

Antonino Di Pietro¹, Mariuccia Bucci², Bruno Mandalari³

¹ Direttore Istituto Dermoclinico Vita Cutis, Milano

² Specialista in Dermatologia, Responsabile Dipartimento di NutriDermatologia e Cosmetologia ISPLAD

³ Specialista in Dermatologia, Responsabile Dipartimento di Dermatologia Rigenerativa ISPLAD

Cosmeceutica e nutraceutica per contrastare e prevenire l'invecchiamento cutaneo

Introduzione

L'invecchiamento cutaneo è un processo biologico caratterizzato da una progressiva riduzione delle normali funzioni della cute e in particolare delle sue capacità riparative, che si manifesta con una maggiore suscettibilità alle malattie e agli stimoli nocivi ambientali. La cute è un tessuto complesso cui sono correlate numerose funzioni, soprattutto di difesa, e nel quale si evidenziano, con l'avanzare dell'età, drastici cambiamenti, sia nella struttura sia nella composizione chimica.

Nel corso di migliaia di anni, i geni presenti nelle nostre cellule sono stati capaci di provvedere, secondo un'evoluzione del tutto fisiologica, alla costruzione di validi sistemi difensivi adeguandosi alle sollecitazioni ossidative e ambientali. Possiamo, quindi, affermare che la conservazione dei sistemi biologici è il risultato di un continuo bilanciamento tra i danni molecolari e i meccanismi di riparazione delle cellule. Il danno al DNA, causato dai normali processi metabolici nelle nostre cellule, avviene continuamente, con un tasso che varia da mille a un milione di lesioni molecolari per cellula al giorno.

Con l'avvento degli studi di epigenetica si è dato il via alla comprensione di come le sollecitazioni ambientali possano agire sullo stato di attivazione funzionale dei geni ¹. Ciò implica una riflessione più accurata sul modo in cui bisognerebbe formulare, veicolare e applicare i prodotti cosmetici e cosmeceutici sulla pelle al fine di ottenere un'ideale rigenerazione tissutale per contrastare e prevenire l'invecchiamento.

In questi ultimi anni la ricerca scientifica dermatologica ha compiuto notevoli progressi nell'identificare un gran numero di attivi e di sostanze antiossidanti, studiando i possibili effetti diretti o indiretti sulle cellule dell'epidermide e, più in generale, sulla nostra salute. Nasce da qualche tempo e si fa strada il concetto di cosmeceutico.

Il cosmeceutico: cos'è esattamente

Con il termine cosmeceutico, coniato da Albert M. Kligman agli inizi degli anni '80, si suole indicare una categoria di prodotti cosmetici caratterizzati dalla presenza, in formula, d'ingredienti biologicamente attivi, di origine sintetica o naturale (animale o vegetale), con azione simil-farmacologica ².

Tali ingredienti dovrebbero:

- essere in grado di attraversare lo stato corneo e raggiungere, in situ, una concentrazione idonea a svolgere la loro azione;
- possedere uno specifico meccanismo biochimico di azione a livello cutaneo;
- poter dimostrare l'efficacia vantata ³.

In ogni caso, il termine cosmeceutico non definisce in modo univoco una specifica tipologia di prodotti cosmetici. Ad esempio, i prodotti solari sono ritenuti farmaci da banco negli USA e cosmeceutici in

Europa; la *Food and Drug Administration* (FDA) non riconosce, né definisce il termine cosmeceutico ed in Europa non esiste, ad oggi, una normativa che fornisca, a tale categoria di prodotti, una valenza giuridica (anche la recente introduzione del regolamento europeo sul cosmetico, Direttiva Europea 76/ 768 e successive modifiche, non ne riconosce l'esistenza); tuttavia, nell'uso comune, tale termine sembra essere la parola-chiave per indicare i cosmetici anti-età di nuova generazione ^{4,5}.

In realtà, il cosmeceutico non nasce esclusivamente per contrastare i segni dell'invecchiamento cutaneo ma, più in generale, per fornire protezione a pelle, unghie e capelli, e svolgere un'azione schiarente o di protezione dai raggi solari.

La letteratura riporta una vasta serie di principi attivi efficaci per la formulazione di cosmeceutici, destinati ad essere utilizzati come sbiancanti o depigmentanti, idratanti, anti-aging e anti-photoaging, fotoprotettori. Nella **Tabella 1** vengono riportati i principi attivi più utilizzati per la formulazione di cosmeceutici ed il relativo campo di applicazione.

Tabella 1 – Principi attivi più utilizzati per formulare cosmeceutici ed ambito di impiego.

Tipo di trattamento	Principi attivi	Note
Cosmetico (macchie cutanee)	Arbutina	Derivato dell'idrochinone. Anche se con minore tossicità, ne condivide gli stessi effetti indesiderati: <ul style="list-style-type: none"> • Irritazione cutanea • Dermatite da contatto • Ocronosi esogena
	AHA	A seconda del pH e della frequenza di applicazione, possono determinare: <ul style="list-style-type: none"> • Arrossamenti • Bruciori • Fotosensibilizzazione
Idratazione	Acido cogico	Ad elevato potere sensibilizzante. N.B. In Svizzera non è più utilizzabile, per le potenzialità mutagene
	Acido azelaico	Effetti indesiderati più frequenti: <ul style="list-style-type: none"> • Eritema transitorio • Irritazione cutanea • Desquamazione • Prurito, bruciore
	Estratto di liquirizia Aloesina	
Anti-età (<i>aging e photoging</i>)	Derivati dell'acido pantotenico	
	Ceramidi Proteine ed altre sostanze <i>film-forming</i>	
	Di-metil-ammino-etanolo	
	Derivati dell'acido retinoico: <ul style="list-style-type: none"> • Retinolo • Retinilpalmitato • Retinilacetato • Retinaldeide 	

Tipo di trattamento	Principi attivi	Note
	Antiossidanti: <ul style="list-style-type: none"> • Coenzima Q10 • Acido lipoico • Vitamina E • Esteri della vitamina C • Flavonoidi Estratti vegetali Fitoestrogeni Peptidi biologicamente attivi: Tyr – Arg derivati	
	Filtri solari	
Cosmetico di:		
• Cellulite	Caffeina	
• Adiposità localizzate		
	Escina	
	Estratti vegetali	
	Flavonoidi	

Per formulare un cosmeceutico non basta, ovviamente, aggiungere a un preparato per uso topico uno o più ingredienti biologicamente attivi, ma è necessario, vista la complessità della struttura cutanea e del veicolo, chiarire le caratteristiche chimiche degli ingredienti attivi, stabilire le interazioni fra questi e il veicolo, e fra questi e la pelle ^{2, 3}. Si ricorda, infatti, che il veicolo può influenzare l'attività degli ingredienti attivi in formula e più, in generale, può:

- aumentare l'efficacia degli ingredienti attivi;
- inattivare gli ingredienti attivi;
- migliorare la funzione barriera della cute;
- causare effetti indesiderati ⁶.

Occorrerà, inoltre, documentare l'efficacia degli attivi e, soprattutto, la loro sicurezza d'uso.

Liposomi, cubosomi, etosomi e nanoparticelle lipidiche sarebbero le strutture più adatte a favorire la concentrazione a livello cutaneo degli attivi; allo stesso modo le microemulsioni e le nanoemulsioni sarebbero i veicoli più adatti per la formulazione dei cosmeceutici (Tabella 2) ^{7, 8}.

Tabella 2 – Sistemi di rilascio di sostanze attive.

Sistema di rilascio	Caratteristiche
Micro- e nano-particelle	Sistemi a matrice polimerica, con diametro nel range dei micron e dei nanometri, impiegati per veicolare principi attivi.
Liposomi	Vescicole fosfolipidiche con dimensioni comprese tra 25 nm e 1 µm di diametro, di norma costituite da uno strato doppio o più, di fosfolipidi o colesterolo. Normalmente, sono impiegate per il trasporto di principi attivi idrofilici ed idrofobici.
Cubosomi	Sistemi nano-particellari, costituiti da una fase liquida cristallina con simmetria cristallografica cubica. Da un punto di vista reologico, si comportano come sistemi solidi e si dimostrano ottimi strumenti di veicolazione per una grande varietà di sostanze attive.
Etosomi	Vescicole deformabili, costituite da fosfolipidi di soia che racchiudono un ambiente idroetanolico. Rappresentano una nuova tecnologia per il trasporto di principi attivi, attraverso gli strati più esterni della cute.

Liposomi, fosfolipidi e passaggio transdermico

Il sistema di rilascio di una sostanza (farmaco, cosmetico) per via transdermica è ritenuto da molto tempo una valida alternativa alle tecniche convenzionali di somministrazione sistemica di terapie o trattamenti. La sfida principale di un *carrier* e di un sistema di rilascio di sostanze per via trans-cutanea è rappresentata dal superamento della barriera cutanea, che avviene grazie alle formulazioni vescicolari. Nel 1980, Mezei e Gulasekharan, per primi, hanno dimostrato il potenziale valore dei liposomi nella terapia topica e da allora la ricerca è proseguita fino allo sviluppo degli attuali sistemi vescicolari lipidici, vettori di sostanze, da impiegare a scopi cosmetici e terapeutici.

I liposomi sono vescicole microscopiche costituite da un volume acquoso completamente avvolto da una membrana lipidica generalmente costituita da un doppio strato di fosfolipidi. Questi ultimi possiedono una testa che è attratta dall'acqua e una coda idrorepellente. I liposomi sono strutturalmente identici alle membrane cellulari e sono in grado di caricare molecole farmacologicamente attive: le sostanze idrofiliche possono essere caricate nel core acquoso, mentre le sostanze lipofile si distribuiscono nella fase lipidica del doppio strato fosfolipidico. I liposomi, inoltre, si comportano da "*sistemi mascheranti*", in grado sia di creare pacchetti di sostanze, che risultano, pertanto, incapsulate e fisicamente isolate dall'ambiente circostante, sia di proteggere il principio attivo da eventuali processi di degradazione chimica o enzimatica, prima che raggiunga il tessuto bersaglio.

