

**APROXIMACIÓ I REFLEXIONS ENTORN
DE L'ENVELLIMENT I LES SEVES
MANIFESTACIONS CUTÀNIES**

DISCURS

llegit a l'acte d'ingrés de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Miquel Carreras i Coma
Celebrat el dia 28 de setembre de 2020

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari
Excel·lentíssim Sr. Dr. Alfons Del Pozo Carrascosa

Barcelona
2020

*L'Acadèmia no es fa solidària de
les opinions que s'exposen en les
publicacions, de les quals és responsable
l'autor.*

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Estimats familiars, amics i companys,
Senyores i Senyors,**

En primer lloc voldria expressar la meva satisfacció i el meu agraïment als Excel·lentíssims Acadèmics que em varen proposar com a Acadèmic de Número d'aquesta Reial Corporació, heretant la medalla que tan dignament van portar els meus predecessors i que jo aspiro a portar de la mateixa manera. Així doncs, abans de procedir a la preceptiva lectura del meu discurs d'ingrés, vull donar les gràcies als Excel·lentíssims Membres d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya que han fet possible que aquest acte pugui tenir lloc, malgrat les circumstàncies que en els darrers mesos ens ha tocat viure i, de manera molt especial, als Excel·lentíssims Acadèmics Dr. Alfons del Pozo I Carrascosa, i Dr. Eugeni Sedano i Monasterio i a la Excel·lentíssima Acadèmica Dra. Maria Àngels Calvo i Torras per haver proposat la meva candidatura. Si em permeten vull destacar d'una manera especial al Excel·lentíssim Dr. Alfons del Pozo per haver acceptat fer el discurs de recepció del meu ingrés com a Acadèmic de Número, però també, i molt especialment, per tots els anys de col·laboració i amistat que m'ha ofert en fer-me partícip de l'ensenyament als alumnes, primer del curs postgrau, i després del Màster de Dermofarmàcia i Cosmetologia, que ell dirigeix, i que tant em fa gaudir i m'estimula en l'aprofundiment quotidià d'aquest món apassionant que avança a una velocitat inusitada. També a la Excel·lentíssima Dra. Rosaura Farré i Rovira que, infatigablement i amb una paciència de sant, em va fer enrogir de vergonya en mostrar-me totes les errades que els correctors informàtics no havien detectat en el text.

En aquests moments no voldria oblidar cap de les persones que d'una

manera o altra m'han ajudat a recórrer el camí que m'ha dut fins aquí. Són tantes que qualsevol oblit resultaria d'una extrema injustícia perquè, en qualsevol moment, una pregunta, un comentari, una tertúlia o una resposta d'un amic, una companya de feina, un col·lega d'una altra entitat, un alumne, un pacient de la farmàcia, un familiar, gran o petit,... han despertat la meva curiositat per trobar o confirmar la resposta correcta i, d'aquesta manera, créixer en coneixements i com a persona, no per saber més sinó per disminuir, en qualsevol àmbit, l'oceà de la meva ignorància, com deia Isaac Newton. De tota manera no puc oblidar qui va ser el meu introductor en aquest món, tant en el de la dermatologia i la dermofarmàcia, com en el de la formulació magistral en el que estic especialment immers des de la seva defunció; em refereixo al meu oncle, que fou Il·lustre Acadèmic Corresponsent d'aquesta Reial Corporació, el Dr. Eusebi Carreras i Ginjaume, de ben segur que va marcar la meua vida d'una manera essencial.

De la meua família els hi agraeixo a tots i totes la meua configuració com a persona en el sentit més ampli de la paraula, però d'un extrem a l'altre, vull destacar especialment la meua mare que de petit em va ensenyar a estimar la lectura i la passió per aprendre, especialment quan anàvem a veure el laboratori del meu avi metge, llavors ja difunt, però gran amant de la recerca. En l'altre extrem, la meua filla Núria, que des del mateix moment del seu naixement ha sigut un estímul per a mi, espero que jo també per a ella, i que ara, ja ginecòloga, segueix interessada també per la recerca amb la finalitat de millorar la qualitat de vida i la supervivència de les seves pacients.

La resta hi sou tots, no en tingueu cap dubte. El meu agraïment per tots i cadascun de vosaltres serà etern i aquest discurs també és vostre, perquè sense l'estimació que m'heu ofert, les vivències i reflexions que hem fet plegats mai l'hauria pogut escriure.

Per últim, agrair als que avui podeu estar aquí i als que tingueu l'amabilitat i l'interès de seguir-me per streaming. A tots els que no podeu, no us preocupeu, qualsevol dia en parlarem perquè, de ben segur, l'envelliment tard o d'hora ens interessarà.

APROXIMACIÓ I REFLEXIONS ENTORN DE L'ENVELLIMENT I LES SEVES MANIFESTACIONS CUTÀNIES

*Envellir dignament deu ser integrar-se
discretament en un espai tant sòlit
com la pròpia pell, sense altre guany
que els anys viscuts i alguna sorprenent
presència que el temps, astutament,
tant aviat dibuixa com esborra
de la memòria.*

Miquel Martí i Pol

Introducció

Des del moment del naixement, el creixement primer, l'envelliment progressiu més tard, la senescència i, definitivament, la mort, són processos normals del desenvolupament vital, tant si fem referència a organismes unicel·lulars o pluricel·lulars, com l'ésser humà. En el transcurs dels segles la humanitat ha somniat amb l'eterna joventut, representada per diverses civilitzacions mitjançant diferents deesses: pels Grecs era Afrodita, la Venus Romana i en la mitologia germànica per Idurna¹. Prèviament, en la que és considerada la primera narració escrita de la història, l'epopeia de Gilgamesh, personatge mític que es creu que va ser rei d' Uruk cap a l'any 2650 aC, on es relaten les aventures d'aquest personatge i del seu amic Enkidu, a la mort d'aquest Gilgamesh centra els seus esforços en la cerca, infructuosa, de la immortalitat². Paral·lelament a aquest somni idíl·lic, la humanitat ha intentat combatre ambdós processos, envelliment i mort, per mitjà de diversos mètodes, començant pels que podríem anomenar químic-místic-espirituals, com la cerca de la pedra filosofal pels alquimistes antics i moderns, en cerca de l'eterna joventut³. Més tard, podem trobar la mateixa idea en la representació que en va fer Lucas Cranach el Vell (1472-1553) en el seu famós quadre "La font de la joventut" on les dones grans semblen rejuvenir en banyar-se en una piscina amb una font dominada per Venus.

Des del punt de vista mèdic les diferents civilitzacions abordaven la malaltia i la mort segons les seves creences utilitzant mètodes absolutament diferents segons el lloc on estaven ubicades. L'única cosa que, fa mil anys, tenien en comú les pràctiques mèdiques europees, xineses, africanes i americanes era que a tot arreu com a mínim una tercera part dels nens morien abans d'arribar a l'edat adulta, i que l'esperança de vida estava molt per sota dels cinquanta anys⁴. Per això, i amb abordatges totalment diferents segons la civilització de què es tractés, s'han buscat mètodes més ortodoxos, uns tàctics lluitant enfront de les malalties, que en forma d'epidèmies han anat assolant progressivament la humanitat (la pesta, el còlera, la lepra, la verola, o més recentment la SIDA o l'Ebola) i d'altres més estratègics, estudiant els processos implicats en l'envelliment fisiològic amb la finalitat de frenar-lo, utilitzant les més heterogènies tècniques, més o menys serioses, per tal de convèncer als clients/pacients que utilit-

zant-les rejuvenirien recuperant les prestacions i, fins i tot, l'aspecte d'anys anteriors. Els avenços mèdics i socioeconòmics que s'han produït al darrer segle han allargat espectacularment l'esperança de vida, almenys en els anomenats països desenvolupats. De fet es preveu que l'any 2030 el 31% de la Població dels Estats Units tindrà més de 55 anys⁵. Per altra banda segons l'Organització Mundial de la Salut l'esperança mitjana de vida pels nascuts el 2016 és de 72 anys (68,8 anys pels homes i 74,2 per les dones), òbviament amb grans diferències segons la regió geogràfica, de manera que cenyint-nos a Europa l'esperança de vida puja fins als 77,5 anys de mitjana⁶. Aquestes dades coincideixen amb les previsions fetes pel Departament d'Economia i Afers Socials de l'ONU (DESA) que han pronosticat que l'esperança de vida global, com a mitjana pels dos sexes, augmentarà fins als 76,9 anys pel període 2045-2050⁷, tenint en compte que partim d'una situació, el 1900, en què l'esperança de vida era 46,3 anys pels homes i 48,3 anys per les dones, la qual cosa representa el salt més gran en longevitat de tota la història, i això és degut bàsicament a la disminució de la mortalitat infantil, el control de moltes malalties infeccioses, la ingesta d'aliments més saludables i segurs, el reconeixement dels perills del tabaquisme, i altres factors, com per exemple la disminució de les malalties cardiovasculars en els darrers 50 anys⁸.

Però, contràriament, no ha augmentat l'expectativa de salut de manera que s'ha incrementat la incidència i la prevalença de patologies associades a l'envelliment fisiològic. Per tant, l'estudi de l'envelliment porta associat, sens dubte, l'objectiu paral·lel de reduir els efectes de les malalties degeneratives associades a aquest procés, com l'Alzheimer, el Parkinson, ..o, fins i tot, el càncer. No cal dir que ambdós mètodes, especialment el segon, estan evolucionant d'una manera espectacular en els darrers anys. A pesar d'això, com diu Yuval Noah Harari⁹ "Potser la selecció natural ha proporcionat a l'*Homo sapiens* un terreny de joc més gran que el que ha donat a cap altre organisme, però el terreny no ha deixat de tenir els seus límits. La conseqüència d'això ha estat que, per molts esforços que s'hagin fet i moltes fites que s'hagin assolit, els *sapiens* no han pogut alliberar-se dels límits marcats per la biologia". Potser en aquest segle XXI entrem en una nova etapa evolutiva en la qual els *sapiens* quedarem enrere per ser substituïts per un altre salt evolutiu, però com deia el meu avi, això són figures d'un altre paner.

Podríem definir l'envelliment com “la progressiva i irreversible pèrdua de la capacitat homeostàtica, a la llarga incompatible amb la vida”. Carmona i Michan¹⁰ profunditzen en aquesta definició de la següent manera: “Complex procés multi factorial de declivi molecular i cel·lular que afecta, amb el pas del temps, a les funcions tissulars, fent als organismes més fràgils i susceptibles a la malaltia i la mort”.

El gran nombre d'estudis realitzats fent servir diferents models estan aportant un coneixement molt ampli sobre els processos relacionats amb el que podríem anomenar l'envelliment saludable. Per exemple, la integritat molecular del genoma, la longitud dels telòmers, l'estabilitat de l'entorn epigenètic¹¹ i l'homeòstasi proteica estan, tots ells, relacionats amb l'estat propi d'un organisme jove, de manera que s'associen a funcions cel·lulars que poden veure's alterades en envellir, com la correcta activitat mitocondrial, l'adequada ingesta dels nutrients (donat que en fer-se grans les persones tenen tendència a menjar menys i, per altra banda, les aportacions alimentàries tenen un rendiment metabòlic menor¹²), una eficient comunicació intercel·lular, la renovació de les cèl·lules mare i/o la capacitat regeneradora dels teixits. En la revisió mencionada de Carmona i Michan¹⁰ destaquen la restricció calòrica com l'estratègia més potent per frenar l'envelliment en la majoria dels models assajats¹³, especialment en aquells casos en què hi ha un sobrepès a conseqüència d'una dieta hipercalòrica no adient. Concretament Brandhorst i cols.¹⁴ han descrit que la restricció calòrica reverteix fins a nou dels efectes moleculars de l'envelliment: escurçament dels telòmers, alteracions epigenètiques, disminució de les cèl·lules mare, envelliment cel·lular, disfunció mitocondrial¹⁵, inestabilitat genòmica, desequilibri proteostàtic, alteració en la utilització de nutrients i comunicació intercel·lular anormal¹⁶. Tot i aquestes dades, des del meu punt de vista es podria plantejar a l'inrevés: la dieta hipercalòrica actual que consumeix gran part de la població dels països rics és la causa de malalties (cardiovasculars, neurològiques, oncològiques, degeneratives,...) que escurcen clarament la vida en relació amb la generació anterior, post-segona guerra mundial, o de regions concretes, que per raons de necessitat al principi i, d'hàbit, després, han mantingut una dieta molt més equilibrada i restrictiva calòricament.

En qualsevol cas, la lluita contra l'envelliment ha aconseguit grans

avenços en les darreres dècades, fins i tot assolint fites que, al meu parer, s'escapen del sentit comú, com per exemple facilitar la maternitat a edats tan avançades com els 60 anys. Això demostra que aquesta obsessiva lluita per l'eterna joventut no tan sols persisteix sinó que, en augmentar l'esperança de vida, s'incrementa.

I aquest any que el Covid-19, natural o creat en un laboratori, mai no ho sabrem del cert, ens ha canviat tant la vida és, precisament, la gent gran qui ho ha patit més. Ha estat el grup de població més afectat per les manifestacions més greus de la malaltia, no tan sols físicament, tot sovint fatal, sinó també perquè la solitud del confinament ha posat més en evidència la pèrdua del tren tecnològic amb el conseqüent trasbals emocional que això ha suposat. Serveixin aquestes línies com un homenatge sincer a aquells avis i àvies nostres que per aquestes circumstàncies ens han deixat i, també, pels que segueixen amb nosaltres fermament aferrats a la vida.

No voldria acabar aquesta introducció general a l'envelliment sense fer referència a unes reflexions sorgides de la lectura d'un llibre divulgatiu dels Professors Valentí Fuster i Joan Corbella, "La ciència de la llarga vida"¹⁷ que s'han de prendre amb molta consideració:

- En un sistema complex mantenir-se sempre igual és biològicament impossible.
- A més, Igual que quan?: No hi ha un punt d'equilibri inicial.
- L'evolució no està a favor nostre: si volem fixar la nostra edat en un punt concret, suposaria parar l'evolució, és a dir, parar el temps.
- La física no ha explicat, de moment, perquè el temps és unidireccional, però ha definit el segon principi de la termodinàmica: un sistema tancat, com el cos humà, té tendència irreversiblement vers l'entropia:
 - No es pot tornar de la mort
 - Un ecosistema extingit no pot tornar a formar-se
 - No té cap sentit voler clonar mamuts o dinosaures perquè els ecosistemes en què vivien ja no existeixen.

- El cos humà és un petit ecosistema en si mateix: els canvis que s'acumulen amb l'edat són, en conjunt, irreversibles. Tot i que hi ha canvis puntuals o parcials que poden ser reversibles, com la implantació d'un nou cristal·lí en una operació de cataractes, el rejuveniment cutani,....
- No podem oblidar que la vida és un moviment continu, en canvi permanent i parar-lo equivaldria a parar la vida.

A pesar d'aquestes sàvies reflexions la recerca per trobar mecanismes per allargar la vida cel·lular i orgànica no s'atura, cercant molècules que contrarestin cada un dels processos bioquímics que, dia rere dia, es van descobrint com a implicats en el procés d'envelliment. Un dels darrers, i més originals, que s'han publicat ha sigut el del grup en què participa amb un paper principal el Dr. Dídac Carmona- Gutiérrez¹⁸ que ha trobat que el flavonoide 4,4'-dimetoxichalcona promou la longevitat en diverses espècies, tant *in vivo* com *in vitro*, fins i tot en cèl·lules humanes, promovent l'autofàgia que és essencial per mantenir el metabolisme cel·lular mitjançant un procés de reciclatge intracel·lular en què les macromolècules i/o els orgànuls intracel·lulars alterats o superflus són segregats en vesícules denominades autofagosomes, caracteritzades per la seva doble membrana, i llavors tramesos als lisosomes per a la seva degradació, per tal d'evitar que afectin negativament el metabolisme cel·lular induint l'envelliment i, en definitiva, la mort de la cèl·lula, donat que d'aquesta manera s'estimula la nova biosíntesi dels components reciclats i, en definitiva, el rejuveniment de la cèl·lula¹⁹. Aquest flavonoide es troba en una planta japonesa, l' Angelica Keiskei koidzumi, les propietats anti-envelliment i promotores de la salut de la qual han sigut utilitzades en la medicina tradicional asiàtica des de fa centenars d'anys.

De la mateixa manera es podria dir de la utilització del rizoma de la Curcuma Longa, de la qual les seves propietats, essencialment cicatritzants i antiinflamatòries, s'han utilitzat des de fa segles en la medicina Ajurveda, Unani i Sidda per tractar diverses malalties. La primera menció en medicina ortodoxa de la utilització de la curcumi-na va ser publicada en 1937²⁰. Això ens porta, de nou, a pensar en la universalitat d'aquesta obsessió per la lluita enfront de l'envelliment i la mort.

Envel·liment cutani

Els canvis demogràfics, amb l'augment de l'esperança de vida i la inversió de la piràmide poblacional, especialment en els països desenvolupats, han conduït, i condueixen, a un augment de les patologies dermatològiques relacionades amb l'envel·liment general de la població i que, òbviamment, s'han de tractar. Si a aquesta major longevitat hi afegim un major temps d'exposició a factors externs, com la radiació solar, la contaminació ambiental global, els efectes del canvi climàtic,... i altres de més voluntaris, com el tabaquisme o l'alcohol, no és difícil concloure que el sumatori de totes aquestes circumstàncies s'haurà de reflectir, necessàriament, en alteracions de la fisiologia cutània i en l'increment de patologies dermatològiques associades a l'envel·liment. Per altra banda no es pot afirmar que l'increment de les tècniques cosmètiques, caiguin en l'àmbit de la cosmètica pura o de la dermatologia cosmètica, siguin conseqüència directa d'aquests canvis demogràfics²¹, sinó més aviat a l'obsessió creixent per mantenir un aspecte molt més juvenívol del corresponent a l'edat que marca la data de naixement. D'aquesta manera podem distingir l'edat cronològica, que ens marca el calendari, de l'edat biològica que ens mostra com som clínicament des del punt de vista tant de l'edat com de la salut que gaudim, en relació amb altres persones de la mateixa edat cronològica⁸.

Com els altres òrgans de l'organisme, a mesura que va passant el temps la pell pateix una acumulativa i seqüencial successió d'alteracions que la condueixen a l'envel·liment. Però, en referir-nos a l'envel·liment cutani hem de tenir en compte que, a diferència dels efectes de l'envel·liment en altres òrgans, potser més vitals, la pell està en contacte directe amb l'entorn ambiental i, per tant també pateix els efectes danyosos que l'entorn pot produir. Zamarrón i cols.²² defineixen l'envel·liment cutani "com un procés biològic complex caracteritzat per una progressiva pèrdua de la seva integritat fisiològica. Està influenciat tant per factors intrínsecs (genètics, metabòlics, o relacionats amb canvis hormonals) i factors extrínsecs (com l'exposició a la pol·lució ambiental o a radiacions de longituds d'ona concretes). Es tracta d'un procés depenent del temps en què postulen com a causa de l'envel·liment una acumulació d'alteracions cel·lulars. Simultàniament, els danys cel·lulars poden produir ocasionalment avantatges

aberrants en determinades cèl·lules i promoure el càncer. En general, càncer i envelliment semblen dues manifestacions diferents de l'acumulació d'alteracions cel·lulars”.

Per altra banda, l'envelliment cutani és veu, i no només quan ja és un fet evident i definitiu, sinó que és perceptible durant tot el procés, donat que la pell es un òrgan dinàmic en el qual la seva evolució amb el pas del temps, o a conseqüència de factors externs, es fa palesa, fins i tot, a simple vista. Aquest fet, teòricament poc important, especialment quan el comparem amb les conseqüències derivades de l'envelliment d'òrgans vitals, té, tanmateix, una gran importància psicològica en una gran part de la població, capaç de prendre les mesures preventives i correctores més dràstiques amb la finalitat d'aparentar menys edat de la que hom té²³. De fet, segons la Societat Americana de Cirurgia Plàstica²⁴ entre 1992 i 2002 hi va haver un creixement del 1500% en l'aplicació de tècniques de rejuveniment als Estats Units, arribant al 2017 als 17.5 milions d'operacions o tècniques cosmètiques mínimament invasives, tot i que el ritme de creixement s'ha alentit²⁵, segurament relacionat amb la crisi iniciada el 2010. Curiosament, per sectors d'edat, les persones amb edat compreses entre 35 i 50 anys són les que més tractaments es fan per rejuvenir la seva pell, arribant a quasi un 45%, mentre que només un 5% dels majors de 65 estan interessats a fer-se aquest tipus de tractaments²³. Aquestes dades no semblen tenir relació amb els canvis demogràfics recents, si no més aviat són conseqüència de la resistència a la seva acceptació per part de la població.

