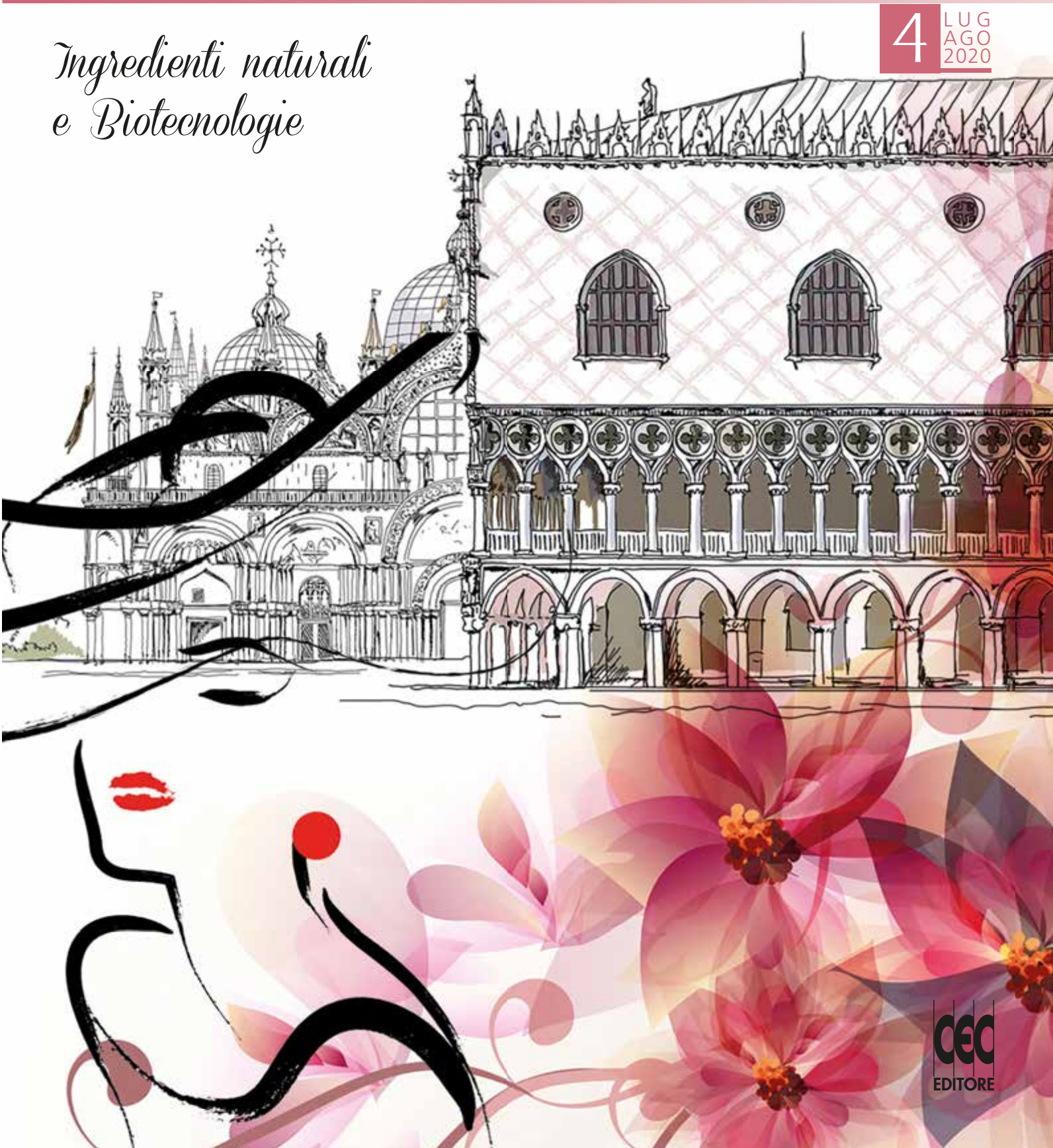
COSMETIC® TECHNOLOGY

RIVISTA DI SCIENZE COSMETOLOGICHE

ISSN 1127-6312 Bimestrale. Poste Italiane s.p.a. - Spedizione in Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (convertito in Legge 27/02/2004 n° 46) art. 1, comma 1, LO/MI