Per le loro caratteristiche, i liposomi non sono preclusi ad alcuna via di somministrazione, men che meno a quella transdermica, poiché sono costituiti da fosfolipidi, costituenti naturali di tutte le membrane cellulari, che, grazie alla loro affinità ai lipidi di membrana, unitamente alla loro capacità di penetrare attraverso gli strati più profondi dell'epidermide, rappresentano un sistema sicuro. Permettono, inoltre, di veicolare molecole lipofile senza ricorrere all'impiego di tensioattivi adiuvanti che potrebbero rivelarsi tossici.

La selezione degli eccipienti più appropriati, inoltre, è cruciale per il successo del sistema di rilascio di molecole ^{9,10}.

Cosmeceutici, nutraceutici e bioceutici

Il panorama dei cosmeceutici è piuttosto vasto e complesso. Ci sono autori che li differenziano fra ***drug cosmeceuticals*** (es. retinoidi per uso topico non ammessi per l'uso cosmetico, preparazioni topiche a base di minoxidil), ***neurocosmeceuticals*** (preparazioni per uso topico capaci di migliorare la condizione di benessere psicofisico, favorendo il rilascio di β -endorfine) e ***cosmeceuticals*** (cosmetici funzionali).

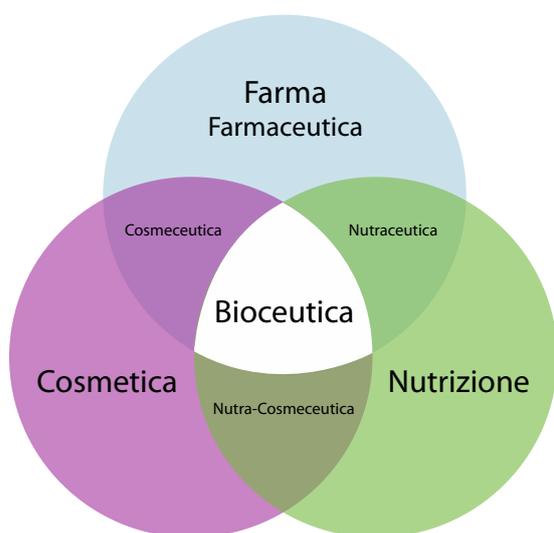
Altri autori ritengono di poter racchiudere in un'unica categoria, quella dei bioceutici, tutti i prodotti biologicamente attivi, individuando nei cosmeceutici l'area di sovrapposizione fra settore cosmetico e farmaceutico, nei nutraceutici l'area di sovrapposizione fra settore farmaceutico e nutrizionale e nei nutracosmeceutici l'area di sovrapposizione fra settore cosmetico e nutrizionale (Figura 1).

In pratica, il cosmeceutico, pur non esistendo da un punto di vista legislativo, è una realtà di fatto. Secondo alcuni autori, il cosmeceutico rappresenterebbe l'evoluzione del prodotto cosmetico tradizionale: una formulazione tecnologicamente innovativa e, perciò, capace di veicolare, in maniera ottimale, ingredienti biologicamente attivi, talvolta mutuati dalla farmacopea (in tal caso la concentrazione d'uso deve essere inferiore a quella terapeutica). Tuttavia, contrariamente alle preparazioni medicinali, sarebbe privo di effetti collaterali ¹¹.

Cosmeceutica e cosmesi funzionale nell'invecchiamento cutaneo

La tendenza emergente della cosmetologia, è, dunque, quella di proporre una cosmesi funzionale, nella quale i principi attivi funzionali diventano una sorta di "*integratori a uso topico*", la cui missione

Figura 1 – I bioceutici, prodotti biologici attivi, centrali rispetto alle aree del farmaceutico, della cosmetica e della nutrizione.



Farmaceutici

Farmaci (dal Greco: pharmakon): Ciò che tratta, previene, o allevia i sintomi di una malattia

Nutraceutici

Ingredienti nutrizionali somministrati per via orale, che vantano una bio-attività selettiva, che fornisce benefici funzionali e/o salutistici, grazie alla funzione nutrizionale di base

Cosmeceutici

Ingredienti cosmetici somministrati per via topica, che vantano una bio-attività mirata, in grado di fornire benefici funzionali e/o salutistici, grazie alla funzione cosmetica di base

Nutra-cosmeceutici

Ingredienti cosmetici somministrati per via orale, che vantano una bio-attività mirata, in grado di fornire benefici funzionali e/o salutistici, grazie alla funzione di base combinata, nutrizionale e cosmetica

Mod. da: Michael Krohn, Alice Kleber, Gregor Schaffar, et al. Now we are talking sense! Functional approaches to novel nutraceuticals and cosmeceuticals. Biotechnology Journal. 2008; 3:1147-1156.

primaria è fornire alla pelle tutti principi nutritivi necessari per restare sana e per contrastare l'invecchiamento a livello più profondo, specifico e intensivo di quanto sia mai accaduto prima. L'obiettivo è sfruttare le proprietà dei cosmetici di ultima generazione in grado di interagire positivamente con i processi fisiologici e metabolici cutanei e di colmarne i bisogni¹². Man mano che con gli anni rallentano i meccanismi enzimatici e il metabolismo cellulare questi bisogni, aumentano e sono aggravati da diversi processi cellulari.

Normalmente vengono impiegati pool di antiossidanti per uso topico, come la vitamina C, il coenzima Q10 e l'acido α -lipoico. Queste molecole sono in grado, tramite meccanismi differenti, di agire stimolando la produzione di collagene (vitamina C), migliorando il trofismo cellulare (CoQ10) e riducendo l'attivazione di fattori di trascrizione come il *Nuclear Factor-KB* (NF-KB), (acido α -lipoico).

Una strategia integrata è pertanto indispensabile per riequilibrare e mantenere un corretto stato di funzionalità fisica e cutanea.

In tempi recenti, tra gli attivi a uso topico, sono stati individuati e studiati estratti da cibi speciali, noti anche come "super food", particolarmente efficaci ed interessanti in cosmesi e raccomandati anche all'interno di diete specifiche per l'invecchiamento. L'esempio più eclatante per la sua efficacia è la *Maqui Berry* o *Aristotelia Chilensis*, ultima scoperta nello scenario delle bacche ad azione antiossidante, ricchissima in antociani, pigmenti che danno la colorazione rossa, noti per la spiccata attività anti-radicalica. Un altro cibo interessante, sempre dal mondo alimentare, è rappresentato dai semi di Chia, in botanica *Salvia hispanica*, una delle più ricche fonti vegetali di omega 3 ad azione antinfiammatoria.

Infine, di recentissima applicazione in ambito cosmetico, dal cuore dell'oliva arriva l'acido maslinico in grado di svolgere una forte azione anti-radicalica, antinfiammatoria e di stimolo del collagene.

Di recente acquisizione è anche il polisaccaride ricco in fucosio "FROP-3" in grado di aumentare la sintesi di glicosaminoglicani da parte dei fibroblasti.

L'invecchiamento cutaneo

Nella cute distinguiamo il crono-invecchiamento, un processo fisiologico determinato da fattori genetici e stili di vita, il foto-invecchiamento che si sovrappone al precedente nelle aree foto-esposte, cui contribuiscono gli inquinanti ambientali e, più recentemente, il contributo dato all'invecchiamento cutaneo dall'uso di prodotti cosmetici inadeguati.

I principali meccanismi molecolari che portano al danneggiamento delle cellule sono: le specie chimiche reattive, inclusi i radicali liberi, che si formano sia dalle reazioni intracellulari che coinvolgono ossigeno e metalli, sia come conseguenza dell'esposizione alle radiazioni solari e agli inquinanti ambientali. Molta importanza hanno alcuni nutrienti, come il glucosio e i suoi metaboliti (AGEs) e gli errori spontanei che si verificano durante i processi di duplicazione del DNA, trascrizione e traduzione del messaggio contenuto nel genoma. L'azione dei radicali liberi sui sistemi biologici giustifica sia la comparsa dei segni fenotipici dell'invecchiamento cronologico (genetico, organico e ormonale) sia di quello esogeno (esposizione a radiazioni solari, inquinanti ambientali).

A livello molecolare, l'accumulo di radicali liberi è causa di danni da stress ossidativo, sia al DNA, sia alle componenti lipidiche e proteiche delle membrane e dei tessuti.

A livello cellulare, l'accumulo di radicali liberi, genera: l'attivazione dei macrofagi, l'ossidazione di proteine e lipidi, la formazione di prodotti finali della glicazione (AGEs). Questo può avere ripercussioni a livello sistemico provocando l'elevazione della proteina C reattiva e delle citochine pro-infiammatorie IL-6 e TNF α .

Con il termine fotoinvecchiamento si indica un danno a lenta evoluzione a carico dei costituenti molecolari delle cellule epidermiche, dovuto a frequenti esposizioni alla luce solare.

Di tutte le frequenze che costituiscono lo spettro delle radiazioni solari, quella degli ultravioletti (UV) compresa tra 200 e 400 nm, è responsabile dei danni al DNA delle cellule cutanee.

La frequenza degli UVB, induce la formazione di legami anomali tra basi pirimidiniche adiacenti (dimeri di timina e foto-prodotti) che, se permangono, bloccano la trascrizione e la duplicazione degli acidi nucleici.

Quando aumenta il tasso di danno 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 parte proteica alterata si deposita in accumuli che fungono da fotosensibilizzanti endogeni, accrescendo ulteriormente la produzione di ROS, mentre la matrice extracellulare (acido ialuronico, fibre collagene ed elastiche) subisce un irrigidimento dovuto all'aumentato *cross-link* delle proteine glicosilate e una perdita di elasticità. Questo concorre al fenomeno dell'elastosi.

L'attacco di queste molecole al DNA sembra essere il maggior responsabile del danno cellulare, e dell'azione mutagena che queste sostanze producono nei processi d'invecchiamento. I radicali ossidrilici (OH), i più reattivi del gruppo, sono inoltre capaci di spezzare il doppio filamento di DNA, impedendo la duplicazione cellulare e portando quindi alla morte.

L'accumulo di mutazioni al genoma delle cellule cutanee, indotto da esposizione ai raggi UV o da accumulo di ROS, induce, fenotipicamente, le manifestazioni cutanee dell'invecchiamento.

Oltre al fenomeno ossidativo esistono altri importantissimi processi molecolari correlati al danneggiamento del DNA, all'invecchiamento cutaneo e dell'organismo in generale, come la glicazione, la metilazione, il DNA *repair* e l'infiammazione. Quando si altera il corretto bilanciamento tra i vari processi, si innescano una serie di reazioni in grado di provocare danni a livello di tutti i costituenti cellulari, delle proteine, dei lipidi e anche del DNA.