De fet la preocupació per frenar l'envelliment cutani no és nova, ja en els papirs mèdics egipcis es poden trobar diferents remeis amb aquesta finalitat. Per exemple, en la “formulació” 716 del Papir d'Ebers²⁶ es pot llegir:

Un altre remei per eliminar les arrugues del rostre:

“Goma de Terebint: 1; oli de moringa fresca: 1; xufla comestible: 1; triturar-ho finament i afegir-ho a un mucíl·lag”

Fins i tot afegeix la posologia, sense oblidar un punt de màrqueting: *“Aplica-te'l cada dia a la cara. Prova-ho i veuràs!!”*

El denominat “ungüent dolç”, que combinava oli de moringa fresca (*Moringa oleífera*) amb l’ Olíban (resina obtinguda de la *Boswellia thurifera* que anaven a buscar especialment al país de Punt, situat aproximadament entre Etiòpia i Eritrea) era considerat, en aquella època com el “patró or” per tenir cura de la pell.

Des de llavors, al llarg de la història s’han provat molts mètodes per embellir el rostre o, almenys, dissimular els signes de l’envelliment cutani. Només cal recordar alguns exemples:

- En el mateix Papir d’Ebers (Eb. 715) i en el de Hearst (H.153) es pot trobar una formulació que equival a un píling físic i que consistia en una barreja de pols d’alabastre (1); pols de natró (1); sal marina (1) i mel (1). Barrejar homogèniament amb la mel i aplicar-lo sobre tot el cos, tot i que en el papir d’Edwin Smith (21, 6-8) especifica que la mateixa formulació és per aplicació facial²⁶.
- Cleòpatra VIII i els seus banys amb llet de burra, precursors dels tractaments actuals amb alfa-hidroxi-àcids (AHA)
- La utilització de compostos de mercuri com a despigmentants, que encara es fan servir a certs països d’Àfrica, Àsia, en alguns països Europeus i en alguns Estats Nord- americans (Informe de la OMS 2011)
- El Cinabri (Sulfur vermell de mercuri) s’utilitzava com a maqui-llatge i com a carmí per als llavis (S. XVI-XVII...)
- Isabel I d’Anglaterra utilitzava emplastres de carbonat de plom en vinagre per aclarir la pell (S. XVII). Sense oblidar que fins a mitjans del segle passat tenir una pell blanca era signe de pertànyer a classe acomodada o de la noblesa, mentre que les persones de les classes més baixes, com es veien obligades a treballar a l’aire lliure, tenien una pell bronzejada...fins i tot a Anglaterra²⁷.
- Raigs X per tractar l’alopècia (S.XIX-XX)²⁸
- Quan el matrimoni Curie va descobrir el radi, es va pensar que seria un gran remei per a multitud de malalties. De fet, en la seva

biografia s'explica que tenien un flascó de radi a la tauleta de nit. D'aquesta manera es va incloure el radi en cremes anti-envelliment²⁹, llapis de llavis, tònic capil·lars, dentífrics blanquejadors, anti-cel·lulítics... A títol d'exemple es recorda el següent anunci: "Crema Alpha-Radium és un element essencial per conservar les cèl·lules de la pell"^{30,31}.

Des del punt de vista dermatològic el primer llibre de cosmètica del que en tenim constància va ser publicat pel Dr. Edmud Saalfeld a finals del segle XIX basant-se en uns articles sobre el tema que havia publicat el 1892; aquest "Manual de Cosmètica" traduït en la seva tercera edició pel Professor Dr. Jaime Peyrí Rocamora el 1929³², tot i que abordava essencialment el que podríem anomenar problemes dermatològics menors, ja en tractava alguns relacionats amb l'envelliment cutani, com l'excessiva sequedat de la pell, alteracions vasculares, alopecies,...³³.

En l'actualitat els estudis que es publiquen en torn a l'envelliment cutani els podem diferenciar de dos tipus, els clínics i els bioquímics. En aquest discurs intentaré fer una síntesi dels dos enfocaments sense aprofundir massa en els aspectes més íntims de la bioquímica de l'envelliment, per no fer-ho massa feixuc i per evitar que no fos cas que els arbres no ens deixessin veure el bosc.

Si ens centrem en les dades disponibles en relació amb els efectes de l'envelliment sobre la pell i annexos cutanis, ens indiquen que el 40% dels ciutadans americans no ingressats, amb edats compreses entre 65 i 74 anys presenten alteracions dermatològiques que requereixen consulta dermatològica³⁴. Altres estudis mostren un panorama pitjor, en un estudi retrospectiu en adults de 50 a 91 anys, en bon estat de salut, tots es queixaven d'algun problema dermatològic i, fins i tot, quasi dues terceres parts patien alguna alteració dermatològica medicament significativa³⁵. En un altre estudi realitzat als Estats Units els anys 1996 i 1997, un 20% de les visites ambulatòries de pacients de més de 55 anys requerien un diagnòstic dermatològic, sent els diagnòstics més freqüents, tant en homes com en dones, la queratosis actínica seguida de dermatitis esteatòtica i el càncer de pell no-melanoma, que en conjunt varen representar una quarta part de tots els diagnòstics dermatològics realitzats³⁶. Tot això exclouent totes aquelles alteracions

relacionades amb alguna patologia o que són conseqüència d'hàbits o d'efectes externs que acceleren, modifiquen o agreugen el procés d'envelliment fisiològic. Conseqüentment, això ens porta a distingir l'envelliment cutani fisiològic, determinat essencialment pel patrimoni genètic de cada individu, de l'induit per factors extrínsecs aliens al pas del temps, uns causats pel que podríem anomenar factors atmosfèrics, el més important dels quals és el fotoenvelliment derivat d'una excessiva exposició crònica al sol, però també la contaminació, i d'altres derivats d'eleccions personals d'estil de vida, com l'estrès, el tabaquisme o una dieta inadequada, etc. L'afectació de la pell per aquests factors extrínsecs es manifesta clínicament de diferents maneres, entre elles les pigues induïdes pel sol, els lentígens senils, l'elastosi i la queratosi actínica. En un estudi realitzat a Augsburg, Alemanya, es va trobar que a partir dels 65 anys la incidència respectiva de cada un d'aquests símptomes arribava respectivament al 90%, en el primer, al 80% en el segon i el tercer i fins al 10% en el cas de les queratosis actíniques que, en aquest cas, eren insignificants fins al grup d'edat dels 45 als 54 anys³⁷.

D'aquesta manera podem establir una relació entre edat aparent i edat real. De tal manera que, en condicions ideals, l'edat aparent es correlacionaria directament amb l'edat real, mentre que els que hem denominat efectes extrínsecs produirien un augment quantitatiu i/o qualitatiu de l'edat aparent en relació amb la real. L'objectiu cosmètic, en el seu sentit més ampli, ha de ser just el contrari, disminuir l'edat aparent enfront de la real, és a dir aparentar ser més jove que el que s'és en realitat (Veure Figura 1). En la meua opinió, sempre ha d'existir un límit que podríem definir com aquell en què la diferència entre una i l'altra supera el sentit del ridícul, però com això és absolutament innat en cada persona, ens podem trobar amb les imatges i les actituds més sorprenents.

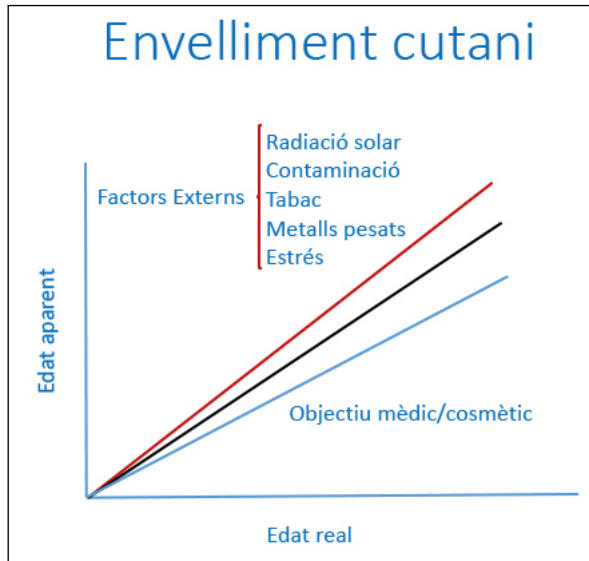


Figura 1

Envelliment intrínsec vs envelliment extrínsec

Per tant, abordarem l'envelliment cutani, des de l'aspecte intrínsec, que s'hauria de correspondre essencialment amb l'edat real, en contraposició a l'envelliment extrínsec que, contràriament a l'anterior, hauria de ser més responsable de l'edat aparent, tot i que en aquest cas el resultat global és conseqüència de la combinació d'ambdós, no necessàriament només additiva sinó, fins i tot, multiplicadora, si és que en termes biològics es pot emprar un llenguatge tan matemàtic.

Els avenços de la medicina, essencialment basats en el coneixement cada cop més profund del funcionament bioquímic més íntim de la vida, ens van portant a tenir una esperança de vida cada cop més llarga. En qualsevol cas viurem més, però serem més vells?. La diferenciació entre envelliment intrínsec i extrínsec em porta a una sèrie de reflexions que, potser per ser molt evidents o molt repetides, ens han anat calant fins a assumir-les com a normals.

- Aquest és un camí de no retorn, perquè un cop hàgem vençut o controlat una malaltia fins cronificar-la, en trobarem d'altres que haurèm de lluitar per vèncer o cronificar. Malalties que, segurament, fins

aquell moment podrien ser, fins i tot, irrelevants senzillament perquè afectaven un segment minúscul de la població, aquell que no havia sucumbit abans per les malalties més prevalents fins aquell moment. Això és essencialment i, si em permeten, moralment bo en tant que com a investigadors o treballadors del món sanitari tenim l'obligació, tots plegats, d'intentar oferir una millor qualitat de vida als nostres conciutadans durant el temps més llarg possible, assolint el denominat envelliment actiu i saludable definit ja per l'OMS al 1999¹².

- Ens hem preguntat mai que en pensen, individualment, la majoria dels nostres avis o àvies de la possibilitat d'allargar-los la vida? He preguntat una mica i la primera resposta és, generalment, que els sembla molt bé. Però com em varen ensenyar que havia de repetir la pregunta, de diverses formes, fins a tres vegades per arribar al fons de la resposta, m'he trobat, ai las!, que de seguida em posen condicions: "home, si és en les mateixes condicions de quan tenia 50 anys..." És a dir, ja no ens conformem en viure més...volem viure millor i aparentar-ho. Ningú vol sentir-se avi, vell, quan fa menys de cinquanta anys les persones de la meua edat ja eren considerades velles i hom admirava a aquells que encara treballaven com si en tinguessin quaranta. L'alternativa és la resignació.

- Una altra resposta lligada amb l'anterior, és que no només volem estar millor sinó també semblar-ho, perquè, com diu Carl Honoré³⁸, "l'envelliment té un greu problema d'imatge en el nostre món, obsessionat per la joventut envellir és desaparèixer", és a dir tornar-se invisible, com deia Leonard Cohen en la seva cançó Stages en un dels seus darrers discs publicat en vida³⁹. D'aquesta manera, les imatges de cares sense arrugues i els cossos joves ens bombardegen en qualsevol mitjà de comunicació com si hagués de ser l'objectiu final a què tots hem d'aspirar. No tan sols des del punt de vista de l'aspecte extern, que és el camp que avui ens ocupa, sinó de la promesa de "prestacions" que aquest aspecte ha d'insinuar. I això em porta a pensar en el què s'inverteix en la recerca d'aquesta promesa d'eterna joventut. Només buscant a PUBMED "ageing" m'han sortit més de 460.000 cites bibliogràfiques⁴⁰, de les quals si ens cenyim a "envelliment cutani" en resten unes 18.467⁴¹, sense tenir en compte temes relacionats com "hidratació", "arrugues", "fotoenvelliment",...i altres manifestacions de l'envelliment de la nostra aparença. Realment estem centrats en el que és

important? Recordo una conferència que corria per youtube fa uns anys en la que el periodista uruguaià Eduardo Galeano⁴² comparava la inversió en la recerca sobre l'Alzheimer i la destinada en cirurgia plàstica femenina i a la disfunció erèctil....la conclusió era dramàtica.

- Un altre punt a considerar és: Si aconseguim allargar l'esperança de vida i mantenir l'aparença de la població fins, posem per cas, a 100 anys, aquests ciutadans centenaris podran adaptar-se als incessants i espectacularment ràpids canvis que la tecnologia ens porta o es veuran condemnats a viure en un món que ja no existirà. En aquest cas, ens estem fent un favor o no? Pensem que al cap i a la fi, tots els que estem avui aquí podem considerar-nos uns privilegiats, encara que només sigui perquè tenim la inquietud permanent de voler aprendre més cada dia. Però, em pregunto què els hi pot passar als milions de ciutadans que viuen davant d'un televisor, el dia que la televisió desaparegui per ser substituïda per vés a saber que, Netflix per veure pel·lícules, les xarxes socials per saber que passa al món, ... perquè a la velocitat que es produeixen els canvis qui no s'avança queda irremediablement enrere.

- I és que, al cap i a la fi, la societat en què ens ha tocat con-viure viu en una constant contradicció, somniant per una banda en la immortalitat i, per l'altre, fent del *Carpe diem* el seu life motiv. Ho volem tot, viure al màxim el moment actual, perquè vés a saber que passarà demà, i desitjar una longevitat quasi eterna mantenint les prestacions del moment actual. Pot ser sí que, tal com recordava abans, Yuval Noah Harari té raó quan diu que estem a les acaballes de l'*Homo sapiens* i que un altre salt evolutiu, que ens substituirà, ens espera en un futur.

- El fet que un recent estudi publicat al PNAS⁴³ demostrí que, en la majoria de circumstàncies i especialment les més difícils, com pot ser el cas d'epidèmies de què es tenen dades, les dones visquin més que els homes pot haver influït en què la preocupació per mantenir una imatge més jovenívola hagi estat més present en el món femení que en el masculí, deixant a part altres consideracions de tipus socials que, fins i tot en l'evidència de la seva influència, em sembla fora de lloc tractar en aquest discurs.

- I per acabar una reflexió més propera al tema que ens ocupa. Si de veritat volem viure més i millor, per què no ens ho prenem seriosament i en lloc d'esperar que els problemes ens arribin no ens dediquem a evitar-los?. Perquè es fan moltes campanyes de protecció solar i prevenció del càncer de pell però les platges, a les hores de màxima insolació, estan plenes de persones amb la pell cremada pel sol. A les campanyes per frenar el tabaquisme es contraposa el fet que cada cop més s'avança l'edat d'inici al consum de tabac, a l'alcohol, a les drogues,....només cal passejar una mica per aquest barri. Pot ser sí que és veritat que a 18 anys ens creiem "immortals"alguns fins i tot més grans.

Envelliment intrínsec

Com ja hem dit anteriorment l'envelliment cutani intrínsec és la conseqüència directa i única del pas dels anys sobre el nostre programa genètic individual. Aquests canvis tenen lloc, almenys parcialment, a conseqüència de les alteracions oxidatives acumulades per la producció continuada de radicals lliures d'oxigen originats pel metabolisme cel·lular, la qual cosa sembla estar lligada amb un desequilibri entre els processos inflamatoris i l'activitat antiinflamatòria intrínseca de l'organisme, de tal manera que s'ha inventat el terme "inflamm-aging" per descriure un estat proinflamatori crònic, persistent però de baixa intensitat, associat a l'edat⁴⁴. Per això, sovint, costa diferenciar clarament els seus efectes dels produïts per factors externs, especialment perquè normalment preocupa més la zona de la pell que "es veu", es pot veure o, fins i tot, intuir, i, per tant, més sotmeses a aquests factors extrínsecs. Especialment la cara, el coll, l'escot i el dors de les mans, però també altres zones corporals segons el gust i la preocupació estètica de cada persona. Per això els investigadors que han dedicat els seus esforços a l'estudi de l'envelliment cutani, en estudiar l'envelliment intrínsec s'han basat en els canvis observats en zones no exposades o en persones que pel seu tipus de vida no estan sotmeses als habituals factors externs que més afecten la qualitat i a l'estat de la pell (exposició solar, tabaquisme, pol·lució ambiental, dietes poc saludables,...) com poden ser aquelles persones que han decidit dedicar la seva existència a la vida conventual.

Els processos de senescència cel·lular varen ser descrits per primera vegada per Leonard Hayflick⁴⁵ quan va demostrar en fibroblasts humans, que les cèl·lules tenen una capacitat limitada de cicles de replicació en cultiu que ronda entre els 40 i 60 cicles, en contra del que es pensava fins llavors en què es postulava que *in vitro* les cèl·lules de mamífer podien créixer indefinidament. Per tant, les cèl·lules d'una pell envellida naturalment tenen reduïda la seva capacitat de multiplicar-se i mostren una menor activitat metabòlica, tant els queratinòcits com els fibroblasts i, fins i tot, els melanòcits, a pesar de la seva escassa capacitat de duplicació, amb un escurçament dels telòmers de l'ADN^{46,47}, de fins i tot un 30% en fibroblasts dèrmics relativament inactius durant l'edat adulta⁴⁸, però amb la possibilitat encara oberta de revertir aquest procés, àdhuc, des del meu punt de vista, amb la incògnita del possible risc que pot suposar allargar els telòmers, en saber-se que en alguns tipus de càncers, com el melanoma, els telòmers de les cèl·lules neoplàsiques són més llargs que els de les cèl·lules normals⁴⁹. Per altra banda, Marsh i cols.⁵⁰ han demostrat que després de la pèrdua de fibroblasts en envellir, amb la conseqüent desestructuració de la gran xarxa d'aquestes cèl·lules present en una pell jove⁵¹, la posició dels fibroblasts restants és estable al llarg del temps. Per contra, les membranes dels fibroblasts són dinàmiques durant l'homeòstasi fibroblàstica *in vivo* i s'estenen per ocupar l'espai perdut pels fibroblasts contigus. L'estabilitat de la posició es manté durant l'envelliment i, en conseqüència, també l'espai inicial "del que eren responsables" dins el teixit malgrat l'acumulació d'alteracions en l'organització nuclear del fibroblast, encara que les modificacions extensores de les membranes continui. És a dir que, en envellir, els fibroblasts dèrmics que resten, amb una activitat més o menys alterada, segueixen ocupant el seu lloc inicial i les seves membranes cel·lulars s'estenen per ocupar l'espai que, anteriorment, ocupaven les cèl·lules contigües que han desaparegut. Produint-se, per tant, un buidatge del teixit dèrmic amb la conseqüent pèrdua del to cutani i de les seves propietats elàstiques, la qual cosa ens ha de portar a l'aparició d'arrugues.

Endemés, en els darrers anys s'han observat variacions en els adipòcits hipodèrmics i intradèrmics associades a l'envelliment intrínsec produint-se tant una disminució com una redistribució del teixit adipós^{52,53}. De fet Salzer i cols.⁵⁴ han demostrat recentment que els fibroblasts vells perden la capacitat de sintetitzar i secretar compo-

nents de la matriu extracel·lular dèrmica mentre que, per altra banda, augmenta l'expressió dels gens implicats en els processos inflamatoris, el metabolisme lipídic i l'adipogènesi. L'adquisició d'aquestes característiques fa als fibroblasts vells més similars als fibroblasts preadipogènics que es troben en la dermis fetal o dels nounats. Aquesta transició pot ser parcialment previnguda, tot i que significativa, per la restricció calòrica.

Pel desenvolupament i el manteniment de la pell és bàsica una correcta comunicació entre l'epidermis i la dermis, i s'ha demostrat que els senyals enviats des de la dermis són vitals per l'activitat correcta dels queratinòcits progenitors de la capa basal epidèrmica⁵⁵, de tal manera que, en gran part, el bon estat epidèrmic depèn de les bones condicions en què es troba el teixit connectiu dèrmic. Així, en envellir, en modificar-se negativament la dermis afectarà paral·lelament el procés de queratogènesi epidèrmica.

