



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

TESI DI LAUREA

Sistemi innovativi e coadiuvanti nella terapia della psoriasi

Relatore

Prof.ssa Silvia Morel

Candidato

Alessia Lentini

Anno Accademico 2024-2025

Sessione estiva



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL PIEMONTE ORIENTALE
“AMEDEO AVOGADRO”**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
Corso di Laurea Magistrale in Farmacia**

TESI DI LAUREA

Sistemi innovativi e coadiuvanti nella terapia della psoriasi

Relatore

Prof.ssa Silvia Morel

Candidato

Alessia Lentini

Anno Accademico 2024-2025

Sessione estiva

*Ai miei genitori,
che mi hanno donato tutto senza mai chiedere nulla.
A voi, luce costante nel mio cammino,
che mi amate abbastanza da lasciarmi libera, ma mai sola.*

*Ai miei nonni,
che brillano altrove, ma vivono nel mio cuore,
che possiate vedere e gioire, da lontano,
di ogni mio traguardo.*

LISTA ABBREVIAZIONI

Acidi alfa-idrossiacidi (AHA)
Acido ialuronico metacrilato (HAMA)
Alcol polivinilico (PVA)
Anticorpi monoclonali (mAb)
Artrite psoriasica (PsA)
Beta-idrossiacido (BHA)
Cannabidiolo (CBD)
Vettori lipidici nanostrutturati (NLC)
Cellule Dendritiche (DC)
Cellule Dendritiche mieloidi (mDC)
Cellule Dendritiche plasmacitoidi (pDC)
Cellule Natural Killer (NK)
Cellule T helper di tipo 1 (Th1)
Cellule T helper di tipo 17 (Th17)
Cellule T regolatorie (Treg)
Cheratinociti (KC)
Cheratinociti epidermici umani (HaCat)
Ciclosporina A (CsA)
Clorina e6 (Ce6)
Concentrazione micellare critica (CMC)
Desametasone (DEX)
Epigallocatechina-3-gallato (EGCG)
Fattore di crescita dei cheratinociti (KGF)
Fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF)
Fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF)
Fattore di crescita epidermico (EGFR)
Fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α)
Fattore Naturale di Idratazione (NMF)
Fluido interstiziale cutaneo (ISF)
Fosfatidilcolina di soia idrogenata (HSPC)
Fosfatidiletanolamina (PE)
Gelatina metacrilata (GelMA)
Imiquimod (IMQ)
Psoriasis Area and Severity Index (PASI)
Lipopolisaccaridi (LPS)
Liposomi funzionalizzati con HA e carichi con MTX (HA-MTX-Lipo)
Matrice Extracellulare (ECM)
Metossi-poli(etilenglicole) di polilattide sostituito con esile (mPEG-dihexPLA)
Metotrexato (MTX)
Microaghi (MN)
microRNA (miRNA)
Nanoemulsioni (NE)

Nanogeneratore piezoelettrico (PENG)
Nanoparticelle (NP)
Nanoparticelle lipidiche solide (SLN)
Nanoparticelle lipidiche solide caricate con MTX (SLN-MTX)
Nanoparticelle lipidiche solide contenenti noscapina (SLN-NOS).
NLC contenente metotrexato (MTX-NLC)
Noscapina (NOS)
Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)
Perdita d'acqua transepidermica (TEWL)
Peso Molecolare (PM)
Pirrolidone carbossilico (PCA)
Poliamidoammina (PAMAM)
Polietilenglicole-distearilfosfoetanolammina (PEG-DSPE)
Polipirrolo (PP)
Polipropileneimmina (PPI)
Polivinilpirrolidone (PVP)
Principio attivo (PA)
Psoralene più UVA (PUVA)
Radiazioni Ultraviolette (UV)
Recettori retinoidi X (RXR)
Recettori Toll-like (TLR)
Transdermal Drug Delivery System (TDDS)
Specie reattive dell'ossigeno (ROS)
UVB a banda stretta (NB-UVB)
UVB a spettro largo (BB-UVB)
Vescicole multilamellari (MLV)
Vescicole multivescicolari (MVV)
Vescicole unilamellari grandi (LUV)
Vescicole unilamellari piccole (SUV)
1,2-dioleil-3-trimetilammoniopropano (DOTAP)

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	1
2. FISIOPATOLOGIA DELLA PSORIASI.....	5
3. PRINCIPI ATTIVI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE CONVENZIONALI	15
4. SISTEMI INNOVATIVI PER IL RILASCIO DI PRINCIPI ATTIVI	22
4.1. NANOPARTICELLE.....	22
4.2. MICROAGHI	29
4.3. INCAPSULAMENTO DI FARMACI CONVENZIONALI.....	32
5. COADIUVANTI NELLA TERAPIA DELLA PSORIASI.....	53
5.1. IDRATANTI	55
5.2. RUOLO DEGLI IDRATANTI.....	59
6. CONCLUSIONI	63
BIBLIOGRAFIA.....	66

1. INTRODUZIONE

La psoriasi è una patologia cutanea cronica, infiammatoria, non trasmissibile che colpisce individui di qualsiasi età, etnia e sesso. La manifestazione clinica è caratterizzata da un'iperproliferazione dei cheratinociti e da una differenziazione epidermica disfunzionale, con un'alta prevalenza nelle superfici estensorie, come la parte posteriore del gomito, la parte anteriore del ginocchio, la superficie dorsale di mani e piedi, che conduce alla comparsa di placche eritematose con desquamazione, di colore rosso o bianco.

La sintomatologia può presentare un'ampia variabilità in relazione al grado di severità della patologia. I sintomi più frequenti comprendono dolore cutaneo, prurito e sensazione di bruciore, generalmente associato alla presenza di placche squamose.

Tali manifestazioni determinano un impatto significativo sulla qualità di vita dei pazienti, compromettendo il benessere fisico, psicologico e sociale. Anche se la psoriasi interessa principalmente la cute, può coinvolgere altre strutture corporee, come le articolazioni, le unghie e il cuoio capelluto.

Nella cute sana, il rinnovamento cellulare epidermico ha una durata di 30 giorni, mentre nei soggetti affetti da psoriasi tale processo risulta accelerato, con un intervallo compreso tra 1,5 e 3 giorni [1-3].

Il fattore scatenante dell'insorgenza della malattia non è ancora conosciuto. Si pensa che possa dipendere da una disfunzione del sistema immunitario, attraverso delle interazioni tra le componenti dell'immunità innata e quelle dell'immunità adattativa, dovuta a molteplici fattori sia ambientali, come agenti patogeni, stress meccanico, assunzione di farmaci, consumo di alcol, tabagismo, che genetici come anamnesi familiare positiva. Altri fattori intrinseci potrebbero essere responsabili dell'insorgenza della patologia, tra cui la sindrome metabolica, l'obesità, il diabete mellito, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa e lo stress psicofisico [3-5].

La psoriasi è stata descritta per la prima volta da Ippocrate intorno al 460-377 a.C. Il termine psoriasi, derivante dal greco psora, cioè prurito, venne adottato per la prima volta da Galeno di Pergamo, ma la condizione a cui si riferiva è, più probabilmente, assimilabile all'eczema seborroico. Per oltre sei secoli venne confusa con la lebbra, solamente agli inizi del XIX secolo fu riconosciuta come entità clinica grazie anche al contributo di Robert Willan, figura di spicco nella storia della dermatologia moderna. In quegli anni, la psoriasi era già considerata, in ambito medico, una condizione a possibile base ereditaria. L'eziologia

della malattia era attribuita a disordini di natura sistemica piuttosto che cutanei, tra cui disturbi gastrointestinali, disturbi di natura psichica e, in alcuni casi, una possibile associazione con la sifilide. Durante la metà del XIX secolo, Ferdinand von Hebra, dermatologo viennese e pioniere del metodo clinico-anatomico in dermatologia, condusse autopsie su pazienti affetti da psoriasi deceduti per cause non correlate. I risultati delle sue indagini rivoluzionarono quanto affermato in precedenza, la psoriasi doveva essere considerata una patologia primaria della cute [6].

Ad oggi, si stima che la psoriasi colpisca circa 125 milioni di persone, equivalente al 2-3% della popolazione globale. Attualmente, la diffusione risulta più elevata in Occidente rispetto alle altre aree geografiche del mondo, con un'elevata variabilità geografica.

Diversi studi epidemiologici, infatti, hanno analizzato la prevalenza della psoriasi nella popolazione globale ed emerge che in Europa i valori sono compresi tra lo 0,73%, rilevato in Scozia e il 2,9% osservato in Italia, dove l'assenza di un sistema obbligatorio di registrazione dei casi di psoriasi rende complessa la raccolta di dati epidemiologici affidabili e costanti nel tempo, sia per quanto riguarda l'incidenza che la prevalenza. Pertanto, le informazioni disponibili risultano frammentarie e non uniformi a livello nazionale.

Negli Stati Uniti la prevalenza della psoriasi risulta simile tra i due sessi (3,2% nelle donne e 2,8% negli uomini), ma differisce in base all'appartenenza etnica. I tassi più elevati sono osservati nella popolazione bianca (3,6%) a differenza di individui di origine africana in cui la prevalenza è più bassa (1,5%) [3, 7, 8].

Nel rapporto del 2016 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha evidenziato un'evoluzione crescente della prevalenza della psoriasi nel tempo; in Spagna, ad esempio, la psoriasi colpiva l'1,43% della popolazione nel 1984, tasso aumentato al 2,31% nel 1999; analogamente, in Cina si è osservato un incremento dallo 0,17% nel 1984 allo 0,59% nel 2009 [2, 9].

In generale, nella maggior parte dei casi, la prevalenza supera l'1%, come in Norvegia (1,4%), Svezia (2%), Danimarca (2,8%), Germania (2,5%) e Francia (5,2%). In Cina, Taiwan, Egitto e Tanzania i valori sono assenti o al di sotto dello 0,5%, mentre in Asia orientale intorno allo 0,17% [7, 8, 10].

In riferimento all'età, diversi studi hanno identificato picchi concentrati maggiormente nelle fasce d'età comprese tra 20-29 e 50-59 anni per le donne, mentre tra gli uomini valori più elevati sono stati osservati tra 30-39 e 60-79 anni.

Le evidenze attualmente disponibili indicano che la prevalenza in età pediatrica, in generale, è inferiore all'1% in tutti i Paesi studiati finora. Uno studio condotto in Germania ha documentato un incremento della prevalenza in funzione dell'età pediatrica, 0,37% nei bambini fino a 9 anni, rispetto all'1,01% nella fascia 10-18 anni. In Asia, gli studi scientifici condotti hanno rilevato valori trascurabili, mentre in Europa valori fino allo 0,71%. Tuttavia, un'eccezione rilevante è rappresentata da un'indagine svolta in Italia, in cui è stata evidenziata una prevalenza della psoriasi in pazienti di età compresa tra 13 e 14 anni pari al 2,15%. In contrasto, l'analisi tedesca basata su risultati provenienti da una banca dati assicurativa ha evidenziato una prevalenza complessivamente più bassa nella popolazione pediatrica (0,71%) [5, 8, 10].

L'evidenza scientifica disponibile non è concorde circa l'esistenza di una differenza significativa nella prevalenza tra i sessi. Diversi studi condotti su bambini e adulti di tutte le età, in Norvegia, Stati Uniti, Spagna, Scozia e Taiwan, non hanno rilevato disuguaglianze tra uomini e donne. Al contrario, in Germania è stata evidenziata una prevalenza maggiore nelle donne, mentre, in Australia nel sesso maschile [10].

Gli studi epidemiologici che riportano dati sull'incidenza della psoriasi risultano ancora limitati. Parallelamente, la prevalenza della psoriasi è stata oggetto di un numero maggiore di indagini, anche se con risultati eterogenei [11].

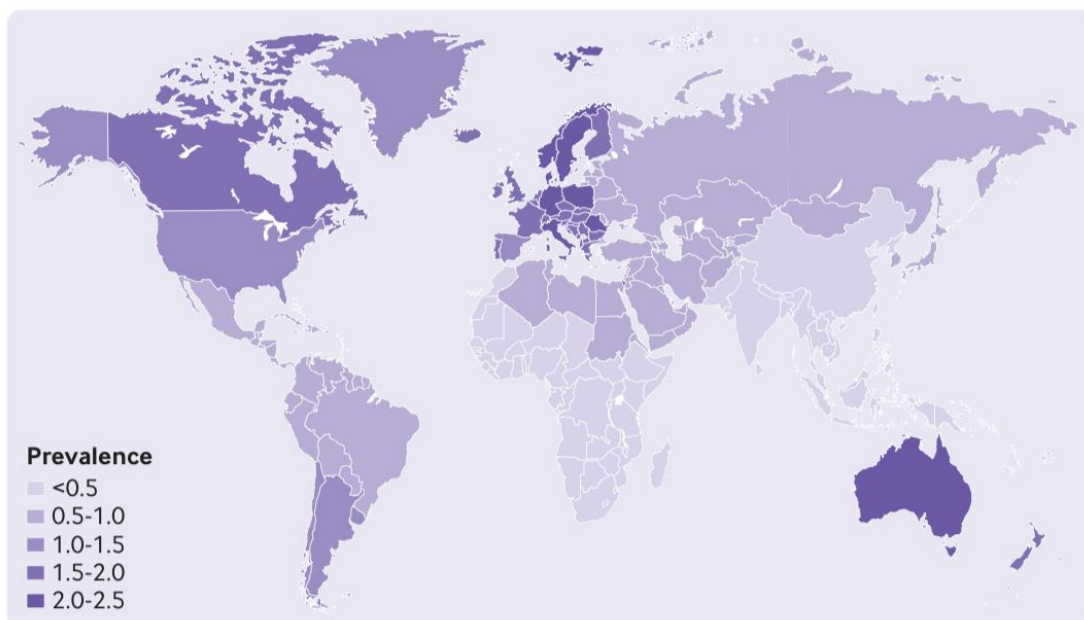


Figura 1: Prevalenza della psoriasi negli adulti per Paese [11].

Alla luce di quanto esposto, è fondamentale evidenziare che la psoriasi sia una patologia cronica, ad andamento imprevedibile, per la quale non è attualmente disponibile una cura risolutiva. Il decorso clinico può variare tra i pazienti, alcuni possono andare incontro a

periodi di remissione, con riduzione o scomparsa dei sintomi, altri, invece, possono presentare recidive [12].

Il trattamento della psoriasi ha come obiettivi principali la riduzione dell'inflammazione cutanea, il rallentamento della proliferazione dei cheratinociti e il controllo dei sintomi associati. La scelta della terapia è influenzata da molteplici fattori, tra cui la severità clinica della malattia, il profilo sanitario e le caratteristiche individuali del paziente; inoltre, essendo la psoriasi una patologia a decorso recidivante necessita di un trattamento continuativo nel tempo. L'approccio terapeutico viene definito in base alla severità della psoriasi e vengono impiegati principalmente medicinali topici, terapie sistemiche e fototerapia [2, 12, 13].

Le formulazioni topiche tradizionali mostrano una scarsa specificità d'azione, un'efficacia limitata e un profilo di tollerabilità spesso compromesso da effetti collaterali. D'altra parte, il trattamento sistemico presenta diversi limiti, tra cui il metabolismo di primo passaggio a livello epatico, gli effetti indesiderati gastrointestinali, il rischio di epatotossicità e la necessità della presenza di personale sanitario per la somministrazione del medicinale.

Quindi, considerata la complessità patogenetica della psoriasi, i trattamenti farmacologici convenzionali risultano insufficienti nel garantire un controllo clinico completo e duraturo della malattia. Al fine di superare le limitazioni associate alle terapie convenzionali e di promuovere un approccio terapeutico più mirato e selettivo, la ricerca si è orientata verso l'impiego della nanotecnologia applicata alla somministrazione topica dei farmaci per la psoriasi. L'obiettivo principale è quello di ottimizzare l'efficacia terapeutica, riducendo, al contempo, gli effetti collaterali sistemici e locali associati ai trattamenti tradizionali.

Questo elaborato si propone di investigare sull'impiego di nanoparticelle (NP) e di microaghi (MN) per la somministrazione farmacologica, con promettenti potenzialità nel miglioramento dell'efficacia terapeutica e nella riduzione della tossicità sistemica.

Le caratteristiche chimico-fisiche peculiari delle nanoparticelle, quali le dimensioni nanometriche, l'elevato rapporto superficie/volume, la bassa tossicità, il rilascio controllato e prolungato del farmaco, ne favoriscono un incremento della stabilità dei principi attivi consentendo un rilascio controllato [12, 14].

I microaghi costituiscono un sistema innovativo di somministrazione topica/transdermica, in grado di potenziare la permeazione dei principi attivi, mediante la formazione di microcanali cutanei senza indurre dolore significativo [4, 12, 14].

Si valuteranno anche i coadiuvanti nella gestione della psoriasi, quali gli idratanti che rappresentano un importante supporto alla terapia.

2. FISIOPATOLOGIA DELLA PSORIASI

La pelle rappresenta l'organo più esteso dell'organismo umano ed è costituita da tre strati, quali epidermide, derma e ipoderma. L'epidermide, strato più superficiale formato prevalentemente da cheratinociti, ovvero delle cellule epiteliali specializzate che si organizzano, a loro volta, in quattro strati distinti, quali strato basale, spinoso, granuloso e corneo; il derma, situato al di sotto dell'epidermide, è composto in gran parte dalla matrice extracellulare fibrosa (ECM) e ospita cellule del sistema immunitario; infine, l'ipoderma è lo strato più profondo costituito soprattutto da tessuto adiposo. Questi strati cutanei costituiscono la principale barriera protettiva dell'organismo, proteggendolo da agenti patogeni, sostanze chimiche, radiazioni ultraviolette (UV) e traumi di natura fisica.

L'organizzazione strutturale e la componente lipidica cutanea rivestono un ruolo centrale nella funzionalità della barriera della pelle. Tale componente è principalmente costituita da ceramidi, acidi grassi liberi e colesterolo. Ulteriori fattori che contribuiscono alla funzione protettiva dello strato corneo includono il pH acido, la presenza di enzimi epidermici e un gradiente transcutaneo di idratazione, i quali rappresentano ostacoli naturali alla permeazione di sostanze esogene. Due componenti funzionali caratterizzano la barriera cutanea, una barriera immunitaria, localizzata sia nell'epidermide che nel derma, e una barriera fisica, distribuita prevalentemente a livello dell'epidermide. L'interazione sinergica tra queste componenti è fondamentale per la salvaguardia della salute sistemica e per il mantenimento dell'omeostasi della cute. Un'alterazione di questi sistemi potrebbe compromettere l'integrità della barriera cutanea, favorendo lo sviluppo di condizioni patologiche come la psoriasi [12].

La psoriasi è una patologia cutanea cronica a carattere infiammatorio, di natura eritemato-squamosa che si distingue per la proliferazione accelerata e la differenziazione aberrante dei cheratinociti epidermici. Nelle aree epidermiche neoformate i cheratinociti perdono precocemente la loro funzionalità vitale, contribuendo all'alterazione della barriera cutanea. Dal punto di vista clinico, la malattia si manifesta con placche eritematose ricoperte da squame bianco-argentee che possono risultare fortemente pruriginose e dolorose. Le sedi cutanee maggiormente coinvolte includono i gomiti, le ginocchia, il cuoio capelluto, la regione ombelicale e il solco intergluteo.

Tra i sintomi soggettivi, il prurito è quello più frequentemente riportato dai pazienti, e rappresenta uno dei cinque segni cardinali della dermatologia descritti già nella medicina

greca antica, insieme a eritema, edema, ipercheratosi e dolore. Un aspetto peculiare è rappresentato dal fenomeno di Koebner, ovvero l'insorgenza di lesioni psoriasiche in sedi cutanee sottoposte a traumi o lesioni. Nelle forme più severe o non controllate, la malattia può evolvere verso un coinvolgimento cutaneo generalizzato, configurando un quadro di eritroderma psoriasico, caratterizzato da desquamazione diffusa e compromissione sistemica. Oltre al significativo impatto dermatologico, la psoriasi può compromettere la qualità della vita a causa dell'aspetto estetico delle lesioni e del sollevamento epidermico associato alle placche [13, 15].

La diagnosi della psoriasi si fonda principalmente su un'accurata valutazione anamnestica e sul riconoscimento delle caratteristiche cliniche peculiari della patologia, ad eccezione dei casi più complessi (come situazioni diagnostiche dubbie o in presenza di manifestazioni atipiche con lo scopo di escludere patologie dermatologiche simili) per i quali è indicato l'esame istopatologico di campioni bioptici cutanei.

Possono inoltre essere impiegati strumenti diagnostici complementari, quali metodiche di diagnostica per immagini (per la valutazione di cute, articolazioni e strutture ossee), analisi biochimiche e indagini ematologiche. È altresì fondamentale valutare la presenza di eventuali farmaci in uso che potrebbero indurre o esacerbare la condizione psoriasica.

Una volta raccolta l'anamnesi, l'esame clinico rappresenta il passaggio successivo fondamentale nella valutazione diagnostica del paziente affetto da psoriasi. L'esame obiettivo deve prevedere un'attenta ispezione visiva della cute, del cuoio capelluto e delle unghie, con particolare attenzione alla morfologia, alla distribuzione e alla localizzazione delle lesioni. In particolare, l'esame delle unghie rappresenta un contributo diagnostico rilevante, in quanto sono frequentemente coinvolte nel contesto psoriasico. Tra i segni distintivi figurano le depressioni puntiformi ungueali, l'onicolisi (distacco del letto ungueale), la macchia oleosa e l'ipercheratosi subungueale, tutti elementi clinici che rafforzano il sospetto diagnostico. È importante sottolineare che, in alcuni pazienti, la psoriasi può manifestarsi esclusivamente a livello ungueale, in assenza di lesioni cutanee evidenti.

Sebbene la diagnosi della psoriasi sia essenzialmente clinica, in determinati contesti gli esami di laboratorio possono rappresentare uno strumento complementare utile, specie nei casi in cui sussista incertezza diagnostica o si sospetti la presenza di comorbidità sistemiche associate.