In base all'età biologica, le caratteristiche macroscopiche della cute possono modificarsi parallelamente a quelle istopatologiche. Gli effetti del processo di senescenza si palesano più precocemente e in maniera evidente sull'organo cutaneo, essendo questo direttamente visibile e maggiormente esposto al danno ambientale ^{1, 12}.

Modulazione dei fenomeni ossidativi: antocianine, nicotinamide e resveratrolo

L'organismo possiede meccanismi di difesa antiossidanti che non sempre sono sufficienti a difenderlo e soprattutto diminuiscono in efficacia col passare del tempo. Per aumentare la difesa cutanea, i cosmetici – secondo la strategia classica – si avvalgono soprattutto di vitamina E, che protegge le membrane cellulari dai radicali liberi.

Oggi l'attenzione della cosmesi funzionale è rivolta a numerosi nuovi principi attivi presenti nel mondo vegetale, come le antocianine, particolari pigmenti molto interessanti per l'attività antiossidante e antinfiammatoria. Sono composti multi-attivi in grado di offrire un duplice beneficio: reagire con gli ossidanti, quali l'ossigeno molecolare e i radicali liberi, riducendo così i danni che queste molecole possono provocare alle cellule e ai tessuti, e anche di fornire una protezione contro la fragilità capillare, favorendo una corretta irrorazione tissutale contro i processi infiammatori.

L'estratto di *Aristotelia chilensis* o *Maqui berry*, pianta dal colore viola scuro che cresce solo in una zona remota della Patagonia, a differenza di altre bacche (*Acai berry* e *Goji berry*), o del melograno e del mirtillo, anch'essi noti per le spiccate proprietà antiossidanti, contiene i più elevati livelli di antocianine, in particolare le delphinidine¹³. Non sono da meno sostanze antiossidanti come le vitamine A, C ed E, la nicotinamide che ha azione di DNA repair, il pantenolo (vitamina B5), alcuni minerali (come il selenio, lo zinco, il rame), amminoacidi (come la cisteina) e alcune sostanze naturali contenute negli alimenti come le catechine (the verde), il sulforafano (contenuto nelle Brassicacee), il resveratrolo e il licopene. Questi sono solo alcuni esempi di sostanze che possono aumentare le difese dell'organismo dall'attacco dei radicali liberi.

La **nicotinamide** o niacina o acido nicotinico o vitamina PP (*Pellagra-Preventing*), nei tessuti, può essere sintetizzata dal triptofano. L'applicazione topica della nicotinamide migliora la funzione barriera dello strato corneo (valutato mediante misurazione della TEWL). Essa, infatti, induce la maturazione dei corneociti, riduce l'attività infiammatoria e la TEWL, aumenta lo spessore dello strato corneo. La nicotinamide, associata in formulazioni topiche *antiaging* contenenti tretinoina o altri derivati della retinaldeide, ne riduce gli effetti collaterali (rossore, desquamazione, prurito) consentendone un utilizzo prolungato nel tempo e potenziandone gli effetti benefici sulla trama cutanea¹⁴.

Il **resveratrolo** è un composto stilbenico derivato dai flavonoidi che fa parte delle *fitoalessine*. Queste sostanze vengono prodotte dalla vite in risposta a stress biologici all'esposizione ai raggi ultravioletti e alle avversità climatiche. Il resveratrolo è contenuto soprattutto nella buccia degli acini d'uva nera. Quando somministrato per os, è un potente inibitore sia *in vivo*, sia *in vitro* del CYP3A4 coinvolto nel metabolismo di molecole endogene come ormoni steroidei, lipidi e acidi biliari, ma anche di farmaci, inquinanti ambientali e prodotti alimentari.

Il primo impiego cosmetico del resveratrolo avvenne in Francia, dapprima con l'utilizzo diretto del vino rosso per impacchi e peeling, poi con la produzione di oli essenziali e soprattutto creme a base di uva, vinaccioli e foglie di vite. L'impiego di parti di pianta o di estratti può creare talvolta problemi di lavorazione, di stabilità del prodotto finito e anche di qualità organolettiche. Per fronteggiare questi inconvenienti è preferibile utilizzare un attivo puro, generalmente ottenuto da *Polygonum Cuspidatum*. L'impiego dell'attivo puro (98 %) risolve però, solo alcune problematiche ma non quelle legate alle caratteristiche chimico-fisiche della molecola.

Uno dei principali problemi del resveratrolo è quello della scarsa biodisponibilità che dipende strettamente dalla lipofilia dell'attivo (cioè bassa solubilità e buona permeabilità di membrana). Questo crea notevoli difficoltà di conservazione e di efficacia delle formulazioni cosmetiche.

Sono state perseguite, pertanto, delle strategie di formulazione per migliorare la solubilizzazione e la biodisponibilità del resveratrolo attraverso l'utilizzo di veicoli lipofili, o di processi di complessazione con ciclodestrine, o di nano-preparazioni o la solubilizzazione micellare con acidi biliari¹⁵.

Modulazione dei fenomeni di glicazione: la carnosina

La glicazione è una reazione chimica nella quale le molecole di glucosio, presenti in elevata concentrazione nel sangue, reagiscono con le proteine, dando luogo alla formazione di glicoproteine deformate e mal funzionanti, responsabili di numerosi e importanti danni al nostro organismo. Studi dimostrano che i fenomeni di glicazione modificano la funzione dei fibroblasti.

Dal punto di vista biomolecolare le proteine, in presenza di un'elevata concentrazione di glucosio, vanno incontro inizialmente alla formazione di un legame covalente tra zucchero libero e gruppo NH terminale, processo definito reazione di Maillard. Successivamente il processo di glicazione determina la formazione di prodotti precoci della glicosilazione, dette basi di Schiff e prodotti di Amadori (es. HbA1c), che nel tempo, subiscono lenti e complessi riarrangiamenti fino alla formazione dei prodotti avanzati della glicazione (AGEs, *advanced glycation endproducts*).

La maggior parte degli AGEs si forma da intermedi glicosilati in presenza di specie reattive dell'ossigeno. Gli AGEs si legano a particolari recettori sulla membrana cellulare, **RAGE** (*receptor for AGE*), inducendo stress ossidativo e promuovendo il processo d'infiammazione.

Il legame tra gli AGEs e i loro recettori induce l'attivazione intracellulare dello stress ossidativo, il quale a sua volta porta alla formazione di citochine, fattori di crescita e di trascrizione, come il *Nuclear Factor-KB* (NF-KB).

Il legame AGEs-RAGE è un processo che tende ad autoamplificarsi: più AGEs si legano ai RAGE, più recettori RAGE si sviluppano. Questo crea una sorta di circuito, *feedback* positivo, che determina un importante danno tissutale.

Gli AGEs alterano le proprietà chimiche di proteine, lipidi, DNA. Si genera, infatti, un danno alla matrice extracellulare che, come è noto, è composta di diversi gruppi di macromolecole: le proteine fibrose strutturali (collagene ed elastina), le glicoproteine di adesione (immunoglobuline CAM, integrine, cadherine e selectine), i proteoglicani e 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 anti-proliferativi, risposta antinfiammatoria pro-fibrotica 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.

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.

La **carnosina** è un prezioso attivo anti-glicante che agisce anche per la longevità cellulare.

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

Agisce come antiossidante, anti-glicante ed è efficace nel contrastare la perossidazione lipidica, e l'ossidazione dei lipidi. Non ha, in realtà, un ruolo metabolico ben definito, tuttavia, studi sperimentali mostrano che la L-carnosina è efficace nell'impedire modificazioni patologiche delle proteine (agisce sulla formazione delle proteine carbonilate) e avrebbe la capacità di ringiovanire le cellule in uno stadio tardivo del proprio ciclo di vita.

Essa è in grado di ritardare l'invecchiamento dei 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 dieci ai settanta 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 abbia la capacità di interferire sulla glicazione di aldeidi e chetoni a basso peso molecolare.

Poiché la sua struttura somiglia ad alcuni siti proteici preferenziali per la glicazione 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).

La carnosina stimola la vimentina, proteina strutturale che impedisce forza e stabilità ai fibroblasti e alle cellule endoteliali, dona integrità al tessuto connettivo. La carnosina ha effetti rivitalizzanti sulle culture di fibroblasti e questo potrebbe spiegare perché essa migliora la guarigione delle ferite post- chirurgiche ¹⁶. Altra molecola antiglicante interessante è la **piridossamina**, vitamina del gruppo B6, inibisce la formazione di AGEs. Negli obesi ha dimostrato essere un potente antiossidante e capace di migliorare l'intolleranza al glucosio. Recenti studi di laboratorio hanno dimostrato che il piridossalfofosfato è ancora più potente della piridossamina nell'inibire la glicazione proteica e lipidica.

Modulazione dei fenomeni della metilazione: l'acido folico

La chimica del DNA è intimamente connessa ai meccanismi d'invecchiamento, essendo questi legati ai cambiamenti strutturali del DNA stesso. Tra i meccanismi di regolazione del DNA emerge quello realizzato con il trasferimento di un gruppo metilico attraverso un processo che prende il nome di metilazione. Una chimica quella della metilazione piuttosto complessa che ha l'affascinante facoltà di creare l'impronta digitale delle cellule.

La presenza di un gruppo metilico comunica alla cellula quali parti del codice del DNA non trascrivere per quel tipo di cellula. Questi punti di ancoraggio prevengono l'attivazione di geni che potrebbero accelerare l'invecchiamento e pertanto la sistemazione di questi gruppi è di vitale importanza per la struttura di cellule e tessuti.

Sostenere e integrare la chimica della metilazione come può essere fatto con molecole come l'acido folico, ha un diretto beneficio: quello di preservare l'informazione genetica e di promuovere un meccanismo di ringiovanimento. L'acido folico, o vitamina B9, è presente in vari alimenti, nei legumi, nelle verdure a foglia verde scuro, tra cui spinacio e broccoli e nella frutta, in particolare avocado, banana e arancia.

Modulazione dei fenomeni infiammatori: gli omega-3

La strada da seguire è quella di una corretta alimentazione, con l'uso di integratori specifici con attivi in grado di compensare determinate carenze alimentari, e con l'impiego di prodotti cosmetici per via topica diretta.

