

Ridurre gli effetti dell'invecchiamento della pelle attraverso i lipidi: miglioramento della sintesi di lipidi epidermici nelle pelli mature

STEFAN HETTWER, STEFAN BÄNZIGER, BRIGIT SUTER, BARBARA OBERMAYE

RAHN AG

In una pelle matura l'integrità della barriera cutanea è compromessa

L'invecchiamento della pelle è uno dei temi più interessanti per la cosmetica. La pelle si trova spesso esposta per tempi lunghi a svariati fattori ambientali che ne causano il deterioramento, tra i quali: raggi UV, ROS, agenti inquinanti, stress caldo-freddo e forze meccaniche, come i movimenti mimici. Oltre a questi fattori estrinseci, ne esistono anche di intrinseci che hanno un notevole impatto sull'aspetto delle pelli mature. È noto che la sintesi della vitamina D, le funzioni immunitarie, la produzione di sudore e l'angiogenesi (formazione di vasi sanguigni) sono tutti processi compromessi in età avanzata [1]. Va sottolineato come la barriera lipidica in una persona anziana sia estremamente indebolita: lo strato corneo di una persona 80enne ha il 65% in meno di lipidi epidermici di quello di un 25enne [2]. La riduzione dei lipidi epidermici comporta un aumento della permeabilità della barriera cutanea, per cui ROS e altri fattori irritanti possono accedere liberamente al tessuto, danneggiando la vitalità cellulare e la funzione della pelle. Oltre ad avere una perdita accelerata di acqua trans-epidermica, la pelle matura presenta tempi di recupero più lenti in se-





guito a stress o ferite. Tale affermazione è confermata da ripetuti esperimenti di stripping. Sono stati sufficienti 18 strappi per creare irritazioni su una pelle anziana, mentre su una pelle giovane ne sono serviti 31 [3]. La disfunzione della barriera lipidica in una pelle invecchiata è dovuta a una mancanza di lipidi nello strato corneo, che comporta una diminuzione degli strati lipidici negli interstizi dello stesso. L'origine di tale mancanza può essere considerata come un declino dell'espressione degli enzimi chiave della sintesi lipidica.

LXR è il regolatore chiave della sintesi lipidica epidermica

Il recettore Liver X (LXR) è un importante regolatore dell'omeostasi del colesterolo, degli acidi grassi e della ceramide (lipidi epidermici). LXR è espresso nel nucleo dei cheratinociti e dei fibroblasti. La sua funzione è quella di regolare l'espressione dell'acetil-CoA sintasi (ACS) e dell'acido grasso sintasi (FAS), entrambe essenziali per la sintesi del colesterolo e degli acidi grassi. Oltretutto LXR controlla anche la ceramide glucosiltransferasi (GCT) [4], che catalizza il primo step di glicosilazione nella biosintesi dei glicosfingolipidi, svolgendo così una funzione importante per la creazione delle loro 300 e più varietà. Gli attivatori LXR hanno anche notevoli effetti sulla biologia epidermica (fig. 1), per esempio nella differenziazione dei cheratinociti. Quest'ultima è un processo sequenziale che porta alla formazione dello strato corneo, elemento chiave della barriera cutanea, composta da corneociti circondati da una ricca matrice extracellulare lipidica. I corneociti conferiscono solidità alla barriera attraverso un esteso cross-linking di proteine, mediato dall'enzima transglutaminasi, come la loricrina oppure l'involucrina oppure altre, a formare la struttura cornea. Il trattamento con gli attivatori LXR stimola l'aumento dei markers della differenziazione dei cheratinociti, come per esempio la transglutaminasi e l'involucrina [4]. Inoltre, i corneociti creano una struttura tale da definire l'organizzazione dei lipidi extracellulari in membrane lamellari formando così uno strato protettivo efficace contro la perdita di acqua trans-epidermica. Questi strati lipidici extracellulari sono formati e mantenuti attraverso quattro fasi chiave: sintesi dei lipidi epidermici, formazione del corpo lamellare, secrezione del corpo lamellare e processo extracellulare di trasformazione dei precursori lipi-

