

HEALERINE®

Booster della rigenerazione tissutale

NATURETHIC ACTIVOS E PHARMA COSM POLLI

La capacità della pelle di agire come una barriera, impedendo ad agenti esterni di penetrare nei tessuti sottostanti e arrecare così gravi danni alla salute umana, è principalmente determinata dalla capacità delle cellule degli strati più esterni di mantenere una continuità e integrità cutanea, ripristinandola anche a seguito di diversi tipi di lesioni. Le cicatrici sono il punto finale del normale processo di riparazione tissutale dei mammiferi. In realtà, il punto finale ideale sarebbe la rigenerazione totale, con il nuovo tessuto che presenti gli stessi attributi strutturali, estetici e funzionali della pelle non lesionata originale. Spesso però il ferimento cutaneo a tutto spessore porta alla formazione di cicatrici con perdita sostanziale di molteplici funzioni cutanee.

Le cicatrici insorgono dopo quasi ogni lesione cutanea; rare eccezioni includono i tatuaggi e i graffi superficiali. La riparazione del tessuto cutaneo può portare ad un'ampia gamma di tipologie di cicatrici, che vanno da una linea sottile "normale" a una varietà di cicatrici anomale, come le cicatrici diffuse, atrofiche, contratture cicatriziali, cicatrici ipertrofiche e cheloidi. Possono essere causate da svariati fattori tra cui piccoli insulti alla pelle, come acne (cicatrici da acne atrofica), piercing all'orecchio o tagli da rasatura negli uomini, o da gravi ferite, in particolare ustioni e ulcere, o anche da un intervento chirurgico improprio, una riepitelizzazione ritardata o una storia di radiazioni nell'area colpita. Anche le infezioni sono una comune causa di cicatrici: foruncoli o pustole causate da una infezione da stafilococco di solito lasciano cicatrici permanenti. Una condizione comune come la pelle acneica, problema diffuso che colpisce l'80% delle persone di età compresa tra gli 11 e i 30 anni, induce un certo grado di cicatrici in molti pazienti. Data la forte relazione tra gravità e durata dell'infiammazione nello sviluppo della cicatrice, il trattamento precoce delle lesioni da acne è l'approccio migliore per prevenire questo tipo di problematica.

La guarigione delle ferite cutanee nei mammiferi adulti è un processo complesso e in più fasi sovrapposte: coagulazione, infiammazione, riepitelizzazione, formazione di tessuto granuloso, neovascolarizzazione e rimodellamento. In condi-

zioni favorevoli, la rigenerazione epidermica inizia poche ore dopo l'infortunio e continua per diversi giorni fino a quando la superficie epiteliale ritorna intatta grazie alla riorganizzazione della membrana basale. La rigenerazione si basa su numerosi segnali biochimici e processi cellulari che avvengono sia nell'epidermide che in altri tessuti.

Sono coinvolti diversi modulatori cellulari, inclusi fattori di crescita, citochine, metalloproteinasi della matrice, recettori cellulari e componenti della matrice extracellulare. In particolare, le proteine della matrice extracellulare hanno un impatto importante sulla rigenerazione epidermica durante la guarigione delle ferite. Nonostante molti sforzi fatti finora, la perfetta rigenerazione della pelle rimane una sfida e un obiettivo molto importante per i ricercatori cosmetici, con nuove soluzioni presentate ai formulatori.

Composizione e Specifiche tecniche

HEALERINE® (INCI: Water (Aqua), Ganoderma Lucidum Extract, Glycerin, Propanediol, Xanthan Gum) è un nuovo ingrediente cosmetico ottenuto dal processo di fermentazione del fungo Reishi, parola che in giapponese viene usata per indicare lo spirito della salute, della vita e dell'eterna giovinezza. Infatti il fungo *Ganoderma lucidum* è stato utilizzato tradizionalmente come anti-tensione, idratante, rigenerante e antinfiammatorio, grazie alla sua composizione ricca di sostanze attive come triterpeni, beta-glucani e FIP (proteine immunomodulatorie fungine). Il processo di fermentazione a cui è stato sottoposto consente una maggiore biodisponibilità e un più rapido assorbimento di queste sostanze, grazie alla loro riduzione in piccoli frammenti attivi.

Si presenta sotto forma di sospensione viscosa bianco-avorio; nella sua versione originale contiene come additivi 1,2-Hexanediol e Caprylyl Glycol, ma recentemente è stata studiata una versione *green* contenente al loro posto Gluconolactone, Sodium Benzoate, Potassium Sorbate, Tetrasodium Glutamate Diacetate e quindi priva di Propanediol. Le caratteristiche tecniche sono riportate in *Tabella 1*.

