PUBBLICAZIONE PERIODICA TRIMESTRALE - POSTE ITALIANE S.P.A. - SPED. IN A. P. D.L. 353/2003 (CONV. IN L. 27/02/2004 N° 46) ART. 1, COMMA 1, DCB/CN - TAXE PERÇUE

ESPERIENZE DERMATOLOGICHE

Dermatological Experiences

BOLLETTINO DELL' ISTITUTO DERMATOLOGICO SAN GALLICANO
ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE DERMATOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI - A.D.O.I.

VOLUME 15 - 2013

VALUTAZIONE HALF-FACE DELL'EFFICACIA RIGENERATIVA E RIPARATIVA DI UN SIERO A BASE DI SECRETO DI *CRYPTOMPHALUS* ASPERSA AL 15% *VERSUS* PLACEBO, IN DUE GRUPPI DI PAZIENTI CON ACNE E FOTOINVECCHIAMENTO TRATTATI CON LA TECNICA PEELING

T. SISTO, C. BUSSOLETTI, L. CELLENO

ISG
ISTITUTO DERMATOLOGICO
SAN GALLICANO
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO

Chief Editor: Ada Amantea

ADOI
associazione dermatologi ospedalieri italiani
www.adoi.it

EDIZIONI MINERVA MEDICA

PROOF MINERVA MEDICA

NOTE DI TERAPIA - *THERAPEUTICAL NOTES*

Valutazione half-face dell'efficacia rigenerativa e riparativa di un siero a base di secreto di *Cryptomphalus aspersa* al 15% *versus* placebo, in due gruppi di pazienti con acne e fotoinvecchiamento trattati con la tecnica peeling

Half-face evaluation of regenerative and reparative properties of a serum containing the secret of Cryptomphalus aspersa *15% (SCA)* versus *placebo, in two groups of patients with acne and photoaging treated with chemical peeling*

T. SISTO, C. BUSSOLETTI, L. CELLENO

Clinica Dermatologica Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Riassunto - Abstract

Obiettivo. Il secreto di *Cryptomphalus aspersa* (SCA), una lumaca dell'area mediterranea e sudamericana, è dotato di potenti meccanismi antinfiammatori, grazie al suo contenuto ricco di proteine e polisaccaridi. Inizialmente è stato sperimentato in pazienti trattati per radiodermiti, mostrando ottimi risultati di riepitelizzazione e, successivamente, è stato studiato il suo potere di rigenerazione e antiossidante con importanti applicazioni nel trattamento del fotoaging. Alla luce dei dati ottenuti, scopo di questo studio è stato quello di valutare l'attività rigenerativa post-peeling, i tempi di riepitelizzazione, gli effetti post trattamento e la gradevolezza cosmetica di SCA *vs.* placebo in 20 pazienti sottoposti a peeling chimico per acne o fotoaging.
Risultati. I risultati ottenuti hanno documentato un'evidente attività rigenerativa e riparativa post-peeling, una riduzione degli effetti collaterali post-trattamento e una piacevole gradevolezza cosmetica di SCA. Conclusioni. Lo studio conferma l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del prodotto.

PAROLE CHIAVE: agenti cheratolitici - peeling - riepitelizzazione.

The secretion of Cryptomphalus aspersa (SCA), a snail present in the Mediterranean area and South America, has powerful anti-inflammatory mechanisms, thanks to its rich content of proteins and polysaccharides. It was initially tested in patients treated for radiodermatitis, showing excellent results in terms of re-epithelialization. Its regenerative and antioxidant properties have been subsequently studied with important applications in the treatment of photoaging. Basing on these data, we evaluated the regenerative post- peeling activity, the timing of re-epithelialization, the effects post treatment and cosmetic sensation of SCA versus placebo in 20 patients undergoing chemical peeling for acne or photoaging.The results obtained documented: a clear regenerative and restorative post- peeling activity, a reduction of post treatment side effects and a cosmetic acceptability of SCA, confirming its efficacy, safety and tolerability.

