρο δέρμα (τύποι δέρματος Fitzpatrick III - VI). Αυτή η δερματική διαταραχή θεραπεύεται χωρίς καμία σημαντική θεραπεία. Τα συμπτώματα μπορούν να διαρκέσουν από μήνες έως και χρόνια απαιτώντας συνεχόμενη και συνεπή θεραπεία. Τέλος, η συνδυαστική θεραπεία θεωρείται η πιο αποτελεσματική.

Το PIH μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία σε όλους τους τύπους δέρματος, αλλά είναι πιο συχνό σε τύπους δέρματος Fitzpatrick III-VI. Όσο πιο σκούρο είναι το χρώμα της επιδερμίδας, τόσο πιο έντονη και επίμονη είναι η υπερμελάγχρωση. Δεν υπάρχει διαφορά συμπτωμάτων μεταξύ των δύο φύλων. Η συχνότητα εμφάνισης PIH σε ασθενείς με σκούρο δέρμα με ακμή μπορεί να είναι πολλή υψηλή όσο το 65%.

Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση ή υπερμελάνωση, προκύπτει από την υπερπαραγωγή μελανίνης ή ανώμαλης εναπόθεσης μελανίνης στην επιδερμίδα ή το χόριο μετά από φλεγμονή. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές προκαλούν υπερτροφία και δραστηριότητα μελανοκυττάρων, γεγονός που αυξάνει την παραγωγή μελανίνης στην επιδερμίδα.

Σε βαθύτερες διαδικασίες που εκτείνονται στο χόριο, τα βασικά κερατινοκύτταρα καταστρέφονται και απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες μελανίνης. Η μελανίνη είναι φαγοκυτταροποιημένη και εναποτίθεται, προκαλώντας έναν μπλε-γκρι αποχρωματισμό του δέρματος, ο οποίος μπορεί να είναι μόνιμος. Η υπέρχρωση που περιορίζεται στην επιδερμίδα έχει μεγαλύτερη πιθανότητα διάλυσης από τη δερματική υπερχρωματισμό.

Εάν πραγματοποιηθεί βιοψία, η ιστοπαθολογία της επιδερμικής ΡΙΗ είναι σημαντική για την αύξηση της μελανίνης στα κερατινοκύτταρα. Η παρουσία μελανίνης σε δερματικούς μακροφάγους παρατηρείται στη δερματική μελάνωση. Μια βιοψία μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη για τον προσδιορισμό της αιτιολογίας της υποκείμενης φλεγμονής.<sup>13</sup>

#### Αιμοχρωμάτωση (χαλκόχρους διαβήτη)

Ο διαβήτης σε άτομα της λευκής φυλής με αιμοχρωμάτωση αποδόθηκε ως αίτιο για πρώτη φορά στην υπερσυσσώρευση σιδήρου στο πάγκρεας. Αργότερα παρατηρήσεις αποκάλυψαν ότι η παθογένεση του διαβήτη στην αιμοχρωμάτωση ΗFE είναι πολυπαραγοντική και οι κλινικές εκδηλώσεις του είναι ετερογενείς. Ο αυξημένος κίνδυνος διαβήτη τύπου 2 στην αιμοχρωμάτωση ΗFE σχετίζεται με έναν ή περισσότερους παράγοντες, όπως ανώμαλη ομοιόσταση σιδήρου και υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένη έκκριση ινσουλίνης, κίρρωση, διαβήτη σε συγγενείς πρώτου βαθμού, αυξημένος δείκτη μάζας σώματος, αντίσταση στην ινσουλίνη και μεταβολικό σύνδρομο. Σε ομοζυγώτες p.C282Y, η φερριτίνη ορού, εμφανίζεται συνήθως αυξημένη κατά τη διάγνωση αιμοχρωμάτωσης και αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό τις αποθήκες σιδήρου του σώματος αλλά όχι τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη. Σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 χωρίς να έχει προηγηθεί διάγνωση αιμοχρωμάτωσης, τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό είναι υψηλότερα από αυτά των ατόμων χωρίς διαβήτη, αλλά οι περισσότερες τιμές βρίσκονται εντός του εύρους αναφοράς. Η θεραπεία με φλεβοτομία για την επίτευξη εξάντλησης σιδήρου δεν βελτιώνει τον έλεγχο του διαβήτη σε όλα τα άτομα με αιμοχρωμάτωση ΗFE. Ο επιπολασμός του διαβήτη τύπου 2 που διαγνώστηκε σήμερα σε άτομα λευκής φυλής με και χωρίς ΗFE αιμοχρωμάτωση είναι παρόμοιος. Δεν συνιστάται η συνήθης φαινοτυπία σιδήρου ή ο γονότυπος ΗFE ασθενών με διαβήτη τύπου 2.

Η αιμοχρωμάτωση ΗFE εκφράζεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο υπολειπόμενο τρόπο, άρα έχει γονιδιακό υπόβαθρο στο 0,3-0,6% των λευκών ευρωπαϊκής καταγωγής που οφείλεται σε ομοζυγωτικότητα για το p.C282Y του γονιδίου ΗFE (χρωμόσωμα 6p21.3). Το ΗFE συνδέεται με το κύριο σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (MHC). Η ομοζυγωτικότητα

p.C282Y αντιστοιχεί στο περίπου 90% των λευκών ευρωπαϊκής καταγωγής με φαινοτύπους σιδήρου «κλασικής» αιμοχρωμάτωσης. Σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου σε ομοζυγώτες p.C282Y μπορεί να προκαλέσει κίρρωση του ήπατος, πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος, διαβήτη, άλλες ενδοκρिनοπάθειες και καρδιομυοπάθεια.

Οι συχνότητες αλληλόμορφων σε άτομα λευκής φυλής που κατοικούν σε διαφορετικές περιοχές της Ευρώπης κυμαίνονται από 13% στην Ιρλανδία έως λιγότερο από 2% στην Ιταλία, την Ελλάδα και την Ισπανία. Οι συχνότητες αλληλόμορφων p.C282Y σε άτομα που κατοικούν στη Βόρεια Αμερική είναι 6-7%. Τα μέσα επίπεδα σιδήρου στον ορό, TS και SF για ενήλικες με ομόζυγο p.C282Y είναι υψηλότερα από αυτά των ενηλίκων με άλλους κοινούς γονότυπους HFE. Στην κλινική πρακτική, άτομα με κοινούς γονότυπους HFE εκτός από το ομόζυγο p.C282Y δεν μπορούν να διακριθούν με μετρήσεις σιδήρου ορού, TS και SF.

Η μεμβρανική πρωτεΐνη HFE έχει μια δομή παρόμοια με εκείνη των MHC κατηγορίας I πρωτεϊνών και επίσης δεσμεύει τη β-2 μικροσφαιρίνη. Ο υποδοχέας τρανσφερίνης συνδέεται με την εξωκυτταρική περιοχή HFE α1-α2. Το HFE συμβάλλει στη ρύθμιση της ηπατικής σύνθεσης της ηψιδίνης, του κύριου ελεγκτή του μεταβολισμού του σιδήρου.

Η φερροπορτίνη, μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που δεσμεύει σίδηρο και ο υποδοχέας της ηψιδίνης, εξάγει σίδηρο από απορροφητικά εντεροκύτταρα, μακροφάγα και ηπατοκύτταρα. Η ηψιδίνη ρυθμίζει την απορρόφηση σιδήρου του λεπτού εντέρου, τις συγκεντρώσεις σιδήρου στο πλάσμα και την κατανομή του σιδήρου ιστού προκαλώντας απενεργοποίηση και ουροϊστοποίηση της ferroportin.<sup>14</sup>

### Μέλασμα

Το μέλασμα είναι μια από τις πιο συχνές δερματικές διαταραχές, η οποία εμφανίζει συμμετρία. Εμφανίζεται κυρίως στο πρόσωπο, με υψηλότερο επιπολασμό σε γυναίκες και πιο σκούρους τύπους δέρματος. Πολλές αιτιολογίες, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης στο φως, των ορμονικών επιδράσεων και του οικογενειακού ιστορικού, έχουν εμπλακεί στην παθογένεση αυτής της διαταραχής. Ο συνολικός επιπολασμός κυμαίνεται ευρέως στο 1-50%, δεδομένου ότι οι τιμές υπολογίζονται συνήθως σε έναν συγκεκριμένο εθνικό πληθυσμό σε μια γεωγραφική περιοχή. Ιστολογικά, το μέλασμα μπορεί να εμφανίσει αυξημένη επιδερμική και/ή δερματική χρώση, μεγεθυμένα μελανοκύτταρα, αυξημένα μελανοσώματα, δερματικά αιμοφόρα αγγεία και, περιστασιακά, περιαγγειακά



λεμφοιστιοκυτταρικά διηθήματα. Ανά τα χρόνια έχουν υπάρξει πολλές διάφορες τοπικές, στοματικές θεραπείες όπου έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς για τη θεραπεία του μελάσματος. Παραδοσιακές τοπικές θεραπείες όπως υδροκινόνη, τρετινοΐνη και κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, άλλες συνθετικές και φυσικές τοπικές ενώσεις έχουν επίσης δείξει ποικίλες αποτελεσματικότητες. Οι ελπιδοφόρες στοματικές θεραπείες για το πλάσμα περιλαμβάνουν τρανεξαμικό οξύ, πολυπόδιο λευκοτόμος και γλουταθειόνη. Αισθητικές διαδικασίες, όπως χημική απολέπιση, ραδιοσυχνότητες και λέιζερ, χρησιμοποιούνται συχνά ως πρωτογενείς ή συμπληρωματικές θεραπείες για το πλάσμα. Συγκεκριμένα, οι συνδυαστικές θεραπείες εντός ή μεταξύ των τρόπων θεραπείας γενικά έχουν ως αποτέλεσμα καλύτερα αποτελέσματα από τις μονοθεραπίες.

Το μέλασμα εμφανίζει οικογενειακό ιστορικό. Είναι επίσης γνωστό ότι είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη μελάσματος είναι η γενετική προδιάθεση. Ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι το 55-64% των ασθενών με αυτή την πάθηση έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό. Δεν έχει πραγματοποιηθεί μελέτη σε ολόκληρο το γονιδίωμα για την εξέταση των σχετικών γονιδίων, αλλά τα τρέχοντα ευρήματα υποδηλώνουν ότι τα υπεύθυνα γονίδια περιλαμβάνουν χρωστικές, φλεγμονώδεις, ορμονικές και πιθανώς αγγειακές αποκρίσεις. Οι ασθενείς με τύπο δέρματος Fitzpatrick (FST) II και III είναι λιγότερο πιθανό να έχουν θετικό οικογενειακό ιστορικό από τους ασθενείς με πιο σκούρους τύπους δέρματος (IV – VI).

Οι θεραπείες για το πλάσμα περιλαμβάνουν τοπικές, στοματικές, διαδικαστικές και συνδυαστικές θεραπείες. Αυτά στοχεύουν σε διάφορες πτυχές της παθογένεσης του μελάσματος, συμπεριλαμβανομένης της φθοράς, της φλεγμονής, της αγγείωσης και της χρώσης (Πίνακας 4).<sup>15</sup>

## Πίνακας 4: Θεραπεία μελάσματος, μηχανισμός δράσης και ανεπιθύμητες ενέργειες

(Πηγή: Ogbachie-Godec&Elbuluk, 2017)<sup>16</sup>

Modality	Treatment	Mechanism of action	Adverse effects (AE)	
Topical	Iron oxide	Block visible and ultraviolet light	Irritation	
	Hydroquinone (HQ), Azelaic acid, Ascorbic acid, Kojic acid	Tyrosinase inhibitor	Irritation, exogenous ochronosis (with HQ)	
	Tretinoin	Increased keratinocyte turnover	Irritation, redness	
	Corticosteroids	Anti-inflammatory with non-selective inhibition of melanogenesis	Telangiectasias, epidermal atrophy, steroid-induced acne, striae, hypopigmentation	
	Ascorbic acid	Inhibition of reactive oxygen species	No significant AE	
	Niacinamide	Inhibition of melanosome transfer	Irritation	
	Oral	Tranexamic acid	Inhibits plasminogen/plasmin pathway → inhibition of melanin synthesis  Decreases vascular proliferation	Abdominal bloating, menstrual irregularities, headache, deep venous thrombosis
<i>Polypodium leucotomos</i> , Glutathione		Inhibition of reactive oxygen species	No significant AE	
Procedural		Q-switch ruby laser, Q-switch Nd:Yag laser	Melanosome destruction	Burn, post inflammatory pigment alteration (PIPA)
	Non-ablative fractional lasers	Fractional photothermolysis leading to melanin extrusion	Burn, PIPA	
	Chemical peels	Increased keratinocyte turnover	Burn, peeling, PIPA	
	Microneedling	Transdermal drug delivery	Erythema, edema, tram-track marks, PIPA	
	Intense pulsed light	Extrusion of melanosomes	Burn, PIPA	
	Radiofrequency		Cellular biostimulation	Burn
			Transdermal drug delivery	

## 2.3 Διαταραχές στην ανάπτυξη του δέρματος που σχετίζονται με την εμφάνιση μελαγχρωματικών κηλίδων

### 2.3.1 Café au lait κηλίδες

Οι κηλίδες γνωστές και ως «cafe au lait», είναι μαύρες έως καφέ κηλίδες που κυμαίνονται από 1 έως 20 cm και υπάρχουν στον οργανισμό από την αρχή της ζωής μας. Εντοπίζονται στο δέρμα και μπορεί να βρεθούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματός μας. Κυρίως εντοπίζονται στον κορμό σε ποσοστό 10-30% του γενικού πληθυσμού. Συνήθως δεν εμφανίζονται συμπτώματα στον ασθενή και δεν χρειάζονται θεραπεία συγκεκριμένη. Συνήθως προκύπτουν από την αύξηση συγκέντρωσης μελανίνης στα μελανοκύτταρα. Εάν οι βλάβες είναι πάνω από έξι με διάμετρο πάνω από 5mm ή 15mm σε εφηβική ηλικία,

υπάρχει αυξημένη πιθανότητα για σκλήρυνση του όγκου, νευροϊνωμάτωση, σύνδρομο Albright ή αναιμία fanconi. Οι αισθητικού τύπου θεραπείες περιλαμβάνουν θεραπεία με λέιζερ ή χειρουργική εκτομή.<sup>17</sup>



Εικόνα 5: Cafe au lait κηλίδες

(Πηγή: Jha&Mendez, 2020)<sup>17</sup>

### 2.3.2 Σύνδρομο McCune-Albright

Το σύνδρομο McCune-Albright (MAS) είναι μια σπάνια γενετική διαταραχή που αρχικά χαρακτηρίστηκε ως η τριάδα της πολυοστατικής ινώδους δυσπλασίας των οστών, της πρόωμης εφηβείας και της χρώσης του δέρματος café-au-lait. Με την πάροδο του χρόνου έχουν αναγνωριστεί και άλλες σχετιζόμενες ενδοκρिनολογικές παθήσεις, όπως υπερθυρεοειδισμός, περίσσεια αυξητικής ορμόνης, απώλεια φωσφορικών μεσολαβούντων από FGF23 και υπερκορτιζόλιο.



Εικόνα6: Σύνδρομο McCune-Albright (MAS)

(Πηγή: Dumitrescu & Collins, 2008)<sup>18</sup>

Η μετάλλαξη προκύπτει νωρίς στην εμβρυογένεση και κατανέμεται σε μωσαϊκό. Ο κλινικός φαινότυπος είναι επομένως εξαιρετικά μεταβλητός, ανάλογα με τη θέση και το χρόνο της μετάλλαξης κατά τη διάρκεια της εμβρυολογικής ανάπτυξης. Οι δερματικές εκδηλώσεις είναι συχνές και συνήθως εμφανίζονται κατά ή λίγο μετά τη γέννηση. Τα σημεία café-au-lait έχουν συνήθως ακανόνιστα περιθώρια που τους δίνουν μια εμφάνιση «ακτή του Μαίην» και συνήθως δείχνουν μια σχέση με τη μεσαία γραμμή του σώματος.

Στο MAS, η ινώδης δυσπλασία των οστών εμφανίζεται συνήθως σε πολλές θέσεις (πολυοστατική) και συνήθως εμφανίζεται με κάταγμα, παραμόρφωση και / ή πόνο στα οστά. Οι ακτινογραφίες δείχνουν χαρακτηριστικές επεκτατικές βλάβες με εμφάνιση «γυάλινου εδάφους». Η ινώδης δυσπλασία των κρανιοσωματίων μπορεί να είναι σοβαρή σε άτομα που έχουν διαταραχές της υπόφυσης οι οποίες οδηγούν σε υπερέκκριση αυξητικής ορμόνης. Η θεραπεία μπορεί να είναι δύσκολη και πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό.

Στα κορίτσια, η πρόωμη εφηβεία είναι μια κοινή αρχική εκδήλωση, με επαναλαμβανόμενες κύστεις των ωοθηκών που οδηγούν σε επεισόδια κολπικής αιμορραγίας και ανάπτυξης μαστού. Η πρόωρη εφηβεία είναι λιγότερο συχνή στα αγόρια, παρουσιάζοντας μεγέθυνση πέους, ηβική και μασχالياία υπερτρίχωση, ακμή, άσχημη οσμή του σώματος και σεξουαλική συμπεριφορά. Ωστόσο, τόσο στα κορίτσια όσο και στα αγόρια,

υπάρχει υψηλή συχνότητα παθολογίας των γονάδων (ανωμαλίες των ωοθηκών στα κορίτσια και ανωμαλίες των όρχεων στα αγόρια.

Επί του παρόντος, η διάγνωση του συνδρόμου McCune-Albright γίνεται κλινικά στις περισσότερες περιπτώσεις. Αυτό οφείλεται στη μωσαϊκή φύση της νόσου κατά την οποία ένα αρνητικό αποτέλεσμα γενετικής εξέτασης (π.χ. στο αίμα) δεν αποκλείει την παρουσία της μετάλλαξης σε άλλους ιστούς. Ωστόσο, νεότερες τεχνικές όπως η ψηφιακή PCR μπορεί να βελτιώσουν την ευαισθησία των γενετικών δοκιμών σε άτομα που έχουν κλινικά συμπτώματα του συνδρόμου McCune-Albright.<sup>19</sup>

### 2.3.3 Φακές Lentigines

Οι φακές «lentigines» σε τοπικό ήπιο πολλαπλασιασμό βασικών μελανοκυττάρων από οξεία και χρόνια έκθεση σε υπεριώδη ακτινοβολία και επακόλουθη αύξηση στη μελάνωση. Διαφέρουν από τις εφελίδες οι οποίες προκύπτουν από την αυξημένη παράγωγή μελανίνης. Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει εφελίδες, cafe au lait κηλίδες, χρωματισμένες ακτινικές υπερκερατώσεις και κακοήγη ίλιγγο. Πρέπει να πραγματοποιηθεί βιοψία εάν υπάρχει ταχεία ανάπτυξη ή αλλαγή σε μια βλάβη, συμπτωματικές βλάβες (π. χ. πόνος, κνησμός, εύκολη αιμορραγία, κακή επούλωση), άτυπες βλάβες ή βλάβες με ύποπτα χαρακτηριστικά για μελάνωμα.



Εικόνα 7: Φακές Lentigines

(Πηγή: Agharbi, 2019)<sup>20</sup>

Η θεραπεία αποτελείται από τοπικές (π.χ. υδροκινόνη, ρετινοειδή) και αφαιρετικές θεραπείες (π.χ. χημικές απολέπιση, κρυοθεραπεία, έντονο παλμικό φως, λείζερ). οι τοπικές θεραπείες για τις ηλιακές φακές είναι οι πιο αποτελεσματικές θεραπείες. Αρχικά η υδροκινόνη είναι αποτελεσματική αλλά μπορεί να προκαλέσει υπερευαισθησία και ακμή. Η τοπική θεραπεία τριπλού συνδυασμού μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ή χωρίς κρυοθεραπεία. Σε μια μελέτη, η θεραπεία τριπλού συνδυασμού που χρησιμοποιήθηκε με την κρυοθεραπεία ενίσχυσε την ανάλυση των ηλιακών αποτελεσμάτων και ήταν καλά ανεκτή. Έντεκα ρετινοειδή, όπως ταζαροτένη (0,1% κρεμά), τρετινοΐνη (0,025% έως 0,05%) και τζελ προσαρμολίνης (differin, 0,1% η 0,3 %) μπορούν να μειώσουν την υπέρχρωση του δέρματος, αλλά τα αποδεικτικά στοιχεία είναι περιορισμένα. Το τζελ adapalene 0,1% έχει εγκριθεί για την πώληση από την αμερικάνικη υπηρεσία τροφίμων και φάρμακων.

Πραγματοποίηση χημικής απολέπισης με διάλυμα τριχλωροοξικού οξέος 30% έως 35% ή κρυοθεραπεία με υγρό άζωτο έχει οδηγήσει σε σημαντική μείωση των φακιδών, αλλά τα δεδομένα είναι περιορισμένα για μακροχρόνιες βελτιώσεις και οι υπότροπες είναι κοινές. Επιπλέον, η κρυοθεραπεία σχετίζεται με πόνο και κίνδυνο υπερχρωματισμού και προτιμάται η σύντομη κρυοθεραπεία (λιγότερο από πέντε δευτερόλεπτα) με επαναλαμβανόμενες θεραπείες από την πιο έντονη εφάπαξ θεραπεία. Πολλαπλοί τρόποι φωτοθεραπείας και λείζερ είναι επίσης αποτελεσματικοί, αλλά είναι πιο πιθανό να προκαλέσουν μεταφλεγμονώδη υπερμελάγχρωση.<sup>21</sup>

#### 2.3.4 Σύνδρομο Peutz-Jeghers

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS) είναι ένα κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου που χαρακτηρίζεται από πολύποδα του γαστρεντερικού (GI), βλεννογόνους με ωχρούς τόνους και προδιάθεση καρκίνου. Οι ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνων του γαστρεντερικού, παγκρεατικού και γαστρικού οργάνου, εκτός από μια μεγάλη ποικιλία επιθηλιακών κακοηθειών, όπως καρκίνου του μαστού, της μήτρας και του τραχήλου της μήτρας, καρκίνος του πνεύμονα και όγκοι των ωοθηκών και των όρχεων. Μεταξύ των διαφόρων κακοηθειών, αυτή του παχέος εντέρου είναι συχνό σε ποσοστό 39% να προκληθεί θάνατος . Ακολουθεί ο καρκίνος του μαστού σε γυναίκες με κίνδυνο θανάτου 32% έως 54%. Οι γυναίκες με σύνδρομο Peutz-Jeghers διατρέχουν επίσης κίνδυνο για γυναικολογικούς καρκίνους, όπως καλοήθεις όγκοι ωοθηκών με δακτυλιοειδή σωληνάρια (SCTATs) και βλεννογόνους όγκους των ωοθηκών και των σαλπίνγων. Οι

άνδρες με σύνδρομο Peutz-Jeghers διατρέχουν κίνδυνο όγκων κυττάρων Sertoli των όρχεων, οι οποίοι συχνά είναι ορμονικά δραστικοί, εκκρίνουν οιστρογόνα. Τα αρσενικά παρουσιάζουν γυναικομαστία, προχωρημένη ηλικία των οστών και ταχεία ανάπτυξη με μικρό ανάστημα. Λόγω του αυξημένου κινδύνου για διάφορες κακοήθειες, συνιστάται επιμελής παρακολούθηση.



Εικόνα 8: Σύνδρομο Peutz-Jeghers (PJS)

(Πηγή: <https://step2.medbullets.com/gastrointestinal/120177/peutz-jeghers-syndrome>)<sup>22</sup>

Η κλινική πορεία του συνδρόμου Peutz-Jeghers εκδηλώνεται όταν οι μεταλλάξεις STK11 γενετικής σειράς συνοδεύονται από επίκτητο ελάττωμα στο δεύτερο αλληλόμορφο STK11 σε σωματικά κύτταρα. Το γονίδιο STK11/LKB1 λειτουργεί ως κατασταλτικό όγκου που παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου.

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή με εκτιμώμενη συχνότητα περίπου 1 στις 25.000 έως 300.000 γεννήσεις. Το σύνδρομο μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε εθνική ομάδα με άνδρες και γυναίκες που επηρεάζονται εξίσου. Οι ασθενείς με σύνδρομο Peutz-Jeghers διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης κακοηθειών. Ο μέσος όρος ηλικίας εμφάνισης καρκίνου είναι 42 χρόνια.

Η βάση στήριξης των ασθενών με σύνδρομο Peutz-Jeghers περιλαμβάνει παρακολούθηση, πρόληψη εκδηλώσεων της κατάστασης και θεραπεία επιπλοκών.<sup>23</sup>



### 2.3.5 Νόσος Von Recklinghausen (νευροϊνωμάτωση)

Η νευροϊνωμάτωση είναι μια νευροδερμική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από όγκους στο νευρικό σύστημα και το δέρμα. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι νευροϊνωμάτωσης είναι οι τύποι 1 και 2, και οι δύο κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολλειπόμενο τρόπο . Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1, επίσης γνωστή ως νόσος του von Recklinghausen παρουσιάζει νευροϊνώματα, κηλίδες cafe-au-lait, φακίδες και οπτικά γλοιώματα. Η νευροϊνωμάτωση τύπου 2 χαρακτηρίζεται από αμφίπλευρα αιθουσαία σβαννωματα( ιστολογικά καλοήθεις εξεργασίες του εγκεφάλου)και μηνιγγιώματα. Η θεραπεία για τους τύπους νευροϊνωμάτωσης 1 και 2 περιλαμβάνει κλινική παρακολούθηση και ιατρική παρέμβαση όταν χρειάζεται. Αυτή η δραστηριότητα περιγράφει την παθοφυσιολογία, την αξιολόγηση και τη διαχείριση της νευροϊνωμάτωσης και υπογραμμίζει το ρόλο της διεπαγγελματικής ομάδας στη φροντίδα ασθενών που πάσχουν από αυτή την πάθηση.



Εικόνα9: Νευροϊνωμάτωση

(Πηγή: Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. July 2012. DentalResearchJournal 9(4):483-8)<sup>24</sup>

Η νευροϊνωμάτωση τύπου 1 προκαλείται από απώλεια της μετάλλαξης της λειτουργίας, είτε de novo είτε κληρονομική, στο γονίδιο νευροϊβρωμίνης 1 (NF1). Βρίσκεται στη ζώνη 17q11.2 και κωδικοποιεί τη νευροϊβρωμίνη. Η νευροϊβρωμίνη είναι ένας καταστολέας όγκου που λειτουργεί στις οδούς RAS / MAPK και mTOR. Ο μωσαϊκός μπορεί να εμφανιστεί με αποτέλεσμα το τμηματικό, γενικευμένο ή γονιδιακά μέσω του γονιδίου NF1. Το γονιδιακό τμήμα NF1 έχει αλλαγές χρωστικών ουσιών, όγκους ή και τα δύο που



περιορίζονται σε ένα ή περισσότερα τμήματα σώματος. Το γενικευμένο γονίδιο NF1 φαίνεται παρόμοιο με το κλασικό NF1 αλλά δεν έχει τη μετάλλαξη του γονιδίου NF1. Το γονίδιο Gopadal NF1 εμφανίζεται όταν η μετάλλαξη επηρεάζει μόνο τα ωάρια ή το σπέρμα.

Το γονίδιο NF2 προκαλείται από απώλεια λειτουργίας μετάλλαξης του γονιδίου NF2. Βρίσκεται στη ζώνη 22q12 και κωδικοποιεί τη merlin. Το Merlin είναι μια πρωτεΐνη κυτταρικής μεμβράνης που είναι επίσης κατασταλτικός όγκος που λειτουργεί στις οδούς PI3kinase / Akt, Raf / MEK / ERK και mTOR.

