



L'ADENOSINA IN COSMESI: PROGETTAZIONE DI NUOVI DERIVATI A FUNZIONE MISTA AD ATTIVITÀ ANTI-AGE

Dott.ssa Roberta Bozzini, dott. Andrea Bovero, prof. Pier Giovanni Baraldi

CENTRO DI COSMETOLOGIA – UNIVERSITÀ DI FERRARA

INTRODUZIONE

Nel 1980 nasce ad opera del prof. Mario Guarneri la Scuola di Specializzazione in Scienza e Tecnologia Cosmetiche dell'Università di Ferrara. Nel 1998 il prof. Pier Giovanni Baraldi diventa il nuovo Direttore. Nel dicembre 2001 viene istituito il Centro di ricerca e servizi denominato Centro di Cosmetologia, che rappresenta un'autonoma articolazione scientifica rispetto alle quattro strutture proponenti: il Dipartimento di Scienze farmaceutiche, il Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale (Sezione di Farmacologia), il Dipartimento di Biochimica e biologia molecolare e il Dipartimento di Medicina sperimentale e diagnostica (Sezione di Microbiologia).

ATTIVITÀ

Le principali attività del Centro di Cosmetologia sono la ricerca, la formazione, l'editoria e i servizi alle aziende afferenti al settore cosmetico. L'**attività di servizio** prevede controlli tossicologici sui prodotti cosmetici, per valutarne la tollerabilità (patch test occlusivo, semioclusivo e non occlusivo con controlli a 48 e 72 ore), controlli microbiologici (TVC, challenge test, valutazione del PaO), test analitici (determinazione del fattore di protezione solare in vitro, analisi quali-quantitativa di oli essenziali, analisi mediante HPLC, UV, Gascromatografia, Spettrometria di massa, controllo della stabilità del prodotto) e test di funzionalità (test in uso e valutazione dei claims vantati, test tricologici, valutazione dell'elasticità, dell'idratazione e del sebo cutaneo, valutazione dell'efficacia schiarente).

Per quanto riguarda l'**attività di formazione**, i principali corsi attivati sono:

- **COSMAST** - Master in Scienza e Tecnologia Cosmetiche. Evoluzione della Scuola di Specializzazione in Scienza e Tecnologia Cosmetiche istituita dalla Facoltà di Farmacia dell'Università di Ferrara nel 1980, il COSMAST è il primo esempio di attività didattica e



formativa in campo cosmetologico. E' un master di II livello, al quale sono ammessi studenti laureati in farmacia, CTF, chimica, chimica industriale, scienze biologiche, laurea specialistica in farmacia e farmacia industriale (14/S); biotecnologie mediche veterinarie e farmaceutiche (9/S); scienze chimiche (62/S); scienze e tecnologia della chimica industriale (81/S). L'ammissione al corso è riservata a 20 partecipanti e sono disponibili 5 posti per cittadini extracomunitari non soggiornanti in Italia. Il corso è della durata di due anni, per un numero totale di 3000 ore.

- **FORMEST** – Scuola di Formazione per Tecnici Estetisti: rappresenta il primo passo dell'Estetista nell'Università, è stato attivato nel 2002, primo esempio in Italia. Ad esso sono ammessi studenti con diploma di scuola media superiore e qualifica di estetista. Il corso è della durata di due anni, per un numero totale di 750 ore.
- **MAC** – Professional Master in Flavour and Fragrance Chemistry and Chemistry of Cosmetic Products. Questo master internazionale è stato ideato nel 2005 (nell'ambito del Progetto Europeo "Tempus") presso l'Università di Assiut (Egitto), grazie alla collaborazione tra l'Università di Nizza (Francia), di Ferrara (Italia) e di Assiut (Egitto), allo scopo di formare esperti nella chimica degli aromi, delle fragranze e dei prodotti cosmetici, conformemente alle nuove esigenze del mercato egiziano nei settori alimentare, cosmetico e della profumeria. Il master, della durata di due anni, in linea con gli standard europei, coinvolge uno staff di docenti universitari selezionati insieme alle principali industrie del settore. Il MAC è un progetto titanico: partito nel 2005, prevede nella fase iniziale tre anni di lavoro durante i quali, attraverso un continuo interscambio di docenti tra l'Europa e l'Egitto, verrà trasferito il knowhow necessario per l'allestimento di un corso completo, in termini di attrezzature e di proprietà intellettuale. In pratica è stato creato un team di docenti universitari e "young teachers", scelti tra il personale universitario delle strutture implicate nel progetto, che durante la fase di training si sposteranno dall'Europa verso l'Egitto e viceversa, per effettuare dei seminari e delle esperienze pratiche sul campo.
- **ITALO - CHINESE MASTER IN AESTHETIC AND COSMETOLOGY.** Attivato nel 2006, lo scopo di questo master internazionale è presentare una panoramica dettagliata sulle tecnologie e sulle più innovative tecniche utilizzate in Europa, per rendere più completa la