Caratteristiche Organolettiche	
Aspetto	Sospensione viscosa
Colore	Biancastro-avorio
Odore	Caratteristico
Caratteristiche Chimico-Fisiche	
pH	4,0-8,0
Contenuto in beta-glucani (%)	0,05-0,25
Solubilità	Idrodispersibile
Caratteristiche Microbiologiche	
Aerobi (ufc/g)	<100
Lieviti e muffe (ufc/g)	<10
Patogeni	Assenti
Stabilità e Conservazione	
24 mesi nella confezione originale sigillata.	
Conservare tra i 15 e i 25°C in luogo fresco, pulito e al riparo dalla luce.	

Tabella 1 - Specifiche tecniche di HEALERINE®.

Meccanismo d'azione

Il meccanismo d'azione dell'attivo è stato messo in evidenza attraverso degli studi di espressione genica. È stato eseguito un test RT-qPCR con RNA isolato da pelle umana ricostruita (Episkin) trattata per 24 ore con Healerine® e controllo.

I dati sono stati analizzati e confrontati al fine di trovare quali geni fossero regolati in modo differente dal trattamento su un modello 3D di pelle umana.

Perché la rigenerazione avvenga, le cellule dell'epidermide e del derma devono duplicarsi, crescere e migrare al fine di colmare il divario prodotto dalla lesione nel *continuum* della pelle. Per realizzare ciò, le vie di segnalazione attivano i secondi messaggeri che consentono la guarigione delle ferite. Nel saggio RT-qPCR, in seguito al trattamento con la ma-

teria prima in esame, molti geni responsabili della guarigione delle ferite erano sovraespressi, per esempio geni legati alla crescita cellulare e alla proliferazione dei segnali, alla migrazione, all'adesione cellula-cellula, alla divisione cellulare, alla chemiotassi, all'angiogenesi e al rimodellamento della matrice. Inoltre, anche i geni che codificano gli enzimi correlati alla sintesi delle componenti dell'ECM avevano subito una *upregulation*, mentre si assisteva a una riduzione dell'espressione dell'enzima che degrada l'acido ialuronico: la sua inibizione fornisce più acido ialuronico all'ECM, rinforzandola e aiutando la riparazione dei tessuti.

Healerine® ha quindi dimostrato di poter migliorare il profilo genomico nell'epidermide umana ricostruita, aumentando le sue capacità di rigenerazione tissutale, inducendo la proliferazione e la migrazione cellulare verso la ferita e rinforzando la matrice extracellulare.

Efficacia

Studi *in vitro*

Per dimostrare la capacità di indurre una reale rigenerazione sulle cellule cutanee, è stato eseguito *in vitro* un dosaggio su cheratinociti umani basato sul protocollo di *scratch*. In primo luogo è stato coltivato un monostrato di cheratinociti fino alla loro confluenza, dopodiché è stato marcato un solco di 2 mm. Quindi è stato aggiunto Healerine® fino allo 0,1% nel terreno di coltura e, parallelamente, il controllo ed entrambi i campioni sono stati monitorati per 18 ore. È stata quindi misurata l'area tra i due lembi di monostrato dopo il trattamento. I risultati, come mostrato nella *Figura 1*, con-

