

# Efficacia dell'astaxantina come supporto nutrizionale nella dermatite atopica canina

La dermatite atopica, nota anche come eczema atopico, è una malattia infiammatoria cronica della cute molto comune nei cani e nei gatti; la prevalenza stimata è di circa il 10-15% nel cane ed è in continuo aumento. La patogenesi della dermatite atopica, non ancora pienamente compresa, è caratterizzata da una complessa interazione tra aspetti genetici, immunologici, ambientali e dietetici. Le caratteristiche cliniche, immunologiche, istologiche della patologia nei cani sono simili alla dermatite atopica dell'uomo. Alcune razze sono predisposte tra cui il Boxer, il Westhighland White Terrier, il Bulldog francese, Bullterrier, l'American cocker spaniel, l'English springer spaniel, il Poodle, il Chinese Sharpei, il Dachshund, il Collie, il Miniature schnauzer, il Lhasa apso, il Pug e il Rhodesian ridgeback. I sintomi principali dell'atopia sono l'eritema e il prurito; inoltre, l'infiammazione del tessuto cutaneo provoca la comparsa di alopecia, escoriazioni e infezioni secondarie con conseguenti papule, pustole e croste. Le lesioni sono localizzate soprattutto a livello delle ascelle, dell'addome, delle estremità distali, delle regioni perioculari, periorali e perianali; a volte può essere presente anche l'otite esterna. Nei soggetti atopici, la risposta immunitaria disfunzionale è caratterizzata da una reazione dominata dal rilascio di citochine e interleuchine pro-infiammatorie (IL-4, IL-9, IL-22) e del fattore di necrosi tumorale (TNF). La dermatite atopica è inoltre caratterizzata da infiltrazioni di cellule immunitarie, come linfociti, macrofagi, eosinofili e mastociti. In particolare i macrofagi si accumulano in grandi quantità nella pelle infiammata dei soggetti con dermatite atopica svolgendo un ruolo chiave nella patogenesi di questa malattia. Negli ultimi due decenni ricerche approfondite hanno rivelato il meccanismo con cui lo stress ossidativo porta all'infiammazione cronica, che a sua volta è coinvolta nella maggior parte delle malattie tra cui quelle del tessuto cu-

**Giorgia Meineri**  
Dipartimento di scienze  
veterinarie - UNITO

*La prevalenza stimata della dermatite atopica nel cane è di circa il 10-15% ed è in continuo aumento.*

taneo. Lo stress ossidativo gioca un ruolo cruciale nello sviluppo dei danni cutanei che si osservano nella dermatite atopica. L'infiammazione cronica della cute è infatti associata alla sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), come l'anione superossido ( $O_2^-$ ) e il perossido di idrogeno ( $H_2O_2$ ). Gli eventi ossidanti comportano danni al DNA, ridotta produzione di antiossidanti e la generazione di metalloproteinasi matriciali (MMP) che degradano il collagene e l'elastina nello strato cutaneo dermico. Uno studio condotto in campo umano su cellule prelevate da biopsie cutanee ha dimostrato che i radicali anionici superossidi, i radicali idrossilici e i radicali perossidi sono significativamente più alti nei pazienti affetti da dermatite atopica rispetto ai controlli. Con il cronicizzarsi della patologia, l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno supera la capacità di difesa del sistema antiossidante (AOS). Questo sistema è costituito da enzimi endogeni, come la superossido dismutasi (SOD), la superossido reduttasi, la catalasi (CAT), la perossiredossina, la tioredossina (TRX) e l'intero sistema del glutatione (che comprende il glutatione (GSH) e gli enzimi glutatione reduttasi, glutatione perossidasi (GPX) e glutatione S-transferasi (GST)). Inoltre fanno parte del sistema antiossidante anche molecole non enzimatiche esogene ed endogene, come le vitamine A, C ed E, l'acido urico, il coenzima Q10, l'acido alfa lipoico. Dato l'impatto dello stress ossidativo nella patogenesi della dermatite atopica canina per il trattamento di questa patologia sono stati presi in considerazione noti antiossidanti tra cui la vitamina E, il beta carotene, l'acido folico, la vitamina C e il coenzima Q10 il retinolo, i polifenoli e i carotenoidi. Tra questi, il chetocarotenoide Astaxantina (ASX) ha recentemente catturato l'interesse dei ricercatori a causa della sua potente attività antiossidante e delle sue proprietà molecolari e biochimiche che rendono uniche le sue implicazioni nel trat-



**Foto 1.** Il Westhighland White Terrier è una delle razze predisposte alla dermatite atopica canina (foto anetapics - shutterstock.com).

tamento e nella prevenzione delle malattie della cute, compresa la dermatite atopica.