Τα σημεία του cafe-au-lait και τα νευροϊνώματα είναι καλοήθη και δεν χρειάζονται θεραπεία. Η χειρουργική εκτομή μπορεί να πραγματοποιηθεί σε συμπτωματικές βλάβες, αλλά μπορεί να εμφανιστεί υποτροπή. Τα πλεγματοειδή νευροϊνώματα είναι καλοήθη, αλλά υπάρχει κίνδυνος 8% έως 13% να αναπτυχθούν σε κακοήθεις όγκους περιφερικού νεύρου. Αυτό πρέπει να υποψιαστεί εάν υπάρχει πόνος για περισσότερο από ένα μήνα, νέα νευρολογικά ελλείμματα, αλλαγή του νευροϊνώματος από μαλακό σε σκληρό ή ταχεία αύξηση του μεγέθους. Αυτές οι κακοήθειες αντιμετωπίζονται με ευρεία τοπική εκτομή. Το Imatinib έχει αποδειχθεί ότι μειώνει το μέγεθος του πλέγματος του νευροϊνώματος.<sup>25</sup>

## Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Υπέρχρωση του δέρματος

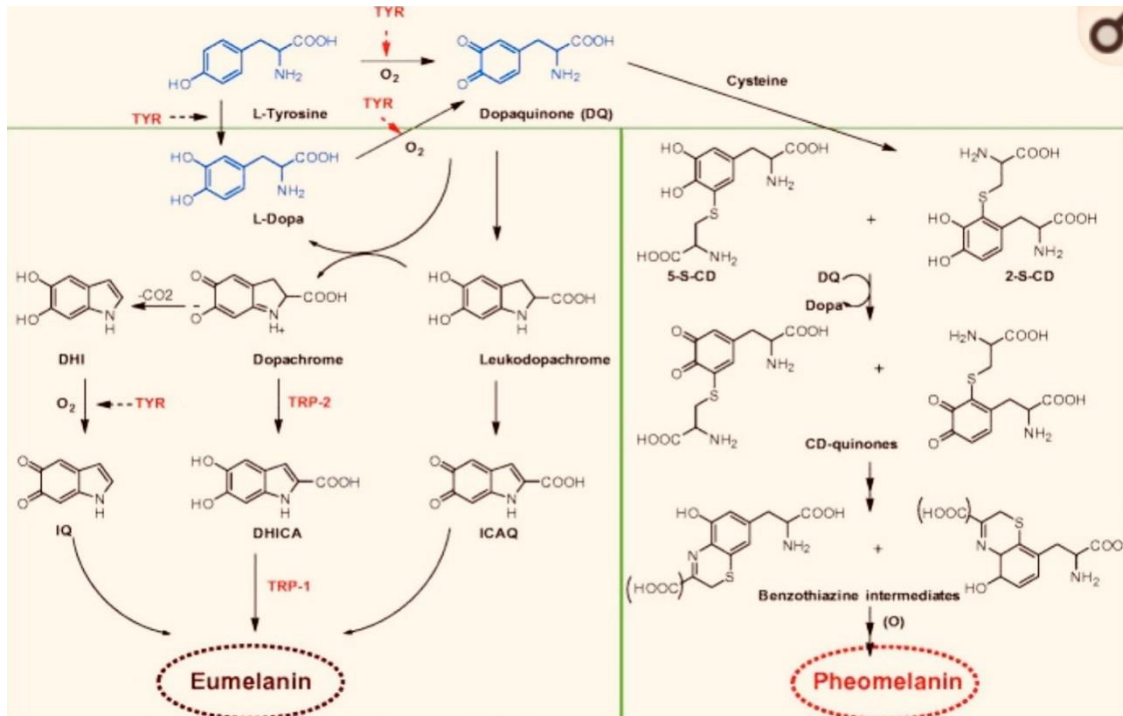
### 3.1 Μελανογένεση

#### 3.1.1 Ορισμός μελανογένεσης

Οι μελανίνες (κύτταρα) είναι μία οικογένεια χρωστικών τα οποία είναι υπεύθυνα για τον καθορισμό του χρώματος του δέρματος, των ματιών αλλά και των μαλλιών του ανθρώπου. Η ποσότητα χρωστικής καθορίζεται ανάλογα με την ποσότητα, την ποιότητα και την κατανομή του δέρματος. Τα μελανοκύτταρα συνθέτουν την μελανίνη και προσφέρουν επιδερμική προστασία από διάφορους ερεθισμούς, παραδείγματος χάρη, υπεριώδης ακτινοβολία, η οποία θεωρείται πολύ επιβλαβής για το ανθρώπινο δέρμα, μέσω της σύνθετης διαδικασίας που ονομάζεται μελανογένεση. Παρ' όλ' αυτά, εάν υπάρξει υπερβολική και ανεξέλεγκτη παραγωγή μελανίνης, αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρά δερματολογικά και κατά συνέπεια αισθητικά προβλήματα σε διάφορα μέρη του ανθρώπινου σώματος. Αυτά περιλαμβάνουν φακίδες, υπέρχρωση του δέρματος αλλά και καρκίνο του δέρματος. Επομένως, ο έλεγχος της παραγωγής μελανίνης είναι μια σημαντική προσέγγιση για την αποφυγή και θεραπεία διαφόρων διαταραχών που σχετίζονται με την υπέρμετρη παραγωγή μελανίνης.<sup>26</sup>

### 3.1.2 Διαδικασία-Υπολογισμός μελανογένεσης

Η μελανογένεση θεωρείται μια πολύπλοκη αλλά εξίσου σημαντική οδός η οποία περιλαμβάνει συνδυασμό ενζυμικών και χημικών καταλυόμενων αντιδράσεων. Τα μελανοκύτταρα παράγουν δύο πολυσήμαντους τύπους μελανίνης: την ευμελανίνη (χρώματος καφέ - μαύρο) και την φαιομελανίνη (χρώματος ερυθρό-κίτρινο) που σχηματίζονται από την σύζευξη κυστεΐνης ή γλουταθειόνης.<sup>26-28</sup>



Εικόνα 10: Διαδικασία μελανογένεσης (παραγωγή ευμελανίνης και φαιομελανίνης) και μόρια που συμμετέχουν στον καταλυτικό κύκλο της τυροσινάσης

(Πηγή: Pillaiyaretal., 2017)<sup>26</sup>

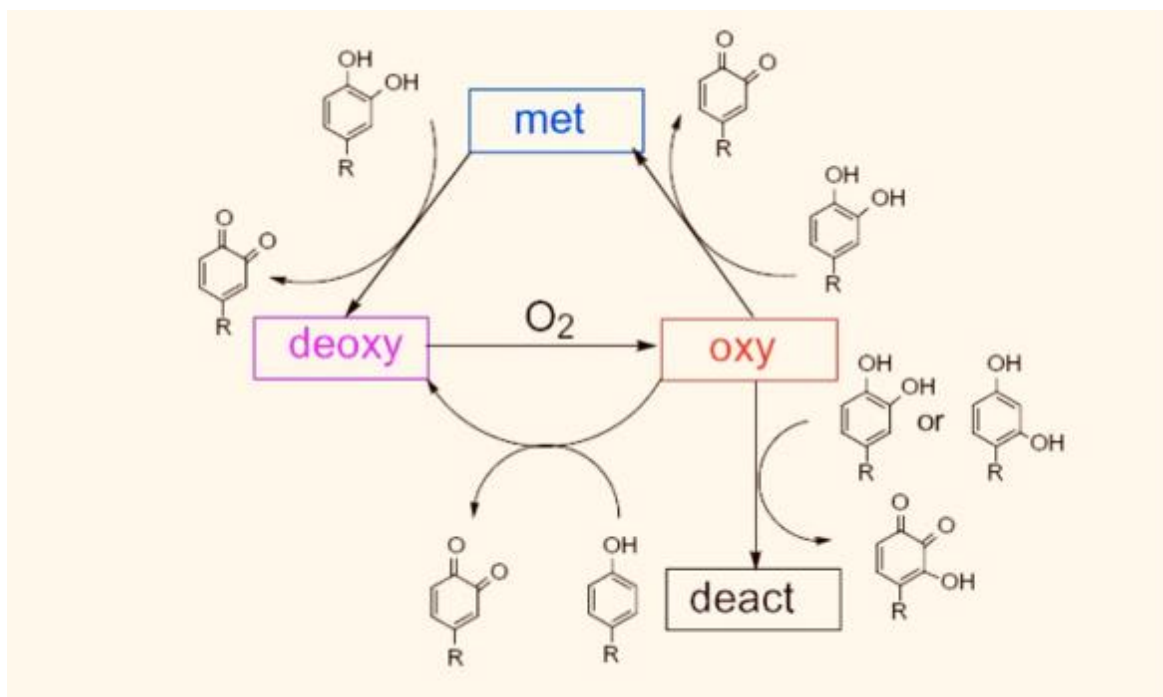
Η διαδικασία της μελανογένεσης ξεκινά από την διαδικασία οξείδωσης της L-τυροσινάσης σε dopaκινόνη (DQ) από το βασικό ένζυμο αυτής της διαδικασίας, την τυροσινάση. Το ένζυμο κινόνη το οποίο προκύπτει από την παραπάνω οξείδωση, θα χρησιμεύσει ως υπόστρωμα για την σύνθεση ευμελανίνης και φαιομελανίνης. Ο σχηματισμός της dopaκινόνης DQ είναι ένα ενδιάμεσο βήμα μείωσης της σύνθεσης μελανίνης για την διατήρηση της φυσιολογικής τιμής pH. Μετά τον σχηματισμό DQ, πραγματοποιείται μία ενδομοριακή κυκλοποίηση για την παραγωγή ινδολίνης λευκοδοπαχρώσης (κυκλοντόπα). Η διαδικασία οξειδοαναγωγής μεταξύ του λευκοδοπαχρώματος και του DQ οδηγεί στην παραγωγή dopaχρώμης και L-3,4-

διυδροξυφαινυλαλανίνη (L-DOPA), η οποία είναι επίσης ένα υπόστρωμα για το TYR και οξειδώνεται σε DQ ξανά από το ένζυμο. Το dopaχρώμιο αποσυντίθεται σταδιακά για να παράγει διυδροξυϊνδόλη (DHI) και διυδροξυϊνδολο-2-καρβοξυλικοξύ (DHICA). Η μεταγενέστερη διαδικασία καταλύεται από το TRP-2, τώρα με την ονομασία ταυτομεράση dopaχρώματος (DCT). Τελικά, αυτές οι διυδροξυϊνδόλες (DHI και DHICA) οξειδώνονται στην εμελανίνη. Το TRP-1 πιστεύεται ότι καταλύει την οξείδωση του DHICA στην ευμελανίνη. Παράλληλα, το DQ μετατρέπεται σε 5-S-κυστενυλ-ντόπα ή γλουταφιονυλ-ντόπα παρουσία κυστεΐνης ή γλουταθειόνης. Η επακόλουθη οξείδωση δίνει ενδιάμεσα βενζοθειαζίνη και τέλος παράγει φαιομελανίνη. Άρα τα τρία ένζυμα, τα οποία εμπλέκονται στην οδό μελανογένεσης είναι TYR, TRP-1 και TRP-2.<sup>26</sup>

## 3.2 Τυροσινάση και ο ρόλος αυτής στην διαδικασία της μελανογένεσης

### 3.2.1 Γενικά περί τυροσινάσης

Η τυροσινάση είναι ένα ένζυμο που συναντάται ευρέως στη βίοςφαιρα. Βρίσκεται και στο ανθρώπινο σώμα με ποικίλες δράσεις. Είναι ένα ένζυμο με συμπαράγοντα χαλκού με πολλαπλή δραστηριότητα, αυτή της μονοοξυγενάσης και της κατεχολικής οξειδάσης. Το ενεργό της κέντρο περιλαμβάνει 2 ιόντα χαλκού συνδεδεμένα με 3 ιστιδίνες, το κάθε ιόν χαλκού ξεχωριστά, τα οποία μεταβαίνουν κατά τη διάρκεια των καταλυτικών τους κύκλων στις εξής οξειδωτικές καταστάσεις, με αριθμό οξείδωσης +2, +1 (και 0 όταν απενεργοποιείται το ένζυμο) – με τις αντίστοιχες ονομασίες met, oxy, deoxy, deact – tyrosinase.



Εικόνα 11: Η τυροσινάση αποτελείται από 4 οξειδωτικές καταστάσεις οι οποίες αλληλεπιδρούν και συνυπάρχουν μεταξύ τους

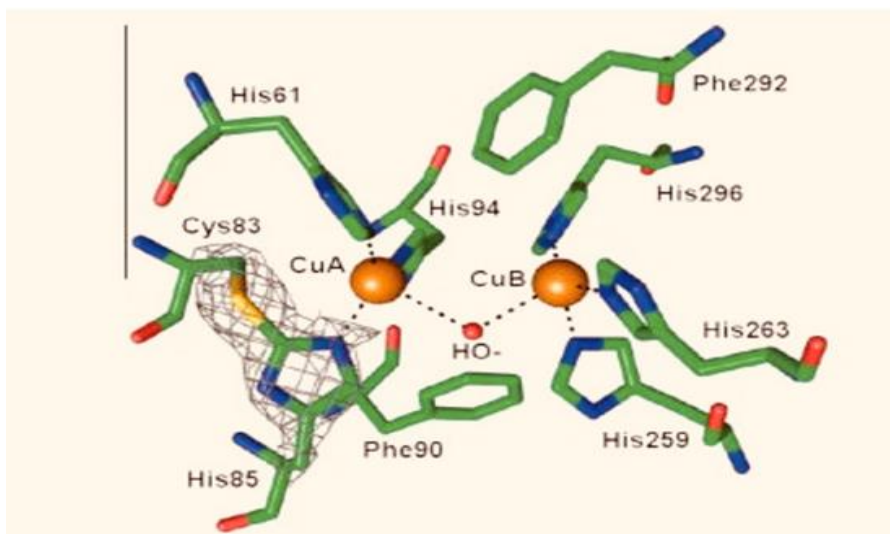
(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Το ένζυμο βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή δεν αλληλεπιδρά, όταν είναι σε met μορφή  $[Cu(II)_2]$  και ενεργοποιείται όταν πραγματοποιείται αναγωγή σε deoxy μορφή, οπότε υπάρχει η δυνατότητα δέσμευσης οξυγόνου για να σχηματίσει την oxy μορφή.

### 3.2.2 Δομή και λειτουργία τυροσινάσης

Οι πρωτεΐνες χαλκού είναι μια μεγάλη οικογένεια που περιλαμβάνουν τυροσινάσες, οξειδάσες κατεχολών και αιμοκυανίνες (οι πρωτεΐνες μεταφοράς οξυγόνου στα ανθρωποειδή και μαλάκια). Τα ενεργά κέντρα αυτών των τριών πρωτεϊνών περιλαμβάνουν 2 ιόντα χαλκού συνδεδεμένα με 3 κατάλοιπα ιστιδίνης το καθένα, στα οποία δεσμεύεται μοριακό οξυγόνο για να σχηματίσει υπεροξείδιο. Αυτές οι πρωτεΐνες εμφανίζουν ισχυρή αντισηδηρομαγνητική σύζευξη μεταξύ των δύο μεταλλικών ιόντων λόγω της ομοιοπολικής σύνδεσής τους με έναν υποκαταστάτη «διαμεσολαβητή», δηλαδή λειτουργεί σαν γέφυρα. Και οι δύο πολυσήμαντικές λειτουργίες αυτού του ενζύμου, μονοοξυγενάση και κατεχολική οξειδάση, οφείλονται στην ισχυρή πρόσδεση μοριακού οξυγόνου στα δύο ιόντα χαλκού (Cu) που βρίσκονται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου. Μέχρι σήμερα έχει μελετηθεί μεγάλος αριθμός τυροσινάσων από φυτικές, συνθετικές και ημισυνθετικές πηγές. Η τυροσινάση από *Agaricus Bisporus* είναι ένα ετεροτετραμερές που αποτελείται από δύο αλυσίδες περίπου 48

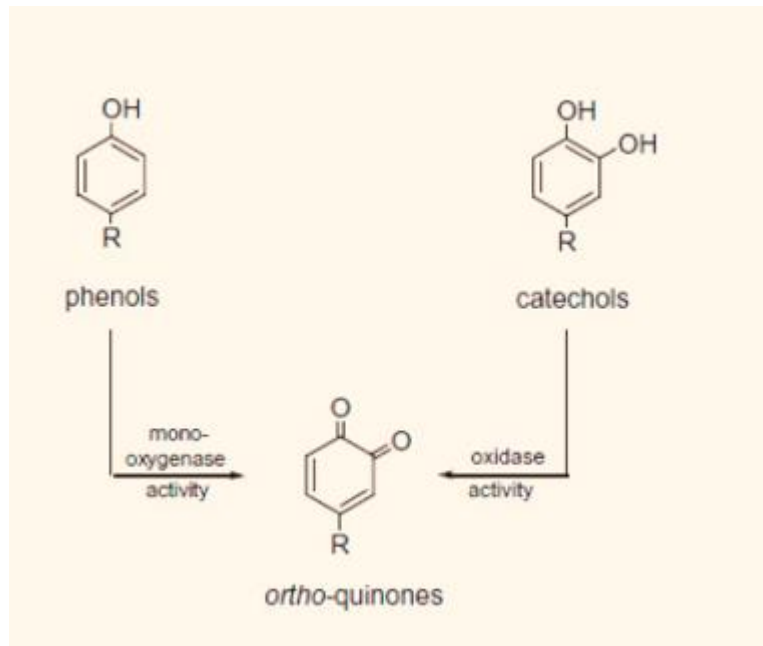
kDa και δύο μικρότερες (14 kDa). Η λειτουργία των μικρών αλυσίδων δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί.



Εικόνα 12: Ενεργό κέντρο τυροσινάσης

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Κρυσταλλογραφικές μελέτες αιμοκυανίνης, κατεχολικής οξειδάσης και τυροσινάσης έχουν δείξει σημαντικές δομικές ομοιότητες μεταξύ των ενεργών τους κέντρων. Τα υποστρώματα της τυροσινάσης είναι είτε φαινόλες που μέσω του μηχανισμού μονοοξυγενάσης δίνουν όρθο-κινόνες είτε κατεχόλες που μέσω του μηχανισμού της κατεχολικής οξειδάσης δίνουν επίσης όρθο-κινόνες. Είναι πολύ σημαντική η επιστημονική και τεκμηριωμένη των δύο διακριτών μηχανισμών σχηματισμού όρθο-κινονών. Αν και στη βιβλιογραφία υποστηρίζεται ακόμη ότι η οξείδωση της φαινόλης περιλαμβάνει ένα ενδιάμεσο βήμα υδροξυλίωσης ακολουθούμενο από οξείδωση κατεχόλης, στην πραγματικότητα στον μηχανισμό της μονοοξυγενάσης η όρθο-κινόνη παράγεται απευθείας από τη φαινόλη χωρίς να πραγματοποιείται ενδιάμεσο βήμα σχηματισμού κατεχόλης.



Εικόνα 13: Οι δύο τρόποι καταλυτικής οξείδωσης από το ένζυμο τυροσινάση

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Κατά την διάρκεια των οξειδωτικών σταδίων οι οξειδωτικές φάσεις στις οποίες βρίσκονται τα ένζυμα των ιόντων χαλκού αλλάζουν για να προκύψουν οι διαφορετικές μορφές του ενζύμου, οι οποίες θα επιτελέσουν η κάθε μία διαφορετική λειτουργία. Αυτές οι ειδικές απαιτήσεις για την αλληλομετατροπή των οξειδωτικών καταστάσεων του ενζύμου οδηγούν σε ασυνήθιστα κινητικά χαρακτηριστικά του ενζύμου, τα οποία μέχρι πρόσφατα δύσκολα μπορούσαν να ερμηνευθούν. Αυτές οι ασυνήθιστες ιδιότητες περιλαμβάνουν την λεγόμενη «περίοδο υστέρησης» που εμφανίζεται στις *in vitro* δοκιμές και την απενεργοποίηση του ενζύμου από το ίδιο το φυσικό υπόστρωμα του που σχετίζεται με την κατεχολική οξείδωση.

Το ένζυμο τυροσινάση και όλες του τις μορφές τις συναντάμε ευρέως στην φύση σε μεγάλες ποσότητες και ενεργούν σε ένα ευρύ φάσμα υποστρωμάτων. Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις στις οποίες τα ασυνήθιστα χαρακτηριστικά του ενζύμου είναι καθοριστικά για την ενζυμική αμαύρωση. Στα ζώα το φυσικό υπόστρωμα είναι η L-τυροσίνη και στα σπονδυλωτά (άρα και στον άνθρωπο) η τυροσινάση είναι το κύριο ένζυμο που εμπλέκεται στη μελανογένεση, μια διαδικασία που λαμβάνει χώρα σχεδόν αποκλειστικά σε εξειδικευμένα οργανίδια τα μελανοσώματα. Η ρύθμιση της έναρξης της μελανογένεσης είναι εν μέρει συνέπεια της μεταφοράς της τυροσινάσης στα προμελανοσώματα και της

πρόσβασης του υποστρώματος στο εσωτερικό του οργανιδίου, αλλά ελέγχεται επίσης από παράγοντες που καθορίζουν την οξειδοαναγωγική κατάσταση του χαλκού, όπως για παράδειγμα η παροχή εξωτερικού αναγωγικού μέσου ή η μεταβολή του pH στο εσωτερικό του οργανιδίου που επηρεάζει τον μηχανισμό της περιόδου υστέρησης και είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθούμε για τυχόν μεταβολές, διότι οι μεταβολές στο pH του οργανιδίου μπορούν να ρυθμίσουν την έναρξη παραγωγής μελανίνης.<sup>29</sup>

### 3.2.3 Ο ρόλος της τυροσινάσης στην διαδικασία της μελανογένεσης

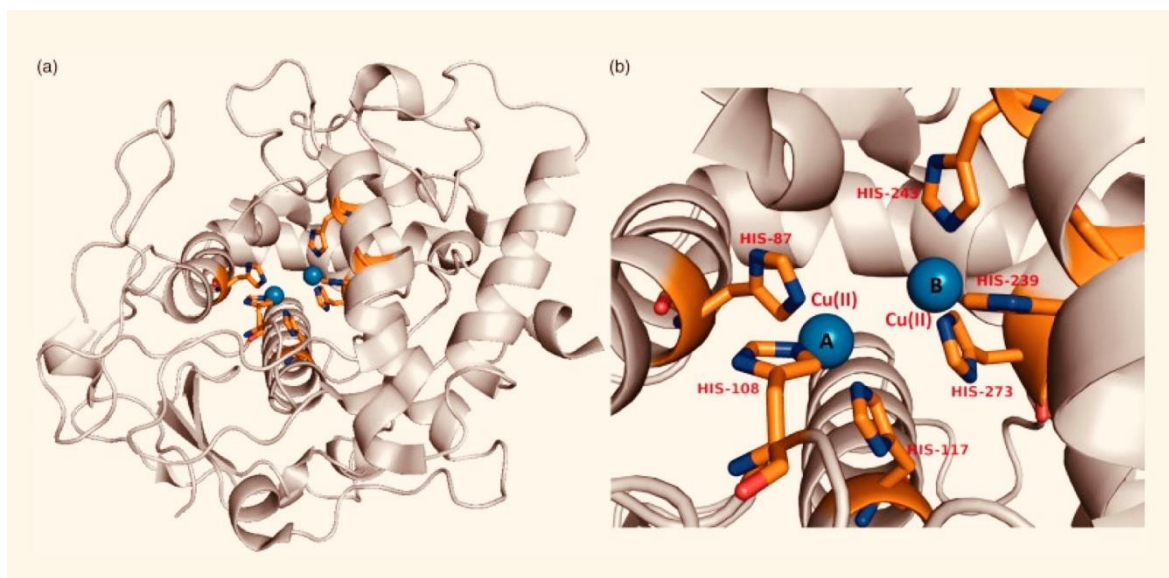
Η τυροσινάση είναι το κύριο ένζυμο που αναγνωρίζεται ως υπεύθυνο για αυτήν την ενζυματική αμαύρωση και μελανογένεση στα θηλαστικά.<sup>30-31</sup> Αυτό ενθάρρυνε τους ερευνητές και τους επιστήμονες να μελετήσουν και να επικεντρωθούν κυρίως στην αναγνώριση, απομόνωση, σύνθεση και χαρακτηρισμό νέων ισχυρών αναστολέων τυροσινάσης για διάφορες εφαρμογές στις βιομηχανίες τροφίμων, καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων. Ωστόσο, πολύ λίγοι αναστολείς συγκριτικά με αυτούς τους οποίους έχουν απομονωθεί και μελετηθεί είναι κατάλληλοι για κλινικές δοκιμές και λεύκανση του δέρματος το οποίο πάσχει από κάποια διαταραχή μελάγχρωσης. Επιπλέον, οι δοκιμές *in vitro* και οι βελτιωμένες τεχνικές διαλογής υπόκεινται ταχεία ανάπτυξη για να ικανοποιήσουν τόσο φαρμακευτικές όσο και κοσμητολογικές απαιτήσεις. Με άλλα λόγια, ευαίσθητες και σωστές μέθοδοι ανάλυσης για διαλογή και ανάπτυξη αποτελεσματικών αναστολέων τυροσινάσης έχουν μεγάλη σημασία. Για το σκοπό αυτό, αρκετές φασματοφωτομετρικές, χρωματογραφικές, ηλεκτροφορητικές, ραδιομετρικές και ηλεκτροχημικές δοκιμές έχουν εφαρμοστεί και αναπτυχθεί από ερευνητές μέχρι στιγμής από όλο τον πλανήτη. Πρόσφατα, έχει προταθεί ένας νέος φθορίζων βιοαισθητήρας και μια χρωματογραφία λεπτής στιβάδας με βάση την τυροσινάση. Τέλος, έχει προταθεί η λεγόμενη αυτογραφία για διαλογή αναστολέων τυροσινάσης.

Παρόλα αυτά, οι περαιτέρω βελτιώσεις των μεθόδων ανίχνευσης *in vitro* για ταχεία διαλογή αναστολέων τυροσινάσης μπορούν να επιτευχθούν μέσω της χρήσης εικονικής διαλογής και της κατασκευής μοντέλων ποσοτικών σχέσεων δομής-δραστικότητας (QSAR) αναστολέων. Έτσι, θα ήταν πολύ χρήσιμο για την κατανόηση των λειτουργικών μηχανισμών των ήδη μελετημένων ενώσεων, η προσπάθεια ενός συνδυασμού προσομοίωσης βιοπληροφορικής και βιολογικής *In-vitro* ανάλυσης. Επιπλέον, όσον αφορά τη σημασία της αναστολής της τυροσινάσης, πολλές άλλες κριτικές έχουν παρουσιάσει την οργάνωση των αναστολέων της τυροσινάσης από φυσικές, ημι- και πλήρεις συνθετικές πηγές, οι οποίες παίζουν εξίσου σημαντικό ρόλο.



Η τυροσινάση (μονο φαινόλη ή ο-δισφαινόλη, οξυγονου κλεοδοουκτάση οξυγόνου) (EC 1.14.18.1), γνωστή και ως πολυφαινολική οξειδάση, είναι μια μεμβράνη η οποία πραγματοποιεί πολυάριθμες λειτουργίες, συνδεδεμένη με γλυκόπρωτεΐνη τύπου 3 χαλκού που βρίσκεται στη μεμβράνη του μελανοσώματος. Η τυροσινάση παράγεται αποκλειστικά και μόνο από μελανοκύτταρα. Μετά την παραγωγή και την επακόλουθη επεξεργασία του στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στο σύμπλεγμα Golgi, μεταφέρεται σε μελανοσώματα, όπου συντίθεται η μελανίνη της χρωστικής. Από δομική άποψη, δύο ιόντα χαλκού περιβάλλονται από τρία υπολείμματα ιστιδίνης που είναι υπεύθυνα για την καταλυτική δραστηριότητα της τυροσινάσης. Το ενεργό κέντρο της τυροσινάσης μπορούμε να το συναντήσουμε σε τρεις χημικές καταστάσεις, παίρνει την μορφή οξέος, -μεθ και-δεόξυ στο σχηματισμό της χρώσης. Πιο συγκεκριμένα, στη δραστική περιοχή, δύο ιόντα χαλκού αλληλεπιδρούν με το διοξυγόνο για να σχηματίσουν ένα εξαιρετικά αντιδραστικό χημικό ενδιάμεσο προϊόν που συμμετέχει άμεσα στην υδροξυλίωση των μονοφαινολών σε διφαινόλες (δραστηριότητα μονοφαινόλης) και στην οξείδωση των ο-διφαινόλων σε ο-κινόνες (δραστηριότητα διφαινόλης). Η τυροσινάση καταλύει επίσης τη διαδικασία παραγωγής νευρομελανίνης στην οποία η οξείδωση της dopαμίνης παράγει dopακινόνες. Ωστόσο, η υπερβολική και ανεξέλεγκτη παραγωγή dopακινόνης οδηγεί σε νευρική βλάβη και κυτταρικό θάνατο. Αυτό υποδηλώνει ότι η τυροσινάση μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό νευρομελανίνης στον ανθρώπινο εγκέφαλο και είναι εξίσου υπεύθυνη για τον νευροεκφυλισμό που σχετίζεται με τη νόσο του Parkinson και τις ασθένειες του Huntington. Η τυροσινάση έχει επίσης επιβεβαιωθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με την αμαύρωση των λαχανικών και των φρούτων κατά τη διαδικασία μετά τη συγκομιδή και την παράδοση, οδηγώντας σε γρήγορη αποικοδόμηση, γεγονός που δεν συμφέρει την παραγωγική διαδικασία. Η εφαρμογή της τυροσινάσης επεκτάθηκε περαιτέρω στη διαδικασία τήξης των εντόμων. Έτσι, η ρύθμιση της σύνθεσης μελανίνης αναστέλλοντας το ένζυμο τυροσινάσης είναι ένα σημαντικό κίνητρο για τους ερευνητές στο πλαίσιο της πρόληψης της υπερχρωματισμού.<sup>32</sup>





Εικόνα 14: (α) τυροσινάση η οποία προέρχεται από φυσικές πηγές (β) το ενεργό κέντρο του ενζύμου περιέχει δύο δραστικά ιόντα το Α και το Β

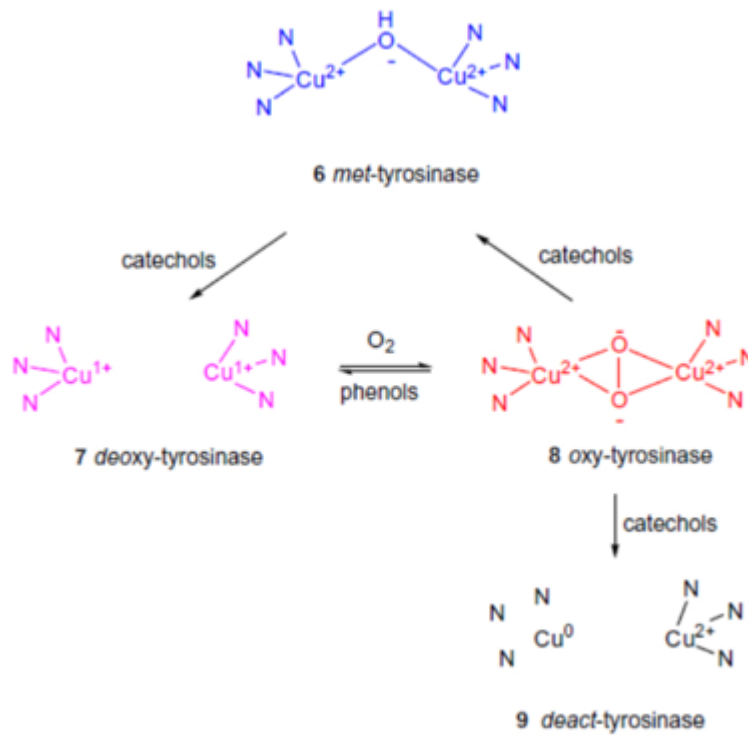
(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

### 3.3 Μηχανισμός δράσης της τυροσινάσης

Οι ιδιότητες της τυροσινάσης ποικίλουν ανάλογα με την οξειδωτική κατάσταση των δύο ιόντων χαλκού του ενεργού κέντρου. Η τυροσινάση εντοπίζεται κυρίως ως met-τυροσινάση, όπου χαρακτηρίζεται και ως φάση ηρεμίας, στην οποία ένα υδροξύλιο δεσμεύεται από τα δύο ιόντα χαλκού.

Οι φαινόλες συνδέονται με την met-τυροσινάση, αλλά δεν οξειδώνονται από αυτή τη μορφή του ενζύμου. Οι κατεχόλες, ωστόσο, οξειδώνονται από την met-τυροσινάση, η οποία στην συνέχεια ανάγεται σε deoxy-τυροσινάση όπου και τα 2 ιόντα χαλκού βρίσκονται στην οξειδωτική κατάσταση +1.

Η deoxy-τυροσινάση δεσμεύει ταχέως μοριακό οξυγόνο για να μετατραπεί σε oxy-τυροσινάση στην οποία τα δύο άτομα οξυγόνου συγκρατούνται μεταξύ των ιόντων χαλκού στο ενεργό κέντρο.