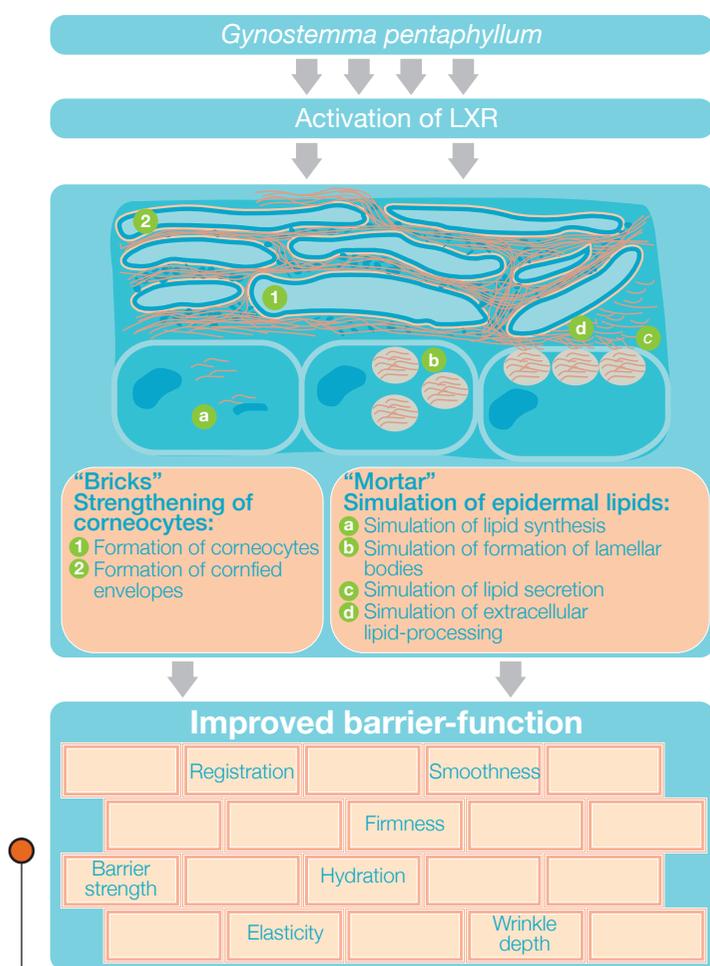


Fig. 1 - Attivazione del recettore LXR e suo effetto positivo nella funzione della barriera cutanea.

dici in lipidi maturi, che costituiranno le membrane lipidiche extracellulari. Gli studi hanno mostrato che i recettori LXR attivano tutte le quattro fasi chiave. Gli attivatori LXR, pertanto, consentono di migliorare la funzione della barriera cutanea, agendo su diverse fasi determinanti per la formazione dei lipidi lamellari extracellulari, che regolano la permeabilità della barriera stessa. Infatti, alcuni studi hanno mostrato che gli attivatori LXR sono in grado di accelerare il recupero della barriera cutanea a seguito di un significativo danneggiamento [5]. Per il loro benefico e diffuso modo di azione sull'omeostasi della pelle, gli attivatori LXR sono i candidati ideali per sviluppare una teoria olistica di anti-ageing [6]. Di conseguenza, un cambiamento nel metabolismo lipidico dovrebbe avere un effetto positivo sulla compattezza, l'elasticità, l'idratazione, la rugosità e la capacità di rigenerazione delle pelle.

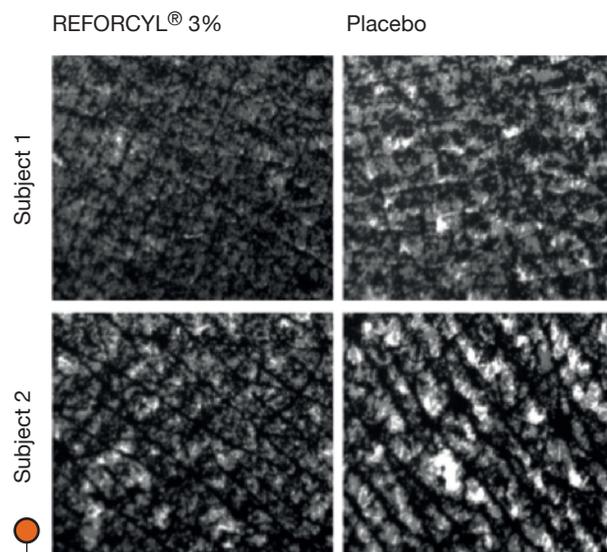


Fig. 2 - Un effetto protettivo della barriera cutanea è stato raggiungibile già con il 3% di REFORCYL®. Rimozione dei corneociti mediante nastro Corneofix® e raccolta con Visioscan VC 98 su due soggetti dello studio.

