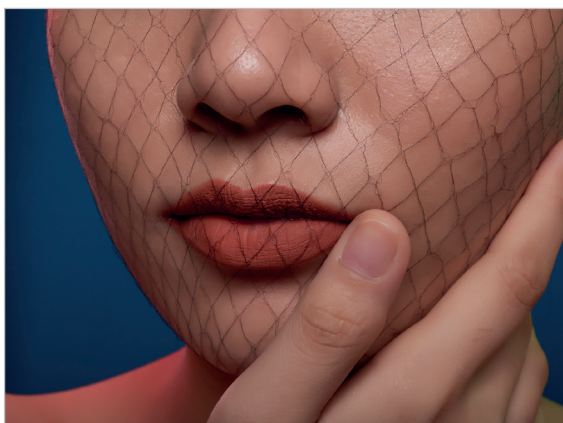


CERAMIDI

Le **ceramidi** sono lipidi che costituiscono una parte fondamentale della barriera cutanea, agendo come un "cemento" tra le cellule della pelle.



CARATTERISTICHE

Le **ceramidi** sono sfingolipidi costituiti da una base sfingoidica (prevalentemente sfingosina o fitosfingosina) amidificata con un acido grasso a catena lunga o molto lunga (R nella figura 1).

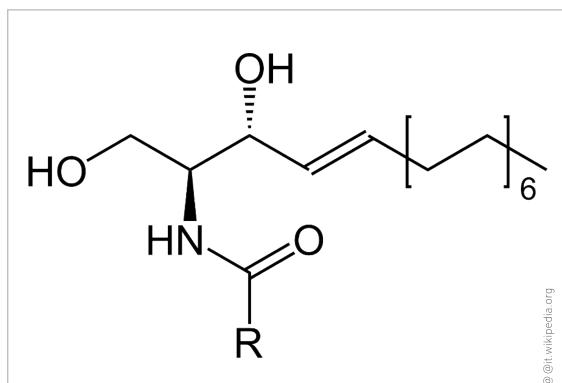


Figura 1 - Struttura generale dei fosfolipidi

Rappresentano il "backbone" strutturale dell'intera famiglia degli sfingolipidi (glicosfingolipidi e fosfosfingolipidi) e, nello strato corneo, sono il **principale costituente lipidico - insieme a colesterolo e acidi grassi liberi - della matrice lamellare intercellulare che assicura la funzione barriera epidermica** [1,2,4]. La loro eterogeneità è elevata: variano lunghezza e saturazione della catena acilica (R nella figura 1), idrossilazioni (2-OH degli acidi grassi; 4-OH/6-OH della base sfingoidica), presenza di ω -O-acilazione (acilceramidi) e legami a proteine dell'involucro corneo (ω -idrossiceramidi esterificate) [1,2,4]. **Questa varietà molecolare** - con specie uniche dei mammiferi terrestri, come le ω -O-acilceramidi - è **cruciale per le fasi lamellari a bassa permeabilità** (LPP/SPP) e per l'integrità meccanico-idrica della barriera [2,4]. Il termine **ceramide** deriva dal latino **cera** (cera) e **amide** (composto organico quaternario derivato da un acido organico e da un'ammina). La ceramide è un componente della vernice caseosa, la sostanza biancastra cerosa o caseosa che ricopre la pelle dei neonati [7].

Il nome **sfingolipidi** fu coniato da Thudichum alla fine dell'Ottocento, ispirandosi all'enigma della Sfinge per sottolinearne l'allora misteriosa natura: una curiosità che ricorda come la biochimica della pelle sia stata, per decenni, un "indovinello" da decifrare [2]. Dal punto di vista funzionale, **le ceramidi non sono solo "mattoni" strutturali**: a livello cellulare fungono anche da **mediatori bioattivi capaci di modulare ciclo cellulare, differenziazione e apoptosi**; i loro metaboliti (sphingosine-1-phosphate, ceramide-1-phosphate) partecipano a **network di segnalazione immuno-infiammatoria e di omeostasi cutanea** [2,6]. Nel modello funzionale moderno della barriera cutanea - fisica, chimica, microbiologica e immunolo-

gica (figura 2) - le ceramidi presidiano la componente fisico-chimica: **compongono il "mortar" tra i "mattoni" corneocitari, contribuiscono al pH acido ottimale e interagiscono con microbioma e immunità innata** [3,5].