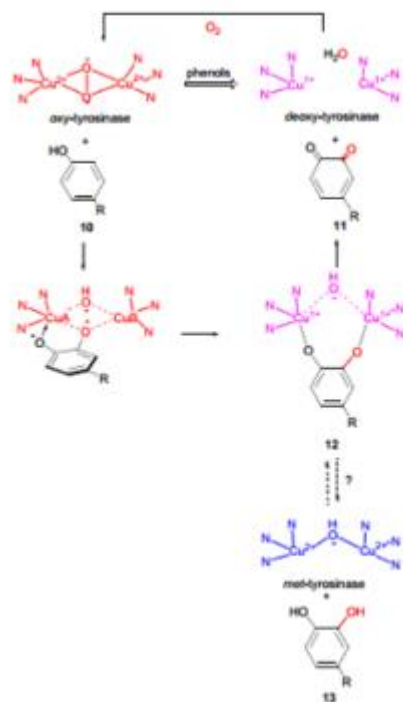


Εικόνα 15: Οι 4 οξειδωτικές καταστάσεις της τυροσινάσης

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

### 3.3.1 Αλληλομετατροπή των τεσσάρων οξειδωτικών καταστάσεων της τυροσινάσης

#### 3.3.1.1 oxy → deoxy- τυροσινάση: Οξείδωση των φαινολών σε όρθο-κινόνες



Εικόνα 16: Αλληλομετατροπή oxy → deoxy- τυροσινάσης

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Η οξείδωση των φαινολών σε όρθο-κινόνες από την Oxy- τυροσινάση χαρακτηρίζεται ως την πιο σημαντική λειτουργία του ενζύμου. Μέσω αυτής της διαδικασίας, η τυροσίνη μετατρέπεται σε δορακινόνη κατά τη βιοσύνθεση της μελανίνης. Από χημικομηχανικής απόψεως, το οξυγόνο της φαινόλης πιστεύεται ότι συντονίζει τον χαλκό CuA, έπειτα ακολουθείται από ηλεκτρονιόφιλη προσθήκη οξυγόνου στον δακτύλιο που οδηγεί στη δημιουργία συμπλόκου, στο οποίο το υποστρώμα είναι συνδεδεμένο και με τα δύο ιόντα χαλκού. Το σύμπλοκο αυτό υποβάλλεται σε ομολυτική διάσπαση για να δώσει όρθο-κινόνη και deoxy- τυροσινάση. Στη συνέχεια, η deoxy- τυροσινάση δεσμεύει οξυγόνο για να παράγει και να αναβαθμιστεί σε oxy- τυροσινάση. Έπειτα, ο οξειδωτικός κύκλος της φαινόλης συνεχίζεται στα υποστρώματα (φαινόλη και οξυγόνο) μέχρι να εξαντληθούν.

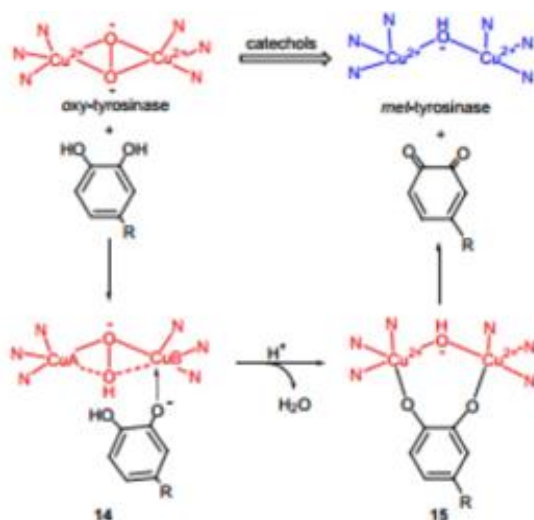
Έχει βιβλιογραφικά αναφερθεί ότι το επόμενο και δεύτερο βήμα είναι η τυροσινάση να οξειδώσει τις φαινόλες σε κατεχόλες, οι οποίες στη συνέχεια οξειδώνονται σε όρθο-κινόνες. Συμπερασματικά αυτό απορρίπτεται, διότι προκύπτει ότι η οξείδωση της L- τυροσίνης από την τυροσινάση οδηγεί στο σχηματισμό της κατεχολικής ντόπα. Έχει αποδειχθεί με πειραματικές μεθόδους, ότι αυτή η ντόπα σχηματίζεται έμμεσα από έναν μη-

ενζυμικό μηχανισμό. Επιπρόσθετα, είναι πιθανό για κάποια υποστρώματα το σύμπλοκο να μπορεί να υποστεί σε μικρό ποσοστό ετερολυτική διάσπαση σχηματίζοντας μια κατεχόλη.

Όμως αυτή η διαδικασία συνδυαστικά δίνει επίσης met- τυροσινάση που δεν οξειδώνει τις φαινόλες και ο κύκλος οξειδωσης της φαινόλης μπορεί να συνεχίσει μόνο αν το βήμα σχηματισμού κατεχόλης αντιστραφεί. Η απομάκρυνση από το ενεργό κέντρο του ενζύμου των σχηματισμένων κατεχολών μπορεί να οδηγήσει σε αργή κατανάλωση της διαθέσιμης oxy-τυροσινάσης.

### 3.3.1.2 oxy → met-τυροσινάση: Οξείδωση κατεχολών σε όρθο-κινόνες

Η oxy- τυροσινάση οξειδώνει κατεχόλες καθώς και φαινόλες και συχνά επιδεικνύει υψηλότερη δραστηριότητα κατεχολικής οξειδάσης σε σχέση με την δραστηριότητα φαινολικής οξυγενάσης.



Εικόνα 17: Μετατροπή oxy → met- τυροσινάση από κατεχόλες

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Αυτό το δεδομένο καταλήγει στο συμπέρασμα ,διαφορές στον προσανατολισμό του υποστρώματος κατά την πρόσδεση στο ενεργό κέντρο. Δεδομένου ότι οι φαινόλες συνδέονται με τον CuA, οι κατεχόλες προσδέονται στο ενεργό κέντρο μέσω του CuB. Είναι σαφές ότι, με την ταυτόχρονη παρουσία φαινολικού υποστρώματος θα υπάρξει ανταγωνισμός μεταξύ των λειτουργιών της μονοοξυγενάσης και της οξειδάσης.

Η σύνδεση του κατεχολικού υποστρώματος γίνεται μέσω αποπρωτονίωσης των παρακείμενων υδροξυλομάδων, έτσι ώστε τα οξυγόνα να συντονίζονται ταυτόχρονα με τα

δύο ιόντα χαλκού του ενεργού κέντρου. Ο προσανατολισμός διαφέρει από αυτόν της δέσμευσης μονοϋδρικής φαινόλης και μπορεί να ευνοείται στερεοχημικά από την ύπαρξη μιας υδρόφοβης περιοχής στην οποία βρίσκεται το υπόστρωμα.

Ο οξειδωτικός κύκλος των κατεχολών περιλαμβάνει δύο στάδια. Στο πρώτο στάδιο του κατεχολικού οξειδωτικού κύκλου, η oxy-τυροσινάση μετατρέπεται σε met-τυροσινάση, το σύμπλοκο κατεχόλης/ενζύμου διασπάται απελευθερώνοντας ένα από τα άτομα οξυγόνου του υπεροξειδίου με το δεσμευμένο διοξυγόνο καθώς και την αντίστοιχη όρθο-κινόνη και νερό. Η προκύπτουσα met μορφή του ενζύμου διατηρεί την κατάσταση οξείδωσης των δραστικών ιόντων χαλκού [Cu(II)], πιθανώς σε μια πρωτονιωμένη μορφή, με την οποία συντονίζεται το εναπομείναν άτομο οξυγόνου. Η κατεχόλη μειώνει την «γέφυρα» υπεροξειδίου μέσω σχηματισμού νερού και οξειδώνεται σε όρθο-κινόνη. Στο δεύτερο στάδιο του κατεχολικού οξειδωτικού κύκλου φαίνεται ότι ένα δεύτερο μόριο κατεχόλης μειώνει τη δραστηριότητα των χαλκών του ενεργού κέντρου σε Cu(I) δίνοντας deoxy-τυροσινάση και ένα δεύτερο μόριο όρθο-κινόνης. Οι οξειδωτικές καταστάσεις των χαλκών του ενεργού κέντρου επανέρχονται μέσω της δέσμευσης μοριακού οξυγόνου.<sup>29</sup>

### 3.3.1.3 Αυτοενεργοποίηση και περίοδος υστέρησης. met → deoxy-τυροσινάση

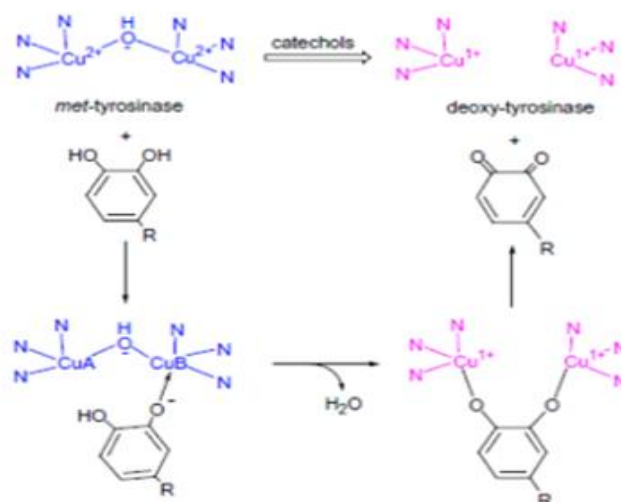
Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό της τυροσινάσης είναι η λεγόμενη «περίοδος υστέρησης» στην οποία η μονοοξείδωση των φαινολικών υποστρωμάτων γίνεται πολύ αργά. Η οξείδωση επιταχύνεται με βραδείς ρυθμούς έως τη μέγιστη ταχύτητα κατά τη διάρκεια μιας αρχικής περιόδου υστέρησης. Αναλυτικά, στην περίοδο υστέρησης, είναι απαραίτητο να εκτιμηθούν οι απαιτήσεις για μετατροπή της met-τυροσινάσης σε deoxy-τυροσινάση. Τα ιόντα χαλκού του ενεργού κέντρου πρέπει να βρίσκονται σε οξειδωτική κατάσταση Cu(II) για να ενεργοποιηθεί η δέσμευση μοριακού οξυγόνου ως προετοιμασία για την διαδικασία της μονοοξυγενάσης.<sup>33</sup> Το δυναμικό οξειδοαναγωγής του χαλκού ευνοεί μια «κατάσταση ηρεμίας» των ιόντων του ενεργού κέντρου στην οξειδωμένη μορφή Cu(II)<sub>2</sub>. Γι' αυτό το λόγο που αναφέρθηκε, η τυροσινάση συναντάται κυρίως ως met-τυροσινάση που βρίσκεται στην σταθερή οξειδωτική κατάσταση Cu(II)<sub>2</sub> κατά την οποία το ένζυμο δεν μπορεί να δεσμεύσει μοριακό οξυγόνο. Συνεπώς δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η διαδικασία της μονοοξυγενάσης, παρόλο που τα υποστρώματα της μονοοξυγενάσης (φαινόλες) μπορούν αντιστρεπτά να δεσμευθούν από το ενεργό κέντρο. Η ενεργοποίηση της

λειτουργίας της μονοοξυγενάσης απαιτεί μείωση του φορτίου των ιόντων χαλκού του ενεργού κέντρου σε  $\text{Cu(I)}_2$ .

Υπάρχουν 4 τρόποι με τους οποίους μπορεί να πραγματοποιηθεί αυτό:

- Άμεση μείωση από υπεροξειδίο του υδρογόνου
- Αναγωγή με αναγωγικό παράγοντα όπως το ασκορβικό οξύ
- Οξειδοαναγωγή με άλλα μέταλλα
- Μείωση του φορτίου των ιόντων χαλκού από ένα κατεχολικό υπόστρωμα

Έχει αποδειχθεί σε *in vitro* πειράματα και μελέτες ότι ο τελευταίος τρόπος είναι ο πιο σημαντικός δρόμος. Στην εικόνα 18 συνοψίζεται η αλληλουχία κατά την οποία μια κατεχόλη δεσμεύεται από *met*-τυροσινάση με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μιας όρθο-κινόνης και μιας *deoxy*-τυροσινάσης.



Εικόνα 18: Η μετατροπή *met* → *deoxy*-τυροσινάση από κατεχόλες

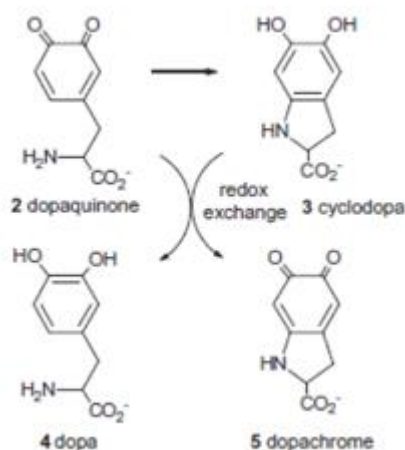
(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Με την παρουσία μόνο φαινολικών υποστρωμάτων, η αιτία ενεργοποίησης της κατεχόλης δεν είναι ξεκάθαρη. Στην πράξη, σχηματίζονται μέσω όρθοκινονών. Η τυροσινάση που συναντάται στη φύση περιέχει μικρές ποσότητες οξυ-τυροσινάσης που παράγουν αντίστοιχα μικρές ποσότητες όρθο-κινόνης.

Η προσθήκη ενός πυρηνόφιλου υποκαταστάτη στις όρθο-κινόνες παράγει μια κατεχόλη, η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει περισσότερη met-τυροσινάση και η αλληλουχία συνεχίζεται μέχρι όλο το ένζυμο να είναι σε μορφή oxy.

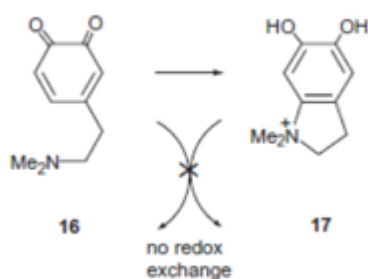
Ο μηχανισμός που ακολουθείται στην μετατροπή της L-τυροσίνης έχει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον. Με τη δράση της μονοοξυγενάσης, η τυροσίνη παράγει dopaκινόνη που μέσω ταχύτατης κυκλοποίησης μετατρέπεται σε κυκλοντόπα. Μέσω οξειδοαναγωγικής ανταλλαγής με μια dopaκινόνη παράγεται ντόπα και ντοπάχρωμα. Έτσι, μικρές ποσότητες ενζύμου με δραστικότητα μονοοξυγενάσης αρχικά, παράγουν ντόπα από L-τυροσίνη και αυτό ενεργοποιεί μεγαλύτερο ποσοστό του met-ενζύμου. Αυτή η διαδικασία εξηγεί την *in vitro* κινητική της δράσης της τυροσινάσης στα μονο-υδρικά φαινολικά υποστρώματα, ένα από τα χαρακτηριστικά της οποίας είναι η περίοδος υστέρησης. Ο μηχανισμός αυτός, δείχνει επίσης πως η ντόπα, η οποία προκύπτει από την κατάλυση του φυσικού μονοφαινολικού υποστρώματος L-τυροσίνη, σχηματίζεται από έναν έμμεσο μηχανισμό και όχι με απευθείας οξείδωση του ενζύμου. Η κινητική της ταχύτατης οξειδοαναγωγικής ανταλλαγής έχει μελετηθεί με χρήση παλμικής ραδιόλυσης.

Απόδειξη ότι η ενεργοποιημένη κατεχόλη σχηματίζεται έμμεσα μέσω της οδού οξειδοαναγωγικής ανταλλαγής προέρχεται από πειράματα που χρησιμοποιούν τροποποιημένα μονο-υδρικά υποστρώματα. Η N-διμεθυλτυραμίνη οξειδώνεται στην αντίστοιχη όρθο-κινόνη και υποβάλλεται σε κυκλοποίηση, αλλά δεν μπορεί να λάβει μέρος ενεργά στην οξειδοαναγωγική ανταλλαγή και συνεπώς δεν σχηματίζεται ενεργοποιημένη κατεχόλη. Ο λόγος που το προϊόν δεν μπορεί να λάβει μέρος στην αντίδραση οξειδοαναγωγικής ανταλλαγής είναι ότι πρόκειται για ένα κυκλικό άλας ινδολίου, το οποίο έχει ένα οξειδοαναγωγικό δυναμικό, δυσμενές και ασθενές για την οξειδοαναγωγική ανταλλαγή με πρόδρομο την όρθο-κινόνη του. Ο δακτύλιος που φέρει την ομάδα δέκτη ηλεκτρονίων  $Me_2N^+$  απενεργοποιείται κατά την οξειδοαναγωγική ανταλλαγή, σε αντίθεση με τον ενεργοποιημένο υποκαταστάτη δότη ηλεκτρονίων NH στην κυκλοντόπα.



Εικόνα 19: Οξειδοαναγωγική ανταλλαγή που οδηγεί σε μη ενζυμικό σχηματισμό της ντόπας

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>



Εικόνα 20: Η τεταρτογενής υποκατάσταση αποκλείει την οξειδοαναγωγική ανταλλαγή

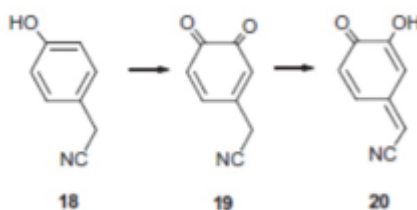
(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Αξίζει να αναφερθεί, έπειτα, ότι οι φαινόλες που δεν έχουν μια κατάλληλη πυρηνόφιλη πλευρική ομάδα υποβάλλονται επίσης σε δραστικότητα μονοοξειδάσης μετά από μία περίοδο υστέρησης και πολλές φαινόλες, όπως, για παράδειγμα, η 4-υδροξυανισόλη, όπου οξειδώνονται με τον τρόπο αυτό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αρχική όρθο-κινόνη μπορεί να υποστεί ενδομοριακή προσθήκη ενός πυρηνόφιλου αντιδραστηρίου για να προκύψει μια κατεχόλη.

Εύκολες προσθήκες σε όρθο-κινόνες συμβαίνουν με θειόλες και αμινομάδες αμινοξέων σε πρωτεΐνες και πεπτίδια. Αυτή η οδός αντιπροσωπεύει επίσης την παραγωγή ενεργοποιημένης κατεχόλης στην περίπτωση άλλων υποστρωμάτων όπως η N, N, N-τριμεθυλοτυραμίνη.



Στις περιπτώσεις όπου η πυρηνόφιλη προσθήκη στην κινόνη εξαρτάται από ένα εξωτερικό πυρηνόφιλο, έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι το ίδιο το ένζυμο μπορεί να δράσει ως πυρηνόφιλο αντιδραστήριο. Επίσης, το υπόστρωμα στο οποίο αναφερόμαστε είναι συνδεδεμένο με την τυροσινάση. Το δεσμευμένο προϊόν (τυροσινάση) μπορεί στη συνέχεια να υποβληθεί σε οξειδοαναγωγική ανταλλαγή με το μη δεσμευμένο πρόδρομο μόριο όρθο-κινόνης και να μετατρέπεται σε ενεργοποιημένη κατεχόλη. Η 4-κυανομεθυλοφαινόλη παρουσιάζει ανώμαλες ιδιότητες και δεν είναι σε θέση να συμπεριφερθεί και να δράσει ως υπόστρωμα ενεργοποίησης. Αυτό έχει αποδειχθεί ότι συμβαίνει λόγω του ταχέως ταυτομερισμού της όρθο-κινόνης σε παρα-κινομεθάνιο που εμποδίζει την παραγωγή της ενεργοποιημένης κατεχόλης. Αρκετά υποστρώματα αποκλεισμού δακτυλίου έχουν επίσης μελετηθεί και αποδειχθεί ότι στην περίπτωση της 2,5,6-τριφθορο-4-υδροξυανισόλης σχηματίζεται η αντίστοιχη όρθο-κινόνη, αλλά δεν μπορεί να υποβληθεί σε πυρηνόφιλη προσθήκη και καμία ενεργοποίηση δεν συμβαίνει. Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν ισχυρές ενδείξεις ότι οι ενεργοποιημένες κατεχόλες σχηματίζονται έμμεσα.



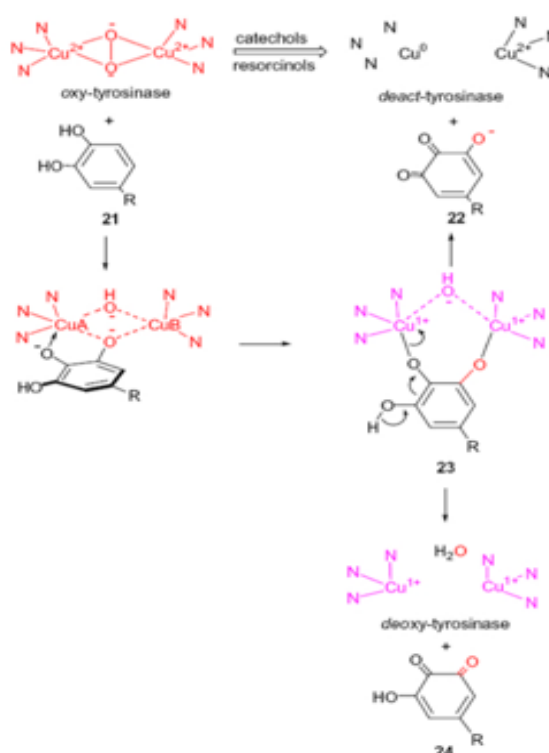
Εικόνα 21: Η αναδιάταξη σε κινομεθανικό ανάλογο αποτρέπει το σχηματισμό μιας κατεχόλης που ενεργοποιεί το ένζυμο

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η εξήγηση της αυτοενεργοποίησης της τυροσινάσης που παρουσιάζεται εδώ ισχύει για ένα απλοποιημένο σενάριο «αυτοενεργοποίησης». Η μεταφορά των *in vitro* ευρημάτων στις φυσιολογικές συνθήκες των μελανοσωμάτων περιλαμβάνει φυσικά πολλές επιπλοκές, καθώς ο έλεγχος των αντιδράσεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τις ενδομελανοσωματικές συγκεντρώσεις των αντιδρώντων. Ωστόσο, ο γενικός μηχανισμός που περιγράφεται είναι σύμφωνος με τα γνωστά βιοχημικά χαρακτηριστικά της μελανογένεσης.

### 3.3.1.4 oxy → deact- τυροσινάση: απενεργοποίηση από κατεχόλες και ρεσορκινόλης

Εδώ και πάνω από εξήντα χρόνια ισχύει η θεώρηση ότι η τυροσινάση αδρανοποιείται βραδέως κατά την οξειδωση των κατεχολών. Είναι γνωστό επίσης, ότι τα ώριμα μελανοσώματα (κοκκία μελανίνης) στερούνται δραστηριότητας του ενζύμου της τυροσινάσης και υπάρχει μία αμφίδρομη και ανάλογη σχέση μεταξύ δραστηριότητας τυροσινάσης και βαθμού μελανοποίησης.



Εικόνα 22: Η μετατροπή oxy → deact- τυροσινάση από κατεχόλες

(Πηγή: Καλεμκερή, 2014)<sup>29</sup>

Αρχικά εικάζεται ότι η *in vivo* απώλεια της δραστηριότητας προκύπτει όταν τα μελανογόνα ένζυμα επικαλύπτονται με το προϊόν τους και στη συνέχεια αδρανοποιούνται από αυτό το περίβλημα. Ωστόσο, η *in vitro* αδρανοποίηση της τυροσινάσης πραγματοποιήθηκε σε απομονωμένα μελανοσώματα όπου χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα η ντόπα. Μελέτες οι οποίες αναλύουν την κινητικότητα του ενζύμου, έδειξαν ότι η ταχύτητα απενεργοποίησης είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του προϊόντος, αλλά είναι συνάρτηση της αρχικής ποσότητας τυροσινάσης. Ένα δεδομένο το οποίο δεν μπόρεσε να

επαληθευτεί ήταν η πιθανότητα η αδρανοποίηση της τυροσινάσης να επιφέρεται από δραστικά είδη οξυγόνου, καθώς δεν ήταν δυνατό να ανιχνευθεί είτε μονήρες οξυγόνο είτε δισμουτάση που σχηματίζεται από οξειδωση ντόπας καταλύομενης από τυροσινάση, ούτε επίσης ανιχνεύθηκαν ρίζες. Πειράματα όπου χρησιμοποιήθηκαν μονήρες οξυγόνο και οξυ-περισυλλέκτες ριζών, καθώς και η προσθήκη της υπεροξειδικής δισμουτάσης και της καταλάσης, όλα απέτυχαν να επηρεάσουν την κινητική της απενεργοποίησης. Δεν υπήρχε ικανοποιητική εξήγηση για το φαινόμενο της αδρανοποίησης μέχρι το 2007, όταν ο Land και οι συνάδελφοι του πρότειναν ότι τα κατεχολικά υποστρώματα μπορεί κάποιες φορές να λειτουργήσουν όπως οι φαινόλες και να οξειδωθούν με τη δραστηριότητα της μονοοξυγενάσης. Η μονοοξυγενάση μετατρέπει την κατεχόλη στο υποτιθέμενο ενδιάμεσο, το οποίο κατά τη συνήθη πορεία δίνει 3-υδροξυκινόνη και deoxy-τυροσινάση. Ωστόσο, η παρουσία ενός επιπλέον υποκαταστάτη υδροξυλίου παρέχει μία εναλλακτική μέθοδο και εξίσου βοηθητική για την διάσπαση του ενδιάμεσου. Η διαδικασία της αποπρωτονίωσης μπορεί να οδηγήσει σε αναγωγική απόσπαση ενός από τα ιόντα χαλκού του ενεργού κέντρου δίνοντας κινόνη. Αυτός ο μηχανισμός είναι συνεπής με το εύρημα των Dietler και Lerch, δηλαδή ότι ο ρυθμός αδρανοποίησης έχει απόλυτη συσχέτιση με την αρχική συγκέντρωση τυροσινάσης και εξηγεί ορθά το συμπέρασμα ότι η δραστηριότητα της οξειδάσης της τυροσινάσης μειώνεται δραστικά με την απώλεια των μισών ιόντων χαλκού του ενεργού κέντρου. Πλήθος αποδείξεων αποδεικνύουν την ύπαρξη αυτού του μηχανισμού και συνοψίζονται παρακάτω:

- Ο μηχανισμός εξαρτάται από την αναλογία ενός κατεχολικού υποστρώματος που υφίσταται την δραστηριότητα μονοοξυγενάσης υπό την παρουσία πυρογαλλόλης (1,2,3-τριυδροξυβενζόλιο), η οποία μπορεί να εμφανιστεί μόνο ως κατεχόλη, και δεν εμφανίζει κινητική απενεργοποίησης.
- Η αναστολή της δράσης της μονοοξυγενάσης από την παρεμπόδιση των διπλανών ατόμων άνθρακα του δακτυλίου μιας κατεχόλης παραμποδίζει την αδρανοποίηση από το μηχανισμό αυτό, όπως αποδείχθηκε στην περίπτωση της 3, 6-διφθοριοκατεχόλης.
- Μια οξειδάση κατεχόλης χωρίς καμία δραστική ικανότητα μονοοξυγενάσης, όπως το ένζυμο που εξάγεται από τις μπανάνες (*Musa cavendishii*), αποτυγχάνει να προκαλέσει αδρανοποίηση.

- Δεδομένου ότι η απενεργοποίηση είναι συνέπεια της δραστικότητας της μονοοξυγενάσης, ο ρυθμός αδρανοποίησης αναμένεται να μειωθεί με την εισαγωγή ενός ανταγωνιστικού μονοϋδρικού υποστρώματος φαινόλης.
- Επειδή ο μηχανισμός απαιτεί αποπρωτονίωση, η απενεργοποίηση πρέπει να καταστέλλεται από αυξημένη συγκέντρωση πρωτονίων και αυτό έχει παρατηρηθεί.
- Αναμένεται ότι ο προσανατολισμός σύνδεσης του υποστρώματος στην περίπτωση της οξειδάσης διαφέρει από αυτόν της ανασταλτικής δραστικότητας της μονοοξυγενάσης και ότι αυτό αντανακλάται με εμφανή χαρακτηριστικά συνάφειας, όταν συγκρίνεται η επίδραση των υποκαταστατών δακτυλίου.

Πρόσφατα επιστημονικά στοιχεία αποδεικνύουν, ότι ο αναφερόμενος μηχανισμός αδρανοποίησης μπορεί επίσης να ευθύνεται για την μη αναστρέψιμη αναστολή της τυροσινάσης από ρεσορκινόλες, ενώ η υδροκινόνη δεν αποτελεί υπόστρωμα τυροσινάσης.