Sinistra: area trattata con REFORCYL®. Destra: area trattata con il placebo. I corneociti rimossi appaiono come macchie bianche, che risultano più numerose nelle aree trattate con il placebo.

Gynostemma pentaphyllum attiva LXR e stimola gli enzimi chiave della sintesi lipidica epidermica

La pianta adattogena *Gynostemma pentaphyllum*, conosciuta come pianta dell'immortalità, possiede diverse proprietà attive [7]. I principali ingredienti attivi sono le ginosaponine, simili alle saponine che si trovano anche nella radice di ginseng. Alcune di queste ginosaponine hanno un effetto di attivazione su LXR [8]. Tali evidenze hanno consentito di sviluppare l'ingrediente attivo REFORCYL®, che contiene un estratto di *Gynostemma pentaphyllum* e uno di *Cistus incanus*, il quale potenzia il sistema difensivo antiossidante delle pelli mature. Il mix ottimale di questi ingredienti rappresenta una promettente strategia anti-ageing per le pelli mature.

REFORCYL® attenua considerevolmente i segni della pelle invecchiata

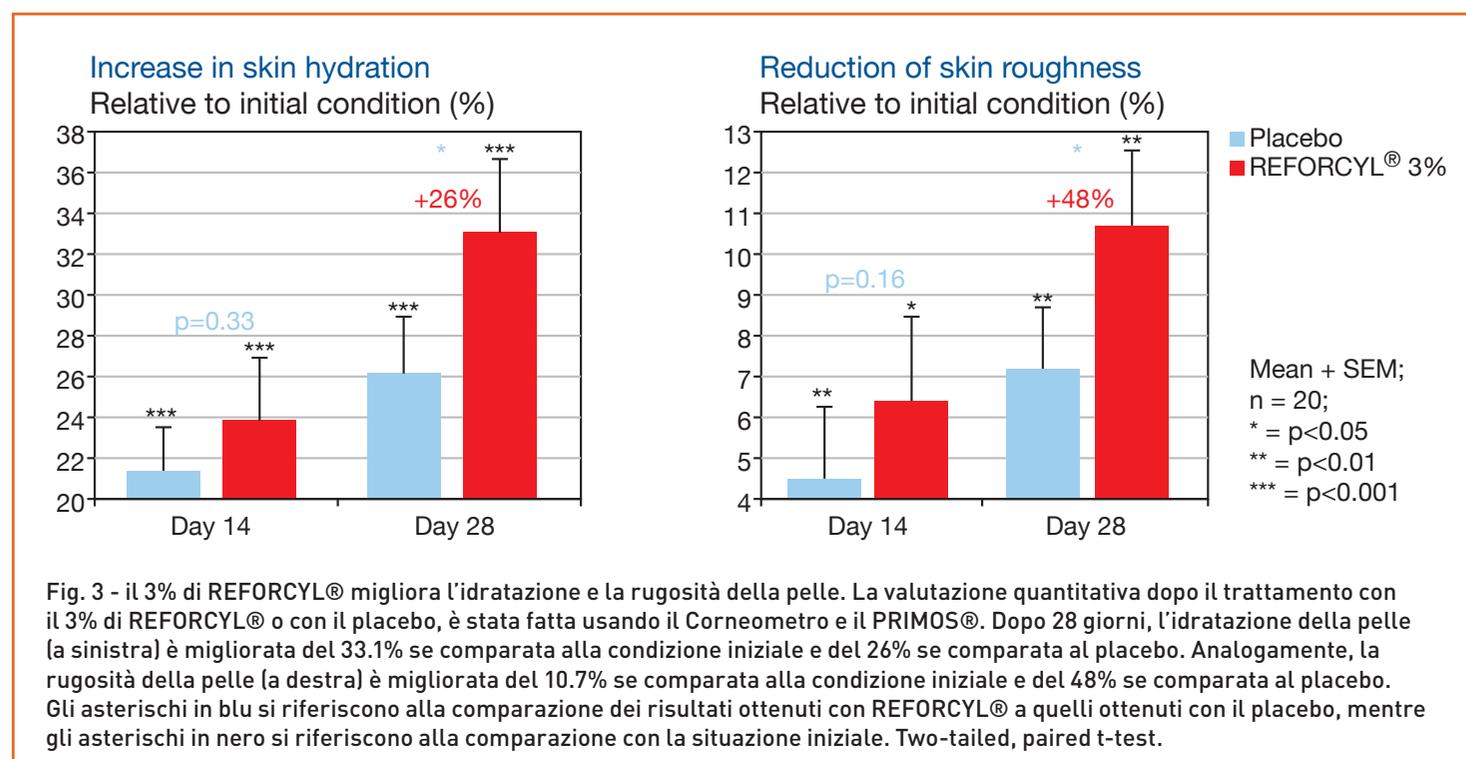
Negli esperimenti *in vitro* [9-11] mediante il trattamento dei cheratinociti, noi abbiamo dimostrato l'attivazione degli LXR e il loro effetto di regolazione dei geni. Per trasferire queste scoperte alla pelle umana