## ASTAXANTINA

L'astaxantina è un pigmento rosso-arancio presente in molti animali acquatici come i salmonidi, i gamberetti e i gamberi ed è rinomato per le sue applicazioni in vari settori tra cui l'acquacoltura, l'industria dei prodotti alimentari a uso umano, dei nutraceutici e dei cosmetici. Il primo utilizzo dell'astaxantina è stato come pigmentante nei salmonidi d'allevamento per aumentarne il contenuto ed esaltare il caratteristico colore rosso-arancio della loro carne. Si è successivamente scoperto che l'astaxantina ha diverse altre funzioni biologiche essenziali negli animali marini, tra cui la protezione contro gli effetti della luce ultravioletta (UV), la risposta immunitaria, la capacità riproduttiva, la tolleranza allo stress e la protezione contro l'ossidazione delle macromolecole.

### Attività antiossidante dell'astaxantina

L'astaxantina condivide numerose funzioni metaboliche e fisiologiche con altri carotenoidi come la zeaxantina, la luteina e il  $\beta$ -carotene; tuttavia, a differenza di quest'ultimo, l'astaxantina non è convertita in vitamina A. Studi comparativi sugli effetti fotoprotettivi dei carotenoidi hanno dimostrato che l'astaxantina ha una maggiore capacità antiossidante rispetto alla cantixantina e al  $\beta$ -carotene nei fibroblasti dermici. Inoltre, l'astaxantina è un antiossidante più attivo della zeaxantina, della luteina e  $\beta$ -carotene a livello della cute. Ciò è dovuto principalmente alla presenza di un gruppo cheto- e di un gruppo idrossile su ogni estremità della sua molecola. A causa della sua struttura molecolare, l'astaxantina ha quindi caratteristiche uniche che supportano il suo potenziale utilizzo nella promozione della salute della cute. In particolare, i gruppi estremi polari all'estremità della molecola rimuovono i radicali liberi, mentre i doppi legami del suo segmento centrale rimuovono gli elettroni ad alta energia. Queste proprietà chimiche spiegano alcune delle sue caratteristiche, in particolare una maggiore attività antiossidante rispetto ad altri carotenoidi. L'astaxantina preserva l'integrità delle membrane cellulari e, inserendosi nel loro doppio stato fosfolipidico, protegge l'integrità funzionale dei mitocondri. L'astaxantina è attiva anche a dosaggi modesti e la sua azione è rapida poiché la sua natura fortemente polare ottimizza il tasso e l'entità del suo assorbimento.

### Proprietà antinfiammatorie dell'astaxantina

L'astaxantina ha dimostrato di migliorare la salute dermica inibendo i maggiori mediatori infiammatori. L'effetto inibitorio dell'astaxantina sulla produzione di iNOS riveste importanti implicazioni come supporto a farmaci antinfiammatori per le malattie della pelle come la psoriasi e la dermatite atopica. Recenti studi su modelli animali con dermatite atopica hanno dimostrato che l'astaxantina inibisce l'espressione genica di diversi biomarcatori proinfiammatori come l'interleuchina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), l'interleuchina-6 (IL-6) e il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Alcune ricerche hanno inoltre dimostrato la capacità dell'astaxantina di inibire la produzione di mediatori infiammatori bloccando l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare-kappa B (NF- $\kappa$ B) che svolge

un ruolo primario nella risposta antiinfiammatoria a livello dei cheratinociti; ciò indica che l'astaxantina rappresenta una strategia all'avanguardia per il trattamento delle malattie infiammatorie della cute.