4 LUG AGO 2020

Ingredienti naturali e Biotecnologie



CEC EDITORE

Kannabia Sense^{PLF}

La bellezza emozionale

VARIATI - VYTRUS BIOTECH

È noto come la pelle sia in stretta relazione con il sistema nervoso fin dal suo sviluppo embrionale (**1**).
L'interconnessione pelle-cervello gioca un importante ruolo nella percezione sensoriale, tanto da permettere di definire l'organo cutaneo quale il "terzo cervello" umano, seguendo nella similitudine l'intestino, anch'esso dotato di innumerevoli interazioni neuronali e alla stregua definito come il "secondo".
Le cellule cutanee sono infatti in grado di sintetizzare una pletora di sostanze neurochimiche endocrine come dopamina, ossitocina, endorfine, serotonina e adrenalina (**2**-**7**), che svolgono una funzione determinante nelle capacità sensoriali del corpo.
La connessione tra la pelle e il sistema nervoso, conosciuta come Asse Pelle-Cervello, coinvolge il microbiota cutaneo con un determinante ruolo di aiuto nella percezione e gestione delle informazioni che giungono alla pelle dall'interno del corpo o dall'ambiente esterno (***Fig.1***).
In questo studio sono stati presi in esame l'elevato potenziale metabolico del microbiota cutaneo, in grado di secernere metaboliti microbici (postbiotici *in situ*), e l'immediata risposta cutanea e cerebrale da questi generata.

Composizione e Specifiche tecniche

Le caratteristiche tecniche di ***Kannabia Sense^{PLF}*** (nome INCI: Cannabis Sativa Callus Lysate, Glycerin, Pentylene Glycol, Cyamopsis Tetragonoloba (Guar) Gum, Xanthan Gum, Phytic Acid, Tocopherol, Aqua), prodotto da *Vytrus Biotech* e distribuito in Italia da *Variati*, sono riassunte in *Tabella 1*.

Figura 1 - Asse Microbiota-Pelle-Cervello

Si tratta del primo principio attivo da cellule staminali vegetali di *Cannabis sativa* ottenuto attraverso la tecnologia brevettata Phyto-Lipidic Fractions.
L'innovativa tecnologia di Vytrus Biotech consente di orientare il metabolismo della pianta verso un contenuto arricchito in determinate sostanze, evitando al contempo la formazione di altre indesiderate quali, nel caso specifico, i cannabinoidi. La tecnologia consente inoltre l'estrazione di particolari vescicole microscopiche, gli sferosomi, ricavandone l'enorme potenziale lipidico mediante disgregazione ultrasonica.
L'attivo inaugura pertanto il primo "olio cellulare" di *Canna-*

Caratteristiche Organolettiche	
Aspetto a 20°C	Sospensione viscosa
Colore	Da bianco a giallo chiaro
Odore	Caratteristico
Caratteristiche Chimico-Fisiche	
pH	2,0-3,5
Densità (g/ml)	1,10-1,30
Composizione (ppm)	
Polifenoli	≥100
Terpenoidi	≥300
Acidi grassi a catena corta	≥300
Cannabidiolo	Non rilevabile
Cannabigerolo	Non rilevabile
Cannabinolo	Non rilevabile
Δ9-Tetraidrocannabinolo	Non rilevabile
Cannabicromene	Non rilevabile
Acido cannabidiolico	Non rilevabile
Acido Δ9-Tetraidrocannabinolico	Non rilevabile
Caratteristiche Microbiologiche (UFC/g)	
Conta microbica	≤100
Lieviti e muffe	≤10
Patogeni	Assenti
Stabilità e Conservazione Il prodotto deve essere conservato per un anno nella confezione ermeticamente chiusa alla temperatura di 4-8°C e protetto dalla luce diretta e dall'umidità.	