KEY WORDS: *keratolytic agents - chemexfoliation - re-epithelialization.*

EDIZIONI MINERVA MEDICA

Da sempre la natura, per l'uomo, è fonte di rimedi e terapie efficaci per la sua salute e il suo benessere. Da migliaia di anni la medicina ha osservato e studiato, con curiosità ed interesse, le proprietà difensive e rigenerative del secreto di lumaca. Le lumache hanno la peculiare caratteristica di non presentare sofferenze cutanee, nonostante siano obbligate a strisciare direttamente a contatto con superfici ruvide e accidentate. Il primo studio sulla composizione della bava di lumaca risale al 1960 [1] ed evidenziò che il collagene presente in essa ha un elevato contenuto di glicina, idrossiprolina, prolina e acido glutammico, con una proporzione simile per i primi due aminoacidi. Tale caratteristica rende la composizione della bava di lumaca più vicina a quella del collagene dei vertebrati rispetto a quanto avviene per quella di altri invertebrati studiati. La specie *Criptomphalus aspersa* è un mollusco gasteropode,

caratterizzato da spiralizzazione della conca, appartenente alla famiglia Helicidae, diffuso nell'area mediterranea e sudamericana. Grazie alla sua complessa componente glicoproteica, la secrezione di *Criptomphalus aspersa* (SCA) è prodotta specificamente in risposta a situazione di stress, come potente meccanismo di difesa con capacità di rapido recupero delle lesioni cutanee. Inizialmente sperimentata in pazienti trattati per radiodermiti a seguito del disastro nucleare di Chernobyl, fu successivamente utilizzata per rigenerare la pelle danneggiata da radioterapia, mostrando ottimi risultati di riepitelizzazione [2]. Sulla base di tali presupposti, le sue proprietà rigeneranti e antiossidanti sono state applicate nell'approccio terapeutico al photoaging [3-5].

Il peeling (dall'inglese *to peel*=sbucciare, pelare) consiste nell'applicazione sulla cute di preparazioni atte ad esercitare un'azione di danneggiamento degli strati epidermici, in maniera più o meno forte, potendo giungere fino al derma. La finalità dei peeling è quella di indurre una reazione esfoliativa più o meno marcata e il successivo processo di rigenerazione tessutale, variabilmente lungo, a seconda della profondità del peeling. Poiché SCA è in grado di rigenerare l'architettura cutanea e di stimolare il processo di riparazione cellulare, abbiamo valutato l'efficacia rigenerativa e riparativa di un siero a base di SCA al 15% *versus* placebo, in uno studio monocentrico in doppio cieco, condotto su due gruppi di pazienti con acne e fotoinvecchiamento trattati con la tecnica peeling.

Materiali e metodi

Per tale studio, monocentrico, in doppio cieco, controllato con placebo, sono stati selezionati 20 pazienti di età compresa tra 18 e 70 anni, di entrambi i sessi, di cui 10 con acne in fase cicatriziale (gruppo 1) e 10 con foto invecchiamento (gruppo 2). Criteri di esclusione sono stati: concomitante assunzione di trattamenti topici e/o sistemici per l'acne o per il photoaging, fototipi IV,V eVI di Fitzpatrick, storia personale di reazioni avverse e/o allergiche a peeling, anamnesi positiva per malattie del connettivo.

I 20 pazienti sono stati sottoposti a peeling composto del volto con acido salicilico, piruvico, retinoico e idrochinone (formula sotto brevetto) al tempo 0 (T0) e, subito dopo il trattamento, ad una monoapplicazione di gentamicina crema su tutto il volto.

Successivamente, dal 1° (T1) al 14° (T14) giorno dopo il peeling, ciascun paziente ha proseguito il trattamento applicando, mattina e sera, la formula A (a base di SCA al 15%) sull'emivolto destro e, con la medesima frequenza di applicazione, la formula B (placebo) sull'emivolto sinistro.

Durante lo studio i pazienti hanno effettuato la detersione quotidiana del volto con un detergente anallergico.

Al T0 e al T14 i pazienti sono stati valutati dal dermatologo sperimentatore mediante obiettività fotografica ed una scala visiva che consentiva di esprimere, per entrambi gli emilati del volto, il grado d'intensità (da 0 a 4) dei seguenti parametri: eritema, edema, desquamazione, discromie, xerosi.