Gli omega-3 sono di grande aiuto nella "lotta" all'infiammazione. Fanno parte della famiglia dei PUFA (*polyunsaturated fatty acids*), che nell'organismo assolvono due funzioni importanti: un ruolo strutturale per la funzione delle membrane cellulari e un ruolo di precursori dell'attività pro-infiammatoria. Il meccanismo benefico degli omega-3 è legato alla loro capacità di ridurre il contenuto di acido arachidonico nelle membrane cellulari, responsabile proprio dell'infiammazione.

Dalla modulazione dei meccanismi che accelerano l'invecchiamento alla cosmesi bio-mimetica: i peptidi bio-mimetici

Il panorama cosmetico vive una nuova vita grazie all'utilizzo di attivi funzionali in grado di modulare i meccanismi che dettano l'invecchiamento cutaneo e può ora anche attingere da molecole di nuova generazione in grado di agire attraverso meccanismi finemente selettivi.

Il campo d'azione si amplia notevolmente e si può tranquillamente affermare che i cosmetici di nuova generazione, rispetto a quelli presenti sul mercato fino al decennio scorso, non solo hanno un'efficacia

maggiore, ma soprattutto hanno una particolare specificità di azione. Quest'ultima è sostenuta da prove scientifiche eseguite in laboratori di ricerca sempre più all'avanguardia grazie a *test in vivo* e *in vitro* in continuo perfezionamento.

Oggi, per esempio, abbiamo a disposizione cosmetici formulati con micro-peptidi, altamente specifici, capaci non solo di attraversare l'epidermide, ma addirittura di stimolare i fibroblasti in maniera mirata a sintetizzare una maggiore quantità di collagene naturale. Tali micro-peptidi sono denominati peptidi bio-mimetici e rappresentano una vera innovazione nella nuova generazione cosmetica.

I **peptidi** devono la loro efficacia alle dimensioni ridotte e alla loro elevata specificità. I peptidi bio-mimetici sono micro-peptidi di sintesi di pochi aminoacidi che "mimano" l'azione di una proteina naturale nella catena aminoacidica della parte attiva. Per esempio, l'*acetyl-hesapeptide-3* è un esa-peptide di sei aminoacidi ad azione "botulino-like" che mima l'attività della tossina botulinica di tipo A. L'attivo si concentra nella pelle e, dopo circa dieci giorni di utilizzo costante, comincia a essere efficace diminuendo la visibilità delle micro-rugosità cutanee. L'attivo funzionale cosmetico è sicuro dal punto di vista tossicologico per l'impiego cutaneo, l'effetto miorilassante è reversibile ed è legato alla presenza del peptide nella pelle. Ciò significa che, nel momento in cui si sospende il trattamento cosmetico, il tessuto torna nelle condizioni iniziali.

Altro peptide bio-mimetico di grande interesse cosmetico è, per esempio, il *palmitoyl tripeptide-5* che stimola i fibroblasti a sintetizzare una maggiore quantità di collagene nel derma.

Vi sono, invece, peptidi sintetici che accelerano la sintesi di elementi della matrice extracellulare dermica. Tra questi l'*esapeptide-10* che lega i frammenti di laminina, un'importante componente della giunzione dermo-epidermica. La laminina, ai fini dell'integrità della matrice extracellulare, è importante quale recettore dell'integrina e del collagene VII, così come del controllo dell'adesione dei cheratinociti.

In sintesi, i peptidi bio-mimetici possono stimolare i processi biologici e regolare i fattori di crescita che portano alla guarigione, indurre la neo-angiogenesi, la neo-sintesi di collagene e la riparazione dei tessuti. I peptidi si possono distinguere in: *Signal peptides*, *Carrier peptides* e *Neurotransmitter inhibiting peptides* (Tabella 3)¹⁷.

Tabella 3 – Tipologie di peptidi bio-mimetici.

Tipologia	Effetto <i>in vitro</i>	Beneficio clinico atteso <i>in vivo</i>
Peptidi di segnale	Innesco della guarigione delle ferite, che attiva i fibroblasti, come risposta alla frammentazione delle catene di elastina e collagene	Aumento della produzione di collagene, per migliorare la cute
Peptidi <i>carrier</i>	Rilascio di rame nella cute, con conseguente attivazione del processo di guarigione delle ferite per via enzimatica	Aumento della produzione di collagene, che ottiene una cute più liscia
Peptidi inibitori dei neuro-trasmittitori	Interferenza con la fase di stabilizzazione del rilascio dei neurotrasmettitori	Ridotto movimento muscolare

La pelle: un'importante riserva di acqua

La pelle è un organo di difesa che, per il proprio equilibrio, richiede acqua, lipidi e nutrienti. È una struttura altamente organizzata nella quale il trasporto di acqua e soluti ha un ruolo critico nel mantenimento dell'omeostasi, la condizione d'equilibrio al quale tende il nostro organismo. Lo stato d'idratazione o di secchezza della pelle, inoltre, influenza direttamente l'efficienza della barriera cutanea.

In questo sistema complesso di azioni e interazioni, l'acqua rappresenta indubbiamente per la cute un elemento vitale e strutturale di grandissima importanza. Lo strato corneo della cute è solo apparentemente una struttura arida: in realtà, il suo contenuto idrico, in condizioni normali, è compreso tra il 20 e il 35 %. L'acqua, insieme alle proteine (23-25 %) e ai lipidi (2-3 %), conferisce alla pelle le sue indispensabili caratteristiche di morbidezza, flessibilità ed elasticità, necessarie perché la cute si adatti ai movimenti dei muscoli e delle articolazioni. A trattenere l'acqua nello strato corneo sono soprattutto le ceramidi, molecole lipidiche che hanno una funzione di deposito idrico e quindi di coesione e "plumping", in altre parole di riempimento naturale. Quando lo stato d'idratazione dello strato corneo scende sotto il 20 %, la superficie cutanea diventa secca e ruvida, l'elasticità si riduce in maniera evidente e si osserva un processo di desquamazione e fessurazione.

In fatto d'acqua, il derma non è da meno: contiene, infatti, circa il 70 % della riserva idrica dell'intera cute. Nel derma le molecole d'acqua sono legate in parte al collagene e in parte ai composti che formano la matrice extracellulare. Tra questi c'è l'acido ialuronico, che ha una notevole capacità igroscopica, in altre parole di assorbimento dell'acqua, e idratante, perché capace di legare a sé una quantità d'acqua che, secondo alcuni ricercatori, equivarrebbe a quasi 70 volte il proprio peso. In altre parole, 1 grammo di acido ialuronico riuscirebbe a trattenere 70 grammi di acqua.

In caso di disidratazione dell'organismo, la riserva dermica diventa la prima fonte dalla quale attingere per sopperire alle carenze idriche. Quando la pelle è danneggiata dal sole, le strutture dermiche sono alterate dalle radiazioni UV e perdono la capacità di trattenere l'acqua.

L'acido ialuronico a tutela dell'idratazione: il primo passo contro i segni di invecchiamento

Molti cosmeceutici anti-età contengono l'acido ialuronico, per la sua azione idratante e igroscopica. Si tratta di una grossa molecola costituita da numerosi zuccheri, in grado di comportarsi come una sorta di "spugna biologica" che trattiene l'acqua, rigonfiando i tessuti con un effetto "filler".

L'acido ialuronico è naturalmente presente nel derma, ma con l'avanzare dell'età la sua concentrazione diminuisce a causa della presenza delle ialuronidasi, particolari enzimi che degradano il collagene: questo contribuisce fortemente all'invecchiamento della pelle, ecco perché serve reintegrarlo con cosmetici specifici per prevenirne e contrastarne la perdita.

La sua capacità igroscopica e idratante da qualche tempo ha attirato l'attenzione degli esperti dei laboratori dermocosmetici e sono state sviluppate negli anni delle tecniche per renderlo sempre più assorbibile. Più basso è il peso molecolare, infatti, più l'acido ialuronico riesce a penetrare nella pelle. Per questo la molecola è stata frammentata, in modo da riuscire a renderla disponibile, oltre che per l'idratazione, per la riparazione tissutale e per la penetrazione epidermica. Il peso corretto è stato individuato tra i 50mila e i 400mila *dalton*.

Riguardo alle funzioni e all'assorbimento, la struttura di una crema è un elemento molto importante: un prodotto ad altissimo peso molecolare, per esempio, può essere solo idratante, agendo sulla parte più esterna dell'epidermide. Al contrario, un prodotto a basso peso molecolare è in grado di penetrare attraverso i cheratinociti, le cellule epidermiche, svolgendo un'azione più profonda.

Negli ultimi anni sono stati fatti ulteriori progressi e, nei nuovi rimedi cosmetici, è stata utilizzata con successo la glucosamina, il precursore della sintesi dell'acido ialuronico.

Precursore dell'acido ialuronico: la glucosamina

La glucosamina, zucchero amminico, è un componente di glicoproteine, proteoglicani, glicosaminoglicani (GAG) e precursore per la sintesi dell'acido ialuronico, con la generica proprietà, riconosciuta da tempo, di preservare l'idratazione e l'elasticità della cute.

La glucosamina, se complessata con fosfolipidi (Fospidina) oltre a sostenere i suoi effetti fisiologici, viene veicolata fino in profondità, nel derma.

Tale molecola può, infatti, fornire il substrato per un'adeguata biosintesi, da parte dei fibroblasti, dei glicosaminoglicani che, per la loro carica elettronegativa, hanno la capacità di scambiare ioni, fissare l'acqua e assicurare, così, un'adeguata idratazione dermica (la disidratazione è un elemento di assoluto rilievo nell'invecchiamento e in altre condizioni patologiche della cute), oltre che un corretto assetto fisiologico nel tessuto connettivo.

Si suppone, inoltre, che lo stimolo attivo, operato da glucosamina solfato sui fibroblasti per la produzione di GAG, possa estendersi anche alla produzione di collagene endogeno.

Recentemente è stato condotto uno studio su fibroblasti di derma umano, coltivati in un mezzo di coltura arricchito con due farmaci, singolarmente o associati: glucosamina solfato (per la sua capacità di stimolare la sintesi della matrice extra-cellulare) e/o polidesossiribonucleotide (per le riconosciute proprietà antinfiammatorie e rigenerative).