Si analitzem sumàriament les conseqüències d'aquesta menor capacitat multiplicadora ens n'adonarem de les implicacions que té un menor recanvi epidèrmic, la qual cosa es tradueix, per exemple, en processos de cicatrització més lents i de menor qualitat, epidermis més prima o de gruix irregular i, per tant, amb una menor capacitat protectora enfront de les agressions externes, siguin químiques, físiques o en relació amb la capacitat de defensa immunitària local, que són les missions essencials de l'epidermis. Els queratinòcits perden progressivament la capacitat de produir factors de creixement i, paral·lelament, són menys sensibles a ells⁵⁶, amb la qual cosa es tanca un cercle viciós que condueix a una disminució de la capacitat regeneradora de l'epidermis, no tan sols quan es produeix una ferida, sinó fins i tot en el seu manteniment fisiològic. Aquesta disminució de la proliferació cel·lular en envellir trenca l'equilibri entre proliferació i apoptosi, la qual cosa no només condueix a les manifestacions de l'envelliment sinó que està relacionada directament amb la carcinogènesi de la pell envellida⁵⁷. En relació amb aquesta disminució de la capacitat multiplicadora dels queratinòcits de la capa basal epidèrmica se m'acut una reflexió: des de fa relativament pocs anys es fan pílings, freqüentment superficials que només afecten l'epidermis, o s'utilitza el laser resurfacing per millorar l'aspecte de la pell, rejuvenint-la. Si la capacitat duplicativa dels queratinòcits és limitada,

aquest rejuveniment de l'epidermis no resultarà temporal? i el que estem fent no serà, en realitat, accelerar l'envelliment a llarg termini en esgotar abans la capacitat multiplicadora dels queratinòcits basals i, en definitiva, del procés de la queratogènesi?. Segurament la resposta a aquestes dues preguntes la tindrem d'aquí a uns anys quan hi hagi la suficient casuística per poder comparar, amb l'esperança que no es produeixin alteracions irreparables i no hàgim de dir allò de què ha sigut pitjor el remei que la malaltia, tot i que és evident que cada pell és diferent i que l'única manera de comprovar-ho seria aplicar aquestes tècniques només a zona equivalent a un altre del mateix individu, però dubto que hi hagi gaires voluntaris disposats a participar en un estudi d'aquest tipus, raons ètiques a part.

En canvi les cèl·lules mare de la matriu unguial es mantenen pel que fa al nombre, però la proliferació cel·lular i el creixement de les ungles disminueixen en envellir, en relació amb els nens i els individus joves⁵⁸.

Un altre tipus cel·lular epidèrmic que es veu afectat per l'envelliment fisiològic són els melanòcits, que perden pràcticament tota la seva capacitat de duplicar-se, ja de per si escassa, i, en conseqüència, l'homogeneïtat de la seva distribució entre els queratinòcits de la capa basal epidèrmica. Aquesta disminució, que es xifra entre un 10 i un 20% cada deu anys a partir de la trentena⁵⁹, conduirà a una disminució de la coloració melànica de la pell i de l'homogeneïtat de la pigmentació cutània, amb l'aparició de zones hipopigmentades al costat de zones hiperpigmentades, la qual cosa comporta una manca d'uniformitat en la capacitat protectora enfront de la radiació ultraviolada solar, augmentant el risc associat a ella, com veurem en parlar del fotoenvelliment.

La pèrdua del gradient de calci epidèrmic produeix canvis en la composició de la coberta dels corneòcits, això comporta una alteració de la funció barrera i de la capacitat de defensa en front dels agents oxidants com els radicals lliures d'oxigen⁵⁷, la qual cosa és important no tant sols pels que es generen naturalment sinó, especialment, pels causats per factors externs com por ser la radiació ultraviolada, el tabaquisme, la pol·lució atmosfèrica,... com veurem més endavant⁶⁰.

Per altra banda es produeix una degeneració de la capacitat de defensa immunològica de la pell, la qual cosa ocasiona l'aparició o reactivació d'infeccions precedents, com la produïda pel virus de la *Varicella zoster*, especialment dolorosa i amb la possibilitat de serioses complicacions⁶¹. Aquestes alteracions dependents de l'edat es produeixen tant en la capacitat de defensa immunitària innata com en l'adaptativa. El tipus cel·lular més important del sistema immunitari innat el constitueixen les cèl·lules dendrítiques, ja que són les que indueixen la resposta primària immunitària mitjançant la presentació dels antígens als limfòcits, constituint el primer i essencial pas per la iniciació de la resposta immunològica adaptativa.

En la pell, concretament en l'epidermis, la versió local d'aquestes cèl·lules dendrítiques són les Cèl·lules de Langerhans. En envellir, les cèl·lules dendrítiques, i les del Langerhans epidèrmiques, redueixen la seva capacitat funcional d'estimular la resposta immune. Histològicament, en envellir naturalment, i més en el cas del fotoenvelliment, disminueix el nombre de cèl·lules de Langerhans⁶² (Figura 2), mostren una morfologia atròfica amb menys dendrites i un menor nombre dels seus característics grànuls de Birbeck, la qual cosa està associada amb la pèrdua de les seves funcions i, fins i tot, amb el desenvolupament de càncer de pell associat a l'edat⁶³, perquè no són capaces de detectar els neoantígens tumorals. A més, ja en 1990⁶⁴ es va descriure una menor producció del factor epidèrmic d'estimulació dels timòcits, que estimula la resposta dels limfòcits T i, consegüentment, té una intervenció decisiva en la disminució de la resposta immunològica associada a l'envelliment. Paral·lelament també disminueix el nombre de mastòcits que es troben a la dermis, la qual cosa pot posar de manifest una disminució de la capacitat de resposta en el procés de cicatrització de les ferides i en relació amb la presència d'antígens que haurien de produir, com en una pell jove, una reacció inflamatòria que no es produeix o, en tot cas, es produeix amb molt menys intensitat en una pell envellida.

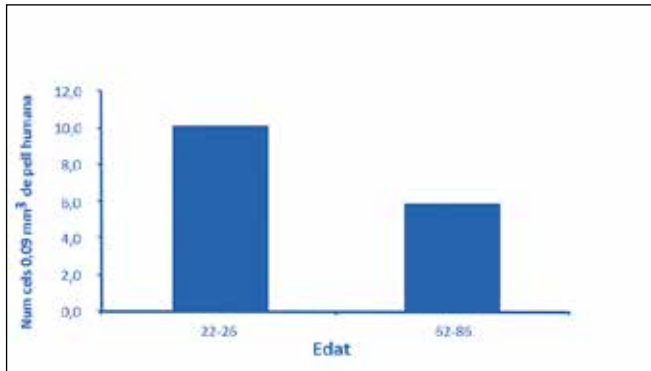


Figura 2: Disminució del nombre de cèl·lules de Langerhans amb l'edat. Dades obtingudes de Gilchrist, B.A. et al (1982) J. Invest. Dermatol. 79: 85 - 88

Pel que fa a les cèl·lules de Merkel, que actuen com a receptors sensitius, deixant a part la controvèrsia sobre si el seu origen embrionari té un origen epidèrmic o prové de les crestes neurals, en l'actualitat l'opinió més acceptada és que en els adults el recanvi d'aquestes cèl·lules és lent i són reemplaçades per cèl·lules originades a partir de queratinòcits, ja que elles mateixes no es reproduïxen; per poder donar-se aquesta transformació els queratinòcits han de poder expressar el gen ATOH1 i sintetitzar la corresponent proteïna⁶⁵. Això ens porta a deduir que si la renovació dels queratinòcits epidèrmics disminueix amb l'edat, la producció de cèl·lules de Merkel a partir de queratinòcits també deu minvar amb el pas dels anys, tot i que no s'han trobat dades que ho confirmen donat que la recerca que es practica sobre aquestes cèl·lules té, essencialment, per objectiu estudiar el devastador carcinoma que les pot afectar.

Com ja hem dit més amunt, el desenvolupament i el manteniment de la pell en perfectes condicions es basa en una correcta i eficient comunicació entre dermis i epidermis de tal manera que senyals enviats per la dermis són vitals pel correcte funcionament i duplicació dels queratinòcits de la capa basal epidèrmica⁶⁶. En la dermis, una menor activitat metabòlica dels fibroblasts ha de produir una disminució de la qualitat del teixit conjuntiu dèrmic, amb una menor síntesi de les macromolècules de la matriu extracel·lular⁶⁷ (col·lagen, elastina, glicosaminoglicans, proteoglicans). Cal recordar que el col·lagen és el component més important de la matriu extracel·lular dèrmica re-

presentant el 75% del pes sec de la pell, del qual el tipus I representa entre el 80-90% del col·lagen total, mentre el col·lagen tipus III representa entre el 8 i el 12% i el tipus V menys de 5%, sent els altres tipus absolutament minoritaris⁶⁸. Altres autors havien publicat anteriorment que la proporció de col·lagen tipus III pot arribar a representar fins al 20% del contingut total de col·lagen⁶⁹.

Paral·lelament, una major capacitat degradativa d'aquestes molècules, amb un augment de l'expressió dels m-ARNs corresponents a les metal·lo proteïnases, enzims que degraden essencialment el col·lagen i l'elastina, amb una inhibició simultània de l'expressió del m-ARN de l'inhibidor tissular de la metal·lo proteïnasa 1 (TIMP-1)⁷⁰ i, per tant, implicaria almenys el manteniment, si no l'augment, de l'activitat MMP-1. Sembla que aquests efectes estan mediat per diverses citocines. Diversos autors han demostrat la inhibició del factor de creixement derivat de les plaquetes (PDGF, Platelet-derived growth factor) que indueix la proliferació fibroblàstica en unir-se a un receptor específic que indueix a una proteïna-quinasa activadora de les mitosis (MAPK), com també la inhibició del Transforming Growth Factor- β (TGF- β) que juga un paper fonamental en la capacitat biosintètica dels fibroblasts⁷¹. Per altra banda, s'ha descrit que el Tumor Necrosis Factor alfa (TNF α) produeix també l'estimulació de la MMP-9, la qual cosa conduiria al darrer pas de la degradació del col·lagen⁷², amb una acumulació de macromolècules fragmentades, o en la seva total degradació, sense poder ser substituïdes per una nova síntesi pels fibroblasts envellits. Tot plegat portarà a la pèrdua de les qualitats que els hi són pròpies i de les que confereixen al teixit dèrmic, bàsicament la seva elasticitat i fermesa.

Estudis recents⁷³ suggereixen que l'envelliment cutani és conseqüència de disfuncions mitocondrials que afecten diversos gens de l'ADN mitocondrial a conseqüència de l'estrès oxidatiu⁷⁴, la qual cosa influiria en diversos marcadors que ens indiquen una disminució del col·lagen tipus I, un augment de les Metal·lo proteïnases 2 i 9 (MMP-2 i MMP-9) i una disminució de l'expressió de l'inhibidor teixit-específic de la MMP-1 (TIMP-1)⁷⁵ (Figura 3). D'aquesta manera tindria una influència cabdal en els canvis fenotípics, histològics i moleculars propis de l'envelliment, la qual cosa no deixa de ser un aprofundiment del que s'ha dit anteriorment. Si aquestes alteracions

mitocondrials són induïdes en ratolins, en revertir-les també es reverteixen les manifestacions fenotípiques de l'envelliment cutani (arrugues i alopecía), la qual cosa obre una altra porta a noves possibilitats futures de prevenir i/o tractar l'envelliment cutani.

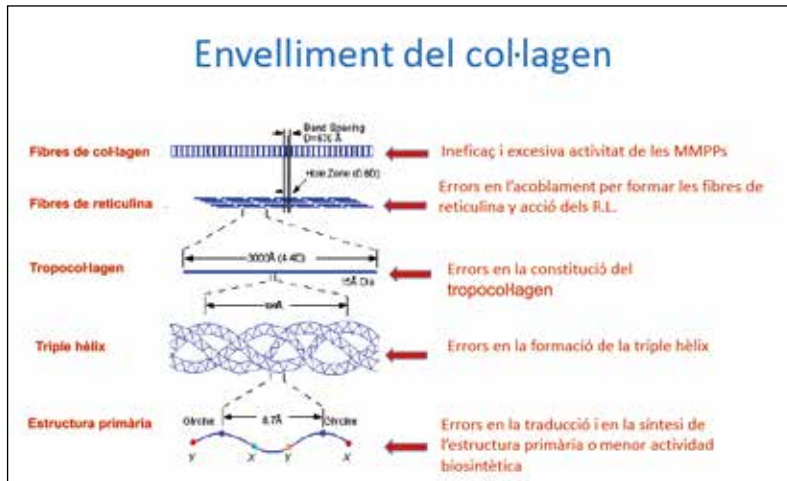


Figura 3: Esquema dels diferents factors que intervien en l'envelliment del col·lagen.

Val a dir que s'ha descrit una major proporció en la disminució de col·lagen tipus III en relació amb la del col·lagen tipus I a mesura que passen els anys. El col·lagen tipus III es troba preferentment en la dermis papil·lar, on en una pell jove arriba a representar la mateixa proporció que el col·lagen tipus I mentre que en envellir la relació col·lagen tipus III/col·lagen tipus I arriba a ser inferior al 10%.⁷⁶ El col·lagen tipus III té un paper molt important en els processos reparadors, per la qual cosa es denomina col·lagen reestructurant, donat que permet la proliferació cel·lular òptima i facilita la comunicació intercel·lular. La disminució o pèrdua d'aquestes activitats està relacionada directament amb els efectes de l'edat en l'estructura i fisiologia de la pell. En la figura següent es pot veure com disminueix el col·lagen tipus III en relació amb el tipus I amb el pas dels anys.

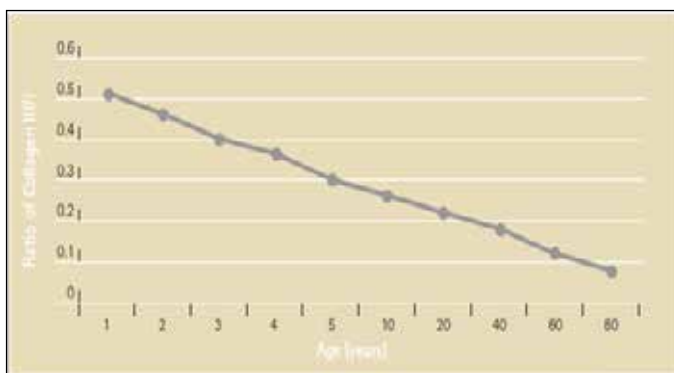


Figura 4: Disminució de la relació col·lagen tipus III/tipus I en relació amb l'edat fisiològica. Font: Mays, P.K., et al (1988) (ref 76)

L'aportació, fins i tot per via oral, d'hidrolitzats de col·lagen, de prolina o del seu derivat hidroxiprolina, millora l'elasticitat de la pell, recupera la síntesi de col·lagen i normalitza la relació col·lagen III/I^{77,78}.

En relació amb la funcionalitat de l'elastina, les seves qualitats elàstiques són característiques per a cada individu però, endemés, també estan fortament influïdes pel contingut d'aigua de la dermis i per la capacitat de recanvi derivada de l'activitat fibroblàstica, és a dir per la capacitat de sintetitzar elastina nova que substitueixi a l'envellida, menys elàstica, sotmesa a la degradació per l'activitat de les elastases. Quan, en envellir, disminueix el contingut aquós dèrmic, l'activitat biosintètica dels fibroblasts i l'activitat degradativa de les elastases, s'acumula elastina envellida, com hem dit menys elàstica, i llavors apareix l'elastosi cutània amb les arrugues i la flaccidesa de la pell.

Per altra banda, i especialment en un teixit conjuntiu com la dermis amb una gran presència de glicosaminoglicans i proteoglicans a la matriu extracel·lular, no és d'estranyar que l'augment de l'activitat β -galactosidasa lisosomal hagi resultat un marcador molt eficaç de l'envelliment. Mentre en un teixit jove l'activitat β -galactosidasa és molt pH-dependent amb un pH òptim àcid (4.0 – 4.5) de manera que a un pH intraliosomal de 6.0 perd entre un 92 i un 99% d'activitat, en un teixit envellit l'activitat augmenta d'una manera totalment independent del pH i paral·lela a l'augment de la grandària del compartiment lisosomal⁷⁹, la qual cosa ha de comportar una disminució del

contingut de glicosaminoglicans i de proteoglicans.

La disminució del nombre i de la mida dels adipòcits de la hipodermis contribuirà a una disminució del gruix de la pell, en aquest cas especialment als de la zona facial, ja que hi ha evidents diferències regionals com, per exemple, en la zona abdominal en què els adipòcits subcutanis es comporten de manera inversa⁸⁰. A més, en envellir disminueix la recentment descrita capacitat de transformació dels adipòcits blancs, característics del teixit hipodèrmic, en els, ara anomenats, adipòcits “beix”⁸¹ (un fenotip intermedi entre els blancs i els bruns) que es caracteritzen per un potencial termogènic local més gran, com a resposta a situacions d’estrès enfront a baixes temperatures o a conseqüència de l’acció de beta-agonistes adrenèrgics⁸². La disminució d’aquesta capacitat transformadora amb el pas dels anys està relacionada, en el seu origen, amb l’alteració dels seus progenitors de greix blanc⁸³ i, entre les seves conseqüències, amb el desenvolupament de l’obesitat i altres alteracions metabòliques⁸⁴.

Histològicament, les papil·les dèrmiques s’aplanen (Figura 5), la qual cosa condueix a una menor cohesió dermo-epidèrmica, és a dir un pitjor ancoratge de l’epidermis en la dermis amb una major facilitat per al despenjament epidèrmic i l’aparició d’úlceres per fricció, com les úlceres de decúbit que es produeixen en les persones grans enllitades. En aplanar-se les papil·les dèrmiques es produeix una pitjor comunicació entre ambdues capes de la pell, de manera que l’epidermis transmet menys eficientment les seves necessitats a la dermis i, aquesta, per la seva part, els hi dona una resposta deficient, la qual cosa afegida a una disminució de la irrigació sanguínia cutània⁸⁵ ocasiona una aportació menor de nutrients. A més, una altra conseqüència de l’aplanament de les papil·les dèrmiques és la coexistència de zones epidèrmiques atròfiques amb zones hiperplàsiques, la qual cosa condiciona molt els tractaments locals antienvelliment en haver de tractar una pell no homogènia.

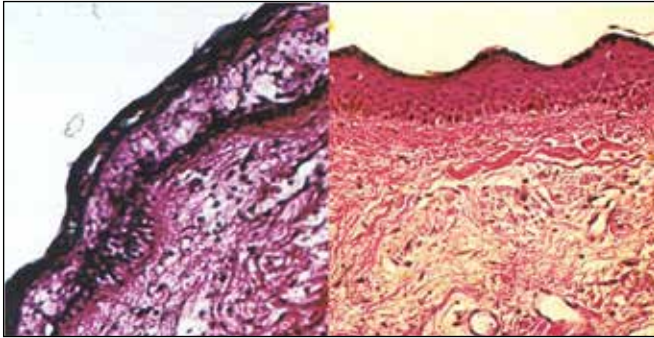


Figura 5: Aplanament de les papil·les dèrmiques en una pell envellida. Fotografies proporcionades pel Dr. J. Mallol

A conseqüència del menor contingut en glicosaminoglicans, la missió dels quals és la retenció aquosa, i la menor circulació sanguínia dèrmica, es produeix una disminució del contingut aquós dèrmic que actua com a reservori enfront de la pèrdua d'aigua transcutània que augmenta a causa del deficient procés de la queratogènesi. Ambdues circumstàncies porten a una pell deshidratada i a l'aparició de xerosi i pruija, dues de les manifestacions més freqüents degudes exclusivament a l'envelliment⁸⁶.

Una manifestació clínica de l'envelliment cutani és l'anomenada Púrpura senil, que es deguda a alteracions del teixit vascular a nivell dèrmic que produeix extravasacions amb una acumulació d'hemoglobina que es transforma en hemosiderina que produeix aquesta pigmentació. Habitualment es produeix més freqüentment en les zones de la pell més exposades a la radiació solar, la qual cosa relaciona directament la fragilitat vascular amb els efectes oxidatius que la radiació UVA ocasiona a nivell dèrmic²³. De fet P. Humbert⁸⁷ relaciona la seva aparició amb un dèficit antioxidant per manca de Vitamina C associat al envelliment.