### Effetti immunitari dell'astaxantina

Una vasta letteratura scientifica suggerisce che la soppressione del sistema immunitario contribuisce allo sviluppo delle malattie cutanee e che l'astaxantina può migliorare le risposte immunitarie non solo nell'uomo ma anche in cani e gatti. Le cellule immunitarie, infatti, sono estremamente vulnerabili allo stress ossidativo e alla produzione incontrollata di radicali liberi a causa di un'alta percentuale di acidi grassi polinsaturi nelle loro membrane. L'astaxantina migliora le risposte immunitarie grazie alla sua attività antiossidante aumentando l'attività dei linfociti T citotossici e le cellule Natural Killer che producono interferone- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) i quale è coinvolto nella regolazione immunitaria e nella differenziazione dei linfociti B.

### Effetti dell'astaxantina nella riparazione dei tessuti cutanei

Le strutture più importanti e abbondanti della matrice extracellulare dermica (ECM) sono il collagene, l'elastina e i glicosaminoglicani (GAG). Nelle patologie croniche cutanee si osservano dei cambiamenti in queste strutture. Queste modifiche portano alla perdita di elasticità, secchezza e ritardo nella guarigione

delle ferite. L'astaxantina ha dimostrato un aumento significativo dell'espressione di marcatori biologici di guarigione delle ferite come collagene di tipo I  $\alpha$  1 (Col1A1) e fattore di crescita dei fibroblasti (bFGF), essa è quindi una molecola efficace per accelerare la guarigione delle ferite dermiche a pieno spessore.

### Fonti alimentari di astaxantina, sicurezza, biodisponibilità

La principale fonte di assunzione di astaxantina è costituita dai pesci e dai frutti di mare. Il contenuto di astaxantina della carne di salmone varia, tuttavia, da 3 a 37 mg/kg; a seconda che siano specie d'allevamento o selvatiche. L'assorbimento dell'astaxantina proveniente da diverse fonti è stato studiato in diverse specie animali, tra cui topi, ratti, cani e anche nell'uomo. Dopo il rilascio dalla matrice alimentare, i carotenoidi si accumulano nelle goccioline lipidiche all'interno dei succhi gastrici e quindi vengono incorporati nelle micelle. Queste micelle si diffondono nella membrana plasmatica degli enterociti e i carotenoidi vengono trasportati nella circolazione dalle lipoproteine ad alta densità (HDL) e dalle lipoproteine a bassa densità (LDL). L'assorbimento dell'astaxantina e di altri carotenoidi è influenzato dalle loro proprietà chimiche e dalla composizione della dieta, infatti, i carotenoidi sono molecole liposolubili e l'assorbimento dell'astaxantina è influenzato positivamente dai lipidi alimentari. Questi risultati suggeriscono che l'astaxan-

#### RIASSUNTO

Lo stress ossidativo gioca un ruolo cruciale nei danni cutanei che si osservano nella dermatite atopica, malattia infiammatoria cronica della cute molto comune nei cani e nei gatti. Come supporto al trattamento di questa patologia sono stati presi in considerazione molti antiossidanti tra cui la vitamina E, il beta carotene, la vitamina C, il coenzima Q10, il retinolo, i polifenoli e i carotenoidi. Tra questi il chetocarotenoide Astaxantina (ASX) ha recentemente catturato l'interesse dei ricercatori a causa della sua potente attività antiossidante e delle proprietà molecolari e biochimiche che rendono uniche le sue implicazioni nel trattamento e nella prevenzione della dermatite atopica. L'astaxantina è un pigmento rosso-arancio presente in molti animali acquatici come i salmonidi, i gamberetti e i gamberi. L'astaxantina riduce i mediatori infiammatori e lo stress ossidativo indotto dai radicali liberi, con conseguenti effetti antiossidanti, antiinfiammatori e immunomodulanti. L'astaxantina è sicura ed è attiva anche a dosaggi modesti; la sua azione è rapida poiché la sua natura fortemente polare ottimizza il tasso e l'entità dell'assorbimento. L'assorbimento dell'astaxantina è infatti influenzato dalla composizione della dieta e poiché è una molecola liposolubile dovrebbe essere consumata insieme ai grassi alimentari per ottimizzare la sua biodisponibilità. Le concentrazioni massime possono essere raggiunte entro già la prima settimana di assunzione.