Μολονότι υπήρξε σημαντική πρόοδος στην αποκάλυψη της τρισδιάστατης δομής της τυροσινάσης και σχετικών πρωτεϊνών, εξακολουθούν να υπάρχουν πολλές λεπτομέρειες οι οποίες ακόμα μελετώνται, σε σχέση με την εξειδίκευση της δέσμευσης υποστρώματος, καθώς και την τροποποίηση του προ-ένζυμου και την διαδικασία της ενσωμάτωσης του μετάλλου. Ωστόσο, οι καταλυτικές ιδιότητες της τυροσινάσης καθορίζονται από τις εναλλακτικές οξειδωτικές καταστάσεις του ενεργού κέντρου των εν λόγω τύπου-3 πρωτεϊνών του χαλκού και τα γενικά κινητικά χαρακτηριστικά μπορούν να εξηγηθούν μέσω της ισορροπίας μεταξύ των οξειδωτικών καταστάσεων αυτών.<sup>29</sup>

### 3.4 Απομόνωση τυροσινάσης

Πιο πρόσφατα, αρκετές τυροσινάσες έχουν απομονωθεί από μικροοργανισμούς συμπεριλαμβανομένης της μονομερούς τυροσινάσης από *Streptomycesnigrifaciens*, *Streptomycesglaucescens*, *Bacillusthuringiensis* και *Pseudomonasputida*, και της διμερούς τυροσινάσης από *Bacillusmegaterium*, *Vibriotyrocinaticus* και *Thermomicrobiumroseum*. Το ένζυμο που απομονώνεται από το μανιτάρι *Agaricus bisporus* είναι εξαιρετικά ομόλογο με το αντίστοιχο των θηλαστικών, και αυτό το καθιστά κατάλληλο ως μοντέλο για μελέτες στη μελανογένεση. Οι τυροσινάσες έχουν απομονωθεί και καθαριστεί στο εργαστήριο από διαφορετικές πηγές όπως μερικά φυτά, ζώα και μικροοργανισμούς. Αν και πολλά από αυτά (όπως ο άνθρωπος) έχουν αλληλουχία, μόνο λίγα από αυτά έχουν χαρακτηριστεί. Σκοπός του επιστήμονα -ερευνητή είναι να απομονώσει την κατάλληλη τυροσινάση που θα φέρει

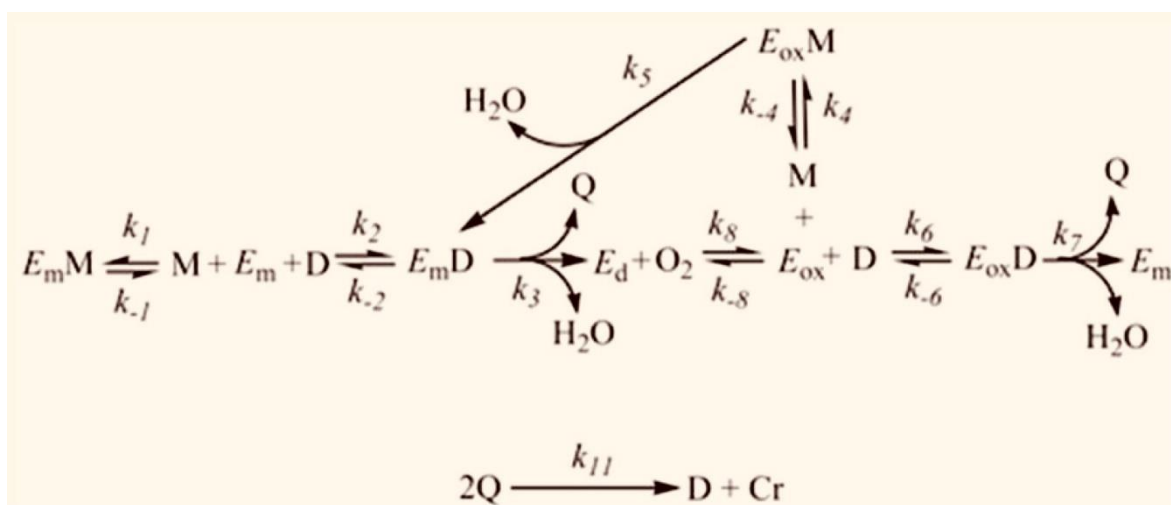
πολλές ομοιότητες με αυτές της ανθρώπινης. Επιπλέον, μια νέα τυροσινάση που παράγεται από τα ακτινοβακτήρια του εδάφους της Σαχάρας έχει απομονωθεί και χαρακτηρίζεται από βιοχημικά με σκοπό τον εντοπισμό νέων ενζύμων με αποκλειστικά χαρακτηριστικά για βιοτεχνολογικές εφαρμογές. Ωστόσο, μεταξύ διαφορετικών πηγών τυροσινάσης, η τυροσινάση μανιταριών από το *Agaricus bisporus* είναι μια σημαντική και φθηνή πηγή τυροσινάσης με υψηλή ομοιότητα και ομολογία σε σύγκριση με την ανθρώπινη τυροσινάση. Άρα, με βάση αυτό το δεδομένο, η τυροσινάση των μανιταριών θεωρείται πρότυπο σύστημα διαλογής αναστολέων τυροσινάσης και μελανογενών μελετών, αντιδράσεων που καταλύονται από ένζυμα και δομικών μελετών αναστολέων ενζύμων. Η τυροσινάση από το *Agaricus bisporus* είναι ένα 120 kDa τετραμερές με δύο διαφορετικές υπομονάδες, βαριά και ελαφριά, η οποία απομονώθηκε για πρώτη φορά από τους Bourquelot και Bertrand το 1895. Έχει τρεις περιοχές και δύο θέσεις πρόσδεσης χαλκού που συνδέονται με έξι υπολείμματα ιστιδίνης και αλληλεπιδρούν με μοριακό οξυγόνο στο ενεργό κέντρο της τυροσινάσης. Επίσης, ένας συνδετικός δισουλφιδικός δεσμός σταθεροποιεί τη δομή του. Πρόσφατα, μια ισομορφή τυροσινάσης 50 kDa, η οποία έχει απομονωθεί από το *Agaricus bisporus* (H-υπομονάδα) καθαρίστηκε με υψηλή ειδική δραστηριότητα τυροσινάσης μεγαλύτερη από 38.000 U / mg.<sup>33-38</sup>

### 3.4.1 Αντίδραση μηχανισμού

Η τυροσινάση (EC 1.14.18.1) έχει δύο δραστηριότητες στον καταλυτικό της κύκλο, μια μονοφαινολική δραστηριότητα όπου υδροξυλιώνει τις μονοφαινολάση (π.χ. L-τυροσίνη) σε ο-διφαινόλες (π.χ. L-ντόπα) και μια δραστηριότητα διφαινολάσης όπου η τυροσινάση οξειδώνει τις ο-διφαινόλες στις ο-κινόνες (o-dopaquinone). Ταυτόχρονα, αυτές οι ενζυμικές αντιδράσεις, έχουν την ικανότητα να συνδυάζουν διαφορετικές χημικές αντιδράσεις όπου δύο μόρια ο-dopaκινόνης αντιδρούν με τον ίδιο τους τον εαυτό, παράγοντας έτσι ένα μόριο ο-διφαινόλης (L-ντόπα) και ένα μόριο dopaχρώματος. Η δράση της διφαινολάσης μπορεί να μελετηθεί ανεξάρτητα, όταν η τυροσινάση αντιδρά με μια ο-διφαινόλη. Η μορφή met-tyrosinase (Em) δεσμεύει την ο-διφαινόλη (D) που προέρχεται από το σύμπλοκο EmD. Αυτό το σύμπλοκο οξειδώνει τις ο-διφαινόλες μετατρέποντάς την σε ο-κινόνη και το ένζυμο μετατρέπεται σε μορφή δεοξυ-τυροσινάσης (Ed). Το Ed έχει πολύ μεγάλη συνάφεια με το μοριακό οξυγόνο που προέρχεται από τη μορφή οξυ-τυροσινάσης (Eox), το οποίο δεσμεύει ένα άλλο μόριο ο-διφαινόλης και δημιουργεί το σύμπλοκο EoxD. Μετά από αυτό, η ο-διφαινόλη οξειδώνεται ξανά σε ο-κινόνη και η μορφή Em σχηματίζεται ξανά συμπληρώνοντας τον καταλυτικό κύκλο. Ωστόσο, μετά από αυτές τις ενζυματικές

αντιδράσεις, δύο μόρια ο-κινόνης (π.χ. ο-dopaquinone) αντιδρούν δημιουργώντας doraχρώμη και αναγεννώντας ένα μόριο ο-διφαινόλης.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, μπορούμε να μελετήσουμε ανεξάρτητα τη δραστηριότητα της διφαινόλασης. Ωστόσο, δεν ισχύει για τη δραστικότητα μονοφαινόλης. Παρόλα αυτά, οι χημικές αντιδράσεις της δραστικότητας της διφαινόλασης πρέπει να εμφανιστούν ταυτόχρονα με τη δράση της μονοφαινόλης. Η τυροσινάση δείχνει τη δράση της μονοφαινόλης με περίοδο καθυστέρησης. Αυτή η περίοδος είναι ο χρόνος που το ένζυμο απαιτεί τη συσσώρευση ποσότητας ο-διφαινόλης σε μέσο αντίδρασης και είναι ανάλογη με την ποσότητα της μονοφαινόλης που χρησιμοποιείται. Στην Εικόνα 23 αποτυπώνονται τα νέα σύμπλοκα που εμφανίστηκαν στη δραστικότητα μονοφαινόλης: E<sub>ox</sub>M (οξυ-τυροσινάση συνδεδεμένη με μονοφαινόλη) και E<sub>m</sub>M (met-τυροσινάση συνδεδεμένη με μονοφαινόλη). Το E<sub>ox</sub>M είναι ενεργό και μετατρέπεται σε E<sub>m</sub>D, το οποίο είναι ένα ενδιάμεσο του καταλυτικού κύκλου. Οι ο-κινόνες που σχηματίζονται από αυτούς τους δύο κύκλους οξειδωσης αντιδρούν αυτόματα μεταξύ τους για να σχηματίσουν ολιγομερή.<sup>32</sup>



Εικόνα 23: Μονοφαινολικές και δυφαινολικές δραστηριότητες της τυροσινάσης

(Πηγή: Zolghadrietal., 2019)<sup>32</sup>

## Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup>: Αναστολείς τυροσινάσης

### 4.1 Γενικά περί αναστολέων τυροσινάσης

Η αναστολή της τυροσινάσης είναι μία από τις κύριες και αποτελεσματικές μεθόδους για τη θεραπεία της υπέρχρωσης του δέρματος. Υπάρχουν διάφοροι περιορισμοί που συνδέονται με αυτούς τους αναστολείς όπως είναι η υψηλή κυτταροτοξικότητα, η φτωχή

διδείδουση στο δέριμα και χαμηλή σταθερότητα σε σκευάσματα.<sup>39</sup> Παρόλα αυτά, διάφορες χημικές ουσίες που προέρχονται από φυσικές πηγές έχουν δοκιμαστεί εργασηριακά και κλινικά για χρήση ,ως καλλυντικά και ως φαρμακευτικά προϊόντα για την πρόληψη υπερπαραγωγής της μελανίνης στα επιδερμικά στρώματα ή ως παράγοντες λεύκανσης.

Η αυξημένη ποσότητα μελανίνης οδηγεί σε περιπτώσεις διαταραχών του δέρματος, όπως τα σημεία ηλικίας, οι φακίδες, το μέλασμα και το κακότηες μελάνωμα. Η τυροσινάση όπως έχουμε αναφέρει και προηγουμένως, είναι το ένζυμο κλειδί στην παραγωγή μελανίνης. Φυτά αλλά και τα εκχυλίσματα τους, είναι φθινοί και πλούσιοι πόροι των δρασητικών ενώσεων που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να αναστέλλουν την δράση της τυροσινάσης, με αποτέλεσμα να μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία των δερματολογικών διαταραχών που σχετίζονται με μελανίνη και, συγκεκριμένα, για την παρούσαπτυχιακή στην υπέρχρωση του δέρματος.<sup>40</sup>

Διάφορες ενώσεις, όπως κάποιιοι αναστολείς της τυροσινάσης, υδροκινόνη, κοζικό οξύ, αρβουτίνη και κορτικοστεροειδή,τα οποία θα αναλυθούν εκτενέστερα, μπορούν να προκαλέσουν επιλοκές στην επιδερμίδα κυρίως, όπως δερματίτιδα και ερεθισμό του δέρματος, καταστροφή των μελανοκυττάρων, μετα- φλεγμονώδη μελάγχρωση, ωχρονοσία, κυτταροτοξικότητα και τον καρκίνο του δέρματος.<sup>41</sup> Ως εκ τούτου, πολλοί αναστολείς τυροσινάσης που καταστέλλουν τη μελανογένεση έχουν μελετηθεί ενεργά με σκοπό την ανάπτυξη σκευασμάτων για τη θεραπεία της υπέρχρωσης.<sup>42</sup>

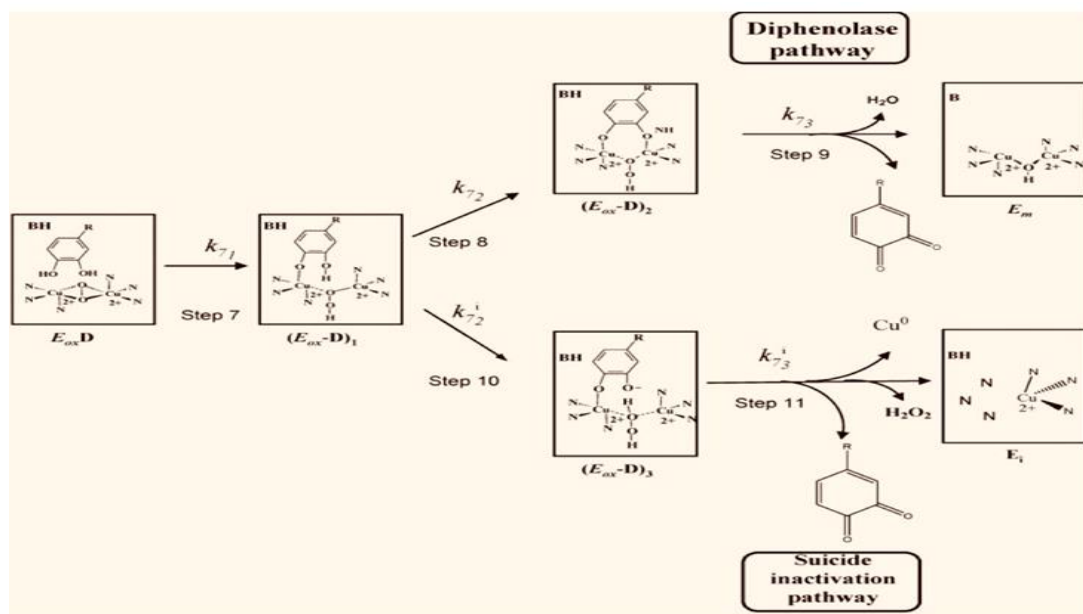
#### 4.1.1 Μηχανισμοί αναστολείς τυροσινάσης

Γενικά, οι αναστολείς της τυροσινάσης εξετάζονται παρουσία ενός μονοφαινολικού υποστρώματος όπως η τυροσίνη ή ένα διφαινολικό υπόστρωμα, όπως το L-dopa, και η δραστηριότητα αξιολογείται με βάση το σχηματισμό dopaχρώματος.

Μεταξύ των διαφόρων τύπων ενώσεων όπως ειδικοί αναστολείς τυροσινάσης, καταστροφέας o-dopaκινόνης, εναλλακτικά υποστρώματα ενζύμων, αναστολείς και μετουσιωτικά μη ειδικών ενζύμων, μόνο συγκεκριμένοι αναστολείς της τυροσινάσης και αναστρέψιμοι αναστολείς συνδέονται πραγματικά με το ένζυμο ως πραγματικοί αναστολείς και αναστέλλουν στην πραγματικότητα την ανεξέλεγκτη δραστηριότητά του:

A) Ειδικοί απενεργοποιητές τυροσινάσης. Ονομάζονται απενεργοποιητές ή αναστολείς βάσει μηχανισμού. Αυτή η ομάδα ενώσεων μπορεί να θεωρηθεί πολύ

ενδιαφέρουσα από φαρμακολογική άποψη, σε διαδικασίες υπέρχρωσης δέρματος (Εικόνα 24).<sup>43</sup>



Εικόνα 24: Λεπτομερής απεικόνιση του δομικού μηχανισμού ο οποίος αναλύει τον μηχανισμό αναστολής της τυροσινάσης, κατά τη διάρκεια της δράσης του στις ο-διφαινόλες. Em, μεθ-τυροσινάση; Eox, οξυ-τυροσινάση; EoxD, σύμπλεγμα οξυ-τυροσινάσης / ο-διφαινόλης. (Eox - D) 1, σύμπλοκο οξυ-τυροσινάσης / ο-διφαινόλης συνδεδεμένο αξονικά με ένα άτομο Cu. (Eox - D) 2, σύμπλοκο οξυ-τυροσινάσης / ο-διφαινόλης αξονικά συνδεδεμένο με τα δύο άτομα Cu. (Eox - D) 3, σύμπλοκο οξυ-τυροσινάσης / ο-διφαινόλης αξονικά συνδεδεμένο με ένα άτομο Cu και την αποπρωτονιωμένη ομάδα υδροξυλίου του C - 3; E1, ανενεργή μορφή τυροσινάσης.

(Πηγή: Munoz-Munoz et al., 2010)<sup>43</sup>

Για να εξηγήσουμε την απενεργοποίηση της καταστροφής της τυροσινάσης, προτάθηκαν κυρίως δύο βασικοί μηχανισμοί. Κατά συνέπεια, οι Haghbeen και άλλοι πρότεινε ότι οι διαμορφωτικές αλλαγές, που προκαλούνται από το υπόστρωμα και στη συνέχεια μεσολαβούνται από τα μόρια του διαλύτη, στις τριτοταγείς και τεταρτοταγείς δομές της τυροσινάσης, μπορεί να είναι ο πραγματικός λόγος για την αναστολή της καταστροφής της τυροσινάσης.<sup>44</sup> Από την άλλη πλευρά, βασιζόμενοι στην εκτενή βιβλιογραφία πάνω σε αυτό το ζήτημα, βρέθηκε ότι η ακετυλίωση υπολειμμάτων τυροσίνης με N-ακετυλμιδαζόλη προστατεύει την τυροσινάση μανιταριών από την αναστολή καταστροφής παρουσία του κατεχολικού υποστρώματος της, 4 - [(4-μεθυλβενζο) ικο] -1, 2-βενζενδιόλη χωρίς σημαντική επίδραση στη δευτερογενή δομή του ενζύμου.

Οι μελέτες σχετικά με την κινητική της απενεργοποίησης της καταστροφής της τυροσινάσης έχουν διεξαχθεί με διάφορα ο-διφαινολικά υποστρώματα, ασκορβικό οξύ(103), L- και D-dopa και με διαφορετικές αμινοφαινόλες και ο-διαμίνες. Οι συγγραφείς



έχουν αποδείξει ότι η αναστολή της καταστροφής της τυροσινάσης θα μπορούσε να συμβεί μετά τη μεταφορά ενός πρωτονίου στην ομάδα υπεροξειδίου στο ενεργό κέντρο της οξυ-τυροσινάσης, επίσης έχει προταθεί ότι οι μονοφαινόλες δεν απενεργοποιούν το ένζυμο.<sup>45-46</sup>

Η χημική δομή των διαφόρων υποστρωμάτων είναι διαφορετική, αλλά η διαδικασία απαιτεί πάντα ένα στάδιο οξείδωσης / αναγωγής: ο-διφαινόλες, οποιαδήποτε και αν είναι η περίπτωση, ασκορβικό οξύ, αμινοφαινόλες και ο- διαμίνες, υδροξυδρόκινονόνη, τετραϋδροβιοπιτερίνες, τετραϋδροφολικό οξύ και NADH.

B) Γενικά, ο τρόπος αναστολής από τους «πραγματικούς αναστολείς» είναι ένας από αυτούς τους τέσσερις τύπους: ανταγωνιστικός, μη ανταγωνιστικός, μικτός τύπος (ανταγωνιστικός/μη ανταγωνιστικός) και μη ανταγωνιστικός. Ένας ανταγωνιστικός αναστολέας μπορεί να προσδεθεί σε ένα ελεύθερο ένζυμο και να αποτρέψει τη σύνδεση του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο του ενζύμου. Όσον αφορά την ιδιότητα ότι η τυροσινάση είναι ένα ένζυμο που περιέχει χαλκό, οι μεταλλικοί παράγοντες όπως πολλά αρωματικά οξέα, φαινολικές και πολυ-φαινολικές ενώσεις, μερικές μη αρωματικές ενώσεις, μπορούν να αναστέλλουν την τυροσινάση ανταγωνιστικά μιμούμενη το υπόστρωμα της τυροσινάσης.<sup>47-48</sup> Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η D-τυροσίνη ρυθμίζει αρνητικά τη σύνθεση της μελανίνης, με αποτέλεσμα να αναστέλλει την δραστηριότητα της τυροσινάσης, με τρόπο ανταγωνιστικό. Επιπλέον, η L-τυροσίνη έχει αποδειχθεί ως πραγματικός αναστολέας.<sup>49</sup>

Αντίθετα, ένας μη ανταγωνιστικός αναστολέας μπορεί να συνδεθεί μόνο με το σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος και ένας μικτός (ανταγωνιστικός και μη ανταγωνιστικός δηλαδή αναστολέας μπορεί να συνδεθεί και με τις δύο μορφές ελεύθερου ενζύμου και με σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος. Τέλος, οι μη ανταγωνιστικοί αναστολείς συνδέονται με ένα ελεύθερο ένζυμο και ένα σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος με την ίδια σταθερά ισορροπίας. Η μη ανταγωνιστική και η μικτή αναστολείς είναι οι πιο συχνές μηχανισμοί που παρατηρούνται στις μελέτες κινητικής σχετικά με τις δραστηριότητες τυροσινάσης μανιταριών.

Τα παράγωγα φθαλικού οξέος και κινναμικού οξέος είναι δύο παραδείγματα αναστολέων μικτού τύπου της δραστηριότητας μονο-φαινόλης. Επίσης, μερικές ενώσεις όπως το φθαλικό οξύ, ανάλογα θυμόλης και άλλα αποδείχθηκαν ως παραδείγματα αναστολέων μεικτού τύπου δραστηριότητας δι-φαινόλης. Περαιτέρω, άλλες ενώσεις όπως δύο παράγωγα θειαδιαζολίου, χλωροκινναμικά οξέα, προπανοϊκό οξύ, μερικά παράγωγα θειαζολών είναι παραδείγματα μη ανταγωνιστικών αναστολέων της τυροσινάσης.

Εκτός από τον προσδιορισμό του μηχανισμού αναστολής, η ανασταλτική ισχύς που εκφράζεται ως η τιμή IC<sub>50</sub>, η οποία εκφράζει την συγκέντρωση του αναστολέα στην

οποία αναστέλλεται το 50% του στόχου του και η οποία πρέπει να υπολογιστεί στις μελέτες κινητικής του ενζύμου και τον έλεγχο αναστολέων για να συγκριθεί η ανασταλτική ισχύς ενός αναστολέα με άλλους. Ωστόσο, οι τιμές IC<sub>50</sub> μπορεί να είναι ασύγκριτες λόγω των ποικίλων συνθηκών ανάλυσης (διαφορετικές συγκεντρώσεις υποστρώματος, χρόνος επώασης και διαφορετικές πηγές τυροσινάσης, σε κάθε διαφορετική μελέτη), αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί θετική τιμή για το σκοπό αυτό. Αν και, ορισμένοι ερευνητές δεν έχουν υπολογίσει το IC<sub>50</sub> και δεν έχουν εφαρμόσει θετικό έλεγχο στις μελέτες τους, αλλά, ευτυχώς, στις περισσότερες μελέτες που διεξήχθησαν για τον έλεγχο νέων αναστολέων τυροσινάσης, οι δημοφιλείς λευκαντικοί παράγοντες, όπως το κοχικό οξύ, αρβουτίνη ή υδροκινόνη, χρησιμοποιήθηκαν ως θετικό έλεγχο ταυτόχρονα. Ωστόσο, μεταξύ διαφορετικών τύπων αναστολέων τυροσινάσηςμανιταριών, ορισμένοι αναστολείς όπως η υδροκινόνη αρμπουτίνη, το κοχικό οξύ, το αζελαϊκό οξύ, το L-ασκορβικό οξύ, το ελλαγικό οξύ και το τρανεξαμικό οξύ έχουν αναφερθεί ως παράγοντες λεύκανσης του δέρματος στη βιομηχανία καλλυντικών, αλλά υπάρχουν μερικές αναφορές όπου απέτυχαν να επιβεβαιώσουν την επίδρασή τους ως παράγοντα για να ελαφρύνει το δέρμα σε κλινικές δοκιμές παρά την ασφάλεια αυτής της ένωσης. Πρόσφατα, οι Mann και άλλοι, έχουν συγκρίνει τις ανασταλτικές επιδράσεις της υδροκινόνης, της αρμπουτίνης και του κοχικού οξέος από την ανθρώπινη τυροσινάση και την τυροσινάσημανιταριών. Διαπίστωσαν ότι η υδροκινόνη, η αρβουτίνη και το κοχικό οξύ (IC<sub>50</sub> > 500 μmol/L) εβδομαδιαίως αναστέλλουν την ανθρώπινη τυροσινάση. Αντιθέτως, ένα παράγωγο ρεσορκινυλ-θειαζόλης, η θειαμιδόλη, είναι ο πιο ισχυρός αναστολέας της ανθρώπινης τυροσινάσης (IC<sub>50</sub> 1,1 μmol/L) αλλά αναστέλλει ασθενώς την τυροσινάση τωνμανιταριών (IC<sub>50</sub> = 108 μmol/L). Επίσης, η δεοξυ-αρβουμίνη, είναι ένας νέος αναστρέψιμος αναστολέας τυροσινάσης με κυρίως in vivo αποτελεσματική δραστηριότητα του δέρματος. Επιπλέον, έχει αναφερθεί λόγω της αυξημένης διείσδυσης του δέρματος και του παρόμοιου τρόπου σύνδεσης με την ανθρώπινη τυροσινάση. Σε μια άλλη έρευνα, οι Sugimoto και άλλοι έχουν διερευνήσει μια σύγκριση ανασταλτικών επιδράσεων της α-αρμπουτίνης και της αρμπουτίνης με την ανθρώπινη τυροσινάση και διαπίστωσαν ότι η α-αρβουτίνη είναι ισχυρότερη από την σκέτη αρμπουτίνη.<sup>32</sup>

#### 4.3 Αναστολείς τυροσινάσης από φυσικές πηγές και τα παραγωγά τους

Πλήθος ερευνητών έχουν αφιερώσει ώρες αναζήτησης και μελέτης για τον εντοπισμό αναστολέων της τυροσινάσης από φυτικούς, μυκητιασικούς μεταβολίτες και θαλάσσια φύκια και να καθιερώσουν μία επιστημονικά «δυνατή» σχέση δομής-δράσης (SAR). Οι αναστολείς τυροσινάσης οι οποίοι προέρχονται από φυσικές πηγές προσελκύουν

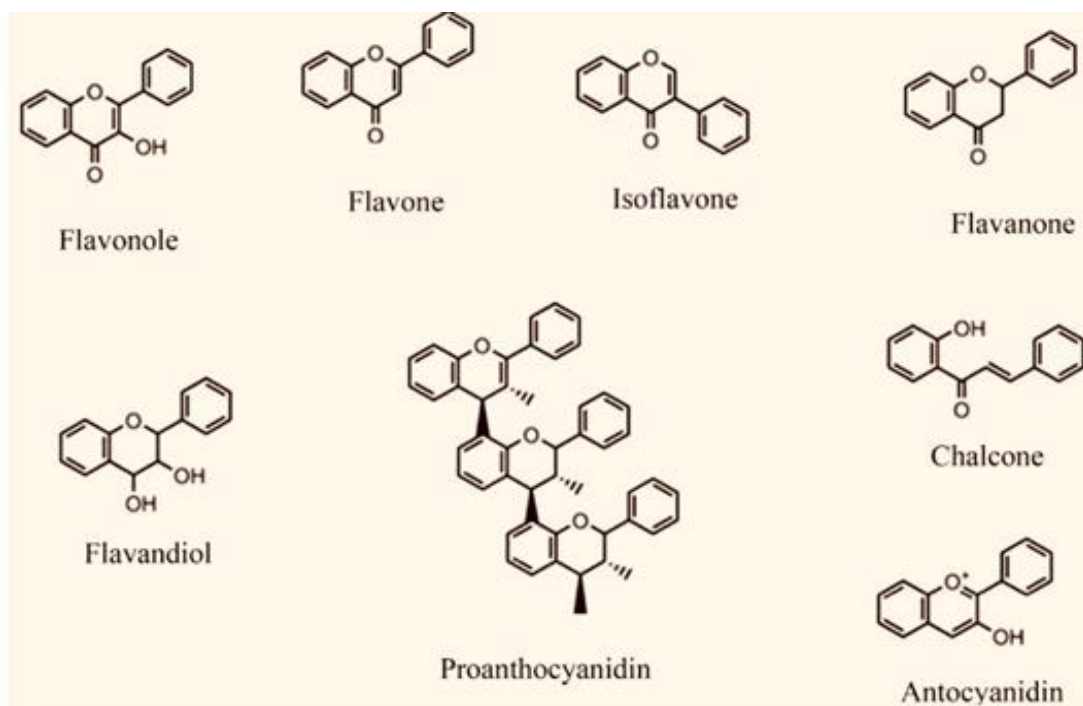
περισσότερο το ενδιαφέρον του ερευνητή εν συγκρίσει με χημικά προερχόμενες πηγές αναστολέων. Στη βιβλιογραφία, οι τιμές  $IC_{50}$  για τους αναστολείς τυροσινάσης είναι ασύγκριτοι λόγω των διακυμάνσεων τους στις εκάστοτε συνθήκες ανάλυσης, συμπεριλαμβανομένων διαφορετικών συγκεντρώσεων υποστρώματος, ποικιλίας τιμών του χρόνου επώασης και διαφορετικές παρτίδες ειδών τυροσινάσης.<sup>50</sup>

### 4.3.1 Φλαβονοειδή

Ορισμένα από τα παράγωγα φλαβονοειδών, μεταξύ όλων αυτών των πολυφαινολικών ενώσεων τους οποίους μελετάμε, βρίσκονται κυρίως σε βιολογικά φυτά, φρούτα και συνθετικές πηγές όπου έχουν αναφερθεί ως πιθανοί ισχυροί αναστολείς της τυροσινάσης. Αδύνατον να μην αναφερθούμε στην σημαντική συσχέτιση η οποία παρατηρείται μεταξύ της ανασταλτικής ισχύος των φλαβονοειδών στην τυροσινάση μανιταριών και στη σύνθεση μελανίνης στα μελανοκύτταρα. Κατά την βιβλιογραφική και παράλληλα επιστημονική αναζήτηση αποτελεσματικών αλλά και ισχυρών αναστολέων της τυροσινάσης από φυσικά προϊόντα, πολλές φλαβονοειδείς ενώσεις έχουν απομονωθεί και αξιολογηθεί για την ανασταλτική τους δράση στην τυροσινάση μανιταριών από διαφορετικές φυσικές πηγές όπως το *Trifolium nigrescens* υποείδος *Petrisavi*, mung bean (*Vigna radiatae* L., calamondin peel, *Morus yunnanensis*, Bhagwa and Arakta Cultar, *Tibouchina semidecandra* L, *Maackia faurie*, *Pleurotus ostreatus*, *Potentilla bifurca*, *Myrsine afrIC50ana*, *Pulsatilla cernua*, *Salvia miltiorrhiza*-*Carthamus tinctorius* (Danshen-Honghua, DH) φυτικό ζεύγος, και άλλα διάφορα φαρμακευτικά φυτά. Γενικά, τα κύρια φλαβονοειδή ταξινομούνται σε διάφορες κύριες κατηγορίες: φλαβονες, φλαβονόλες, ισοφλαβόνες, φλαβονόνες, φλαβανόλες και ανθοκυανιδίνες. Μικρά φλαβονοειδή περιλάμβαναν: διυδροφλαβόνες, φλαβάν-3,4-διόλες, κουμαρίνες, χαλκόνες, διυδροχαλκόνες και ανόνες.