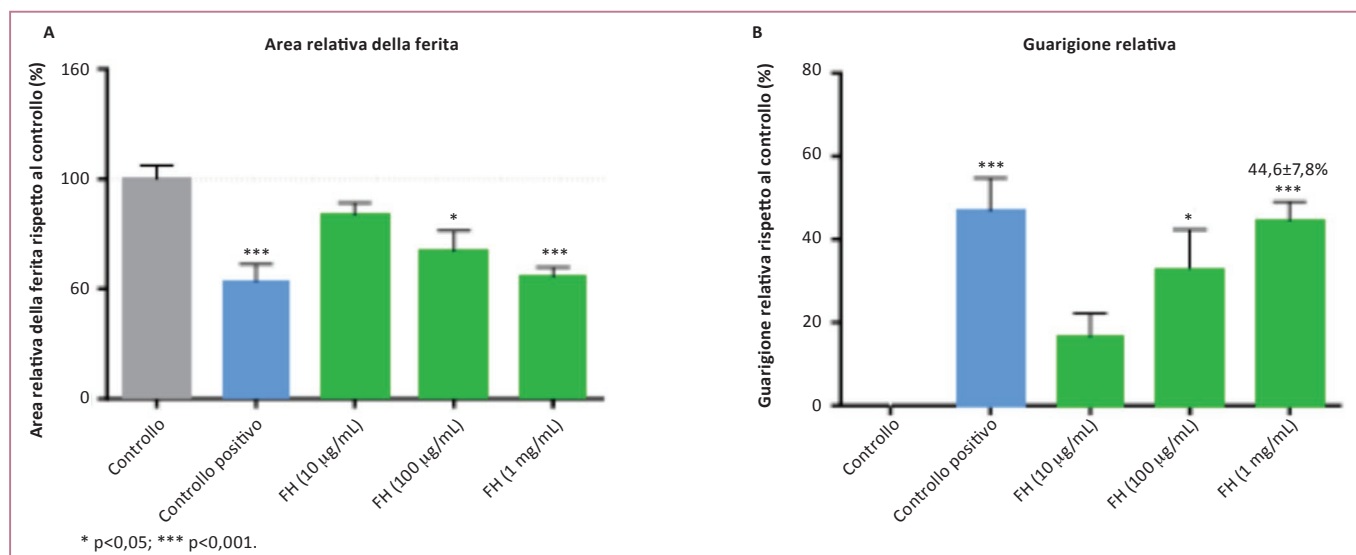


Figura 1 - Area relativa della ferita (A) e guarigione relativa (B) con graffio di 2 mm e trattamento con controllo o Healerine® (FH).

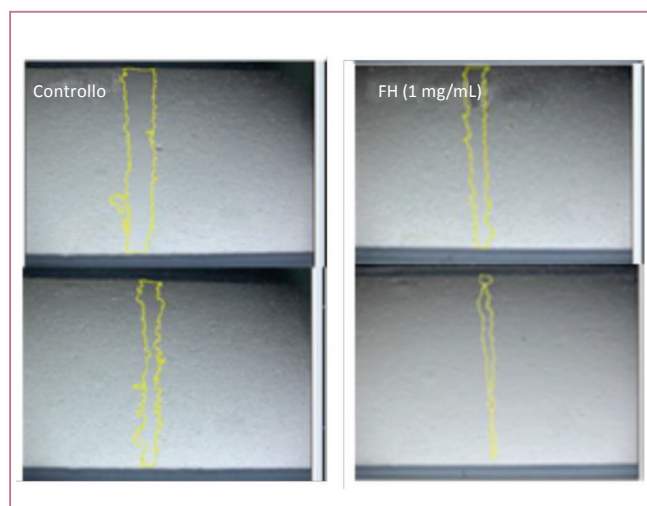


Figura 2 - Area di ferita iniziale e dopo 18 ore di trattamento con controllo o Healerine® (FH). Saggio eseguito su coltura di cheratinociti umani.

fermano che l'attivo allo 0,1% migliora in modo significativo il processo di guarigione delle ferite fino al 44,6% nei cheratinociti umani.

I risultati hanno indicato che, dopo 18 ore di trattamento, la guarigione della ferita era del 55,4% superiore rispetto al controllo (Fig.2).

Studi in vivo

Saggio di riepitelizzazione

È stato effettuato un test *in vivo* in cui è stata indotta un'abrasione tramite laser di 10 µm di profondità e 5 mm di larghezza. I dati sono stati rilevati a tempo 0 e dopo una singola applicazione di Healerine® o placebo sulla lesione. I dati sono stati nuovamente raccolti dopo 24 ore.

24 ore dopo l'ablazione laser e rispetto al placebo, nel trattamento con l'attivo all'1% sono stati rilevati il 26,71% in più di volume di tessuto rigenerato, il 21,81% in meno di crescita della circonferenza della ferita, il 40,81% in più di area della ferita recuperata, il 62% in meno di profondità massima della ferita e il 130% in meno di profondità media.

Le misurazioni sono state effettuate tramite analisi topografica FOITS e sono chiaramente osservabili nelle fotografie in Figura 3.