Le ceramidi d'uso topico sono oggi prodotte soprattutto per via **sintetica** (analoghi/pseudoceramidi) o **biotecnologica** (fermentazioni microbiche che forniscono basi sfingoidiche/precursori) e come **fitoceramidi** (glucosilceramidi/ceramidi da crusca

LIVELLO FUNZIONALE	COMPONENTI	DANNEGGIAMENTO	MECCANISMI DI IDRATAZIONE
FISICO "Mattoni e malta / Bricks and mortar"	Costruzione "brick-and-mortar" (es. Filaggrin, involucro corneo, giunzioni cell-cell, lipidi intercellulari)	Mutazioni FLG (es. Dermatite atopica, ichthyosis vulgaris), mutazioni CLDN1, disfunzione giunzioni strette (TJs), disfunzione barriera lipidica (corneociti non adeguati)	Occlusivi - riduzione TEWL, aumento AMPs, differenziazione cheratinocitaria. Emollienti - incorporazione nella barriera lipidica, promozione sintesi/secrezione lipidi SC. Umettanti - richiamo acqua dal derma nello SC, up-regulation filaggrin, TJs, aquaporina.
CHIMICO	Lipidi, NMF, pH acido ("mantello acido")	Alcoli/detergenti - diminuzione NMF e idratazione; pH elevato - aumento proteasi seriniche, adesione corneociti compromessa, colonizzazione da <i>Staphylococcus aureus</i>	Urea - richiamo acqua dal derma nello SC, stabilizza matrice lipidica. Moisturizer acidi - aumentano contenuto ceramide, favoriscono microbioma commensale. NMF - richiamo acqua dal derma nello SC.
MICROBIOMA	Microbi commensali (<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> , <i>Propionibacterium</i>) che segnalano cheratinociti a produrre AMPs e TJs	Disbiosi da <i>S. aureus</i> - citochine infiammatorie, proteasi seriniche, crescita patogeni	Emollienti - modificano composizione microbioma verso flora più diversificata.
IMMUNOLOGICO	Riconoscimento disruzione barriera, reclutamento cellule immunitarie, risposta infiammatoria	Aumento permeabilità - penetrazione antigeni, attivazione cellule immunitarie, infiammazione epidermica; malattie infiammatorie cutanee	Ridotta permeabilità barriera, minore penetrazione allergeni, minore infiammazione.

Figura 2 - Riassunto dei livelli funzionali della barriera cutanea [3]



PROVENIENZA

Nell'epidermide, le ceramidi derivano dal metabolismo di precursori sintetizzati e immagazzinati nei **corpi lamellari dello strato granuloso** (glucosilceramidi, sfingomielina, fosfolipidi): questi vengono secreti allo "step" SG/SC e idrolizzati da enzimi co-secreti (glucocerebrosidasi, sfingomielinasi, fosfolipasi) in ceramidi e acidi grassi liberi, che si organizzano in lamelle multilayered [1,3,4]. Una quota di ω -idrossiceramidi si esterifica con acidi grassi (linoleico in primis) generando ω -**O-acilceramidi** (EOS/EOP/EOH), specie chiave per la lamella a periodicità lunga e per la formazione dell'involucro **lipidico corneo** (CLE), in cui ceramidi ω -idrossilate si legano covalentemente alle proteine dell'involucro corneo (involucrina, envoplachina, ecc.) [2,3,4].

Le ceramidi sono **diffuse nelle membrane e nei compartimenti endomembranari**; nel derma-epidermide hanno ruoli di segnale (es. in risposta a UV/ossidanti), mentre nello SC dominano le specie molto lunghe (C24-C34) e le acilceramidi - una peculiarità dei mammiferi terrestri [2,4,6,7].

di riso, grano, konjac, soia), poi convertite/standardizzate per ottenere classi affini a quelle cutanee [4]. L'industria formula spesso "lipid blends" con rapporti ceramidi:colesterolo:acidi grassi prossimi all'equimolarità per mimare la matrice SC [1,3,4].



MECCANISMO D'AZIONE

A seconda della funzionalità, i meccanismi d'azione possono essere prevalentemente raggruppati in 4 distinti meccanismi.