Le indagini ematochimiche vengono principalmente impiegate per l'identificazione di patologie infiammatorie o metaboliche concomitanti, quali dislipidemie, sindrome metabolica, artrite psoriasica (PsA) o malattie autoimmuni, che frequentemente si associano alla psoriasi [8, 12, 15].

Le manifestazioni cutanee della psoriasi possono assumere caratteristiche cliniche eterogenee. Analogamente ad altre patologie infiammatorie, la psoriasi è stata classificata in diverse varianti cliniche, basandosi su parametri quali l'entità del processo infiammatorio, la morfologia e la localizzazione delle lesioni e la gravità del quadro clinico individuale. Le principali forme riconosciute includono la psoriasi a placche, la psoriasi guttata, la psoriasi pustolosa, la psoriasi ungueale, la psoriasi inversa, la psoriasi del cuoio capelluto e la psoriasi eritrodermica, tali varianti cliniche sono rappresentate schematicamente nella figura 2.

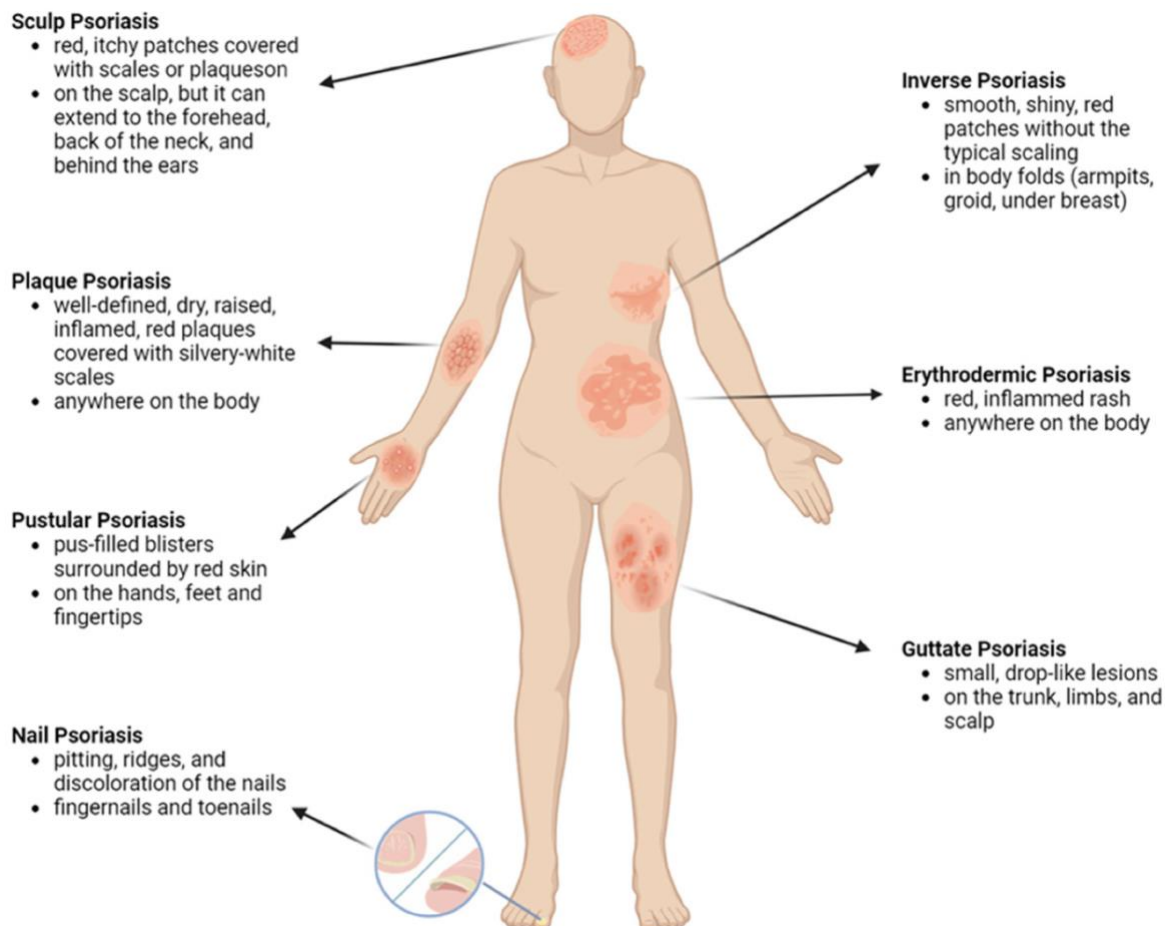


Figura 2: Classificazione delle varianti cliniche della psoriasi [12].

È opportuno sottolineare che alcuni pazienti possono manifestare forme cliniche combinate e la gravità del quadro clinico può variare notevolmente da individuo a individuo,

influenzando la scelta terapeutica, che deve essere personalizzata in base al fenotipo psoriasico e alla sua estensione [12].

La psoriasi a placche (riportata nella Figura 3), nota anche come psoriasi volgare, rappresenta la forma clinica più comune, interessando circa il 90% dei casi totali. Si manifesta tipicamente con lesioni eritematose sopra-elevate e ricoperte da squame bianco-argentee. Le sedi anatomiche maggiormente coinvolte includono cuoio capelluto, unghie, gomiti, ginocchia e regione lombare [1, 8, 12, 15].

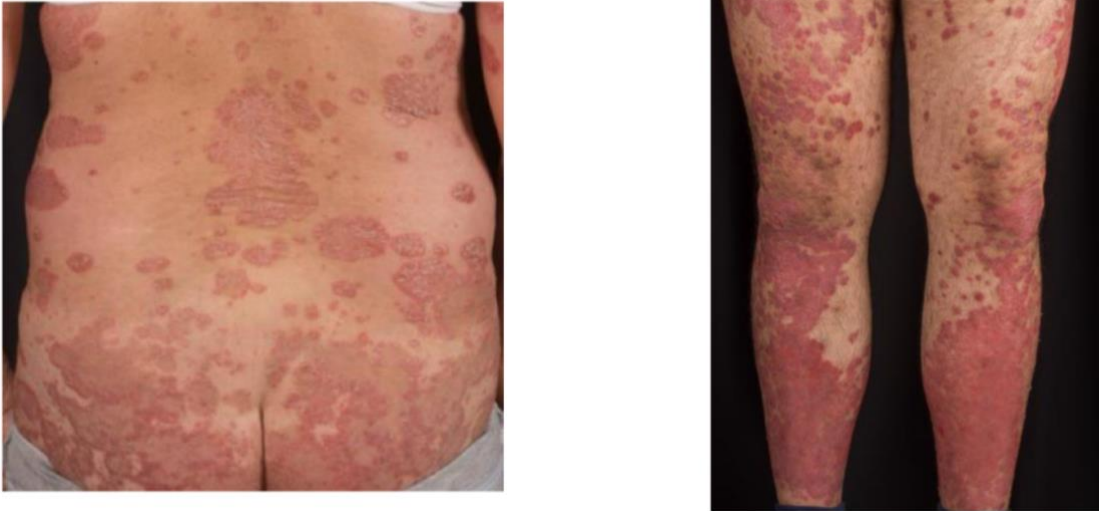


Figura 3: Manifestazioni cliniche della psoriasi a placche [13].

La psoriasi inversa, conosciuta anche come psoriasi nascosta, si manifesta a livello delle pieghe cutanee come inguine, glutei, ascelle e pieghe sottomammarie ed è caratterizzata da placche eritematose lucide e intensamente infiammate. Dal punto di vista sintomatologico, tali manifestazioni possono risultare pruriginose e, in alcune circostanze, dolorose.

Il coinvolgimento del cuoio capelluto può variare da una localizzazione marginale e confinata alla linea frontale fino ad interessare l'intera superficie del capo.

Una forma clinica distinta è rappresentata dalla psoriasi guttata, caratterizzata dalla comparsa improvvisa di piccole papule a forma di goccia, spesso in seguito a un'infezione da *Streptococcus pyogenes* a carico delle vie aeree superiori. Questa variante è più frequente in età pediatrica e nei giovani adulti; è stato stimato che un terzo dei pazienti che presentano una forma guttata evolveranno, in età adulta, verso la psoriasi a placche.

La psoriasi eritrodermica coinvolge l'intera superficie cutanea (oltre il 90% della superficie corporea totale), che risulta intensamente eritematosa e pruriginosa.

Le forme rare includono la psoriasi pustolosa caratterizzata dalla rapida comparsa di pustole sterili, multiple e confluenti, che possono presentarsi in forma localizzata o generalizzata [12, 13, 15].

Sebbene questa malattia sia classificata come una patologia cutanea, numerose evidenze dimostrano che essa rappresenta una malattia sistemica ad andamento infiammatorio cronico. Oltre alle manifestazioni cutanee appena descritte, i soggetti affetti possono sviluppare una serie di rischi e di comorbidità sistemiche, riportati nella figura 4, tra cui artrite psoriasica, disturbi psichiatrici (ansia e depressione), sindrome metabolica (obesità), diabete mellito, malattie infiammatorie croniche intestinali (colite ulcerosa e morbo di Crohn) e patologie cardiovascolari (infarto del miocardio, aterosclerosi, ictus e malattie vascolari sistemiche). In particolare, la prevalenza della sindrome metabolica risulta essere fino a due volte superiore nei pazienti affetti da psoriasi, con una probabilità aumentata nel sesso femminile.

Inoltre, è stato osservato, tramite studi di coorte su larga scala, che vi è una correlazione tra la gravità della psoriasi e l'aumentata incidenza di diabete mellito e patologie cardiovascolari. Anche i soggetti con forme lievi presentano un rischio cardiovascolare elevato [9, 12, 13, 16].

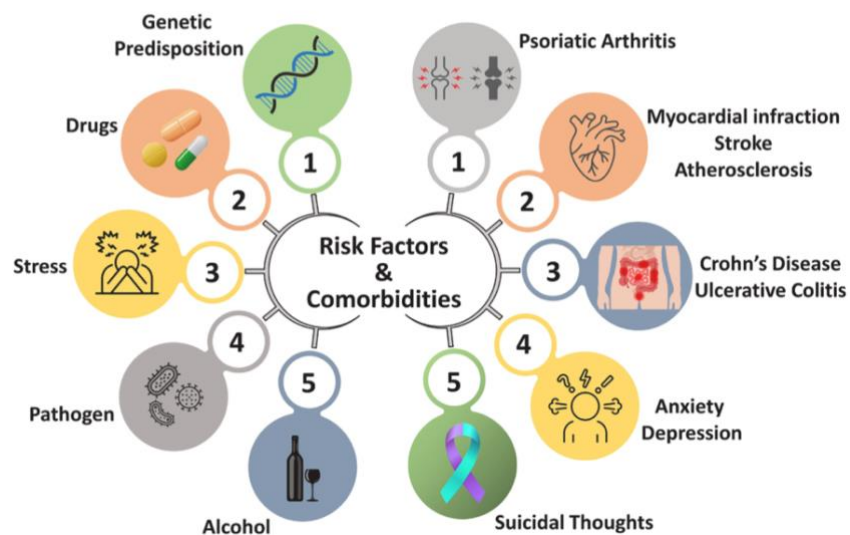


Figura 4: Fattori e comorbidità associati alla psoriasi [4].

Nelle lesioni psoriasiche è stata rilevata un'aumentata diversità microbica rispetto alla cute sana. È stato documentato un incremento dei Phyla firmicutes, Actinobacteria, Corynebacterium, Propionibacterium, Staphylococcus e Streptococcus nei soggetti affetti da psoriasi rispetto a quelli sani. Queste discrepanze suggeriscono come la composizione microbica possa variare, ma sono necessarie ulteriori ricerche volte a chiarire quanto possa

essere rilevante, nella fisiopatologia della psoriasi, il ruolo del microbioma e dei vari agenti microbici commensali e patogeni [13].

Meccanismi patogenetici della psoriasi

La psoriasi è una malattia complessa e multifattoriale, attualmente è classificata come una malattia infiammatoria cronica immunomediata caratterizzata da una stretta interazione tra il sistema immunitario innato e quello adattativo. In particolare, una delle ipotesi più accreditate sostiene che l'evoluzione della malattia possa derivare da un'attivazione reciproca tra le componenti cellulari dell'immunità innata, cellule dendritiche (DC), macrofagi e cellule natural killer (NK), e i linfociti T dell'immunità adattativa. Nello specifico, cellule immunitarie innate, cellule dendritiche e neutrofili vengono reclutate a livello dell'epidermide. I neutrofili, le cellule dendritiche plasmacitoidi (pDC) e le cellule dendritiche mieloidi (mDC) sono frequentemente rinvenute nelle zone cutanee infiammate, soprattutto i neutrofili considerando la loro breve emivita.

È importante notare che, i cheratinociti non intervengono direttamente nell'attivazione della risposta immunitaria, ma contribuiscono in maniera significativa al reclutamento e all'attivazione dei leucociti nelle sedi lesionali [4, 9, 12,].

La figura 5 riassume le vie patogenetiche responsabili della genesi della psoriasi.

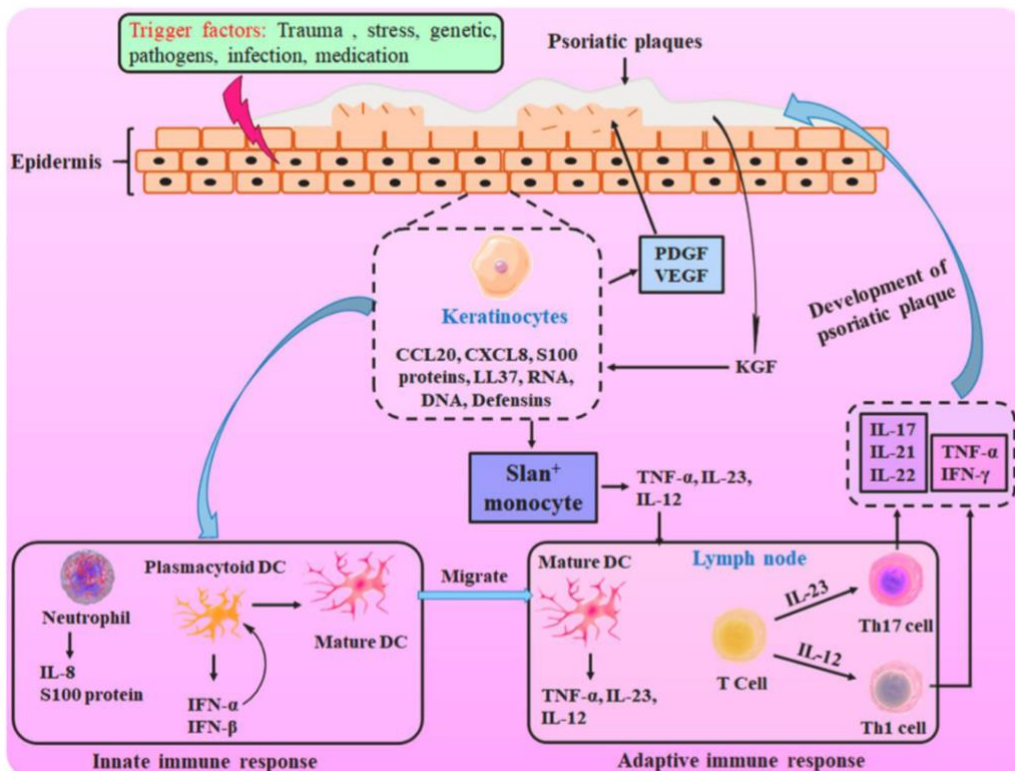


Figura 5: Meccanismi patogenetici della psoriasi [9].

Sebbene non sia stato ancora identificato uno specifico antigene, responsabile dell'insorgenza della psoriasi, nel corso degli ultimi vent'anni, numerose evidenze scientifiche hanno evidenziato il ruolo cruciale del microambiente infiammatorio che si instaura nelle lesioni e che viene alimentato da diverse citochine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina-17 (IL-17), l'interleuchina-21 (IL-21), l'interleuchina-22 (IL-22), l'interleuchina-23 (IL-23), l'interleuchina-1 beta (IL-1 β) e l'interleuchina-6 (IL-6), l'interleuchina-36 (IL-36), il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF- α) e l'interferone gamma (IFN- γ). Queste molecole promuovono direttamente l'iperproliferazione dei cheratinociti (KC) nell'epidermide, contribuendo allo sviluppo delle tipiche placche ipercheratosiche. In particolare, citochine come IL-17, TNF- α e IL-22 agiscono in sinergia sui KC stimolandone l'attività secretoria [2, 12, 17].

Nelle fasi iniziali della psoriasi, eventi traumatici o infettivi possono fungere da stimoli scatenanti per l'attivazione dei KC. In risposta a tali stimoli, i KC rilasciano peptidi antimicrobici, mentre le cellule danneggiate o in apoptosi rilasciano acidi nucleici di origine endogena (DNA endogeno e RNA endogeno). Tra i peptidi antimicrobici maggiormente coinvolti, la catelicidina LL-37 è in grado di legarsi a questi acidi nucleici endogeni, formando complessi molecolari stabili che vengono internalizzati dalle DC, tali complessi svolgono un ruolo cruciale nell'attivazione e nella modulazione della risposta immunitaria innata e adattativa. I recettori Toll-like (TLR), localizzati sulla membrana cellulare o all'interno degli endosomi delle DC, rappresentano elementi chiave nel riconoscimento di complessi come LL-37. In soggetti affetti da psoriasi, l'espressione genica dei TLR, in particolare TLR7 e TLR9, risulta differenziata a seconda del sottotipo di DC coinvolto. Le mDC esprimono prevalentemente TLR7 e TLR8, mentre le pDC esprimono in misura significativa TLR7 e TLR9, la cui attivazione promuove il rilascio di citochine proinfiammatorie, tra cui l'interleuchina-1 (IL-1), l'IL-6, il TNF- α e gli interferoni di tipo 1 (IFN-1). Queste citochine, attraverso un'azione paracrina, sono in grado di attivare le mDC. In particolare, la maturazione delle mDC è favorita da segnali mediati dagli INF-1. Queste cellule contribuiscono alla differenziazione delle cellule T CD4⁺ nei sottotipi cellule T helper di tipo 1 (Th1) e cellule T helper di tipo 17 (Th17). Una volta attivate le mDC rilasciano TNF- α , IL-23, IL-12 a livello dei linfonodi di drenaggio [2, 9].

Il TNF- α e l'IL-6 vengono secrete dai cheratinociti di pazienti sottoposti a condizioni di stress. L'incremento dell'IL-6 è in grado sia di stimolare la replicazione dei cheratinociti e

favorire la maturazione delle cellule che secernono l'IL-17, sia di sopprimere la differenziazione delle cellule T regolatorie (Treg) [9, 17].

L'attivazione persistente delle cellule T costituisce un fattore chiave nell'amplificazione della risposta infiammatoria nella psoriasi. In seguito alla loro attivazione all'interno delle lesioni psoriasiche le DC promuovono una risposta sostenuta delle cellule T, con una riorganizzazione dell'infiltrato cellulare nel derma e la formazione di microambienti infiammatori altamente strutturati, composti da aggregati di DC e linfociti T cooperanti. La maggior parte delle DC dermiche coinvolte in queste lesioni è caratterizzata da un'elevata produzione di IL-23 che, analogamente all'interleuchina-36 (IL-36), riveste un ruolo centrale nella polarizzazione e nell'espansione clonale delle cellule Th17. Queste due interleuchine inducono le cellule Th17 a produrre IL-17 e IL-21, promuovendo l'infiltrazione neutrofila a livello delle lesioni cutanee. L'IL-17 stimolando i cheratinociti epidermici promuove la produzione di citochine, chemochine e fattori di crescita, tra cui l'interleuchina 8 (IL-8), CXCL10, il TNF- α e il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF).

Le chemochine (CXCL1, CXCL3 e CXCL8) svolgono un ruolo centrale nel reclutamento cellulare, sono responsabili dell'attrazione e della sopravvivenza dei neutrofili, che, a loro volta, rilasciano peptidi antimicrobici e citochine proinfiammatorie, contribuendo alla perpetuazione dell'infiammazione [2, 17, 18].

È stato ampiamente documentato come, anche, l'infiltrazione di cellule Th17 all'interno del derma, con conseguente secrezione dell'IL-22 e dell'IL-17, svolga un ruolo centrale nella patogenesi della malattia. I cheratinociti dell'epidermide esprimono il recettore per l'IL-22 e la sua attivazione induce una marcata proliferazione di queste cellule.

Tra i diversi meccanismi coinvolti, quello delle cellule Th17, sostenuto dall'IL-23, risulta essere quello con un impatto maggiore in termini di rilevanza patologica [4, 18].

Inoltre, nei pazienti affetti da psoriasi grave si osserva un'elevata produzione di macrofagi di tipo M1 rispetto a quelli di tipo M2. La polarizzazione verso il fenotipo M1 è favorita dalla presenza di complessi formati da LL-37 e acidi nucleici endogeni, insieme a citochine come IFN- γ . I macrofagi M1 secernono ulteriori mediatori infiammatori, tra cui TNF- α , IFN- γ , IL-17 e IL-23, che contribuiscono all'attivazione delle cellule T effettrici Th1/Th17 e alla stimolazione continua dei cheratinociti.

L'interazione tra queste cellule e le molecole effettrici da esse prodotte genera un ciclo autoperpetuante che sostiene la risposta infiammatoria cronica, determinando la persistenza della psoriasi nel tempo [2].

Recentemente, le interleuchine IL-22 e IL-20 sono state riconosciute come citochine in grado di attivare le vie di segnalazione intracellulari, mediate da fattori di trascrizione come STAT o NF- κ B. La via di segnalazione JAK/STAT rappresenta un importante meccanismo intracellulare attraverso cui segnali extracellulari vengono trasmessi al nucleo, consentendo una risposta cellulare tempestiva a diversi stimoli. Questa cascata di segnalazione si articola in tre componenti principali, quali chinasi della famiglia JAK, recettori associati a tirosin-chinasi e fattori trascrizionali STAT. In particolare, l'iperattivazione della via JAK/STAT favorisce l'aumentata espressione di IL-17, IL-22, IL-23, TNF- α , contribuendo al mantenimento del microambiente infiammatorio cutaneo [9, 17].