Tabella 1 - Caratteristiche tecniche di Kannabia Sense^{PLF}

bis sativa, dal profilo molecolare del tutto inconsueto, privo di THC o CBD e caratterizzato da un contenuto ricco in terpeni, polifenoli e lipidi "segnale".

Vytrus Biotech offre un approccio rivoluzionario che guida verso la bellezza emozionale con un innovativo prodotto in grado di attivare positivamente l'asse Pelle-Cervello, agendo attraverso il microbiota cutaneo.

Quest'ultimo viene stimolato a produrre un mantello postbiotico *in situ*, ricco in metaboliti neuroattivi capaci di aumentare il livello di ossitocina nei cheratinociti e, per via indiretta, nei neuroni sensoriali.

Si realizza in questo modo una comunicazione sequenziale che giunge al sistema nervoso, generando una sensazione di benessere.

Efficacia

Studi *in vitro*

Caratterizzazione del postbiotico batterico in situ

L'attivo è stato addizionato a colture separate di microbiota commensale cutaneo (*Cutibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*). Successivamente, i surnatanti risultanti da ciascuna coltura batterica sono stati miscelati nel rapporto 1:1 (postbiotico *in situ*, bSN).

Il surnatante batterico (bSN) è stato ampiamente caratterizzato nel contenuto proteolitico ed esopolisaccaridico, esaminandone inoltre le diverse proprietà biochimiche.

Rispetto al controllo non trattato, il campione con l'attivo ha mostrato una modulazione positiva dello stress microbico in relazione ai metaboliti prodotti. Il postbiotico secreto *in situ* è risultato cioè arricchito in molecole considerate utili e salutari per la pelle.

Analisi dei network dell'asse Microbiota-Pelle-Cervello

Sono stati condotti sofisticati studi al fine di valutare la capacità dell'attivo di modulare i network neurochimici delle sensazioni di benessere attraverso l'asse Microbiota-Pelle-Cervello (***Fig.2***).

L'attivo è stato aggiunto a colture separate di microbiota commensale (*Cutibacterium acnes* e *Staphylococcus epidermidis*) (**1**). Il surnatante risultante dalle colture batteriche (bSN) (**2**) è stato aggiunto ad una coltura di cheratinociti umani (NHEK) (**3**). È stato quindi analizzato il surnatante prodotto dai cheratinociti (NHEK), riscontrando un aumento nei livelli di ossitocina e una riduzione dei *marker* cellulari stress-correlati (**4**). Il surnatante prodotto dai cheratinociti (kSN) è stato poi aggiunto ai neuroni sensoriali (**5**) e, nel conseguente surnatante formato, nuovamente analizzati i livelli di ossitocina (**6**).

I livelli di ossitocina generati nei diversi step della catena di comunicazione tra l'attivo, il microbiota, i cheratinociti ed i neuroni sensoriali sono stati confrontati tra loro e con quelli derivanti dalla coltura non trattata.

Rispetto al controllo non trattato, è stato possibile riscontrare un incremento fino a 3 volte superiore nel surnatante dei cheratinociti trattati con il postbiotico *in situ* (bSN) (***Fig.3***) e fino a 8 volte superiore nel surnantante dei neuroni sensoriali dopo l'attivazione sequenziale mediata dal microbiota cutaneo e dai cheratinociti (kSN) (***Fig.4***).

In questo modo è stato possibile confermare la positiva influenza che l'attivo è in grado di esercitare sul sistema nervoso, grazie agli aumentati livelli di ossitocina generati con la cascata di reazioni dal microbiota cutaneo al cervello, lungo l'asse omonimo correlato.