De la mateixa manera que als òrgans interns, el rellotge biològic produeix una progressiva i irreversible degeneració de la pell que morfològicament es manifesta de diverses formes, entre les quals cal destacar l'aparició de laxitud, fines arrugues, en el si d'una pell més prima, tant pel que fa a l'epidermis, com a la dermis i, fins i tot la hipodermis, com ja s'ha dit, especialment en la zona facial. També és

freqüent l'aparició de neoplàsies, habitualment benignes. Com una imatge d'una pell envellida naturalment només cal recordar la d'una vella monja de clausura d'aquests convents situats lluny de les grans ciutats, que no s'ha vist afectada per factors externs com una excessiva exposició solar, el tabac o la contaminació.



Figura 6: Sor Lucía Caram. Monja de clausura. Observis la perfecció d'una pell que envellix naturalment sense estar sotmesa als efectes de factors extrínsecs. Fotografia extreta de l'article aparegut a "La Provincia": <http://www.laprovincia.es/sociedad/2014/01/24>

Envelliment hormonal

L'envelliment hormonal no deixa de ser una faceta de l'envelliment intrínsec, ja que no es poden considerar com a "extrínsecs" els efectes cutanis dels canvis hormonals que es produeixen a conseqüència del pas dels anys, encara que no siguin pròpiament manifestacions de l'envelliment intrínsec de la pell. La disminució de la secreció hipofisària, de les glàndules suprarenals i de les gònades contribueixen, sens dubte, a les característiques de l'envelliment general de l'organisme i als canvis cutanis que tenen lloc en envellir, bé sigui directament o indirecta.

En les dones, en envellir, es produeix una disminució dels nivells hormonals d'estrògens, testosterona, dehidroepiandrosterona, progesterona i hormona del creixement, amb la conseqüent disminució a partir d'ella del factor de creixement similar a la Insulina I (IGF-I)⁸⁸. Les conseqüències cutànies d'aquesta disminució han estat escassament documentades, pot ser amb l'excepció dels efectes de la caiguda dels

nivells d'estrògens. En els homes, la caiguda dels nivells de testostero­na s'ha relacionat amb la Síndrome Metabòlica i l'obesitat genera­litzada, així com amb l'obesitat abdominal, en envellir, sense que hi hagi una unanimitat en els postulats⁸⁹. A més, també s'ha demostrat la disminució dels nivells sèrics de l'hormona del creixement i, conse­qüentment, de l'IGF-I⁹⁰.

Centrant-nos en la dona, la caiguda dels nivells d'estrògens, espe­cialment l'estradiol, en la menopausa es produeix paral·lelament als de testostero­na i a un augment dels de l'hormona fol·licle estimulant (FSH). Aquests canvis hormonals associats a la menopausa afecten la morfologia de la pell i a les seves funcions, produint-se un aprima­ment i una pèrdua del seu estat d'hidratació, una alteració de la seva permeabilitat, de la seva capacitat de cicatrització, una disminució de la seva elasticitat i de la seva secreció sebàcia, i un augment del nombre de lentígens senils en comparació amb la pell de dones encara fèrtils. Tot i que aïllar aquests efectes de l'obvi pas del temps entre una dona fèrtil i una en període menopàusic, i, fins i tot, dels efectes extrínsecs acumulats en aquest temps em sembla molt difícil.

Així i tot, Berianidze i cols (2014) varen publicar que els indicadors Redox sanguinis mostren una tendència a un augment de l'activitat catalasa i glutatió reductasa en les dones menopàusiques, la qual cosa indica una intensificació dels processos oxidatius en aquest període⁹¹. Aquests autors conclouen que la disminució dels nivells sanguinis d'estradiol i el desequilibri dels sistemes defensius antioxidants es correlacionen directament amb les alteracions cutànies mencionades que s'observen en les dones menopàusiques en comparació a les en­cara fèrtils.

El grau de deterioració cutània, vista globalment l'estructura general de la pell, es correlaciona més amb la deficiència estrogènica que amb l'edat cronològica. De fet, durant la fase inicial de la menopausa (els cinc primers anys) es produeix una disminució del 30% de les fibres col·làgenes tipus I i III, essencials en l'estructura dèrmica. En la fase més avançada de la menopausa la disminució global del col·lagen dèrmic és ràpida i paral·lela a la dels nivells estrogènics, la qual cosa, com s'ha dit, es tradueix amb una major aparició d'arrugues; de la mateixa manera es produeix un deteriorament de l'elastina dèrmica,

conseqüentment, amb la pèrdua de l'elasticitat cutània⁹².

Aquests resultats confirmen els obtinguts anys abans per diferents grups, des que en els anys 90 es va descobrir que el nombre de receptors estrogènics de les cèl·lules cutànies disminueix des de l'inici de la menopausa^{93,94}. Des de llavors nombrosos estudis s'han centrat en esbrinar com la Teràpia Hormonal Substitutiva (THS) podria frenar l'envelliment cutani hormonal en dones post-menopàusiques. Els estrògens, tan aplicats tòpicament com per via sistèmica ha demostrat posseir efectes positius en aquest sentit, augmentant el contingut de col·lagen, el gruix cutani, l'elasticitat i el nivell d'hidratació de la pell, així com milloren els processos de cicatrització i reparació, disminuint les complicacions que es poden produir en aquests processos⁹⁵. En aquest sentit, Soybir i cols.⁹⁶ conclouen que la combinació de múltiples factors, entre els quals s'inclouen les modificacions de la regulació hormonal, la presència de radicals lliures d'oxigen i una deficient angiogènesi, semblen ser les causes de les alteracions dels processos de la cicatrització.

Cal mencionar el treball, ja clàssic, de Callens i cols. (1996)⁹⁷ en el que, comparant dos grups de dones menopàusiques, unes tractades amb teràpia hormonal substitutiva i altres no tractades, es va observar un augment del gruix de la pell (del 7 al 15% depenent de la localització anatòmica) i de la secreció sebàcia (d'un 35%) en el grup tractat en relació amb el no tractat. Conclouen que l'atròfia cutània és conseqüència dels canvis hormonals que es donen en la menopausa i que la THS la pot prevenir.

La inclusió d'estrògens o productes amb activitat estrogènica està prohibida en els productes cosmètics⁹⁸, almenys en la Unió Europea, i, conseqüentment, utilitzar la THS com a teràpia enfront de l'envelliment cutani també ho és. Això no vol dir que quan un ginecòleg prescriu una THS per tractar els efectes de la menopausa, la dona es benefici col·lateralment dels seus efectes sobre la pell. Tot això em porta a la reflexió sobre la utilització d'extractes vegetals amb una concentració més o menys important d'isoflavones, com les de la soja. Evidentment, els fabricants negaran l'efecte estrògenic, però si són capaços d'unir-se al receptor estrògenic, en una dona fèrtil actuaran com a inhibidors competitiu dels estrògens naturals però en

una dona menopàusica es comportaran com agonistes parcials en la seva interacció amb el receptor i, en funció de la quantitat aplicada o, millor dit, de la que interaccioni amb els receptors tindran un efecte estrogènic més o menys important. No cal dir que en el mercat es troben productes amb extractes vegetals rics en isoflavones, com la genisteïna de la soja, que té una estructura molt similar a la del 17 β -estradiol⁹⁹ i, per tant, crec que la seva presència es més que discutible des del punt de vista legal.

Per altra banda, no es pot oblidar l'efecte del sistema endocrí associat a la Vitamina D que es sintetitza a la pell, o bé s'ingereix amb la dieta o amb els complementos nutricionals o medicaments. En resum, es pot dir que aquest sistema endocrí associat a la Vitamina D afecta l'envelliment cutani mitjançant una àmplia varietat de mecanismes, que inclouen la protecció enfront dels efectes nocius de la radiació UV, els mecanismes de detoxificació cel·lular i la regulació de gens amb una important influència en l'envelliment cutani. Però, no ha sigut avaluada l'eficàcia de la seva aplicació tòpica en individus que no pateixin un dèficit de vitamina D, com per exemple en dones encara fèrtils, per a la prevenció de l'envelliment cutani¹⁰⁰.

Envelliment cutani extrínsec

Ja hem comentat que definim envelliment extrínsec com a aquell derivat de factors externs, i superposable o, fins i tot, més transcendent per l'estat de la pell que el pas dels anys. El més estudiat és l'anomenat fotoenvelliment, produït per l'exposició continuada, més que a l'extemporània i intensa, a la radiació solar o a les fonts artificials de llum ultraviolada, utilitzades per bronzegar-se artificialment, especialment des que, als anys 20 del segle passat, després de tornar bronzejada d'unes vacances a la Riviera Francesa, Coco Chanel va posar de moda els banys de sol per posar-se moreno¹⁰¹, en contra de la moda anterior en què tenir la pell blanca era un signe de benestar econòmic i de pertànyer a una classe alta o acomodada. Però no va ser fins després de la segona guerra mundial que la moda dels banys de sol no s'imposà socialment¹⁰². A pesar d'això ja en 1967 Eric J. Trimmer, en el seu llibre "*Rejuvenation*", menciona que la radiació UV accelera l'envelliment de la pell¹⁰³. L'augment de la longevitat ha fet

que el fotoenvelliment es manifesti d'una manera més rellevant, fins i tot amb més precocitat, especialment en les generacions nascudes a partir de finals dels anys cinquanta, que han sigut les primeres a rebre grans dosis de radiació solar, d'una manera crònica, des de petits. De fet no cal ni grans exposicions solars ni sotmetre's a radiacions UVA, amb la finalitat d'aconseguir un bronzejat artificial, per induir una acceleració qualitativa i/o quantitativa de l'envelliment de la pell, sinó que tan sols l'exposició diària en la realització de treballs a l'aire lliure o activitats de lleure els caps de setmana pot ser la causa, no tan sols de fotoenvelliment, sinó també de l'aparició de carcinomes basocel·lulars en persones joves de menys de 40 anys¹⁰⁴.

Un altre factor extern que accelera i modifica qualitativament l'envelliment cutani és el tabac, i en aquest cas s'ha de tenir en compte que mentre el consum de tabac en els homes anava disminuint a conseqüència de les campanyes de cessació tabàquica i la prohibició de fumar en llocs públics, com els centres de treball, en el cas de les dones s'observava l'efecte contrari, de manera que l'índex de fumadores havia pujat fins a situar-se al mateix nivell de l'home¹⁰⁵, per sobre del 30%. Aquest efecte era, probablement, degut a les diferències en l'estil de l'hàbit tabàquic de la dona, que fuma més com a costum social en els moments de lleure o a casa, mentre el fumador masculí habitual ho fa durant el transcurs de tot el dia, per la qual cosa la limitació de fumar en el lloc de treball li ha suposat un estímul important per deixar-ho, per tant la incorporació generalitzada de la dona al món laboral hauria de portar, sens dubte, a comportaments paral·lels als que han seguit els fumadors masculins. Per això no sorprèn que en el darrer informe del Consum de tabac a Catalunya presentat per l'Agència de Salut Pública de Catalunya el passat 28 de maig de 2018¹⁰⁶ es confirmi un canvi de tendència havent-se arribat al 2017 a un mínim històric del 24% dels catalans majors de 14 anys són fumadors diaris o ocasionals, entre els quals un 29,7% dels homes fuma, mentre que la taxa de dones fumadores ha disminuït fins al 18,5%, 2,1 punts menys que l'any 2016. Aquestes dades es confirmen a nivell espanyol (25,6% vs 18,8%), si bé la tendència a la baixa entre les dones es va aturar el 2017 respecte a anys anteriors, segons el darrer informe publicat el passat mes de setembre¹⁰⁷. Cal destacar que entre els més joves (de 14 a 18 anys) fumen més les noies que els nois, el 53% dels adolescents que comencen a fumar són noies. Pel tema que

ens ocupa el més paradoxal és que el tram d'edat en què fumen més dones (36%, i al pas que anem anirà a més) és el comprès entre 45 i 54 anys, tram al qual la cosmètica antienvelliment i “anti-pol·lució” està essencialment dirigida, donat que les dones d'aquest tram, sigui quina sigui la posició econòmica en què es trobin, són les que solen estar més preocupades per aquest problema, molt més que els homes.

Altres factors externs que afecten l'envelliment de la pell són l'estrès, la pol·lució atmosfèrica, la presència de metalls pesants, la humitat relativa ambiental, una dieta no adequada, ... Aquests factors, tot i que clarament definits, no s'han estudiat amb tanta profunditat com l'envelliment fotoinduit, per la qual cosa ens centrarem en ell i deixarem la resta com a factors a tenir en compte des del punt de vista preventiu, sense oblidar que alguns depenen de l'actitud o la voluntat personal, mentre que d'altres són clarament dependents de polítiques mediambientals i, per tant, de responsabilitat pública.

Fotoenvelliment o dermatoheliosi

En relació amb el fotenvelliment hem de recordar, ni que sigui per sobre, que la radiació ultraviolada que arriba a la superfície de la Terra abasta un espectre de radiacions de longitud d'ona compreses entre els 100 i els 400 nm i representa el 5% de la radiació solar que rebem. Arbitràriament s'ha dividit en tres zones espectrals: UVA (320 – 400 nm), UVB (280 – 320 nm) i UVC (100 – 280 nm). L'anomenada radiació UVC, de longituds d'ona més curtes, entre 100 i 280 nm, és molt cancerígena, però està habitualment retinguda per la capa d'ozó atmosfèrica i, excepte en les zones terràquies de latituds més elevades, afectades pel famós “forat de la capa d'ozó”, o en aquelles que, per proximitat, aquesta capa s'hagi aprimat, no ens afecta. Per altra banda no podem oblidar la radiació infraroja, de longituds d'ona superiors a 700 nm, amb un gran poder energètic i que afavoreix tant la pèrdua d'aigua transcutània com la vasodilatació de la microcirculació sanguínia dèrmica.

Encara que la radiació UVB té alguns efectes beneficiosos, com la d'estimular la síntesi d'alguns pèptids antimicrobians i de la provitamina D, és més energètica (aproximadament 1000 vegades més per

fotó rebut¹⁰⁸) que la radiació UVA i produeix les seves accions negatives essencialment a nivell epidèrmic, com mutacions en el ADN dels queratinòcits, la immunosupressió fotoinduïda o la cremada solar. A llarg termini la radiació UVB és la màxima responsable de la fotocarcinogènesi. Però, tot s'ha de dir, no arriba fins a la dermis. En canvi, la radiació UVA (menys energètica que la UVB excepte en el cas de rebre artificialment grans dosis per obtenir un bronzejat artificial) penetra fins a les capes més profundes de la dermis. En un estudi publicat el 2013¹⁰⁹ el 90% dels aparells de bronzejat artificial analitzats al Regne Unit superaven el límit energètic fixat per la Unió Europea, de 0,3 wats/m², augmentant el risc de càncer de pell entre 2 i 6 cops en comparació a la insolació rebuda al migdia a la latitud mediterrània.

Com hem dit en el paràgraf anterior la radiació UVA arriba fins a les capes més profundes de la dermis i és la responsable de l'increment de la producció de radicals lliures d'oxigen i, tot i que en menys eficàcia que els UVB, de les alteracions en l'ADN. A conseqüència d'arribar fins a la dermis profunda, la radiació UVA indueix alteracions dèrmiques de manera que, a llarg termini, és la màxima responsable del fotoenvelliment cutani^{110,111} i de l'elastosi solar, donat que, com ja s'ha dit, l'elasticitat de la pell és conseqüència directa de l'estat del teixit connectiu dèrmic. En qualsevol cas, conjuntament, les radiacions UVA i UVB són les causants de la pigmentació melànica, la immunosupressió fotoinduïda, el fotoenvelliment i la fotocarcinogènesi¹¹².

Les manifestacions cel·lulars més destacables del fotoenvelliment es veuen, en primer lloc, en cultius cel·lulars, tant de fibroblasts com de queratinòcits, de manera que els cultius de cèl·lules obtingudes de zones irradiades presenten vides més curtes que els de cèl·lules obtingudes de zones no irradiades, la qual cosa s'ha relacionat amb una formació més gran de dímers de timina en el seu ADN i una menor capacitat de la seva reparació en les cèl·lules irradiades¹¹³. La irradiació amb llum UV de cultius de fibroblasts produeix una disminució del nombre de cèl·lules en relació directa al temps d'irradiació¹¹⁴. Cole i cols.¹¹⁵ afirmen que el que podríem anomenar "fenotipus envellit" dels fibroblasts dèrmics no és una conseqüència de la seva edat cel·lular sinó de la pèrdua de connexions amb la matriu extracel·lular com a resultat dels anys d'afectació per l'activitat de les metalloproteïnases, condicionada pel metabolisme oxidatiu i accelerada pels

“atacs” oxidants induïts per la radiació UV, en aquest cas, com dèiem, especialment per la radiació UVA. Per altra banda en l’envelliment fotoinduït s’observa una disminució del contingut intradèrmic de Vitamina C, la qual cosa influeix, per una banda, en una menor síntesi de col·lagen i, per altra, en una menor capacitat protectora enfront dels processos oxidatius induïts pels radicals lliures d’oxigen produïts per la radiació UV¹¹⁶. En canvi aquestes cèl·lules envellides responen més i millor a l’àcid retinoic, a conseqüència d’una sobreexpressió de la isoforma beta 2 del receptor RAR per a aquest àcid¹¹⁷, la qual cosa representa, vist des d’un punt de vista positiu, un avantatge pel que fa a l’eficàcia del tractament del fotoenvelliment amb aquest fàrmac, com ja va posar d’evidència el grup de Kligman i Layden el 1986¹¹⁸.

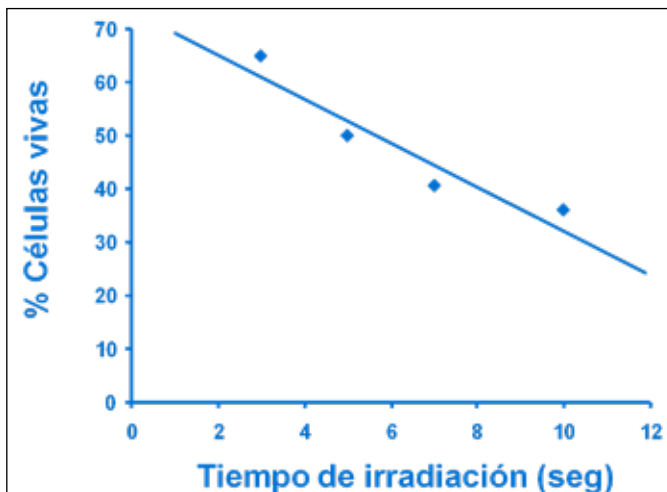


Figura 7: Efecte de la radiació ultraviolada sobre un cultiu de fibroblasts d’embrió de pollastre in vitro. Carreras, M. i cols. (2000) Comunicació presentada al XII Congrés Nacional Farmacèutic.

A nivell epidèrmic cal destacar l’alteració de la funció barrera associada a una disminució, en la capa còrnia¹¹⁹, de la filagrina, produïda a partir dels grànuls de queratohialina, la qual cosa es tradueix en una menor cohesió de les fibres de queratina i en una alteració del factor natural d’hidratació, molts dels components del qual deriven de la filagrina.

S’aguditza, per altra banda, la disminució i la distribució irregular dels melanòcits¹²⁰, la qual cosa condueix, en les zones més freqüent-

ment exposades al sol (cara, escot, dors de les mans, zona inferior de les cames, especialment en el cas de les dones grans,...), en l'aparició de zones hiperpigmentades (lentígens senils) juntament amb zones hipopigmentades.