1. Struttura di barriera e idratazione.

Nel "brick-and-mortar model", le ceramidi determinano la **bassa permeabilità** tramite fasi lamellari ordinate (LPP/SPP) e un'elevata densità impaccata delle catene aciliche molto lunghe e (ω -)idrossilate [1,4]. Le ω -**O-acilceramidi** (esterificate con linoleato) sono indispensabili per la lamella a periodicità lunga e per l'ancoraggio delle ceramidi al CE (Cornified Envelope o Involucro corneo proteico), divenendo il cosiddetto CLE (Cornified Lipid Envelope o Involucro corneo lipidico), elementi chiave per limitare la TEWL e resistere a stress meccanici

[2,4]. In condizioni di carenza (età, climi freddi/secchi, detergenti alcalini, patologie infiammatorie), si osservano disorganizzazione lamellare, aumento TEWL, disidratazione e maggiore penetrazione di allergeni/irritanti [1,3,4,5,7].

2. Omeostasi del pH ("acid mantle") ed enzimi della barriera.

Il pH acido dello SC sostiene l'attività enzimatica (glucocerebrosidasi, sfingomielinasi, lipasi) necessaria a generare ceramidi da precursori e a maturare la barriera; l'alcalinizzazione aumenta le serinproteasi (KLK5/7), degrada i corneodesmosomi e riduce la secrezione dei corpi lamellari, indebolendo la barriera [3,5]. Formulazioni **acidificanti** (pH ~4,5-5,5) e contenenti lipidi SC-mimetici possono aumentare la **neogenesi di ceramidi** e migliorare la TEWL [3].

3. Segnalazione bioattiva e immuno-protezione.

Ceramide, C1P, S1P e basi sfingoidiche regolano proliferazione/differenziazione cheratinocitaria, attivazione di vie infiammatorie e risposta antimicrobica; contribuiscono al "cross-talk" tra barriera fisica, chimica e immunologica [2,5,6]. Alcune basi sfingoidiche cutanee (es. sfingosina) possiedono attività antibatterica verso patogeni cutanei, modulando il microbioma [4,6].

4. Alterazioni patologiche e target enzimatici.

Nella **dermatite atopica (AD)** si riscontra riduzione quantitativa e alterazione qualitativa delle ceramidi (specie molto lunghe e ω -O-acilceramidi), con pH più alto e TEWL aumentata; nella **psoriasi** cambia il profilo molecolare più che il tenore totale; nella **xerosi senile** calano le specie a catena molto lunga; nelle **ittiosi** difetti in enzimi (PNPLA1, ABCA12, ecc.) compromettono acilceramidi e CLE. Il ripristino mirato (lipid replacement; delivery di precursori) è un razionale terapeutico consolidato [1,2,3].



UTILIZZO

Un primo e importante impiego riguarda la formulazione di prodotti **topici a base di ceramidi "skin-mi-**

metic": le prove clinico-formulative supportano l'impiego di **blend equimolari** ceramidi:colesterolo:acidi grassi per riparare la barriera (riduzione TEWL, miglioramento idratazione, comfort e resilienza). L'efficacia è maggiore quando:

- il profilo di specie **imita lo SC umano** (inclusione di NS/NP/AP e quota di acilceramidi/EOS-like);
- il **pH è fisiologico** per sostenere l'enzimologia della maturazione;
- sono presenti **umettanti** (NMF-like) ed **occlusivi/emollienti** integrati alla matrice lipidica [1,3,4].

Un secondo approccio è **potenziare la biosintesi endogena agendo su precursori e "pro-ceramidi"**:

- **Glucosilceramidi e sfingomielina** veicolate topicamente sono substrati per GCase/SMasi e generano ceramidi in situ;
- **Fitobasi** (fitosfingosina, diidrosfingosina) possono essere riacilate (via CerS) nella "salvage pathway";
- **Linoleato** alimenta la formazione di acilceramidi (substrato di PNPLA1) e il CLE;

Formulazioni **acidificanti** e con **attivi pro-barriera** (es. niacinamide) hanno mostrato di aumentare i livelli di ceramidi epidermiche e migliorare i 4 layer funzionali della barriera [1,2,3,6].

In campo cosmetico inoltre si impiegano **pseudoceramidi** (analoghi sintetici con testa polare e coda lipidica progettate per stabilizzare lamelle e colmare difetti) e **acilceramidi-like** per migliorare l'organizzazione LPP/SPP, specie in AD e xerosi [1,4].



Poiché molte ceramidi e precursori sono ingredienti **anfipatici e poco solubili**, l'uso di **liposomi/liposomi etanolici, nanoparticelle lipidiche solide, SLN/NLC, microemulsioni e cristalli liquidi lamellari** migliora penetrazione, fusogenicità con la matrice SC e deposizione negli strati lamellari [4,6]. Il **co-delivery** con colesterolo e acidi grassi molto lunghi favorisce l'auto-assemblaggio in lamelle ordinate [4].