Επίσης, τα προπυλιωμένα και βινυλιωμένα φλαβονοειδή, όπως τα φλαβονοειδή γλυκοζίτες, είναι άλλες υποκατηγορίες φλαβονοειδών. Ορισμένες φλαβονοειδείς γλυκοζίτες όπως 3-γαλακτοσίδη μυρικτίνης και 3-O-β-γαλακτοπυρανασίδη κουρσετίνης από *Limonium tetragonum* και 3', 5'-di-C-β γλυκοπυρανοσυλφωρετίνη από άγουρη φλούδα καλαμονδίνης ( $IC_{50} = 0,87 \text{ mg / ml}$ ), μελετήθηκε και αναλύθηκε για την αποτελεσματική ανασταλτική τους δράση στην τυροσινάση. Επιπλέον, οι ανασταλτικές δράσεις ορισμένων άλλων προνυλιωμένων και βινυλιωμένων φλαβονοειδών, όπως kuwanon C, papyriflavonol A, sanggenon D και sophoflavescenol, και sanggenon D ( $IC_{50} = 7.3 \text{ }\mu\text{M}$ ) κατά της τυροσινάσης, έχουν εγκριθεί από τους Lee και άλλοι. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματά

τους, η προνυλίωση με ισοπρονύλ- ομάδα ή η βινυλίωση ορισμένων μορίων φλαβονοειδών δεν αυξάνει σε αποτελεσματικότητα την ανασταλτική δραστηριότητα τους κατά της τυροσινάσης. Είναι πολύ ενδιαφέρον να παρατηρήσει κανείς ότι έχει ακόμα αποδειχθεί ότι η απογλυκοσυλίωση ορισμένων φλαβονοειδών γλυκοζιδίων με ακτίνες υπέρυθρης ακτινοβολίας μπορεί να βελτιώσει την ανασταλτική δραστηριότητα της τυροσινάσης. Σε μια έρευνα από τα αναφερόμενα ευρήματα τα έτη 2008-2013, οι Othman και άλλοι εξέτασαν πολλά παραδείγματα αναστολέων τυροσινάσης με δομή φλαβονοειδών. Στη συνέχεια, αναφέρθηκαν και συζητήθηκαν ορισμένοι αναστολείς τυροσινάσης από διάφορες κατηγορίες φλαβονοειδών.<sup>32</sup>



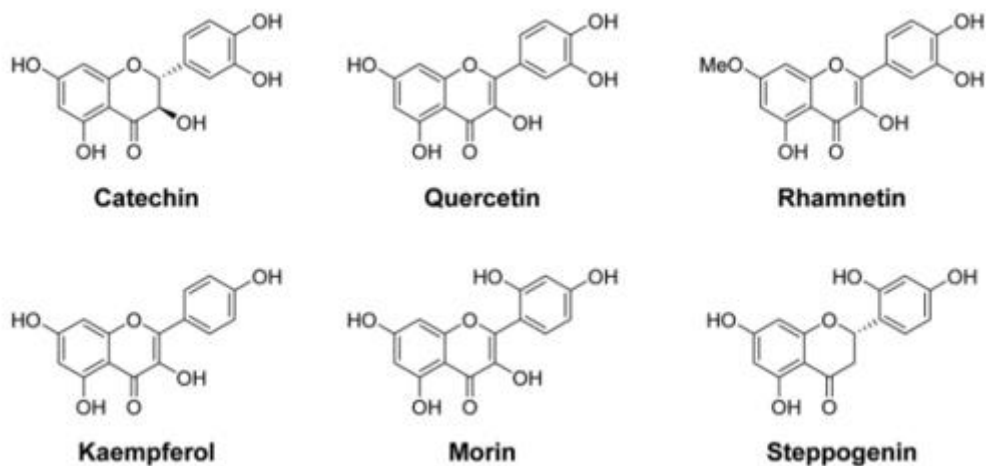
Εικόνα 25: Στερεοδομές των πιο συχνών φλαβονοειδών

(Πηγή: Zolghadrietal., 2019)<sup>32</sup>

#### 4.3.2 Η υδροκινόνη και τα παραγωγά της

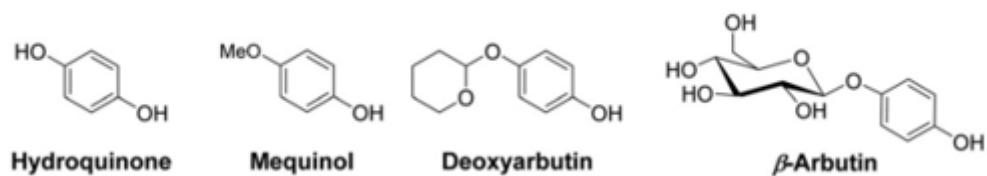
Η 1,4-υδροκινόνη θεωρείται η πιο γνωστή χημική συνδεσμολογία αυτής. Απομονώνεται και ανευρίσκεται στο τσάι, στο σιτάρι, στα μούρα, στην μπύρα αλλά και στον

καφέ σε αρκετά μεγάλη ποσότητα. Ο ρόλος της στην αντιμετώπιση της υπέρχρωσης του δέρματος είναι πολύ σημαντικός. Η υδροκινόνη αναστέλλει με ανταγωνιστικό τρόπο την διαδικασία σύνθεσης της μελανίνης. Έπειτα, η υδροκινόνη δεσμεύεται με ομοιοπολικό δεσμό στην ιστόνη, αλληλεπιδρώντας με χαλκό στο ενεργό κέντρο και λειτουργεί ως «φτωχό» υπόστρωμα αναστολής για την τυροσινάση. Η υδροκινόνη θεωρείται ως πρότυπο αναστολέας της τυροσινάσης κυρίως για την θεραπεία υπέρχρωσης του δέρματος. Εξίσου σημαντικό για τη συγκεκριμένη επιστημονική διατύπωση είναι το γεγονός ότι τα αποτελέσματα της υδροκινόνης για την αντιμετώπιση της υπέρχρωσης διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα. Παρά τα πλεονεκτήματά αυτής, μπορεί να προκαλέσει μη αναστρέψιμες βλάβες τόσο στα μελανοσωμάτια, όσο και στα μελανοκύτταρα από τις ελεύθερες ρίζες της ημικινόνης, η οποία παράγεται κατά την ενζυμική αντίδραση.



Εικόνα 26: Φλαβονοειδή ως αναστολείς της τυροσινάσης

(Πηγή: Lee et al., 2016)<sup>50</sup>



Εικόνα 27: Η υδροκινόνη και τα πιο συχνά παραγωγά της

(Πηγή: Lee et al., 2016)<sup>50</sup>

Εξίσου σημαντική πληροφορία για την υδροκινόνη είναι ότι έχει καλή διαδερμική απορρόφηση από την επιδερμίδα προς το αγγειακό σύστημα. Τέλος, αποβάλλεται από το συκώτι. Παρά την καλή ευαισθησία και αποτελεσματικότητα που έχει στην υπέρχρωση του δέρματος, τα μεινεκτήματά της υδροκινόνης είναι δύσκολο να παραλειφθούν και έτσι από αρκετές χώρες έχει απαγορευτεί η εισαγωγή της στα καλλυντικά. Έτσι, οι επιστήμονες για να διατηρήσουν τα πλεονεκτηματά τους χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες χρησιμοποιούνται τα παραγωγά της υδροκινόνης, όπως η αρμπουτίνη, η δεοξυ-αρβουτίνη και η μεκινόλη, ως παράγοντες λεύκανσης δέρματος. Η β-αρβουτίνη είναι ένα b-D-γλυκοκυρανοσίδιο της υδροκινόνης που βρίσκεται στα φύλλα των βατόμουρων και των αχλαδιών. Η β-αρβουτίνη είναι λιγότερο κυτταροτοξική για τα μελανοκύτταρα από την υδροκινόνη. Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει και επιβεβαιώσει ότι η αρβουτίνη και το κοχικό οξύ έχουν εξίσου αποτελεσματικές ανασταλτικές δράσεις κατά της τυροσινάσης.<sup>50</sup>

### 4.3.3 Κοχικό οξύ

Το Kojic Acid (KA) (5-υδροξυ-2-υδροξυμεθυλο-πυραν-4-ένα) χρησιμοποιείται ευρέως ειδικά την σημερινή εποχή με την ραγδαία έκρηξη της τεχνολογίας στα τρόφιμα, τα φαρμακευτικά προϊόντα και τη βιομηχανία καλλυντικών. Το κοχικό οξύ γνωστό και ως KA, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας μύκητα κατά της παθογόνου ζυμομυκήτου, του *Cryptococcus Neoformans*, αναστέλλοντας την παραγωγή μελανίνης η οποία είναι απαραίτητη για τη διαδικασία της μυκητιασικής λοίμωξης. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας απολέπισης με αποτέλεσμα την λέπτυνση του δέρματος ή ως καλλυντικός παράγοντας αποχρωματισμού του δέρματος.

Θεωρείται ως μία φυσική πυρόνη (Pyrone) η οποία παράγεται από ορισμένους νηματοειδείς μύκητες, κυρίως από τα είδη *Aspergillus* και *Penicillium*. Το *Aspergillus Oryzae* είναι ένας μικροοργανισμός που παράγει μεγάλες ποσότητες ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών. Οι διεργασίες γενετικής τροποποίησης είναι πολύ γνωστές και σημαντικές. Επιπρόσθετα, το KA είναι ένας από τους κύριους δευτερεύοντες μεταβολίτες αυτού του μικροοργανισμού. Αυτή η ένωση λαμβάνεται από τη ζύμωση σόγιας και ρυζιού από τον μύκητα *Aspergillus oryzae*, και έτσι χρησιμοποιούνται ευρέως στα καλλυντικοβιομηχανία ως παράγοντας αποχρωματισμού του δέρματος.

Η μη φυσιολογική και ανεξέλεγκτη παραγωγή μελανίνης είναι η αιτία της υπερχρωματισμού, του δέρματος, της μεταγενέστερης φλεγμονώδους χρωστικής, της πρόκλησης μελάσματος και κατά συνέπεια της πρόκλησης της διαδικασίας γήρανσης του δέρματος. Το κοχικό οξύ (Kojic Acid) είναι ένας πολύ γνωστός αναστολέας του ενζύμου

τυροσινάσης, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της υπερχρωσης του δέρματος, του μελάσματος και των ρυτίδων. Οι ιδιότητες των εστέρων ΚΑ είναι σημαντικές για την αναστολή της σύνθεσης μελανίνης. Αυτά τα μόρια πρέπει να διεισδύσουν στην κυτταρική μεμβράνη, για να αναστείλουν τη σύνθεση της κυτταρικής τυροσινάσης και, κατά συνέπεια, τη σύνθεση της μελανίνης, η οποία είναι ένα από τα αποτελέσματα(προϊόντα) της δράσης αυτού του ενζύμου.

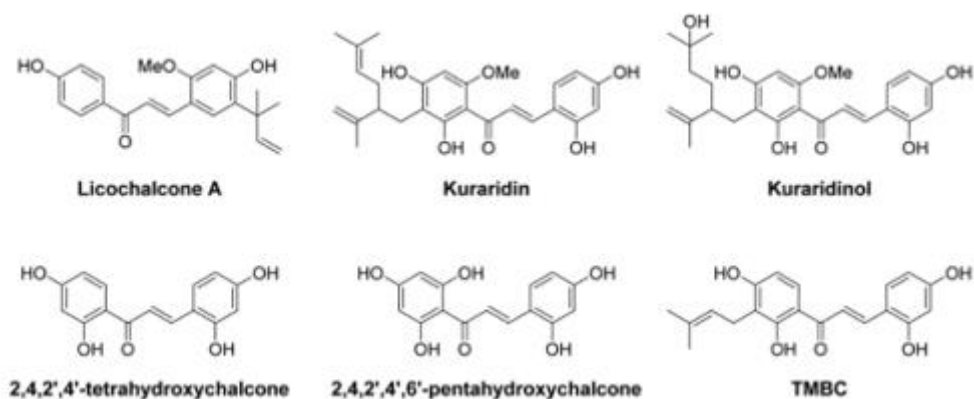
Τα συστήματα NanoDelivery, όπως για παράδειγμα τα πολυμερικά νανοσωματίδια και τα λιποσώματα, έχουν μελετηθεί για τη μεταφορά ΚΑ μέσω του δέρματος προκειμένου να αναστέλλουν τη σύνθεση της μελανίνης, με άκρως αποτελεσματικό τρόπο. Υπάρχουν ήδη μερικά προϊόντακαλλυντικών τα οποία κυκλοφορούν στο εμπόριο και τα οποία περιέχουν την δραστική ουσία κοχικό οξύ, όπως για παράδειγμα λοσιόν, κρέμες και σαπούνια.<sup>51</sup>

#### 4.3.4 Χαλκόνες και τα παραγωγά τους

Οι χαλκόνες, 1,3-διαρυλ-2-προπεν-1-όνες, υπάρχουν στη θερμοδυναμικά πιο σταθερή trans ισομερική κατηγορία των αναστολέων τυροσινάσης. Προέρχονται, κυρίως, από φυσικές πηγές όπως, φρούτα, λαχανικά, μπαχαρικά, τσάι και τρόφιμα με βάση τη σόγια. Ένα νέο παράγωγο της χαλκόνης με ανασταλτική δράση στην φάση της διφαινόλασης είναι η λεγόμενη 4-phenylurenyl-chalcone.

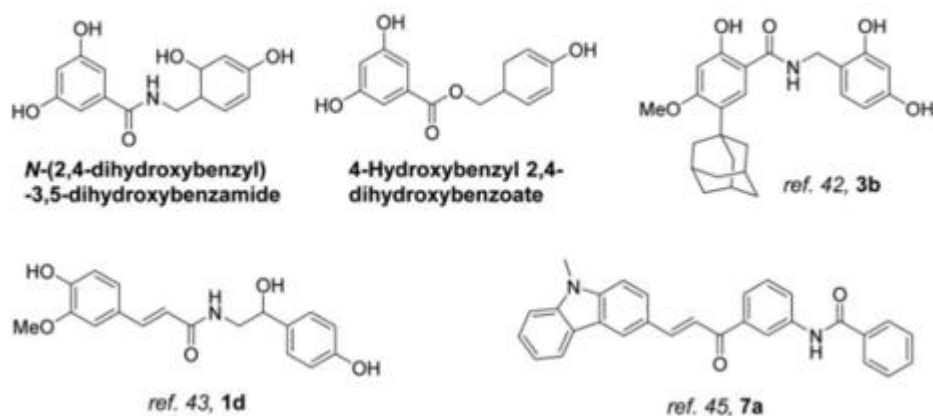
Επιβεβαιώνεται από διάφορες έρευνες ότι η δράση των αναστολέων αυτών, θεωρείται ανταγωνιστική. Σε μια άλλη μελέτη, παράγωγα χαλκόνης απομονώθηκαν από το *Morus australis* και αξιολογήθηκαν για την ανασταλτική τους δράση στην τυροσινάση μανιταριών χρησιμοποιώντας L-τυροσίνη ως υπόστρωμα. Τέλος, αποδεικνύεται ότι τα τέσσερα αυτά παράγωγα της χαλκόνης είναι πολύ ισχυρά ανασταλτικά σε σχέση με τον αναστολέα αρβουτίνη.<sup>52</sup>





Εικόνα 28: Χαλκόνες ως πιθανοί αναστολείς της τυροσινάσης

(Πηγή: Pillaiyaretal., 2017)<sup>52</sup>



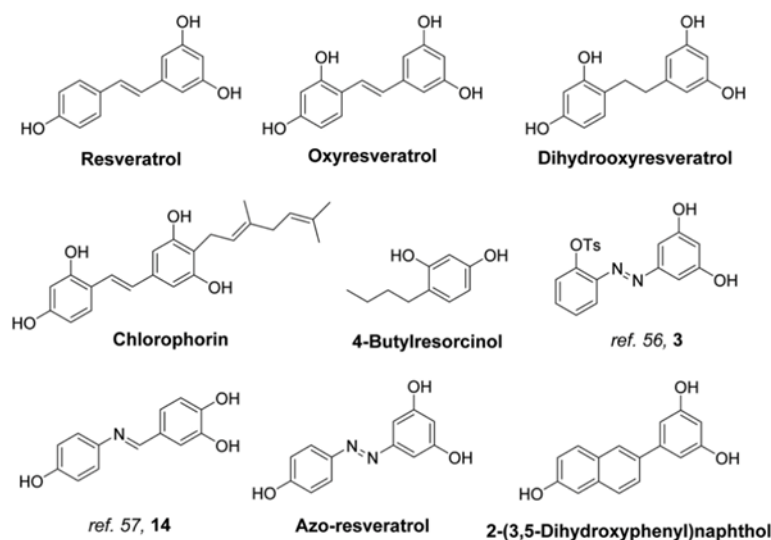
Εικόνα 29: Συνθετικά παράγωγα χαλκόνων

(Πηγή: Pillaiyar et al., 2017)<sup>52</sup>

#### 4.3.5 Στιλβένια

Τα στιλβένια γνωστά και ως “diarylethenes” παράγονται με βιογενετικό τρόπο, μέσω του μικτού μεταλοβικού μονοπατιού επτά σταδίων, γνωστό ως μονοπάτι “shikimate-acetate”. Μπορούν να ταξινομηθούν σύμφωνα με το βαθμό οξυγόνωσης τους ως δι-, τρι- και τετρα-οξυγονωμένα στιλβένια. Παραδείγματα σπουδαίων πολυοξυγονωμένων στιλβενίων από φυσικές πηγές είναι η ρεσβερατρόλη, η οξυρεσβερατρόλη, αλλά υπάρχουν και αναφορές για την χλωροφορίνη αλλά και την ανδαλασίνη.





Εικόνα 30: Στιλβένια που προέρχονται από φυσικές πηγές και συνθετικά παράγωγα

(Πηγή: Lee et al., 2016)<sup>50</sup>

Στην ευρεία γκάμα αναστολέων της τυροσινάσης υπάρχει η οξυρεσβερατρόλη, η οποία φαίνεται να εμφανίζει πάρα πολύ ισχυρή ανασταλτική δράση κατά της τυροσινάσης, κατά 32 φορές πιο υψηλή σε σχέση με το κοχικό οξύ. Αξίζει να αναφερθεί ότι η ρεσβερατρόλη (η οποία στερείται 4-ρεσορκινόλης) είναι κατά 50 φορές λιγότερο δραστήρια ως αναστολέας από την οξυρεσβερατρόλη. Επιπλέον, αποδείχθηκε ότι η διυδρο-ρεσβερατρόλη είναι λιγότερο ενεργή από την κλασική μορφή, την ρεσβερατρόλη. Παρά το γεγονός αυτό όμως, η διυδρο-ρεσβερατρόλη, εμφάνισε 8 φορές πιο αποτελεσματική και ισχυρή ανασταλτική δράση. Αυτό το αποτέλεσμα μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι όχι μόνο η στερεοχημική διάταξη των φαινολών, αλλά και η διάταξη στο χώρο, παίζει σημαντικό ρόλο στη δραστηριότητα κατά των ενζύμων.

Είναι ευρέως γνωστό πλέον, ότι υπάρχουν πολυάριθμα παράγωγα στιλβενίων με ποικίλες δράσεις, τα οποία μας έχουν βοηθήσει να αναλύσουμε και να μελετήσουμε την ανασταλτική δράση των ενζύμων και, κυρίως, της τυροσινάσης. Κάποια από αυτά είναι η διυδρογενετόλη, το αζοστιλβένιο και τα 2-υδρόξυ-φαινυλ-ναφθαλένια. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι έγινε σπουδαίος έλεγχος για τις πιο πρόσφατες εξελίξεις πάνω στον τομέα των αναστολέων. Βρέθηκε ότι το από την παραγωγή azo-stilbenes, το πιο ισχυρό παράγωγο ήταν το mono-tosylated ανάλογο. Το συγκεκριμένο ανάλογο ανέστειλε με ανταγωνιστικό τρόπο την τυροσινάση και ήταν 3 φορές πιο δραστήριο σε σχέση με τον αναστολέα κοχικό οξύ.

Αναφορά επίσης θα γίνει για την παρασκευή παραγώγων γνωστά με την ονομασία «benzylidene-aniline» ως αναστολείς της τυροσινάσης. Στην παρούσα επιστημονική εργασία η 4-μεθόξυ ή 4-υδροξυ-άνιλο-ομάδα παρουσίασε αυξημένη ανασταλτική ικανότητα εναντίον της τυροσινάσης του μανιταριού, σε σύγκριση με τα 2 υποκατεστημένα ανάλογα. Υψηλότερη κατά 3 φορές ανασταλτική δράση εμφάνισε ο αναστολέας 4 - ((4-υδροξυ-φαινυλιμινο) μέθυλ) βενζόλιο-1,2-διόλη(51), με ανταγωνιστική δράση. Επιπλέον, οι Song και πολλοί άλλοι πραγματοποίησαν διάφορες συγκρίσεις και μελέτες όπου κατέληξαν στα συμπεράσματα ότι η εισαγωγή μιας πρόσθετης λειτουργικότητας στο τμήμα 4-υδροξυφαινυλίου είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της αναστολής τυροσινάσης τωνμανιταριών. Η άζω-ρεσβερατρόλη έδειξε υψηλότερη ανασταλτική δραστηριότητα,σε σύγκριση με την αρχική (μητρική) της μορφή την. Μία εξίσου σημαντική αναφορά, ανέφερε την γνωστή ένωση 4-ν-βουτυλορεσορκινόλη ως πιθανό (και μπορεί και ισχυρό) αναστολέα τυροσινάσης.Αρχικά συγκρίθηκε η 4-ν-βουτυλορεσορκινόλη με γνωστούς αναστολείς και αποδείχθηκε ότι είναι 20-25 φορές πιο ισχυρή από το γνωστό κοχικό οξύ. Επίσης, η 4-βουτυλο-ρεσορκινόλη ήταν περισσότερο αποτελεσματική σε σύγκριση με παράγωγα με μεγαλύτερες αλκαλικές αλυσίδες όπως αυτών των 4-εξυλο-ρεσορκινόλης και της 4-φαινυλαιθυλ ρεσορκινόλης.<sup>50</sup>

#### 4.4 Συνεργιστικές επιδράσεις των αναστολέων της τυροσινάσης με αντιοξειδωτικές ουσίες

Το ανθρώπινο δέρμα εκτίθεται συνεχώς σε υπεριώδη ακτινοβολία (UVR ακτινοβολία), η οποία αποτελεί παράγοντα επαγωγής αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (ROS). Τα υπερβολικά επίπεδα ROS μπορούν να οδηγήσουν στο σχηματισμό παθολογικών καταστάσεων του δέρματος όπως μελάγχρωση ή ακόμη και άμεση βλάβη στο DNA , με αποτέλεσμα να προσκληθεί χημικός τραυματισμός στο δέρμα. Τα αντιοξειδωτικά αμυντικά συστήματα βοηθούν να ελαχιστοποιηθεί στο βέλτιστο δυνατό,το οξειδωτικό στρες.<sup>53-55</sup>

Η μελάγχρωση του δέρματος είναι ένας άλλος μηχανισμός για την πρόληψη βλαβών λόγω UVR ακτινοβολίας. Η μελανίνη απορροφά UVR ακτινοβολία, προστατεύοντας έτσι τα κύτταρα του δέρματος από βλάβες που προκαλεί αυτή.<sup>56</sup>Παρόλα αυτά η μελάγχρωση του δέρματος σε φυσιολογικά επίπεδα, δεν παύει να είναι σημαντική για την εύρυθμη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού.<sup>57</sup>

Υπάρχει μια εξαιρετικά ενδιαφέρουσα και λεπτή σχέση μεταξύ αντιοξειδωτικών αμυντικών μηχανισμών με την διαδικασία της μελανογένεσης. Αυτή η σχέση σχετίζεται με

την συλλογή ελευθέρων ριζών (ROS). Ο συνδυασμός αυτών των δύο μηχανισμών αυξάνει την αποτελεσματικότητα των αντιοξειδωτικών ουσιών για την απομάκρυνση των ελεύθερων ριζών, ενώ παράλληλα οι αναστολείς της τυροσινάσης δρουν συνεργιστικά με αποτέλεσμα την μείωση παραγωγής μελανίνης. Αναφορικά:

Το Glabridin (GLA) είναι μια ισοφλαβόνη που απομονώνεται από τη ρίζα του φυτού *Glycyrrhiza glabra* Linn. Ασκεί διάφορες δράσεις πάνω σε φαρμακευτικές ουσίες και επιπλέον θεωρείται ένας ισχυρός αναστολέας της τυροσινάσης.<sup>58-59</sup>

Το Resveratrol (RES) είναι ένα είδος πολυφαινολικής φυτοαλεξίνης που προέρχεται από φυτά. Έχει πολλαπλά οφέλη για την υγεία, όπως αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις ικανότητες αλλά επίσης δρα και ως αναστολέας της τυροσινάσης.<sup>60</sup>

Η οξυρεσβερατρόλη (OXYR) είναι ένας ισχυρός αναστολέας της τυροσινάσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την λεύκανση του δέρματος.<sup>61</sup>

Το Phenylethylresorcinol (PR) είναι ένας νέος παράγοντας λεύκανσης του δέρματος με ισχυρό βιοδραστική ικανότητα να αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης.<sup>62</sup>

Θα αναφερθούμε σε μία πολυσήμαντη μελέτη η οποία προσπάθησε να αξιολογήσει την αντιοξειδωτική δράση και την ανασταλτική δραστηριότητα έναντι των τεσσάρων αυτών ενώσεων. Πραγματοποιήθηκε προσπάθεια εύρεση εάν αυτές οι τέσσερις ενώσεις είναι σύμφωνες σε ορισμένους κανόνες. Εάν αυτό επιβεβαιωθεί τότε αυτές οι ενώσεις μπορούν να παίξουν συνεργιστικό ρόλο στην αναστολή της τυροσινάσης. Επιπρόσθετα, πραγματοποιήθηκε επίσης μοριακή σύνδεση για την μελέτη των αλληλεπιδράσεων καθενός αυτές οι ενώσεις με τυροσινάση και φύκια τύπου ECH σχετιζόμενα με την πρωτεΐνη 1 (keap1).

Για την καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες, η ευμελανίνη συγκεντρώνει διυδρογόνο. Αυτή η αποτελεσματική συγκέντρωση πρέπει να θεωρηθεί ως ένα νέο στοιχείο του συστήματος άμυνας του δέρματος. Η ευμελανίνη θεωρείται συνήθως ως απορροφητικό φίλτρο ή φυσικό εμπόδιο του δέρματος κατά τη διείσδυση βλαβερών παραγόντων. Μοριακό υδρογόνο παίζει σημαντικό ρόλο σε διάφορες δερματικές παθήσεις. Για παράδειγμα, μπορεί να αφαιρέσει τοξικά ελεύθερες ρίζες ROS. Για πληθυσμό με σκουρόχρωμο δέρμα, όσο περισσότερο λειτουργεί το υδρογόνο με μελανίνη, τόσο χαμηλότερος είναι ο κίνδυνος να προκληθεί σοβαρή δερματική πάθηση. Η ευμελανίνη σχηματίζει ένα σύστημα άμυνας του δέρματος με την παραγωγή και συγκέντρωση μοριακού υδρογόνου. Το συγκεκριμένο

σύστημα δρα με τοξικούς παράγοντες για την εξάλειψη των επιβλαβών επιδράσεων στο δέρμα.

Ο πυρηνικός παράγοντας E2 ο οποίος σχετίζεται με τον παράγοντα Nrf2 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που μπορεί να διαδραματίσει βασικό ρόλο στο οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την UVR ακτινοβολία. Το Nrf2 ρυθμίζει την φάση II της διαδικασίας της αποτοξίνωσης και τα αντιοξειδωτικά γονίδια εξίσου τα οποία εμπλέκονται στην κυτταρική άμυνα κατά του οξειδωτικού στρες. Εκφράζεται σε ανθρώπινους δερματικούς ιστούς, όπως ανθρώπινα κερατινοκύτταρα, μελανοκύτταρα και ανθρώπινους ινοβλάστες. Τα κυτταροπροστατευτικά αντιοξειδωτικά μπορούν να αυξηθούν με αντιοξειδωτικές ενώσεις μέσω της πυρηνικής συσσώρευση Nrf2. Ορισμένες απαραίτητες συνδέσεις φαινομενικά υπάρχουν μεταξύ αυτών των δύο προστατευτικών μηχανισμών των ιστών του δέρματος επειδή και οι δύο συμμετέχουν στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών ROS.

Δυστυχώς, η χρήση αναστολέων τυροσινάσης έχει δυνητικό χαρακτήρα για τον ανθρώπινο οργανισμό. Για παράδειγμα, το κοχικό οξύ, η αρβουτίνη και η υδροκινόνη, προκαλούν σοβαρές παρενέργειες στον οργανισμό, παρά την ισχυρή ανασταλτική τους δράση. Το κοχικό οξύ και η υδροκινόνη προκαλούν γονοτοξικότητα και καρκινογένεση, ενώ η αρβουτίνη μετατρέπεται εύκολα σε επιβλαβή υδροκινόνη στην επιφάνεια του δέρματος. Επομένως, χρειάζονται επειγόντως ασφαλείς και σταθεροί παράγοντες. Το κοχικό οξύ μπορεί να προκαλέσει τοπική δερματίτιδα και η ροδοδεντρόλη μπορεί να προκαλέσει λεύκη.

Η έρευνα δείχνει ότι οι συλλέκτες ιόντων χαλκού και η τυροσινάση εμφανίζουν συνεργιστικά αποτελέσματα με αναστολείς τυροσινάσης. Ωστόσο, δίνοντας πολύ μεγάλη βάση στην τιμή CI, υπάρχει ένα μέτριο συνεργιστικό αποτέλεσμα μόνο μεταξύ των δύο συλλεκτών ιόντων χαλκού.