24 ore dopo il trattamento con l'1% di Healerine®, la ferita appare chiaramente più sana di quelle trattate con il controllo, con minore eritema e senza aree con formazione di croste,

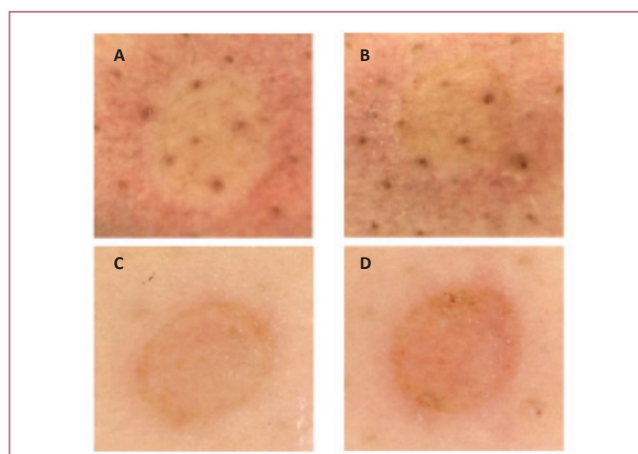


Figura 3 - (A) Lesione dopo ablazione laser, trattata con Healerine® all'1%. (B) Lesione dopo ablazione laser, trattata con placebo. (C) Lesione dopo 24 ore, trattata con 1% di Healerine®. (D) Lesione dopo 24 ore, trattata con placebo.

confermando che la materia prima migliora la rigenerazione della pelle e aiuta la guarigione delle ferite.

Ripristino della funzionalità di barriera dopo l'insulto

Per dimostrare ulteriormente l'aumento delle capacità di rinnovamento cutaneo, è stato condotto uno studio per determinare se il prodotto agisce anche a seguito di un insulto di tipo chimico. Il recupero della perdita d'acqua transepidermica (TEWL) dopo l'insulto con un detergente (cerotto occlusivo con 2% di SLS) è stato misurato nei partecipanti al *panel* che hanno utilizzato il prodotto contenente Healerine® due volte al giorno per 28 giorni.

Il trattamento ha ridotto il tempo di recupero della funzione barriera (espressa come recupero della TEWL pre-insulto) del 26%, il che significa 5 giorni prima del controllo (Fig.4).

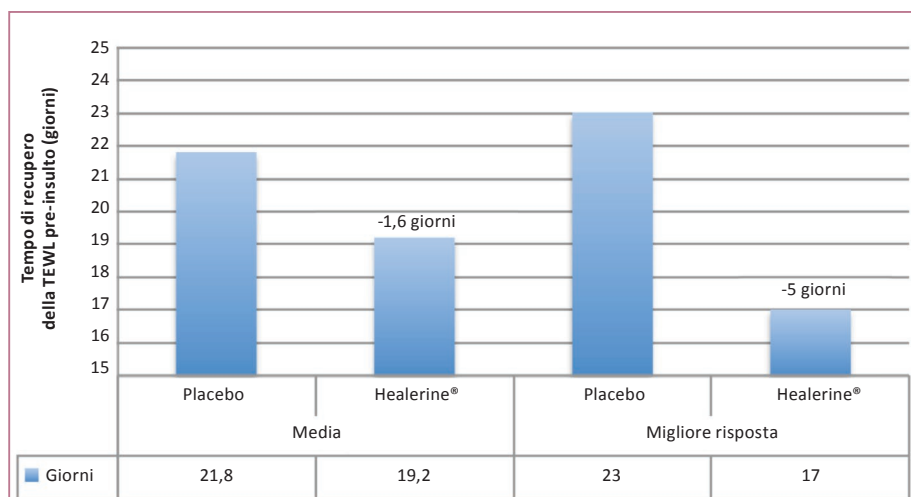


Figura 4 - Tempo di recupero della normale funzione di barriera, misurata come TEWL, dopo il trattamento con placebo o Healerine®. Media (n=5) e migliore risposta (n=1) sono mostrate separatamente.

Efficacia idratante

Per dimostrare che l'attivo agisce migliorando l'aspetto generale della pelle anche attraverso un aumento dell'idratazione, è stato condotto uno studio su un *panel* di volontari che hanno utilizzato un prodotto contenente Healerine® all'1% due volte al giorno per 28 giorni. Le misure di TEWL sono state effettuate a t=0, t=2h, t=14gg e t=28gg. Come riportato nella Figura 5, Healerine® esercita un effetto idratante sia immediato che a lungo termine. Ciò può essere attribuito all'aumento delle ceramidi e dell'acido ialuronico indotto dall'azione del principio funzionale sul profilo genetico che regola la produzione di queste molecole.