Inoltre, al T14, i pazienti sono stati intervistati per raccogliere la soggettiva valutazione (espressa con una scala da 0 a 4) di parametri visivi e sintomatici quali eritema, bruciore, secchezza e prurito, per ciascun emilato del volto, e per rilevare il loro giudizio percettivo (da 0 a 4) sui due prodotti utilizzati in termini di: efficacia percepita, sensazione di morbidezza della pelle, sensazione di idratazione della pelle, gradevolezza della formulazione cosmetica, untuosità del prodotto.

Risultati

In entrambi i gruppi, i valori emersi dalla valutazione medica al T0 non hanno rilevato sostanziali modifiche per nessuno dei parametri clinici espressi sia per l'emivolto destro, trattato con SCA, che per l'emivolto sinistro, trattato con placebo, documentando reazioni post peeling molto simili tra i due emivolti. Tuttavia, al T14, il dermatologo sperimentatore ha riscontrato una riduzione significativa di eritema (0,2/4 *vs.* 0,6/4), desquamazione (0,1/4 *vs.* 0,9/4) e xerosi cutanea (0/4 *vs.* 0,5/4) dell'emivolto destro rispetto all'emivolto sinistro (Figure 1-4). L'edema era assente sia al T0 che al T14, mentre le discromie non hanno subito modifiche al momento del trattamento e dopo 14 giorni (Tabella I).

Questi dati sono stati confermati anche dalle valutazioni dei pazienti che, al T14, hanno riferito una riduzione di rossore (0,2/4 *vs.* 0,6/4) e secchezza (0,1/4 *vs.* 1/4) maggiore

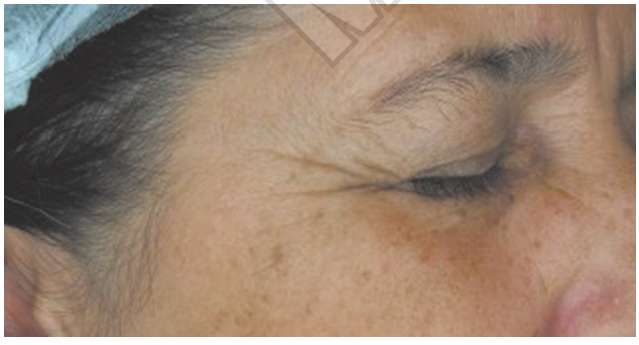

Figura 1. — Emivolto dx, T0.

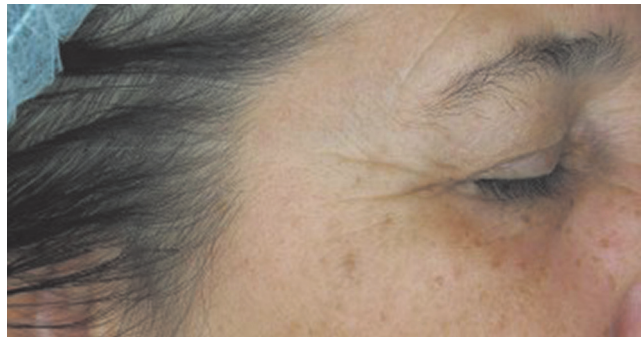

Figura 2. — Emivolto dx, T14.

PEER REVIEWED

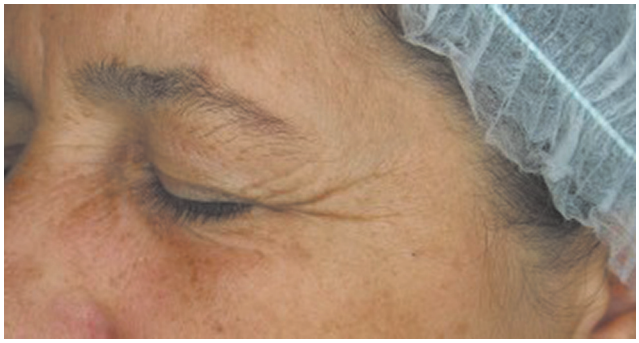

Figura 3. — Emivolto sn, T0.

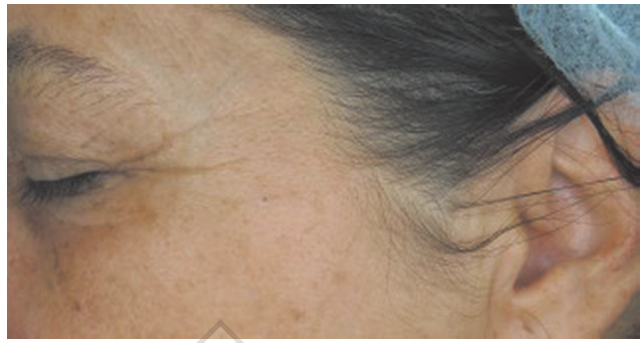

Figura 4. — Emivolto sn, T14.

