ISSN 2035-0686
Official Journal of the ISPLAD

Journal of Plastic Dermatology

Vol. 7, n. 3, 2011

ISPLAD

International-Italian Society of Plastic-Regenerative and Oncologic Dermatology

Photodynamic therapy: a treatment tool for hidradenitis suppurativa
Gabriella Fabbrocini, Sara Cacciapuoti, Claudia Capasso, Giuseppe Monfrecola

Does female androgenetic alopecia really exist?
Paolo Gigli, Andrea Marliani

Laser CO_2 and Radiofrequency: effective synergy for skin rejuvenation
Giuseppe Scarcella

A comparative study of the wound healing action of Triticum vulgare acqueous extract-soaked gauzes vs Asiaticoside-soaked gauzes in the treatment of 2nd degree burns
Ernesto García Herrera

Skin aging: anti-glycating application of carnosine
Bruno Mandalari, Francesca Polimeni, Mariuccia Bucci

Reconstruction of the mid third of the face after angioma removal surgery
Dvora Ancona, Stefano Damilano

Erysipelas-like mercury exanthem related to dental metal allergy
Paolo D. Pigatto, Lucia Brambilla, Gianpaolo Guzzi

Objective evaluation of atrophic post-acne scars: available techniques
Stefania Zauli, Annarosa Virgili, Vincenzo Bettoli

Clinical and non invasive instrumental evaluations of efficacy and tolerance of a cosmetic slimming treatment specific for light/moderate adipose pannicula at level of the waist and hips
Adele Sparavigna, Regina Vesnaver, Anna Cenni, Marco Oliva

Nutrition and acne: therapeutical potential of ketogenic diet
Antonio Paoli, Luana Toniolo, Marta Canato, Antonino Bianco, Andrea Fratter

Koebner phenomenon in vitiligo
Claudio Comacchi, Giovanni Menchini

Laser and Intense Pulsed Light (IPL) devices for hair removal at home
Giuseppe Scielzo

A case of linear lupus, uncommon variant of lupus erythematosus, without systemic involvement in a 34 years patient
Elisabetta Perosino, Assunta Riitano, Chiara Tartaglia

A case of sarcoidosis of the scalp: clinical assessment and trichoscopy
Sandra Lorenzi, Antonella Tosti, Cosimo Misciali

Acne fulminas with comedones treated with oral isotretinoin
Francesco Bruno, Roberto Castelpietra

Photodynamic therapy and plantar warts. Case report
Pietro Cappugi, Claudio Comacchi

Innovations on sunscreens
Luigi Rigano, Chiara Andolfatto

Clothing for the skin: Dermatology and tissues
Lucia Brambilla, Athanasia Tourlaki

ISPLAD Nutrigenomic Department
Bruno Mandalari

5th Meeting ADOI-ISPLAD
Federico Ricciuti

From the book "Botulin free"
Antonino Di Pietro

Periodico quadrimestrale - Spedizione in abbonamento postale
45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 - Milano
In caso di mancata consegna restituire al mittente che si impegna a pagare la relativa tassa.

Indexed in: EMBASE, EMNursing, Compendex, GEOBASE

Skin aging: anti-glycating application of carnosine

Bruno Mandalari [1]
Francesca Polimeni [2]
Mariuccia Bucci [3]

Summary

Skin aging: anti-glycating application of carnosine

Skin aging can be resumed in two words: photoaging and chronoaging. Clinical signs of chronologic skin aging are laxity and fine wrinkling. Photoaging is characterized by dryness, dark/light pigmentation, sallowness, either deep furrows or severe atrophy, laxity and elastosis. In both chronoaging and photoaging proteins become oxidized and cross-linked. These modifications can be induced by deleterious aldehydes such glucose, fructose and the peroxidation product malondialdehyde. Glycation is the non-enzymatic addition of glucose residues to proteins or DNA that changes biological properties of these molecules. This reaction eventually leads to advanced glycation endproducts (AGEs). The dipeptide carnosine readily reacts with many deleterious aldehydes and can inhibit protein modification induced by advanced glycation endproduct.

Key words: *Skin aging, Glycation, AGEs, SNPs, Carnosine*

Bruno Mandalari

A livello cutaneo il processo di invecchiamento è il risultato di modificazioni morfo-funzionali, istologiche e biomolecolari che si realizzano per tutta la vita del soggetto. Le principali cause sono: il cronoinvecchiamento, un processo fisiologico determinato da fattori genetici e influenzato da fattori ambientali, ed il fotoinvecchiamento, che si sovrappone al precedente nelle aree foto-esposte. Tra le manifestazioni degenerative di questo vero e proprio "*default*" a carico delle cellule dei tessuti si riscontra un aumento di una reazione chimica non enzimatica detta *glicazione*.