Επιπλέον, η παραγωγή μελανίνης μπορεί να ανασταλεί από μια μη ανταγωνιστική και ανταγωνιστική τυροσινάση αναστολέα σε συνέργεια. Οι αλληλουχίες των αντιοξειδωτικών ενεργειών των GLA, OXYR, PR και RES και οι ανασταλτικές τους δραστηριότητες προσδιορίστηκαν έναντι της τυροσινάσης. Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η δραστηριότητα της τυροσινάσης παρεμποδίστηκε σημαντικά μέσω συνεργιστικής δράσης μεταξύ ισχυρών αντιοξειδωτικών και ισχυρών αναστολέων τυροσινάσης. Αυτό η συνεργιστική επίδραση παρατηρήθηκε μόνο όταν το L-DOPA χρησιμοποιήθηκε ως υπόστρωμα. Το συνεργιστικό αποτέλεσμα που παράγεται από δύο ενώσεις δεν σχετίζεται

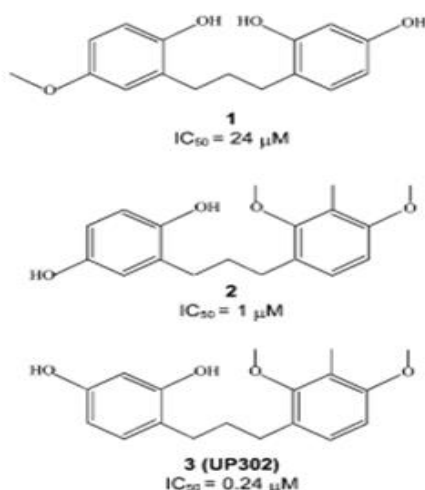
με τον τρόπο αναστολής της τυροσινάσης, επειδή οι GLA, OXYR και PR ήταν μη ανταγωνιστικοί αναστολείς του μανιταριού, λαμβάνοντας υπόψη ότι το RES είναι Kcat ή αναστολέας «αυτοκτονίας» της τυροσινάσης οξειδώνει τις φαινόλες σε ορθο-κινόνες (δραστηριότητα μονοοξυγενάσης) ή σε κατεχόλες ορθο-κινόνες (δραστηριότητα οξειδάσης) σε καταλυτικές αντιδράσεις. Διαθέτει τέσσερις διακριτές καταστάσεις οξείδωσης, δηλαδή, δεοξυ-, οξυ-, με- και δε-τυροσινάση. Η δραστηριότητα της τυροσινάσης είναι το πρώτο βήμα μελανογένεσης, που δείχνει την οξείδωση των φαινολών στις ορθο-κινόνες από την οξυ-τυροσινάση.

Η δραστηριότητα που αναφέρθηκε παραπάνω δείχνει, επίσης, την οξείδωση της διφαινόλης στην κινόνη. Έτσι, η δραστηριότητα της τυροσινάσης αντανακλά ολόκληρη τη διαδικασία οξείδωσης φαινόλης σε κινόνη μέσω δραστηριότητας μονοοξυγενάσης.<sup>63</sup>

#### 4.5 Μελέτη λευκαντικής δράσης (2,4 διυδροξυ φαινυλο) - 3- (2,4 μεθοξυ-3-3 μεθυλο φαινυλο προπανίου

Μια σειρά ενώσεων διάρυλο-προπανίου απομονώθηκε με διαλογή του συγκεκριμένου είδους εκχυλίσματος φυτών, οι οποίοι έχουν ανασταλτική δράση κατά της τυροσινάσης των μανιταριών. Η πιο ισχυρή ένωση σε σχέση με όλα τα διάρυλο-παράγωγα είναι το 1- (2,4-διυδροξυφαινυλο) -3- (2,4-διμεθοξυ-3-μεθυλφαινυλο) – προπάνιο, και εν συντομία ως UP302: CAS # 869743-37-3. Το συγκεκριμένο διάρυλο-παράγωγο εντοπίστηκε και απομονώθηκε από το φυτό *Dianella ensifolia*. Συνθετικές αλλά και φυσικές μορφές του UP302 εμφάνισαν ανασταλτική δράση κατά της τυροσινάσης με τιμή  $K_i$  ίση με 0,3  $\mu\text{M}$ . Το UP302 δεν είναι πολύ άφθονο συστατικό στη φύση (0,01-0,05% ξηρού βάρους φυτού), αναπτύχθηκε μια διαδικασία οργανικής σύνθεσης για την παραγωγή αρκετής ποσότητας αυτού για περαιτέρω μελέτες. Οι τρόποι με τους οποίους ανέστειλε την τυροσινάση ήταν ανταγωνιστικός και αναστρέψιμος. Τα πειραματικά αποτελέσματα κατέληξαν στο πόρισμα ότι οι αναστολείς κοχικό οξύ ήταν 22 φορές πιο ασθενής από το UP302. Η διαφορά ήταν αισθητή με τις τιμές να κυμαίνονται σε  $\text{IC}_{50}$  273 και 12  $\mu\text{M}$  αντίστοιχα. Έπειτα πραγματοποιήθηκαν πειράματα σε μελανοκύτταρα ποντικών B16-F1 αλλά και σε πρωτογενή ανθρώπινα μελανοκύτταρα με τιμές αναστολής μελανίνης 15 και 8  $\mu\text{M}$  αντιστοίχως. Σε τιμές έως και 62  $\mu\text{M}$  του UP302 έδειξαν ότι η εμφάνιση κυτταροτοξικότητας είναι μηδαμινή. Τέλος, πειράματα έγιναν και σε ανακατασκευασμένο δέρμα στο οποίο το UP302 εμφάνισε και εκεί σπουδαία ανασταλτική δράση.

Η παρούσα μελέτη έχει ως σκοπό την επιβεβαίωση ότι το 1- (2,4-διυδροξυφαινυλ) - 3- (2,4-διμεθοξυ-3-μεθυλφαινυλ) προπάνιο είναι ένας σπουδαίος αναστολέας της τυροσινάσης (σε νανομοριακή μορφή), ο οποίος χαρακτηρίζεται και από έντονες και αισθητές λευκαντικές ιδιότητες.



Εικόνα 31: Τρεις χημικές δομές διάρυλο-προπανίων (αναστολέων της τυροσινάσης) απομονωμένα από φυτά

(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

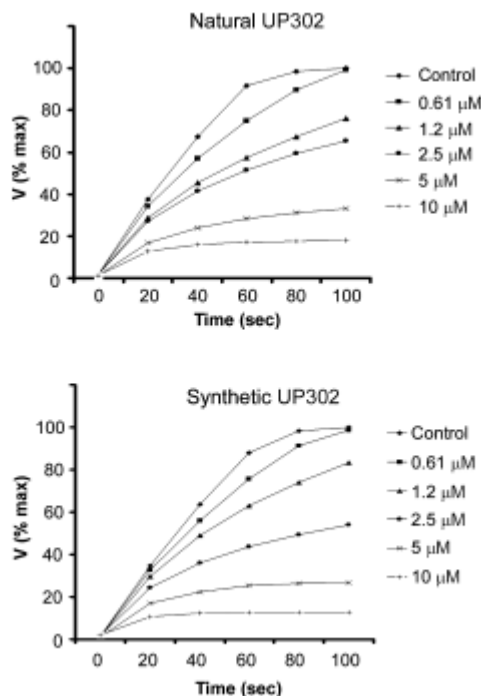
## ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αρχικά, ταυτοποιήθηκαν 1144 είδη φυτικών εκχυλισμάτων που περιέχουν την χημική ένωση UP302, εκ των οποίων τα 20 ανέστειλαν την δραστικότητα οξειδάσης DOPA της τυροσινάσης των μανιταριών. Τρεις ενώσεις απομονώθηκαν και ταυτοποιήθηκαν από δύο διαφορετικές οικογένειες φυτών, Moraceae και Liliaceae, όπου και οι τρεις εντοπίστηκαν ότι έχουν την ίδια χημική και στερεοχημική δομή του διάρυλο-προπανίου.

Έπειτα, η ένωση 3, η οποία απεικονίζεται στην παρακάτω εικόνα έχει απομονωθεί από το φυτό *Dianella ensifolia* (Liliaceae), η οποία παρουσίασε ανασταλτική δράση με τιμή  $IC_{50} = 0,24 \mu M$ . Η συγκεκριμένη ένωση χαρακτηρίστηκε ως φάρος στον τομέα της έρευνας, διότι λόγω της υπαρξής της με βάση αυτή την τιμή  $IC_{50}$  που έχει υπολογιστεί η μοριακή μάζα αυτού του παράγοντα 302 Da.

Στην Εικόνα 32 αποδεικνύεται πειραματικά και με διαγράμματα ότι το συνθετικό UP302 (το οποίο παράχθηκε τεχνικά για λόγους επιστημονικούς) είναι εξίσου ικανό να

αναστείλλει την τυροσινάση των μανιταριών όπως και το φυτό που υπάρχει από μόνο του στη φύση.

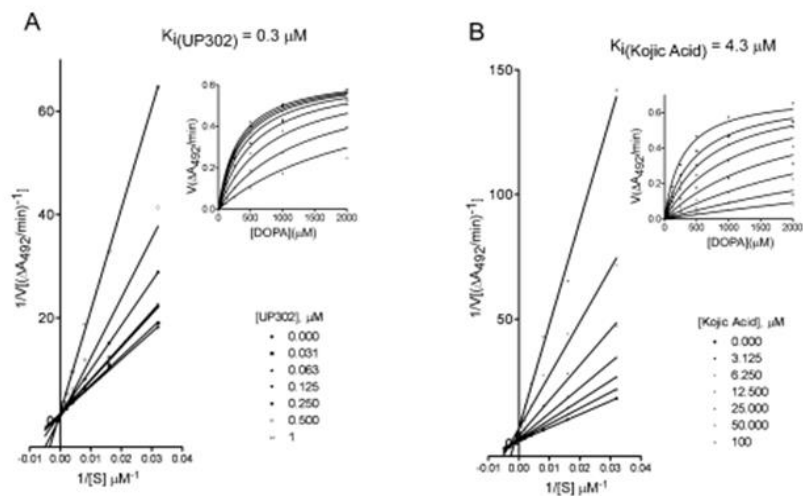


Εικόνα 32: Αναστολή τυροσινάσης των μανιταριών από UP302 το οποίο προέρχεται από φυσική και συνθετική πηγή

(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

Χρησιμοποιείται για σύγκριση το UP302 και το κοχικό οξύ. Οι τιμές  $K_i$  και των δύο ενώσεων προσδιορίστηκαν χρησιμοποιώντας L-DOPA ως υπόστρωμα τυροσινάσης μανιταριού. Μια σειρά διαγραμμάτων των καμπυλών υποστρώματος σε συνάρτηση με την ταχύτητα ελήφθησαν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις των αναστολέων. Οι τιμές  $K_i$  υπολογίστηκαν από τις καθολικές μη γραμμικές προσαρμογές παλινδρόμησης. Συμπερασματικά, το UP302 έχει τιμή  $K_i$  0,3  $\mu\text{M}$  και το κοχικό οξύ  $K_i$  4,3  $\mu\text{M}$ . Άρα, το UP302 είναι 15 φορές πιο ισχυρό από το κοχικό οξύ.

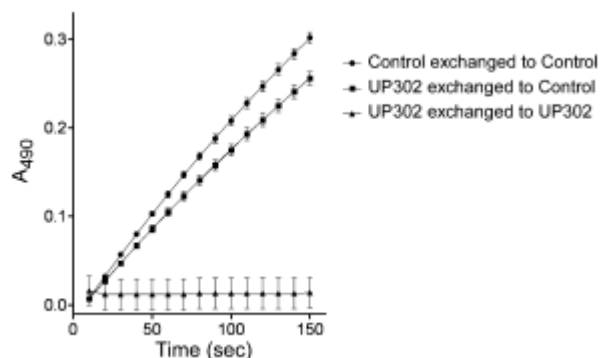
Για τη μελέτη του μηχανισμού αναστολής της UP302, χρησιμοποιήθηκε η τεχνική Lineweaver – Burk. Οι παρεμβολές του άξονα Y είναι το ίδιο με την παρουσία και απουσία του UP302, που δείχνει με ανταγωνιστικό τρόπο την αναστολή αυτής.



Εικόνα 33: Αναστολή της κινητικής δραστηριότητα της τυροσινάσης των μανιταριών από UP302 και του κοχικού οξέος

(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

Η τυροσινάση μανιταριών έχει περάσει σε στήλη άλατος με σκοπό την επεξεργασία της, με αποτέλεσμα να μειωθεί η ανασταλτική της δράση κατά 85%, με αναστρέψιμο μηχανισμό αναστολής.



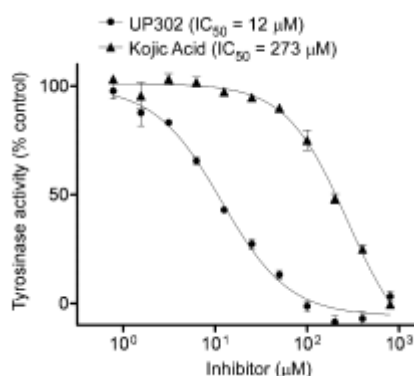
Εικόνα 34: Αναστρεψιμότητα της αναστολής τυροσινάσης των της μανιταριών από UP302

(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

Μελέτες τυροσινάσης οι οποίες το δείγμα έχει απομονωθεί από θηλαστικά, τέθηκαν σε δοκιμασία ανασταλτικής DOPA ικανότητας σε σύστημα χωρίς κύτταρα. Τα



ομογενοποιημένα μελανοκύτταρα του ποντικού B16-F1 υποβλήθηκαν σε δοκιμασία με διαφορετικές συγκεντρώσεις, σε παρουσία με L-DOPA. Συμπερασματικά το UP302 παρουσίασε κατά 22 φορές πιο ανασταλτική δράση , απ'ότι το κοχικό οξύ, με IC<sub>50</sub> 12 Mm και IC<sub>50</sub> 273 μM, αντίστοιχα.

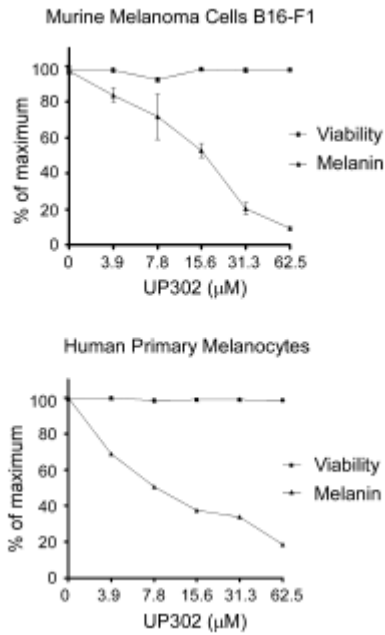


Εικόνα 35: Οι επιδράσεις του UP302 στη δραστικότητα οξειδάσης DOPA σε κύτταρα

B16-F1

(Πηγή: Fatimaetal., 2020)<sup>64</sup>

Μελετήθηκαν τεχνητά καλλιεργημένα (in vitro) μελανοκύτταρα. Στην εικόνα 36 φαίνεται αναλυτικά ότι για το πείραμα χρησιμοποιήθηκαν μελανοκύτταρα ποντικών, B16-F1, πρωτογενή ανθρώπινα κύτταρα, και μελετήθηκε η επίδραση του UP302 σε αυτά. Τα κύτταρα υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με UP302 σε διαφορετική κάθε φορά συγκέντρωση για 72 ώρες. Η εξωκυττάρια μελανίνη μετρήθηκε απευθείας με συλλογή των υπερκείμενων καλλιεργειών ιστού και λήψη απορροφητικότητας στα 490 nm. Η ενδοκυττάρια μελανίνη υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας μια τροποποιημένη διαδικασία των Siegrist και Eberle. Το UP302 κατέστειλε την παραγωγή μελανίνης με τιμές IC<sub>50</sub> περίπου 15 μM για κύτταρα B16-F1 και 8 μM για πρωτογενή ανθρώπινα μελανοκύτταρα.



**Εικόνα 36: Οι επιπτώσεις του UP302 στην παραγωγή μελανίνης και τη βιωσιμότητα του B16-F1. Χρησιμοποιήθηκαν πρωτογενή ανθρώπινα μελανοκύτταρα.**

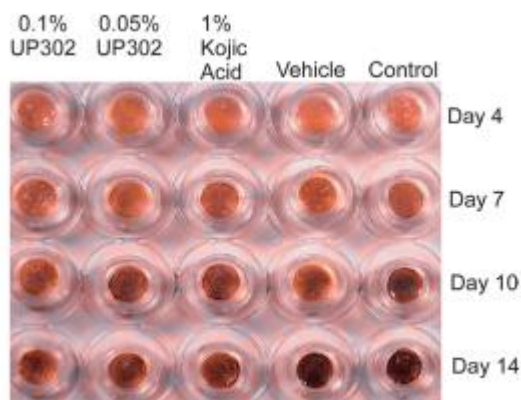
(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

Η βιωσιμότητα των κυττάρων μετρήθηκε με χρήση τυπικού τετραζολίου με αναλύσεις μείωσης που βασίζονται στο οξειδοαναγωγικό δυναμικό των ζωντανών κυττάρων. Στην Εικόνα 36 αποτυπώνεται εμφανώς ότι το UP302 δεν έχει ανιχνεύσιμο αποτέλεσμα στη βιωσιμότητα των κυττάρων σε συγκεντρώσεις έως 62μΜ. Θεραπεία με πρωτογενή ανθρώπινα μελανοκύτταρα με UP302 με 62μΜ. Τέλος, δεν παρατηρείται κυτταροτοξικότητα.

Μελέτες πραγματοποιήθηκαν με ανακατασκευασμένο δέρμα. Μελετήθηκε το UP302 ως προς τις λευκαντικές του ιδιότητες με ένα μοντέλο ανακατασκευασμένου δέρματος, το λεγόμενο MEL-300-B. Το μοντέλο αποτελείται από φυσιολογικά, επιδερμικά ανθρώπινα μελανοκύτταρα, τα οποία έχουν συν-καλλιεργηθεί για να σχηματίσουν μια πολυεπίπεδη, πολύ διαφοροποιημένη ανθρώπινη επιδερμίδα. Σε αυτή τη μελέτη μελανοκύτταρα απομονώθηκαν ουσίες με αυξημένη μελάγχρωση.

Το ανακατασκευασμένο δέρμα αναπτύχθηκε στη διεπαφή αέρα-υγρού, καθιστώντας δυνατή τη μίμηση της τοπικής εφαρμογής του από παράγοντες λεύκανσης του δέρματος. Διαφορετικές συγκεντρώσεις UP302, κοχικό οξύ ή 80% προπυλενογλυκόλη (υπόστρωμα για το UP302) εφαρμόστηκε τοπικά στο ανακατασκευασμένο δέρμα. Οι ιστοί

παρακολουθήθηκαν για 14 συνεχόμενες μέρες. Στην εικόνα 37 παρατηρούμε δερματικά δείγματα με τοπική εφαρμογή των εκάστοτε ουσιών, όπου δείχνουν τη σημαντική μειωμένη χρώση που έχουν υποστεί τα κύτταρα μετά από τοπική χρήση UP302.



Εικόνα 37: Τα αποτελέσματα του UP302 και του κοχικού οξέος στην παραγωγή μελανίνης σε ανακατασκευασμένο ιστό δέρματος

(Πηγή: Fatima et al., 2020)<sup>64</sup>

Ο ποσοτικός προσδιορισμός της περιεκτικότητας σε μελανίνη (Πίνακας 5) έδειξε ότι μέχρι το τέλος της 14ης θεραπείας με 0,1% περιεκτικότητα σε UP302, ανέστειλε την παραγωγή μελανίνης τόσο αποτελεσματικά όσο και το κοχικό οξύ σε περιεκτικότητα 1% κοχικού οξέος. Οι δοκιμασίες βιωσιμότητας των κυττάρων με βάση τη μείωση του τετραζολίου έδειξαν ότι το προφίλ ασφαλείας του UP302 ήταν συγκρίσιμο με το υπόστρωμα ασφαλείας. Τέλος, δεν παρατηρήθηκε καμία ανπιθύμητη ενέργεια στην μορφολογία και την ιστολογία των κυττάρων.

Πίνακας 5: Αναστολή της μελανογένεσης στο μοντέλο ανακατασκευασμένου ανθρώπινου δέρματος

(Πηγή: Nesterov et al., 2008)<sup>65</sup>

Treatment (14 d)	Melanin content		Cell viability (% control)
	μg/sample	% control (mean) ± standard deviation	
0.05% UP302, #1	35.8	57 ± 13.4	Not determined
0.05% UP302, #2	25.6		
0.1% UP302, #1	34.1	64 ± 1.3	78
0.1% UP302, #2	35.1		
1% Kojic acid, #1	35.2	66 ± 2	Not determined
1% Kojic acid, #2	36.7		
Vehicle, #1	50.7	94 ± 0.8	80
Vehicle, #2	51.3		
Untreated control, #1	57.2	100 ± 8.5	100
Untreated control, #2	50.7		

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το τοπικά εφαρμοσμένο UP302 παρουσίασε σημαντική αναστολή της χρώσης του δέρματος σε συγκέντρωση τόσο χαμηλή ως 0,05%. Συγκριτικά με τους δύο πιο αποτελεσματικούς και γνωστούς λευκαντικούς παράγοντες, τη δεόξυ-αρβουτίνη και τη glabridin με συγκεντρώσεις 0,3% και 0,5% αντίστοιχα. Το UP302 αναστέλλει την τυροσινάση μανιταριών με νανομοριακή δραστικότητα και τυροσινάση ποντικού με χαμηλή μικρομοριακή ισχύ. Μεταξύ των προαναφερθέντων αναστολέων τυροσινάσης, μόνο η δεοξυ-αρβουτίνη με IC<sub>50</sub> για τυροσινάση ποντικού στην περιοχή των 5-10 μM και οξυρεσβερατρόλη (K<sub>i</sub> για τυροσινάση μανιταριών ίσο με 0,43 μM και IC<sub>50</sub> για τυροσινάση ποντικού ίσο με 52,7 μM) παρουσίασαν συγκρίσιμες αποδόσεις. Το UP302 μπορεί να έχει καλύτερο προφίλ ασφαλείας σε σύγκριση με άλλες λευκαντικές ουσίες. Παρόλα τα πλεονεκτήματα, η υδροκινόνη μπορεί να προκαλέσει δερματίτιδα εξ' επαφής και μόνιμο αποχρωματισμό του δέρματος. Λόγω των δυσμενών επιδράσεών του, η υδροκινόνη έχει απαγορευτεί στην Ευρώπη και την Ασία και έχει τεθεί υπό εξέταση στις Η.Π.Α. Το κοχικό οξύ μπορεί επίσης να προκαλέσει δερματίτιδα επαφής και αποδείχθηκε μεταλλαξιογόνο τόσο σε μια δοκιμασία Ames όσο και σε μια ωθήκη κινέζικου χάμστερ. Το UP302 έχει απομονωθεί από την *Dianella ensifolia* (Liliacea), ένα φυτό που χρησιμοποιείται στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική για τοπικές εφαρμογές. Τα δεδομένα μας λαμβάνονται για καλλιεργημένα μελανοκύτταρα και ανακατασκευασμένο μοντέλο δέρματος το έδειξαν αυτό. Το UP302 δεν μεταβάλλει τη βιωσιμότητα των κυττάρων, τη μορφολογία των μελανοκυττάρων, και ιστολογία του δέρματος. Επιπλέον, το UP302 βρέθηκε αρνητικό στη δοκιμή μεταλλαξογένεσης Ames (τα δεδομένα δεν εμφανίζονται).

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης για το UP302 δεν είναι είναι απόλυτα σαφής ακόμα, η σύγκριση των ενώσεων 2 και 3 δείχνει ότι η παρουσία του δακτυλίου ρεσορκινόλης είναι σημαντική για την αύξηση της ανασταλτικής δραστικότητας της τυροσινάσης. Η εμπλοκή του δακτυλίου ρεσορκινόλης υποδηλώνεται επίσης από τα αποτελέσματα που αναφέρονται για τη σχετική ένωση, 4-η-βουτυλο-ρεσορκινόλη. Επιπρόσθετα, το UP302 και 4-η-βουτυλο-ρεσορκινόλη μοιράζονται την ίδια χαρακτηριστική ομάδα προπυλ -ρεσορκινόλης, αλλά η 4-ν-βουτυλο-ρεσορκινόλη στερείται του δεύτερου δακτυλίου αρυλίου. Επιστημονικά βιβλιογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η 4-ν-βουτυλορεσορκινόλη με πειραματικές μελέτες στο UP302, και οι δύο ενώσεις φαίνεται να αναστέλλουν την τυροσινάση του ποντικού με παρόμοιο τρόπο σε κατάσταση *in vitro*. Ωστόσο, η 4-ν-βουτυλο-ρεσορκινόλη φαίνεται ότι είναι λιγότερο ισχυρή σε μεγάλο

ποσοστό από ότι UP302 σε άθικτα μελανοκύτταρα ποντικού. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό ότι η μονάδα ρεσορκινόλης μπορεί να είναι υπεύθυνη για τις αλληλεπιδράσεις αναστολέα-ενζύμου, ενώ ο δεύτερος δακτύλιος αρυλίου του UP302 μπορεί να διευκολύνει τις ανασταλτικές επιδράσεις σε μόρια. Πληθώρα συγκρίσεων και μελετών απαιτείται για την επιβεβαίωση αυτής της υπόθεσης.

Συνοπτικά, το UP302 είναι ένας εξαιρετικά ισχυρός και αποτελεσματικός λευκαντικός παράγοντας για χρήση και ενσωμάτωση σε κοσμητολογικά προϊόντα και κλινικές εφαρμογές.<sup>65</sup>

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup>: Διάγνωση και θεραπεία

### 5.1 Διαγνωστική προσέγγιση

Αφού ο αισθητικός έχει αποκτήσει όλα τα εφόδια που χρειάζεται και έχει κατανοήσει πλήρως το επιστημονικό υπόβαθρο το οποίο υπάρχει για την υπέρχρωση του δέρματος και πως σχετίζεται αυτό με τα ένζυμα ήρθε η στιγμή να πράξει σε πρακτικό επίπεδο. Είναι πολύ σημαντικό ο επιστήμονας υγείας να γνωρίζει πως για να υπάρξει σωστή θεραπεία, πρέπει πρώτα να υπάρξει και σωστή διάγνωση, της οποίας τα βήματα θα αναλυθούν παρακάτω.

#### 5.1.1 Λήψη ιστορικού

Από το βιβλίο της καθηγήτριας κα Ιωάννα Γκρεκ «Αισθητική και Αισθητικοί» ορίζεται ως ιστορικό, «ένα είδος ανάκρισης που σέβεται όμως τα ανθρώπινα δικαιώματα και περιγράφει με καθαρότητα τα σημεία του ασθενή στη ροή του βιολογικού χρόνου, έχοντας ως σκοπό τη σύντομη και περιεκτική «μετάβαση» όλων αυτών των πληροφοριών στους θεράποντες, για την επίτευξη της αποτελεσματικότερης διάγνωσης και πορείας αποκατάστασης του προβλήματος».<sup>66</sup>

Η λήψη ιστορικού είναι πάρα πολύ σημαντική για τη διερεύνηση μιας διαταραχής της χρώσης και ιδιαίτερα της υπέρχρωσης του δέρματος. Πρέπει να δώσουμε πολλή μεγάλη έμφαση από τη γέννηση του ατόμου έως και την έως τώρα ζωή του όπου είχε αυτή την διαταραχή του δέρματος αλλά και τυχόν οικογενειακό ιστορικό. Είναι εξίσου σημαντικό ο αισθητικός να ρωτήσει εάν το άτομο πάσχει από κάποια άλλη νόσο, τα συμπτώματα που έχει και για τυχόν φαρμακευτική αγωγή που κάνει. Επιπρόσθετα, πρέπει ο αισθητικός να

λάβει γνώση το επάγγελμά του ατόμου, το ποσοστό εκθεσης του στο ηλιακό φως, την υπεριώδη ακτινοβολία αλλά και την ιονίζουσα.

### 5.1.2 Δερματική εξέταση

Πρέπει να εξεταστεί όλη η επιφάνεια του δέρματος διότι η υπέρχρωση μπορεί να υπάρχει παντού και όχι μόνο στο πρόσωπο του ασθενούς. Πρέπει με συγκέντρωση και νηφαλιότητα ο αισθητικός να εντοπίσει τυχόν βλάβες στο χρώμα, το σχήμα και την κατανομή των βλαβών.

Χρώση: Χρησιμεύει στην τοποθέτηση της σε μία συγκεκριμένη μορφή δυσμορφίας όπου βοηθάει πολύ καλύτερα στην σωστή διάγνωση και θεραπεία

Σχήμα: Πολλές φορές αποβαίνει χρήσιμο στην διάγνωση

Κατανομή βλαβών: Η αυξημένη χρώση του στοματικού βλεννογόνου, των μασχαλών και των γραμμών των παλαμών υποδεικνύει νόσο του Addison.

### 5.1.3 Άλλες διαγνωστικές δοκιμασίες

Αρκετά αποτελεσματική μέθοδος διάγνωσης είναι η Λυχνία Wood. Η βιοψία του δέρματος με ή χωρίς ειδική χρώση για μελανίνη (νιτρικός άργυρος ή χρώση Fontana-Masson), καθορίζει τον αριθμό των μελανοκυττάρων της επιδερμίδας, την έκταση και την θέση της χρώσης της επιδερμίδας και του χορίου.

Αναλυτικά η λυχνία Wood εκπέμπει ακτινοβολία σε ένα περιορισμένο φάσμα ακτινοβολίας (από την υπεριώδη ακτινοβολία μικτών κυμάτων μέχρι το ορατό φως βραχέων κυμάτων, μπορεί να ανιχνεύσει περιοχές του δέρματος που είναι χρωματισμένες ή αποχρωματισμένες και μπορεί επίσης να εντοπίσει φθορισμό.<sup>67</sup> Το κανονικό υγιές δέρμα εμφανίζεται με μπλε χρώμα, αλλά μπορεί να εμφανίζει λευκές κηλίδες όταν το δέρμα είναι παχύ και κίτρινο όταν είναι λιπαρό, για αυτό κιόλας ο ασθενής πρέπει πρώτα να έχει καθαρίσει πολύ καλά το δέρμα του πριν την τοποθέτηση της λάμπας. Τα μοβ σημεία δείχνουν ξηρότητα ή αφυδάτωση. Η επιδερμική υπέρχρωση φαίνεται πιο σκούρα, ενώ η χοριακή υπέρχρωση δεν ενιχύεται.<sup>68</sup>

Η λυχνία Wood είναι ασφαλής και δεν προκαλεί βλάβη στο δέρμα ούτε προκαλεί ηλιακό έγκαυμα. Η εξέταση είναι συνήθως πολύ σύντομη και είναι απίθανο να προκαλέσει βλάβη ακόμη και σε άτομα με ευαισθησία στο φως. Συνίσταται στους ασθενείς να κλείνουν τα μάτια τους όταν εκτίθενται σε μια λυχνία του Wood.<sup>69</sup>

Επιπλέον η βιοψία του δέρματος αναλυτικά είναι το πιο σημαντικό διαγνωστικό τεστ για δερματικές διαταραχές. Σε επιλεγμένους ασθενείς, μια βιοψία δέρματος που εκτελείται σωστά δίνει σχεδόν πάντα χρήσιμες διαγνωστικές πληροφορίες. Μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι τα περισσότερα λάθη στη δερματολογική διάγνωση συμβαίνουν λόγω της αποτυχίας εκτέλεσης άμεσης βιοψίας δέρματος αλλά και σωστής.