noi abbiamo fatto esperimenti sul distacco dei corneociti al fine di dimostrare un rafforzamento della barriera epiteliale dopo l'applicazione di REFORCYL®. È stato pensato che un aumento della sintesi lipidica nello strato corneo porti a un potenziamento delle forze di coesione che mantengono i corneociti uniti uno sopra l'altro. Più lipidi sono presenti e meno corneociti si distaccheranno e conseguentemente attaccheranno al nastro adesivo: dimostrazione di una barriera cutanea sana. Negli esperimenti fatti per quantificare il distacco dei corneociti sono stati usati il nastro Corneofix® e il Visioscan VC 98. Per accedere a spessori più profondi dello strato corneo, le aree epiteliali sono state pre-strappate usando una striscia TESA®. È stato fatto uno studio randomizzato, in doppio cieco e placebo-controllato su 10 donne con pelle Caucasica che presentano una tipologia di pelle matura. L'intervallo di età era tra i 46 e i 58 anni (età media 52.2 anni). Una crema contenente il 3% di REFORCYL® è stata applicata due volte al giorno su un avambraccio per un periodo di quattro settimane. Il placebo è stato applicato sull'altro avambraccio. Dopo 28 giorni nelle aree trattate con il placebo, la quantità di corneociti distaccatesi usando il nastro Corneofix® è aumentata del 24%, mentre risulta diminuita del 14% nelle aree trattate con REFORCYL®. Una si-

gnificativa minor quantità di corneociti risulta essere rimossa a seguito del trattamento con il 3% di ingrediente attivo nell'arco di 28 giorni se comparata all'area trattata con placebo ($p < 0.01$, figura non mostrata). Questo risultato indica che REFORCYL® aumenta la quantità di lipidi nella pelle, i quali tengono uniti i corneociti. Nella figura 2 è presente un esempio che illustra i risultati dell'esperimento di strappo.

Effetto di protezione della barriera cutanea si manifesta in modo positivo sui parametri descrittivi di una pelle giovane

Il miglioramento della barriera lipidica porta effetti positivi all'idratazione e successivamente all'elasticità, alla compattezza e alla rugosità della pelle. Per valutare l'idratazione cutanea sono state fatte misure al Corneometro dopo 14 e 28 giorni di trattamento. È stato condotto un test di efficacia comparativa su 20 donne in età compresa tra i 56 e i 77 anni (età media 64.4 anni). Una formulazione acquosa con 3% di REFORCYL® è stata applicata sulla parte interna degli avambracci due volte al giorno per 28 giorni. Un'area è stata trattata con placebo mentre un'altra è rimasta intatta come controllo addizionale. Per rilevare la rugosità della pelle sono state effettuate misure con PRIMOS® 5.6 ad alta risoluzione, mentre per i para-