**Parole chiave:** dermatite atopica, cane, astaxantina, stress ossidativo, infiammazione, immunomodulazione.

#### SUMMARY

##### Astaxanthin as a nutritional support in dog atopic dermatitis

*Oxidative stress plays a crucial role in the skin damage seen in atopic dermatitis, a chronic inflammatory skin disease very common in dogs and cats. Many antioxidants have been considered to support the treatment of this pathology, including vitamin E, beta carotene, vitamin C and coenzyme Q10, retinol, polyphenols and carotenoids. Among these, the ketocarotenoid Astaxanthin (ASX) has recently captured the interest of researchers due to its powerful antioxidant activity and its molecular and biochemical properties that make its implications unique in the treatment and prevention of skin diseases, including atopic dermatitis. Astaxanthin is a red-orange pigment found in many aquatic animals such as salmonids, shrimps and crayfish. Astaxanthin reduces inflammatory mediators and oxidative stress induced by free radicals, with consequent antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulating effects. Astaxanthin is safe and is active even in modest dosages; its action is rapid since its highly polar nature optimizes the rate and extent of its absorption. The absorption of astaxanthin is influenced by the composition of the diet, in fact it is a fat-soluble molecule and its absorption is positively influenced by dietary lipids. These results suggest that astaxanthin should be consumed with dietary fats to optimize its bioavailability. Maximum concentrations can be reached within the first week of intake.*

**Keywords:** atopic dermatitis, dog, astaxanthin, oxidative stress, inflammation, immunomodulation.



tina dovrebbe essere consumata insieme ai grassi alimentari per ottimizzare la sua biodisponibilità. Le concentrazioni massime possono essere raggiunte entro già la prima settimana di assunzione. L'astaxantina proveniente dalle microalghe *H. pluvialis* è sicura ed è stata approvata come additivo pigmentante nei mangimi per salmoni e come integratore alimentare per il consumo umano in Europa, Giappone e Stati Uniti. Estratti di *H. pluvialis* hanno ottenuto lo status di "novel food" dalla *Food and Drug Administration* (FDA).

## CONCLUSIONI

Grazie al suo coinvolgimento in diverse attività biologiche l'astaxantina è una molecola

molto promettente nel campo della dermatologia veterinaria. L'astaxantina ha quindi un grande potenziale nel mercato globale dei nutraceutici. In questo articolo, abbiamo fornito una panoramica dei meccanismi citoprotettivi dell'astaxantina nei soggetti affetti da dermatite atopica. L'astaxantina inibisce le collagenasi, l'attività MMP, riduce i mediatori infiammatori e l'induzione dello stress ossidativo indotto dai radicali liberi, con conseguenti potenti effetti antiossidanti, antiinfiammatori e immunomodulanti. L'astaxantina un composto sicuro e biodisponibile. Ulteriori studi più approfonditi sono necessari per comprendere maggiormente le molteplici attività dell'astaxantina sulla fisiologia cutanea, i meccanismi d'azione e tutte le applicazioni in campo dermatologico veterinario.