Cronoinvecchiamento

Studi dimostrano che i fenomeni di glicazione modificano la funzione dei fibroblasti. Dal punto di vista biomolecolare le proteine, in presenza di una elevata concentrazione di glucosio, vanno incontro inizialmente alla formazione di un legame covalente tra zucchero libero e gruppo NH_2 terminale. In un secondo momento si ha invece la creazione di complessi labili (*basi di Schiff*) e la successiva sintesi, attraverso la reazione di Amadori, di proteine glicate stabilmente. Questo processo è denominato *glicazione non enzimatica*. La possibilità che il processo di glicazione raggiunga lo stadio del prodotto di Amadori e poi degli AGEs dipende dalla vita media della proteina interessata. Se la proteina ha un periodo di dimezzamento di giorni o di qualche settimana (albumina) essa viene degradata prima che si compiano le lente modificazioni che conducono agli AGEs, e ci si ferma al prodotto di Amadori. Invece proteine a più lungo tempo di dimezzamento, come il collagene, possono glicarsi fino allo stadio degli AGEs. Il 3-deossi-glucosone, il gliossale ed il metil-gliossale sono possibili intermedi da cui si formano gli AGEs. Queste trasformazioni durano settimane o mesi ed implicano reazioni di deidratazione, condensazione, ossidazione e ciclizzazione. Se *in vivo* sono presenti composti intermedi come gliossale, metil-gliossale o 3-deossi-glucosone, immancabilmente sono presenti anche gli AGEs, in grado di perturbare l'integrità funzionale dei tessuti. Ciò comporta un danno alla matrice extracellulare che, come è noto, risulta composta da diversi gruppi di macromolecole: le proteine fibrose strutturali

[1] Dermatologist, ISPLAD Nutrigenomic Department, Italy
[2] Pharmaceutical Chemist, Researcher, Italy
[3] Dermatologist, ISPLAD NutriDermatology Department, Italy

(collagene ed elastina), le glicoproteine di adesione (immunoglobuline CAM, integrine, caderine e selectine), i proteoglicani ed l'acido ialuronico. L'aumento della concentrazione degli AGEs determina: cross-linking del collagene, alterazione della vasodilatazione mediata dall'ossido nitrico (NO) a livello del tessuto vascolare, riduzione della sensibilità ai fattori antiproliferativi, *risposta antinfiammatoria profibrotica eccessiva*. Questi processi causano nel tempo effetti dannosi e degenerativi, che interessano l'assetto morfo-funzionale del derma, debilitando le proprietà meccaniche e di sostegno. Oltre alle proteine, gli AGEs sono in grado di modificare i gruppi aminici primari dei fosfolipidi e delle ApoB delle lipoproteine a bassa densità (LDL). Nel tessuto adiposo concorrono alla degenerazione lipodistrofica, causando alterazioni della permeabilità degli endoteli e alterazioni morfo-funzionali della matrice extracellulare, con conseguente infiammazione tissutale, sclerosi e perdita di funzionalità.

Fotoinvecchiamento

Anche nella pelle danneggiata dagli UV vi è un aumento dei fenomeni di glicazione non enzimatica con iperattivazione recettoriale. Con il termine photoaging si indica un danno a lenta evoluzione a carico dei costituenti molecolari delle cellule dell'epidermide, dovuto a frequenti esposizioni alla luce solare. Di tutte le componenti che costituiscono lo spettro delle radiazioni solari, è quella degli *ultravioletti* (UV), compresa tra 200 e 400 nm la responsabile dei danni al DNA delle cellule cutanee. La sua componente UVB, induce la formazione di legami anomali tra basi pirimidiniche adiacenti (dimeri di timina e fotoprodotti) che se permangono bloccano la trascrizione e la duplicazione degli acidi nucleici. Quando aumenta il tasso di danni al DNA l'espressione genetica "*abusiva*" può divenire cronica, cosicché il rischio di alterazioni biochimiche cellulari aumenta, causando la comparsa di mutazioni. All'interno delle cellule epidermiche, la componente proteica alterata si deposita in accumuli che fungono da fotosensibilizzanti endogeni, accrescendo ulteriormente la produzione di ROS, mentre la matrice intercellulare subisce un irrigidimento dovuto all'aumentato cross-link delle proteine glicosilate ed una perdita di elasticità. Questo concorre al fenomeno dell'elastosi.