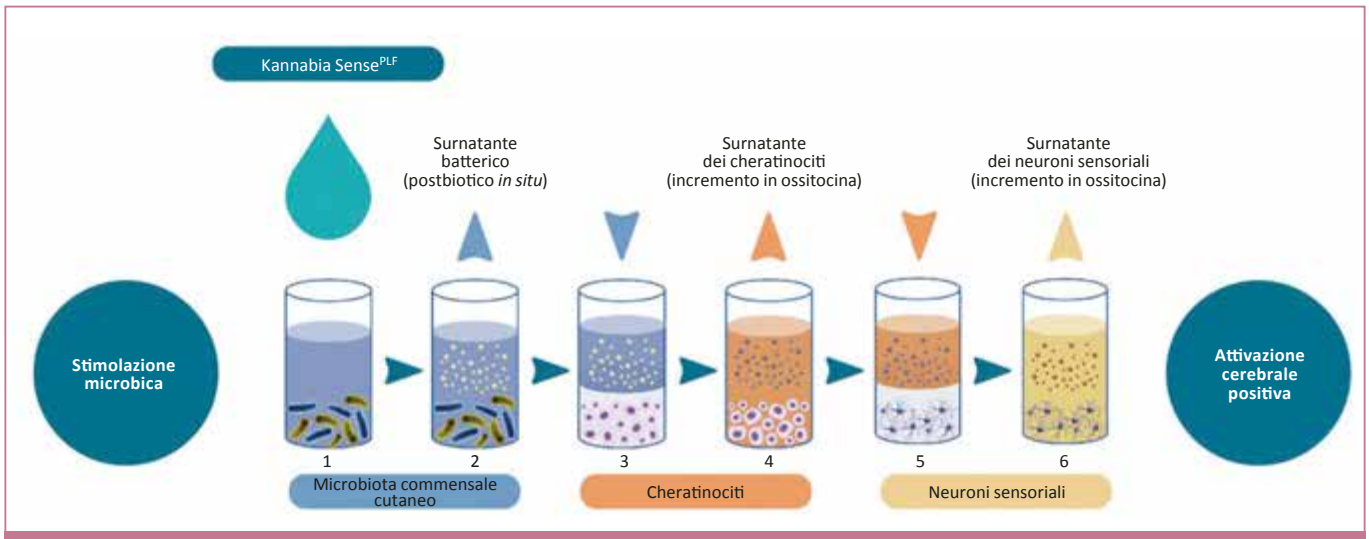


Figura 2 - Modulazione dell'asse Microbiota-Pelle-Cervello

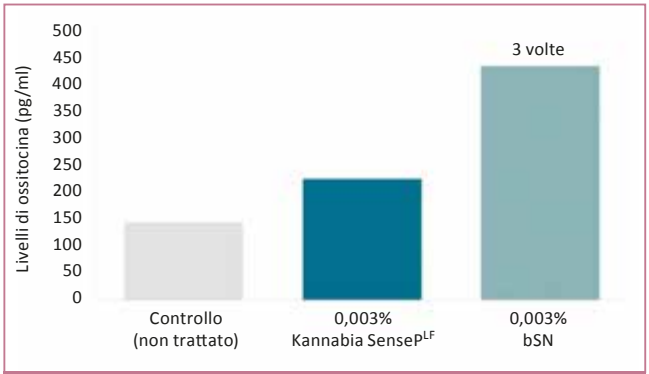


Figura 3 - Livelli di ossitocina nei NHEK

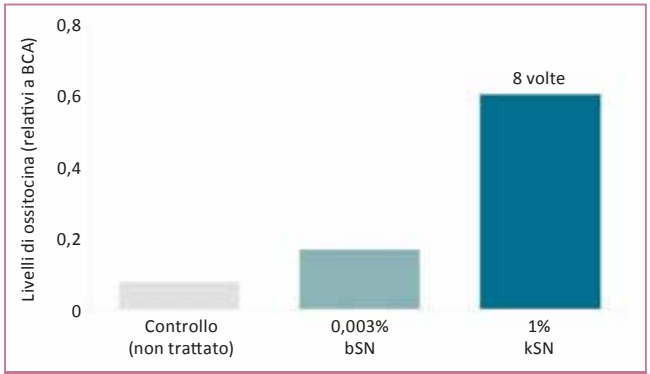


Figura 4 - Livelli di ossitocina nei neuroni sensoriali

Studi *in vivo*

Effetto well-ageing

Il primo test *in vivo* è stato eseguito su un *panel* di 40 volontari (46-64 anni di età) *vs* placebo, con due applicazioni giornaliere per 28 giorni, prendendo in esame le rughe d'espressione emozionale.