Η βιοψία διάτρησης θεωρείται η κύρια τεχνική για τη λήψη διαγνωστικών δειγμάτων δέρματος πλήρους πάχους. Πραγματοποιείται χρησιμοποιώντας κυκλική λεπίδα ή τρεφίνη συνδεδεμένη με μια λαβή τύπου μολυβιού. Το όργανο περιστρέφεται κάτω από την επιδερμίδα, το χόριο, και το υποδόριο λίπος. Η βιοψία διάτρησης αποδίδει έναν κυλινδρικό πυρήνα ιστού που πρέπει να αντιμετωπιστεί απαλά (συνήθως με βελόνα) για να αποφευχθεί η συντριβή του τεχνητού αντικειμένου κατά την παθολογική αξιολόγηση.<sup>70</sup>

## 5.2 Θεραπευτική προσέγγιση

Η υπέρχρωση του δέρματος είναι ένα αισθητικό πρόβλημα το οποίο μπορεί να προκαλέσει σημαντική ψυχολογική επιβάρυνση στον ασθενή. Δεν υπάρχει ιδανική θεραπεία για όλες τις περιπτώσεις. Η γκάμα θεραπειών ποικίλει τόσο σε δραστικές ουσίες όσο και σε αισθητικά μηχανήματα και μεθόδους. Η θεραπεία θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη σε κάθε ασθενή.

Πρόβλημα με δυσχρωμίες του δέρματος και κυρίως στην υπέρχρωση του δέρματος είναι η αυξημένη πιθανότητα να υποτροπιάσει αυτή η δερματικής νόσος, άρα χρειάζεται επιπλέον πρόληψη και συντήρηση από την πλευρά του ασθενή.

Η αρχή της θεραπείας είναι η αναστολή της δράσης των μελανοκυττάρων, η αναστολή της τυροσινάσης κατά συνέπεια και η απομάκρυνση περίσσειας μελανίνης. Μια συνδυαστική θεραπεία που επιτυγχάνει να στοχεύσει όλα αυτά τα σημεία με το καλύτερο αποτέλεσμα. Επιπλέον, ο ασθενής μπορεί να χρησιμοποιεί κοσμητολογικά σκευάσματα όπως καλυπτικές ενυδατικές κρέμες και καλυπτικό μακιγιάζ (cosmetic camouflage).<sup>71</sup>

### 5.2.1 Κοσμητολογική θεραπευτική προσέγγιση

Τα «Cosmeceuticals» είναι τοπικά καλλυντικά-φαρμακευτικά υβρίδια που ενισχύουν την ομορφιά μέσω συστατικών που παρέχουν πρόσθετο όφελος που σχετίζεται με την υγεία. Εφαρμόζονται τοπικά ως καλλυντικά, αλλά περιέχουν συστατικά που επηρεάζουν διάφορες διαδικασίες του δέρματος και έτσι προλαμβάνονται διάφορες δυσμορφίες του δέρματος αλλά και η φυσιολογική γήρανση και φωτογήρανση.

Διάφορα κοσμητολογικά σκευάσματα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της υπέρχρωσης του δέρματος. Αναφέρεται βιβλιογραφικά ότι οι διαταραχές χρώσης του δέρματος είναι οι τρίτες κατά σειρά δερματολογικές διαταραχές. Αυτές οι διαταραχές είναι γενικά δύσκολο να αντιμετωπιστούν, ως εκ τούτου, η ανάγκη για παράγοντες λεύκανσης του δέρματος, συμπεριλαμβανομένων των καλλυντικών είναι επιτακτική ανάγκη. Αυτοί οι παράγοντες στοχεύουν επιλεκτικά σε υπερπλαστικά μελανοκύτταρα και αναστέλλουν τα βασικά ρυθμιστικά βήματα στη σύνθεση μελανίνης. Λόγω της πρόσφατης ανησυχίας όσο αφορά την ασφάλεια χρήσης της υδροκινόνης, έχει αναφερθεί παραπάνω ότι μπορεί να προκαλέσει διάφορες σοβαρές και μη ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διαταραχή της αλληλουχίας και λειτουργίας του DNA αλλά και καρκινογένεσή. Η ανάγκη για εναλλακτικούς, πιο φυσικούς, ασφαλείς και αποτελεσματικούς παράγοντες λεύκανσης του δέρματος καθίστανται ακόμη πιο απαραίτητη.

Έχουν αναφερθεί διεξοδικά η λευκαντική δράση της υδροκινόνης, των φαινολικών ενώσεων αλλά και μη, όπως παραδείγματος χάρη του κοχικού οξέος, ενα σημαντικό εργαλείο στην θεραπεία της υπέρχρωσης του δέρματος. Επιπρόσθετες φυσικές και αποτελεσματικές ουσίες οι οποίες ανευρίσκονται σε καλλυντική μορφή είναι οι εξής:

#### A-τοκοφερόλη (Βιταμίνη E)

Η βιταμίνη E είναι η κύρια λιπόφιλη αντιοξειδωτική ουσία η οποία εντοπίζεται στο πλάσμα του αίματος, στις μεμβράνες και τους ιστούς. Ο όρος «βιταμίνη E» περιλαμβάνει οκτώ φυσικά μόρια, τέσσερις τοκοφερόλες και τέσσερις τοκοτριενόλες, που έχουν δραστηριότητα βιταμίνης E. Στους ανθρώπους, η άλφα- τοκοφερόλη είναι το παράγωγο αυτής με την μεγαλύτερη αφθονία στον ανθρώπινο οργανισμό. Μελέτες επιβεβαιώνουν την ασθενή του δράση κατά της υπέρχρωσης του δέρματος αλλά παράλληλα την ισχυρή του φωτο-προστατευτική δράση. Έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αποχρωματισμό με παρεμβολή, με υπεροξείδωση λιπιδίων μεμβρανών μελανοκυττάρων, αύξηση ενδοκυτταρικών με αυξημένη περιεκτικότητα σε γλουταθειόνη και αναστολή της τυροσινάσης. Μια άλλη κλινική διπλή τυφλή μελέτη έδειξε σημαντική βελτίωση των βλαβών του μελάσματος και της χρωματισμένης δερματίτιδας εξ'επαφής χρησιμοποιώντας τοπικές βιταμίνες E και C, σε συνδυασμό, παρουσιάζοντας καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τις ομάδες θεραπείας με μία βιταμίνη. Επιβεβαιωνόμαστε ξανά ότι η συνδυαστική θεραπεία δίνει καλύτερα αποτελέσματα. Αν και, η τοπική άλφα-τοκοφερόλη χρησιμοποιείται, κυρίως, σε συγκέντρωση 5% ή λιγότερο, προϊόντα με διάφορες συγκεντρώσεις έχουν διατεθεί στην



αγορά. Παρενέργειες όπως αλλεργικές ή ερεθιστικές αντιδράσεις είναι σπάνιες με τοπική βιταμίνη E.

### Νιασιναμίδια

Είναι εξίσου γνωστό και ως νικοτιναμίδιο (3-πυριдино-καρβοξαμίδιο) είναι το φυσιολογικά ενεργό αμίδιο της νιασίνης (βιταμίνη B3). Η νιασίνη εμπλέκεται στη σύνθεση των ενζύμων νικοτιναμίδη-αδενίνη-δινουκλεοτίδιο (NAD) και νικοτιναμίδη αδενίνη, φωσφορικό δινουκλεοτίδιο (NADP) που απαιτείται για τον κυτταρικό μεταβολισμό. Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε επιδερμίδα όπου της έχει υποβληθεί χρώση (PREP) έδειξε ότι η νιασιναμίδη παρεμβαίνει στην αλληλεπίδραση μεταξύ κερατινοκυττάρων και μελανοκυττάρων, αναστέλλοντας έτσι τη μελανογένεση. Ρυθμίζει επίσης την ενεργοποιημένη με πρωτεάση υποδοχέα (PAR-2) που εμπλέκεται στη μεταφορά μελανοσωμάτων από μελανοκύτταρα σε περιβάλλοντα κερατινοκύτταρα. Κλινικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με χρήση νιασιναμιδίου σε συγκέντρωση 2%, όπου έχει παρατηρηθεί εμφανή μείωση της υπέρχρωσης του δέρματος. Η αποτίμηση έγινε μετά από 4 εβδομάδες συνεχόμενης θεραπείας. Η μελέτη έδειξε επίσης ότι η καθημερινή χρήση της νιασιναμίδης με αντηλιακό ήταν αποτελεσματικός συνδυασμός στη μείωση της υπέρχρωματισμού και στην αύξηση της ελαφρότητας του βασικού χρώματος του δέρματος σε σύγκριση με το αντηλιακό μόνο.

### Εκχύλισμα Aloe Vera

Μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ζώα διαπίστωσε ότι το εκχύλισμα φύλλων της Aloe Vera περιέχει ένα δραστικό συστατικό την αλοΐνη όπου προκαλεί ισχυρές αλλά παράλληλα φυσιολογικές συσσωματώσεις μελανοκυττάρων οι οποίες οδηγούν σε λεύκανση του δέρματος μέσω ενός αδρενεργικού υποδοχέα. Το συστατικό αυτό ενσωματώνεται ευρέως σε λευκαντικά, ενυδατικά και επουλωτικά καλλυντικά.

### Κινναμικό οξύ

Τα φαινυλοπροπανοειδή αποτελούν τα απλούστερα παράγωγα του κινναμικού οξέος. Το κινναμικό οξύ εμφανίζεται σε φυτά και αναστέλλει τη δραστηριότητα της τυροσινάσης όπως καταδεικνύεται σε μελέτες που διεξήχθησαν σε μελανοκύτταρα ανθρώπινου και ινδικού χοιριδίου. Από μελέτη διαπιστώθηκε, ότι το κινναμικό οξύ (2 mmol / L, 0,5 mmol / L) έδειξε μεγαλύτερη αναστολή της δραστηριότητας της τυροσινάσης σε σύγκριση με την υδροκινόνη (0,5 mmol / L), την οποία προσπαθούμε να αποφύγουμε.

### Εκχύλισμα μουριάς

Το εκχύλισμα μουριάς προέρχεται από το φυτό *Morus alba* L από την οικογένεια *Moraceae*. Τα φύλλα αυτού του φυτού έχουν αντι-υπεργλυκαιμική δράση. Τα παράγωγα του φλοιού της ρίζας έχει βρεθεί ότι έχουν επιδερμίδα. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στην αναστολή της δραστηριότητας της ντόπα-οξειδάσης της τυροσινάσης και της δραστηριότητας σάρωσης υπεροξειδίων. Η IC<sub>50</sub> είναι πολύ χαμηλή (0,396%) σε σύγκριση με 5,5% για την υδροκινόνη και 10,0% για το κοχικό οξύ. Ωστόσο, οι κλινικές δοκιμές είναι λειψές σχετικά με τις επιδράσεις του δέρματος. Μια δοκιμή με επίθεμα χρησιμοποιώντας εκχύλισμα μουριάς χαρτιού 1% δεν αποκάλυψε σημαντικό ερεθισμό του δέρματος στις 24 ώρες και στις 28 ώρες.

### Εκχύλισμα πράσινου τσαγιού

Τα εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού περιέχουν πολυφαινολικές ενώσεις που δρουν σε διάφορες βιοχημικές οδούς προκαλώντας έτσι αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτικά και αντικαρκινογόνα αποτελέσματα. Το Epigallocatechin-3-gallate γνωστή και ως «γαλλική επιγαλοκατεχίνη», είναι το κύριο δραστικό συστατικό που περιέχεται στο πράσινο τσάι. Έχει πραγματοποιηθεί μελέτη όπου έχει δείξει ότι τα εκχυλίσματα πράσινου τσαγιού προκαλούν *in vitro* αναστολή της τυροσινάσης μανιταριών, η οποία μπορεί να είναι υπεύθυνη για τον αποχρωματισμό του δέρματος. Ωστόσο, χρειάζονται αρκετές μελέτες για να επιβεβαιωθεί με σιγουριά η αποτελεσματική του δράση.

### Βοσβελία

Τα *Boswellia* (BAs) είναι ένα γένος δέντρων της τάξης *Sapindales*, γνωστό για την αρωματική του ρητίνη. Επίσης πεντακυκλικά τριτερπένια, με ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση, που εξάγονται από τις ρητίνες των ουλών του τροπικού δέντρου *Boswellia serrata* που αναπτύσσεται στην Ινδία και την Αφρική. Μέχρι πρόσφατα, οι ιδιότητες αυτού του βοτάνου επικεντρώνονται στην ανοσορυθμιστική του δράση. Παρόλα αυτά όμως ,πολλές κλινικές δοκιμές *in vivo* αλλά και *in vitro* έδειξαν ότι τα βοσουλικά οξέα ασκούν σημαντική αντιφλεγμονώδη και προ-αποπτωτική δράση.Ο μηχανισμός δράσης στην υπέρχρωση του δέρματος δεν είναι ακόμα σαφής αν και χρησιμοποιείται σε πολλά καλλυντικά προϊόντα.

### Σόγια

Το γένος Γλυκίνη Willd. χωρίζεται σε δύο υπογένη την *Glycine* και *Soja*. Αναφορικά για τη σόγια γλυκίνη, τα κύρια συστατικά της είναι τα φωσφολιπίδια (45-

60%) και τα απαραίτητα λιπαρά έλαια (30-35%). Περιέχει επίσης δραστικά συστατικά όπως ισοφλαβόνες, αναστολείς πρωτεάσης βιταμίνης E και σερίνης-αναστολέα τρυψίνης σόγιας (STI) και αναστολέα πρωτεάσης Bowman-Birk (BBI). Οι αναστολείς πρωτεάσης αναστέλλουν την ενεργοποίηση του PAR-2, αναστέλλοντας έτσι τη μεταφορά μελανοσώματος.

Τα λιπαρά οξέα στη σόγια αναστέλλουν την τρυψίνη που είναι γνωστός ενεργοποιητής του PAR-2. Επιπλέον, οι ισοφλαβόνες αναστέλλουν τη δράση της οξειδάσης DOPA αναστέλλοντας έτσι τη μελανογένεση. Η σόγια έχει αποδειχθεί αποτελεσματική και ασφαλής. Διάφορα προϊόντα περιποίησης του δέρματος που περιέχουν σόγια είναι διαθέσιμα για τη βελτίωση της υπέρχρωσης του δέρματος. Η αποτελεσματική εμφάνιση των λευκαντικών της ιδιοτήτων μπορεί να φανεί μετά από 12 εβδομάδες εφαρμογής δύο φορές την ημέρα.<sup>72</sup>

### 5.2.2 Θεραπεία με χημική απολέπιση

Η χημική απολέπιση είναι εξίσου ένας αποτελεσματικός τρόπος για την καταπολέμηση των δυσχρωμιών του δέρματος. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυαστικά και με θεραπείες στο σπίτι, όπως κρέμες οι οποίες περιέχουν ουσίες με δράση κατά των αναστολέων την τυροσινάσης. Η χημική απολέπιση κατατάσσεται ανάλογα με το βάθος της σε ελαφριά, μεσαία και βαθειά. Την ελαφριά και την μεσαία απολέπιση μπορεί να την πραγματοποιήσει ο αισθητικός ενώ την βαθειά απολέπιση μόνο ο δερματολόγος ή ο αισθητικός υπό την επίβλεψη του ιατρού. Στην περίπτωση υπέρχρωσης του δέρματος πραγματοποιείται απολέπιση μεσαίου βάθους όπως αναγράφεται και στον πίνακα 6. Κατά την απολέπιση η κεράτινη στοιβάδα απολεπίζεται και αποπίπτει με αποτέλεσμα την αναγέννηση νέου και απαλλαγμένου από δυσχρωμίες δέρμα. Η επιφανειακή απολέπιση, μέχρι δηλαδή το μεσαίο βάθος επιδρά στην επιδερμίδα χωρίς να διεισδύει στην βασική μεμβράνη.

Η διαδικασία της χημικής απολέπισης είναι η εξής:

Διεγείρουν το κερατινοκύτταρο

Ανανέωση του δέρματος από τα βασικά στρώματα της επιδερμίδας και των προϊόντων

Λαμβάνει μέρος μια αντιδραστική φλεγμονή στο άνω δέρμα που διεγείρει την κολλαγονογένεση ενεργοποιώντας ινοβλάστες που συνθέτουν νέο κολλαγόνο (τύποι I και IV) και ελαστικές ίνες.

Μπορούν να δράσουν στο χόριο με άμεση επαγωγή σύνθεσης κολλαγόνου τύπου I απόινοβλάστες ή με έμμεσους μηχανισμούς, μέσω της δράσης του. Επιπρόσθετα, υπάρχουν δευτερογενείς παράγοντες που προέρχονται από κερατινοκύτταρα που διεγείρουν την παραγωγή κολλαγόνου από δερματικούς ινοβλάστες. Η απολέπιση με γλυκολικό οξύ έχει αναφερθεί ότι προκαλεί την απελευθέρωση ιντερλευκίνης-1 στην επιδερμίδα, με ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα στην περιοχή.

Παρακάτω παρατίθενται 3 πίνακες οι οποίοι είναι πάρα πολύ σημαντικοί για την κατανόηση της ενότητας αυτής.

Πίνακας 6: Κατανομή των ειδών απολέπισης με βάση τον βαθμό διείσδυσης στο δέρμα

(Πηγή: Nikiljietal., 2012)<sup>73</sup>

Type of Peel	Active Substance
Superficial	α-hydroxy acids: glycolic acid (derived from cane sugar), lactic acid (derived from milk), malic acid (derived from apples), citric acid (derived from fruits), tartaric acid (derived from grapes). Acids with a higher molecular weight, such as mandelic acid and benzilic acid (derived from glycolic acid). β-hydroxy acids: salicylic acid Trichloroacetic acid, 10%-35% Jessner solution Tretinoin
Medium	Trichloroacetic acid, 35%-50% Pyruvic acid, 40%-70%
Deep	Trichloroacetic acid, > 50% Phenol, 88%

Πίνακας 7: Μηχανισμός δράσης των εκάστοτε ουσιών απολέπισης

(Πηγή: Nikilji et al., 2012)<sup>73</sup>

Agent	Mechanism of Action
α-hydroxy acids	Low concentrations (5%-10%) produce corneolysis High concentrations (50%-70%) induce epidermolysis
Jessner solution (resorcinol + lactic + salicylic + ethanol)	Corneolysis, increasing the effect of other keratolytic agents
Trichloroacetic acid	Coagulative necrosis of dermal and epidermal proteins, keratolytic effect (desquamation)
Phenol	Coagulation of dermal and epidermal proteins

(Πηγή: Nikilji et al., 2012)<sup>73</sup>

<b>Immediate</b>
Persistent erythema, edema
Pruritus, irritation, burning sensation, pain
<b>Late</b>
Hyperpigmentation
Hypopigmentation
Depigmentation
Demarcation lines
Vesicles, blisters, scabs
Milium
Acneiform rash
Infections (herpes reactivation, bacterial)
<b>Medium and deep</b>
Atrophic scars
Cardiac arrhythmias (phenol)
Laryngeal edema
Exacerbation of a dermatosis
Infectious toxic shock syndrome

Η μεσαίου βάθους χημική απολέπιση επηρεάζει την επιδερμίδα και το θηλώδες χόριο το οποίο μπορεί να διεισδύσει στο άνω δικτυωτό δέρμα. Σε αυτήν την περίπτωση, η αναγέννηση του δέρματος συμβαίνει από τα κύτταρα του θυλακικού επιθηλίου, που δημιουργούν νέα στρώματα επιδερμίδας και διεγείρουν τη σύνθεση κολλαγόνου και των ελαστικών ινών.

Η πολύ μεγάλου βάθους χημική απολέπιση καταστρέφει χημικά την επιδερμίδα και διεισδύει στο μεσαίο δικτυωτό δέρμα. Σε αυτή την περίπτωση, η επιδερμική αναγέννηση αναπτύσσεται επίσης από τα κύτταρα του θυλακοειδούς επιθηλίου και υπάρχει έντονη σύνθεση κολλαγόνου και ελαστίνης που μπορούν να διατηρηθούν χρόνια μετά την εκτέλεση της χημικής απολέπισης.

#### 5.2.2.1 Ενδείξεις χημικής απολέπισης

Οι κύριες ενδείξεις για τη θεραπεία με χημική απολέπιση περιλαμβάνουν τα ακόλουθα: μελάσμα, εφηλίδες, μεταφλεγμονώδης υπερχρωματισμός, φωτογήρανση, κύκλους κάτω από τα μάτια, ακμή, ροδόχρους ακμή και ουλές.

Είναι πολύ σημαντικό να γνωρίζουμε πως εάν υπάρχει σωστή τεχνική και υπομονή από τον ασθενή δεν θα υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Είναι εξίσου σημαντικό και υποχρεωτικό για την βελτιστοποίηση της θεραπείας η σωστή λήψη ιστορικού και η καλή διάγνωση. Μνεία πρέπει να γίνει στο γεγονός ότι η χημική απολέπιση είναι μια αρκετά επίμονη διαδικασία, άρα για να υπάρξει αποτελεσματικότητα θα πρέπει να υπάρχει υπομονή

και ανεκτικότητα από τον ασθενή. Συμπερασματικά, η επιλογή του κατάλληλου ασθενή θα βοηθήσει στην θεραπεία.

### 5.2.2.2 Διάλυμα Jessner

Το διάλυμα Jessner είναι ένας συνδυασμός ρεσορσινόλης, σαλικυλικού οξέος, και γαλακτικού οξέος σε 95% αιθανόλη. Διεισδύει αρκετά βαθιά στο δέρμα, παράγοντας ένα παγωμένο περιβάλλον με αποτελέσματα ίδια με αυτά που επιτυγχάνονται με την λήψη τρετινοΐνης. Η πιθανότητα αλλεργικής δερματίτιδας εξ' επαφής με ρεσορσινόλη μπορεί να περιορίσει τη χρήση αυτού του προϊόντος. Ο συνδυασμός με τριχλωροοξικό οξύ (TCA) έχει αποδειχθεί ότι παράγει μια αμελητέα αύξηση της αποτελεσματικότητας στα σημάδια μελάσματος και ακμής και στη μείωση του μεταφλεγμονώδους ερυθήματος. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν απέδειξε την αποτελεσματικότητα με διάλυμα Jessner μόνο σε αυτές τις ενδείξεις.

### 5.2.2.3 Απολέπιση με α-υδρόξυ οξέα

Η απολέπιση με α-υδρόξυ οξέα είναι ευρέως γνωστή για την ευκολία χρήσης της και το μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, ακόμα και σε πολύ σκούρα δέρματα.

- ✚ Γλυκολικό οξύ: Η απολέπιση αυτή έχει κερατολυτική δράση και ευνοεί αποτελεσματικά την κυτταρική ανανέωση της επιδερμίδας. Η επιδερμολυτική επίδραση παρατηρείται μόνο σε υψηλές συγκεντρώσεις. Παρατηρείται επίσης αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Προκαλούν επίσης διέγερση των ινοβλαστών.
- ✚ Γαλακτικό οξύ: Είναι ένα α-υδροξυοξύ με παρόμοιο μηχανισμό δράσης με το γλυκολικό οξύ, καθώς προκαλεί διάσπαση των δεσμοσωμάτων μεταξύ κερατοκυττάρων και προκαλεί απολέπιση και διασπορά μελανίνης. Επιπλέον, αυξάνει τη σύνθεση κολλαγόνου και των γλυκοζαμινογλυκανών και αναστέλλει την τυροσινάση.
- ✚ Σαλικυλικό οξύ: Είναι ένα-υδροξυ οξύ που σε συγκεντρώσεις από 3% έως 5%, έχει κερατολυτικά και ακανθολυτικά αποτελέσματα που προκαλούνται από ρήξη μεμβρανών κερατινοκυττάρων.

Είναι εξίσου σημαντικό να αναφερθεί ότι πολλές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αντικαρκινική δράση των υδρόξυ-οξέων. Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε ποντίκια

που ακτινοβολήθηκαν με υπεριώδες φως και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με διάφορους τύπους χημικής απολέπισης (35% γλυκολικό οξύ, 30% σαλικυλικό οξύ, 10% και 35% TCA έναντι μιας ομάδας ελέγχου (χωρίς να έχουν υποβληθεί σε απολέπιση) έδειξε ότι οι διαφορετικοί παράγοντες ήταν όλοι ικανοί να μειώσουν το σχηματισμό όγκων.

Η εφαρμογή παραγόντων αποφλοιώσης βρέθηκε να καθυστερεί την εμφάνιση κακοήθων όγκων του δέρματος και για τη σημαντική μείωση της αριθμός όγκων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όπου δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των διαφόρων παραγόντων. Επίπλέον, οι ανοσοϊστοχημικοί δείκτες της φθοράς από την χημική απόλεπιση, όπως μεταλλαγμένο p53 γονίδιο, εκφράστηκαν στα βασικά και μεσαία στρώματα της επιδερμίδας των μαρτύρων, ενώ η επιδερμίδα στα ζώα τα οποία έλαβαν απολέπιση δεν εξέφρασαν αυτή τη μετάλλαξη. Μια πτώση στην προσταγλανδίνη 2, παρατηρήθηκε σύνθεση, η οποία ερμηνεύεται ως πρόληψη της υπεριώδους ανοσοκαταστολής.

- ✚ Πυρουβικό οξύ: Είναι ένα α-κετοξυ-οξύ- που μετατρέπεται σε γαλακτικό οξύ, αλλά έχει ορισμένες ιδιότητες που του δίνουν μέτρια δραστηριότητα, καθώς μπορεί να προκαλέσει επιδερμόλυση σε λιγότερο ποσοστό.
- ✚ Φαινόλη: Ταξινομείται στην βαθιά χημική απολέπιση. Προκαλεί γρήγορα διαδερμική απορρόφηση και υψηλή διείσδυση στο δικτυωτό χόριο και είναι ένα από τα πιο προβλέψιμα από άποψη δερματικής διείσδυσης και της νεοκολλαγονογένεσης οξέα. Συνήθως εφαρμόζεται χρησιμοποιώντας τη φόρμουλα Baker-Gordon, η οποία συνδυάζει 3 ml 88% φαινόλης με 2 ml αποσταγμένου νερού, 8 σταγόνες του septisol και 3 σταγόνες λάδι croton. Το λάδι croton είναι υπεύθυνο για τη βαθιά διείσδυση. Η συγκεκριμένη χημική απολέπιση είναι πολύ επώδυνη και σχετίζεται πολύ έντονα με κίνδυνο καρδιακών αρρυθμιών και νεφροτοξικότητας αλλά και ηπαροτοξικότητας. Επομένως πρέπει να εκτελεστεί στο χειρουργείο με ταυτόχρονη και συνεχή παρακολούθηση των ζωτικών σημείων.
- ✚ Τριχλωρικό οξύ (TCA): Προέρχεται από οξικό οξύ με χλωρίωση 3 ιόντων υδρογόνου. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτού του παράγοντα είναι ότι μπορεί να προκαλέσει νέκρωση πρωτεϊνών και κυττάρων. Το βάθος δράσης εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, κυρίως από τον αριθμό των επιπέδων που εφαρμόζονται και από τον συνδυασμό του με ουσίες που ενισχύουν τη δράση της (λάδι croton, διάλυμα Jessner ή που ρυθμίζει τη δερματική διείσδυση, όπως σαπωνίνες. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η απολέπιση με TCA συνήθως ταξινομείται σε επιφανειακή, μεσαία ή



βαθιά ανάλογα με τη συγκέντρωση του, αν και, για να είμαστε πιο ακριβείς, η συγκέντρωση καθορίζει πραγματικά την ταχύτητα διείσδυσης του δέρματος. Γενικά, οι υψηλότερες συγκεντρώσεις διεισδύουν ταχύτερα και μετουσιώνουν μεγαλύτερες ποσότητες πρωτεΐνης, προάγοντας έτσι πιο αποτελεσματική και βαθιά απολέπιση. Αναλογικά, όσο μεγαλύτερη η συγκέντρωση της ουσίας, τόσο υψηλότερος θα είναι ο κίνδυνος επιπλοκών. Συγκεντρώσεις από 10% έως 35% συνήθως θεωρούνται επιφανειακές, προκαλώντας την αποβολή των επιφανειακών αλλοιώσεων της χρώσης, των επιφανειακών ρυτίδων και ίσως κάποιων ουλών. Συγκεντρώσεις από 35% έως 50% θεωρούνται μεσαίου βάθους απολέπιση και βελτιώνουν τις βαθύτερες ρυτίδες, μελάγχρωση και ουλές, και παράγουν σημαντική βελτίωση στη σφριγηλότητα του δέρματος.<sup>74</sup>

### 5.2.3 Θεραπεία με IPL-Laser

Η θεραπεία με λέιζερ έχει γίνει πολύ διαδεδομένη και αποτελεσματική λύση για τη θεραπεία των δυσχρωμιών του δέρματος, αλλά χρησιμεύει και ως συνδυαστική θεραπεία με τοπικές κρέμες και με χημική απολέπιση. Μέχρι σήμερα έχει μελετηθεί πλήθος διαφορετικών θεραπειών με λέιζερ και έχει αποδειχθεί ένα ευρύ φάσμα αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Συχνά, τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αναφέρονται μέσω αξιολογήσεων από πιστοποιημένους γιατρούς. Οι πέντε ευρείες κατηγορίες θεραπείας με λέιζερ και φωτός περιλαμβάνουν έντονο παλμικό φως (IPL), λέιζερ με εναλλαγή Q, λέιζερ picosecond, λέιζερ μη υποβλαστικής κλασματοποιημένης επανερχόμενης επιφάνειας, και λέιζερ αφαιρετικής κλασματοποιημένης ανάπλασης.