Genomica

Negli individui che presentano alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (*SNPs*), localizzati su 84 geni coinvolti nel metabolismo glucidico, correlati all'insorgenza, allo sviluppo ed alla progressione dell'obesità, dell'insulino resistenza, e nello sviluppo precoce del diabete e delle sue complicanze, vi è un rischio maggiore rispetto al resto della popolazione di accumulo di AGEs. Questo gruppo di SNPs è stato selezionato da dati presenti in letteratura scientifica internazionale, mediante un'attenta valutazione biomolecolare (estrazione DNA, analisi mutazionale), biostatistica (studi di linkage), informatica e nel campo della biologia cellulare (funzioni di geni e proteine). La valutazione complessiva ha riguardato gruppi di SNPs situati in regioni geniche che regolano, a livello cellulare, recettori, trasportatori e canali, recettori nucleari, enzimi metabolici, fattori di secrezione, proteine di trasduzione del segnale e fattori di trascrizione.

- Recettori, trasportatori e canali: ADRB3, AGER, ICAM1
- Recettori nucleari: PPARA, PPARG
- Enzimi metabolici: ACE, NOS3, ADPRT1
- Fattori di secrezione: IFNγ, IL6, TNF

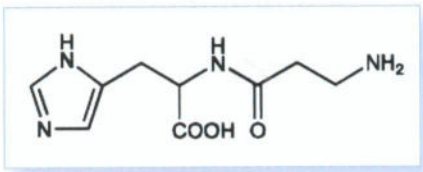
Sono stati identificati cinque tipi di recettori per gli AGEs soprattutto a livello delle cellule endoteliali, mesangiali e dei monociti/macrofagi: il recettore per i prodotti finali della glicazione avanzata (AGER), p60, p90, galectina-3 e il recettore "*scavenger*" di tipo I e II. Di questi, soltanto l'AGER sembra essere accoppiato ad una via di transduzione del segnale che coinvolge la produzione di specie di ossigeno reattivo (ROS) e l'attivazione di un fattore nucleare di trascrizione, l'NF-kB, con conseguente espressione genica di citochine profibrotiche (TNF, IL-1, IL-6).
Un esempio dell'influenza che la presenza di SNPs può avere sulla trasduzione del segnale AGEs-AGER è il *polimorfismo Gly82Ser*. Questa isoforma del recettore AGER, in cui l'aminoacido serina in posizione 82 viene sostituito dalla glicina, ha una maggiore affinità per il suo ligando (AGEs) e stimola quindi l'attivazione cronica della trascrizione dei geni per le citochine generando con maggiore probabilità una

risposta antinfiammatoria profibrotica eccessiva con danno tessutale permanente. Inoltre il legame AGEs-AGER tende ad autoamplificarsi a causa dell'induzione alla sintesi di nuovi recettori di membrana.

Carnosina

La *carnosina* è un dipeptide naturale formato da β-alanina e L-istidina presente in quantità elevata (fino a 20mM nel tessuto muscolare) in tessuti molto longevi quali muscoli, cuore e cervello (Figura 1).

Figura 1.



Non ha un ruolo metabolico ben definito, tuttavia, studi sperimentali mostrano che la L-carnosina è efficace nell'impedire modificazioni patologiche delle proteine e avrebbe la capacità di ringiovanire le cellule in uno stadio tardivo del proprio ciclo di vita.

Gli effetti biologici riconosciuti della L-carnosina:

- attività antiglicante;
- attività antiossidante;
- attività chelante ioni metallici;
- attività di rimozione degli ioni idrogeno.