L'effetto antirughe dell'attivo è stato valutato su un sottogruppo di 30 volontari tramite un sofisticato sistema di digitalizzazione in 3D basato sulla proiezione della luce strutturata in grado di prevenire gli effetti del movimento e consentire immagini ad altissima risoluzione. Sono state valutate l'area e la lunghezza delle rughe emozionali dopo 28 giorni di trattamento (***Fig.5***).

L'area e la lunghezza delle rughe è risultata ridotta, rispettivamente del 44 e 28%, nelle rughe di "marionetta", ovvero le pieghe tra l'angolo della bocca e la guancia, e del 27 e 32% nelle linee tra le sopracciglia al centro della fronte, tipiche delle espressioni corrucciate.

Idratazione cutanea

L'applicazione di una crema contenente l'1% di attivo ha incrementato i livelli di idratazione dell'8% nei 40 volontari rispetto al valore riscontrato all'inizio dello studio e di 1,7 volte superiore dopo 28 giorni rispetto al placebo.

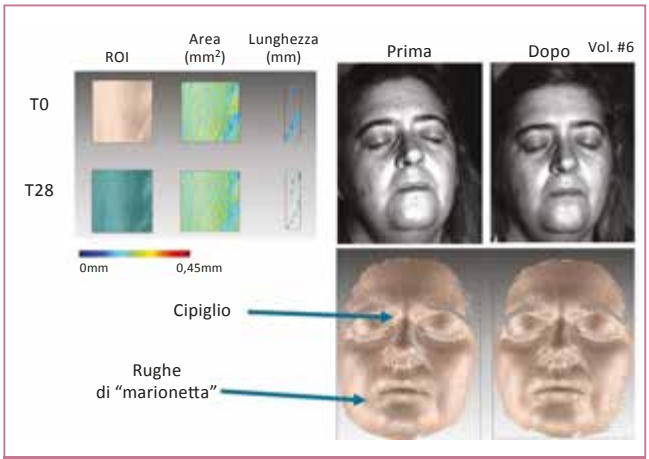


Figura 5 - Valutazione clinica delle rughe

Luminosità cutanea

Una crema contenente il 2% di attivo è stata applicata a un gruppo di 30 volontari, riscontrando un incremento nella luminosità cutanea di 1,2 volte superiore rispetto all'area trattata con placebo dopo un trattamento della durata di 28 giorni.

Modulazione emozionale

Una crema con il 2% di attivo è stata applicata a un gruppo di 30 volontari (46 - 69 anni di età) in uno studio in doppio cieco *vs* placebo con 2 applicazioni giornaliere. L'attività cerebrale dei volontari è stata analizzata tramite immagini di Risonanza Magnetica funzionale (fMRI), una sofisticata tecnica che misura i cambiamenti nell'attività cerebrale associati con le variazioni nel flusso sanguigno e con l'attivazione neuronale di una specifica area.

Sono state analizzate 132 regioni del cervello in un gruppo di 20 volontari per valutare le connessioni cerebrali dopo aver applicato una lozione contenente il 2% di attivo, al fine di capire se esso fosse in grado di attivare le differenti aree del piacere nel cervello dei partecipanti.

Lo studio è stato condotto in collaborazione tra un'azienda specializzata in immagini quantitative di *biomarker* e l'ospedale de la Fe di Valencia in Spagna dopo l'approvazione del comitato etico.

Tramite calcoli di matrici sono stati elaborati modelli cerebrali in 3D e, dall'esame delle aree rosse e blu nelle regioni cerebrali, indicanti rispettivamente una forte e una scarsa attivazione, è stato possibile osservare quali aree del cervello erano state attivate e connesse (***Fig.6***).