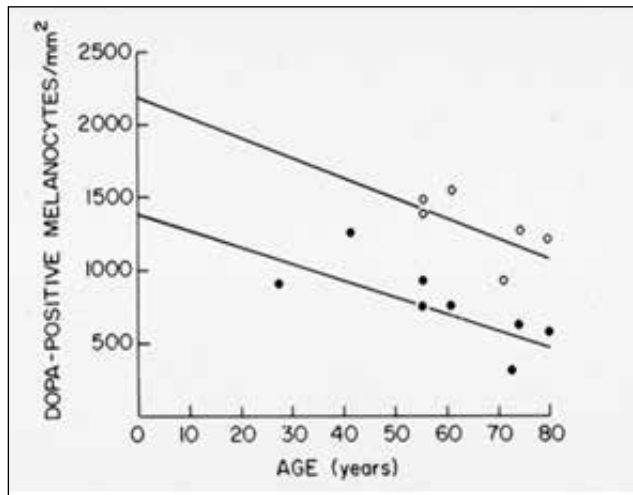


Figura 8: Disminució del nombre de melanòcits en pell no exposada al sol (cercles tancats) i exposada al sol (cercles oberts). La disminució és consistentment més gran en les zones exposades crònicament al sol. Font: Gilchrest, B.A. et al. J. Invest. Dermatol. 73, 141c-143 (1979)

A més, es produeix una disminució del nombre i alteració de la morfologia de les cèl·lules de Langerhans en relació amb les de les zones no irradiades, perdent el seu aspecte dendrític i adoptant un aspecte més arrodonit, amb una disminució dels seus característics grànuls de Birbeck. Això condueix a una pèrdua de l'eficàcia de la xarxa detectora d'antígens i, per tant també a antígens neoplàsics, associant-se conseqüentment a una major incidència de càncer de pell¹²¹. Aquest descens s'ha quantificat en un 25% de les cèl·lules amb una Dosi Eritematògena Mínima (DEM) de radiació UVB i de quasi un 40% si la irradiació arriba a dos DEM¹²². En el treball ja citat de B. Gilchrest i cols.⁶² es demostra que les cèl·lules de Langerhans obtingudes d'una pell jove són més resistents a 3 DEM que les obtingudes d'una pell naturalment envellida.

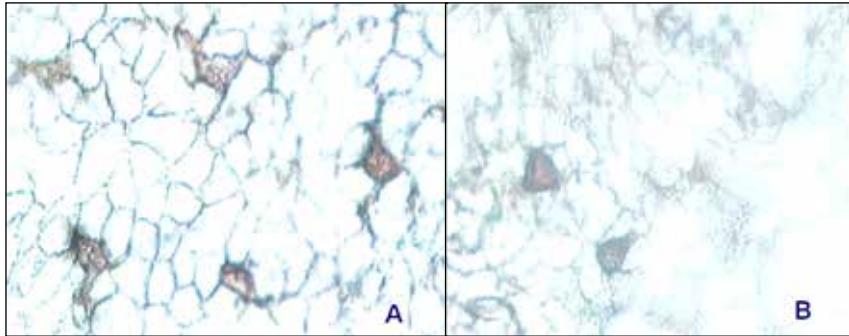


Figura 9: Efecte de la radiació UV B sobre les cèl·lules de Langerhans. Cèl·lules de Langerhans en Epidermis de Rata Hairless. A: Control; B: Irradiada con 1.56 DEM. Revelat utilitzant la tinció amb ATPasa. Font Mallol, J. i cols. (2003)

Si bé els efectes de la radiació solar sobre la pell s'han atribuït tradicionalment a la radiació ultra violada, A i B, en els darrers anys s'està posant en evidència la contribució de la radiació infraroja curta (A) (IR-A, de γ 760-1400 nm), donat que les radiacions IR-B i IR-C, de longituds d'ona més llargues, queden retingudes pel vapor d'aigua atmosfèrica, i, fins i tot, de la visible en els processos de carcinogènesi i de fotoenvelliment, participant activament en, per exemple, l'eritema, la hiperpigmentació cutània, telangiectasies, la genotoxicitat, o l'increment de l'expressió de les metallo proteïnases^{123, 124}, la qual cosa condueix a modificacions de les fibres dèrmiques.

L'exposició aguda a la radiació UV s'associa a l'aparició d'eritema i cremades solars, modificacions de l'ADN i immunosupressió fotoinduïda. En canvi, l'exposició crònica provoca envelliment cutani prematur i qualitativament diferent de l'intrínsec, com veurem en els aspectes clínics més endavant, i una major incidència del càncer de pell. En resum, podem dir que tant les radiacions UVA, UVB com la IR-curta, i fins i tot la visible, participen en l'envelliment extrínsec fotoinduït. Hem d'insistir en què la radiació UVA arriba a capes més profundes de la pell que la radiació UVB, que no arriba a la dermis; en conseqüència els efectes sobre la dermis (elastosi solar, fotoenvelliment) estan molt més relacionades amb la radiació UVA que amb la UVB. És per això que les exposicions artificials a la radiació UVA per induir un bronzejat artificial són freqüents inductors del fotoenvelliment. La radiació IR afecta sobretot a la xarxa vascular dèrmica, per

la qual cosa se la relaciona directament amb les alteracions vasculares que es produeixen com conseqüència del fotoenvelliment.

Els mecanismes implicats en l'envelliment fotoindüit són múltiples i complexes, com poden ser alteracions mitocondrials, afectació del receptor aril-hidrocarbonat, escurçament dels telòmers de l'ADN¹²⁵ i, sobretot, inducció de processos oxidatius de macromolècules essencials pel funcionament dels teixits (proteïnes, fosfolípids de membranes, àcids greixosos insaturats, àcids nucleics,...)²³.

Pel que fa als efectes clínics del fotoenvelliment, estudis primerencs¹²⁶, ja mostraren que els primers signes subclínic de les alteracions induïdes per la radiació UV es presenten ja a l'adolescència, com conseqüència d'una exposició "normal", és a dir crònica en individus no sotmesos a exposicions agudes, mentre que les modificacions cutànies visibles es poden observar a l'inici de la dècada dels 30, fins i tot en zones no habitualment exposades. Per tant, la pell bronzejada, símbol actual de salut i bellesa, provoca també efectes no desitjats en persones que pretenen lluir una pell morena, en forma de fotoenvelliment i, el que és molt més greu, amb l'aparició de neoplàsies benignes, premalignes i malignes, com el càncer de pell no-melanoma o el mateix melanoma¹²⁷. Malauradament, a pesar de les intenses campanyes publicitàries que anualment es fan per protegir-nos del sol, per tal d'evitar aquests efectes indesitjables, cada estiu les platges de la nostra costa estan plenes a les hores de màxima insolació, de 12 a 16 hores.

Conseqüentment, en parlar del fotoenvelliment, no farem referència a les conseqüències, més o menys immediates, de les exposicions agudes extremes, com poden ser l'aparició de l'eritema o de les cremades solars, de les anomenades sun-burn cells, de l'engruiximent epidèrmic, la producció més gran de melanina, la producció de interleucines pro-inflamatòries, afectació de l'ADN o la disminució de les cèl·lules de Langerhans.

Els signes més freqüents i importants de l'exposició solar crònica són canvis en el color de la pell, que es torna més groguenca perdent el característic color rosat d'una pell sana, amb una pigmentació irregular, coexistent discromies i lentígens, l'aparició de telangiectasies i

púrpures, però també alteracions en la textura de la pell, que es torna aspra, més rugosa i perd el to i la fermesa amb l'aparició de profundes arrugues que, fins i tot, podríem anomenar solcs i crestes. D'aquesta manera, s'ha arribat a dir que la radiació UV sembla ser la responsable de més del 80% dels signes visibles de l'envelliment cutani facial¹²⁸, i, fins hi tot altres autors augmenten aquesta proporció fins a un 90 %¹²⁹.



Figura 10: Elastosi solar severa que afecta la cara i el coll d'una dona caucàsica. Notis les queratosis solars (zones enrogides) i l'aspecte de pell de pollastre. Font: Marks, R. (1987) En "Skin disease in old age" Martin Dunitz Ltd. London. Pàg. 18



Figura 11: Elastosi solar en el clatell d'un home amb una exposició crònica al sol. Notis l'aspecte romboidal que adopta la pell en perdre l'elasticitat. Font: Marks, R. (1987) En "Skin disease in old age" Martin Dunitz Ltd. London. Pàg. 19

Una de les imatges més clarificadores per a demostrar la diferència entre les conseqüències de l'envelliment natural i de l'envelliment actínic és la que es presenta en el treball publicat per Gordon i Brieva (2012)¹³⁰ en la que es mostra la cara d'un senyor de 69 anys que ha treballat durant 28 anys com a conductor de camions i que presenta un fotoenvelliment cutani evident en la part esquerra de la cara, exposada crònicament a la radiació UVA que travessa el vidre i arriba fins a la dermis, on es manifesta un hiperqueratosi amb presència accentuada d'arrugues, nombrosos comedons i àrees d'elastosi nodular, en comparació amb la part dreta de la cara, habitualment no exposada a la radiació solar.



Figura 12: Dermatoheliosi unilateral, en la part esquerra de la cara d'un senyor de 69 anys que n'ha treballat 28 com a conductor de camions. Font: Gordon, J.R.S. & Brieva, J.C. (2012) *New Eng. J. Med.* 366; 16: e25

En el treball publicat per Marionnet i cols. (2015) es varen estudiar els efectes de l'exposició no zenital a la radiació ultraviolada, en la que l'angle d'incidència respecte a l'horitzontal és inferior a 45° i en la que hi ha una major proporció de radiació UVA (proporció UVA/UVB compresa entre 23 i 32) que en una exposició zenital (en la que l'angle d'incidència és superior a 80° i la proporció UVA/UVB és aproximadament de 10, en qualsevol cas inferior a 18), Conseqüentment l'exposició crònica no zenital és més responsable del fotoenvelliment que una exposició zenital puntual d'un migdia d'estiu.

Els efectes d'una exposició zenital són, conseqüentment a la proporció més gran de radiació UVB, més importants a nivell epidèrmic que els de l'exposició no zenital. Quan en aquestes condicions se supera la Dosi Eritematògena Mínima (DEM), es produeixen els efectes eritematògens característics d'una exposició aguda (Utilitzant com a marcadors la formació de Sunburn Cells, acumulació de p53 nuclear, formació de dímers de timina, disminució del nombre i grandària de les Cèl·lules de Langerhans i augment de la pigmentació i del nombre de melanòcits), òbviament amb una exposició zenital la producció de Sunburn Cells i l'acumulació de p53 és molt superior a la produïda amb més d'una DEM d'exposició no zenital. En aquest darrer cas, l'exposició a 0,5 DEM no produeix cap alteració significativa dels marcadors mencionats, però, significativament, es produeix un efecte proporcional a la dosi rebuda en dos paràmetres: l'acumulació de p53 i en la inducció de cèl·lules apoptòtiques en la dermis, la qual cosa, al meu parer, torna a demostrar que en una exposició no zenital, en predominar més la radiació UVA, els efectes se centren bàsicament a la dermis, sempre tenint en compte que es mostren en una exposició crònica, però no en una exposició puntual.

D'aquesta manera, quan s'exposen a voluntaris a 9 sessions de 0,25 DEM d'aquesta radiació, Marionnet i cols. detecten, en relació amb les zones no exposades, canvis significatius en la pigmentació de la pell, disminució en la hidratació epidèrmica, pèrdua d'elasticitat, alteracions en el relleu cutani, pèrdua de la densitat dèrmica, augment del gruix epidèrmic, per augment de la proliferació queratinocitària com a mecanisme de defensa, disminució del nombre de Cèl·lules de Langerhans i augment de la seva grandària, augment del nombre i mida dels melanòcits i de la deposició de la melanina. A nivell dèrmic es produeix una disminució del procollàgen tipus I i de la deposició de glicosaminoglicans, la qual cosa indueix a un menor contingut aquós dèrmic i la conseqüent disminució de la capacitat elàstica de les fibres d'elastina.

En relació amb els efectes a nivell genètic defineixen la dosis Biològica Eficient (BED) ($13\text{J}/\text{cm}^2$) de manera que observen que l'exposició no zenital indueix la modulació del 27% dels gens fibroblàstics i del 31% dels gens queratinocitaris estudiats (200). En l'epidermis s'afecten els gens relacionats amb la queratogènesi, la melanogènesi i, especialment, amb la protecció immunològica (interleucines i chemo-

quines). En la dermis els gens afectats codifiquen els components de la matriu extracel·lular (per exemple s'inhibeix la traducció dels gens del col·lagen i de la fibronectina) mentre que els gens que codifiquen les metallo proteïnases 1 i 3, que els degraden, se sobre-expressen.

El tabaquisme i l'envelliment cutani

En 1856 Solly¹³¹ va publicar el primer article en què es feia referència a l'efecte del tabaquisme sobre l'envelliment cutani prematur, descrivint que els fumadors presentaven una pell citrina, amb més arrugues i un aspecte demacrat. Més d'un segle més tard, el 1965, Ippen i Ippen¹³² varen demostrar els mateixos efectes en dones fumadores alemanyes i, poc després, Daniell¹³³ descrivia que els fumadors aparentaven ser més vells que els no fumadors de la mateixa edat i que les arrugues i “potes de gall” eren més freqüents en els fumadors¹³⁴.

Fumar és un factor de risc independent per l'envelliment facial prematur i l'aparició d'arrugues¹³⁵, que és additiu als efectes de l'envelliment fisiològic, al fotoenvelliment, a l'envelliment hormonal i als efectes d'altres factors externs que acceleren qualitativament i quantitativa l'envelliment de la pell. En la citada revisió de Clatici i cols.²³, es conclou que l'efecte del tabaquisme sobre la pell és similar al que produeix l'exposició solar crònica, i, fins i tot, alguns autors comenten que fumar produeix una major contribució a l'aparició d'arrugues que la radiació UV, al cap i a la fi les més de 3800 substàncies que s'han descrit que es troben en el tabac, moltes d'elles afegides artificialment, són oxidants o responsables d'un increment de la producció de radicals lliures d'oxigen, la qual cosa, com ja s'ha dit és un, sinó el més important, dels mecanismes pels quals la radiació UV indueix el fotoenvelliment i el càncer cutani.

En zones de pell fotoprotegides, el nombre d'anys fumant i el nombre de cigarrets que es fumen diàriament són indicadors clars de l'envelliment cutani prematur, i la seva relació és dosi dependent. Els efectes negatius del tabaquisme en la pell són conseqüència tant de l'acció directa dels seus components sobre l'epidermis (com la pèrdua del nivell d'hidratació en la capa còrnia o l'aparició d'arrugues facials), com dels efectes indirectes, via sanguínia, sobre la dermis, de manera que es pro-

dueix una vasoconstricció i la conseqüent menor arribada de nutrients als teixits cutanis. Aquests efectes sobre la microcirculació cutània impacten negativament sobre la cicatrització de les ferides.

El tabaquisme accelera els mecanismes moleculars implicats en l'envelliment cutani, amb una disminució de l'activitat fibroblàstica que implica una menor síntesi de col·lagen, un increment de l'expressió de les metal·lo proteïnases dèrmiques¹³⁶ que, com s'ha dit, degraden les proteïnes de la matriu dèrmica, conduint a una major degradació de col·lagen, elastina i proteoglicans, i causa una producció de material elàstic i de proteoglicans d'estructura anormal, contribuint al desequilibri en el metabolisme del teixit conjuntiu dèrmic^{137, 138}.

Utilitzant la mesura de l'autofluorescència de la pell, un biomarcador de l'acumulació de productes finals de la glicosilació (PFG), que Qu i cols.¹³⁹ ja havien utilitzat per demostrar que aquests PFG augmentaven a la pell en envellir i que hi havia una correlació estadísticament significativa entre els nivells de PFG cutanis i la quantitat d'arrugues facials, Van Waateringe i cols.¹⁴⁰ han estudiat l'efecte de diferents hàbits tabàquics demostrant que els fumadors actius no recuperaven els nivells de PFG de les persones no fumadores fins quinze anys després de deixar de fumar. Per altra banda, els resultats obtinguts en els fumadors passius eren directament proporcionals a les hores que es passaven cada dia en ambients on es fumava, la qual cosa confirma, una vegada més, l'encert de prohibir fumar en espais públics, especialment tancats, no només per disminuir la prevalença del tabaquisme sinó també per protegir la salut d'aquells no fumadors que freqüenten aquests espais, bé per raons laborals o d'oci.

Resumint, la cessació tabàquica no és només recomanable per a la salut de l'organisme en general i per evitar les reconegudes conseqüències oncològiques amb què està associat el tabaquisme, sinó que també constitueix un argument definitiu per evitar l'envelliment cutani accelerat en relació amb el procés d'envelliment fisiològic. No obstant això, és poc freqüent veure campanyes publicitàries que incideixin en els efectes del tabaquisme sobre la pell, especialment tenint en compte que l'envelliment cutani és una preocupació social en augment i, per tant, podria constituir un incentiu important per deixar de fumar, en moltes persones més eficaç que l'advertència d'efectes més

perniciosos però menys visibles.



Figura 13: Envelliment cutani extrínsec associat al tabaquisme.

Font: <https://es.pinterest.com/pin/493777546629992524>

Efectes de la contaminació sobre l'envelliment cutani

La pol·lució ambiental està reconeguda com a una de les causes principals, produïdes per la industrialització que afecten més a la Salut en general dels individus que la respiren, especialment pel que fa als efectes sobre els sistemes respiratori i cardiovascular. Aquests efectes estan relacionats amb multitud de contaminants, com el fum del tabac, els efectes del qual ja hem comentat, compostos orgànics volàtils, formaldehid, toluè, diòxid de nitrogen, micropartícules ambientals, especialment les denominades PM_{10} i PM_{25} ,... essencialment produïdes per l'emissió derivada de la combustió d'hidrocarburs (gasolina, gasoil, gasos líquids derivats del petroli i gas natural), els focus industrials, emissions del sector domèstic, ...entre altres. Un cop es troben en l'aire, aquests contaminants poden patir diversos efectes de trans-

port a altres zones geogràfiques i reaccions químiques amb l'oxigen i el nitrogen de l'aire, per exemple, o entre elles mateixes provocant l'emissió de gasos d'efecte hivernacle (CO_2 , CH_4 i N_2O), monòxid de carboni, compostos orgànics volàtils, diòxid de sofre, etc.¹⁴¹

Per aquestes conseqüències les autoritats sanitàries adverteixen freqüentment dels seus efectes perjudicials i, als grans nuclis urbans, els ajuntaments prenen mesures encaminades a disminuir el grau de pol·lució, com pot ser la incentivació de l'ús del transport públic en detriment del vehicle privat, o la utilització de vehicles no contaminants. S'ha evidenciat científicament¹⁴² que la contaminació de l'aire produeix efectes adversos sobre la salut de la pell:

- Generació de radicals lliures
- Inducció de la cascada inflamatòria i de la conseqüent alteració de la funció barrera
- Activació del receptor de hidrocarburs arílics (Aril Hidrocarbon Receptor: AHR)
- Alteracions de la microflora cutània,...

A més, s'han estudiat els mecanismes pels quals les micropartícules ambientals poden penetrar a través de l'epidermis i produir processos oxidatius en els queratinòcits, mitjançant modificacions genètiques i la generació d'interleucines proinflamatòries com la $\text{IL-1}\alpha$ ¹⁴³.

Així mateix, aquests contaminants són també factors de risc per l'agreujament d'altres condicions cutànies com pot ser la dermatitis atòpica, que segons les darreres estadístiques afecta fins a un 20% dels nadons¹⁴⁴ i, segons la industrialització del país, a més d'un 5% de la població en general¹⁴⁵.

No es poden oblidar dos punts que no deixen de ser importants: en primer lloc que la contaminació no tan sols es troba en l'exterior, també l'aire interior de les llars pot estar contaminat, mostrant-se amb un augment dels símptomes de l'envelliment cutani, incloent-hi un increment dels lentígens senils i de les arrugues del llavi superior¹⁴⁶, l'anomenat popularment "codi de barres". En segon lloc voldria recordar que la contaminació també ens pot arribar per l'aigua que ingerim o que està en contacte amb la nostra pell. No és infreqüent que el

sol fet de dutxar-se amb aigües excessivament dures o molt clorades produeixin irritacions i pruija, pels seus efectes oxidants, en pells seques o sensibles i, fins i tot, un brot d'una dermatitis atòpica en pacients d'aquesta afecció. És per això que, en el cas de pells envellides, normalment seques o al·lípiques i sensibles, o en pacients atòpics, la utilització d'aigua domèstica no oxidant o, més ben dit, amb propietats reductores poden beneficiar clarament l'estat de la pell.

No cal parlar de la qualitat de l'aigua que es fa servir en l'elaboració dels productes d'aplicació tòpica, ja que, tot i estar regulada per les diferents categories de productes en els països del nostre entorn, no podem descartar que productes que arribin de fora de la Unió Europea o productes tradicionals que es venen en mercats populars puguin haver emprat "aigua natural" en la que la presència, per exemple, de traces de metalls o de substàncies oxidants no només podrien afectar a l'estabilitat del producte, sinó que també podrien induir els processos oxidatius dels teixits on s'apliquen o s'utilitzen.