È stato dimostrato che la somministrazione di glucosamina solfato a fibroblasti cutanei determina la sua incorporazione nei glicosaminoglicani e induce la stimolazione della sintesi della matrice extracellulare. La glucosamina, inoltre, agisce come un amplificatore/potenziatore dell'enzima ialuron-sintetasi.

Oltre alle proprietà sopra menzionate, la glucosamina si dimostra molto promettente per la prevenzione e il trattamento di diverse condizioni patologiche, grazie alle sue attività antiossidanti ed antinfiammatorie. La maggior parte di queste funzioni è esercitata modulando la risposta flogistica soprattutto attraverso il *Nuclear Factor-KB* (NF-KB), che è in grado di controllare la produzione delle citochine infiammatorie e la sopravvivenza delle cellule.

Riguardo a quest'ultimo aspetto e per le caratteristiche della glucosamina, ormai da alcuni anni è riconosciuto un suo ruolo nel programma preventivo e correttivo dell'invecchiamento cutaneo ?

Importanza dei fitoestrogeni per contrastare l'invecchiamento

Risale ai primi anni del secolo scorso la dimostrazione di Bernhard Zondek, della capacità dei fiori di salice di simulare l'attività degli estrogeni, con la conferma dell'esistenza di estrogeni di derivazione dalle piante, o fitoestrogeni. Da allora, la ricerca ha fatto progressi molto importanti e le conoscenze sul ruolo di queste sostanze sono molto avanzate non solo nell'ambito endocrinologico e ostetrico-ginecologico.

I **fitoestrogeni** sono molecole in grado di interferire con un elevato numero di processi fisiopatologici, propri di organi e apparati diversi su numerose funzioni: riproduzione, rimodellamento osseo, apparato cardiovascolare e nervoso, sistemi immunitario e metabolico, cute. A causa di questi effetti, i fitoestrogeni in generale, assunti per diverse vie e persino con la dieta, sono terapeuticamente utili nella prevenzione e nel trattamento di sintomi della menopausa, dell'osteoporosi, dei tumori, delle malattie cardiovascolari, neurodegenerative, immunitarie e metaboliche, oltre che dell'invecchiamento cutaneo.

Ai fitoestrogeni in generale, derivati dai semi di soia, sono attribuiti effetti positivi sulla cute: riduzione della morte cellulare indotta da raggi ultravioletti (UV) in cheratinociti posti in coltura, miglioramento dell'elasticità della cute, riduzione della profondità delle rughe ed aumento della produzione di procollagene di tipo 1. Per alcuni fitoestrogeni (isoflavone genisteina) è dimostrato anche l'effetto protettivo, dose-dipendente, contro la senescenza da raggi UV, in fibroblasti di derma coltivati, mediante up-regulation dell'attività intracellulare dell'enzima antiossidante superossido-dismutasi (SOD).

Anche il resveratrolo, un altro comune fitoestrogeno, è un potente antiossidante, con proprietà antinfiammatorie ugualmente importanti. Applicazioni topiche di lozioni contenenti isoflavonoidi fitoestrogenici hanno dimostrato di proteggere topi contro l'infiammazione indotta da raggi UV, l'immunosoppressione e la fotocarcinogenesi. Tale attività protettiva foto-immune dipende dall'attivazione del segnale del recettore per gli estrogeni nella cute ed è inoltre associata a proprietà antiossidanti.

In generale, nell'uomo, l'invecchiamento cutaneo è associato ad assottigliamento, atrofia, secchezza, comparsa di rughe e rallentamento della velocità di guarigione delle ferite.

Nelle donne in post-menopausa, tali effetti dell'invecchiamento, sono esacerbati dalla riduzione dei livelli di estrogeni, evidenza che ha portato al ripristino per via iatrogena, mediante terapia sistemica estrogeno-sostitutiva, dei benefici proprio correlati all'estrogeno (ripristino del trofismo cutaneo, miglioramento del corrugamento, della secchezza e dell'effetto barriera), grazie all'incremento della sintesi di collagene, al miglioramento della sintesi (e della morfologia) di fibre elastiche, di collagene di tipo III e di acido ialuronico ed alla migliorata capacità di trattenere acqua e di produrre sebo. Tuttavia, nonostante queste premesse e malgrado successive attività positive su flogosi, guarigione e velocità di cicatrizzazione delle ferite, la terapia a lungo termine con estrogeni sistemici è risultata correlata, come è noto, all'insorgenza di effetti nocivi generali.

Allo scopo di identificare alternative sicure ed efficaci, con maggiore focus terapeutico sulla cute, risultano di particolare interesse gli estrogeni per via topica, ma anche i fitoestrogeni, a parte i modulatori selettivi del recettore per gli estrogeni (SERMs, *selective estrogen receptor modulators*), destinati al trattamento di diverse condizioni che esulano dall'ambito di questa trattazione (osteoporosi, neoplasie della mammella, contraccezione).

I fitoestrogeni, pertanto, assumono un ruolo molto importante nella gestione terapeutica topica della cute invecchiata non solo per ragioni anagrafiche, ma anche per l'eccessiva esposizione ai raggi solari. Uno studio recente, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, ha confrontato l'effetto di una terapia topica a base di estradiolo con quello di un trattamento sempre locale con un fitoestrogeno (genisteina) sulla concentrazione di acido ialuronico nella cute del viso di donne in post-menopausa. Dopo 24 settimane di trattamento, anche se la zona trattata con estradiolo ha dimostrato un effetto maggiore, è stato comunque osservato l'aumento della concentrazione di acido ialuronico anche nelle pazienti trattate con fitoestrogeno topico, peraltro in una condizione in cui l'invecchiamento aveva evidentemente già prodotto segni cutanei visibili⁹.

Nutraceutica nell'invecchiamento cutaneo

Negli ultimi anni, quella dell'invecchiamento cutaneo ha rappresentato una delle aree in cui maggiormente si sono concentrati gli sforzi della cosmetologia e della nutraceutica.

Nell'approccio all'invecchiamento cutaneo un'adeguata supplementazione di specifici nutrienti può supportare la buona salute della pelle e contribuire a correggere alterazioni o ripristinarne le caratteristiche. Al pari delle topiche, le possibilità d'intervento, attraverso applicazioni di tipo nutrizionale, comportano l'impiego di due categorie di sostanze funzionali: protettive o preventive e ristrutturanti.

Attivi ad azione preventiva o protettiva

Il razionale d'impiego di agenti preventivi o protettivi sta nel fatto che se l'invecchiamento cronologico è un processo universale e inevitabile, seppur forse in una certa misura rallentabile, quello fotoindotto, prodotto da fattori squisitamente ambientali e specie dalle radiazioni solari, può essere prevenuto in misura sostanziale.

In questo senso l'impiego di sostanze funzionali in grado di arginare gli effetti dannosi delle radiazioni solari è auspicabile: in associazione ad antiossidanti topici è possibile associare una serie di attivi per os. In particolare, l'impiego di antiossidanti risulta importante, se non essenziale, sia in relazione al fatto che l'esposizione solare ne riduce le scorte sia in relazione alla necessità di supportare le difese fisiologiche dell'organismo in caso di stress ossidativo.

Pertanto il razionale dell'assunzione di antiossidanti nasce dal fatto che il fotodanneggiamento, e pertanto il manifestarsi di rughe, perdita di tono e discromie, sia in parte mediato da fenomeni legati allo stress ossidativo.

Alcune condizioni esterne acuiscono tale situazione, come per esempio l'esposizione ai raggi UV, a

inquinanti e ossidanti atmosferici da cui anche la crescente sensibilizzazione della gente alla necessità di applicare i filtri come abitudine quotidiana.

La pelle, seppur fisiologicamente attrezzata di sistemi atti a controbilanciare questo esubero di radicali, necessita tuttavia di un aiuto esogeno, poiché spesso i sistemi biologici non riescono a far fronte a tale situazione, sia per un eccesso di radicali formati, sia perché l'esposizione stessa ai raggi UV induce una deplezione delle scorte di antiossidanti naturali nella pelle.

Gli antiossidanti somministrati topicamente e per via orale hanno dimostrato di saper esercitare un evidente effetto di protezione sulla pelle, dipendendo peraltro l'efficacia del trattamento da natura, concentrazione e veicolazione dei sistemi. Gli antiossidanti rappresentano una classe molto eterogenea di sostanze funzionali: includono vitamine, minerali, aminoacidi essenziali, tutti dotati della specifica proprietà, tra le altre, di combattere i radicali liberi.

I trattamenti cosmetici di ultima generazione contano sulle proprietà antiossidanti di alcuni ingredienti, in genere derivati dalle piante, tra cui *Vitis vinifera*, *Maqui berry*, *astaxantina*, *nicotinamide*, tè verde e bianco, *Ginkgo biloba*, pomodoro, arancia, palmetto della florida. In particolare, recenti studi evidenziano il razionale dell'impiego di mix di antiossidanti, così come ne contengono in combinazione gli alimenti. Infatti, in letteratura si riportano numerosi lavori che attestano l'attività protettiva esercitata dalla supplementazione con antiossidanti in miscela, piuttosto che assunti singolarmente, per esempio bioflavonoidi e carotenoidi (betacarotene e licopene) vitamine C ed E, selenio.

Attivi ad azione ristrutturante

Accanto alle sostanze funzionali con effetto protettivo, vi è una serie che contribuisce a riparare i danni inferti alla struttura di sostegno della pelle, il derma e le sue fibre, che si evidenziano, per esempio, attraverso rughe e atonia. Oltre agli antiossidanti citati e accanto alle preziose vitamine (A per il trofismo e per combattere la collagenasi; E, con importanti risvolti per l'idratazione; C, responsabile di un'azione di stimolo sulla produzione di fibre collagene; B5 con azione di stimolo sui fibroblasti; biotina – vitamina H - che favorisce i processi biologici di ristrutturazione e il normale ricambio delle cellule cutanee e vitamina F per un corretto apporto di acidi grassi essenziali, per la salute e l'integrità di cute e annessi) esiste una vasta schiera di sostanze derivate in gran parte dal regno vegetale che aiuta la pelle a mantenere la propria integrità rallentando così un processo peraltro inevitabile.

La somministrazione di valina, leucina e isoleucina, precursori degli acidi della serie omega 6, ne ottimizza la sintesi; con le medesime finalità è prezioso il contributo della vitamina F che è composta da un pool di acidi grassi essenziali; a propria volta, le vitamine C, E, betacarotene, biotina, gruppo B possono svolgere indirettamente una funzione positiva a carico dell'idratazione cutanea.