Un'altra via di segnalazione coinvolta nella patogenesi della psoriasi è quella delle MAPK, una sottofamiglia di chinasi serina/treonina implicate nella regolazione della proliferazione, differenziazione e sopravvivenza cellulare. Nello specifico, è stata evidenziata la via, p38 MAPK, responsabile della produzione di IL-6, IL-1 β e TNF- α . Uno dei principali effettori, a valle di questa cascata, è NF- κ B, questo fattore di trascrizione risulta iperespresso nei soggetti affetti dalla malattia [17].

Parallelamente all'attivazione della risposta immunitaria adattativa, i cheratinociti secernono fattori di crescita, come il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il VEGF, in grado di modulare la crescita delle cellule stromali di supporto, determinando un aumento della produzione del fattore di crescita dei cheratinociti (KGF), il quale sostiene ulteriormente la proliferazione cheratinocitaria, aggravando il fenotipo iperproliferativo della psoriasi [9].

In aggiunta, numerosi fattori di stress di natura meccanica, chimica o microbiologica a carico della cute sono stati associati al progresso della patologia. Evidenti ricerche suggeriscono che le specie reattive dell'ossigeno (ROS), generate in risposta allo stress ossidativo, possano contribuire all'eziopatogenesi della malattia. Queste entità molecolari sono coinvolte in molteplici processi biologici, tra cui alterazioni strutturali del DNA, perossidazione lipidica e induzione della sintesi di citochine pro-infiammatorie [9].

Il risultato finale di questa cascata immunologica è l'induzione di una risposta iperproliferativa dei cheratinociti, seguita da un'inflammatione cronica della cute, che sfocia nelle tipiche lesioni psoriasiche. In concomitanza, si verifica un incremento dell'angiogenesi

a livello cutaneo. Questo fenomeno non solo sostiene le richieste metaboliche dei cheratinociti, ma contribuisce alla manifestazione clinica delle lesioni psoriasiche [4, 12].

3. PRINCIPI ATTIVI E VIE DI SOMMINISTRAZIONE CONVENZIONALI

La psoriasi è una patologia cronica e non risolutiva che richiede un approccio terapeutico di lunga durata. La strategia terapeutica ottimale deve considerare variabili quali la gravità clinica della patologia, la localizzazione delle lesioni e la presenza di comorbidità. I trattamenti convenzionali si propongono di modulare la proliferazione cellulare epidermica, al fine di mitigare le manifestazioni cliniche quali desquamazione e prurito. In funzione della gravità della patologia, il trattamento della psoriasi è comunemente suddiviso in terapia topica, sistemica e fototerapia [4, 19].

Nei pazienti affetti da psoriasi di grado lieve o moderato, quando la superficie cutanea coinvolta è inferiore al 10% rispetto all'area corporea totale, in assenza di comorbidità significative, il trattamento di prima scelta consiste nell'impiego di terapie topiche a base di molecole a basso peso molecolare (PM), che risultano generalmente sufficienti per il controllo delle manifestazioni cutanee. Al contrario, i soggetti con psoriasi di grado moderato-severo, quando coinvolge più del 10% della superficie corporea totale, spesso in presenza di comorbidità sistemiche, richiedono l'adozione di una terapia sistemica, che può includere sia molecole a basso PM, sia biologici. Parallelamente, la fototerapia rappresenta una modalità terapeutica complementare, frequentemente utilizzata in entrambe le forme di psoriasi, al fine di potenziare l'efficacia terapeutica e ridurre la necessità di dosaggi farmacologici elevati [2, 4].

Attualmente, nessuna delle suddette opzioni terapeutiche si è dimostrata completamente sicura, pienamente efficace e in grado di ottenere una remissione definitiva della malattia; i principali principi attivi utilizzati in terapia sono riportati nella tabella 1. La via di somministrazione è in genere la via dermatologica o orale.

Classe	Principi attivi
Immunomodulatori	Metotrexato, ciclosporina
Inibitori della fosfodiesterasi-4	Apremilast
Derivati dell'antracene	Ditranolo (o antralina)
Corticosteroidi	Betametasone, clobetasolo
Analoghi della vitamina D	Calcipotriolo, calcitriolo, tacalcitolo
Inibitori della calcineurina	Tacrolimus, pimecrolimus
Cheratolitici	Acido salicilico, urea
Retinoidi	Tazarotene, bezarotene, isotretinoina, acitretina, tretinoina
Biologici	Brodalumab, ixekizumab, secukinumab, risankizumab, guselkumab, tildrakizumab, infliximab, adalimumab, certolizumab, entanercept, ustekinumab

Tabella 1: Classi di farmaci somministrati tramite le vie convenzionali.

Terapia topica

La terapia di prima linea si basa principalmente sull'utilizzo di formulazioni topiche convenzionali, spesso caratterizzate da consistenza oleosa e odore marcato, ed è l'opzione preferenziale per i pazienti con psoriasi di grado lieve. Le principali forme farmaceutiche impiegate nella terapia topica includono creme, unguenti, geli, lozioni, shampoo, spray, oli, schiume, cerotti medicati e bagni medicati. Lo scopo di questa terapia è quello di ridurre sia la proliferazione dei cheratinociti che la risposta infiammatoria cutanea [2]. Tra i farmaci maggiormente utilizzati rientrano i corticosteroidi, gli inibitori della calcineurina, l'acido salicilico, gli analoghi della vitamina D, l'antralina e i retinoidi. La somministrazione topica di corticosteroidi rappresenta uno standard consolidato nella pratica clinica, i più comunemente impiegati comprendono betametasone e clobetasolo, ovvero principi attivi che manifestano un'attività antinfiammatoria mediante l'inibizione della produzione di citochine infiammatorie. Sono utilizzati sia in monoterapia, soprattutto nei casi lievi o localizzati, che in associazione a retinoidi o analoghi della vitamina D, ottenendo un effetto sinergico e maggiormente marcato oppure in combinazione con trattamenti sistemici, al fine di potenziare l'efficacia terapeutica complessiva [4, 19]. Nonostante l'efficacia terapeutica, l'uso prolungato di corticosteroidi ad alto dosaggio è ampiamente correlato a numerosi effetti avversi, quali l'atrofia dell'epidermide e del derma

(con conseguente assottigliamento e aumento della fragilità cutanea e vascolare), ma anche effetti indesiderati fuori bersaglio, più marcati attraverso la via di somministrazione sistemica [19].

Tra gli inibitori della calcineurina vengono impiegati tacrolimus e pimecrolimus in virtù della loro capacità di determinare la soppressione dell'attivazione delle cellule T e di conseguenza la sintesi delle citochine infiammatorie.

Il tazarotene è un retinoide di sintesi utilizzato comunemente nella terapia topica della psoriasi, lega i recettori dell'acido retinoico presenti sulla membrana dei cheratinociti esplicando un'azione antiproliferativa.

Farmaci di rilievo comprendono l'acido salicilico, il quale svolge un'azione cheratolitica e gli analoghi della vitamina D (calcipotriolo, calcitriolo e tacalcitolo) che agiscono andando a legare recettori intracellulari specifici e modulano l'espressione genica correlata alla proliferazione dei cheratinociti [4].

Un ulteriore trattamento topico consolidato è rappresentato dal ditranolo (o antralina), un principio attivo (PA) impiegato prevalentemente nella gestione della psoriasi a placche. In particolare, il meccanismo d'azione di questo farmaco si concentra principalmente sull'inibizione della proliferazione dei cheratinociti, determinando apoptosi cellulare. Molteplici studi hanno evidenziato che l'efficacia terapeutica delle formulazioni topiche convenzionali, comunemente impiegate nel trattamento di prima linea della psoriasi, risulta limitata poiché presentano una serie di limitazioni tecnologiche e cliniche che ne compromettono l'efficacia e l'aderenza terapeutica [4, 9].

Gli svantaggi più comuni sono una bassa permeabilità del principio attivo attraverso la barriera cutanea alterata, una potenziale tossicità locale, una consistenza viscosa e untuosa, una lenta penetrazione transcutanea, che comporta un ritardo dell'azione farmacologica.

Inoltre, l'assenza di un sistema di rilascio farmacologico efficiente e le interazioni indesiderate con la cute psoriasica rappresentano fattori critici che contribuiscono in maniera significativa alla scarsa aderenza terapeutica da parte dei pazienti [4, 9].

Terapia sistemica

La terapia sistemica rappresenta un'opzione terapeutica ampiamente adottata nei pazienti affetti da psoriasi in forma moderata-severa. Questo tipo di somministrazione può risultare indicata nei casi in cui le lesioni interessino aree particolarmente sensibili, di difficile gestione con trattamenti topici o fototerapia, come nel caso del cuoio capelluto, delle

orecchie e dei genitali. Consiste nella somministrazione parenterale di agenti antipsoriasici, comprendenti sia molecole a basso PM che biologici, con lo scopo di raggiungere la circolazione sistemica e ottenere un'azione farmacologica [4].

Tali approcci comprendono l'impiego di farmaci sistemici convenzionali, quali metotrexato (MTX), ciclosporina, apremilast o agenti biologici. Questi ultimi sono classificati in quattro principali categorie in base al bersaglio molecolare, quali gli inibitori dell'IL-17 (brodalumab, ixekizumab, secukinumab), gli inibitori dell'IL-23 (risankizumab, guselkumab, tildrakizumab), gli inibitori combinati dell'IL-12/23 (ustekinumab) e gli inibitori del TNF- α (infliximab, adalimumab, certolizumab, entanercept).

Questi farmaci esplicano un'azione immunomodulante e l'immunosoppressione rappresenta il principale meccanismo d'azione alla base della terapia sistemica, ad eccezione dell'apremilast che inibisce l'idrolisi del secondo messaggero cAMP, determinando un aumento dei suoi livelli intracellulari e causando una riduzione dell'espressione delle citochine pro-infiammatorie [2, 4, 13].

Il MTX è ampiamente riconosciuto come farmaco di prima linea grazie alla comprovata efficacia e al costo contenuto, è un analogo dell'acido folico che esercita la sua azione farmacologica attraverso l'inibizione della sintesi del DNA, mediante il blocco delle purine e delle pirimidine. Viene somministrato per via sistemica, è in grado di inibire il fattore di trascrizione NF- κ B esplicando un'azione antinfiammatoria e antiproliferativa, con conseguente apoptosi cellulare. Tuttavia, la somministrazione sistemica di MTX è associata a effetti avversi rilevanti, che ne limitano l'impiego prolungato, tra cui nausea, immunosoppressione, incremento delle transaminasi, rischio teratogeno. È importante, però, monitorare l'emocromo e la funzionalità epatica al fine di garantire un impiego prolungato e una sicurezza clinica ottimale [13, 20].

Considerate le numerose problematiche della terapia sistemica convenzionale, le terapie con i farmaci biologici hanno suscitato un crescente interesse nella comunità scientifica, in quanto associata a un profilo di tollerabilità naturalmente più favorevole e a minori effetti avversi sistemici rispetto alle terapie tradizionali. L'approccio farmacologico, che rientra nella terapia sistemica di seconda linea, mediante iniezione sottocutanea o infusione endovenosa, prevede l'utilizzo di farmaci biologici in pazienti affetti da psoriasi da moderata a severa, soprattutto nei casi refrattari alle terapie convenzionali.

Nella pratica clinica, la maggior parte dei trattamenti per la psoriasi si basa sull'impiego di anticorpi monoclonali (mAb) o proteine di fusione ricombinanti di origine umana [2, 13].

I farmaci biologici sono costituiti da molecole di dimensioni notevolmente superiori rispetto a quelle dei farmaci convenzionali. Essi presentano target terapeutici altamente specifici e agiscono bloccando selettivamente specifiche citochine pro-infiammatorie sintetizzate dal sistema immunitario, interrompendo la cascata infiammatoria che sottende la patogenesi e la progressione della psoriasi [2, 4].

Anche questa classe di farmaci presenta limiti rilevanti, tra cui la soppressione selettiva del sistema immunitario. Tuttavia, la loro modalità di somministrazione farmacologica è associata a un certo grado di invasività, potendo risultare dolorosa per il paziente e, inoltre, richiede frequentemente la supervisione o l'intervento di personale sanitario qualificato. In aggiunta, rischi potenziali sul profilo di sicurezza farmacologica relativo ai farmaci biologici includono una maggior suscettibilità a infezioni severe e lo sviluppo di tumori cutanei non melanomatosi [4, 9].

Inoltre, la produzione di questi farmaci richiede tecnologie avanzate poiché sono generalmente derivati da cellule viventi o da linee cellulari geneticamente modificate. Tali processi produttivi sono complessi e comportano costi elevati [2].

Fototerapia

La psoriasi può essere gestita mediante l'impiego di radiazioni UV, attraverso un approccio terapeutico noto come fototerapia, documentata per la prima volta, come trattamento della psoriasi, nel 1925, quando Goeckerman introdusse un protocollo terapeutico combinato che prevedeva l'uso di raggi UV associati all'applicazione topica di catrame minerale [2, 4].

Le radiazioni UV coprono uno spettro di lunghezze d'onda compreso tra 100-400 nm, ma solo quelle comprese nella fascia tra 290-400 nm sono considerate terapeuticamente efficaci nel trattamento della psoriasi. Il meccanismo d'azione alla base della fototerapia consiste nell'induzione dell'apoptosi dei linfociti T attivi e dei cheratinociti iperproliferanti a livello epidermico, con conseguente riduzione della formazione della lesione psoriasica [2, 4].

Attualmente, questo tipo di terapia rappresenta un'opzione di seconda linea nei casi di psoriasi lieve-moderata, ma può essere considerata un trattamento di prima linea nelle forme moderate-severe, in particolare in soggetti che presentano controindicazioni ai farmaci sistemici o in contesti in cui i costi dei farmaci biologici risultano proibitivi.

Le principali modalità fototerapiche impiegate nella terapia clinica includono:

- UVB a banda stretta (NB-UVB) con lunghezza d'onda centrata a 311 nm;
- UVB a spettro largo (BB-UVB) 290-320 nm;

- Lampade o laser ad eccimeri a 308 nm;
- PUVA (psoralene più UVA) che utilizza lunghezze d'onda che vanno da 320 a 400 nm [4, 5].

Attraverso le lampade laser o ad eccimeri è consentita la somministrazione di dosi terapeutiche elevate in modo selettivo, preservando il tessuto cutaneo sano circostante. Evidenze cliniche hanno dimostrato che l'efficacia terapeutica della luce eccimerica a 308 nm risulta sovrapponibile al laser eccimerico, rendendo entrambe le modalità valide opzioni per la gestione della psoriasi a placche. Attualmente, la NB-UVB e la terapia con laser eccimerico rappresentano le opzioni fototerapiche di prima linea in tale contesto clinico [5]. La modalità nota come PUVA, invece, prevede l'impiego di un agente fotosensibilizzante, lo psoralene, mediante applicazioni topiche, tramite bagni o creme PUVA, oppure per via orale o parenterale. In tutti i casi, la somministrazione di psoralene è seguita dall'esposizione ai raggi UVA. La PUVA è indicata nel trattamento della fase stabile della psoriasi a placche. Studi comparativi hanno evidenziato che la PUVA e la fototerapia UVB presentano profili terapeutici e di tollerabilità sovrapponibili. Tra queste, la PUVA ha progressivamente perso rilevanza clinica a causa dell'aumentato rischio di carcinomi cutanei non melanoma attribuibili allo psoralene, noto come agente cancerogeno [2, 5].

Nonostante la sua efficacia in numerosi contesti clinici, la fototerapia presenta delle limitazioni che ne condizionano l'aderenza e l'efficacia terapeutica. In particolare, la necessità di frequenti sedute, solitamente 3-5 a settimana, presso strutture sanitarie specializzate, spesso protratte nel tempo, riduce l'aderenza terapeutica. Inoltre, la scarsa penetrazione cutanea dei fotosensibilizzanti topici, come ad esempio lo psoralene, contribuisce sia a determinare una variabilità della risposta clinica e una ridotta efficacia rispetto alla terapia sistemica, sia a determinare effetti collaterali, quali eritema, fotoinvecchiamento o un aumentato rischio di neoplasie cutanee maligne, inclusi i melanomi, in pazienti sottoposti a fototerapia per lunghi periodi [4, 9].

Altre vie di somministrazione

La somministrazione orale degli agenti antipsoriasici si è dimostrata generalmente più efficace rispetto all'applicazione topica, in quanto consente ai principi attivi di accedere alla circolazione sistemica e, di conseguenza, di esplicare l'azione terapeutica su tutte le sedi corporee coinvolte. Tra i principali principi attivi si annoverano la ciclosporina, il

metotrexato, l'acitretina e l'apremilast, molecole a basso PM caratterizzate da una buona biodisponibilità orale e da una marcata attività sistemica una volta assorbite.

Questo tipo di somministrazione, però, presenta limitazioni significative, tra cui l'effetto di primo passaggio epatico, che riduce la biodisponibilità sistemica, la bassa solubilità e la ridotta permeabilità delle molecole attive, che compromettono ulteriormente l'assorbimento intestinale. Inoltre, l'assunzione orale è associata a un rischio aumentato di epatotossicità e alla comparsa di effetti collaterali gastrointestinali.

Infine, la scarsa aderenza al regime terapeutico, particolarmente evidente nei pazienti anziani con compromissione cognitiva, limita l'efficacia clinica del trattamento [4, 21].

4. SISTEMI INNOVATIVI PER IL RILASCIO DI PRINCIPI ATTIVI

La nanotecnologia è un campo interdisciplinare che coinvolge la progettazione di materiali a livello nanometrico, generalmente al di sotto di 100 nm.

La nanotecnologia impiegata in ambito medico dà origine alla nanomedicina, la quale ha l'obiettivo di migliorare la diagnosi, il trattamento e la prevenzione delle patologie.

L'impiego di materiali e dispositivi su scala nanometrica, in campo biomedico, apre nuove prospettive per affrontare diverse problematiche cliniche, offrendo soluzioni altamente mirate e potenzialmente più efficaci rispetto agli approcci tradizionali, tra cui la possibilità di modulare la solubilità di farmaci idrofobici e di migliorare la stabilità chimico-fisica. Nella progettazione di un sistema di veicolazione del farmaco basato su NP, risulta cruciale la valutazione di specifici parametri fisico-chimici, quali il potenziale zeta, le dimensioni e la morfologia delle NP, nonché l'efficacia di incapsulamento del principio attivo e la sua velocità di permeazione attraverso le membrane biologiche.

In tale contesto, la nanotecnologia emerge come un'opzione terapeutica all'avanguardia e con un elevato potenziale per il trattamento di diverse patologie dermatologiche, tra cui la psoriasi [12].

In questo capitolo vengono illustrate le principali NP come vettori di principi attivi utilizzati nelle terapie della psoriasi.

4.1. NANOPARTICELLE

Rispetto ai sistemi convenzionali, l'impiego delle nanoparticelle ingegnerizzate per consentire il rilascio mirato del principio attivo direttamente nel sito patologico, ha l'obiettivo di ridurre al minimo gli effetti collaterali sistemici.

Numerose ricerche hanno evidenziato che tali sistemi presentano comportamenti distintivi nell'interazione con le barriere biologiche, in particolare con quella cutanea (costituita da cellule dell'epidermide, caratterizzate dalla presenza di giunzioni strette, fondamentali per il controllo della permeabilità e per il trasporto di farmaci) dove si è osservato che i lipidi, impiegati nello sviluppo di nanovettori colloidali lipidici, presentano caratteristiche strutturali analoghe a quelle dell'epidermide, in particolare allo strato corneo. Nella psoriasi le giunzioni risultano alterate, compromettendo l'integrità della barriera.

L'assorbimento cutaneo delle formulazioni topiche è influenzato da molteplici parametri, tra cui le dimensioni e la forma delle particelle, la carica superficiale, la presenza di agenti potenzianti la penetrazione e le condizioni fisiologiche dello strato corneo [9, 12].

Sono state ampiamente studiate diverse tipologie di NP per le applicazioni terapeutiche nel trattamento della psoriasi, alcune delle quali sono illustrate nella figura 6. Tra queste si annoverano i liposomi, gli etosomi, i niosomi, i transferosomi, le nanoparticelle lipidiche solide (SLN), i vettori lipidici nanostrutturati (NLC), le nanoemulsioni (NE), i dendrimeri, le micelle, gli idrogeli, i nanocristalli e le nanospugne. Queste NP hanno suscitato un crescente interesse per la loro capacità di migliorare la biodisponibilità dei farmaci e favorirne la penetrazione cutanea evidenziando risultati promettenti nella veicolazione mirata di agenti terapeutici per la psoriasi [24].

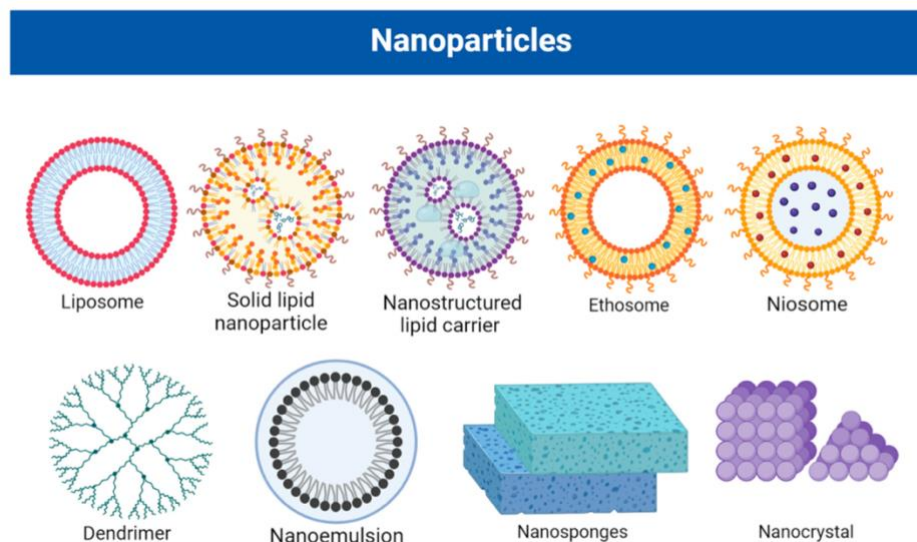


Figura 6: Nanoparticelle come sistemi di somministrazione farmacologica per la psoriasi [2]. Le dimensioni delle NP, comprese tra 10 e 1000 nm, rivestono un ruolo cruciale nella penetrazione cutanea, dimensioni superiori a 600 nm tendono a rimanere sulla superficie dello strato corneo, dimensioni inferiori a 300 nm possono penetrare parzialmente negli strati più profondi, infine, dimensioni pari o inferiori a 70 nm hanno mostrato una deposizione ottimale sia nello strato vitale dell'epidermide sia nel derma, suggerendo una maggiore efficacia nella somministrazione transcutanea del farmaco e un'elevata precisione nella veicolazione della molecola terapeutica nel sito d'azione, favorendo una maggiore ritenzione cutanea e aumentando l'efficacia terapeutica [9, 12, 14].