formazione di professionisti provenienti da un paese, la Cina, in cui gli scambi sempre più frenetici con l'occidente impongono la necessità di conoscere a sufficienza le tendenze presenti nei nostri paesi, in modo da poter trattare in modo competente una clientela sempre più multietnica. Questo Master internazionale, con sede a Ferrara, è dedicato interamente a studenti cinesi: sono previsti 3 cicli annuali di corsi (gennaio, aprile e settembre) con 30 studenti cinesi ciascuno, che trascorreranno 3 mesi in Italia tra Ferrara e Roma, per un totale di 90 studenti all'anno. Le ore complessive per ogni ciclo sono 1425.

Nell'ambito dell'**attività di ricerca**, il Centro di Cosmetologia ha impostato numerosi progetti, avvalendosi delle competenze e della collaborazione di laboratori di ricerca sia nazionali che internazionali. Tra i progetti attivati vi sono:

- Studio degli effetti delle emulsioni sulla pelle: sviluppo di metodiche sperimentali in vitro e in vivo per valutare la tollerabilità di materie prime e prodotti finiti. I test in vitro utilizzati sono test di citotossicità su colture di cheratinociti e di fibroblasti umani immortalizzati. I test in vivo utilizzati su volontari sono: patch test e test di idratazione cutanea, per valutare l'integrità della funzione barriera. Questo progetto prevede la collaborazione con la Ditta Unifarco.
- Uso razionale delle fragranze in cosmesi. Lo scopo del progetto è quello di valutare l'influenza delle diverse famiglie olfattive nella scelta e nell'efficacia delle diverse categorie di prodotti cosmetici e di trattamenti estetici. E' noto che esistono delle relazioni precise tra i profumi e gli stati d'animo e che l'utilizzo di determinate fragranze influenza notevolmente la vendita di alcuni prodotti. Basandosi sui dati presenti in letteratura, verrà effettuato uno studio volto all'individuazione delle linee guida per la scelta razionale delle fragranze da utilizzare nelle diverse classi di cosmetici e di trattamenti, considerando l'influenza delle diverse categorie olfattive a livello della scelta e dell'efficacia dei cosmetici/trattamenti. Uno studio simile verrà effettuato in relazione ai profumi da ambiente, per valutare con attenzione le diverse fragranze da diffondere in riferimento ai diversi tipi di trattamento e alle diverse tipologie di cliente. Questo progetto prevede la collaborazione con il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Psicologia dell'Università di Ferrara, l'Istituto Paolo Rovesti e la Ditta Oikos.



- Caratterizzazione e studio di applicabilità nel settore cosmetico di prodotti a base di erbe officinali in collaborazione con l'Istituto Alpino per le Scienze della Vita e l'Associazione Ticinese di Chimica, Tossicologia e Genetica Forensi, con sedi a Olivone (Svizzera); in particolare verranno studiati molecole e principi attivi contenuti nella tipica flora del luogo, tra cui: *rosmarinus officinalis*, *salvia officinalis*, *tymus serpyllum*, *menta citrata*, *menta piperita*, *verbena odorosa*, *verbena officinalis*, *melissa officinalis*, *stella alpina*, *arnica montana*.
- L'Adenosina in cosmesi: valutazione biologica dell'efficacia di nuovi derivati ad attività anticaduta. Recenti studi in campo cosmetologico hanno dimostrato che l'adenosina svolge un importante ruolo nella crescita dei capelli. In particolare la sua efficacia è stata dimostrata in un trial clinico su pazienti affetti da alopecia androgenetica. Il meccanismo biologico alla base dell'effetto dell'adenosina sembra essere l'aumento di produzione di Fibroblast Growth Factor 7 (FGF7) in seguito al legame specifico al recettore A_{2B} (uno dei quattro differenti sottotipi di recettori specifici per l'adenosina) presente su colture di cellule della papilla dermica. Il FGF7, prodotto da tali cellule, raggiunge le cellule del follicolo pilifero e stimola l'allungamento del pelo/capello, aumentando la durata del periodo di anagen. Sulla base di questi dati, abbiamo ipotizzato, in un modello sperimentale in vitro, l'analisi dell'efficacia di agonisti A_{2B} dell'adenosina comparativamente all'effetto biologico indotto dall'adenosina. Tale studio è frutto di una collaborazione tra il Centro di Cosmetologia, il Dipartimento di Scienze Farmaceutiche – Univ. Ferrara (gruppo del Prof. P. G. Baraldi, per la sintesi degli agonisti dell'adenosina), e il Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale - Sezione di Farmacologia – Univ. Ferrara (gruppo del Prof. P. A. Borea, per gli esperimenti di binding dei derivati dell'adenosina ai recettori A_{2B}). Il modello in vitro è rappresentato da cellule HEK-293 (Human Embryonic Kidney 293) esprimenti il recettore A_{2B}. Il test utilizzato è il test di uptake del colorante vitale Rosso Neutro, che permette di valutare la sopravvivenza/vitalità cellulare in funzione dell'aggiunta al mezzo di coltura di una sostanza chimica. I risultati ottenuti con questo modello sperimentale permetteranno di effettuare un pre-screening di molecole ad attività anticaduta a potenziale utilizzo cosmetico. Le molecole che avranno superato questa prima fase verranno analizzate in colture d'organo di follicolo pilifero umano.
- L'Adenosina in cosmesi: progettazione di nuovi derivati a funzione mista ad attività anti-age.