Il miglioramento del grado d'idratazione della pelle rappresenta una condizione essenziale per il conseguimento di un'efficace azione antinvecchiamento. La più recente acquisizione in materia d'idratazione è rappresentata dalla possibilità di introdurre in un integratore nutrizionale le ceramidi (in particolare del riso) che hanno mostrato una spiccata azione idratante anche per os.

È utile l'apporto di L-carnosina, che esercita un'azione mirata contro i radicali liberi sia dell'ossigeno sia del carbonio, prevenendo i fenomeni di *crosslinking* e quindi la denaturazione tra le proteine del derma; oppure l'assunzione di lisina e prolina che, componendo collagene ed elastina, contribuiscono al miglioramento del tono e del trofismo cutaneo; anche i fosfolipidi della soia mantengono la fluidità delle membrane biologiche, la loro integrità e il loro corretto funzionamento, svolgendo peraltro un ruolo rimarchevole come veicolo, tutt'altro che inerte dunque, nei confronti di alcuni principi funzionali di origine botanica di cui ottimizzano la biodisponibilità.

Importante è l'integrazione con acidi grassi polinsaturi (PUFA) che consente di ripristinare la funzione delle membrane cellulari che, per carenza di PUFA - dovuta sia a malassorbimento lipidico, sia a stati carenziali, sia a ridotta produzione degli stessi per mancanza di desaturasi, legata all'età, a diete screziate o a danno indotto dai radicali liberi - viene meno in relazione alla perdita di fluidità delle stesse. A tale malfunzionamento consegue tutta una serie di condizioni, come per esempio difettosa funzione di barriera, incremento della desquamazione, stati infiammatori.

Acidi grassi essenziali o EFA

Gli acidi grassi preservano la funzione barriera della cute e l'integrità strutturale dello strato corneo. L'organismo umano può sintetizzare tutti gli acidi grassi polinsaturi tranne i due precursori:

- l'acido alfa-linolenico della famiglia degli omega 3
- l'acido linoleico della famiglia degli omega 6

Da questi grassi, comunemente indicati come EFA (*Essential Fatty Acid*), l'uomo è in grado di sintetizzare tutti gli altri polinsaturi, tramite enzimi che consentono di allungare la catena carboniosa (elongasi) e di aumentare il numero di doppi legami (desaturasi), ottenendo due serie di composti: gli acidi grassi polinsaturi della famiglia degli omega 6 e quelli della famiglia degli omega 3 o PUFA.

Queste molecole rivestono un'importanza fondamentale per la salute dell'organismo poiché svolgono importanti funzioni per: la crescita; la produzione di energia; la salute delle membrane cellulari; la sintesi dell'emoglobina; *turnover* dell'epidermide; una miglior tolleranza dei carboidrati nei diabetici; una riduzione di colesterolo totale e di quello dannoso (LDL); come precursore degli eicosanoidi, i mediatori chimici pro-infiammatori a livello cellulare.

Dall'acido linoleico si ottiene, attraverso più step biochimici, l'acido diomo- γ -linolenico o DGLA che può essere convertito in Prostaglandine PGE1, a basso impatto infiammatorio, oppure in acido arachidonico o AA, che a sua volta può essere trasformato in Prostaglandine PGE2 e leucotrieni ad elevata azione pro-infiammatoria.

Dall'acido linolenico, invece, l'organismo sintetizza EPA che genera leucotrieni e Prostaglandine PGE3 ad azione antinfiammatoria e DHA che ha prevalentemente una funzione strutturale.

I fosfolipidi presenti nelle membrane cellulari contengono elevate concentrazioni di acidi grassi polinsaturi PUFA che svolgono un importante ruolo fisiologico attraverso due principali meccanismi: regolano la fluidità e l'integrità delle membrane e sono precursori degli eicosanoidi regolatori (prostaglandine PG2 e leucotrieni) pro-infiammatori.

Una riduzione dei livelli plasmatici degli acidi grassi polinsaturi dei fosfolipidi si riflette necessariamente a livello delle membrane cellulari degli organi periferici e della cute.

L'epidermide, infatti, non possiede attività desaturasiche e non può sintetizzare acidi grassi polinsaturi a lunga catena per il suo fabbisogno, dipende dall'attività metabolica epatica e dall'apporto ematico. In una situazione di *deficit*, gli acidi grassi polinsaturi vengono sostituiti da acidi grassi saturi o monoin saturi nella costituzione dei fosfolipidi, con conseguente alterazione della fluidità di membrana, dell'attività di recettori ed enzimi di membrana e alterazione della sintesi degli eicosanoidi¹⁸⁻²¹.

Omega 3 e infiammazione

Le variazioni nel regime alimentare avvenute nel corso degli anni, hanno comportato un aumento significativo del consumo di acidi grassi saturi e di acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-6 con una concomitante riduzione dell'apporto di PUFA omega-3.

Nella tipica dieta occidentale il consumo di PUFA omega-6 (infiammatori) è venti volte quello di PUFA omega-3, fattore che contribuisce ad un maggiore rilascio di metaboliti pro-infiammatori dell'acido arachidonico.

Numerose evidenze scientifiche indicano che le modificazioni dietetiche possono influenzare l'invecchiamento, la gravità delle patologie dermatologiche e ridurre la prevalenza e l'incidenza, soprattutto andando ad agire sullo stato infiammatorio del paziente.

La funzione cutanea, infatti, è strettamente correlata alla funzionalità della membrana cellulare ovvero, a livello molecolare, alla composizione dei fosfolipidi e degli acidi grassi che influenzano la permeabilità e la fluidità delle membrane.

Due famiglie di PUFA essenziali devono essere assunte mediante la dieta: gli n-3 (acido alfa-linolenico e EPA) dagli oli di pesce e gli n-6 (acido linoleico e acido arachidonico) dagli oli vegetali. Attraverso una

dieta ricca di questi alimenti si possono prevenire i fenomeni infiammatori e, di conseguenza, le patologie cutanee associate a questi processi come, per esempio, le dermatiti e l'invecchiamento cutaneo. EPA e DHA inibiscono la sintesi di eicosanoidi da parte dell'acido arachidonico e la produzione di citochine. L'assunzione con la dieta di omega 3 riduce il contenuto di acido arachidonico nelle membrane cellulari e quindi la sua disponibilità per la sintesi di eicosanoidi ad elevata attività pro-infiammatoria, quindi riduce la risposta infiammatoria.

Analizzando, mediante lipidomica, gli acidi grassi presenti nei fosfolipidi di membrana e il bilanciamento tra le componenti sature ed insature, è possibile fotografare lo stato di un soggetto nel contesto di diversi fattori influenti (metabolismo, familiarità, stress, dieta, ecc.). Con tale metodica diagnostica molecolare sono stati individuati i profili lipidomici per diverse patologie dermatologiche: la dermatite atopica, la dermatite seborroica, la psoriasi, l'invecchiamento cutaneo, etc. Attraverso questi profili è possibile individuare sia la condizione di squilibrio della membrana in base al tipo di acido grasso trovato in eccesso o in difetto, sia il possibile scompenso tra le diverse famiglie di acidi grassi (saturi vs. monoinsaturi, omega-6 vs. omega-3).

In base alla normativa della Comunità Europea che riguarda i *claim* salutistici degli integratori alimentari e cibi funzionali attiva dal Luglio 2007 (EU Regulation N. 1924/2006), l'integrazione nutraceutica di acidi grassi deve tener conto di alcuni importanti fattori:

- i) la scelta dei principi attivi che deve essere eseguita alla luce delle acquisizioni scientifiche ottenute mediante esperimenti significativi;
- ii) la biodisponibilità dei composti poliinsaturi utilizzati che devono essere associati a protezione antiossidante, per evitarne la degradazione *in vivo*, e a molecole o cofattori che ne favoriscono la trasformazione a fosfolipidi con relativa incorporazione nella membrana cellulare.

Utilizzando la lipidomica, l'intervento nutraceutico non è soltanto basato sulla scelta degli ingredienti per il loro meccanismo di azione noto, ma anche sulla loro specifica capacità di soddisfare e sanare lo sbilanciamento del profilo di membrana²².

Invecchiamento cutaneo e acidi grassi trans

L'invecchiamento cutaneo, come già detto, è un processo complesso influenzato da diversi fattori, ma specialmente da processi ossidativi e infiammatori. La permeabilità e la fluidità delle membrane cellulari si riflettono nelle proprietà di resistenza della pelle, ed è anche ben noto che gli acidi grassi poliinsaturi siano necessari per la sua funzionalità. Tali acidi grassi sono soggetti alla degradazione da parte dei radicali liberi e ai processi ossidativi, ed infatti la pelle dispone di un'ampia varietà di sostanze antiossidanti e di "*intrappolatori*" di radicali per preservare la sua composizione lipidica.

Il corretto e bilanciato funzionamento dei sistemi di controllo ha, dunque, un'importanza cruciale per il metabolismo cellulare e per l'invecchiamento cutaneo. I radicali inizialmente prodotti, sia da fattori esogeni sia endogeni, possono innescare processi a catena che nell'ambiente biologico propagano il danneggiamento, in presenza di ossigeno e metalli, ma anche in assenza di ossigeno. Nel primo caso noto come stress ossidativo, si verificano reazioni radicaliche tramite le cosiddette *Reactive Oxygen Species* (ROS) che coinvolgono acidi nucleici, proteine, zuccheri e lipidi con formazione di prodotti ossidati che si accumulano ed influenzano la capacità di adattamento delle cellule alle diverse condizioni ambientali, rendendole più vulnerabili.

Il danno radicalico certamente più da lungo tempo conosciuto sugli acidi grassi è quello alle molecole poliinsature (PUFA), ed è noto come perossidazione lipidica. Il processo radicalico è una vera e propria degradazione che porta alla formazione di metaboliti ossidati (lipoperossidi),

La membrana colpita da questo processo ossidativo risulta essenzialmente depauperata del contenuto di lipidi poliinsaturi.