TABELLA I. — *Valutazione medica.*

	Eritema	Edema	Desquamazione	Discromie	Xerosi
T0 SCA (emivolto dx)	3,8	0	2,7	0,3	3
T0 Placebo (emivolto sn)	3,8	0	2,7	0,2	3,1
T14 SCA (emivolto dx)	0,2	0	0,1	0,3	0
T14 Placebo (emivolto sn)	0,6	0	0,9	0,3	0,5

TABELLA II. — *Valutazione visiva e sintomatica dei pazienti.*

	Rossore	Bruciore	Secchezza	Prurito
T14 SCA (emivolto dx)	0,2	0	0,1	0
T14 Placebo (emivolto sn)	0,6	0	1	0

TABELLA III. — *Valutazione percettiva dei pazienti.*

	Efficacia	Morbidezza	Idratazione	Gradevolezza	Untuosità
T14 SCA (emivolto dx)	4	3,8	4	4	0
T14 Placebo (emivolto sn)	2	1,2	1,8	1,5	1,2

nell'emivolto destro rispetto all'emivolto sinistro, mentre bruciore e prurito erano assenti in entrambi gli emivolti (Tabella II). Infine, la valutazione percettiva, legata alla gradevolezza dei prodotti e alla loro efficacia, ha documentato valori nettamente più alti per SCA, rispetto al placebo, per ciascuna delle voci prese in esame (efficacia percepita, sensazione di morbidezza della pelle, sensazione di idratazione della pelle, gradevolezza della formulazione cosmetica, untuosità del prodotto), espressione di un maggiore indice di gradimento nei confronti del prodotto oggetto di studio (Tabella III).

Discussione

SCA è un estratto standardizzato secondo procedura farmaceutica brevettata (Brevetto USA n. 5538740), biologicamente attivo e ricco di polisaccaridi e proteine. SCA viene ottenuto con un metodo non invasivo: le lumache sono stimolate tramite centrifugazione a secernere una maggiore quantità di secreto. Il secreto è collezionato e separato dalle lumache vive, chiarificato per filtrazione tramite filtri di 0,22- µm e diluito ulteriormente in acqua a pH 7,4. SCA contiene proteine, come il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF), enzimi antiossidanti, come la superossidodismutasi (SOD) e la glutation-S-transferasi (GST), glicosaminoglicani, come l'acido ialuronico, minerali e tracce di elementi, tra cui il calcio.

SCA possiede attività rigenerativa: grazie, al FGF, induce la proliferazione dei fibroblasti umani, ne mantiene la morfologia, restaurando il citoscheletro del fibroblasto prematuramente senescente e stimolando la formazione di cellule con maggiore attività replicativa. Inoltre, SCA aumenta l'espressione di importanti enzimi coinvolti nella sopravvivenza dei cheratinociti e fibroblasti (active β-CAT, FAK [focal adhesion kinase] e p-FAK) e rimodella la matrice extracellulare, inibendo la produzione di metalloproteinasi MMP-1 e 2, mediante l'azione di antagonisti specifici (inibitori tissutali delle metallo proteinasi-TIMPS) e meno specifici

ESPERIENZE DERMATOLOGICHE MEDICA

(antitripsina) [3]. SCA stimola la migrazione di cheratinociti e fibroblasti, aumenta le molecole di adesione cellula-cellula e cellula-substrato, migliora la sopravvivenza cellulare, con un effetto globale di stimolazione del processo di riparazione cellulare [4]. Infine, SCA possiede una spiccata attività antiossidante. Grazie ai suoi enzimi SOD, diretto specificamente verso l'anione superossido, e GST, in grado di coniugare molecole ossidate per facilitarne l'eliminazione, SCA si comporta come un agente sequestrante dei radicali liberi e inibisce la loro formazione nel tempo [2].