En conseqüència, la contaminació ambiental accelerarà els processos oxidatius i inflamatoris de la pell, alterant la seva funció barrera i contribuint decisivament en l'acceleració de l'envelliment cutani intrínsec i, també, de l'extrínsec, produït per altres factors ja mencionats. Per aquesta raó, les persones més freqüentment exposades a elevats nivells de contaminació ambiental (que visquin o treballin en grans urbs, empleades en polígons industrials amb grans emissions contaminants, com poden ser les petroquímiques, ...) hauran de prendre precaucions més grans per prevenir no només els seus efectes sobre la pell sinó també sobre el seu estat de salut en general. Per exemple, l'anàlisi del seu estat d'oxidació pot facilitar al metge la prescripció dels elements antioxidants i/o antiinflamatoris que siguin necessaris en cada cas particular.

Tractament de l'envelliment cutani

El primer que s'ha de recalcar és que tot i que el tractament de l'envelliment cutani pot ser múltiple i molt variat, des de l'aplicació de productes cosmètics per, essencialment, prevenir-lo, fins a sotmetre's a tractaments mèdics o quirúrgics, en molts casos amb resultats satis-

factoris però no exempts de riscos, la veritat és que les revisions científiques trobades demostren que la qualitat dels estudis clínics realitzats deixa molt que desitjar, bé per defectes metodològics o, tan sols, perquè el comportament de la pell dels individus control no té perquè ser comparable a la dels tractats i, difícilment un mateix individu accepti ser tractat, per exemple, en la meitat de la seva cara per comparar la seva evolució en relació amb la de l'altra meitat no tractada que envelleix sense cap protecció enfront de l'evolució intrínseca ni, sobretot, enfront dels agents extrínsecs, durant un període suficient llarg de temps que permeti comparar ambdues zones. Conseqüentment, als estudis trobats els manca, freqüentment, rigor científic, i les revisions publicades ofereixen resultats poc optimistes en relació amb l'experiència en la pràctica clínico-farmacèutica i la satisfacció general dels pacients. Tot i això, s'ha d'admetre, que l'habilitat del metge que realitza el tractament o la intervenció quirúrgica té una gran influència en el resultat obtingut, la qual cosa no és d'estranyar donat que a molts pràctics els manca l'especialització adient, freqüentment perquè no està regulada curricularment com altres especialitats mèdiques, especialment faig referència a l'anomenada medicina estètica, i perquè l'evolució de les tècniques emprades amb finalitat estètica és molt ràpida i sovint s'apliquen sense l'experiència imprescindible.

Per tant, actualment, com en el passat, hi ha tractaments per frenar l'envelliment cutani amb una base científica suficientment sòlida que justifica la seva activitat, tot i les mancances comentades abans, però també hi segueix havent "tractaments cosmètics" que prometen resultats miraculosos sense o amb estudis d'una més que dubtosa qualitat científica, que ens recorden més al curanterisme ancestral que a la societat científica en què ens toca viure. A més, això passa en un entorn legislatiu europeu, en què el legislador incrementa, amb bon criteri, les exigències tant de les normes de correcta elaboració com les de les normes de bones pràctiques clíniques, no només de medicaments i productes sanitaris sinó també dels productes cosmètics¹⁴⁷, i limita les afirmacions publicitàries admeses per tal d'evitar l'engany del consumidor o, fins i tot el frau descarat¹⁴⁸. Deixant a part el tema publicitari que, per cert, no sembla que a les companyies els hagi afectat massa donat que se segueixen veient reivindicacions absolutament prohibides des del passat mes de juny de 2019, una reflexió que em ve al cap en relació amb les BPF i les BPC, és que si s'han de complir, que per

això hem de suposar que s'han inclòs a la legislació, condemnen a la desaparició de moltes petites empreses i a la pràctica impossibilitat de fer cosmètica a l'oficina de farmàcia, rara avis a Europa, per raons de rendibilitat econòmica, excepte que ens cenyim a formulacions clàssiques, ja que la inclusió d'actius nous implica la realització d'estudis d'eficàcia i innocuïtat del producte acabat difícilment assumibles. El mateix els hi passa a tots aquells emprenedors que, després d'acabar un Màster de cosmètica, tinguin la idea de fundar la seva pròpia empresa perquè creuen haver trobat un nínxol de mercat en què posicionar els seus productes. Per tant, la meua conclusió és que la legislació europea, tot i ser tècnicament necessària, afavoreix clarament a la gran indústria, la qual cosa no em sorprèn donada la gran influència que COLIPA té en els legisladors europeus.

En qualsevol cas, davant d'un cas concret que planteja la necessitat de prevenció o de tractament de l'envelliment cutani, no hi ha una pauta general d'abordatge ni pel que fa als productes escollits, la dosi aplicada ni la duració del tractament, ja que tot plegat depèn de molts factors, incloent-hi les característiques pròpies del mateix pacient, la situació en què es troba la seva pell, la reactivitat cutània individual a cada producte, l'elecció dels ingredients actius adients per a aquest cas en particular, l'evidència, o no, de l'eficàcia i de la seguretat del producte a aplicar i evidentment, les preferències del professional metge o farmacèutic, d'acord amb la seva experiència davant de casos similars¹⁴⁹.

Amb aquesta variabilitat individual i professional, un es pregunta què pot aconsellar a un professional que comença a entrar en aquest món. Especialment en una època en què l'eclosió de la bioquímica cutània ha portat al que podríem anomenar sense embuts de bioquímica-cosmètica, de manera que cada cop hi ha més "actius" cosmètics que actuen o pretenen actuar a un nivell bioquímic tan bàsic que hom es pregunta si realment haurien de ser considerats ingredients cosmètics o, en canvi, medicaments per a la cura cosmètica de la pell i el cabell. En qualsevol cas, amb les limitacions que marqui l'estratègica comercial del producte o servei, les diferents estratègies de prevenció i/o tractament de l'envelliment cutani poden pretendre essencialment:

- Normalitzar la queratogènesi epidèrmica per aconseguir una su-

perfície cutània més homogènia, regulant la pèrdua d'aigua transcutània i, per tant, l'estat d'hidratació de la pell.

- Recuperar la xarxa epidèrmica que constitueixen les cèl·lules de Langerhans per millorar la protecció immunològica local
- Augmentar la protecció enfront dels processos oxidatius mitjançant la utilització de substàncies antioxidants o anti-radicalars, o bé induint la seva producció endògena.
- Recuperar la profunditat de les papil·les dèrmiques, per millorar la comunicació i cohesió dermo-epidèrmica.
- Normalitzar l'activitat fibroblàstica per tal de recuperar l'estructura i les propietats pròpies del teixit connectiu dèrmic d'una pell jove.
- Normalitzar la microcirculació dèrmica, facilitant, per una banda, l'aportació de nutrients i l'eliminació dels productes resultants del metabolisme dermo-epidèrmic, i, per l'altra, reduir la visibilitat dels telangiectàsies o varícules visibles, sobretot en zones exposades a la radiació UV.
- Homogeneïtzar la presència del teixit adipós hipodèrmic, recuperant-lo en les zones on s'ha reduït i eliminant-lo, en el possible, on s'han produït acumulacions greixoses.

Per tant, conceptualment l'activitat d'aquests ingredients xoca frontalment amb una afirmació freqüentment repetida per les nostres autoritats sanitàries: “un cosmètic no pot afectar a la fisiologia de la pell”. Independentment que qualsevol cosmètic clàssic afecta la fisiologia de la pell, especialment si ens centrem en els cosmètics posicionats com productes per frenar l'envelliment cutani, la utilització d'ingredients que actuen a nivell de placa neuromuscular, o que estimulen o inhibeixen la producció d'interleucines, o, fins i tot, que interfereixen en l'expressió de gens implicats en la síntesi o degradació de macromolècules dèrmiques, ... no semblen que entrin de ple dins el camp de la Legislació Cosmètica Europea, en la qual el primer article no introductori afirma taxativament que un cosmètic no pot afectar

negativament a la pell, en les seves condicions correctes d'ús. I dic això pensant en què aquests actius actuen a un nivell tan bàsic que em costa molt d'imaginar que no puguin tenir cap efecte secundari en les condicions normals d'utilització. De fet, actualment en el mercat hi ha actius que estan registrats com a medicaments pel tractament de la psoriasi i, simultàniament, com a cosmètics en filtres solars reivindicant la seva activitat com a immunomoduladors per evitar la immunosupressió produïda per la radiació UV.

Per altra banda, és reconeguda l'eficàcia de medicaments i tractaments medico-quirúrgics per al tractament de l'envelliment cutani. Per exemple la utilització de l'àcid retinoic tòpic, els pílings d'àcid glicòlic, resorcina o fenol, la finasterida oral o el minoxidil tòpic per la caiguda del cabell, latanoprost para aplicar amb un raspallet aplicador per fer créixer les pestanyes... En bastants casos l'aplicació d'un medicament amb una finalitat cosmètica s'avança a l'autorització legislativa d'aquesta indicació, caient en una clara il·legalitat. Un exemple recent és la utilització de la dutasterida injectable intradèrmicament per al tractament de l'alopecàcia androgènica, ja que és un inhibidor de la 5-alfa-reductasa. A Espanya, la dutasterida només està autoritzada per via oral per al tractament de la hiperplasia benigna de pròstata, per la qual cosa la seva utilització com a tractament antialopècia és totalment il·legal. No obstant això, hi ha múltiples publicacions dermatològiques, tant nacionals com estrangeres, en que es mostra l'eficàcia de la dutasterida tòpica i, fins i tot, injectable amb aquesta indicació¹⁵⁰; i en diverses reunions i congressos dermatològics s'han presentat estudis fets a Espanya amb productes injectables de dutasterida, obtinguts en diversos països, mostrant la seva eficàcia, tot i que no estan exempts d'efectes secundaris¹⁵¹. Això ha creat un estat d'opinió entre els dermatòlegs i els metges de medicina estètica que reclamen a les farmàcies autoritzades la preparació d'injectables de dutasterida amb aquesta finalitat. Davant de la negativa a preparar-ho per raons legals ens trobem freqüentment amb la incomprensió i, fins i tot, la indignació del professional metge que ho sol·licita. És evident que hi ha un desconeixement molt ampli de les normes legals d'allò que es pot prescriure i de què les prescripcions "off-label" són en la seva majoria il·legals.

En conseqüència ens trobem que entre el medicament i el cosmètic

tradicional hi cap una categoria intermèdia, no reconeguda en la legislació europea actual, però sí en la Japonesa i, fins i tot, en la cultura americana en la qual el Dr. Albert Kligman, de la Universitat de Pensilvania, va crear, l'any 1984, la terminologia “cosmeceuticals”, una mena de categoria híbrida entre cosmètic i medicament, que s’ha definit com a “aquell producte cosmètic el propòsit del qual és tenir una acció terapèutica capaç d’afectar positivament la pell més enllà del temps en què s’aplica”, acceptant-se per consens que produeix un “benefici terapèutic farmacològic” però no un “benefici terapèutic biològic”¹⁵². El mateix Dr. Kligman afirmava que un cosmecèutic és aquell producte que es ven com a cosmètic però que té una activitat característica que suggereix una acció farmacològica. Per tant, tot i que molts cosmètics es podrien ajustar a aquesta definició, aquesta categoria de productes no està encara formalment reconeguda per la FDA ni per la Unió Europea. El que no s’hi escau és la utilització de medicaments o tècniques mèdiques que formen part d’altres categories legals, quedant d’aquesta manera el terme “cosmecèutic” com un terme al·legal o, com a molt, marquetinià. En qualsevol cas, i tenint en compte la confusió legal i pràctica que crea el terme cosmecèutic, no sembla una exageració afirmar que almenys entre un 30 i un 40% de les prescripcions dermatològiques arreu del món entrarien en aquesta “categoria” de cosmecèutics.¹⁵²

Com dèiem en les reflexions inicials entorn de l’envelliment cutani, aquest pot ser abordat des de dos punts de vista totalment diferents, la prevenció i el tractament. En ambdós casos es poden utilitzar productes i/o tècniques que abasten des de la cosmètica pura fins als tractaments clarament medicoquirúrgics, passant per aquells que no tenen un estatus legal reconegut o, fins i tot, dins una il·legalitat, o almenys, una indefinició legal clara a Europa.

Reflexions i Conclusions

1. Envellir és un procés natural continu, progressiu e irreversible que es veu afectat per factors externs i que ha preocupat a la humanitat des del principi dels temps.
2. Aspiracionalment volem viure més però també millor mantenint

les prestacions i l'aspecte que havíem tingut anys enrere, però l'augment de la longevitat sovint no va acompanyat d'una millor qualitat de vida en els darrers anys de la nostra existència. Per altra banda no volem de deixar de viure al dia, fent del *carpe diem* el *life motiv* de les nostres vides.

3. A la velocitat a què avança la ciència i la tecnologia, adaptar-se a l'evolució tecnològica és imprescindible per no perdre el tren i convertir-nos en éssers que viuen fora del món actual. Per tant la resiliència s'ha convertit en un factor essencial per sobreviure dignament en aquest entorn que ens envolta.
4. L'envelliment de la pell i dels seus annexos es veu fortament influenciat per factors externs que acceleren les manifestacions pròpies de l'envelliment fisiològic.
5. A diferència del que passa amb altres òrgans, l'envelliment cutani es veu i, per tant, genera una preocupació social, sovint exagerada, que porta a les persones a buscar remeis quan en molts casos hauria estat més fàcil evitar conductes que provoquin l'anomenat envelliment extrínsec.
6. El coneixement més profund de la bioquímica de l'envelliment cutani porta necessàriament al seu tractament al mateix nivell, conduint a una bioquímica cosmètica que sovint es troba més en l'àmbit de la terapèutica que de la cosmètica, almenys des d'un punt de vista legislatiu.
7. La ràpida introducció de noves tècniques poden produir efectes contraris a llarg termini als objectius desitjats per la impossibilitat de fer estudis longitudinals a anys vista.
8. De cara al futur sembla imprescindible trobar un marc legal on encabir la farmacologia cosmètica per tal d'evitar les diferències legals entre diferents països en la seva utilització dins un món globalitzat.

He dit.

Bibliografia

- 1 Zouboulis, Ch.C. & Makrantonaki, E. (2006). En “Skin Aging” ed. by B.A. Gilchrest & J. Krutmann. Pàg 55. Springer-Verlag. Berlin.
- 2 En “Las Civilizaciones de Mesopotamia” (2013). Cap. 1 “Los orígenes: Sumer y Acad”. Colecció HISTORIA de National Geographic. Pàgs 12-33.
- 3 Aromatico, Andrea (1997) Alquimia, el secreto entre la ciencia y la filosofía. Ed. BSA.
- 4 Appel, G. “*The Concise Code of Jewish Law*”, 2a ed. (Nova York: KTAV Publishing House, 1991), 191. Citat per Harari, Y.N. (2018) en “21 lliçons per al segle XXI”. Cap 6 “Civilització” Pàg. 161. Edicions 62. Barcelona.
- 5 US Census Bureau, on line database. www.census.gov
- 6 *World Health Statistics 2018: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*; World Health Organization: Geneva. Switzerland, 2018; Licence: CC BY-NC-SA- 3.0 IGO. Available online: <https://apps.who.int/bitstream/handle/10665/272596/9789241565585-eng.pdf?ua=1> (accedit el 17 de enero de 2019)
- 7 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Prospects: The 2017 Revision, Key Findings and advance Tables*; Working Paper No. ESA/P/WP/248; United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2017. Available online: https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/wpp2017_key-findings.pdf (accedit eñ 22 de gener de 2019)
- 8 Malik, A. & Hoenig, L.J. (2019) Can aging be slowed down? *Clin. Dermatol.* 37: 306 – 311.
- 9 Harari, Y.N. (2014) En “Homo sapiens. Una breu història de la humanitat”. Cap. 20 “La fi de l’Homo sapiens” Pàg 553. Edi-

cions 62. Barcelona.

- 10 Carmona, J.J., & Michan, S. (2016) Biology of Healthy Aging and Longevity. *Rev. Inves. Clin* 68: 7-16.
- 11 Russo Krauss, S. & de Haan, G. (2016) Epigenetic perturbations in aging stem cells. *Mamm. Genome* 27: 396-406
- 12 Rivero, M., García, A. & Arbonés, G. (2017) en *Les recomanacions de l'Acadèmia: Interaccions aliments-medicaments en la població geriàtrica. Capítol 1: Població geriàtrica. Pàgs.15 -40.* Editat per la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya
- 13 Azzu, V. & Valencak, T.G. (2017) Energy Metabolism and ageing in the Mouse: a Mini-Review. *Gerontology* 63: 327-336
- 14 Brandhorst, S. et al. (2015) A periodic diet that mimics fasting promotes multi-system regeneration, enhanced cognitive performance and healthspan. *Cell Metab.* 2015 July 7; 22(1): 86–99.
- 15 Sing, b., Schoeb, T.R., Bajpai, P., Slominski, A. & Singh, K.K. (2018) Reversal wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function. *Cell Death and Disease* 9: 735 - 748.
- 16 Triana-Martínez, F., Gómez-Quiroz, L.E., Fainstein, M.K. (2012) El flujo de la información y la proteostasis: Consecuencias fisiológicas. *R.E.B.* 31 (4): 136 -144.
- 17 Fuster, V. & Corbella, J. (2016) *La ciencia de la larga vida.* Ed. Planeta
- 18 Carmona-Gutierrez, D, Zimmernann, A, Kainz, K, Pietrocola, F, Chen, G, Maglioni, S, Schiavi, A, Nah, J, Mertel, S, Beuschel, CB, Castoldi, F, Sica, V, Trausinger, G, Rami, R, Sommer, C, Schroeder, S, Hofer, SJ, Bauer, MA, Pendl, T, Tadic, J, Dammbrueck, C, Hu, Z, Ruckenstuhl, C, Eisenberg, DP, Wolinski, H, Dengiel, J, Kepp, O, Magnes, C, Sinner, F, Pieber, TR, Sadoshima, J, Ventura, N, Sigrist, SJ, Kroemer, G, Madeo, F. (2019) The flavonoid 4,4'-dimethoxychalcone promotes autophagy-de-

- pendent longevity across species. *Nat. Commun.* Feb 19; 10 (1): 651. Doi: 10.1038/s41467-019-08555-w
- 19 Yin, Z., Pascual, C. & Klionsky, D. (2016) Autophagy: machinery and regulation. *Microb. Cell* 3, 457 - 465
 - 20 Oppenheimer, A. (1937) Turmeric (curcumin) in biliari diseases. *Lancet*, 229: 619-621. Citat per Kujundžić, R.N. et al. (2019) en “Curcumin and its potential for sustemic targeting of inflamma-aging and metabolic reprogramming in Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 1180-1201. Doi: 10.3390/ijms20051180
 - 21 Krämer, U. & Schikowski, T. (2006) Recent demographic changes and consequences for dermatology. En “Skin Aging” Ed. By B.A. Gilchrest and J. Krutmann. Springer-Verlag. Berlin. Pàgs 1-8
 - 22 Zamarrón, A., Lorrio, S., Gonzàlez, S. & Juarranz, A. (2018) Fernblock prevents cell damage induced by visible and Infrared A radiation. *Int. J. Mol. Sci.* 19: 2250 - 2264. doi: 10.3390/ijms19082250.
 - 23 Clatici, V.G., Racoceanu, D., Dalle, C., Voicu, C., Tomás-Aragónés, L., Marron, S.E., Wollina, U. & Fica, S. (2017) Perceived age and life stile. The specific contributions of seven factors involved in health and Beauty. *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201.
 - 24 American Society of Plastic Surgery (2004). Age distribution by cosmetic procedure. www.plasticsurgery.org
 - 25 American Society of Plastic Surgery (2018). New Statistics Reveal the Shape of Plastic Surgery. www.plasticsurgery.org
 - 26 Bardinnet, Th. (1995) *Les Papyrus Médicaux de l'Égypte pharaonique*. Ed Fayard. Pàg. 351
 - 27 L'utilizació del Cinabri com carmí per als llavi i s y la d'emplastres de carbonat de plom en vinagre per aclarir la pell per la Reina Isabel I de Inglaterra es menciona por Rosa Montero a la