Le dimensioni contenute e la struttura solida a matrice lipofila dei nanovettori colloidali di natura lipidica sono caratteristiche che forniscono un ampio spazio di incapsulamento per composti con differenti proprietà chimico-fisiche e un controllo più preciso della cinetica di rilascio del principio attivo. Inoltre, le NP lipidiche presentano la capacità di veicolare simultaneamente più principi attivi, rendendo possibile l'impiego di terapie combinate volte a ottenere effetti sinergici, particolarmente utili nel trattamento di patologie cutanee complesse come la psoriasi.

Considerando il ruolo chiave svolto dai lipidi dello strato corneo, nel determinare la resistenza alla penetrazione cutanea, le NP lipidiche si configurano come sistemi particolarmente efficaci, in quanto oltre a garantire un'elevata biocompatibilità, possono migliorare la penetrazione cutanea attraverso diversi meccanismi, quali la penetrazione diretta del sistema caricato con il farmaco che viene veicolato negli strati più profondi, l'azione di potenziamento della penetrazione (grazie alla loro affinità con le membrane biologiche possono fluidificare la pelle), lo scambio diretto tra farmaco e SC, migliorando la diffusione del PA e la somministrazione attraverso vie accessorie della pelle (come i follicoli piliferi) [2, 12].

In generale, le NP sono in grado di aumentare la solubilità di farmaci poco solubili in ambiente acquoso, incrementandone la biodisponibilità, di veicolare un'ampia gamma di agenti terapeutici selettivamente verso specifici siti d'azione, di ridurre la dose terapeutica, di proteggere il principio attivo nei confronti di processi degradativi quali ossidazione, idrolisi o inattivazione enzimatica e di migliorare la stabilità del PA incapsulato con un rilascio controllato e prolungato [2, 12].

Liposomi

I liposomi sono nanostrutture lipidiche, di dimensioni comprese tra 50 e 150 nm, caratterizzate da una membrana a doppio strato fosfolipidico, all'interno dei quali possono essere incapsulati principi attivi, sia idrofili che lipofili. Rappresentano le nanoparticelle più comunemente utilizzate per la somministrazione topica mirata di numerosi principi attivi, grazie alle loro biocompatibilità e biodegradabilità [9, 12, 21].

Possono assumere differenti configurazioni morfologiche, tra cui vescicole unilamellari piccole (SUV), unilamellari grandi (LUV), multilamellari (MLV) e multivescicolari (MVV). Grazie alla presenza di molecole fosfolipiche o tensioattivi non ionici sulla loro superficie, essi sono in grado di interagire con i lipidi dello strato corneo, favorendo la diffusione

transdermica del farmaco. Ciò li rende particolarmente indicati per la somministrazione di agenti terapeutici mediante diverse vie, come quella topica e transcutanea. Tra i principali vantaggi associati all'impiego dei liposomi si annoverano il rilascio prolungato del principio attivo, la buona stabilità della formulazione, l'elevata biocompatibilità, nonché una veicolazione mirata [12, 21].

Tuttavia, alcune limitazioni sono un'emivita relativamente breve e una scarsa stabilità a temperatura ambiente, a causa della suscettibilità a fenomeni di perossidazione lipidica delle membrane fosfolipidiche. Queste condizioni ostacolano sia la produzione industriale, sia la conservazione prolungata in condizioni standard di stoccaggio [12, 20, 22].

Etosomi

Gli etosomi sono caratterizzati dalla presenza di un'alta concentrazione di etanolo (20-45%), che conferisce una maggiore permeabilità cutanea facilitando l'attraversamento degli strati epidermici. Questo effetto è attribuibile all'interazione dell'etanolo con i lipidi della barriera cutanea, che ne modifica l'organizzazione, favorendo la penetrazione del principio attivo incapsulato. L'etanolo presenta la capacità di interagire con la regione della testa polare delle molecole lipidiche favorendo un incremento della fluidità lipidica e della permeabilità della membrana cellulare. Le membrane delle vescicole a base di etanolo, in quanto elastiche, permettono alle vescicole flessibili di attraversare pori di dimensioni inferiori al loro diametro.

Rispetto ai liposomi offrono numerosi vantaggi, tra cui dimensioni delle particelle più contenute, stabilità colloidale superiore e maggiore capacità di carico del farmaco [9, 12].

Niosomi

Sono simili ai liposomi ma preparati a partire da tensioattivi non ionici e colesterolo, non richiedono particolari condizioni di conservazione. Questi sistemi veicolano sia farmaci idrofili che idrofobici [9, 12].

Transferosomi

I transferosomi sono nanovesicole colloidali lipidiche altamente deformabili, costituite da fosfolipidi e tensioattivi (quali Tween-80, Span-80, colato di sodio e glicirrinato dipotassico) che conferiscono la deformabilità caratteristica di questi sistemi. Questa

elasticità consente ai transferosomi di attraversare più efficacemente la barriera cutanea, facilitando la permeazione e il rilascio mirato dei principi attivi incapsulati [9].

Nanoparticelle lipidiche solide

Le SLN rappresentano la prima generazione di nanoparticelle colloidali a base lipidica. Si tratta di sistemi dispersi in fase acquosa, caratterizzati da una matrice solida costituita da lipidi biodegradabili, biocompatibili solidi a temperatura ambiente. La struttura a matrice lipidica solida delle SLN conferisce un elevato potenziale nell'incapsulamento di principi attivi sia lipofili che idrofili. Questi sistemi offrono numerosi vantaggi, tra cui un'elevata stabilità colloidale, dimensioni particellari ridotte, buona omogeneità, semplicità di preparazione e possibilità di produzione a livello industriale. Negli ultimi decenni, queste nanoparticelle si sono affermate come promettenti sistemi di veicolazione per applicazioni topiche, grazie alla loro elevata affinità con lo strato corneo e alla capacità di promuovere una maggiore ritenzione del farmaco nei diversi strati cutanei [9, 22].

Vettori lipidici nanostrutturati

Appartenenti alla seconda generazione di nanoparticelle lipidiche, i NLC sono costituiti da una miscela di lipidi solidi e liquidi fisiologicamente compatibili, tensioattivi e cotensioattivi. La loro struttura è progettata mediante l'incorporazione di una componente lipidica all'interno di una matrice di lipidi solidi, tale per cui ostacola la fuoriuscita del principio attivo con un maggior carico farmacologico (ovvero una quantità superiore di PA incorporato nel sistema). Progettati per ovviare alcune delle limitazioni riscontrate nelle SLN, quali la possibile migrazione del principio attivo dalla matrice lipidica, la ridotta capacità di incapsulamento del farmaco e il rischio di gelificazione durante la conservazione.

Grazie alle loro peculiari proprietà funzionali, tra cui idratazione della pelle, rafforzamento della barriera cutanea, incremento della biodisponibilità dei farmaci e rilascio mirato, questo tipo di nanoparticelle trovano ampia applicazione nei settori farmaceutico e cosmetico. Rispetto ad altri sistemi colloidali, i NLC offrono molteplici vantaggi, tra cui facilità di preparazione, elevata biocompatibilità, potenziale di modifica delle dimensioni particellari, maggiore stabilità chimico-fisica, ottimizzazione della capacità di incapsulamento e rilascio controllato del farmaco [9, 12].

Nanoemulsioni

Le NE sono sistemi colloidali liquidi costituiti da due fasi immiscibili, stabilizzate mediante l'impiego di tensioattivi, in cui la fase dispersa è presente sotto forma di goccioline con dimensioni nanometriche comprese tra 50 e 200 nm, otticamente trasparenti e fisicamente stabili [9, 12].

La loro formulazione prevede l'impiego di materiali biocompatibili e biodegradabili e consente un'elevata capacità di incapsulamento di principi attivi lipofili. La capacità di solubilizzazione delle NE risulta superiore rispetto a quella di formulazioni micellari convenzionali, mentre la loro cinetica di rilascio appare più efficiente rispetto alle emulsioni. Grazie alla struttura finemente dispersa delle goccioline, le NE trovano largo impiego nella somministrazione topica di farmaci, in quanto sono in grado di migliorare la penetrazione del principio attivo nei tessuti cutanei [2, 9].

Il termine nanoemulsione non deve essere confuso con il concetto di microemulsione. Le NE, infatti, si distinguono da queste ultime per caratteristiche strutturali specifiche e soprattutto per un'elevata capacità di mantenere la stabilità termodinamica nel tempo, pur condividendo con esse un intervallo simile di dimensioni delle goccioline disperse [2].

Dendrimeri

I dendrimeri sono macromolecole iper-ramificate caratterizzate da una struttura tridimensionale definita, in cui i gruppi funzionali terminali possono essere chimicamente modificati per legarsi ad altre molecole. La loro architettura comprende un nucleo centrale circondato da unità periferiche, con un diametro molecolare che aumenta proporzionalmente alla loro generazione, ciò conferisce una conformazione sferica.

Tra i principali tipi di dendrimeri impiegati figurano i poliamidoammina (PAMAM) e i polipropilenimmina (PPI), ciascuno dei quali richiede specifici protocolli di sintesi.

L'incapsulamento di principi attivi all'interno di questi sistemi è volto a migliorare la penetrazione cutanea e a potenziare l'efficacia terapeutica [12].

Micelle polimeriche

Le micelle polimeriche rappresentano nanovettori autoassemblanti con dimensioni comprese tra 5 e 100 nm, ottenuti a partire da molecole anfifiliche. La loro formazione avviene quando la concentrazione degli anfifili supera la concentrazione micellare critica (CMC), determinando la configurazione strutturale nota come "core-corona". In questa

struttura, il nucleo idrofobico consente l'incapsulamento di composti lipofili, mentre la corona idrofila esterna svolge una funzione protettiva, impedendo il riconoscimento da parte del sistema immunitario (opsonizzazione) e prolungando il tempo di circolazione sistemica del farmaco.

Le micelle polimeriche offrono numerosi vantaggi in ambito farmaceutico, tra cui il miglioramento della biodisponibilità, l'elevata capacità di carico del principio attivo, la protezione dalla degradazione enzimatica e la riduzione degli effetti collaterali sistemici. Alla luce di tali proprietà, esse rappresentano una strategia promettente per la somministrazione mirata e controllata di composti terapeutici [2].

Idrogeli

I geli polimerici ad alto PM ottenuti mediante reticolazione polimerica, noti come idrogeli, rappresentano sistemi in grado di aumentare la distribuzione del farmaco sulla superficie cutanea. Pertanto, le formulazioni a base di idrogeli costituiscono un approccio promettente nel trattamento topico della psoriasi [5].

Nanospugne

Le nanospugne rappresentano una classe di polimeri iper-reticolati a base di ciclodestrina, in grado di formare reti tridimensionali nanostrutturate mediante la complessazione tra ciclodestrina e agenti reticolanti, quali il carbonil diimidazolo. La loro struttura cristallina consente l'organizzazione di più catene polimeriche in microdomini (strutture idonee all'inclusione di principi attivi con caratteristiche eterogenee). Grazie alla presenza di cavità idrofobe interne e di porzioni idrofile esterne, le nanospugne sono sistemi in grado di incorporare sia molecole idrofile che idrofobe. Tali proprietà rendono questi sistemi particolarmente efficaci nel migliorare la stabilità di farmaci scarsamente idrosolubili e nel garantire un rilascio prolungato e controllato del principio attivo [12].

Nanocristalli

I nanocristalli sono sistemi promettenti e versatili per ottimizzare la somministrazione locale di principi attivi poco solubili. Questo effetto è consentito dal miglioramento dell'adesione cutanea, dall'aumento dei gradienti di concentrazione e dall'accumulo preferenziale nei follicoli piliferi [12].

4.2. MICROAGHI

I microaghi rappresentano un'importante innovazione nel campo dei sistemi di somministrazione transdermica di principi attivi (TDDS), segnando un'evoluzione significativa nelle strategie terapeutiche. Questi sistemi, costituiti da microaghi con lunghezze comprese tra alcune decine e diverse migliaia di micrometri, sono progettati per superare efficacemente la barriera dello strato corneo, consentendo la somministrazione mirata e diretta dei principi attivi in modo minimamente invasivo. Strutturato analogamente a un cerotto, il sistema è caratterizzato da microproiezioni orientate perpendicolarmente alla superficie, configurandosi come un'interfaccia ibrida tra i cerotti transdermici convenzionali e gli aghi ipodermici. In virtù della loro capacità di superare efficacemente la barriera cutanea favoriscono la veicolazione di molecole di diverse dimensioni; nel derma l'ampia rete vascolare ne consente l'assorbimento sistemico, oppure vengono trattenute localmente nei micropori per un effetto terapeutico locale. Oltre a potenziare l'efficacia terapeutica e a minimizzare gli effetti collaterali sistemici, i microaghi modulano processi biologici, quali la neovascolarizzazione e il rimodellamento del collagene [4, 21, 23].

I MN vengono progettati tramite l'utilizzo di diversi materiali. I MN solidi e quelli cavi vengono realizzati con polimeri, metalli e silicio; quelli dissolvibili vengono progettati tramite l'utilizzo di polimeri biocompatibili e biodegradabili, tra cui il destrano, l'acido ialuronico, il polivinilpirrolidone (PVP) e l'alcol polivinilico (PVA), in grado di garantire sia la sicurezza d'uso che la funzionalità del sistema; infine, i MN che formano idrogeli vengono realizzati a partire da idrogeli reticolati come gelatina metacrilata (GelMA), acido ialuronico metacrilato (HAMA) e PVA-destrano, utilizzando tecniche di precisione quale microstampaggio e stampa 3D [23].

Sebbene i microaghi compromettano fisicamente l'integrità della barriera cutanea, per facilitare il rilascio dei farmaci, il dolore correlato alla loro applicazione risulta generalmente trascurabile; poiché i microaghi raramente raggiungono lo strato dermico superficiale, zona in cui sono localizzati i recettori del dolore [4].

Nonostante i numerosi vantaggi di questi sistemi, resta, comunque, la necessità di approfondire ulteriormente le applicazioni nel trattamento delle malattie cutanee, come, ad esempio, la psoriasi.

In linea generale, i microaghi si classificano in cinque categorie principali, solidi, cavi, rivestiti, dissolvibili e che formano idrogeli, in base al meccanismo di somministrazione transcutanea, come riportato nella figura 7 [23].

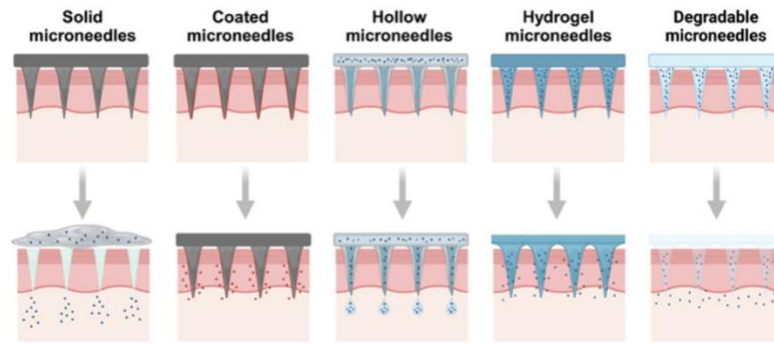


Figura 7: Rappresentazione schematica delle categorie di microaghi [23].

Numerose evidenze in letteratura supportano la capacità dei microaghi di veicolare un'ampia gamma di principi attivi, sia a basso che ad alto PM, con un rilascio mirato nello strato dermico per un effetto locale, oppure oltre il derma per ottenere un effetto sistemico, sia immediato che prolungato [4].

Inoltre, l'impiego dei microaghi potrebbe superare molte delle limitazioni associate alle terapie topiche e sistemiche tradizionali per la psoriasi, quali la consistenza untuosa delle formulazioni topiche, la limitata permeazione cutanea dei principi attivi, la scarsa adesione cutanea delle formulazioni, soprattutto in aree soggette a sfregamento con indumenti, l'assenza di meccanismi di rilascio controllato e prolungato (su scala di giorni o settimane), l'effetto di primo passaggio epatico, la potenziale epatotossicità, l'insorgenza di disturbi gastrointestinali, il rischio di dimenticanza dell'assunzione nelle terapie orali, le reazioni locali al sito di iniezione, la predisposizione ad infezioni cutanee da tinea o herpes simplex, la presenza di dolore o paura degli aghi, la necessità di un operatore sanitario qualificato per la somministrazione e la conseguente scarsa aderenza alla terapia da parte del paziente [4].

Microaghi solidi

Il meccanismo dei MN solidi consiste nel perforare lo strato corneo creando microcanali temporanei, i quali facilitano successivamente il rilascio diretto di principi attivi nei tessuti sottostanti. Nonostante i numerosi vantaggi dei microaghi, l'impiego terapeutico di quelli solidi comporta alcune criticità, principalmente il rischio di infezione dato che questi sistemi non sono generalmente monouso e in seguito all'utilizzo è necessario sottoporli a procedure di sterilizzazione. Inoltre, la formazione di microcanali cutanei potrebbe attivare una risposta infiammatoria locale [4, 23].

Microaghi cavi

I MN cavi presentano più aperture e sono collegate ad una siringa (analogamente a una tradizionale siringa con ago ipodermico) tramite la quale viene somministrata la soluzione farmacologica per via transcutanea [4].

Una delle principali limitazioni dei microaghi cavi è l'impiego di tecniche di fabbricazione avanzate caratterizzate da un elevato grado di precisione, necessario per garantire sia la sicurezza che l'efficacia del sistema sull'uomo. Inoltre, la complessità e i costi associati a questi processi rappresentano un limite all'impiego su larga scala [23].

Microaghi rivestiti

Nei MN rivestiti i principi attivi vengono depositati come un sottile strato sulla superficie degli aghi. Si basano sul principio "punta ed erode", la loro superficie rilascia il principio attivo per dissoluzione nel fluido interstiziale, assicurando un rilascio rapido ed efficiente del farmaco, data l'applicazione diretta del principio attivo sulla superficie dell'ago.

Di contro, l'utilizzo dei microaghi rivestiti presenta alcune limitazioni, tra queste la capacità di carico del farmaco risulta limitata a causa dello spessore ridotto dello strato applicato che potrebbe rappresentare un ostacolo nel caso in cui siano necessarie dosi elevate [4, 23].

Microaghi dissolvibili

I MN dissolvibili si dissolvono completamente a contatto con il fluido interstiziale della cute, consentendo una somministrazione indolore e un rilascio localizzato e preciso del principio attivo nel sito di interesse terapeutico [4].

Microaghi che formano idrogeli

I MN che formano idrogeli, una volta inseriti nella cute, assorbono il fluido interstiziale e si rigonfiano, consentendo il rilascio del farmaco. Al termine della somministrazione, possono essere facilmente rimossi senza lasciare residui sulla pelle [1].

Anche questi sistemi presentano delle criticità; le principali includono il potenziale rischio di tossicità derivante dai reticolati chimici e la bassa resistenza meccanica intrinseca degli idrogeli, che può comprometterne l'efficacia e la sicurezza, ma grazie alle loro proprietà uniche, all'elevata versatilità e alla precisione ingegneristica, rappresentano una soluzione innovativa e promettente per la somministrazione di farmaci o il monitoraggio diagnostico,

contribuendo al progresso della medicina personalizzata e all'ottimizzazione della cura del paziente [23].

Per superare gli ostacoli che riguardano la diagnosi delle malattie, tra cui il prelievo ematico mediante ago, che presenta diverse limitazioni, tra cui il possibile disagio per il paziente e la necessità di personale sanitario qualificato, i ricercatori hanno proposto un'alternativa promettente tramite l'impiego di microaghi. Il fluido interstiziale cutaneo (ISF) può essere estratto in modo minimamente invasivo e indolore tramite microaghi in autonomia.

Numerose evidenze scientifiche indicano che l'ISF contiene biomarcatori molecolari rilasciati da cellule sane o patologiche e nel contesto della psoriasi sono stati individuati nei microRNA (miRNA) dei potenziali biomarcatori diagnostici. In particolare, nell'ISF delle lesioni psoriasiche sono stati rilevati circa 250 miRNA differenzialmente espressi.

A partire da questa scoperta, Qiao e colleghi hanno sviluppato un innovativo sistema diagnostico, basato su microaghi composti da ossido di grafene (GO) e GelMA, indolore, automatizzato, personalizzato, semplice, rapido e minimamente invasivo rispetto a tecniche come le biopsie cutanee e i prelievi ematici, progettato con l'obiettivo di valutare l'insorgenza della malattia [4].

Nella ricerca preclinica per lo studio della psoriasi, il modello murino indotto da imiquimod (IMQ), un immunomodulatore topico, è quello comunemente impiegato, grazie alla sua semplicità, praticità d'uso e sostenibilità economica. Sia sotto il profilo fenotipico epidermico che da un punto di vista istopatologico. Tale modello è in grado di indurre, nei topi, una dermatite che riproduce, in maniera accurata, le caratteristiche delle placche psoriasiche umane [20].

4.3. INCAPSULAMENTO DI FARMACI CONVENZIONALI

Recenti studi hanno evidenziato come l'incapsulamento di farmaci tradizionali all'interno di nanoparticelle possa determinare un miglioramento significativo della loro biodisponibilità e migliorare significativamente il trattamento della psoriasi.

