

# Comedone switch and reverse nella patogenesi e nel trattamento dell'acne. Un ruolo per la silimarina?

Stefano Veraldi, Mauro Barbareschi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano - Italy

## Comedone switch and reverse in acne pathogenesis and treatment. A role for silimarin?

Recent developments in the understanding of pathophysiology of acne are creating new opportunities in the treatment of this disease. In this brief review, we illustrate the role of local inflammation, and LRIG1+ cells in the development of comedone switch, and the potential of silimarin to counteract this process and favour comedone reverse. Preliminary data using *Silybum marianum* in different studies have shown promising results. Further data from ongoing studies will clarify its role in the long-term treatment of patients with acne.

**Keywords:** Acne, Comedone switch, *Silybum marianum*

## Introduzione

Recenti scoperte sulla fisiopatologia dell'acne, favorite dai progressi nelle tecniche di indagine, hanno aperto la strada a nuove ed efficaci strategie di trattamento.

L'aumentata conoscenza sul microbioma cutaneo umano e sul ruolo dei principali commensali nello sviluppo dell'acne ha permesso di stabilire che, a differenza di quanto si è a lungo ritenuto, essa non deriva dall'iperproliferazione di *Cutibacterium acnes*, bensì 1) dalla selezione di alcuni ceppi, come il filotipo IA1, probabilmente potenziata dall'iperproduzione di sebo e 2) dalla tendenza di *C. acnes* a formare biofilm insieme ad altri batteri, in particolare *Staphylococcus epidermidis*. Tale aggregazione, nella quale i microrganismi sono protetti da una matrice extracellulare composta soprattutto da esopolisaccaridi, determina, infatti, l'aumento dell'attività infiammatoria locale e, costituendo una barriera contro il passaggio del sebo nell'infundibolo, può portare alla formazione dei comedoni (1-3).

## Meccanismi alla base del comedone switch and reverse

La sequenza degli eventi e dei meccanismi alla base della comedogenesi è stata di recente rivisitata. In particolare,

nelle persone con cute tendente a sviluppare acne, la microscopia confocale ha evidenziato una significativa percentuale di ghiandole sebacee con lesioni subcliniche. Nelle aree interessate da queste lesioni, attraverso l'effetto di fattori comedogenici, il follicolo pilosebaceo naïve può diventare un microcomedone (MC), dando, così, origine a lesioni visibili (processo denominato *comedone switch*) (4,5).

Alla base del *comedone switch* sembra esservi una popolazione cellulare LRIG1+ (*Leucine Rich Repeats And Immunoglobulin Like Domains*), cellule progenitrici della ghiandola sebacea. Queste cellule sono in grado di differenziarsi in cellule di tipo epiteliale o sebaceo e subiscono l'effetto dei fattori comedogenici, rappresentando, quindi, un importante target per la prevenzione della comedogenesi (4).

Come conseguenza delle evidenze fin qui presentate, la strategia ottimale per gestire l'acne deve prevedere il trattamento della cute, sia quella con lesioni sia quella apparentemente sana, con agenti capaci non solo di ridurre i tempi di guarigione delle lesioni evidenti, ma anche di bloccare l'ingresso delle ghiandole sebacee naïve nel ciclo dell'acne, favorendo il ripristino di un microambiente fisiologico all'interno dell'unità pilosebacea (processo definito *comedone reverse*) (3-5).

## Ruolo della silimarina

La silimarina, estratta da frutti e semi di *Silybum marianum* (cardo mariano), oltre a un'azione sistemica principalmente epatoprotettiva, possiede anche un'azione topica antiossidante e anti-infiammatoria, utile in ambito dermatologico (6). Recenti studi *in vitro* con modelli di sebogenesi indotta dall'acido arachidonico e in ghiandole sebacee umane coltivate hanno indicato che questo flavonoide possiede un'azione modulatrice dell'iperseborrea (7).

L'approfondimento dei processi responsabili della comedogenesi attraverso lo screening delle proteine espresse nel MC ha evidenziato la co-localizzazione nei MC di due cheratine infundibolari, K75 e K79, e del marcatore delle cellule

Received: July 23, 2020

Accepted: August 3, 2020

Published online: September 4, 2020

### Corresponding author

Stefano Veraldi

Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti  
Università degli Studi

Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico  
Via Pace, 9

20122 Milano - Italy

stefano.veraldi@unimi.it

progenitrici dei sebociti LRIG1. Test *in vitro* hanno fornito il razionale dell'utilizzo di questi *biomarker* per valutare le variazioni nel tempo della cute dei pazienti con tendenza all'acne (5).