Alla luce di tali proprietà SCA, si rende impiegabile per l'approccio terapeutico ad una serie di condizioni cutanee. Infatti, SCA è in grado di contrastare il foto invecchiamento, grazie all'azione antiossidante combinata alla riduzione della sintesi delle MMP indotte dai raggi UV, ed ha azione antiaging, poiché stimola i fibroblasti e la ristrutturazione della matrice extracellulare del derma [5].

Inoltre, SCA accelera il rinnovamento dei tessuti danneggiati e stimola i processi rigenerativi cutanei, rendendosi indicato per la cura della pelle danneggiata da fattori ambientali e/o iatrogeni come peeling chimici, laser, dermoabrasione, fototerapia, radioterapia, terapia fotodinamica, retinoidi.

In particolare, il peeling chimico, pratica ormai comune in ambito dermatologico, dai svariati campi applicativi, come acne, foto invecchiamento e discromie, comporta necessariamente l'aggressione dell'epidermide e l'alterazione della barriera cutanea, con conseguenti effetti collaterali che vanno dalla disidratazione al prolungamento dell'eritema e della desquamazione. I tempi di guarigione, variabilmente lunghi per ottenere una *restitutio ad integrum*, possono incidere sulla compliance del paziente, talora scoraggiandolo ad eseguire questo trattamento.

L' obiettivo del nostro studio è stato, dunque, quello di indagare i tempi di riepitelizzazione, gli effetti post-trattamento e la gradevolezza cosmetica di SCA, controllato con placebo, in pazienti sottoposti a peeling chimico, al fine di valutarne l'attività rigenerativa e riparativa post-peeling e la possibilità d'impiego in tale ambito. I dati emersi hanno evidenziato, rispetto al placebo, una maggiore attività rigenerativa e riparativa post-peeling di SCA, con tempi di riepitelizzazione più brevi. Infatti, gli effetti collaterali post trattamento quali eritema, desquamazione e xerosi, espressione della perdita di sostanza e del danno infiammatorio causati dal peeling, risultavano ridotti con SCA, sia alla valutazione medica che soggettiva dei volontari. La diretta conseguenza di ciò è stata la riduzione del down time, accanto alla quale è stata riscontrata, da parte dei pazienti, una maggiore gradevolezza cosmetica, con una texture piacevole e non untuosa. SCA si è rivelato un trattamento sicuro e ben tollerato, in grado di sinergizzare ed intensificare i benefici di altri trattamenti associati, come il peeling chimico, grazie alla capacità di contrarre i tempi di recupero, garantendo una maggiore compliance del paziente al trattamento stesso.

Bibliografia - *References*

1. Williams AP. The chemical composition of snail gelatin. Biochem J 1960;74:304-7.
2. Brieva A, Guerrero A, Pivel JP. Biochemical and pharmacological mechanism related to the activity of Cryptomphalus aspersa (SCA) (Endocare) in radiodermatitis. Dermatol Cosmet 2001;11:71-5.
3. Brieva A, Philips N, Tejedor R *et al*. Molecular basis for the regenerative properties of a secretion of the mollusk Cryptomphalus aspersa. Skin Pharmacol Physiol 2008;21:15-22.
4. Cruz MC, Sanz-Rodríguez F, Zamarrón A *et al*. A secretion of the mollusc Cryptomphalus aspersa promotes proliferation, migration and survival of keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro. Int J Cosmet Sci 2012;34:183-9.
5. Fabi SG, Cohen JL, Peterson JD *et al*. The effects of filtrate of the secretion of the *Cryptomphalus aspersa* on photoaged skin. J Drugs Dermatol 2013;12:453-7.

Conflitti di interesse. — Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse con nessuna ditta legata al contenuto del manoscritto.

Ricevuto il 25 ottobre 2013. - Accettato il 30 ottobre 2013.

Autore di contatto: T. Sisto, Clinica Dermatologica Complesso Integrato Columbus, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia.
E-mail: teresa-sisto@libero.it

EDIZIONI MINERVA MEDICA

ENDOCARE
tensage serum

LA RIGENERAZIONE
si fa in siero

Endocare Tensage Serum,
la più alta concentrazione rigenerante di SCA,
disponibile per i trattamenti quotidiani.

PROOF MEDICA

Cod. MP130070

difa cooper Skin smart solutions

ifc GROUP

www.difacooper.com