Vengono di seguito illustrate le classi di farmaci e i principali farmaci utilizzati nei vari nanovettori [17].

IMMUNOMODULATORI

Immunomodulatori	Sistemi innovativi
Metotrexato	NLC, SLN, transferosmoni, etosomi, nanoemulsioni, liposomi, microaghi, nanoparticelle polimeriche
Ciclosporina A	SLN, NLC, liposomi

Tabella 2: Immunomodulatori somministrati tramite sistemi innovativi.

Metotrexato

Il MTX è un farmaco convenzionale utilizzato tramite la somministrazione sistemica. A causa della sua scarsa solubilità in acqua, la formulazione topica risulta limitata da una ridotta capacità di penetrazione cutanea proprio laddove l'azione terapeutica è maggiormente richiesta. La somministrazione topica del farmaco rappresenta una strategia utile per ottenere concentrazioni elevate del principio attivo direttamente nel sito della lesione psoriasica, limitando al contempo l'esposizione sistemica e la relativa tossicità.

Sono state esplorate diverse strategie volte a migliorare la biodisponibilità locale del MTX. Tra queste, l'impiego di NLC si è rivelato particolarmente efficace nel facilitare il raggiungimento di concentrazioni terapeutiche del farmaco direttamente nel sito della lesione [22].

È stato sviluppato, da parte di Avasatthi et al., un nanogelo costituito da un NLC contenente metotrexato (MTX-NLC) in grado di prolungare il rilascio del principio attivo e di ridurre in modo significativo il punteggio PASI (Indice dell'area e della severità della psoriasi) in un modello murino di psoriasi indotta da IMQ [17].

Grazie alle proprietà favorevoli delle SLN in termini di stabilità e capacità di veicolare farmaci lipofili, Maiti et al. hanno valutato l'efficacia di nanoparticelle lipidiche solide caricate con MTX (SLN-MTX) in diversi modelli sperimentali. L'efficacia della formulazione SLN-MTX è stata confrontata con quella del MTX in forma libera e con preparazioni commerciali di MTX. I risultati hanno evidenziato un rilascio controllato e graduale del farmaco, con una permeazione cutanea completa pari circa all'80%. Inoltre, la formulazione ha dimostrato una soppressione dose-dipendente della proliferazione dei cheratinociti. Questi dati suggeriscono che l'incorporazione del MTX in SLN rappresenta una strategia promettente per il miglioramento della somministrazione topica nel trattamento della psoriasi [12].

In uno studio recente è stata sviluppata una formulazione di SLN caricate con MTX (SLN-MTX) mediante la tecnica di diffusione del solvente; la nanoformulazione ha determinato una penetrazione cutanea notevolmente superiore di MTX rispetto alla formulazione topica contenente il farmaco libero [12].

Studi in vivo, condotti su un modello murino di psoriasi indotta da IMQ, in topi BALB/c, hanno dimostrato un miglioramento della risposta terapeutica associato a una riduzione degli effetti collaterali locali, grazie all'impiego della formulazione SLN-MTX [12, 22].

Agrawal et al. hanno ideato un gelo contenente MTX veicolato in SLN, valutato attraverso test in vitro e in vivo per il trattamento della psoriasi. I risultati hanno evidenziato un elevato accumulo del farmaco a livello cutaneo, in particolare negli strati in cui è maggiormente richiesta l'azione terapeutica. Al contempo, non è stata osservata una distribuzione sistemica del farmaco, suggerendo una ridotta esposizione agli organi interni e, di conseguenza, una minor tossicità sistemica. Sulla base di queste evidenze, presso un'università in India, è stato cercato di valutare una nuova formulazione di MTX veicolato tramite SLN, ottenuta mediante la tecnica della microemulsione olio in acqua. La procedura di preparazione ha previsto, in una fase iniziale, la fusione del solido mediante riscaldamento al di sopra del suo punto di fusione, seguita dall'aggiunta graduale del MTX, sotto agitazione continua, fino al completo ottenimento di una massa lipidica fusa omogenea. Nello specifico, il MTX è stato fuso insieme a monostearato di glicerile, lecitina d'uovo e co-tensioattivi (Tween 80). La microemulsione calda ottenuta è stata poi versata, goccia a goccia, in acqua ghiacciata, con un rapporto fase acquosa/microemulsione pari a 10:1 [22].

Tramite studi di permeabilità è stato evidenziato che la formulazione a base di MTX-SLN raggiunge una permeazione cutanea quasi completa (pari circa all'80%), permettendo un rilascio prolungato di MTX. Sono stati effettuati test di permeabilità cutanea su cute di ratto i quali, grazie alla somiglianza strutturale e funzionale della cute del ratto con quella umana, costituiscono un modello preclinico ampiamente utilizzato [22].

Bahramizad et al. hanno sviluppato transferosomi contenenti MTX. L'attività terapeutica è stata valutata su un modello murino di psoriasi indotta da IMQ in topi BALB/c. I transferosomi hanno mostrato un profilo di rilascio lento e prolungato del farmaco attraverso la pelle dei topi, indicativo di un potenziale miglioramento della somministrazione topica del MTX [9].

Chandra et al. hanno progettato geli etosomiali contenenti MTX per la somministrazione topica. Rispetto alla somministrazione del MTX in forma libera, la formulazione etosomiale

ha evidenziato una maggiore permeazione cutanea e un rilascio in vitro superiore. Inoltre, è stata osservata una ritenzione cutanea del principio attivo più elevata rispetto alla forma libera. Dal punto di vista terapeutico, il gelo etosomiale ha mostrato un'efficacia significativamente superiore nel modello murino BALB/c con psoriasi indotta da IMQ [9]. Uno studio si è focalizzato sullo sviluppo di un gelo di NE contenente metotrexato e olio d'oliva, finalizzato a migliorare la somministrazione topica di MTX. La cinetica di rilascio ha evidenziato che a pH 5,5 circa il 73% del metotrexato è stato rilasciato entro 20 ore.

L'impiego di Tween 80 e PEG 400 ha contribuito in modo significativo ad incrementare la permeabilità cutanea e la ritenzione del principio attivo [12].

È stato evidenziato come, una formulazione liposomiale caricata con MTX e successivamente modificata in superficie con acido ialuronico, progettata per la somministrazione transdermica mediante l'impiego di MN, rappresenti una strategia promettente per potenziare l'efficacia terapeutica e migliorare la penetrazione cutanea.

Tra i fosfolipidi maggiormente impiegati nella formulazione di liposomi, vi sono la fosfatidilcolina di soia idrogenata (HSPC) e la fosfatidiletanolamina (PE), grazie alle loro proprietà biocompatibili e strutturali. In particolare, la PE, contenendo gruppi amminici liberi, consente l'instaurarsi di legami ammidici con gruppi carbossilici presenti sull'acido ialuronico [21].

Per quanto concerne, invece, l'utilizzo di microaghi, negli ultimi anni diverse ricerche hanno esplorato l'impiego combinato di MTX e microaghi nel trattamento della psoriasi. I microaghi solubili a base di acido ialuronico caricati con MTX hanno dimostrato un'efficacia terapeutica superiore rispetto alla somministrazione orale del farmaco, grazie alla somministrazione locale mirata [21].

I liposomi funzionalizzati con acido ialuronico e caricati con MTX (HA-MTX-Lipo) si presentano come vescicole monolamellari di grandi dimensioni, uniformemente disperse, prive di evidenti fenomeni di aggregazione o coalescenza. La modifica con acido ialuronico comporta un incremento delle dimensioni delle particelle liposomiali, attribuibile alle caratteristiche strutturali dell'acido ialuronico stesso. Tramite i gruppi ossidrilici e carbossilici, l'acido ialuronico è in grado di formare legami idrogeno inter- e intramolecolari che, in soluzione acquosa, assume una struttura tridimensionale. Quest'ultima gli conferisce capacità idratanti e volumizzanti. La formulazione HA-MTX-Lipo è stata progettata per sfruttare l'aumentata permeabilità cutanea tramite i microaghi, preservando al contempo le proprietà funzionali dei liposomi. Studi in vitro e in vivo hanno confermato che tale

formulazione è in grado di esplicare un'azione terapeutica antinfiammatoria, riducendo la proliferazione delle citochine pro-infiammatorie e limitando la proliferazione delle cellule epidermiche. Tale sistema, infine, contribuisce all'inibizione della progressione della psoriasi [21].

Considerata la natura cronica della psoriasi, il gruppo di ricerca di Du et al. ha sviluppato dei microaghi costituiti da un gelo reticolato sensibile alle specie ROS. Il sistema incorpora epigallocatechina-3-gallato (EGCG) e MTX come principi attivi. La cute dei pazienti affetti da psoriasi presenta livelli di ROS significativamente elevati e una volta applicato il sistema sulla cute questo consente un rilascio rapido del MTX, garantendo un'azione farmacologica tempestiva; successivamente, il gelo reticolato rilascia EGCG, noto per le sue proprietà antiossidanti e antinfiammatorie [23].

Inoltre, lo stesso gruppo di ricerca ha anche progettato, per la prima volta, microaghi a base di acido ialuronico caricate con MTX, finalizzate al rilascio mirato del principio attivo per il trattamento della psoriasi. Nei modelli murini con dermatite simil-psoriasica indotta da IMQ la somministrazione di MTX tramite microaghi ha determinato una riduzione significativa dello spessore delle placche, rispetto alla somministrazione orale dello stesso farmaco ad una dose doppia, in quanto la maggior parte del farmaco rimane concentrato nel sito d'azione limitando l'ingresso immediato nella circolazione sistemica. Ciononostante, l'elevata lipofilia del farmaco ne può determinare una rapida eliminazione dal sito bersaglio compromettendo l'efficacia terapeutica. Per ovviare a tale limite, Tekko et al. hanno recentemente sviluppato microaghi dissolvibili a rilascio prolungato incorporati con nanocristalli di MTX (MTX-NC), realizzati utilizzando PVP e PVA, al fine di favorire una maggiore ritenzione del farmaco all'interno degli strati dermici. Successivamente, i MTX-NC sono stati uniformemente dispersi in matrici di microaghi dissolvibili a base di PVP e PVA. Nei test condotti su modelli animali, le MTX-NC-PVP/PVA-MN hanno mostrato una penetrazione efficace e un accumulo intradermico pari al 25% della dose somministrata; dopo 24 ore la quantità di MTX residua nella pelle risultava significativamente più elevata rispetto alla somministrazione orale. Questi risultati evidenziano come questi sistemi rappresentino una strategia promettente per una somministrazione topica prolungata del farmaco nel trattamento della psoriasi [4].

La figura 8 riporta le differenze delle lesioni cutanee nei diversi modelli murini trattate con MTX somministrato tramite sistemi innovativi a confronto con la cute normale e il modello di psoriasi.

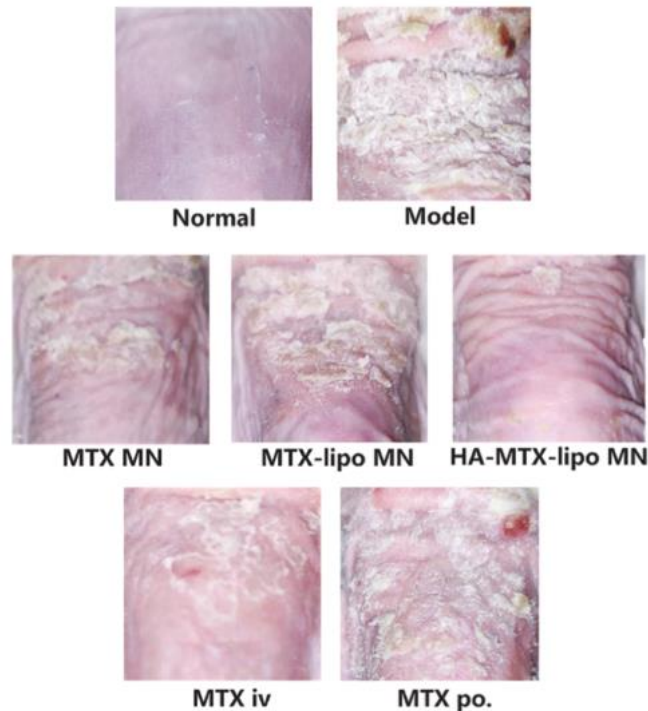


Figura 8: Dettagli ingranditi delle lesioni cutanee nei diversi modelli murini [21].

Lapteva et al., al fine di ridurre la tossicità sistemica, hanno sviluppato delle formulazioni a base di micelle polimeriche costituite da metossi-poli(etilenglicole) di polilattide sostituito con esile (mPEG-dihexPLA), all'interno delle quali è stata incapsulata la ciclosporina A (CsA). Questa strategia consente un incremento della solubilità acquosa della CsA di circa 518 volte, con conseguente potenziamento dell'efficacia terapeutica e una riduzione degli effetti collaterali associati [2, 17].

Asad et al. hanno realizzato un idrogel a base di chitosano contenente nanoparticelle polimeriche caricate con MTX. L'epidermide ha trattenuto quasi l'82 % del farmaco. Lo studio ha mostrato una riduzione significativa del punteggio PASI, indicativa di un netto miglioramento delle condizioni cutanee nei topi trattati. Inoltre, l'idrogel ha causato un'insorgenza minima di ipercheratosi e paracheratosi, mentre gli esami istopatologici hanno evidenziato processi di guarigione cutanea [12].

Ciclosporina

Trombino et al. hanno utilizzato le SLN come sistemi veicolanti la CsA, sfruttando le proprietà lipofile e occlusive per favorire la penetrazione cutanea del farmaco. I test in vitro sul profilo di rilascio hanno evidenziato una distribuzione mirata della CsA negli strati cutanei con assorbimento transdermico limitato [12].

Tramite la tecnica dell'omogeneizzazione a caldo, sono state realizzate con successo SLN e NLC contenenti CsA. Gli studi *ex vivo* condotti sulla somministrazione cutanea hanno evidenziato che tali sistemi colloidali erano in grado di aumentare significativamente la biodisponibilità topica del peptide. Inoltre, le analisi di citotossicità condotte su cheratinociti umani hanno dimostrato che le SLN presentavano una minore tossicità cellulare rispetto alle NLC. Quindi, in base a tali risultati, le SLN si sono confermate come sistema di rilascio preferenziale per l'applicazione topica mirata a livello cutaneo [12].

Walunj et al. hanno progettato e studiato un gelo topico a base di liposomi composti da colesterolo e 1,2-dioleil-3-trimetilammoniopropano (DOTAP) contenente CsA. Il gelo liposomiale formulato mostrava un comportamento reologico caratterizzato da una riduzione della viscosità sotto sforzo che favorisce la stendibilità e l'applicazione cutanea. Somministrato per via topica, in un modello murino di psoriasi a placche indotta da IMQ, ha determinato una marcata riduzione dei sintomi psoriasici, accompagnata da una significativa diminuzione dei livelli di citochine proinfiammatorie correlate alla patologia, quali TNF- α , IL-17 e IL-22 [12, 17].

CORTICOSTEROIDI

Corticosteroidi	Sistemi innovativi
Betametasone	Liposomi, transferosomi, idrogelo
Triamcinolone	Liposomi, microaghi dissolvibili
Fluocinolone	Transferosomi
Fluticasone	Nanoemulsioni
Desametasone	Microaghi
Budesonide	Microaghi in gelo

Tabella 3: Corticosteroidi in sistemi innovativi.

Betametasone

L'impiego del betametasone presenta diverse criticità riconducibili alla sua limitata stabilità, alla scarsa permeazione attraverso la barriera cutanea e al rischio di effetti collaterali sistemici. In risposta a tali limitazioni, è stata progettata una formulazione in gelo liposomiale con l'obiettivo di migliorare l'efficacia terapeutica del farmaco. A differenza della somministrazione del principio attivo in forma libera, la formulazione liposomiale ha

evidenziato un miglioramento significativo sia nella ritenzione locale che nella permeazione cutanea [12].

El-Gizaway et al. hanno progettato un gelo di transferosomi contenente betametasone dipropionato con l'obiettivo di rilasciare il farmaco negli strati più profondi della cute per il trattamento della psoriasi a placche. La formulazione ha evidenziato un'efficacia e una tollerabilità superiori rispetto alla crema tradizionale [9].

È stato oggetto di studio un idrogelo contenente betametasone dipropionato. La ridotta efficacia del betametasone dipropionato somministrato per via topica è attribuibile alla sua limitata permeabilità cutanea. Sebbene il betametasone sia disponibile in diverse formulazioni, quali creme, unguenti e lozioni, nessuna di queste ha mostrato un aumento significativo della permeazione del farmaco. Al contrario, la formulazione sotto forma di idrogelo ha consentito un miglioramento della permeabilità del principio attivo, anche in assenza di potenziatori di permeazione [5].

Triamcinolone

In uno studio comparativo è stata valutata la ritenzione cutanea del triamcinolone acetinoido a livello di epidermide e di derma utilizzando liposomi in forma di lozione e geli, confrontando i sistemi liposomiali con le formulazioni convenzionali contenenti il farmaco libero. I risultati ottenuti hanno evidenziato che il gelo liposomiale garantisce una ritenzione del principio attivo cinque volte superiore nell'epidermide e tre volte superiore nel derma rispetto alle formulazioni tradizionali [12].

Un ulteriore studio sul triamcinolone acetinoido si è basato sullo sviluppo e sulla caratterizzazione di liposomi multilamellari, ottenuti mediante diverse combinazioni di L- α -fosfatidilcolina e il principio attivo, con un'attenzione particolare alle condizioni di conservazione. L'obiettivo principale dello studio era la valutazione dell'efficienza di incapsulamento e della perdita del farmaco nel tempo.

È stato dimostrato che la conservazione a basse temperature (4-6 °C) contribuiva a migliorare la stabilità delle formulazioni, limitando la diffusione precoce del principio attivo attraverso la membrana liposomiale rispetto alla conservazione a temperatura ambiente. In alcune formulazioni l'inserimento di colesterolo ha ulteriormente incrementato la stabilità, sia a temperatura refrigerata che ambiente; tuttavia, tale modifica ha determinato una riduzione dell'efficienza di incapsulamento rispetto alle formulazioni prive di colesterolo.

Al fine di ottimizzare la stabilità complessiva e ottenere dimensioni vescicolari adeguate, nonché una maggiore efficienza di incapsulamento, sono stati introdotti antiossidanti e/o conservanti nelle formulazioni [12].

Per la prima volta, Yew e colleghi hanno condotto uno studio clinico randomizzato e controllato per valutare l'efficacia di microaghi dissolvibili a base di acido ialuronico caricate con triamcinolone nel trattamento della psoriasi ungueale. Lo studio, dalla durata di quattro mesi, ha coinvolto 25 soggetti con psoriasi ungueale bilaterale (coinvolge entrambe le mani o entrambi i piedi), questi hanno ricevuto microaghi caricati con triamcinolone con una posologia di 0,5 mg due volte a settimana (in base a quanto riportato in letteratura sul triamcinolone).

Un altro gruppo di pazienti, trattato con il gelo topico commerciale Daivobet®, ha evidenziato un miglioramento clinico significativo entro due mesi, mentre il gruppo trattato con microaghi ha raggiunto un miglioramento superiore dopo quattro mesi.

Gli autori hanno concluso che i microaghi dissolventi caricati con il tiamcinolone, rispetto al Daivobet®, sono altrettanto efficaci quanto il gelo commerciale. Tuttavia, è stato evidenziato che un confronto più preciso sarebbe stato possibile utilizzando lo stesso principio attivo in entrambi i gruppi, sia quello sperimentale (microaghi) che quello di controllo (gelo) [4].

Fluocinolone

Dhavale et al. hanno realizzato transferosomi contenenti fluocinolone acetinoide ottenendo un flusso di penetrazione cutanea di circa 12 volte superiore rispetto alla sospensione di fluocinolone acetinoide, accompagnato da una maggiore internalizzazione cellulare e una attività citotossica contro le cellule psoriasiche HaCat (cheratinociti epidermici umani) [9].

Fluticasone

Jain et al. hanno studiato una NE in gelo come sistema di veicolazione per il propionato di fluticasone attraverso la barriera cutanea. La formulazione combinata, costituita da propionato di fluticasone in gelo arricchito con olio di babchi (noto anche come olio di bakuchiol), che esplica un'azione antinfiammatoria, e gelo di aloe vera, che esplica un'azione calmante, ha mostrato un effetto sinergico. Un miglioramento significativo della permeabilità cutanea è stato evidenziato dall'analisi ex vivo, con un incremento di circa quattro volte della ritenzione del principio attivo negli strati cutanei più profondi; inoltre, i

test in vivo hanno ulteriormente confermato una maggiore efficacia antipsoriasica del gelo nanoemulsionato rispetto alla formulazione commerciale (Flutivate®) [12].

Desametasone

Molti studi sono stati condotti sui MN; in particolare è stato progettato un innovativo sistema di microaghi elettro-reattivi, sensibili a stimoli elettrici, per un rilascio controllato di desametasone (DEX).

La figura 9 riporta la rappresentazione schematica della somministrazione del DEX attraverso microaghi.

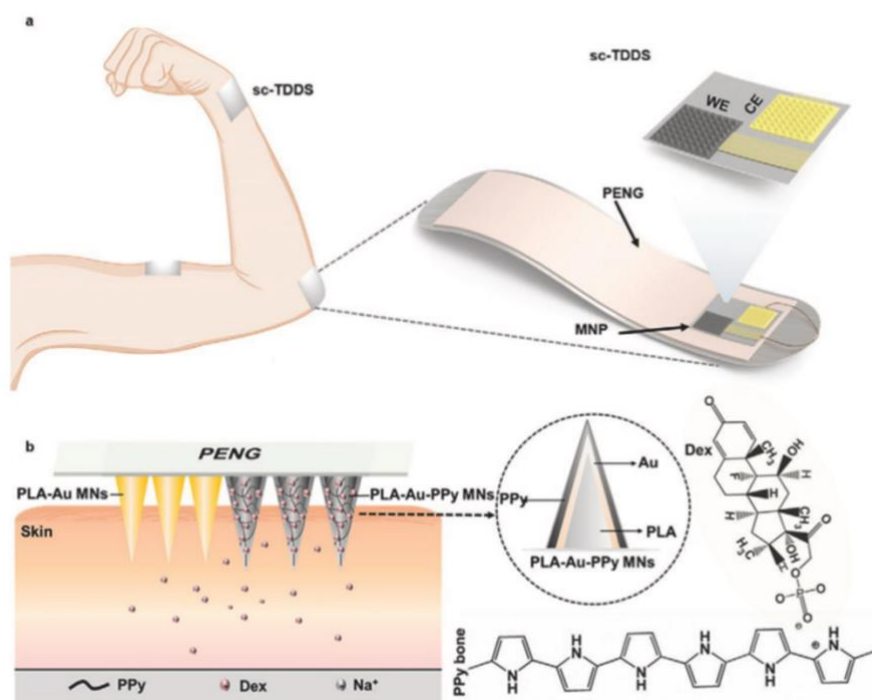


Figura 9: Rappresentazione del sistema TDDS con desametasone in MN [4].