## Per saperne di più

1. Amir Aslani, B.; Ghobadi, S. Studies on oxidants and antioxidants with a brief glance at their relevance to the immune system. *Life Sci.* 2016, 146, 163-173.
2. Ardesjö-Lundgren B, Tengvall K, Bergvall K, Farias FHG, Wang L, Hedhammar A, et al. Comparison of cellular location and expression of Plakophilin-2 in epidermal cells from nonlesional atopic skin and healthy skin in German shepherd dogs. *Vet Dermatol.* 2017;28(4):377-e88.
3. Chalyk, N.E.; Klochkov, V.A.; Bandaletova, T.Y.; Kyle, N.H.; Petyaev, I.M. Continuous astaxanthin intake reduces oxidative stress and reverses age-related morphological changes of residual skin surface components in middle-aged volunteers. *Nutr. Res.* 2017, 48, 40-48.
4. Chermprapai S, Broere F, Gooris G, Schlotter YM, Rutten V, Bouwstra JA. Altered lipid properties of the stratum corneum in Canine Atopic Dermatitis. *Biochim Biophys Acta.* 2018;1860(2):526-33.
5. Chou, H.Y.; Lee, C.; Pan, J.L.; Wen, Z.H.; Huang, S.H.; Lan, C.W.; Liu, W.T.; Hour, T.C.; Hseu, Y.C.; Hwang, B.H.; et al. Enriched Astaxanthin Extract from *Haematococcus pluvialis* Augments Growth Factor Secretions to Increase Cell Proliferation and Induces MMP1 Degradation to Enhance Collagen Production in Human Dermal Fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17, 955. [
6. Komatsu, T.; Sasaki, S.; Manabe, Y.; Hirata, T.; Sugawara, T. Preventive effect of dietary astaxanthin on UVA-induced skin photoaging in hairless mice. *PLoS ONE* 2017, 12, e0171178.
7. David Boothe, W.; Tarbox, J.A.; Tarbox, M.B. Atopic dermatitis: Pathophysiology. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017, 1027, 21-37.
8. DeBoer DJ. The future of immunotherapy for canine atopic dermatitis: a review. *Vet Dermatol.* 2017;28(1):25-e6.
9. Fang, Q.; Guo, S.; Zhou, H.; Han, R.; Wu, P.; Han, C. Astaxanthin protects against early burn-wound progression in rats by attenuating oxidative stress-induced inflammation and mitochondria-related apoptosis. *Sci. Rep.* 2017, 7, 41440.
10. Horvath-Ungerboeck C, Widmann K, Handl S. Detection of DNA from undeclared animal species in commercial elimination diets for dogs using PCR. *Vet Dermatol.* 2017;28(4):373-e86
11. Marsella R, De Benedetto A. Atopic dermatitis in animals and people: an update and comparative review. *Vet Sci.* 2017;4(3):37.
12. Meehansan, J.; Rungjang, A.; Yingmema, W.; Deenonpoe, R.; Ponnikorn, S. Effect of astaxanthin on cutaneous wound healing. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2017, 10, 259-265.
13. Mineshige T, Kamiie J, Sugahara G, Shirota K. A study on periostin involvement in the pathophysiology of canine atopic skin. *J Vet Med Sci.* 2018;80(1):103-11.
14. Mueller RS, Olivry T, Prelaud P. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (2): common food allergen sources in dogs and cats. *BMC Vet Res.* 2016;12:9.
15. Mueller RS, Olivry T. Critically appraised topic on adverse food reactions of companion animals (4): can we diagnose adverse food reactions in dogs and cats with in vivo or in vitro tests? *BMC Vet Res.* 2017;13(1):275.
16. Muller MR, Linek M, Lowenstein C, Rothig A, Doucette K, Thorstensen K, et al. Evaluation of cyclosporine-sparing effects of polyunsaturated fatty acids in the treatment of canine atopic dermatitis. *Vet J.* 2016;210:77-81.
17. Pali-Schöll I, De Lucia M, Jackson H, Janda J, Mueller RS, Jensen-Jarolim E. Comparing immediate-type food allergy in humans and companion animals-revealing unmet needs. *Allergy.* 2017;72(11):1643-56.
18. Patruno, C.; Amerio, P.; Chiricozzi, A.; Costanzo, A.; Cristaudo, A.; Cusano, F.; Foti, C.; Girolomoni, G.; Guarneri, F.; Naldi, L.; et al. Optimizing a clinical guidance for diagnosis of atopic dermatitis in adults: Joint recommendations of the Italian Society of Dermatology and Venereology (SIDeMaST), Italian Association of Hospital Dermatologists (ADOI), and Italian Society of Allergological, Occupational and Environmental Dermatology (SIDAPA). *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020, 155.
19. Nettis, E.; Distaso, M.; Saitta, S.; Casciaro, M.; Cristani, M.; Saija, A.; Vacca, A.; Gangemi, S.; Minciullo, P.L. Involvement of new oxidative stress markers in chronic spontaneous urticaria. *Postepy Dermatol. Alergol.* 2017, 34, 448-452.
20. Xue, X.L.; Han, X.D.; Li, Y.; Chu, X.F.; Miao, W.M.; Zhang, J.L.; Fan, S.J. Astaxanthin attenuates total body irradiation-induced hematopoietic system injury in mice via inhibition of oxidative stress and apoptosis. *Stem Cell Res. Ther.* 2017, 8, 7.