- seva novela “La ridícula idea de no volver a verte” (Círculo de Lectores pág. 103) en la que novela la vida de Marie Curie.
- 28 Citat per Rosa Montero en la novela “La ridícula idea de no volver a verte” (Círculo de Lectores pág. 94) en la que novela la vida de Marie Curie.
 - 29 Lefebvre T, Raynal C. (2002) From Institut Pasteur to Radio Luxembourg. The surprising history of Tho-Radia. *Rev Hist Pharm (Paris)*. 50(335): 461-480.
 - 30 Citat per Rosa Montero en la novela “La ridícula idea de no volver a verte” (Círculo de Lectores pág. 102) en la que novela la vida de Marie Curie.
 - 31 Mould, RF. (1999) Marie and Pierre Curie and radium: history, mystery, and discovery. *Med Phys*. 26(9): 1766-1772.
 - 32 Voldria expressar el meu agraïment al Dr. Jordi Peyri Rey per facilitar-me la data exacta de la publicació d’aquest “Manual de Cosmètica” traduït pel seu avi, el Dr. Jaume Peyri Rocamora.
 - 33 Saalfeld, E. (1929) en “Manual de Cosmética. Guía para el médico práctico” 3a edició traduïda per J. Peyrí Rocamora. Hijos de J. Espasa Editores. Barcelona.
 - 34 Gilchrest, B.A. (1986) En “Skin and Aging Processes” CRC Press Boca Raton. Florida USA. Pág 1
 - 35 Beauregard, S. & Gilchrest, B.A. (1987) A survey of skin problems and skin care regimens in the elderly. *Arch. Dermatol*. 123 (12): 1638 – 1943.
 - 36 Smith, E.S., Fleisher, A.B. Jr. & Feldman, S.R. (2001) Demographics of aging and skin disease. *Clin. Geriatr. Med*. 17: 631 - 641.
 - 37 Schäfer, T., Merkl, J., Klemm, E. et al. (2002) Prävalenz und Altersabhängigkeit von chronischen und pigmentierten Veränderungen der Haut bei Erwachsenen. *Inform Biom Epidemiol Med Biol*

- 33: 192. Citat por Krämer, U. & Schikowski, T. en “Skin Aging” ed. by B.A. Gilchrest & J. Krutmann. Pàg 55. Springer-Verlag. Berlin. 2006
- 38 Honoré, Carl. (2019) en “Elogio de la experiencia”. RBA Libros S.A. Pàg 127.
- 39 Cohen, Leonard (2015) “Stages” en “Can’t Forget: A Souvenir of the Grand Tour”. Columbia Records.
- 40 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=ageing>. Cerca realitzada el 17 de novembre de 2019
- 41 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=skin+ageing>. Cerca realitzada el 17 de novembre de 2019
- 42 <https://www.youtube.com/watch?v=fbvd1hRFeUc&feature=youtu.be>
- 43 Zarulli, V., Barthold Jones, J.A., Oksuzyan, A., Lindahl-Jacobsen, R., Christensen, K. & Vaupel, J.W. (2018) Women live longer than men even during severe famines and epidemics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 115(4): E832–E840.
- 44 Franceschi, C., Capri, M., Monti, D., Giunta, S., Olivieri, F., Sevini, F., Panourgia, M.P., Invidia, L., Celani, L., Scurti, M., Cevenini, E., Castellani, G.C. & Salvioli S. (2007) Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 128(1): 92-105.
- 45 Hayflick, L. 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res*. 37:614–636. doi:10.1016/0014-4827(65)90211-9
- 46 Allsopp, R.C. & Harley, C.B. (1995) Evidence for a critical telomere length in senescent human fibroblasts. *Exp Cell Res*. 219(1):130 -136

- 47 Aubert, G. & Lansdorp, P.M. (2008) Telomeres and aging. *Physiol. Rev* 88: 557-579.
- 48 Allsoop, R.C., Vaziri, H., Patterson, C., Goldstein, S., Younglai, E.V., Fitcher, A.B., Greider, C.W., Harley, C.B. (1992) Telomere length predicts replicative capacity of human fibroblasts. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 89: 10114 - 10118
- 49 Ribero, S., Mangino, M. & Bataille, V. (2016) Skin phenotypes can offer some insight about the association between telomere length and cancer susceptibility. *Med Hypotheses*. 97:7-10
- 50 Marsh, E., González, D.G., Lathrop, E.A., Boucher, J. & Greco, V. (2018) Positional stability and membrane occupancy define skin fibroblast homeostasis *in vivo*. *Cell* 175(6):1620-1633.e13, doi:10.1016/j.cell.2018.10.013. Epub 2018 Nov 8
- 51 Langevin, H.M., Combrooks, C.J. & Taatjes, D.J. (2004) Fibroblasts form a body-wide cellular network. *Histochem. Cell Biol.* 122: 7 – 15.
- 52 Donofrio, L.M. (2000) Fat distribution: a morphologic study of the aging face. *Dermatol. Surg.* 26: 1107-1112
- 53 Wollina, U., Wetzker, R., Abdel-Naser, M.B. & Kruglikov, I.L. (2017) Roles of adipose tissue in facial aging. *Clin. Interv. Aging.* 12: 2069 - 2076
- 54 Salzer, M.C., Lafzi, A., Berenguer-Llargo, A., Youssif, C., Castellanos, A., Solanas, G., Oliveira Peixoto, F., Attolini, C. S-O., Prats, N., Aguilera, M., Martín-Caballero, J., Heyn, H. & Aznar Benitah, S. (2018) Identity noise and adipogenic traits characterize dermal fibroblast aging. *Cell* 175, Published on line November, 29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.012>
- 55 Jahoda CA, Reynolds AJ. 2001. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing. *Lancet.* 358(9291):1445–1448.

- 56 Stanulis-Praeger, B.M. & Gilchrest, B.A. (1986) Growth factor responsiveness declines during adulthood for human skin-derived cells. *Mech Ageing Dev.* 35(2):185 - 198.
- 57 Rinnerthaler, M., Bischof, J., Streubel, M.K., Trost, A. & Richter, K. (2015) Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules* 5: 545-589.
- 58 Shi, J., Lv, Z., Nie, M., Lu, W., Liu, C., Tien, Y., Li, L., Zhang, G., Ren, R., Zhang, Z., & Kang, H. (2018) Human nial stem cells are retained but hypofunctional during aging. *J. Mol. Histol.* 2018 Apr.9. doi: 10.1007/s10735-018-9769-0.
- 59 Whiteman, D.C., Parsons, P.G. & Green, A.C. (1999) Determinants of melanocyte density in adult skin. *Arch. Dermatol. Res.* 291: 511 - 516
- 60 Shin, J-W., Kwon, S-H., Choi, J-Y., Na, J-I. & Huh, C-H. (2019) Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* , 20, 2126-2141; doi:10.3390/ijms20092126 Hye-Ryung Choi 1 and Kyung-Chan Park
- 61 Stankus, S.J., Dlugopolski, M. & Packer, D. (2000) Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia. *Am. Fam. Physician* 61 (8): 2437 – 2444.
- 62 Gilchrest, B. A., Murphy, G.F. & Soter, N.A. (1982) Effect of Chronologic Aging and Ultraviolet Irradiation on Langerhans Cells in Human Epidermis. *J. Invest. Dermatol.* 79: 85 -88
- 63 Grewe, M. (2001) Cronológico ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin. Exp. Dermatol.* 26 (7): 608 -612.
- 64 Cerimele, D., Celleno, L. & Serri, F. (1990) Physiological changes in ageing skin. *Br J Dermatol.* 122 Suppl 35: 13 - 20
- 65 Van Keymeulen, A., Mascre, G., youseff, K.K., Harel, I., Michaux, C., De Gest, N., Szpalski, C., Achouri, Y., Bloch, W., Hassan, B.A. & Blanpain, C. (2009) Epidermal progenitors give

rise to Merkel cells during embryonic development and adult homeostasis. *J. Cell Biol.* 187 (1): 91 -100

- 66 Jahoda, C.A., Reynolds, A.J. (2001) Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing. *Lancet* 351(9291): 1445 – 1448. Citat per Markiewicz, E. & Idowo, O.C. (2018) en *Clin, Cosmet. Invest. Dermatol* 11: 297-307
- 67 Jenkins, G. (2002) Molecular mechanisms of skin ageing. *Mech Ageing Dev.* 123(7): 801 - 810.
- 68 Shin, J.-W., Kwon, S.-H., Choi, J.-Y., Na, J.-I., Huh, Ch.-H., Choi, H.-R. & Park, K.-Ch. (2019) Molecular mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 20: 2126-2141. doi:10.3390/ijms20092126
- 69 Meigel, W.N., Gay, S., Weber, L. (1977) Dermal architecture and collagen type distribution. *Arch. Dermatol. Res.* 259: 1 - 10. Citat per Cole, M.A. et al. en *J. Cell Commun. and Sign.* (2018) 12:35–43. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0459-1>
- 70 Millis, A.J., Hoyle, M., McCue, H.M. & Martini, H. (1992) Differential expression of metalloproteinase and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp. Cell Res.* 201 (2): 373-379.
- 71 Oh, M., Lee, J., Kim, Y.J., Rhe, W.J. & Park, J.H. (2018) Exosomes derived from human induced pluripotent stem cells ameliorate the aging of skin fibroblasts. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 1715; doi: 10.3390/ijms19061715 (en base a diverses cites referenciables per aquests autors)
- 72 Borg, M., Brincat, S., Camilleri, G., Schembri-Wismayer, P., Brincat, M. & Calleja-Agius, J. (2013) The role of cytokines in skin aging. *Climacteric* 16 (5): 514 - 521
- 73 Singh, B., Schoeb, T.R., Bajpai, P., Slominski, A. & Sing, K.K. (2018) Reversing wrinkled skin and hair loss in mice by restoring mitochondrial function. *Cell Death and Disease* 9: 735 - 748

- 74 Callaghan, T.M. & Wilhelm, K.-P. (2008) A review of ageing and an examination of clinical methods in the assessment of ageing skin. Part I: Cellular and molecular perspectives of skin ageing. *Int. J. Cosmet. Sci.* 30: 313-322
- 75 Millis, A.J., Hoyle, M., McCue, H.M. & Martini, H. (1992) Differential expression of metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinase genes in aged human fibroblasts. *Exp. Cell Res.* 201 (2): 373 -379.
- 76 Mays, P.K., Bishop, J.E. & Laurent, J. (1988) Age related changes in the proportion of type I and III collagen. *Mechanisms of ageing and development*, 45 203 -212.
- 77 Song, H., Zhang, S., Zhang, L. & Li, B. (2017) Effect of orally administered Collagen peptides from bovine bone on skin aging in chronologically aged mice. *Nutrients*, 9: 1209 – 1222.
- 78 Documentació tècnica ASC III (Rona/Merck).
- 79 Kurz, D.J., Decary, S., Hong, Y. & Erusalimsky, J.D. (2000) Senescence-associated β -galactosidase reflects an increase in lysosomal mass during replicative ageing of human endothelial cells. *J.Cell. Sci.* 113: 3613 - 3622
- 80 Wollina, U., Wetzker, R., Abdel-Naser, M.B. & Kruglikov, I.L. (2017) Role of adipose tissue in facial aging. *Clin. Interv. in Aging* 12: 2069 - 2076.
- 81 Berry, D.C., Jiang, Y., Arpke, R.W. et al. (2017) Cellular aging contributes to failure of cold-induced beige adipocyte formation in old mice and humans. *Cell.Metab.* 25 (1): 166 - 181.
- 82 Harms, M., Seale, P. (2013) Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat. Med.* 19 (10): 1252 - 1263.
- 83 Shin, W., Okamatsu-Ogura, Y., Machida, K., Tsubota, A., Nio-Kobayashi, J., Kimura, K. (2017) Obesity (silver Spring) 25 (2): 417-423. Citado por Wollina, U., Wetzker, R., Abdel-Naser,

- M.B. & Kruglikov, I.L. (2017) Roles of adipose tissue in facial aging. *Clin. Interv. Aging.* 12: 2069 - 2076.
- 84 Graja, A., Schulz, T.J. (2015) Mechanisms of aging-related impairment of brown adipocyte development and function. *Gerontology* 61 (3): 211 -217.
- 85 Montagna, W. & Carlisle, K. (1979) Structural changes in aging human skin. *J. Invest. Dermatol.* 73: 47 -53.
- 86 Farage, M.A., Miller, K.w., Berardesca, E. & Maibach, H.I. (2009) Clinical implications of aging skin. *Cutaneous disorders in the elderly. Am. J. Clin. Dermatol.* 10 (2): 73 - 86.
- 87 Humbert, P. (2018) Photoexposed skin, skin aging, Bateman Purpura and Local Vitamin C deficiency. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol* 32 (10): C383 – C384. Doi:10.1111/jdv. 14980
- 88 Phillips, T.J., Demircay, Z. Sahu, M. (2001) Hormonal effects on skin aging. *Clin Geriatr. Med.* 17(4): 661 - 672.
- 89 Blaya, R., Blaya, P., Rhoden, L. & Rhoden, E.L. (2017) Low Testosterone Levels and Metabolic Syndrome in Aging Male. *Curr Pharm Des.*23(30):4470-4474. doi: 10.2174/1381612823666170503150955.
- 90 Zouboulis, C.C. & Makrantonaki, E. (2012) Hormonal therapy of intrinsic aging. *Rejuvenation. Res.* 15 (3): 302 -312
- 91 Berianidze, K., Katsitaze, A., Jalaghania, N., Sanikidze, T. (2014) Role of redox- and hormonal metabolism in the mechanisms of skin aging. *Georgian Med. News* 235: 54 - 57.
- 92 Wilkinson, H.N. & Hardman, M.J. (2017) The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas* 103: 60 - 64.
- 93 Meza-Muñoz, D.E., Fajardo, M.E., Pérez-Luque, E.L. & Malacara, J.M. (2006) Factors associated with estrogen receptors-alpha (ER-alpha) and -beta (ER-beta) and progesterone receptor abun-

- dance in obese and non obese pre- and post-menopausal women. *Steroids*. 71(6):498-503
- 94 El Safoury, O., Rashid, L. & Ibrahim, M. (2010) A Study of Androgen and Estrogen Receptors α , β skin Tags. *Indian J Dermatol*. 55(1): 20–24
- 95 Archer, D.F. (2012) Postmenopausal skin and strogen. *Gynecol Endocrinol Suppl* 2: 2- 6
- 96 Soybir, O.C., Gürdañ, S.Ö, Oran, E.S., Tülübas, F., Yüksel, M., Akyildiz, A.L., Bilir, A. & Soybir, G.R. (2012) Delayed cutaneous wound healing in aged rats compared to younger ones. *Int. Wound J*. 9 (5): 478 - 487.
- 97 Callens,A., Vaillant, L., Lecomte, P., Berson, M., Gall, Y., Lorette, G. (1996) Does hormonal skin aging exist? A study on theinfluence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non-invasive measurement techniques. *Dermatology* 193 (4) 289 - 294.
- 98 Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de Noviembre de 2009. Anexo II, Número 260
- 99 Spagnuolo, C., Russo, G.L., Orhan, I.E., Habtemariam, S., Daglia, M., Sureda, A., Nabavi, S.F., Devi, K.P., Loizzo, M.R., Tundis, R. & Nabavi, S.M. (2015) Genistein and Cancer: Current Status, Challenges, and Future Directions. *Adv. Nutr*. 6: 408 - 419.
- 100 Reichrath, J. (2012) The role of vitamin D in skin aging. *Dermato-Endocrinology* 4:3, 241–244.
- 101 Marks, R. (1995) A “Sun and the skin” 2a ed. Pàg. 6. Martin Dunitz Ltd. Londres.
- 102 Gotman, A. (2004) “El sentido del Bronceado”. En “Sol y Piel. Beneficios riesgos y prevención”de M.F. Avril i cols. Traducció al castellà per. L. Diéguez i M. Carreras. Pàg. 57. Ed. Masson. Barcelona

- 103 Trimmer, E.J. (1967) en “Rejuvenation”. Publicat en castellà “Rejuvenecimiento. Historia de una idea” en 1971 per Plaza y Janés S.A. Ed. Pàg.166
- 104 Sherrit, I. (2018) omentary: Risk Factors for Basal Cell Carcinoma in Men Younger than 40 years of age. A case-control study. *Dermatol. Surg.* October, 15. Doi: 10.1097/DSS.0000000000001690
- 105 http://www.who.int/features/factfiles/gender_tobacco/facts/es/index9.html
- 106 “El Consum de tabac de Catalunya arriba a mínims històrics i cau especialment en les dones”. <http://salutweb.gencat.cat/ca/actualitatnw/nota-premsa/?id=305487>. Dia Mundial sense Tabac 2018. Agència de Salut Pública de Catalunya. 28 de maig de 2018
- 107 “Control del Tabaco en España: Asignatura pendiente para la protección de la salud de las mujeres en España” Anexo: Evidencias del tabaquismo desde la perspectiva de género en España. <http://www.papsf.cat/Cercador.aspx?nTipoId=1&nTemaId=64>. Publicat el 17 de setembre de 2019 en <http://www.papsf.cat/> (Programa d’atenció primària sense fum)
- 108 Kaminer, M.S. (1995) Photodamage: magnitude of the problem. In : Gilchrist B.A. (ed) Photodamage. Blackwell, Cambridge, MA, pàgs 1 - 11.
- 109 Tierney, P., Ferguson, J., Ibbotson, S., Dawe, R., Eadie, E. & Moseley, H. (2013) Nine out of 10 sunbeds in England emit ultraviolet radiation levels that exceed current safety limits. *Br. J. Dermatol* 168: 602 - 608
- 110 Lim, H.W., Naylor, M., Honingsmann, H., Gilchrist, B.A., Cooper, K., Morison, W., Deleo, V.A. & Scherschum, L. (2001) American Academy of dermatology Consensus Conference on UVA protection of sunscreens.: Summary and recommendations: Washington DC, Feb 4, 2000. *J.Am. Acad.Dermatol.* 44: 505 - 508

- 111 Krutmann, J. (2000) Ultraviolet A radiation-induced biological effects in human skin: Relevance for photoaging and photodermatosis. *J. Dermatol. Sci.* 23: S22 - S26.
- 112 D'Orazio, J., Jarret, S., Maro-Ortiz, A., & Scott, T. (2013) UV radiation and the skin. *Int. J. Mol. Sci.* 14: 12222 - 12248.
- 113 Sbano, E., Andreassi, L., Fimiani, M., Valentino, A. & Baiocchi, R. (1978) DNA-repair after UV-irradiation in skin fibroblasts from patients with actinic keratosis. *Arch. Dermatol. Res.* 262(1): 55 - 61
- 114 Carreras, M., Mallol, J., Giralt, M., Nogués, M.R., Sureda, F.X., Folch, J., Torres, A., Fortuño, A., Paternaín, J.L. & Cabré, M. (2000) Indicadores biológicos relacionados con la exposición a la radiación ultravioleta (RUV) y radicales libres de oxígeno (RLO) en ratas hairless. Comunicación presentada en el XII Congreso Nacional Farmacéutico celebrado en Maspalomas (Gran Canaria) del 20 al 24 de noviembre del 2000. Libro de ponencias pág. 149.
- 115 Cole, M.A., Quan, T., Voorhees, J.J. & Fisher, G.J. (2018) Extracellular matrix regulation of fibroblasts function: redefining our perspective on skin aging. *J. Cell Commun. Sig.* 12: 35 - 43
- 116 Humbert, P. (2018) Photoexposed skin, skin aged, Bateman purpura and local Vitamin C deficiency. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* Doi 10.1111/Jdv.14980
- 117 Si, S.P., Tsou, H.C., Lee, X. & Peacocke M. (1995) Effect of cellular senescence and retinoic acid on the expression of cellular retinoic acidbinding proteins in skin fibroblasts. *Exp Cell Res.* 219(1):243 - 248
- 118 Kligman, A., Grove, G., Hirose, R., & Leyden, J. (1986) Topical tretinoin for photoaged skin. *J. Am. Acad. Dermatol* 15: 836 - 859.
- 119 Matsui, M., Tanaka, K., Higashiguchi, N., Okawa, H., Yamada,

- Y., Tanaka, K., Taira, S., Aoyama, T., Takanishi, M., Natsume, C., Takakura, Y., Fujita, N., Hashimoto, T. & Fujita, T. (2016) Protective and therapeutic effects of fucoxanthin against sunburn caused by UV irradiation. *J. Pharmacol. Sci.* 132(1): 55 - 64
- 120 Gilchrest, B.A., Blog, F.B. & Szabo, G. (1979) Effects of aging and chronic sun exposure on melanocytes in human skin. *J Invest Dermatol.* 73(2): 141 - 143.
- 121 Grewe, M. (2001) Chronological ageing and photoageing of dendritic cells. *Clin. Exp. Dermatol.* 26 (7): 608-612
- 122 Mallol, J., Mulero, M., Romeu, M., Nogués, M.R., Folch, J., Fortuño, A., Carreras, M., Sureda, F.X., Giralt, M. (2003) Effects of ultraviolet radiation on hairless rats: parameters related to oxygen free radicals and Langerhans cells. Comunicación presentada en el International Investigative Dermatology Meeting 2003. Miami, 30 abril - 4 mayo 2003
- 123 Schieke, S.M. (2003) Photoaging and infrared radiation. Novel aspects of molecular mechanisms. *Der Hautarzt*, 54, 822–824. Citat per Zamarron, A. et al. (2018) *Int. J. Mol. Sci.* 19: 2250 - 2264. doi:10.3390/ijms19082250
- 124 Schieke, S.M., Schroeder, P., Krutmann, J. (2003) Cutaneous effects of infrared radiation: From clinical observations to molecular response mechanisms. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* 2003, 19, 228–234. Citat per Zamarron, A. et al. (2018) *Int. J. Mol. Sci.* 19: 2250 - 2264. doi:10.3390/ijms19082250
- 125 Buckingham, E.M. & Klingelutz, A.J. (2011) The role of telomeres in the ageing of human skin. *Experimental Dermatology*, 20, 297–302
- 126 Green, B.G. & Bluth, J. (1995). Measuring the chemosensory irritability of human skin. *J Toxicol Cutan Ocul Toxicol* 14: 23 -48. Citado por Clatici, V.G. et al. (2017) *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201.