In particolare, l'effetto antinvecchiamento attribuito alla L-carnosina è stato messo in relazione con la sua capacità di inibire la glicazione proteica.
È stato dimostrato che la carnosina è in grado di ritardare l'invecchiamento delle cellule di fibroblasti umani in coltura, può invertire il fenotipo maturo nelle colture di cellule umane e preservare il fenotipo giovane nelle colture di cellule di roditore. I livelli fisiologici di carnosina decadono con il passare degli anni con una perdita fino al 67% dai 10 ai 70 anni. La sua azione di antiossidante e scavenger di radicali liberi è stata dimostrata in molti studi, ma non è solo questo che la rende attiva nelle colture di fibroblasti secondo *McFarland* e *Holliday*. Evidenze recenti mostrano come essa abbia la capacità di interferire sulla glicazione di aldeidi e chetoni a basso peso molecolare.
Inoltre la carnosina ha proprietà immunomodulatorie sull'attività dei neutrofili aumentando la produzione di interleuchina beta e inibendo l'apoptosi cellulare mediata dal progressivo accorciamento dei telomeri, che risulta fisiologico nell'invecchiamento ma è accelerato dallo stress ossidativo. Poiché la sua struttura somiglia ad alcuni siti proteici preferenziali per la glicazione (sequenza dipeptidica lisina-istidina) essa funge da substrato per molti agenti glicanti preservando le proteine endogene inibendone la modificazione. La carnosina ha dimostrato inoltre di proteggere le cellule dagli effetti dannosi di acetaldeide e malondialdeide (prodotto finale della perossidazione lipidica).
L'esistenza nelle cellule e nel siero di una carnosinasi, enzima che divide il dipeptide carnosina nei suoi componenti β-alanina e L-istidina, fa pensare che la forma attiva della carnosina in vivo possa essere la β-alanina o l'istidina piuttosto che il dipeptide. In ogni caso, nell'uomo è necessario saturare l'enzima carnosinasi per renderla biodisponibile.
La carnosina ha un buon profilo di sicurezza: non sono stati descritti effetti tossici fino a dosaggi di 50 mg/Kg di peso in animale da esperimento. I dosaggi consigliati nell'uomo sono di circa 1000mg al giorno.

Letture consigliate

Wondrak GT, Roberts MJ, Jacobson MK, et al. Photosensitized growth inhibition of cultured human skin cells: mechanism and suppression of oxidative stress from solar irradiation of glycated proteins. J Invest Dermatol 2002; 119:489-98.

Lohwasser C, Neureiter D, Weigle B, et al. The receptor for advanced glycation endproducts is highly expressed in the skin and upregulated by advanced glytcation endproducts and tumor necrosis factor-alfa. J Invest Dermatol 2006; 126:291-299.

Yan SF, D'Agati V, Schmidt AM, et al. Receptor for Advanced Glytcation Endproducts (AGER): a formidable force in pathogenesis of the cardiovascular complications of diabetes and aging. Curr Mol Med 2007; 7:699-710.

Thornalley PJ, Langborg A, Minhas HS, et al. Formation of glyoxal, methylglyoxal and 3-deoxyglucosone in the glycation of proteins by glucose. Biocheml J 1999; 344:109-116.

Pricci F, Leto G, Amadio L, et al. Role of galectin-3 as a

receptor for advanced glycosylation end products. Kidney Int Suppl. 2000; 77:S31-9.

Masoro EJ, et al. Handbook of the biology of aging 7th edition 2011; 12:275-287.

Mandalari B, et al. Applications of DNA biotecnology in aging. J Plas Dermatol 2010; 6:65-69.

Uchiki T, Weikel KA, Jiao W, et al. Glycation-altered proteolysis as a pathobiologic mechanism that links dietary glycemic index, aging, and age-related disease (in nondiabetics). Aging Cell 2011; [Epub ahead of print]

Fleming TH, Humpert PM, Nawroth PP, et al. Reactive metabolites and AGE/RAGE mediated cellular dysfunction affect the aging process: a mini-review. Gerontol 2011; 57:435-43.

Hudson BI, Stickland MH, Grant PJ, et al. Identification of polymorphisms in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene: prevalence in type 2 diabetes and ethnic groups. Diabetes 1998; 47:1155-1157.

Hofmann MA, Drury S, Hudson BI, et al. RAGE and arthritis: the G82S polymorphism amplifies the inflammatory response. Genes Immun 2002; 3:123-135.

Gaens KH, Ferreira I, van der Kallen CJ, et al. Association of polymorfism in the receptor for advanced glycation end products (RAGE) gene with circulating RAGE levels. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:5174-5180.

Hipkiss AR, Brownson C. A possible new role for antiageing peptide carnosine. Cell Mol Life Sci 2000; 57b:747-53.

McFarland GA, Holliday R. Retardation of the senescence of cultured human diploid fibroblasts by carnosine. Exp Cell Res 1994; 212:167-175.

McFarland GA, Holliday R. Further evidence for rejuvenating effects of dipeptide L-carnosine on cultured human diploid fibroblasts. Exp Gerontol 1999; 34:35-45.

Thornalley PJ. Cell activation by glycated proteins: AGE receptors, receptor recognition factor and functional classification of AGEs. Cell Mol Biol 1998; 44:1013-1023.