Il sistema si basa sull'impiego di polipirrolo (PPy), un polimero conduttivo, che consente il rilascio di farmaci caricati indipendentemente dalla loro carica elettrica. Gli autori hanno sviluppato un dispositivo transdermico per il rilascio controllato autoalimentato integrato con un nanogeneratore piezoelettrico (PENG) capace di convertire energia biomeccanica (derivante da movimenti corporei, come la flessione articolare o il battito delle mani) in energia elettrica, la quale innesca il rilascio del principio attivo dal sistema. Il sistema così progettato ha dimostrato la capacità di rilasciare 8,5 ng di DEX nel tessuto sottocutaneo per ogni attivazione elettrica. Nei modelli murini, con dermatite psoriasica indotta, il trattamento con microaghi elettro-reattivi ha prodotto una completa risoluzione delle lesioni cutanee in

soli 5 giorni, un risultato significativamente superiore rispetto alla terapia topica convenzionale con DEX [4].

Budesonide

Wang et al. hanno progettato un cerotto di microaghi basato su un idrogel ionico contenente budesonide, caratterizzato da una struttura che favorisce la generazione di una carica elettrica a contatto con la cute, facilitando il rilascio controllato del farmaco e contribuendo alla riduzione della fibrosi cutanea. Un aspetto innovativo di questo sistema risiede nella sua colorazione strutturale vivida, derivante dalla configurazione interna del materiale, che permette il monitoraggio visivo in tempo reale del rilascio del principio attivo [23].

RETINOIDI

Retinoidi	Sistema innovativo
Bexarotene	Liposomi
Tretinoina	LNC
Acitretina	Etosomi, NLC
Isotretinoina	Dendrimeri
Tazarotene	Microemulsione

Tabella 4: Retinoidi in sistemi innovativi.

Bexarotene

Il bexarotene, un agonista selettivo dei recettori retinoidi X (RXR), è stato approvato inizialmente nel 1999 per il trattamento di patologie neoplastiche. Successivamente, diversi studi hanno evidenziato l'efficacia nel trattamento della psoriasi. Tuttavia, la bassa solubilità in acqua e il valore elevato del coefficiente di ripartizione, $\log P$, costituiscono fattori limitanti per una somministrazione topica efficace [12].

Per superare queste limitazioni, Saka et al. hanno sviluppato una formulazione liposomiale contenente colesterolo. L'efficacia terapeutica della formulazione è stata valutata in un modello murino BALB/c con psoriasi indotta da IMQ. Il trattamento topico con bexarotene liposomiale ha determinato una significativa riduzione della desquamazione e dell'infiammazione cutanea,

senza evidenza di tossicità locale o sistemica. Parallelamente, le analisi istopatologiche e la valutazione dei livelli di citochine infiammatorie hanno ulteriormente confermato il miglioramento del quadro clinico nei topi trattati con la formulazione in gelo liposomiale. Tali risultati suggeriscono che il bexarotene, veicolato tramite liposomi, possa rappresentare un potenziale candidato terapeutico per la gestione della psoriasi, previa validazione in studi clinici ben strutturati e controllati [12].

Tretinoina

Ouriq et al. hanno sviluppato LNC contenenti tretinoina con l'obiettivo di migliorare la fotostabilità del farmaco. Rispetto alla tretinoina libera, i risultati hanno evidenziato che le LNC mostrano una degradazione più lenta del principio attivo dopo 8 ore di esposizione alla luce ultravioletta. Inoltre, l'incapsulamento ha determinato un incremento dell'emivita di circa 7 volte rispetto alla forma non incapsulata e ha garantito una maggiore ritenzione del principio attivo sulla superficie cutanea [9].

Acitretina

L'acitretina, un retinoide di seconda generazione, presenta limitazioni legate alla sua scarsa solubilità in acqua e agli effetti collaterali sistemici. Peram et al., attraverso il loro studio, hanno cercato di valutarne il potenziale nell'applicazione topica per la psoriasi, formulando un nanogelo contenente etosomi carichi con acitretina. I dati ottenuti mediante microscopia a fluorescenza indicano che gli etosomi facilitano una penetrazione più profonda nella cute rispetto al gelo contenente solamente acitretina. I test ex vivo mostrano che il gelo ha significativamente incrementato la permeabilità e il deposito cutaneo, mentre uno studio in vivo ha evidenziato un miglioramento dell'effetto terapeutico [12].

Agrawal et al. hanno progettato un gelo contenente NLC carichi con acitretina. La formulazione è stata sottoposta a valutazione clinica su 12 soggetti affetti da psoriasi. Il gelo ha evidenziato una riduzione delle lesioni psoriasiche e una minore incidenza di effetti collaterali rispetto al gelo contenente il farmaco libero applicato per via topica. Tali risultati suggeriscono che la formulazione con NLC migliora l'efficacia terapeutica e favorisce una maggiore adesione al trattamento da parte dei pazienti [9].

Isotretinoina

Zhao et al. hanno recentemente proposto un metodo innovativo per la somministrazione dell'isotretinoina finalizzato a potenziarne l'efficacia nel trattamento topico di patologie dermatologiche. Pur non rappresentando una terapia di prima scelta per la psoriasi, l'isotretinoina ha mostrato un potenziale terapeutico in particolari forme della malattia, come la psoriasi pustolosa. In questo contesto, è stato sviluppato un sistema autoassemblante basato su dendrimeri progettato per la somministrazione transcutanea del farmaco. Tale sistema ha evidenziato un rilascio farmacologico controllato e selettivo, caratterizzato da una diffusione graduale nelle aree cutanee sane e da un'accelerazione del rilascio in ambienti acidi, tipici dei siti infiammati. Queste proprietà possono contribuire a mitigare gli effetti collaterali sistemici, in particolare quelli teratogeni, migliorando al contempo la biodisponibilità locale del principio attivo. I risultati ottenuti da studi in vitro e in vivo indicano che l'impiego di dendrimeri consente una maggiore penetrazione dell'isotretinoina negli strati cutanei profondi, aumentando l'efficacia terapeutica a livello delle lesioni psoriasiche [12].

Tazarotene

Nasr et al. hanno sviluppato una microemulsione a base di olio di jojoba contenente tazarotene, destinata all'applicazione topica. Al contrario del gelo commerciale, l'applicazione della microemulsione non ha indotto irritazioni cutanee quali eritema e infiammazione cutanea [9].

DERIVATI DELL'ANTRACENE

Ditranolo

Il ditranolo è da tempo considerato uno dei principali farmaci per il trattamento della psoriasi, grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, antiossidanti e antiproliferative. Tuttavia, la sua limitata stabilità chimica e la bassa solubilità ne compromettono l'efficacia clinica.

In uno studio, Savian et al. hanno sviluppato LNC contenenti ditranolo, ottenendo un miglioramento della fotostabilità di circa 4 volte e un aumento dell'emivita di circa 3 volte rispetto al farmaco libero. Inoltre, questo sistema ha mostrato un profilo di irritazione cutanea ridotto rispetto al farmaco non incapsulato [9, 12].

In un ulteriore studio, è stata sviluppata una formulazione costituita da nanospugne contenenti ditranolo incorporate in un idrogel a base di Carbopol. L'applicazione cutanea di tali formulazioni ha determinato un incremento marcato dello spessore dell'epidermide.

Questo approccio potrebbe ampliare le attuali opzioni terapeutiche, riducendo, al contempo, il rischio di effetti collaterali sistemici [12].

ANALOGHI DELLA VITAMINA D

Calcipotriolo

Knudsen et al., in uno studio, hanno analizzato l'effetto dell'incorporazione del lipopolimero polietilenglicole-distearilfosfoetanolamina (PEG-DSPE) sulla stabilità chimico-fisica dei liposomi e sull'efficienza di veicolazione del calcipotriolo, un principio attivo lipofilo intercalato nella membrana liposomiale, in un modello di cute suina. L'aggiunta di PEG-DSPE, in concentrazioni pari allo 0,5%, 1% e 5%, ha determinato un incremento della stabilità dei liposomi, senza compromettere la capacità di veicolare efficientemente il farmaco attraverso la barriera cutanea. In particolare, all'1% di PEG-DSPE i liposomi hanno mostrato un aumento della deposizione di calcipotriolo nello strato corneo. È stato osservato, inoltre, che le SUV, rispetto alle LUV, hanno favorito la penetrazione cutanea del farmaco; quindi, è deducibile come le dimensioni dei liposomi siano importanti per l'assorbimento cutaneo [12].

INIBITORI DELLA CALCINEURINA

Tacrolimus

Alam et al., con l'obiettivo di esplorare un approccio terapeutico combinato, hanno sviluppato un nanogelo innovativo contenente NLC caricati con tacrolimus e timochinone (molecola naturale presente nei semi di cumino nero). Tale formulazione presenta proprietà farmacologiche promettenti, mostrando un'efficace attività antipsoriasica [12].

Dadwal et al. hanno sviluppato formulazioni etosomiali di tacrolimus e acido ialuronico impiegando etanolo, lecitina di soia e propilenglicole, con l'obiettivo di mitigare gli effetti collaterali associati all'uso prolungato di tacrolimus. I risultati dello studio hanno evidenziato che la formulazione etosomiale garantisce un rilascio prolungato del farmaco, un miglioramento significativo della permeazione cutanea e un incremento del flusso dermico. L'efficacia del gelo etosomiale è stata confermata dagli studi in vivo, evidenziando inoltre un effetto sinergico dell'acido ialuronico nel potenziare l'azione terapeutica del tacrolimus nel trattamento della psoriasi [12].

Rai et al., in uno studio recente, hanno formulato una nanoemulsione contenente tacrolimus e acido azelaico (molecola naturale con proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie e

cheratolitiche). Al fine di migliorare la biodisponibilità e l'efficacia topica del trattamento per la psoriasi a placche sono stati aggiunti lecitina di soia e olio di vitamina E; inoltre, è stato impiegato il Carbopol 940 come agente gelificante per aumentare la concentrazione della nanoemulsione e prolungarne il tempo di permanenza cutanea.

Il gelo ha evidenziato un rilascio controllato del farmaco e una penetrazione lenta, protratta per 24 ore, favorendo un assorbimento costante e una maggiore ritenzione cutanea rispetto alle formulazioni di tacrolimus attualmente commercializzate.

Nonostante la natura acquosa del gelo, la formulazione ha dimostrato, in uno studio *ex vivo*, condotto su pelle fresca di orecchio suino, un'efficace capacità di mantenere l'idratazione cutanea e di veicolare il principio attivo in modo mirato [12].

INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 4

Apremilast

L'apremilast somministrato per via orale nel trattamento dell'artrite psoriasica ha un'efficacia clinica limitata a causa della sua ridotta permeabilità e solubilità in acqua.

Alfehaid et al. hanno sviluppato etosomi caratterizzati da un elevato carico di farmaco e un'efficace capacità di penetrazione transdermica. La formulazione ottenuta ha mostrato proprietà chimico-fisiche e reologiche favorevoli, risultando idonea per l'applicazione topica. Inoltre, il gelo ha garantito un rilascio prolungato del principio attivo, mentre l'elevato flusso transdermico e il breve tempo di latenza indicano un rapido e marcato attraversamento degli etosomi attraverso la barriera cutanea. Studi *in vivo* hanno mostrato che il gelo etosomiale di apremilast, applicato giornalmente per via transdermica, presenta una biodisponibilità superiore rispetto alla sospensione somministrata oralmente [12].

Rapalli et al. hanno progettato un idrogel contenente SLN caricate con apremilast. Studi *in vitro*, sul rilascio del principio attivo, hanno evidenziato una cinetica di rilascio prolungata. Inoltre, uno studio *ex vivo*, di permeazione e ritenzione cutanea, condotto utilizzando la sonda fluorescente Coumarina-6, ha mostrato un significativo incremento della ritenzione e della permeazione rispetto al gelo contenente apremilast in forma libera. I risultati complessivi indicano che la veicolazione topica del principio attivo tramite SLN consente un rilascio mirato a livello dermico. Ulteriori studi clinici saranno necessari per confermare l'efficacia e la sicurezza della formulazione [12].

COMPOSTI NATURALI

I composti naturali costituiscono un approccio terapeutico tradizionale, apprezzato per il ridotto profilo di effetti collaterali e per l'ampio spettro di proprietà biologiche (antinfiammatorie, antiossidanti, immunomodulanti).

Composti naturali	Sistemi innovativi
Acido gallico	Nanoparticelle di chitina
Curcuma	Microemulsioni, nanoemulsioni, etosomi
Timochinone	SLN
Celastrolo	Liposomi, niosomi
Glabridina	Liposomi
Noscapina	SLN
Luteolina	NLC
Cannabidiolo	NLC
Olio di babchi	Nanoemulsioni
Resveratrolo	Etosomi

Tabella 5: Composti naturali in sistemi innovativi.

Acido gallico

L'acido gallico, una piccola molecola con attività antiossidante, presente in numerosi alimenti quali verdure, frutta, tè verde e vino rosso ha suscitato particolare interesse. Ha dimostrato la capacità di inibire la sintesi di citochine infiammatorie e l'attività del fattore di trascrizione, rilevanti nello sviluppo della psoriasi.

Tuttavia, questa sostanza presenta delle limitazioni per quanto riguarda la somministrazione topica, come la scarsa penetrazione e la ritenzione negli strati epidermici e dermici, in quanto la membrana lipidica cutanea rappresenta una barriera significativa per l'assorbimento di molecole idrosolubili, limitandone l'efficacia terapeutica [24].

In uno studio recente è stato sviluppato un sistema a base di nanoparticelle di chitina caricate con acido gallico e funzionalizzate con acido ialuronico. Il profilo di rilascio del principio attivo e l'effetto sulla vitalità cellulare sono stati valutati in vitro e confrontati con quelli dell'acido gallico in forma libera. Infine, è stato formulato un gelo contenente le

nanoparticelle modificate con acido ialuronico, la cui efficacia è stata analizzata in vivo su un modello murino.

Nei gruppi trattati esclusivamente con IMQ è stato evidenziato un marcato ispessimento dello strato corneo accompagnato da desquamazione evidente. Al contrario, nei topi trattati con il gelo contenente nanoparticelle di chitina caricate con acido gallico e modificate con acido ialuronico l'epidermide risultava morfologicamente integra. Il miglioramento terapeutico osservato può essere attribuito al rilascio prolungato dell'acido gallico dalle nanoparticelle modificate e alla loro capacità di migliorare l'assorbimento cutaneo. Tali caratteristiche contribuiscono ad una maggiore ritenzione del farmaco negli strati cutanei potenziandone l'efficacia [24].

Curcuma

Safarian et al. hanno sviluppato una microemulsione gelificata a base di curcuma e ne hanno valutato l'efficacia clinica su un campione di 34 pazienti affetti da psoriasi a placche. Dopo 9 settimane di trattamento, i soggetti hanno evidenziato un miglioramento significativo della patologia, rispetto sia al placebo, che alla terapia convenzionale. Il gelo è risultato ben tollerato, con una ridotta incidenza di effetti collaterali rispetto ai trattamenti standard, quindi, potrebbe essere una valida alternativa nel trattamento della psoriasi a placche [9].

Algahtani et al. hanno sviluppato una nanoemulsione di curcumina mediante un metodo di emulsificazione a bassa energia con l'obiettivo di migliorare la solubilità e la penetrazione cutanea del principio attivo per uso topico. Mediante studi in vitro, la permeazione cutanea della curcumina, ha mostrato un incremento di quasi 5 volte rispetto al gelo di curcumina convenzionale. In un modello murino di psoriasi indotta da IMQ, su topi maschi BALB/c, la NE gelificata ha evidenziato un'efficacia terapeutica significativamente superiore rispetto alla formulazione priva di nanovettori. Parallelamente, Khatoon et al. hanno evidenziato attraverso studi in vivo condotti sul modello murino BALB/c il potenziale terapeutico di una combinazione di sostanze bioattive naturali, curcumina, resveratrolo e timochinone, caratterizzate da bassa solubilità acquosa. Gli studi hanno evidenziato un miglior controllo della patologia, suggerendo un effetto sinergico della tripla combinazione in NE gelificato per il trattamento della psoriasi [12].

Attraverso lo studio condotto da Zhang et al. è stato evidenziato il ruolo cruciale dell'acido ialuronico nella formulazione e nell'efficacia di sistemi di somministrazione di farmaci etosomiali. In particolare, l'acido ialuronico è stato legato, tramite legame covalente, agli

etosomi a base di propilenglicole, ottenendo un sistema innovativo per la somministrazione topica di curcumina. L'acido ialuronico ha migliorato il rilascio e la penetrazione dermica della curcumina; la quantità di curcumina trattenuta nella cute e quella permeata sono risultate aumentate di 1,6 volte, dopo 8 ore, rispetto agli etosomi privi di acido ialuronico; inoltre, in vivo la ritenzione della curcumina nella pelle affetta da psoriasi è stata quattro volte superiore rispetto alla formulazione senza tale eccipiente [12].

Timochinone

È un composto fenolico naturale presente nei semi di cumino nero. Jane et al. hanno progettato una formulazione a base di SLN contenente timochinone con l'obiettivo di potenziare l'attività antipsoriasica in un modello murino di BALB/c affetto da psoriasi indotta da IMQ. Tale formulazione ha evidenziato un assorbimento cellulare superiore rispetto alla soluzione del farmaco libero, accompagnata da un aumento della citotossicità di oltre 1,5 volte. Dal punto di vista terapeutico, la formulazione a base di SLN ha determinato una riduzione dell'attività infiammatoria. In particolare, i dati ottenuti dallo studio in vivo hanno evidenziato una diminuzione dei livelli di IL-17 e TNF- α , rispetto alla somministrazione del farmaco libero [9].

Celastrolo

Il celastrolo è un composto triterpenico di origine naturale estratto dalle radici del *Tripterygium wilfordii*, una pianta ampiamente utilizzata nella medicina tradizionale cinese. Grazie alle sue marcate proprietà antinfiammatorie, il celastrolo ha attirato crescente interesse per il suo potenziale terapeutico nel trattamento di patologie infiammatorie, tra cui la psoriasi.

Long Xi et al. hanno sviluppato una formulazione liposomiale mannosilata (modificata con residui di mannosio sulla superficie) contenente celastrolo, utilizzando la tecnica della dispersione in film sottile, con l'obiettivo di potenziare l'assorbimento del farmaco da parte delle cellule bersaglio. I risultati ottenuti hanno mostrato che, rispetto ai liposomi non modificati, quelli mannosilati incrementano l'assorbimento cellulare nelle cellule dendritiche di 2-3 volte. Inoltre, questa formulazione ha evidenziato un effetto anti-maturazione significativamente superiore rispetto alla forma libera del celastrolo. Tali evidenze indicano che l'incapsulamento in liposomi, funzionalizzati con mannosio, può aumentare l'assorbimento intracellulare del farmaco e potenziarne l'attività biologica [12].

Meng et al. hanno sviluppato una formulazione di niosomi contenenti celastrolo evidenziando una permeabilità in vitro nettamente migliorata rispetto alla forma libera del farmaco. Gli studi in vivo, condotti su modelli murini di psoriasi, hanno dimostrato l'efficacia di questi sistemi nel ridurre arrossamento e desquamazione cutanea del dorso. Quindi, l'incapsulamento del celastrolo in niosomi suggerisce un incremento della solubilità acquosa e della penetrazione cutanea, traducendosi in un potenziamento dell'attività antinfiammatoria nei modelli animali [12].

Glabridina

È un composto naturale di interesse terapeutico, uno dei principali isoflavonoidi presenti nella *Glycyrrhiza glabra*. Questo principio attivo è noto per le sue proprietà antibatteriche, antinfiammatorie e antitumorali.

Lu et al. hanno investigato l'efficacia terapeutica e i meccanismi d'azione di formulazioni liposomiali contenenti glabridina in un modello murino di psoriasi indotta da IMQ. I risultati sperimentali hanno evidenziato una riduzione dose-dipendente del punteggio PASI nei topi trattati. L'analisi istologica dei tessuti cutanei ha mostrato un'attenuazione dei principali segni patologici associati alla psoriasi indotta da IMQ, tra cui displasia epidermica, infiltrazione e degranulazione dei mastociti [12].

Noscapina

La noscapina (NOS) è un composto naturale che deriva dal *Papaver somniferum*, caratterizzata da diverse proprietà terapeutiche, tra cui attività antinfiammatoria, antiangiogenica e antifibrotica. Tuttavia, l'efficacia clinica di questo composto è limitata dalle dimensioni molecolari elevate e dalla sua scarsa solubilità.

Rahmanian-Devin et al. per superare tali limitazioni hanno sviluppato nanoparticelle lipidiche solide contenenti noscapina (SLN-NOS) [12].

Studi condotti mediante la cella di diffusione di Franz hanno evidenziato una concentrazione di NOS nella cute pari circa al 46% per la formulazione SLN, rispetto al 13% per la formulazione in crema. Inoltre, le analisi istopatologiche hanno evidenziato una marcata attenuazione di paracheratosi, ipercheratosi, acantosi e infiammazione nei soggetti trattati con SLN-NOS, rispetto al gruppo di controllo [12].