Questo progetto vede di nuovo protagonista l'adenosina, poiché da una recente ricerca in ambito cosmetologico è emerso un suo possibile utilizzo nel processo di decontrazione di alcune linee di fibroblasti. Tra le cellule responsabili del mio-invecchiamento troviamo un particolare tipo di mio-fibroblasti (dotati di capacità contrattile grazie alla presenza, nel citoplasma, di una componente microfibrillare acto-miosinica confermata da studi di microscopia elettronica). Questa attività dei miofibroblasti è riscontrabile solo a livello di quelle aree del derma a stretto contatto con i muscoli mimici, in particolare nella fronte, nella zona naso-labiale, nel contorno occhi e nello spazio tra le sopracciglia. La contrazione muscolare, in queste zone, si propaga anche al derma sovrastante, determinando la conseguente contrazione dei miofibroblasti. Con il passare degli anni la capacità di decontrazione di queste cellule diminuisce, ed esse tendono a rimanere contratte, contribuendo in questo modo all'insorgenza delle rughe. I meccanismi fisiologici e biochimici che regolano i processi di contrazione-decontrazione dei miofibroblasti sembrano essere gli stessi presenti a livello delle cellule muscolari striate, basati dunque su una componente acto-miosinica che si attiva in risposta ad una cascata di eventi calcio-dipendenti. La formazione del complesso acto-miosinico e la conseguente contrazione necessitano dell'attivazione dell'enzima Myosin Light Chain Kinase (MLCK), che a sua volta è regolata dal Calcio (attivazione MLCK) e dall'AMPc (disattivazione MLCK). A livello cutaneo pare che l'adenosina eserciti un'azione decontraente interagendo con recettori di tipo A_2 , situati sulla superficie dei miofibroblasti, e determinando un aumento di concentrazione di AMPc. L'adenosina è stata commercializzata in associazione con il Magnesio, che, come si sa, compete con il Calcio per le proteine-canale e ne blocca l'influsso cellulare. Test di efficacia condotti di recente hanno dimostrato che l'associazione adenosina/magnesio, in alcune settimane, riduce le rughe di circa 1/3. Partendo da questi presupposti e sfruttando il knowhow del gruppo di ricerca del Prof. Baraldi, leader mondiale nel campo dell'adenosina, abbiamo pensato di progettare dei nuovi derivati a struttura adenosinica, coniugando delle molecole di comprovata attività anti-age (vitamine, DMAE, acido glicolico) ad una struttura nucleosidica di riferimento, al fine di creare dei coniugati a funzione mista e valutarne l'attività. Il rationale per lo sviluppo di strutture coniugate è duplice: 1. stabilire se la coniugazione migliora l'efficacia rispetto al lead compound di riferimento; 2. stabilire se il corredo enzimatico cutaneo è in grado di liberare



poco alla volta le singole unità molecolari creando una sorta di “pro-cosmetico”, permettendoci di affermare di avere applicato una forma di cosmetico depot ad azione protratta. Il modello in vitro è rappresentato da cheratinociti umani immortalizzati. Il test utilizzato è il test di uptake del colorante vitale Rosso Neutro, che permette di valutare la sopravvivenza/vitalità cellulare in funzione dell’aggiunta al mezzo di coltura di una sostanza chimica. I risultati ottenuti con questo modello sperimentale permetteranno di effettuare un pre-screening di molecole a potenziale utilizzo cosmetico. Le molecole che avranno superato questa prima fase verranno analizzate in modelli in vitro di epidermide umana.

STAFF

Direttore: prof. Pier Giovanni Baraldi (baraldi@unife.it)

Coordinatore servizi: dott.ssa Leda Montesi (cosm@unife.it)

Coordinatore formazione: dott. Andrea Bovero (andrea.bovero@unife.it)

Coordinatore COSMAST: dott.ssa Anna Bianchi (cosmesi@unife.it)

Coordinatore ricerca: dott.ssa Roberta Bozzini (roberta.bozzini@unife.it)

Consulenza legislativa e Bio: dott. Mario Zappaterra (zpm@unife.it)

Consulenza formulativa: dott. Ali Said Masghati (sdmlai@unife.it)

SITO WEB

<http://www.unife.it/cosmesi>