Le principali **indicazioni cosmetico-dermatologiche** sono quindi:

- **Pelli sensibili, iper-reattive, dermatite atopica e dermatiti irritative/allergiche:** riparazione barriera, riduzione TEWL, sostegno al pH acido, miglior tolleranza ad attivi; utili quotidianamente come terapia di mantenimento [1,2,3,5].

- **Xerosi senile/ambientale e riparazione espositiva e post-procedure (laser/peeling):** ricostruzione lamellare, comfort e riduzione bruciore/prurito [1,3,4].

- **Psoriasi:** supporto barriera e comfort; utile integrazione alle terapie per ridurre irritazione indotta da topici attivi [1,4].

- **Barriere professionali (mani):** blend ceramidi-colesterolo-acidi grassi + filmogeni traspiranti per prevenire dermatiti da contatto/"wet work" [3,5].

Dal punto di vista di **nutrizione e integrazione**, vale la pena ricordare che la **disponibilità sistemica di acidi grassi essenziali** (LA/ALA e PUFA a lunga catena) influenza la qualità delle ceramidi epidermiche (in particolare l'apporto di linoleato per le acilceramidi) e la risposta infiammatoria cutanea. Evidenze emergenti collegano il **gut-skin axis** e i profili lipidici cutanei, suggerendo che pattern dietetici ricchi in EFA e micronutrienti antiossidanti possano sostenere la barriera; l'interesse per **glucosilceramidi di origine vegetale** come integratori è in crescita, con razionale biologico ma necessità di standardizzazione dei trial (dosi, durata, endpoint oggettivi) [6,2].

In ottica di **integrazione cosmetologica**, l'approccio sinergico **topico + nutrizionale** è plausibile per cronicità con difetto lamellare (xerosi senile, AD lieve-moderata), fermo restando il ruolo primario dei topici lipid-mimetici [6,3].

In conclusione, dal punto di vista operativo per l'estetica professionale e riguardo questa importan-

tissima classe di attivi, vale la pena sottolineare questi quattro aspetti:

1. **Mimetismo dello SC:** privilegiare formulazioni con **profilo di ceramidi diversificato** (incluso quota "EOS-like"), **colesterolo** e **acidi grassi molto lunghi, in rapporto equimolare e pH fisiologico**.

2. **Potenziare la neosintesi:** includere **precursori** (glucosilceramidi/sfingomielina/fitobasi), **linoleato** e co-fattori (niacinamide) in sistemi di rilascio affini alla matrice.

3. **Strategie di routine:** combinare **detersione delicata a pH acido, umettanti NMF-like, lipidi SC-mimetici**; attenzione all'ambiente (bassa UR, freddo) e alle pratiche professionali che alcalinizzano.

4. **Target clinici da inviare al dermatologo:** AD moderata-severa, sospette ittiosi/genodermatosi, lesioni fissurative resistenti, infezioni/impetiginizzazione (necessità di diagnosi/terapia medica).

Questi principi si fondano su **solide evidenze** circa il **ruolo delle ceramidi nella barriera cutanea e nella regolazione immuno-microbiologica**, e guidano una cosmetologia **funzionale, pH-consapevole e lipido-centrica**, capace di integrare le migliori tecnologie topiche e, quando appropriato, supporto nutrizionale. [1-7].

BIBLIOGRAFIA

1. Coderch L. et al. *Ceramides and skin function*. Am J Clin Dermatol. 2003.
2. Uchida Y, Park K. *Ceramides in Skin Health and Disease: An Update*. Am J Clin Dermatol. 2021.
3. Rajkumar J. et al. *The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair*. Skin Pharmacol Physiol. 2023.
4. Knox S, O'Boyle NM. *Skin lipids in health and disease: A review*. Chem Phys Lipids. 2021.
5. Baker P et al. *Skin Barrier Function: The Interplay of Physical, Chemical, and Immunologic Properties*. Cells. 2023.
6. Nicolaou A, Kendall AC. *Bioactive lipids in the skin barrier mediate its functionality in health and disease*. Pharmacol Ther. 2024.
7. <https://en.wikipedia.org/wiki/Ceramide>

Attraverso questo codice QR potete facilmente accedere alla sezione BEAUTY IN PILLOLE su mabella.it