Luteolina

La luteolina è un composto polifenolico appartenente alla classe dei flavoni, nota per le sue proprietà antiossidanti. È presente in diverse varietà di frutta, verdura ed erbe aromatiche, tra cui sedano, prezzemolo, carote, peperoni, broccoli, timo, origano e la sofora del Giappone.

Xu et al. hanno sviluppato un gelo contenente NLC caricati con luteolina destinato al trattamento della psoriasi per via topica. La formulazione ha evidenziato una permeazione cutanea significativamente migliorata e un rilascio prolungato del principio attivo, esteso fino a 36 ore, rispetto al gelo contenente luteolina in forma libera.

L'applicazione di dosi elevate del gelo, 80 mg/kg di peso corporeo al giorno, ha determinato una notevole riduzione dei livelli di mediatori infiammatori e proliferativi, quali TNF- α , IL-6, IL-17 e IL-23, sia a livello cutaneo che sistemico [12].

Cannabidiolo

Numerose evidenze scientifiche indicano un ruolo crescente del cannabidiolo (CBD) come agente ad attività antinfiammatoria. Il CBD, uno dei principali fitocannabinoidi presenti nell'estratto di cannabis sativa e privo di effetti psicoattivi, ha mostrato un potenziale terapeutico in un ampio spettro di condizioni patologiche. Sebbene interagisca con i recettori cannabinoidi CB1 e CB2, l'attività antinfiammatoria del CBD è principalmente mediata dall'attivazione del recettore dell'adenosina A2A. Tale meccanismo è stato evidenziato in modelli murini di infiammazione indotta da lipopolisaccaridi (LPS), nei quali il CBD ha determinato una riduzione significativa delle citochine pro-infiammatorie [14].

Morakul et al. hanno mirato ad incapsulare l'estratto di CBD (1%) in NLC, con l'obiettivo di migliorarne la stabilità chimica e potenziare gli effetti antinfiammatori per la somministrazione transdermica. I risultati hanno evidenziato che l'incapsulamento del CBD nelle NLC ha significativamente ridotto la citotossicità verso fibroblasti dermici umani e cellule HaCaT. Tuttavia, sono necessarie ulteriori indagini per confermare l'efficacia e la sicurezza clinica di questa formulazione, al fine di ottimizzarne l'applicazione terapeutica e migliorare la qualità di vita dei pazienti [12].

Olio di babchi

In un ulteriore studio, è stata sviluppata una NE in gelo contenente come principio attivo esclusivamente l'olio di babchi. I risultati hanno evidenziato che la quantità cumulativa di

olio di babchi, trasportata attraverso la cute, grazie all'effetto di penetrazione e fluidificazione facilitato dalla NE gelificata, è stato significativamente superiore rispetto a quella ottenuta con formulazioni tradizionali. Inoltre, la ritenzione cutanea dell'olio si è dimostrata adeguata, con un tempo di latenza ridotto. Lo studio ha pertanto suggerito che la NE rappresenta un sistema promettente per migliorare la somministrazione topica dell'olio di babchi [12].

Resveratrolo

Il resveratrolo è un composto fenolico non flavonoide appartenente alla famiglia delle fitoalessine, presente nella buccia dell'uva, nei mirtili, nei lamponi e nel gelso. È noto per le sue proprietà antiossidanti e per i potenziali benefici nel trattamento di varie patologie cutanee.

In questo contesto, Arora e Nanda hanno formulato un idrogel etosomiale contenente resveratrolo con l'obiettivo di potenziare gli effetti benefici a livello dermatologico. I risultati hanno indicato che la formulazione rappresenta un promettente veicolo per la realizzazione di formulazioni topiche stabili e idonee all'uso clinico capaci di migliorare l'efficacia terapeutica del principio attivo. Nonostante ciò, gli autori sottolineano la necessità di ulteriori indagini riguardanti la sicurezza cutanea, in particolare in merito a potenziali effetti irritanti e citotossici, al fine di definire la piena accettabilità clinica del sistema proposto.

Recentemente, è stata sviluppata una formulazione micellare polimerica ottimizzata contenente resveratrolo, successivamente integrata in una base gelo. I risultati di studi in vivo hanno evidenziato che tale formulazione micellare in gelo è significativamente più efficace rispetto al gelo tradizionale nel ridurre il punteggio PASI, i livelli sierici di citochine proinfiammatorie, la splenomegalia e l'ipercheratosi [2, 12].

5. COADIUVANTI NELLA TERAPIA DELLA PSORIASI

La xerosi cutanea (comunemente nota come pelle secca) rappresenta una condizione dermatologica clinicamente rilevante, caratterizzata da alterazioni della funzionalità della barriera cutanea e da un conseguente aumento della perdita d'acqua transepidermica attraverso lo strato corneo [25].

Nella pelle sana, lo strato corneo presenta un pH della superficie cutanea lievemente acido, generalmente compreso tra 4 e 6. Il pH tende ad aumentare dallo strato corneo verso l'epidermide, raggiungendo valori neutri (circa 7,4), delineando un gradiente di pH. In funzione di numerosi fattori endogeni, tra cui la sede anatomica, il livello di idratazione cutanea, la produzione di sebo, l'età, il sesso e l'etnia, tale intervallo può variare. A questi si aggiungono fattori esogeni, quali modalità di detersione e l'impiego/abuso di saponi alcalini o prodotti cosmetici con pH non bilanciato.

Generalmente, in patologie specifiche, come nelle dermatiti eczematose, così come nella psoriasi si osserva una variazione del pH. Tuttavia, i dati attualmente disponibili suggeriscono che, sebbene modificato, il pH nella cute psoriasica risulterebbe inferiore rispetto ai valori tipici della cute fisiologicamente normale, ma le evidenze in letteratura risultano ancora insufficienti e frammentarie [26].

L'acidità dello strato corneo riveste un ruolo fondamentale nel mantenimento della funzione della barriera cutanea, contribuisce al mantenimento dell'idratazione della cute regolando l'attività di numerosi enzimi coinvolti nella sintesi dei componenti del Fattore Naturale di Idratazione (NMF), nonché nella produzione di lipidi e ceramidi; in secondo luogo, è in grado di modulare l'attività degli enzimi responsabili della degradazione delle proteine strutturali costituenti dello strato corneo. Infine, l'acidità crea un microambiente selettivo che promuove la proliferazione di microrganismi commensali benefici, limitando, contemporaneamente, la crescita di patogeni potenzialmente dannosi [26].

La xerosi cutanea rappresenta una condizione clinica diffusa, che può avere un impatto significativo sulla qualità della vita dei pazienti affetti da psoriasi e può essere indotta da:

- fattori esterni, quali climi freddi, bassa umidità ambientale, esposizione a sostanze irritanti o lavaggi frequenti;
- trattamenti farmacologici, come retinoidi, diuretici o inibitori del recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR);
- invecchiamento cutaneo (xerosi senile);

- patologie, tra cui dermatite atopica, psoriasi, ittiosi, malattia renale cronica (xerosi uremica) e diabete mellito [25, 27].

Le due funzioni principali della matrice lipidica, presente nello strato corneo, consistono nel prevenire una perdita eccessiva di acqua transepidermica e nell'ostacolare la penetrazione di sostanze estranee dall'ambiente negli strati vitali dell'epidermide e del derma, evitando così l'attivazione di risposte immunitarie [28].

È noto che le lesioni psoriasiche sono caratterizzate da una marcata riduzione dell'idratazione cutanea e da un incremento significativo della perdita d'acqua transepidermica (TEWL). Analogamente, anche la pelle perilesionale dei pazienti psoriasici evidenzia una diminuzione statisticamente significativa dell'idratazione cutanea e un aumento dei livelli di TEWL, rispetto alla cute normale non psoriasica [26].

È stato dimostrato che ceramidi, colesterolo e acidi grassi, che rappresentano i principali componenti dei lipidi intercellulari nei cheratinociti, sono essenziali per il mantenimento dell'omeostasi della barriera di permeabilità cutanea. La carenza di ceramidi nello strato corneo può portare a un incremento della perdita di umidità, osservata nei pazienti con psoriasi, determinando condizioni di xerosi. I prodotti contenenti ceramidi riducono la TEWL e mantengono l'idratazione dello strato corneo. L'aggiunta di cheratolitici, come gli acidi alfa-idrossiacidi (AHA), l'acido salicilico (un beta-idrossiacido BHA), l'acido lattico, l'allantoina, l'acido glicolico e l'urea (che fa parte dei fattori naturali di idratazione), negli idratanti aiuta a contrastare la xerosi, la desquamazione e l'ipercheratosi associata alla psoriasi. Tuttavia, tali sostanze possono provocare irritazione cutanea, esacerbando l'infiammazione e, in alcuni casi, peggiorare la condizione psoriasica [28, 29].

I trattamenti con gli idratanti, che favoriscono il ripristino dell'idratazione cutanea e rendono la cute più liscia e levigata, sono in grado di potenziare la funzione della barriera epidermica e di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni nelle malattie dermatologiche croniche [27].

Le linee guida terapeutiche per la cura adiuvante della psoriasi raccomandano l'uso di detergenti delicati, con un pH dello strato corneo compreso tra 4 e 6, vicino al pH fisiologico, e idratanti, contenenti lipidi e umettanti. In particolare, alcuni studi suggeriscono di impiegare agenti cheratolitici, durante la fase iniziale del trattamento delle placche psoriasiche, passando successivamente a prodotti idratanti ed emollienti nelle fasi intermedie e croniche o durante la remissione della malattia [29].

5.1. IDRATANTI

La composizione dei prodotti idratanti è prevalentemente acquosa (65-85%), l'acqua dopo l'applicazione evapora lasciando una matrice lipidica che contribuisce a mantenere il contenuto idrico cutaneo [27].

La funzione principale di un agente idratante è quella di prevenire la perdita transepidermica di acqua, contribuendo così al mantenimento dell'omeostasi cutanea, sia attraverso l'apporto diretto di acqua veicolata dalla fase acquosa della formulazione, sia mediante l'aumento dell'occlusività, che riduce e previene la perdita d'acqua transepidermica. In presenza di un danno alla barriera cutanea, il primo intervento necessario consiste nel limitare la dispersione di umidità, al fine di contribuire al ripristino della funzionalità della barriera cutanea [28, 30].

L'applicazione topica di un idratante contribuisce, inoltre, a levigare la superficie cutanea, colmando gli spazi tra le scaglie cornee parzialmente desquamate e ripristinando la funzionalità dei doppi strati lipidici intercellulari, i quali riacquistano la capacità di assorbire, trattenerne e redistribuire l'acqua.

Oltre a fornire umidità gli idratanti impediscono l'evaporazione creando un film protettivo sulla superficie cutanea, contribuendo così al mantenimento della flessibilità e dell'elasticità della pelle. Inoltre, facilitano una desquamazione regolare delle cellule cornee senescenti, favorendo una *texture* cutanea più uniforme e levigata. Un'adeguata idratazione dello strato corneo consente alla pelle di adattarsi efficacemente alle variazioni ambientali, preservando il corretto equilibrio idrico e funzionale. Gli idratanti si classificano in due categorie principali, quali gli idrofili, o umettanti, e i lipofili, divisi in emollienti e occlusivi. Gli esempi di ciascuna di queste categorie di idratanti sono riportati nella tabella 6.

Moisturizer Type	Examples	Effects on the Skin
Humectants	Glycerin, gelatin, propylene glycol, butylene glycol, panthenol, sorbitol, urea, hyaluronic acid, glycolic acid, lactic acid, sodium pyrrolidine carboxylic acid	Mostly low molecular weight substances which attract and hold water in the skin May cause water to evaporate into the environment and therefore need to be used with an occludent
Emollients	Cholesterol, squalene, linoleic acid, stearic acid, oleic acid, fatty alcohols	Saturated and unsaturated variable length hydrocarbons which improve the 'feel' of the skin by filling the spaces in between corneocytes Provide what has been termed 'skin slip' or lubricity, imparting a sense of softness and plasticity to the skin Improve the overall appearance and texture of the skin Often used in combination with emulsifiers
Occludents	White soft paraffin/petrolatum, beeswax, mineral oil, dimethicone, lanolin, carnauba wax, cetyl alcohol, caprylic/capric triglyceride	Oils and waxes which form an inert layer on the skin and physically block transepidermal water loss (TEWL) Some occludents enter the intercellular space and interact with the stratum corneum lipids, reinforcing the skin barrier

Note that some examples have multiple properties and effects on the skin.

Tabella 6: Idratanti e i loro effetti sulla cute [30].

I diversi tipi di idratanti vengono frequentemente impiegati in combinazione all'interno delle formulazioni cosmetiche e dermatologiche, in quanto alcuni ingredienti possono possedere proprietà sovrapposte che ne amplificano l'efficacia [30].

Gli effetti degli idratanti sulla cute sono rappresentati nella figura 10.

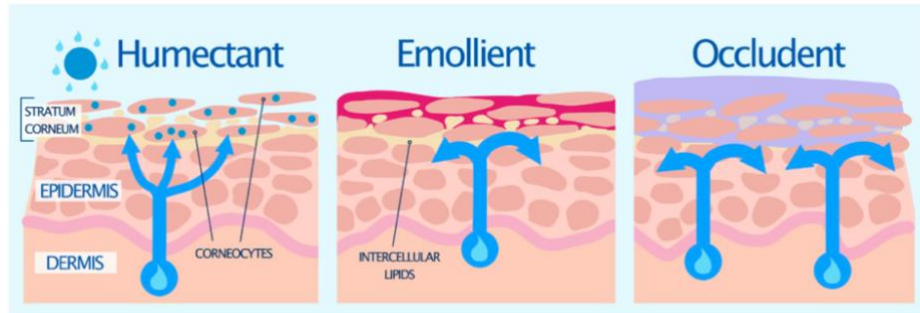


Figura 10: Effetti degli idratanti sulla cute [30].

Gli umettanti sono sostanze igroscopiche che mimano l'azione del fattore idratante naturale presente nella cute, penetrano agevolmente nello strato corneo, attirando e trattenendo acqua nella pelle. Tale acqua può essere trasferita dal derma all'epidermide oppure, in condizioni di umidità ambientale superiore all'80%, assorbita direttamente dall'atmosfera. Tuttavia, gli umettanti possono anche facilitare l'evaporazione dell'acqua verso l'ambiente esterno; per questo motivo, il loro impiego è spesso associato a quello di agenti occlusivi, al fine di ridurre o prevenire la perdita transepidermica di acqua e di favorire così il mantenimento della funzione barriera e l'idratazione epidermica. Alcuni umettanti, come la glicerina, presentano, anche, proprietà emollienti.

Molti umettanti sono molecole costitutive del NMF, tra cui l'acido lattico, l'acido pirrolidone carbossilico (PCA) e diversi aminoacidi. Umettanti quali glicerolo, triacetina e vari polioli sono comunemente incorporati in formulazioni a base acquosa come i geli, per potenziarne l'effetto idratante e compensare la minore capacità occlusiva rispetto a creme e unguenti [30].

Il termine emolliente indica un ingrediente in grado di colmare gli spazi presenti nello strato corneo, conferendo alla pelle una sensazione di morbidezza [28].

Nella pelle secca, la perdita della massa cheratinica determina una sensazione di ruvidità, pertanto, oltre alla componente idratante, viene generalmente incorporato un emolliente, il quale riproduce la struttura dei doppi strati lipidici intercellulari dello strato corneo.

Gli emollienti migliorano la sensazione tattile della pelle riempiendo gli spazi presenti tra i corneociti, conferendo quella che viene definita "scivolosità cutanea", o lubrificazione, e

donando una percezione di morbidezza e plasticità. Questi effetti contribuiscono a migliorare l'aspetto complessivo e la *texture* cutanea; inoltre, sono in grado di ridurre l'ispessimento dell'epidermide e di correggere le alterazioni legate alla desquamazione. Sono anche noti per la capacità di alleviare temporaneamente la sensazione di irritazione cutanea e per le loro proprietà antinfiammatorie [27-28, 30].

Sebbene numerosi emollienti presentino anche proprietà idratanti, esistono, tuttavia, emollienti la cui capacità di ridurre la perdita transepidermica di acqua è limitata o assente, risultando, pertanto, inefficaci nel migliorare l'idratazione cutanea.

Gli emollienti possono essere classificati in base alle loro proprietà intrinseche in categorie quali protettivi, ingrassanti, astringenti o secchi. Questa classe di sostanze comprende numerosi alcoli e esteri ad alto PM, come riportato nella tabella 7 [28].

Alcohols	Esters
Octyldodecanol	Oleyl oleate
Hexyldecanol	Octyl stearate
	PEG-7 glyceryl cocoate
	Coco caprylate/caprato
Oleylalcohol	Myristyl myriate
	Cetyaryl isononanoate
	Isopropyl myriate

Tabella 7: Categorie di emollienti [28].

Gli emollienti appartenenti alla categoria degli alcoli a catena lunga come l'alcol cetilico e l'alcol stearilico non disidratano la pelle, a differenza di alcoli a basso PM, quali l'alcol isopropilico e l'alcol etilico, che manifestano proprietà astringenti. L'applicazione degli alcoli cetilico e stearilico conferisce una percezione di morbidezza e *comfort* sulla cute, mentre gli emollienti appartenenti alla categoria degli esteri comprendono composti quali ottile stearato, miristato di isopropile, oleato di oleile, isononanoato di cetearile e PEG-7 gliceryl cocoate. Sostanze come lanolina, olio minerale e petrolato (noto anche come gelatina di petrolio, petrolato bianco o paraffina morbida) svolgono una duplice funzione, agendo, contemporaneamente, sia come emollienti sia come agenti occlusivi [28].

Tra gli emollienti più diffusi vi sono gli acidi grassi essenziali (ad esempio l'acido linoleico), l'acido stearico, l'acido oleico e gli alcoli grassi che si trovano in diversi oli naturali, quali grasso di lana, olio di palma e olio di cocco. Gli acidi grassi essenziali possono essere metabolizzati in eicosanoidi, molecole segnale coinvolte nei processi infiammatori e nelle risposte del sistema immunitario [30].

L'impiego di bagni oleosi arricchiti con emollienti rappresenta un valido supporto nella terapia di mantenimento della psoriasi e di altre dermatosi infiammatorie.

Secondo uno studio, un'emulsione emolliente contenente urea ha mostrato efficacia nel trattamento della psoriasi a placche, garantendo un'azione idratante e levigante. Tuttavia, formulazioni contenenti urea, acido lattico o glicole propilenico, sebbene funzionali, potrebbero esplicare un effetto irritante a livello cutaneo [27].

Gli occlusivi svolgono un'azione analoga a quella del sebo e dei lipidi naturali cutanei. Essi riducono la perdita d'acqua transepidermica mediante la formazione di una barriera idrofobica sulla superficie della pelle, che limita l'evaporazione dallo strato corneo e favorisce il mantenimento dell'umidità negli strati più superficiali. La loro efficacia risulta ottimale se applicati su pelle lievemente umida. Tuttavia, i principali svantaggi degli occlusivi includono la sensazione untuosa, la possibile allergenicità e la presenza di un odore caratteristico [30].

Occlusivi oleosi come la paraffina liquida, il silicone e lanolina apportano una riduzione della TEWL contenuta, intorno al 20-30%.

Il silicone è un composto chimico che deriva dal silicio, un elemento presente in natura, principalmente nella sabbia e nel quarzo, caratterizzato da un legame chimico particolarmente forte, noto come legame silossanico (-Si-O-Si-), che si forma tra il silicio e l'ossigeno. Questo legame conferisce al silicone un'alta stabilità nei confronti di fattori ambientali come calore, luce ultravioletta, acidi, alcali, stimolazioni elettriche e reazioni di ossidazione. Il silicone non è solubile in acqua, ma ha la capacità di emettere vapore acqueo, il che lo rende idoneo per l'uso in cosmetici con funzioni impermeabilizzanti.

Una delle proprietà distintive del silicone è che non interagisce con il sebo della pelle né con l'acqua, il che previene la rimozione immediata del prodotto da parte del sebo cutaneo; inoltre, il silicone non è appiccicoso ed è ben tollerato dalla cute.

Tra i tipi di silicone più utilizzati nei cosmetici si trovano il dimeticone e il ciclometicone. Il dimeticone, oltre a conferire un effetto idratante, agisce anche come emolliente. Esso è in grado di modificare la viscosità della preparazione cosmetica, migliorandone la stabilità, in particolare nelle formulazioni emulsionate come creme e lozioni [28].

La lanolina è un olio prodotto dalle ghiandole sebacee delle pecore, conosciuta anche come grasso di lana; la lanolina è una cera priva di gliceridi, solubile in acqua e quando miscelata con altri lipidi, agisce come un efficace agente emulsionante. Poiché la lanolina è un

allergene comune, è consigliabile utilizzare estratti o derivati della lanolina al posto della lanolina naturale quando utilizzata come agente occludente [28].

Oltre ai tre gruppi principali di ingredienti idratanti, molte formulazioni topiche includono anche altri idratanti definiti secondari, ovvero componenti che apportano benefici aggiuntivi in termini di idratazione o che potenziano l'efficacia dei principali idratanti quali la niacinamide, la vitamina C e la vitamina E [30].

5.2. RUOLO DEGLI IDRATANTI

Sulla base di quanto esposto, una corretta applicazione di un agente idratante non solo migliora la condizione di secchezza cutanea, ma contribuisce anche a fortificare la funzione della barriera naturale della pelle, proteggendola dagli agenti irritanti di origine interna ed esterna e favorendone il mantenimento dello stato di salute. Gli idratanti rivestono un ruolo fondamentale nel trattamento di patologie cutanee caratterizzate da una compromissione della funzione barriera o dalla presenza di xerosi clinica. In particolare, rappresentano un importante supporto adiuvante nella gestione di comuni dermatosi quali dermatite atopica, dermatite da contatto, psoriasi, acne e rosacea. Un idratante efficace dovrebbe includere una combinazione bilanciata di ingredienti funzionali, umettanti, emollienti e occlusivi, in grado di migliorare l'idratazione cutanea, conferire morbidezza e levigatezza [28, 30].