Dalle più recenti ricerche scientifiche, è anche emerso che le specie radicaliche centrate all'atomo di

zolfo (*Reactive Sulfur Species*, RSS) sono capaci di danneggiare la struttura lipidica in maniera anche più silente di quella delle ROS. Difatti, esse possono attaccare i lipidi insaturi, che possono essere questa volta sia mono- sia poliinsaturi (MUFA e PUFA), ed effettuare la trasformazione della geometria CIS a TRANS.

I prodotti sono i TRANS LIPIDI, divenuti famosi anche perché sono costituenti di cibi insani (*junk food*). Sebbene le strutture molecolari dei trans lipidi possono essere molte e diverse tra di loro, è stato acclarato che siano tutte da considerarsi "non naturali" per le cellule eucariote. Quindi, le loro attività biologiche sono dannose, perché vanno dalle inibizioni enzimatiche fino all'apoptosi o morte programmata cellulare.

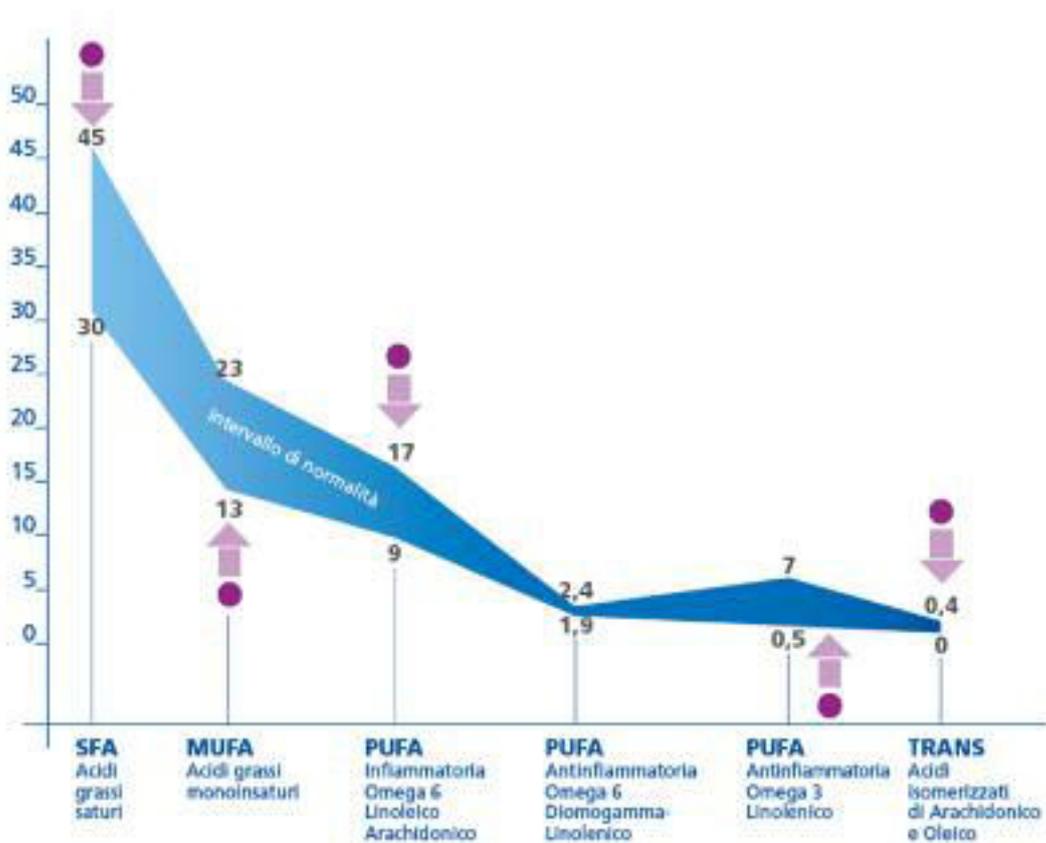
Per il riconoscimento dei lipidi trans sono necessarie librerie adeguate, che possono anche distinguere i lipidi trans provenienti dalla dieta da quelli provenienti dallo stress radicalico.

La quantità degli isomeri TRANS e la loro presenza nella membrana cellulare segnala, infatti, una trasformazione delle strutture lipidiche insature dovuta ad un attacco dei radicali liberi che consiste nella conversione della naturale geometria cis nella struttura isomerica non naturale, detta trans. Questa conversione determina la perdita del ripiegamento caratteristico dei lipidi insaturi, con conseguenze sull'assetto della membrana cellulare e sulla sua funzione.

È stato studiato dal punto di vista lipidomico l'invecchiamento cellulare e ne è stato ricavato un profilo caratterizzato da un deficit di MUFA ed un eccesso di SFA, di acido linoleico, di acido arachidonico e acidi grassi insaturi TRANS (Figura 2) ²³.

L'evidenza sempre più forte dell'esistenza di una correlazione tra invecchiamento e deterioramento di biomolecole, la necessità di combattere lo stress radicalico e di colmare i deficit di vitamine, proteine e lipidi, ha reso possibile lo sviluppo di una nutraceutica mirata ²⁴.

Figura 2 – Profilo lipidomico dell'invecchiamento.



Strategia integrata per contrastare l'invecchiamento: i nutracosmeceutici

I nutracosmeceutici si trovano sotto forma di pillole, compresse, sciroppi e barrette e contengono derivati di vitamine, minerali, estratti botanici e antiossidanti. Alimenti e bevande freschi, venduti come prodotti di bellezza, sono un concetto più recente: un primo passo verso i nutrimenti funzionali, il prossimo evento nell'innovazione del settore dei cosmetici.

I vantaggi dell'assunzione orale di sostanze che agiscono sulla pelle sono svariati: possono essere facilmente assunti attivi dall'assorbimento cutaneo difficoltoso, instabili o difficilmente formulabili nelle comuni forme cosmetiche; capsule e compresse mascherano poi odori e colori indesiderati, riducono al minimo le interazioni tra sostanze, proteggono gli ingredienti dalla degradazione e dagli agenti esterni, mantenendoli a lungo senza bisogno di conservanti. Il rovescio della medaglia è che gli integratori devono superare diversi ostacoli per raggiungere i loro obiettivi: dall'apparato digerente devono passare al circolo sanguigno per poi essere bio-distribuiti alla pelle (organo bersaglio) sopravvivendo a metabolismo e degradazione durante questo lungo "viaggio". Tuttavia, una volta oltrepassate tali barriere, le molecole superstiti raggiungono la cute dagli strati più profondi e si muovono verso quelli più esterni. Così, sostanze più facilmente somministrabili per via orale completano e rinforzano i dermocosmetici e i trattamenti cutanei.

Esiste una complementarietà tra i nutraceutici e i cosmeceutici utilizzati per contrastare gli inestetismi cutanei. Si tratta di sinergie di effetto tra sostanze funzionali applicate localmente (creme) là dove il problema fa la sua comparsa e altre che agiscono dall'interno, finalizzate alla correzione di un *deficit* a monte, o per ripristinare funzioni o condizioni alterate.

La ricerca, nel settore degli integratori con fini cosmetici, si concentra dunque sulla scelta di ingredienti sicuri, già noti e impiegati, sulla comprensione della biodisponibilità dei nutrienti nel plasma e nella pelle e sulla dimostrazione della loro efficacia ²⁵.

Superfoods

Un olio usato in campo alimentare come semi, che è stato recentemente introdotto in cosmetica per il suo elevato contenuto in acido α -linolenico (acido grasso essenziale omega 3) ad azione anti-infiammatoria, è l'olio di Chia (*Salvia hispanica*). Apprezzato per le proprietà emollienti su pelli secche, protettivo in caso di dermatiti, incrementa le difese immunitarie della pelle.

Nel mondo vegetale sono state anche isolate oltre settecento diverse molecole di carotenoidi, che si differenziano per origine e proprietà biologiche. L'astaxantina, un particolare pigmento carotenoide rosso sintetizzato da una microlaga che è risultato interessante non solo per la capacità di accumulo nella pelle (dove agisce come antiossidante), ma anche per l'attività antinfiammatoria e come sostegno ai filtri UV. Sono stati, per questo, sviluppati prodotti anti-età sia per il settore cosmetico sia per quello degli integratori, per preparare la cute all'esposizione solare e intensificare l'abbronzatura.

L'importanza dell'astaxantina per ritardare l'invecchiamento della pelle è particolarmente rilevante se si ricorda che, con l'avanzare dell'età, la concentrazione di antiossidanti nella pelle diminuisce. Si è visto che campioni di fibroblasti prelevati da persone invecchiate sono più vulnerabili all'accumulo di proteine ossidate (prodotto secondario dello stress ossidativo) non essendo più capaci di rimuoverle con la stessa efficienza dei fibroblasti di persone giovani perciò in chiave preventiva e curativa diventa sempre più importante assumerne quantità adeguate con i cibi o integratori specifici.

L'astaxantina è un antiossidante "puro" non avendo dimostrato attività pro-ossidante come altri antiossidanti che in condizioni particolari favoriscono lo stress ossidativo e il danno cellulare.

È il carotenoide rosso dell'ambiente marino per eccellenza (conferisce il caratteristico colore rosa a gamberi, granchi e salmoni) e ha funzioni biologiche analoghe a quelle di altri carotenoidi (luteina, zeaxantina, beta-carotene e licopene). Grazie alla particolare struttura chimica, può inserirsi simmetricamente da un lato all'altro delle membrane plasmatiche, stabilizzandole e proteggendole più efficacemente di quanto facciano altri antiossidanti.

La fonte naturale più ricca di questo carotenoide è la microalga *Haematococcus pluvialis*, che sintetizza grandi quantità di astaxantina per proteggersi dalle radiazioni UV.

Alcuni *trial* clinici eseguiti sull'uomo hanno dimostrato che l'astaxantina, somministrata oralmente, riduce le rughe e favorisce l'elasticità e l'idratazione cutanea.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che questa molecola migliora la funzione mitocondriale e protegge i fibroblasti umani; in tal modo l'astaxantina esercita i suoi effetti salutistici sulle cellule e sulla struttura del collagene, donando alla pelle un aspetto più levigato e giovanile. Diverse ricerche indicano che l'integrazione dietetica e/o l'applicazione topica di astaxantina aumenta l'idratazione cutanea, migliora l'elasticità e contrasta le rughe, specialmente attraverso un meccanismo antiossidante che riduce gli effetti dannosi delle radiazioni solari.