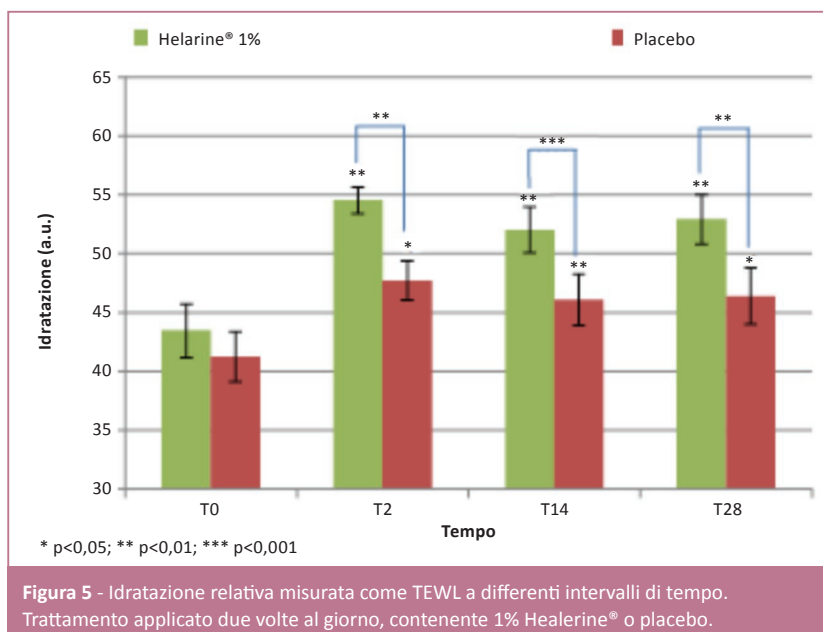


Figura 5 - Idratazione relativa misurata come TEWL a differenti intervalli di tempo. Trattamento applicato due volte al giorno, contenente 1% Healerine® o placebo.

Sicurezza

Test di sicurezza hanno dimostrato che Healerine® è sicuro per uso cosmetico.

Applicazioni e Modalità d'uso

I dati ricavati dagli studi di espressione genica e dai test *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che Healerine® dimostra un grande potenziale come principio funzionale ripitelizzante, in quanto è stato provato che aggiunto all'1% in una formulazione cosmetica aiuta a migliorare la rigenerazione della pelle.

Come prospettiva futura, l'ingrediente si presenta come potenziale soluzione per prevenire, trattare e ridurre le aggressioni subite dalla pelle e riparare la barriera cutanea mantenendo la pelle sana e completamente funzionale, in modo che la presenza di cicatrici non sia più una conseguenza inevitabile del processo di guarigione a seguito di lesioni o traumi. È particolarmente indicato per prodotti doposole ma anche per trattamenti in cliniche estetiche, prodotti per il trattamento delle lesioni acneiche e contro le smagliature. È idrodispersibile: si consiglia di aggiungerlo a freddo a fine formulazione, in fase di raffreddamento.

Per informazioni

Vera T. Tofani

Pharma Cosm Polli S.r.l. • v.tofani@pharmacosm.it

Naturethic in a nutshell

Naturethic è una società biotecnologica "verde", creata con un preciso obiettivo: essere d'ispirazione a tutti coloro che lavorano nella cosmetica per lo sviluppo di prodotti finiti con un approccio più "naturale" ma caratterizzati ugualmente da efficacia e sicurezza. Sappiamo che la nostra azienda può avere un impatto positivo su milioni di persone ogni giorno. Aiutarle a sentirsi meglio è il nostro comune obiettivo e il modo in cui contribuiamo può avere una certa ripercussione nella società. Questo è ciò che facciamo ed è ciò che siamo. Vogliamo aiutare l'industria cosmetica, sostenere la ricerca e lo sviluppo, il marketing, i laboratori privati di qualsiasi dimensione, nel trovare ogni giorno la miglior soluzione ai propri progetti mediante l'appoggio del nostro *team* scientifico e di una vasta rete di distributori in tutto il mondo.

Pharma Cosm Polli in a nutshell

Pharma Cosm Polli è un'azienda che ha scelto di commercializzare e distribuire solo materie prime e principi funzionali tra i più innovativi, sicuri e di alta qualità destinati all'industria Dermo-Cosmetica e Farmaceutica.

Pharma Cosm Polli offre al cliente serietà e consulenza tecnico-scientifica attenta alle richieste più complesse che vengono supportate da un servizio commerciale capillare e continuo garantito in tutta Italia e, in alcuni casi, anche in altri Paesi europei ed extraeuropei. Con Pharma Cosm Polli anche il formulatore più esigente riesce ad essere gratificato.

Grazie alle sue diverse Case rappresentate, Pharma Cosm Polli abbraccia e coltiva un'esperienza internazionale che cerca quotidianamente di mettere a disposizione con entusiasmo e dedizione a servizio di tutti i suoi clienti con un rigore scientifico, di sicurezza e qualità che fanno di tale azienda un partner trasparente, serio e leale.