Ponendo l'attenzione sulla psoriasi, le lesioni psoriasiche presentano valori di TEWL significativamente superiori rispetto alle aree cutanee non coinvolte; l'utilizzo di idratanti si dimostra efficace soprattutto se integrato con le terapie farmacologiche, quali corticosteroidi e preparazioni a base di vitamina D. Inoltre, l'applicazione di emollienti come l'olio minerale, prima della fototerapia UV, può minimizzare la riflessione delle cellule cornee presenti nella pelle ispessita, migliorando l'efficacia del trattamento.

Inoltre, è stato evidenziato che gli idratanti, nei pazienti affetti da dermatite atopica e psoriasi, potrebbero potenziare l'efficacia dei corticosteroidi topici, ma potrebbero anche limitarne l'uso [27].

La scelta del veicolo idratante (creme, unguenti, lozioni, geli o oli) dipende generalmente da vari fattori, tra cui la regione anatomica da trattare, lo stato clinico della cute e le preferenze individuali del paziente. Nella formulazione di tali veicoli vengono impiegate sostanze non attive, note come eccipienti che, generalmente, costituiscono oltre il 90% della preparazione. Vengono utilizzati diversi tipi di eccipienti, come riportato nella tabella 8, a seconda delle loro caratteristiche chimico-fisiche, con lo scopo di sfruttare le loro proprietà per creare

prodotti con caratteristiche prestazionali definite, tra cui migliorare la solubilità, ottimizzare l'estetica del prodotto, per favorire la *compliance* del paziente, migliorare la stabilità del veicolo e prevenire la crescita microbica e la contaminazione [30].

Excipient	Examples	Role in Topical Vehicle Formulation	Effects on the Skin
Stiffening agents (lipids and hydrocarbons)	White soft paraffin/petrolatum, liquid paraffin, lanolin, beeswax, carnauba wax, cetyl alcohol, isohehexadecane,	Main structure forming materials for semisolid formulations	Occlusive and skin protecting Hydrating Soothing and softening
Thickening/ gelling agents	Carbomer, cetyl alcohol, stearic acid, carnauba wax, hydroxyethyl cellulose, guar gum, xanthan gum, gelatin, magnesium aluminium silicate, silica, bentonite, cetyl palmitate, ammonium acryloyldimethyltaurate	Main structure-forming ingredients for gels and viscosity-enhancing ingredients for creams and lotions	-
Silicones	Dimethicone, cyclomethicone	Lubricant and film-forming ingredient	Occlusive and skin protecting
Humectants (polyols)	Glycerol, sorbitol, propylene glycol, polyethylene glycol, 1,2,6-hexanetriol, triacetin	Promotes the retention of water in the vehicle and the skin	Moisturizing and skin protecting Skin barrier stabilizing
Emulsifiers/ solubilizers	Glycerol monostearate, cetostearyl alcohol, cetyl palmitate, sorbitan monostearate, polysorbate 20, polysorbate 80, polysorbate 60, poloxamer, emulsifying wax, sorbitan monooleate, sodium lauryl sulfate, propylene glycol monostearate, diethylene glycol monoethyl ether	Used to reduce the interfacial tension to stabilize emulsions and to improve the wetting and solubility of hydrophobic ingredients	Skin conditioning Harsh surfactants may have deleterious effects by dissolving lipids and irritating the skin

Tabella 8: Eccipienti impiegati nella formulazione di veicoli topici e loro effetti sulla cute [30].

Le preparazioni dermatologiche semisolidi idratanti per il corpo sono disponibili in diverse formulazioni, tra cui lozioni, creme e unguenti. Tra queste, le lozioni sono la tipologia più comune, generalmente sono emulsioni olio in acqua, contenenti una percentuale di olio che varia dal 10% al 15%, umettanti tra il 5% e il 10% e acqua che costituisce circa il 75-85% della composizione. Più nel dettaglio, le lozioni sono composte da acqua, oli vegetali o minerali, glicole propilenico, acido stearico, petrolato e da un emulsionante, in genere, tensioattivo. Tra gli umettanti più comuni vi sono la glicerina e il sorbitolo. Altri ingredienti aggiuntivi possono comprendere vitamine A, D ed E, nonché agenti lenitivi come l'aloè e l'allantoina [30].

Un'indagine condotta su 30 pazienti psoriasici, i quali hanno utilizzato una crema idratante per un periodo di 4 settimane, ha evidenziato un incremento dell'idratazione della pelle. Un'alta percentuale di pazienti ha mostrato un miglioramento nella desquamazione, con il passaggio da una condizione di pelle molto secca a una secca o normale [29].

Due prodotti per la cura della pelle contenenti ceramidi, acido salicilico e urea, uno sotto forma di detergente per il corpo e l'altro come crema per il corpo, hanno dimostrato efficacia in uno studio condotto su 33 pazienti affetti da psoriasi. Complessivamente, l'aspetto della

pelle è migliorato di circa il 72% nei pazienti che hanno utilizzato esclusivamente la crema per il corpo e di quasi il 76% in quelli che hanno seguito il regime combinato, comprendente sia la crema che il detergente per il corpo [29].

Studi hanno dimostrato che gli idratanti incrementano l'elasticità cutanea sia delle lesioni psoriasiche sia della pelle sana circostante. In uno studio controllato randomizzato condotto su pazienti affetti da psoriasi palmoplantare è stato osservato un miglioramento significativo nella riduzione della desquamazione dell'area interessata e dei sintomi soggettivi, quando un emolliente veniva utilizzato in associazione ai corticosteroidi, rispetto al trattamento con corticosteroidi da soli. Un ulteriore studio ha evidenziato come l'applicazione continuativa di un idratante, combinata all'uso intermittente di un unguento steroideo per psoriasi lieve, contribuiva a prevenire le recidive [27, 28].

Wollenberg et al. hanno effettuato delle ricerche bibliografiche per individuare studi clinici e valutare l'efficacia di emollienti contenenti uno o più tra i seguenti ingredienti, quali glicerolo, acido lattico, acido glicolico, lanolina, paraffina e acidi grassi polinsaturi. Questi ingredienti sono stati selezionati per la terapia emolliente per la xerosi cutanea e le patologie associate alla pelle secca [25].

Uno studio randomizzato condotto su 262 pazienti, di età inferiore ai 18 anni, ha evidenziato che lo stesso emolliente, a base di glicerolo-paraffina liquida/petrolato, era associato a miglioramenti significativamente più marcati dei sintomi dell'ittiosi e del prurito, rispetto al suo veicolo di controllo, dopo 4 settimane di applicazione quotidiana. Inoltre, questi miglioramenti sono proseguiti durante un periodo di trattamento di 8 settimane. Altri studi clinici hanno confermato gli effetti positivi dello stesso emolliente nella gestione della xerosi uremica, della psoriasi volgare, della xerosi senile, della xerosi del piede nei pazienti diabetici e della xerosi cutanea. I benefici clinici osservati in questi studi includevano un incremento dell'idratazione cutanea, una riduzione della TEWL e miglioramenti nei sintomi come prurito, desquamazione ed eritema [25].

Diversi studi clinici, invece, hanno indagato sull'efficacia di emollienti topici contenenti acido lattico, spesso in combinazione con acido glicolico o glicole propilenico, nel trattamento di diverse dermatosi xerotiche. In uno studio della durata di 8 settimane, condotto su 20 pazienti affetti da psoriasi del cuoio capelluto, l'applicazione di una lozione specifica, due volte al giorno, contenente il 5% di acido lattico e il 5% di acido glicolico si è dimostrata significativamente più efficace rispetto a una lozione di controllo priva di

sostanze funzionali. Inoltre, l'aggiunta dello 0,1% di betametasona alla lozione contenente alfa-idrossiacidi ha determinato un ulteriore miglioramento clinico [25].

Recentemente, uno studio su un campione di 178 pazienti ha valutato l'efficacia di una crema allo 0,1% di furoato di mometasone in combinazione con un idratante contenente acido linoleico e ceramidi, confrontandola con l'uso della sola crema allo 0,1% di furoato di mometasone. Dopo 4 settimane di applicazione quotidiana, i pazienti nel gruppo di trattamento hanno proseguito con l'applicazione esclusiva dell'idrante per ulteriori 8 settimane, mentre il gruppo di controllo ha sospeso la terapia con glucocorticoidi nello stesso intervallo di tempo. I risultati hanno mostrato una significativa riduzione delle recidive di psoriasi e della xerosi cutanea alle settimane 8 e 12 nel gruppo trattato con la combinazione, suggerendo che i benefici iniziali ottenuti con i glucocorticoidi possono essere efficacemente mantenuti attraverso l'uso continuativo di un idratante contenente acido linoleico e ceramidi [25].

La gestione della cura della pelle è raramente inclusa nelle linee guida o negli algoritmi terapeutici comunemente pubblicati per la psoriasi. Permangono delle evidenti lacune di conoscenza riguardo l'impiego degli idratanti per il ripristino della funzione della barriera cutanea, la riduzione dei sintomi e la prevenzione delle recidive nei pazienti affetti da psoriasi [29].

6. CONCLUSIONI

La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica cutanea di rilevanza globale che rappresenta una sfida significativa nel campo terapeutico. Nonostante l'adozione di molteplici strategie, volte a modulare la gravità della malattia, una soluzione terapeutica definitiva, sicura, efficace e in grado di garantire una completa remissione, non è ancora stata individuata. Un'ulteriore complessità nel trattamento della psoriasi deriva dall'ispessimento dello strato corneo, che costituisce una barriera fisiologica importante alla penetrazione dei principi attivi. Pertanto, gli obiettivi terapeutici per la gestione efficace delle placche psoriasiche consistono nel garantire una penetrazione e una ritenzione ottimali del farmaco a livello epidermico, limitando, al contempo, l'assorbimento sistemico, al fine di minimizzare il rischio di effetti collaterali severi.

La terapia topica rimane una delle opzioni di prima linea, grazie alla minore tossicità e alla migliore aderenza da parte dei pazienti. Tuttavia, gli agenti topici convenzionali sono caratterizzati da limitazioni significative, quali una ridotta capacità di penetrazione del principio attivo e una tossicità correlata alla dose somministrata. Tali criticità hanno incentivato la messa a punto di sistemi innovativi finalizzati a migliorare l'efficacia terapeutica nel trattamento della psoriasi.

La nanotecnologia negli ultimi decenni ha mostrato un potenziale significativo anche nel trattamento delle malattie cutanee, in particolare l'impiego di nanoparticelle, ha migliorato l'efficienza della penetrazione del principio attivo, permettendo un rilascio controllato e prolungato del farmaco garantendo così una somministrazione mirata e precisa e una riduzione degli effetti collaterali.

I nanovettori, quali liposomi, etosomi, niosomi, transferosomi, SLN, NLC, NE, dendrimeri, micelle, idrogeli, nanocristalli e nanospugne, hanno acquisito una crescente rilevanza nella somministrazione topica di farmaci per il trattamento della psoriasi grazie all'aumento della solubilità di farmaci poco solubili in ambiente acquoso, incrementandone la biodisponibilità, alla veicolazione di un'ampia gamma di agenti terapeutici (tra cui farmaci di sintesi, composti di origine naturale, vitamine e peptidi), alla protezione del principio attivo nei confronti di processi degradativi quali ossidazione, idrolisi o inattivazione enzimatica.

I risultati di numerosi studi hanno evidenziato effetti promettenti delle SLN caricate con MTX nella gestione della psoriasi.

Tale formulazione ha dimostrato un rilascio lento, prolungato e mirato del principio attivo, con un accumulo minimo in tessuti non bersaglio. L'impiego di MTX veicolato mediante

particelle lipidiche solide potrebbe configurarsi come una nuova strategia terapeutica per la psoriasi, caratterizzata da un ridotto rischio di effetti collaterali sistemici. Ulteriori indagini sono necessarie per confermare e approfondire i risultati preliminari finora ottenuti.

I microaghi costituiscono una tecnologia promettente per il trattamento della psoriasi, grazie alla loro capacità di veicolare farmaci in modo indolore e mirato. Questi dispositivi penetrano lo strato corneo cutaneo creando microcanali reversibili, permettendo così la somministrazione diretta dei farmaci nella lesione psoriasica. Rispetto alle formulazioni tradizionali, i microaghi presentano vantaggi significativi, quali un miglioramento della penetrazione cutanea, una riduzione degli effetti collaterali sistemici e un aumento dell'aderenza del paziente al trattamento.

Studi recenti hanno evidenziato che l'impiego di microaghi per la somministrazione di MTX in modelli sperimentali di psoriasi ha determinato una maggiore efficacia terapeutica rispetto alla somministrazione orale, accompagnata da una significativa riduzione degli effetti collaterali sistemici. Inoltre, l'integrazione di nanoparticelle caricate con MTX, quali nanoparticelle di silice mesoporosa rivestite con chitina, in combinazione con MN, ha permesso un rilascio prolungato del farmaco e un miglioramento dei risultati terapeutici.

Nonostante i significativi progressi, l'applicazione clinica dei microaghi nel trattamento della psoriasi presenta ancora diverse sfide, tra cui la necessità di sviluppare modelli preclinici affidabili per valutare sia l'efficacia terapeutica sia la sicurezza a lungo termine.

Nella terapia per la cura della psoriasi è necessario affiancare dei coadiuvanti, quali gli idratanti, di prima linea nella psoriasi. Un idratante di elevata qualità dovrebbe contenere una combinazione bilanciata di ingredienti umettanti, emollienti e occlusivi, in grado di apportare benefici funzionali alla pelle, quali la morbidezza e la levigatezza cutanea, l'incremento dell'idratazione e il miglioramento delle caratteristiche estetiche. Sebbene possano apparire semplici, le decisioni riguardanti gli idratanti assumono un ruolo cruciale, influenzando significativamente la salute cutanea, i processi di guarigione e il benessere complessivo del paziente.

Idratanti ed emollienti sono raccomandati in specifici contesti clinici, quali psoriasi lieve, psoriasi da pannolino, psoriasi delle pieghe, pelle psoriasica danneggiata da trattamenti topici precedenti, rappresentando una consistente porzione della popolazione psoriasica. Questi agenti svolgono un ruolo adiuvante significativo, favorendo la rimozione delle squame cutanee che possono ostacolare l'efficacia delle terapie. La presenza di una pelle più

morbida migliora il benessere del paziente e riduce il rischio di screpolature e fessurazioni cutanee, limitando altresì l'insorgenza del fenomeno di Koebner.

Nei pazienti con risposta terapeutica insufficiente è fondamentale accertare l'utilizzo concomitante di idratanti insieme a farmaci topici, quali corticosteroidi. L'impiego isolato di corticosteroidi o retinoidi, senza un adeguato supporto idratante, può peggiorare la secchezza cutanea. Inoltre, un idratante efficace può, in alcuni casi, rappresentare un'opzione autonoma, evitando l'impiego di farmaci con potenziali effetti collaterali.

La maggior parte delle indagini ha dimostrato l'efficacia di applicazioni di emollienti 1-2 volte al giorno per un periodo minimo di 4 settimane, sottolineando così l'importanza di un trattamento frequente e continuativo per il raggiungimento di risultati dermatologici ottimali.

BIBLIOGRAFIA

1. Mahajan, M., Kaur, M., Thakur, S., Singh, A., Shahtaghi, N. R., Shivgotra, R., Bhardwaj, N., Saini, S., & Jain, S. K. (2022). Solid lipid nanoparticles as carrier to increase local bioavailability of acitretin after topical administration in psoriasis treatment. *Journal of Pharmaceutical Innovation*, 18(1), 220–237.
2. Yadav, K., Sahu, K. K., Sucheta, N., Yadav, R., Raza, W., Minz, S., Singh, M. R., Singh, D., & Pradhan, M. (2024). A complex molecular landscape to drug delivery concept for achieving precise therapy in psoriasis. *Medicine in Drug Discovery*, 22, 100183.
3. Gianfredi, V., Casu, G., Bricchi, L., (2022). Epidemiology of psoriasis in Italy: burden, cost, comorbidities and patients' satisfaction. A systematic review. *Acta Biomedica*, Vol. 93, N. 6: e2022332.
4. Gowda, B. J., Ahmed, M. G., Hani, U., Kesharwani, P., Wahab, S., & Paul, K. (2023). Microneedles as a momentous platform for psoriasis therapy and diagnosis: A state-of-the-art review. *International Journal of Pharmaceutics*, 632, 122591
5. Gupta, A., Jain, P., Nagori, K., Adnan, M., & Ajazuddin, N. (2024). Treatment Strategies for Psoriasis using Flavonoids from Traditional Chinese Medicine. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 12, 100463.
6. Baker, B., *From Arsenic to Biologicals: A 200 year history of psoriasis.*, Garner Press, Beckenham, (2008).
7. Fernández-Armenteros, J.M., Gómez-Arbonés, X., Buti-Solé, M., (2019). Epidemiology of Psoriasis. A Population-Based Study. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 110(5):385–392.
8. World Health Organization (2024). Proposal for the addition of ustekinumab to the world health organization model list of essential medicines for the treatment of adults and children with severe psoriasis. *International League of Dermatological Societies*.
9. Alam, M., Rizwanullah, M., Mir, S. R., & Amin, S. (2023). Promising prospects of lipid-based topical nanocarriers for the treatment of psoriasis. *OpenNano*, 10, 100123.
10. Parisi, R., Symmons, D., Griffiths, C., (2013). Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*, 133, 377-385.
11. Parisi, R., Iskandar, I., Kontopantelis, E., Augustin, M., (2020). National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis:systematic analysis and modelling study. *The bmj*, 369:m1590.
12. Bodnár, K., Fehér, P., Ujhelyi, Z., Bácskay, I., & Józsa, L. (2024). Recent approaches for the topical treatment of psoriasis using nanoparticles. *Pharmaceutics*, 16(4), 449.
13. Rendon A, Schäkel K (2019). Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *International journal of molecular sciences*.

14. Gomes G. S., Frank L. A., Contri R. V., Longhi M. S. (2023). Nanotechnology-based alternatives for the topical delivery of immunosuppressive agents in psoriasis. *International journal of pharmaceutics*, 631, 122535.
15. Adil, M., Al-fahham, A., Alhuseini, N., (2024). The Epidemiology, Etiology, and Therapeutic Approaches of Psoriasis: A Review Article. *International journal of health & medical research*. Volume 3, 608-614. DOI: 10.58806.
16. Bu, J., Ding, R., Zhou, L., (2022). Epidemiology of Psoriasis and Comorbid Diseases: A Narrative Review. *Frontiers in Immunology*, 13:880201.
17. Q. Shen, Liu R., Tan S., Xu X. (2022). Advances in pathogenesis and nanoparticles (NPs)-mediated treatment of psoriasis. *Frontiers in immunology*.
18. Jiang, X., Huang, S., Cai, W., Wang, P., Jiang, Z., Wang, M., Zhang, L., Mao, P., Chen, L., Wang, R., Sun, T., Jiang, Y., Yao, Q., Chen, R., & Kou, L. (2023). Glutamine-Based metabolism normalization and oxidative stress alleviation by Self-Assembled Bilirubin/V9302 nanoparticles for psoriasis treatment. *Advanced Healthcare Materials*, 12(13).
19. Mai Y., Ouyang Y., Yu M., Qin Y., (2022). Topical formulation based on disease-specific nanoparticles for single-dose cure of psoriasis. *Journal of controlled release*.
20. Fan, Z., Zhao, G., Gan, Y., Wei, L., Xia, R., Lu, M., & Wang, Z. (2024). Synergistic chemo-photodynamic therapy based on hollow mesoporous organosilica nanoparticles for reducing psoriasis-like inflammation. *Chemical Engineering Journal*.
21. Shen, S., Zheng, X., Dong, X., Fang, M., Wan, A., Zhu, T., Yang, Q., Xie, J., & Yan, Q. (2024). Methotrexate-loaded hyaluronan-modified liposomes integrated into dissolving microneedles for the treatment of psoriasis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 195, 106711.
22. Maiti, D., Inamdar, M. N., Almuqbil, M., Suresh, S., Asdaq, S. M. B., Alshehri, S., Arfaj, S. a. A., Alamri, A. M., Aldohyan, M. M., Alqahtani, M. T., Alosaimi, T. M., Alenazi, S. H., Almadani, M. E., Mulla, J. a. S., & Rabbani, S. I. (2023). Evaluation of solid-lipid nanoparticles formulation of methotrexate for anti-psoriatic activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 31(6), 834–844.
23. Wu, C., Yu, Q., Huang, C., Li, F., Zhang, L., Zhu, D. (2024). Microneedles as transdermal drug delivery system for enhancing skin disease treatment. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5161–5180.
24. Sheikh, A., Hazari, S. A., Molugulu, N., Alshehri, S. A., Wahab, S., Sahebkar, A., & Kesharwani, P. (2023). Hyaluronic acid engineered gallic acid embedded chitosan nanoparticle as an effective delivery system for treatment of psoriasis. *Environmental Research*, 238, 117086.
25. Szepletowski, J., Tadini, G., (2025). Basic Emollients for Xerosis Cutis Not Associated With Atopic Dermatitis: A Review of Clinical Studies. *International Journal of Dermatology*, 64(1),29–46.
26. Mijaljica, D., Townley, J. P., Klionsky, D. J., Spada, F., & Lai, M. (2025). The origin, intricate nature, and role of the skin surface pH (PHSS) in barrier integrity, eczema, and psoriasis. *Cosmetics*, 12(1), 24.

27. Gelmetti C. (2019). Therapeutic Moisturizers as Adjuvant Therapy for Psoriasis Patients. *Am J Clin Dermatol*.
28. Kang, S., Um, J., Chung, B., Lee, S., (2022). Moisturizer in Patients with Inflammatory Skin Diseases. *Medicina*, 58, 888.
29. Kircik, L., Alexis, A., Andriessen, A., Blattner, C., (2023). Psoriasis and Skin Barrier Dysfunction: The Role of Gentle Cleansers and Moisturizers in Treating Psoriasis. *Journal of Drug in Dermatology*, 22, 8.
30. Barnes, T., Mijaljica, D., Townley, J., Spada, F., (2021). Vehicles for Drug Delivery and Cosmetic Moisturizers: Review and Comparison. *Pharmacautics*, 12, 2012.