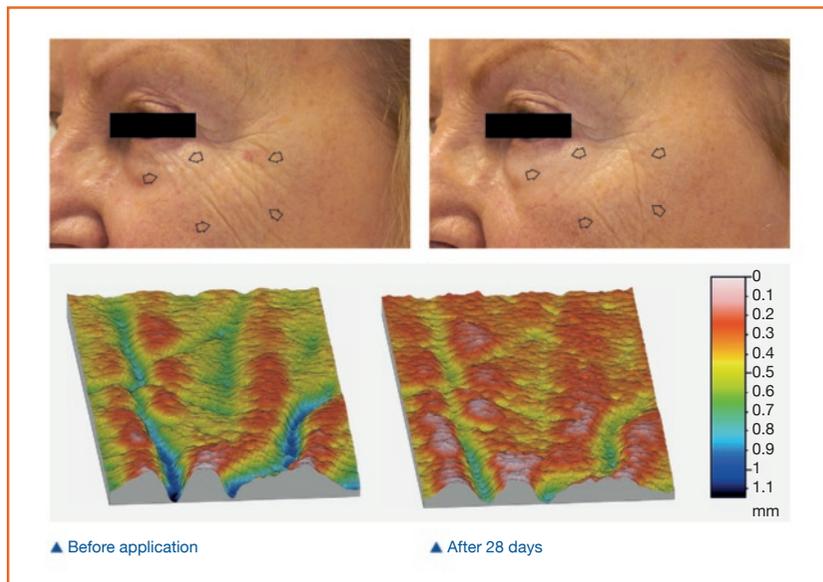


Fig. 4 -
L'applicazione del gel con il 3% di REFORCYL® porta a una visibile riduzione delle rughe nell'area occhi. Sinistra: condizione iniziale. Destra: situazione dopo 28 giorni di applicazione del gel al 3% di REFORCYL®.

metri di elasticità e compattezza è stato usato il Cutometro. Dopo 28 giorni di trattamento con REFORCYL®, abbiamo osservato un miglioramento nell'idratazione della pelle del 33.1% rispetto alle condizioni iniziali (figura 3). Questo risultato è statisticamente significativo se comparato al placebo (26%; $p < 0.05$). Dopo soli 14 giorni è possibile osservare un miglioramento, non ancora significativo, sul placebo. Un comportamento simile si ottiene per la rugosità della pelle dopo il trattamento con il 3% di REFORCYL®: un miglioramento del 6.4% (in 14 giorni) e del 10.7% (in 28 giorni) se comparato alla condizione iniziale, mentre del 43% (in 14 giorni) e del 48% (in 28 giorni) se comparato ai risultati ottenuti dal trattamento con il placebo. Dopo 28 giorni, la differenza ottenuta ha valore statisticamente significativo (figura 3; $p < 0.05$). L'elasticità della pelle dopo il trattamento con il 5% di REFORCYL® risulta aumentata del 59% (in 14 giorni) e del 36% (in 28 giorni) se comparata al placebo. Sebbene questa differenza non raggiunga un livello statistico significativo è comunque possibile osservare un trend dipendente dal tempo. Dopo il trattamento con il 5% di REFORCYL® la compattezza della pelle risulta più alta del 58% (in 14 giorni) e del 75% (in 28 giorni) rispetto al placebo ($p < 0.05$; dati non mostrati).

Il rafforzamento della barriera lipidica mostra una pelle visibilmente ringiovanita

I risultati soprastanti dimostrano che l'attivo cosmetico è in grado di incrementare la sintesi lipidica e

conseguentemente di rafforzare la barriera lipidica, migliorando l'idratazione, la compattezza e la rugosità della pelle. Di conseguenza è atteso anche un miglioramento delle rughe.

Per verificarlo abbiamo condotto un test di efficacia su 20 individui femminili in età compresa tra i 55 ed 75 anni (età media: 63.3).

I soggetti sottoposti al test hanno applicato due volte al giorno per 28 giorni un gel leggero contenente il 3% di REFORCYL® sull'area occhi, dove sono presenti le così dette «zampe di gallina». La profondità della ruga è stata determinata utilizzando PRIMOS® 5.6 ad alta risoluzione, strumento di misura non a contatto, che permette una misura in-vivo 3D in tempo reale della micro topografia della pelle attraverso il parametro R_{Max} , massima distanza verticale dal punto più alto al più basso della ruga. Come era lecito presumere, è possibile osservare una marcata riduzione delle rughe nell'area delle «zampe di gallina», che risulta statisticamente significativa rispetto alla condizione iniziale ($p < 0.05\%$).

La misura quantitativa effettuata con PRIMOS® rivela un miglioramento del 14.1% già dopo 28 giorni (dati non mostrati). L'effetto può essere addirittura visibile a occhio nudo (fig. 4).

Conclusione

L'idea di intervenire sui percorsi metabolici chiave per contrastare la bassa regolazione di sintesi di importanti biomolecole sembra essere una promettente strategia per ringiovanire la pelle invecchiata.