- 127 Glogau, R.G. (1997) Physiologic and structural changes associated with aging skin. *Dermatol. Clin* 15: 555 - 559.
- 128 Flament, F., Bazin, R., Laquieze, S., Rubert, V., Simonpietri, E. & Piot, B. (2013) Effect of the sun on visible clinical signs of aging in Caucasian skin. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 27 (6): 221 - 232
- 129 Südel, K.M., Venzke, K., Mielke, H., Breitenbach, U., Mundt, C., Jaspers, S., Koop, U., Sauermann, K., Knussman-Hartig, E., Moll, I., Gercken, G., Young, A.R., Stäb, F., Wenck, H. & Gallinat, S. (2005) Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochem Photobiol.*81(3): 581 - 587.
- 130 Gordon, J.R.S. & Brieva, J.C. (2012) Unilateral Dermatoheliosis. *New Eng. J.Med.* 366; 16: e25
- 131 Solly, S. (1856) Clinical lectures on paralysis. *Lancet* 1856; 2641 - 2643. Citado por Clatici, V,G. et al. (2017) en *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201.
- 132 Ippen, M., & Ippen, H. (1965) Approaches to a prophylaxis os skin ageing. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 16: 305 - 308. Citado por Clatici, V,G. et al. (2017) en *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201.
- 133 Daniell, H.W. (1969) Smooth tobacco and wrinkled skin. *New Eng. J. Med.* 280: 253. Citado por Clatici, V,G. et al. (2017) en *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201
- 134 Daniell, H.W. (1971) Smoker's wrinkles. A study in the epidemiology of "crow's feet". *Ann. Intern. Med.* 75: 873 - 880. Citado por Clatici, V,G. et al. (2017) en *MAEDICA - J. Clinical Med.* 12 (3): 191 - 201.
- 135 Kanduce, D.P., Burr, R., Grees, R. Kanner, R., Lyon, J.L. & Zone, J.J. (1991) cigarette Smoking: risk factor for prmatuere facial wrinkling. *Ann. Intern. Med.* 10: 840 - 844.

- 136 Lahmann C, Bergemann J, Harrison G, Young AR. (2001) Matrix metalloproteinase-1 and skin ageing in smokers. *Lancet*.357(9260):935-936.
- 137 Morita, A. (2007) Tobacco smoke causes premature skin aging. *J. Dermatol. Sci.* 48 (3):169 - 175.
- 138 Morita, A., Torii, K., Maeda, A. & Yamaguchi, Y. (2009) Molecular Basis of Tobacco Smoke-Induced Premature Skin Aging. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 14(1):53-55. doi: 10.1038/jidsymp.2009.13
- 139 Qu, D., Venzon, D., Murray, M. & Depauw, M. (2017) Noninvasive measurement of advanced glycation end-products in the facial skin: New data for skin aging studies. *J. Cosmet. Sci.* 68 (3): 195 -204
- 140 Van Waateringe, R.P., Mook-Kanamori, M.J., Slaqter, S.N., Van der Klauw, M.M., Van Vliet-Ostaptchouk, J.V., Graaff, R., Rutgers, H.L., Suhre, K., El-Din Selim, M.M., Mook-Kanamori, D.O. & Wolffenbuttel, B.H.R. (2017) The association between various smoking behaviors, cotinine biomarkers and skin autofluorescence, a marker for advanced glycation end product accumulation. *PLoS One* 12(6): e0179330. doi: 10.1371/journal.pone.0179330.eCollection 2017.
- 141 Ver “ Pla de millora de la qualitat de l’aire de Barcelona 2015-2018”
- 142 Mancebo, S.E. & Wang, S.Q. (2015) Recognizing the impact of ambient air pollution on skin health. *J. Eur. Acad, Dermatol. Venereol.* 29 (2): 2326 - 2332
- 143 Romani, A., Cervellati, C., Muresan, X.M., Belmonte, G., Pecorelli, A., Cervellati, F., Benedusi, M., Evelson, P. & Valacchi, G. (2017) keratinocytes oxidative damage mechanisms related to airborne particulate matter exposure. *Mech. Ageing Dev.* doi: 10.1016/j.mad.2017.11.007

- 144 Avena-Woods, C. (2017) Overview of Atopic Dermatitis. *Am J Manag Care.* 23(8 Suppl):S115-S123
- 145 Ahn, K. (2014) The role of air pollutants in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol* 134 (5): 993 -999
- 146 Ding, A., Yang, Y., Zhao, Z., Hüls, A., Vierkötter, A., Yuan, Z., Cai, J., Zhang, J., Gao, W., Li, J., Zhang, M., Matsui, M., Krutmann, J., Kan, H., Schikowski, T., Jin, L. & Wang, S. (2017) Indoor PM2.5 exposure affects skin aging manifestation in a Chinese population. *Scientific Reports* DOI: 10.1038/s41598-017-15295-8.
- 147 Reglamento (CE) N° 1223/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo de 30 de Noviembre de 2009. Versió refosa modificada 33 vegades fins el 30 d'abril del 2019.
- 148 Reglamento (CE) N° 655/2013 de la Comisión de 10 de julio de 2013 por el que se establecen los criterios comunes a los que deben responder las reivindicaciones relativas a productos cosméticos. (Desarrollado en el Technical document on cosmetic claims del 3 de jul 2017)
- 149 Lee, C.M. (2016) Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. *J. Cosmet, Dermatol.* 15 (4): 527 - 539.
- 150 Arif, T., Dorjay, K., Adil, M. & Sami, M. (2017) Dutasteride in Androgenetic Alopecia: An Update. *Curr Clin Pharmacol.* 12(1):31-35. doi: 10.2174/1574884712666170310111125
- 151 Lee, S., Lee, Y.B., Choe, S.J. & Lee, W.S. (2019) Adverse Sexual Effects of Treatment with Finasteride or Dutasteride for Male Androgenetic Alopecia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol.* 99(1):12-17. doi: 10.2340/00015555-3035.
- 152 Pandey, A. & Sonthalia, S. (2019) Cosmeceuticals. *StatPearls.* NCBI Bookshelf. Darrera actualització: 9 de juliol de 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/?report=printable>

DISCURS DE CONTESTACIÓ

a càrrec de l'Acadèmic Numerari

Excel·lentíssim Sr. Dr. Alfons Del Pozo Carrascosa

**Excel·lentíssim Senyor President,
Excel·lentíssims i Il·lustres Senyores i Senyors Acadèmics,
Distingides autoritats acadèmiques i professionals,
Amics i companys,
Senyores i Senyors,**

El protocol reglamentari estableix que es contesti en nom de l'Acadèmia el discurs de recepció d'un nou Acadèmic de número.

El fet d'haver estat escollit per contestar el discurs del Dr. Miquel Carreras i Coma és per a mi motiu d'orgull i satisfacció. D'orgull perquè considero aquest encàrrec com una distinció deguda a la benevolència de les Il·lustríssimes Sres. Acadèmiques i dels Il·lustríssims senyors Acadèmics, i de satisfacció personal tant per la qualitat científica, professional i humana del recipiendari, com pel fet de la relació personal i acadèmico-docent que ens uneix.

El Dr. Miquel Carreras ja ens va donar la possibilitat de contrastar la seva vàlua el 18 de març de 2009, quan va llegir el seu discurs reglamentari en l'acte de recepció com a Acadèmic Corresponent, assignat a la secció 7a "Farmàcia assistencial"; avui, 11 anys i escaig després, confirmem el nostre encert en decidir que formés part d'aquesta docta corporació a la que sempre ha respost amb interès, ànim i eficiència a qualsevol de les gestions que li han encomanat.

El Dr. Miquel Carreras passa a recollir i tenir en propietat la medalla núm. 13, inicialment ocupada pel Dr. Jesús Isamat Vila, un dels fundadors d'aquesta Reial Acadèmia de Farmàcia de Barcelona amb antiguitat del 2 de desembre de 1955, data d'aprovació dels seus Estatuts, i President d'honor de la mateixa (des de 1976 i fins al seu traspàs el gener de 1981), i posteriorment ocupada pels actualment Acadèmics Emèrits, Dra. M^a del Carmen de la Torre Boronat, Dr. Josep Domenech Berrozpe i Sr. Rafael Beaus Codes.

El Dr. Miquel Carreras (Figueres, 1958) és llicenciat en Farmàcia per la Universitat de Navarra (1980). Després d'un breu pas pel Departament de Fisiologia i Nutrició d'aquesta mateixa Universitat, on realitza la seva tesina de llicenciatura, passa al Departament de Bioquímica de la Facultat de Medicina de Barcelona, on porta a terme la seva Tesi Doctoral, assolint el grau de Doctor amb la qualificació d'Excel·lent Cum Laude el 1987.

Una breu anècdota que em permeto referenciar marca el primer contacte del Dr. Miquel Carreras amb la bioquímica cutània, el seu posterior camp d'especialització; en ser el darrer a arribar a l'hora de repartir els temes pels seminaris, li varen adjudicar el que ningú volia: "teixit conjuntiu i pell", fet que a ben segur i coneixent el tarannà del recipiendari, va fer que es preparés a fons aquesta temàtica, potser no suficientment atractiva per a joves investigadors que preferien dedicar-se a camps de recerca en aquell moment més punters. La serietat professional i l'esperit científic del recipiendari van fer la resta, fent que la temàtica inicialment imposada el motivés i l'impulsés a fer recerca i especialitzar-se en aquest camp, fent en acabar la Tesi una estança al Departament de Dermatologia de la Universitat de Liège, dirigit pel Dr. Gèrald E. Pierard, per tal d'aprendre tècniques no invasives per l'estudi de l'estat de la pell.

A partir de 1982, i de la mà del seu oncle i també Acadèmic Dr. Eusebi Carreras i Ginjaume, pren contacte amb la formulació magistral, considerant-la i estudiant-la, juntament amb la cosmetologia, com a possibles eines per a respondre a diferents demandes dermatològiques, insuficientment cobertes per l'oferta de medicaments comercialitzats, qüestions que, finalment, el porten a dedicar-se a la I + D del laboratori de cosmètica familiar.

L'any 1991 el Laboratori de Cosmètica passa a ZYMA Farmacèutica (filial de CIBA) i d'aquí a Novartis Consumer Health, on segueix sent responsable de I + D de Cosmètica. Posteriorment també és responsable de registres, Director Tècnic i responsable de Qualitat i Cap del Departament de I + D i Qualitat, participant en el desenvolupament i registre de productes farmacèutics, productes sanitaris i òbviament cosmètics, tant a Espanya com a altres països, així com de la formació, interna i externa, dels productes desenvolupats i posats en el mercat.

Durant aquest temps, el 1997, cursa el Programa de Desenvolupament Directiu (PDD), així com un programa de Gestió de Projectes) a l'IESE de la Universitat de Navarra, que fan possible la seva implicació en temes de negoci i una visió molt més global de l'empresa (màrqueting, vendes, finances, recursos humans, operacions,...), i en definitiva, combinar una doble vessant; la del tècnic i home de recerca i la de la gestió empresarial, que necessàriament han de convergir per tal d'optimitzar resultats.

El 2010, el Dr. Miquel Carreras deixa voluntàriament Novartis i comença a treballar com assessor de farmàcia i cosmètica, i a l'any següent s'incorpora a l'equip tècnic de la farmàcia del Dr. Eusebi Carreras, especialitzada en la formulació magistral de productes no estèrils i estèrils, i de la que passa a ser el titular en raó del traspàs, el desembre de 2015, del Dr. Eusebi Carreras, on arriba a gestionar fins a 42 persones.

A nivell docent, des de l'any 1999 el Dr. Miquel Carreras participa en els equips docents del Màster presencial "Dermofarmàcia i Cosmètica" de la Universitat de Barcelona i del Màster on-line "Dermocosmètica Farmacèutica" de IL3/UB (l'escola de formació permanent "Long Life Learning" de la Universitat de Barcelona), i col·labora en la docència de segon cicle de l'actual grau de Farmàcia de la Universitat de Barcelona, val a dir que de forma totalment desinteressada, doncs no tenim la sort de poder comptar amb ell com a professor de plantilla a la nostra Facultat, acollint en el seu laboratori a grups d'estudiants de les nostres assignatures de grau Dermofarmàcia, Formulació Magistral i fins i tot en alguns casos de Farmàcia Galènica, i ajudant-los a l'elaboració dels seus treballs i presentacions, i el que és més important, compartint amb ells la seva experiència professional i complementant així la formació, sovint massa teòrica, que els donem a l'aula.

Durant la seva estança a Novartis va organitzar i participar en diversos cursos sobre cessació tabàquica, micosis cutànies, i diversos aspectes de la cosmètica.

Des del 2009 participa anyalment com a ponent al Curs de Dret Farmacèutic organitzat per l'Il·lustre Col·legi de l'Advocats de Barcelo-

na (ICAB), impartint el tema de legislació cosmètica.

El 2015 va participar en un grup d'experts europeus sobre el tema de la cicatrització del qual al 2016 es van publicar les conclusions en la prestigiosa revista científica *Wounds Internacional*.

Ha impartit conferències sobre diferents aspectes de la cosmètica a diferents entitats científiques i professionals de la majoria de províncies espanyoles, ha traduït cinc llibres relacionats amb la difusió i la docència de la cosmètica i la mesoteràpia, i ha participat presentant més de 20 ponències a Congressos i Jornades científiques principalment en els àmbits de la bioquímica, la dermatologia i la dermofarmàcia, tant nacionals com internacionals. 8 articles en revistes internacionals d'alt índex d'impacte i més 50 articles de recerca o de revisió en revistes nacionals o de divulgació avalen la trajectòria científica i acadèmic-docent del nou Acadèmic.

Pel seu discurs de recepció, el Dr. Miquel Carreras ha escollit un tema que traspasa els límits del que habitualment es tracta en sessions com aquesta, que solen abordar temes punters i d'actualitat, estrictament científics, vinculats a l'àmbit de la farmàcia. En efecte sota el títol "Aproximació i reflexions en torn a l'envelliment i les seves manifestacions cutànies", ens planteja l'estat de l'art a dia d'avui d'un tema complex, amb un munt d'implícacions científiques, professionals, socials i fins i tot filosòfiques, centrades en un tronc comú: l'aspiració dels essers humans de lluitar en front del fet d'envellir, en el més ampli sentit de la paraula.

Malauradament, l'increment de la longevitat assolit per millores en l'alimentació, la higiene, el desenvolupament de la farmacologia, l'accés d'una població més ample als sistemes de salut i als medicaments, i alhora les millores en les condicions laborals facilitades per la mecanització, la industrialització, la informàtica, etc. en relació a generacions passades, no sempre transcorre paral·lel a una millora en la qualitat de vida.

Volem mantenir les capacitats i l'aspecte físic, i com s'ha dit en les conclusions d'aquest discurs, adaptar-nos a l'evolució científica i tecnològica que tan ràpidament avança, si no volem perdre el tren i con-

vertir-nos en essers que, malgrat estar físicament presents, visquin en una realitat fora del mon actual. L'envelliment ben portat implica un exercici personal de resiliència, entesa aquesta com la capacitat de no veure's afectat psicològicament i ser capaç d'anar-se mantenint socialment actiu, malgrat l'estrès que suposa l'evolució integral del nostre entorn.

A diferència del que passa en altres òrgans, potser (o no) fisiològicament més transcendents, les manifestacions de l'envelliment cutani i l'evolució del mateix són visibles i palpables per tothom, independentment de la seva formació o vinculació a les ciències biològiques o de la salut. A més, i com s'ha comentat, l'entorn (radiació solar, canvis tèrmics, contaminació ambiental, tabac, traumatismes físics, contacte amb diferents tipus de substàncies que poden alterar la funció barrera, etc...) acceleren l'aparició d'un seguit de manifestacions associades a aquest envelliment observable.

Cal diferenciar, però entre envelliment intrínsec, que s'hauria de correspondre amb l'edat real (cronològica), i envelliment extrínsec que, a efectes pràctics, podem considerar que és el sumatori de les manifestacions degudes a l'edat fisiològica, i les provocades per l'entorn, que porten a parlar d'una edat aparent, en la majoria dels casos superior a la cronològica.

Disposem avui, i com a mostra valguin entre d'altres les serioses aportacions que anyalment es presenten en el congrés organitzat per la IFSCC (International Federation of Societies of Cosmetic Chemists) tractaments cosmètics per a reduir, o potser millor dit, per retardar l'aparició de les manifestacions de l'envelliment cutani, o si volem, per acostar en allò que es pugui l'edat aparent a la fisiològica. No estic parlant de "maquillatge", ni de "cosmètica de color", sinó de productes fonamentats en criteris científics, d'innocuitat i eficàcia contrastades, tal com exigeix una legislació cosmètica cada vegada més exigent i amb tendència a anar convergint amb la de medicaments.

En efecte, un cada vegada més acurat coneixement de la bioquímica de l'envelliment cutani permet disposar d'actius i de formulacions que milloren significativament la funcionalitat de pell i annexes cutanis i, indirectament i com a resposta objectivable, el seu aspecte

extern. Resta no obstant com a assignatura pendent, de cara a un futur que seria convenient que fos el més proper possible, saber i poder trobar un marc legal adient on encabir conceptes com “cosmecèutica”, o com esmenta el Dr. Miquel Carreras, “Farmacologia cosmètica” que, particularment en l'àmbit de l'envelliment cutani, permetin superar els actuals criteris restrictius que dificulten, en base a conceptes estrictament legals, la personalització o, fins i tot, la individualització de tractaments, i la utilització d'actius i formulacions que sens dubte podrien aportar millores tangibles en aquest terreny.

No voldria cloure la meva intervenció sense fer un breu, però penso que obligat esment a la situació actual de pandèmia Covid-19, que òbviament ens preocupa a totes i tots i que entre d'altres qüestions fa que en compliment de les normatives vigents exigeixen, per actes com aquest, una considerable limitació d'aforament, que fa que no puguin estar físicament aquí amb nosaltres tota una sèrie de companyes i companys de professió, amics i amigues i familiars.

Per acabar, sols em queda felicitar en nom de la Reial Acadèmia de Farmàcia de Catalunya al Dr. Miquel Carreras, i sol·licitar al Sr. President que li imposi la medalla de número i li faci entrega del títol que l'acreditaran com a Acadèmic Numerari d'aquesta docta corporació, amb el convenciment de que en tot moment, sabrà fer honor a la confiança que l'Acadèmia ha posat en ell, i de que les aportacions del nou membre enriquiran i col·laboraran a fer-la més gran, més actual i amb un major prestigi.