Inside&Out

Con i nutracosmeceutici nasce un nuovo concetto di bellezza, antinvecchiamento, non rivoluzionario ma complementare rispetto a quello classico. L'interesse per queste strategie è cresciuto di pari passo con lo sviluppo di prodotti funzionali molto performanti, decretando pertanto un allargamento di orizzonte nella tradizionale industria cosmetica.

La popolazione sempre più anziana, le preoccupazioni ambientali, la ricerca di procedure estetiche meno invasive, la crescente cultura termale, sono i fattori chiave che guidano lo sviluppo di questa categoria di prodotti.

Le aziende del benessere attingono forza anche dalla tendenza alla bellezza "*dal di dentro*": i nutricosmeceutici hanno infatti guadagnato popolarità specialmente in Cina, Europa e Giappone, in particolare nei Paesi che condividono la fondamentale convinzione che "*si è quello che si mangia*", ciascuno con tradizioni diverse riguardanti il cibo e il suo impatto sulla bellezza.

Conclusioni

La raccomandazione più opportuna per una maggiore efficacia per contrastare l'invecchiamento cutaneo rimane sempre, oltre al consiglio dermatologico, l'utilizzo sinergico di alimenti e/o di integratori e di prodotti cosmetici specifici per uso topico.

L'assorbimento orale di nutrienti, associato all'uso di cosmetici appropriati, agendo direttamente sui meccanismi molecolari basilari, può rappresentare un valido aiuto per proteggere la pelle stessa dai principali aggressori quali raggi UV, inquinamento atmosferico e radicali liberi contribuendo a prevenire i segni prematuri dell'invecchiamento.

La volontà di restare e apparire giovani, uno dei pilastri dello stile di vita del ventunesimo secolo, ha condotto allo sviluppo di nuove strategie anti-età su più fronti.

L'applicazione topica di sostanze attive ha sicuramente il vantaggio del facile rilascio e del raggiungimento di livelli efficaci di principio attivo "*in loco*".

L'utilizzo simultaneo di integratori e cosmetici contenenti attivi anche diversi ma con azioni complementari permette di ottimizzare e accelerando gli effetti cutanei con meccanismi coordinati. Combinando una crema con un integratore alimentare e una dieta specifica, si può ottenere una sinergia di effetto a 360 gradi, per ottenere un miglioramento significativo dell'aspetto della pelle, del tono e del colorito, con un aumento dell'idratazione ed elasticità.

Highlights

- La cosmetologia attuale propone una cosmesi funzionale, nella quale i principi attivi diventano una sorta di "integratori ad uso topico", per fornire alla pelle tutti i nutrienti necessari per restare sana e contrastare l'invecchiamento più profondamente, selettivamente ed intensivamente di quanto sia mai accaduto prima.
- In tempi recenti, tra le sostanze attive ad uso topico, sono stati individuati e studiati estratti da cibi speciali, noti anche come "super food", particolarmente efficaci ed interessanti in cosmesi e raccomandati anche all'interno di diete specifiche per l'invecchiamento.
- L'azione dei radicali liberi è responsabile della comparsa dei segni fenotipici dell'invecchiamento sia cronologico (genetico, organico, ormonale), sia esogeno (esposizione a radiazioni solari, inquinanti ambientali).
- L'organismo possiede meccanismi di difesa antiossidanti che non sempre sono sufficienti a difenderlo e, soprattutto, diminuiscono in efficacia col passare del tempo. Per aumentare la difesa cutanea, la cosmesi funzionale si avvale di sostanze che modulano i fenomeni ossidativi, infiammatori, di glicazione, di metilazione.
- Lo stato di idratazione o di secchezza della pelle influenza direttamente l'efficienza della barriera cutanea. In caso di disidratazione dell'organismo, la riserva dermica diventa la prima fonte dalla quale attingere per sopperire alle carenze idriche. Quando la pelle è danneggiata dal sole, le strutture dermiche sono alterate dalle radiazioni UV e perdono la capacità di trattenere l'acqua.
- Molti cosmeceutici anti-età contengono acido ialuronico, per la sua azione idratante, igroscopica e rigenerante. Tali capacità hanno attirato l'attenzione di esperti dei laboratori dermocosmetici e sono state sviluppate negli anni delle tecniche per renderlo sempre più assorbibile.
- La glucosamina è uno zucchero amminico che fa parte di glicoproteine, proteoglicani, glicosaminoglicani ed è precursore per la sintesi dell'acido ialuronico. È riconosciuta da tempo la sua proprietà di preservare l'idratazione e l'elasticità della cute. La glucosamina, se complessata con fosfolipidi (Fospidina), viene veicolata in profondità nel derma. Per le sue spiccate caratteristiche, alla glucosamina, ormai da alcuni anni, è riconosciuto un ruolo nel programma preventivo e correttivo dell'invecchiamento cutaneo.
- I nutracosmeceutici si trovano sotto forma di pillole, compresse, sciroppi, barrette e contengono derivati di vitamine, minerali, estratti botanici ed antiossidanti. Alimenti e bevande freschi, venduti come prodotti di bellezza, sono un concetto più recente: un primo passo verso i nutrimenti funzionali, il prossimo evento nell'innovazione del settore dei cosmetici.

Acronimi

FDA: Food and Drug Administration

CoQ10: Coenzima Q10

NF-KB: Nuclear Factor-KB

AGEs: Metaboliti

IL-6: Interleuchina-6

TNF α : Tumor Necrosis Factor

UV: Ultravioletti

OH: Radicali Ossidrilici

Vitamina PP: Pellagra-Preventing

TEWL: Trans-Epithelial Water Loss

CYP3A4: Cytochrome P450 3A4

RAGE: Receptor for Advanced Glycation Endproducts

CAM: Cell Adhesion Molecule

NO: Ossido Nitrico

PUFA: Poly Unsaturated Fatty Acids

GAG: Glicosaminoglicani

SOD: Superossido-dismutasi

SERMs: Selective Estrogen Receptor Modulators

EFA: Essential Fatty Acid

DGLA: Acido diomo- γ -linolenico

Continua →

PGE1: Prostaglandina-E1	DHA: Acido Docosaesaenoico
AA: Acido arachidonico	ROS: Reactive Oxygen Species
EPA: Eicosapentaenoic Acid	RSS: Reactive Sulfur Species
PUFA n-3: Acido alfa-linolenico, EPA e DHA	MUFA: Acidi grassi monoinsaturi
PUFA n-6: Acido linoleico e acido arachidonico	SFA: Acidi grassi saturi
PGE3: Prostaglandina-E3	

Bibliografia

1. B. Mandalari, N. Sorrentino, M. Bucci. *Biotechnologia del DNA nell'invecchiamento. Journal of Plastic Dermatology.* 2010; 6,1:65-69.
2. X. Gao, L. Zhang, H. Wei, H. Chen. *Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. Clinics in Dermatology.* 2008; 26:367-374.
3. ZD Draelos. *The cosmeceutical realm. Clinics in Dermatology.* 2008, 26:627-632.
4. LE Millikan. *Cosmetology, Cosmetics, Cosmeceuticals: Definitions and Regulations. Clinics in Dermatology.* 2001; 19:371-374.
5. P Morganti, S Pagliarlunga. *EU borderline cosmetic products review of current regulatory status. Clinics in Dermatology.* 2008; 26:392-397.
6. JK Rivers. *The Role of Cosmeceuticals in Antiaging Therapy. Skin Therapy Lett.* 2008; 13(8):5-9.
7. P. Spicer. *Cubosome Processing - Industrial Nanoparticle Technology Development. Chemical Engineering Research and Design.* 2005; 83(A11):1283-1286.
8. D Touitou, B Godinand, E Touito. *Ethosomes - efficiently delivering active agents to skin. Personal Care.* 2005; 6(1):71-73.
9. B Mandalari, D Tedeschi. *Fosfolipidi, glucosamine, fitoestrogeni e rigenerazione cutanea. Journal of Plastic Dermatology.* 2016; 12,2:61-71.
10. B Mandalari, A Di Pietro. *La rigenerazione del tessuto cutaneo. Journal of Plastic Dermatology.* 2014; 10:5-8.
11. M Krohn, A Kleber, G Schaffar, et al. *Now we are talking sense! Functional approaches to novel nutraceuticals and cosmeceuticals. Biotechnology Journal.* 2008; 3:1147-1156.
12. VK Khavinson, NS Linkova, EO Kukanova, OA Orlova. *Molecular Mechanisms of Functional Activity Decreasing of the Skin Cells With Its Aging. Usp Fiziol Nauk.* 2016; 47(2):62-76.
13. J. Arct, K. Pytkowska. *Flavonoids as components of biologically active cosmeceuticals. Clinics in Dermatology.* 2008; 26:347-357.
14. A Kawada, N Konishi, N Oiso, et al. *Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. The Journal of Dermatology.* 2008; 35,10:637-642.
15. L Perioli, C Pagano, B Fioretti. *Nuovo resveratrolo per uso cosmetico. Kosmetica.* 2014; 3:38-41.
16. M Mandalari, F Polimeni, M Bucci. *Skin aging: anti-glycating application of carnosine. Journal of Plastic Dermatology.* 2011; 7,3:265-268.
17. MP Lupo. *Cosmeceutical Peptides. Dermatol Surg.* 2005; 31:7 Part 2:July.
18. S Briganti, M Picardo. *Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new. J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003; 17:663-669.
19. M Podda, M Grundmann-Kollmann. *Low molecular weight antioxidants and their role in skin ageing. Clin Exp Dermatol.* 2001; 26:578-582.
20. B Halliwell, JMC Gutteridge. *Free Radicals in Biology and Medicine.* 4th Ed., Oxford University Press. 2007.
21. J Fuchs, L Packer. *Oxidative Stress in Dermatology, Marcel Dekker.* New York. 1993.
22. A D Watson. *Lipidomics: a global approach to lipid analysis in biological systems. J Lipid Res.* 2006; 47:2101-2111.
23. M. Bucci. *Strategie di protezione molecolare nelle patologie dermatologiche e nell'invecchiamento cutaneo. Pandemie del terzo millennio, Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 15/36,* 2015; 62-65.
24. C Ferreri, C Chatgililoglu. *Geometrical trans lipid isomers: a new target for lipidomics, Chem Bio Chem.* 2005; 6:1722-1734.
25. P Morganti. *Reflections on cosmetics, cosmeceutical, and nutraceuticals. Clinics in Dermatology.* 2008; 26:318-320.