L'obiettivo è la ricostruzione di un ambiente cellulare vitale capace di svolgere a pieno tutte le funzioni coinvolte nella produzione di composti necessari allo sviluppo della pelle come avviene nei giovani.

Un importante target verso il quale indirizzare tale strategia è il recettore X del fegato.

Tale gene regolatore attiva molteplici percorsi noti per prevenire l'invecchiamento della pelle, fra i quali il principale è l'induzione della sintesi lipidica epidermica (fig. 1). Come accennato in precedenza, i lipidi epidermici sono drasticamente ridotti nella pelle invecchiata e questa situazione può essere considerata la principale causa della maggiore sensibilità verso gli agenti esterni (es. verso i ROS), della ridotta capacità di recupero e della secchezza cronica della pelle matura.

REFORCYL® è una combinazione di estratti di Gyno-

stemma pentaphyllum e di *Cistus incanus* e rappresenta un concetto innovativo contro l'invecchiamento di pelli mature. In conclusione, le nostre scoperte illustrate in questo articolo e in altri studi [9-11] supportano i seguenti modi di azione: l'estratto di *Cistus incanus* potenzia il sistema di difesa anti ossidante che è indebolito nelle pelli mature. La pianta dell'immortalità *Gynostemma pentaphyllum* stimola il LXR, che porta all'attivazione degli enzimi chiave della sintesi dei lipidi epidermici, che a sua volta aumenta la deposizione lipidica epidermica nello spazio interstiziale tra i corneociti, rinforzando la barriera epidermica. Infine, la ripresa della barriera migliora i tipici segni della pelle matura come la secchezza cronica e le rughe.

Pertanto, REFORCYL® dona un aspetto più giovane alla pelle matura combattendo i 7 segni dell'invecchiamento: scarsa robustezza e rigenerazione della barriera epidermica, riduzione dell'idratazione, della compattezza e dell'elasticità della pelle, pronunciata profondità delle rughe e maggiore rugosità. (www.biochim.it)



© RIPRODUZIONE RISERVATA

BIBLIOGRAFIA

- [1] Nikolakis G, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin mirrors human aging. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2013,16:13-28.
- [2] Suter-Widmer J EP. Age and irritation. Boca Raton: CRC Press; 1996.
- [3] Ghadially R, Brown BE, Sequeira-Martin SM, Feingold KR, Elias PM. The aged epidermal permeability barrier. Structural, functional, and lipid biochemical abnormalities in humans and a senescent murine model. *J Clin Invest* 1995,95:2281-2290.
- [4] Schmuth M, Jiang YJ, Dubrac S, Elias PM, Feingold KR. Thematic review series: skin lipids. Peroxisome proliferator-activated receptors and liver X receptors in epidermal biology. *J Lipid Res* 2008,49:499-509.
- [5] Man MQ, Choi EH, Schmuth M, Crumrine D, Uchida Y, Elias PM, et al. Basis for improved permeability barrier homeostasis induced by PPAR and LXR activators: liposensors stimulate lipid synthesis, lamellar body secretion, and post-secretory lipid processing. *J Invest Dermatol* 2006,126:386-392.
- [6] Chang KC, Shen Q, Oh IG, Jelinsky SA, Jenkins SF, Wang W, et al. Liver X receptor is a therapeutic target for photoaging and chronological skin aging. *Mol Endocrinol* 2008,22:2407-2419.
- [7] Blumert M. D.J.L. Jiaogulan, Chinas »Pflanzeder Unsterblichkeit«. Edition Aesculap, Iserlohn ed (2007). 2007.
- [8] Huang TH, Razmovski-Naumovski V, Salam NK, Duke RK, Tran VH, Duke CC, et al. A novel LXR-alpha activator identified from the natural product *Gynostemma pentaphyllum*. *Biochem Pharmacol* 2005,70:1298-1308.
- [9] Baenziger S. Liver X receptor – a new cosmetic target. *Expression Cosmétique – Guide des ingrédients cosmétiques* 2011:178-182.
- [10] Obermayer B, Baenziger S. Mature Skin – Is it too Late for Cosmetics? *SOFW Journal* 2001,137:29-34.
- [11] Obermayer B, Baenziger S. Reforcyl – Nutritivo e antiossidante per pelli mature *Cosmetic Technology* 2011,14:53-55.