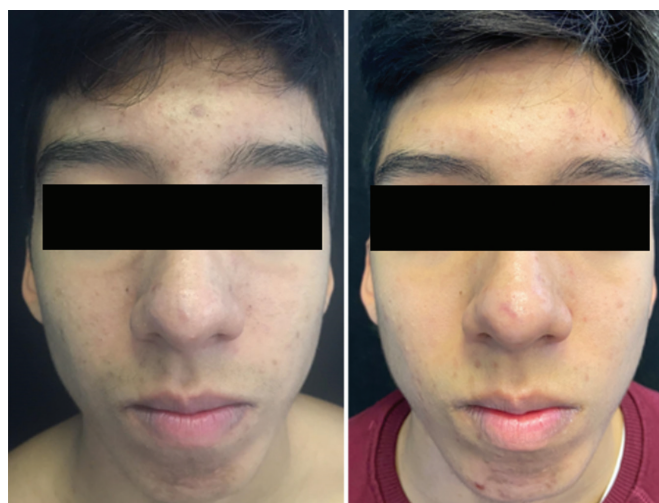
A tal proposito, in un recente studio, 23 pazienti in trattamento a lungo termine con una formulazione contenente l'estratto di *Silybum marianum* sono stati sottoposti a monitoraggio dei MC nella cute priva di lesioni cliniche. Per tutte le 48 settimane di osservazione, non solo l'indice di comedogenesi è rimasto costantemente inferiore rispetto a quello registrato all'inizio, ma è stata dimostrata anche un'elevata correlazione tra la riduzione del livello di biomarcatori e quella della conta delle lesioni cliniche (5).

Uno studio clinico controllato della durata di 8 settimane ha analizzato la risposta a un trattamento con *Silybum marianum* su 36 adulti con predisposizione all'acne (età media 24,2 anni). L'efficacia del prodotto è stata elevata sia dal punto di vista clinico (con valutazioni del grading delle lesioni e dell'*Investigator's/Patient's Global Assessment*) sia dal punto di vista strumentale. Rispetto al gruppo controllo, infatti, sono state osservate una significativa riduzione dei livelli di acidi grassi nel sebo prelevato nella zona frontale e un'altrettanto significativa riduzione del rapporto acidi grassi liberi/trigliceridi sia nel sebo sia nei comedoni isolati sull'ala nasale, un dato, quest'ultimo, che indica lo stato di predisposizione all'acne. La compliance al trattamento è stata molto buona e tutti i partecipanti allo studio hanno manifestato un apprezzamento globale per la crema, caratterizzata anche da una buona tollerabilità locale (8).

Sulla base di queste promettenti osservazioni, abbiamo deciso di organizzare uno studio pilota monocentrico osservazionale, che non ha richiesto un'autorizzazione al comitato etico, essendo il prodotto in studio un cosmetico già in commercio per il trattamento dell'acne. Pazienti caucasici di età superiore ai 18 anni con acne comedonico-papulosa lieve-intermedia (punteggio tra 1 e 2 su scala *Global Acne Severity* [GEA]), naïve al trattamento, hanno applicato sul volto due volte al giorno per 2 mesi una crema contenente Comedoclastin™ (estratto dall'olio di semi di cardo mariano in misura non inferiore al 25%). Tutti i 20 pazienti (7 maschi e 13 femmine, con un'età media di 23,3 anni), hanno utilizzato lo stesso detergente e lo stesso fotoprotettore e nessuno di loro ha impiegato altri prodotti o farmaci per l'intero periodo dello studio.

Tutti i pazienti hanno concluso lo studio. Una riduzione clinicamente significativa del punteggio GEA è stata rilevata in 11 pazienti su 20 (55%) (Fig. 1). L'esperienza ha confermato l'ottimo profilo di tollerabilità del prodotto. Come negli studi precedenti, nessun paziente ha riferito o fatto osservare alcun evento avverso. La totalità dei partecipanti allo studio ha giudicato la crema a base di Comedoclastin™ come buona/ottima dal punto di vista cosmetico (considerando specificamente profumo, consistenza, applicabilità e penetrazione).

Sulla base di questi incoraggianti risultati ottenuti in un campione, limitato ma rappresentativo della popolazione con acne, abbiamo deciso di ampliare lo studio osservazionale. I risultati consentiranno di definire meglio le potenzialità di Comedoclastin™ nella gestione del paziente con tendenza a sviluppare acne.



**Fig. 1** - Esempio di paziente che ha fatto rilevare una riduzione clinicamente significativa sulla *Global Acne Severity Scale* al termine di un trattamento di 2 mesi con una crema contenente Comedoclastin™ (estratto dall'olio di semi di cardo mariano in misura non inferiore al 25%).

## Disclosures

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.  
Financial support: This study received an unconditional financial support by Pierre Fabre Pharma Srl, Milan (Italy).

## Bibliografia

- Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(Suppl.2):5-14.
- Linfante A, Allawh R, Allen H. The role of Propionibacterium acnes biofilm in acne vulgaris. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2018; 09:10.
- Claudel JP, Auffret N, Leccia MT, et al. Staphylococcus epidermidis: A potential new player in the physiopathology of acne? *Dermatology*. 2019;235:287-94.
- Saurat JH. Strategic targets in acne: the comedone switch in question. *Dermatology*. 2015;231:105-11.
- Fontao F, von Engelbrechten M, Seilaz C, et al. Microcomedones in non-lesional acne prone skin. New orientations on comedogenesis and its prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:357-64.
- Dorjay K, Arif T, Adil M. Silymarin. An interesting modality in dermatological therapeutics. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2018;84:238-43.
- Garidou L, Chansard N, Lestienne F, et al. Efficacy of Silybum marianum fruit extract in inhibiting sebogenesis. *J Invest Dermatol*. 2019;139:S118.
- Josse G, Le Digabel J, Garidou L, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation containing Silybum marianum fruit extract in young adults with acne prone skin: a comparative controlled study. <https://www.wcd2019milan-dl.org/abstract-book/documents/abstracts/01-acne-rosacea-related-disorders/efficacy-and-tolerability-of-a-3551.pdf> Accessed July 15, 2020.