Θα αναλυθεί η θεραπεία με IPL η οποία είναι μια από τις πιο συχνές θεραπείες κυρίως του μελάσματος και της υπέρχρωσης του δέρματος. Η θεραπεία IPL χρησιμοποιεί μια πηγή φωτός λάμψης που εκπέμπει μη συνεχές φως με μήκη κύματος μεταξύ 515 nm και 1200 nm. Τα σετ φίλτρων επιτρέπουν τη στόχευση επιλεκτικών χρωμοφόρων (μελανίνη έναντι αιμοσφαιρίνης) και έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία διαφόρων χρωστικών διαταραχών. Το πιθανό πλεονέκτημά του έναντι της θεραπείας με λέιζερ είναι ότι χρησιμοποιεί ένα φάσμα μηκών κύματος που επιτρέπει τη διείσδυση διαφόρων επιπέδων του δέρματος και στοχεύει ταυτόχρονα τόσο στο επιδερμικό όσο και στο δερματικό πλάσμα. Η διάρκεια παλμού του IPL είναι στο εύρος των χιλιοστών του δευτερολέπτου και παρέχει μεγαλύτερη θερμική διάχυση και μειωμένη πιθανότητα μετα-φλεγμονώδους χρωματισμού που σχετίζεται με τη θερμότητα. Το μέγεθος της κεφαλής IPL είναι μεγαλύτερο από τα



περισσότερα μεγέθη κηλίδων λείζερ, γεγονός που επιτρέπει την ταχεία επεξεργασία μεγάλων περιοχών.

Οι Wang και άλλοι σημαντικοί επιστήμονες το 2004 συνέκριναν την εφαρμογή κρέμας 4%-υδροκινόνης έναντι 4% υδροκινόνης συν IPL σε μια προοπτική δοκιμή τυχαιοποιημένου ελέγχου στην οποία 17 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τέσσερις συνεδρίες IPL για περίοδο 16 εβδομάδων. Χρησιμοποιήθηκε ένα φασματοφωτόμετρο για τη μέτρηση ενός σχετικού δείκτη μελανίνης, που ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ του δείκτη μελανίνης του δέρματος βλάβης και του δείκτη μελανίνης του φυσιολογικού δέρματος. Μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, η ομάδα ασθενών που έλαβαν IPL συν υδροκινόνη παρουσίασε μείωση 39,8% σε σχετικό δείκτη μελανίνης σε σύγκριση με 11,6% για τους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου, μόνο υδροκινόνη ( $p < .05$ ). Αν και η μελέτη απέδειξε την αποτελεσματικότητα της IPL ως πιθανή θεραπεία, δύο ασθενείς ανέπτυξαν μεταφλεγμονώδη μελάγχρωση και 24,2% των συμμετεχόντων που βελτιώθηκαν με IPL ανέπτυξαν επαναλαμβανόμενη χρωματισμό του δέρματος εντός 24 εβδομάδων μετά τη θεραπεία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας με IPL περιελάμβαναν κρούστα πάνω από μικρή πληγή που διήρκεσε 1 έως 2 εβδομάδες.

Οι Goldman και άλλοι το 2011 επιβεβαίωσαν ότι το IPL θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για τη θεραπεία μεσαίου έως σοβαρού μελάσματος εάν συνδυαστεί με πιο αποτελεσματική θεραπεία τοπικής συντήρησης για την ελαχιστοποίηση των οδών υποτροπής υπέρχρωσης του δέρματος. Οι ερευνητές ολοκλήρωσαν μια μελέτη 10 εβδομάδων 56 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε IPL με κρέμα τριπλού συνδυασμού (TCC) είτε IPL με κρέμα εικονικού φαρμάκου (PC). Το TCC περιείχε 4% υδροκινόνη, 0,05% τρετινοΐνη, και 0,01% ακετονίδα φλουοκινολόνη. Την 10<sup>η</sup> εβδομάδα, το 57% των ασθενών στην ομάδα IPL με ομάδα TCC ήταν σαφής ή σχεδόν καθαρή σε αντίθεση με το 23% των ασθενών στην ομάδα IPL με ομάδα PC. Παρόμοιο εύρημα αναφέρθηκε από τους Figueiredo και Trancoso το 2012 που συνέκριναν τα αποτελέσματα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με IPL και TCC έναντι της θεραπείας με TCC μόνο. Οι βαθμολογίες MASI των ασθενών στην ομάδα IPL / TCC παρουσίασαν μείωση 49,4% από την αρχική τιμή στους 6 μήνες και διατήρησαν μείωση 44,9% από την αρχική τιμή στους 12 μήνες.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας IPL στην επιδερμίδα με μέλασμα έναντι άλλων μικτών μελασμάτων αξιολογήθηκε από τους Li το 2008 όπου διαπίστωσαν ότι το

77,5% των ασθενών έλαβαν >51% βελτίωση μετά από τέσσερις συνεδρίες θεραπείας IPL με αξιολόγηση δερματολόγου. Οι μέσες βαθμολογίες MASI μειώθηκαν από 15,2 σε 4,5. Οι ασθενείς με τον επιδερμικό τύπο μελάσματος ανταποκρίθηκαν καλύτερα στη θεραπεία σε σύγκριση με εκείνους με τον μικτό τύπο.

Συμπερασματικά, η θεραπεία με IPL φαίνεται να δίνει μέτρια βελτίωση σε ασθενείς με μέλασμα που είναι ανθεκτική στην τοπική θεραπεία μόνο, αλλά έχει μέτριο ποσοστό υποτροπής εκτός εάν διατηρείται επιθετική τοπική θεραπεία τουλάχιστον 6 έως 12 μήνες μετά τη θεραπεία. Η θεραπεία IPL είναι πιο κατάλληλη για τη θεραπεία ασθενών με τύπο δέρματος κατά Fitzpatrick I-III, επειδή η χρήση με ασθενείς που έχουν πιο σκούρο τύπο δέρματος ενέχει αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης φυσιολογικής ενδογενούς υπέρχρωσης. Οι ασθενείς με επιδερμικό μελάσμα μπορεί να ανταποκριθούν ευνοϊκότερα στη θεραπεία IPL σε σύγκριση με εκείνους με μεικτό ή δερματικό πλάσμα.<sup>75</sup>

### 5.3 Η σημασία του αντηλιακού για τη πρόληψη της υπέρχρωσης του δέρματος

Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στην διαδικασία θεραπείας των δυσχρωμιών του δέρματος είναι η έλλειψη πληροφόρησης ως προς την ορθή και συστηματική χρήση αντηλιακού προϊόντος, ειδικά σε ανθρώπους με ευαίσθητο δέρμα και κληρονομικό ιστορικό φωτογήρανσης. Είναι λογικό οι Αφροαμερικανοί λόγω της φύσης του χρώματος δέρματος να είναι πολύ πιο σπάνιο να εμφανίσουν ηλιακό έγκαυμα ή ερύθημα με συνέπεια μια δυσχρωμία του δέρματος όπως αυτής της υπέρχρωσης του δέρματος. Η αναλογία πιθανότητας είναι 0,49,  $P < 0.045$ , παρά την αυξημένη τάση τους για ανάπτυξη διαταραχών μελάγχρωσης. Σε μία μικρή μελέτη στους παραθεριστές στο Κέιπ Τάουν της Νότιας Αφρικής εκτιμάται ότι μόνο το 50% των παραθεριστών, χρησιμοποίησαν αντηλιακό προϊόν. Στη Βραζιλία, μια έρευνα 109 εγκύων γυναικών αποκάλυψε ότι μόνο το 27% των γυναικών χρησιμοποιούσαν αντηλιακό καθημερινά. Όταν ρωτήθηκε, γιατί δεν χρησιμοποιούσαν αντηλιακό, σχεδόν το 70% δήλωσε ότι σαν είναι άγνωστο για αυτούς ότι πρέπει να είναι καθημερινή συνήθεια. Ακόμη πιο ανησυχητικό ήταν ότι μόνο το 35% αυτών των γυναικών ενημερώθηκε σχετικά με τους κινδύνους της έκθεσης στον ήλιο. Αυτό αντιπροσωπεύει ένα κενό στην επικοινωνία μεταξύ ιατρού/αισθητικού και ασθενούς που, εάν αντιμετωπιστεί, θα μπορούσε να βοηθήσει στη σταθεροποίηση και πιθανώς στη βελτίωση του μελάσματος και της μεταφλεγμονώδους υπέρχρωσης του δέρματος κυρίως, καθώς και άλλων φωτοεξαρτώμενων καταστάσεων.

Η ορθή και έγκαιρη επικοινωνία σχετικά με τη φωτοπροστασία είναι ιδιαίτερα απαραίτητη σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές της χρώσης του δέρματος. Σε μια έρευνα σε περισσότερους από 300 Ινδούς ασθενείς με μελάσμα, μόνο το 35% χρησιμοποίησε αντηλιακό και μόνο το 10% χρησιμοποίησε έναν παράγοντα προστασίας από τον ήλιο (SPF) >50. Υπάρχει ακόμη ασυμφωνία μεταξύ εκείνων με μελάσμα και μεταφλεγμονώδους υπέρχρωσης. Οι Maymone και πολλοί άλλοι διαπίστωσαν ότι εκείνοι με μελάσμα είχαν 6,7 φορές περισσότερες πιθανότητες να χρησιμοποιούν αντηλιακό σε σύγκριση με τους ασθενείς με μεταφλεγμονώδη υπέρχρωση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με μελάσμα είναι πιο πιθανό να αναφέρουν την ηλιακή ακτινοβολία ως αίτιο της κατάστασής τους. Αυτές οι μελέτες υπογραμμίζουν την περιορισμένη ευαισθητοποίηση και τη χρήση της φωτοπροστασίας στο δέρμα των ασθενών με διαταραχές χρώσης του δέρματος. Πρέπει να καταβληθούν αυξημένες προσπάθειες από τους δερματολόγους και τους αισθητικούς συνεργιστικά για την ορθή ενημέρωση και την ενεργό συμμετοχή των ασθενών στην σωστή τοποθέτηση αντηλιακού, αλλά και στη συχνότητα τοποθέτησης του.

Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση του δέρματος είναι μία από τις πολύ σημαντικές κατηγορίες υπέρχρωσης όπου έχουμε αναφέρει στα πρώτα κεφάλαια. Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση απαντάται συχνότερα στους τύπους δέρματος IV-VI, η οποία εμφανίζεται ως απόκριση σε φλεγμονή που προκαλείται από πολλά ερεθίσματα, όπως ακμή ή ακτινοβολία. Η έκθεση σε υπεριώδεις ακτίνες και στην ακτινοβολία του ορατού φωτός VL μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη απόκριση που διεγείρει τα μελανοκύτταρα μέσω μεσολαβητών, όπως αντιδραστικά είδη οξυγόνου, με αποτέλεσμα την επιδείνωση προϋπάρχουσας υπέρχρωσης του δέρματος. Υπάρχει ακόμη και μια διαφορά στον τρόπο με τον οποίο ορισμένοι τύποι δέρματος ανταποκρίνονται στο υπεριώδες φως, καθώς τα άτομα με πιο σκούρο δέρμα αντιμετωπίζουν μεγαλύτερη μελάγχρωση με UVA σε αντίθεση με τα άτομα με πιο ανοιχτόχρωμο δέρμα.

Παρά τον επιπολασμό της μεταφλεγμονώδης υπέρχρωσης μεταξύ των ασθενών με πιο σκούρο δέρμα και την αποδοχή του αντηλιακού ως τρόπου θεραπείας, υπάρχουν μερικές μελέτες που συγκρίνουν την αποτελεσματικότητα συνδυαστικής θεραπείας της χρήσης αντηλιακού με άλλες θεραπευτικές μεθόδους. Μία μελέτη κατέληξε στο εξής πόρισμα συγκρίνοντας τη μη προστατευμένη ελάχιστη δόση χρωματισμού γνωστή ως MPDu και την προστατευμένη ελάχιστη δόση χρωματισμού γνωστή ως MPDp μετά από 7 ημέρες έκθεσης σε υπεριώδη ακτινοβολία σε 10 άτομα που φορούσαν προϊόν με διαφορετικές

συγκεντρώσεις τερεφθαλυλιδενο -δικάμφο σουλφονικού οξέος (TDSA). Με ισχυρότερες συγκεντρώσεις TDSA, υπήρχε μεγαλύτερη διαφορά μεταξύ της αναλογίας MPDp / MPDu, που κυμαίνονται από 6 με TDSA 2% έως 12,5 με TDSA 8%. Συνδυάζοντας το TDSA και τη δρομετριζόλη τρισιλοξάνη (DT) το οποίο είναι ένα πολύ γνωστό φίλτρο UV ακτινοβολίας, παρατηρούνται επίσης συνεργιστικά αποτελέσματα καθώς το 2% TDSA και το DT προσφέρουν μέσο όρο MPDp / MPDu 7,4 σε σύγκριση με 6,4 και 4,3 για TDSA 4% και DT 4%, αντίστοιχα. Τόσο το TDSA όσο και το DT είναι φίλτρα UVA και UVB ευρέος φάσματος που είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της χρώσης του δέρματος, περισσότερο, σε συνδυασμό. Ωστόσο, υπάρχουν κάποιες αντιπαραθέσεις σχετικά με τη χρήση αντηλιακού σε άτομα με πιο σκούρο δέρμα καθώς η αντηλιακή χρήση μπορεί να αποτρέψει την επαρκή απορρόφηση της βιταμίνης D. Για να αντιμετωπιστεί αυτό, η Αμερικανική Ακαδημία Δερματολογίας συνιστά ημερήσια δόση 1000 IU βιταμίνης D σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση είναι μια κοινή ανησυχία μετά από θεραπεία με λέιζερ. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδικασίες που μπορούν να προκαλέσουν μεταφλεγμονώδη υπέρχρωση, όπως θεραπείες με λέιζερ, συχνά καλούνται να εφαρμόζουν αντηλιακό τακτικά για αρκετές εβδομάδες πριν από τη διαδικασία και να αποφύγουν την έκθεση στον ήλιο. Αυτό αποσκοπεί στην πρόληψη της υπέρχρωσης που συνήθως εμφανίζεται 7-14 ημέρες μετά τη θεραπεία με λέιζερ και μπορεί να διαρκέσει έως και 6 εβδομάδες. Μετά τη διαδικασία, δόθηκε εντολή να αντιμετωπίζουν τη μία πλευρά του προσώπου τους με αλοιφή βαζελίνης τέσσερις φορές την ημέρα και την άλλη πλευρά με αλοιφή βαζελίνης και αντηλιακό προστασίας SPF 50+. Η πλευρά του προσώπου όπου είχε τοποθετηθεί αντηλιακό παρουσίασε σημαντικά χαμηλότερο δείκτη μελανίνης 1 εβδομάδα μετά τη θεραπεία με λέιζερ σε σύγκριση με την πλευρά ελέγχου στην οποία δεν είχε τοποθετηθεί. Αυτή η μελέτη καταδεικνύει την αξία της εφαρμογής αντηλιακού στη μείωση του σχηματισμού μεταφλεγμονώδους υπέρχρωσης.

Όσον αφορά τις επιδράσεις της χρήσης αντηλιακού στην υπάρχουσα μεταφλεγμονώδη υπέρχρωση, οι Halder και άλλοι διεξήγαγαν μια μελέτη με 89 Αφροαμερικανούς και Ισπανόφωνους για να εκτιμηθεί εάν η καθημερινή χρήση αντηλιακού οδηγεί σε βελτίωση του δέρματος, μετρούμενη με αντικειμενικά και υποκειμενικά μέσα. Οι φωτογραφίες των χεριών και του προσώπου των ατόμων, καθώς και οι μετρήσεις χρωμομέτρων, χρησιμοποιήθηκαν ως εργαλεία αξιολόγησης. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν για το αν θα λαμβάνουν αντηλιακό SPF 30 ή 60 που εφαρμόζεται καθημερινά για 8 εβδομάδες το καλοκαίρι. Τα αποτελέσματα έδειξαν ελαφριά

προϋπάρχουσα υπερχρωματισμένη ωχρά κηλίδα στο 81% των ασθενών, μείωση του αριθμού των κηλίδων στο 59% των ασθενών και συνολική μείωση της χρώσης του δέρματος στο 85% των ασθενών έως την 8<sup>η</sup> εβδομάδα. Επιπλέον, όσοι χρησιμοποίησαν το αντηλιακό SPF 60 εμφάνισαν μεγαλύτερες βελτιώσεις στη συνολική λεύκανση του δέρματος και στον αριθμό των ωοθηκών σε σύγκριση με τους ασθενείς με αντηλιακό SPF 30. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρήση αντηλιακού μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα μεταφλεγμονώδους υπέρχρωσης και ότι τα αντηλιακά με υψηλότερο SPF μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά.

Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η τακτική αντηλιακή χρήση βελτίωσε τη δυσχρωμία και το δέρμα απέκτησε πιο φωτεινή σε ασθενείς με πιο σκούρο δέρμα, αν και η έλλειψη ελέγχου ήταν ένας περιοριστικός παράγοντας αυτής της μελέτης.

Η μεταφλεγμονώδης υπέρχρωση είναι συχνή σε άτομα με πιο σκούρο δέρμα. Αν και η χρήση αντηλιακού είναι αποδεκτή ως μέρος της θεραπείας, κρίνεται επιτακτική ανάγκη για περισσότερες μελέτες και, κυρίως, τυχαιοποιημένες και μεγάλες. Τέλος, η ορθή ενημέρωση των πολιτών θα οδηγήσει σε μία πιο συνειδητή και σωστή συνήθεια πάνω στην αντηλιακή προστασία, διότι, εάν το δέρμα είναι υγιές και λαμπερό, τότε η ψυχολογία του ατόμου και η αυτοεκτίμηση του θα αυξηθούν σημαντικά.<sup>64</sup>

## Βιβλιογραφία

1. Σελλαβτζή Α: Οι επιδράσεις της διατροφής και του τρόπου ζωής στην υγεία του δέρματος. Διπλωματική Εργασία. Σητεία: Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Κρήτης Σχολή Τεχνολογίας Γεωπονίας & Τεχνολογίας Τροφίμων Τμήμα Διατροφής & Διαιτολογίας; 2018
2. Μονογυιού ΑΜ: Διατροφή και Δέρμα. Διπλωματική Εργασία. Σητεία; 2008
3. Γκουγκούλ, Β: Χαρακτηριστικά και αλλαγές του δέρματος στις διάφορες φάσεις της ζωής των γυναικών. Διπλωματική Εργασία. Θεσσαλονίκη; 2011
4. <https://www.gaia-cosmetics.gr/wp-content/uploads/2015/12/derma1.jpg>
5. <https://el.wikipedia.org/wiki/%CE%A4%CF%81%CE%AF%CF%87%CE%B1>
6. <https://www.kentropodiou.gr/index.php/services/pathisis-akrou-podos/nyxia>

7. Βαφειάδου Γ, Βιβιλάκη Ε, Δαλιάνη Β, Θεοδοροπούλου Μ: ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΩΠΟΥ Ι: Θεωρία και Εργαστηριακές ασκήσεις. Υπουργείο Πολιτισμού Παιδείας και Θρησκευμάτων. Ινστιτούτο Εκπαιδευτικής Πολιτικής. Ινστιτούτο τεχνολογίας υπολογιστών και εκδόσεων «Διοφαντός». Αθήνα 2015
8. <https://aedit.com/aedition/guide-to-fitzpatrick-skin-types>
9. Ward WH, Lambreton F, Goel N, et al.: Clinical Presentation and Staging of Melanoma. In: Ward, W. H., Farma, J. M., editors. Cutaneous Melanoma: Etiology and Therapy. Codon Publications. Brisbane (AU). 2017
10. Oakley A: Fitzpatrick skin phototype. DermNet ZN. Hamilton, New Zealand. 2012
11. Fitzpatrick J, Aeling J: Secrets Δερματολογίας. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2007
12. James DW, Berger GT, Elston N: (2011). Νοσήματα του Δέρματος. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2011
13. Lawrence E, AlAboud KM: Postinflammatory Hyperpigmentation. 2021
14. Barton JC, Ronald TA: Diabetes in HFE Hemochromatosis. Journal of diabetes research 2017.
15. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N: (2017). Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;7(3): 305-318
16. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N: Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. Dermatol Ther (Heidelb) 2017;7(3):305-318
17. Jha SK, Mendez MD: Cafe Au Lait Macules. StatPearl. 2020
18. Dumitrescu CE, Collins MT: McCune-Albright syndrome. Orphanet J Rare Dis 2008;3:12
19. Dean L: McCune-Albright Syndrome. Bethesda (MD). National Center for Biotechnology Information (US). 2012
20. Agharbi FZ: Les lentigines [Lentigines]. Pan Afr Med J. 2019;33:190
21. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N: Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. American Family Physician 2017;96(12):797-804

22. <https://step2.medbullets.com/gastrointestinal/120177/peutz-jeghers-syndrome>
23. Wu M, Krishnamurthy K: Peutz-Jeghers Syndrome. Stars Pearls. 2021
24. Ghalayani P: Neurofibromatosis type I (von Recklinghausen's disease): A family case report and literature review. Dental Research Journal 2012;9(4):483-8
25. Le C, Bedocs PM: Neurofibromatosis. 2020.
26. Pillaiyar T, Namasivayam V, Manickam M, Jung SH: (2018). Inhibitors of Melanogenesis: An Updated Review. Journal of Medicinal Chemistry 2018;61(17):7395–7418
27. Schiaffino MV: Signaling pathways in melanosome biogenesis and pathology. Int J Biochem Cell Biol 2010;42:1094–104
28. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J: Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. PhysiolRev. 2004;84(4):1155-228
29. Καλεμκερή Ο: Μοριακή πρόσδεση ενώσεων με δράση στο ένζυμο της τυροσινάσης με χρήση in silico τεχνικών υπολογιστικής χημείας. Διπλωματική Εργασία. Αθήνα. 2014
30. Dembitsky VM, Kilimnik A: Anti-melanoma agents derived from fungal species. M J Pharma 2016;1:1–16
31. Maghsoudi S, Adibi H, Hamzeh M, et al.: Kinetic of mushroom tyrosinase inhibition by benzaldehyde derivatives. J Rep Pharma Sci 2013;2:156–64
32. Zolghadri S, Bahrami A, Tareq Hassan Khan M, Munoz-munoz J, Garcia-Molina F, Garcia – Canovas F, Akbar Saboury A: A comprehensive review on tyrosinase inhibitors 2019;34(1):279-309
33. Hernandez-Romero D, Sanchez-Amat A, Solano F: A tyrosinase with an abnormally high tyrosine hydroxylase/dopa oxidase ratio - Role of the seventh histidine and accessibility to the active site. Febs Journal 2006;273(2):257-270
34. Kong KH, et al.: (2000). Purification and characterization of a highly stable tyrosinase from Thermomicrobium roseum. Biotechnol Appl Biochem 2000;31(Pt 2):113-8
35. Liu N, et al.: A heat inducible tyrosinase with distinct properties from Bacillus thuringiensis. Lett Appl Microbiol 2004;39(5):407-12

36. McMahon AM, et al.: Biochemical characterisation of the coexisting tyrosinase and laccase in the soil bacterium *Pseudomonas putida* F. 2007
37. *Enzyme and Microbial Technology*. 2007;40(5):1435-1441
38. Sendovski M, et al.: First Structures of an Active Bacterial Tyrosinase Reveal Copper Plasticity. *Journal of Molecular Biology* 2011;405(1): 227- 237
39. Nerya O, Musa R, Khatib S, Tamir S, Vaya J: Chalcones as potent tyrosinase inhibitors: the effect of hydroxyl positions and numbers. *Phytochemistry* 2004;65:1389-1395
40. Gomes SM, Neves E, Guerra S, Fonseca YM, Silva EC, Silveira D, Magalhaes PO: Plants from Brazilian Cerrado with Potent Tyrosinase Inhibitory Activity. 2012
41. Kim YJ, Uyama H: Tyrosinase inhibitors from natural and synthetic sources: structure, inhibition mechanism and perspective for the future. *Cell Mol Life Sci* 2005;62: 1707–1723 doi: 10.1007/s00018-005-5054-y
42. Khan SB, Azhar UH, Afza N, Malik A, Khan MT: Tyrosinase- inhibitory long-chain esters from *Amberboa ramosa*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2005;53:86–89 doi: 10.1248/cpb.53.86
43. Munoz-Munoz JL, Garcia-Molina F, Varon R, et al.: Suicide inactivation of the diphenolase and monophenolase activities of tyrosinase. *IUBMB Life* 2010;62:539–47
44. Haghbeen K, Saboury AA, Karbassi F: Substrate share in the suicide inactivation of mushroom tyrosinase. *Biochim Biophys Acta*, 2004;1675:139–46
45. Munoz-Munoz JL, Garcia-Molina F, Mdel M, Garcia-Molina F, et al.: (2014). Indirect inactivation of tyrosinase in its action on 4-tert-butylphenol. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2014;29:344–52
46. Munoz-Munoz JL, Garcia-Molina F, Acosta-Motos JR; et al. (2011). Indirect inactivation of tyrosinase in its action on tyrosine. *Acta Biochim Pol* 2011;58:477–88
47. Chang TS: An updated review of tyrosinase inhibitors. *Int J Mol Sci* 2009;10:2440–75
48. Fernandes MS, Kerkar S: Microorganisms as a source of tyrosinase inhibitors: a review. *Ann Microbiol* 2017;67:343–58



49. Hassani S, Gharechaei B, Nikfard S, et al.: (2018). New insight into the allosteric effect of l-tyrosine on mushroom tyrosinase during l-dopa production. *Int J Biol Macromol* 2018;114:821–9
50. Lee SY, Baek N, Nam T: Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors , *Journal of enzyme inhibition and medical chemistry. Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2016;31(1):1-13
51. Gomes C, Silva AC, Marques AC, Lobo JS, Amaral MH: *Biotechnology Applied to Cosmetics and Aesthetic Medicines* 2020;33(7):3-4. PubMed.
52. Pillaiyar T, Manickam M, Manasivayam V: “Skin Whitening agents: medicinal chemistry perspective of tyrosinase inhibitors”. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* 2017;32(1):403-405
53. Birch-Machin MA, Bowman A: (2016). Oxidative stress and ageing. *Br. J. Dermatol* 2016;175:26–29
54. Bae JY, Lim SS, Kim SJ, Choi JS, Park J, Ju SM, Han SJ, Kang IJ, Kang YH: Bog blueberry anthocyanins alleviate photoaging in ultraviolet-B irradiation-induced human dermal fibroblasts. *Mol. Nutr. Food Res* 2018;53:726–738
55. Giampieri F, Alvarez-Suarez JM, Tulipani S, Gonzales-Paramas AM, Santos-Buelga C, Bompadre S, Quiles JL, Mezzetti B, Battino M: Photoprotective potential of strawberry (*Fragaria × ananassa*) extract against UV-A irradiation damage on human fibroblasts. *J. Agric. Food Chem*, 2012;60:2322–2327
56. Tarangini K, Mishra S: Production, Characterization and Analysis of Melanin from Isolated Marine *Pseudomonas* sp. using Vegetable waste. *Res. J. Eng. Sci* 2013;2:40–46
57. Park HY, Kosmadaki M, Yaar M, Gilchrest, BA: Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell. Mol. Life Sci* 2009;66:1493–1506
58. Simmler C, Pauli GF, Chen SN: Phytochemistry and biological properties of glabridin. *Fitoterapia* 2013;90:160–184
59. Chen J, Yu X, Huang Y: Inhibitory mechanisms of glabridin on tyrosinase. *Spectrochim. Acta Part A Mol. Biomol. Spectrosc* 2016;168:111–117

60. Kolahdouz Mohammadi R, Arablou T: Resveratrol and endometriosis: In vitro and animal studies and underlying mechanisms. *Biomed. Pharmacother* 2017;91:220–228
61. Ortiz-Ruiz CV, Ballesta de Los Santos M, Berna J, Fenoll J, Garcia-Ruiz PA, Tudela J, Garcia-Canovas F: (2015). Kinetic characterization of oxyresveratrol as a tyrosinase substrate. *IUBMB Life* 2015;67:828–836
62. Bondet V, Brand-Williams W, Berset C: Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH Free Radical Method. *LWT-Food Sci. Technol* 1997;30:609–615
63. Wang Y, Hao M, Sun Y, Wang L, Wang H, Zhang Y, Li H, Zhuang P, Yang Z: Synergistic Promotion on Tyrosinase Inhibition by Antioxidants, 2018;23(1):106, 2-4
64. Fatima S, Braunberger T, Mohammad TF, Kohli I, Hamzavi IH: The Role of Sunscreen in Melasma and Postinflammatory Hyperpigmentation. *Indian J. Dermatol* 2020;65(1):5-10
65. Nesterov A, Zhao J, Minter D, Hertel C, Wenwen MA, Abeysinghe P, Hong M, JIAa Q: 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxy-3-methylphenyl)propane, a Novel Tyrosinase Inhibitor with Strong Depigmenting Effects, 2008;56(9):1-3
66. Γκρεκ Ι: Αισθητική και Αισθητικοί, Η δεοντολογία του λειτουργήματος και του επαγγέλματος. Εκδόσεις Παπαζήση. Αθήνα 2003
67. JamesE, FitzpatrickMD, JohnLA: MD: Secrets Δερματολογίας (με έγχρωμο άτλαντα). Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2007
68. DaifallahMAA, GossmanW: WoodsLight. TAIIF University & Creighton University. 2021
69. Mora ER, Freites Martínez A, Hernández-Núñez A, Borbujo Martínez J: Trichomycosis axillaris: Clinical, Wood lamp, and dermoscopic diagnostic images. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(3):264-266
70. Thomas J, Zuber MD: Saginaw Cooperative Hospital, Saginaw, Michigan. *AmFamPhysician* 2002;65(6):1155-1158
71. Δεσινιώτη Κ, Κωστάκη Μ, Αντωνίου Χ: Προσέγγιση ασθενών με μέλασμα. Ελληνική Επιθεώρηση Δερματολογίας Αφροδισιολογίας 2008;19(4):299-308
72. SarkarR, AroraP, GargKV: Cosmeceuticalsforhyperpigmentation. *J Cutan Aesthet Surg* 2013;6(1):4–11

73. Nikilji N, Godse K, Sakhiya J, Patil S, Nadkarni N: Complications of medium depth and deep chemical peels. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 2012;5(4):254-260
74. Tuchuelo M, Cerdá P, Fernández LF: Chemical Peeling: A Useful Tool in the Office. *Actas Dermosifiliogr* 2017;108(4):315-322
75. Trivedi MK, Yang FC, Cho BK: (2017). A review of laser and light therapy in melasma. *Int J Womens Dermatol* 2017;3(1):11-20