L'attivo ha dimostrato la capacità di aumentare l'attivazione delle aree cerebrali del piacere rispetto al placebo dopo 15 minuti dall'applicazione e dopo 28 giorni di trattamento (***Fig.7***).

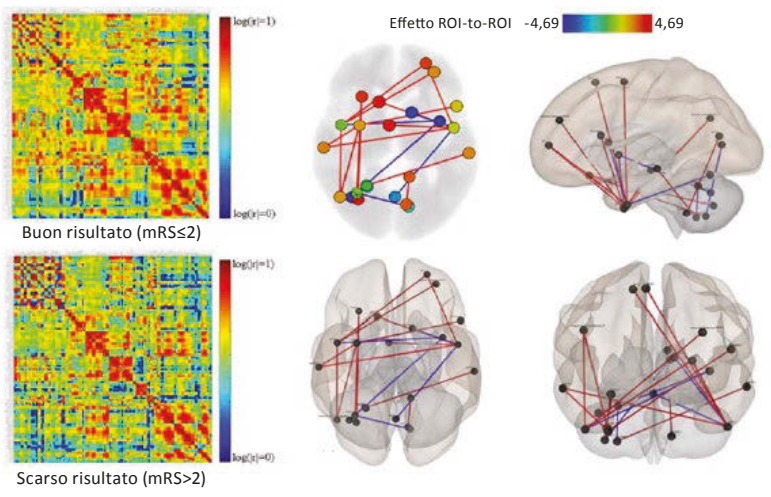


Figura 6 - Modello cerebrale in 3D e matrici del coefficiente di correlazione

Kannabia Sense^{PLF}, rispetto al placebo, è stato in grado di generare una maggiore attivazione e connessione delle aree cerebrali associate con il senso del tatto e i processi affettivi (**8**), le regioni maggiormente coinvolte nella risposta all'ossitocina.

Le medesime regioni cerebrali sono state attivate e connesse sia nell'immediato sia a lungo termine.

Modulazione dello stato dell'umore

Sono state analizzate le emozioni generate in 30 volontari dopo aver applicato una crema contenente il 2% di attivo, evincendo un incremento fino al 29% nelle emozioni positive. Anche nel test di autovalutazione i volontari hanno dichiarato di sentirsi più rilassati, fiduciosi e felici (***Fig.8***). Come si può evincere dalle immagini e dai grafici della *Figura 8*, il miglioramento riguarda sia l'aspetto, quindi le rughe emozionali dove il viso appare più disteso, sia le emozioni descritte nei grafici: felicità, positività, ecc.

Kannabia Sense^{PLF}, principio attivo ottenuto dalle cellule staminali di *Cannabis*, è un trattamento prebiotico innovativo che stimola la sintesi di ossitocina e attiva i centri cerebrali deputati alle sensazioni di benessere.

Prefigurando un'evoluzione nel campo dei neurocosmetici, l'attivo offre un profilo di efficacia comparabile a quanto generato dalle sensazioni tattili o da un massaggio, in grado di tradurre i benefici emozionali in un aspetto più sereno e in una pelle più sana e luminosa.

Sicurezza

Kannabia Sense^{PLF} è risultato non irritante, ipollargenico e idoneo per la cute sensibile (patch test, HRIPT, citotossicità su epidermide umana ricostruita); non irritante per gli occhi (irritazione oculare su epitelio corneale ricostruito) e non mutagenico (Ames test). Pertanto, il prodotto è da ritenersi sicuro nelle condizioni di utilizzo consigliate, sulla base dei dati disponibili e valutati.

Modalità d'uso

Il prodotto è disperdibile in acqua, oli e soluzioni alcoliche fino al 20% in etanolo. È idoneo per formulazioni nel *range* di pH 2-8, con un dosaggio suggerito compreso tra lo 0,5 e il 3%, e per diverse applicazioni nel settore cosmetico, quali tratta-

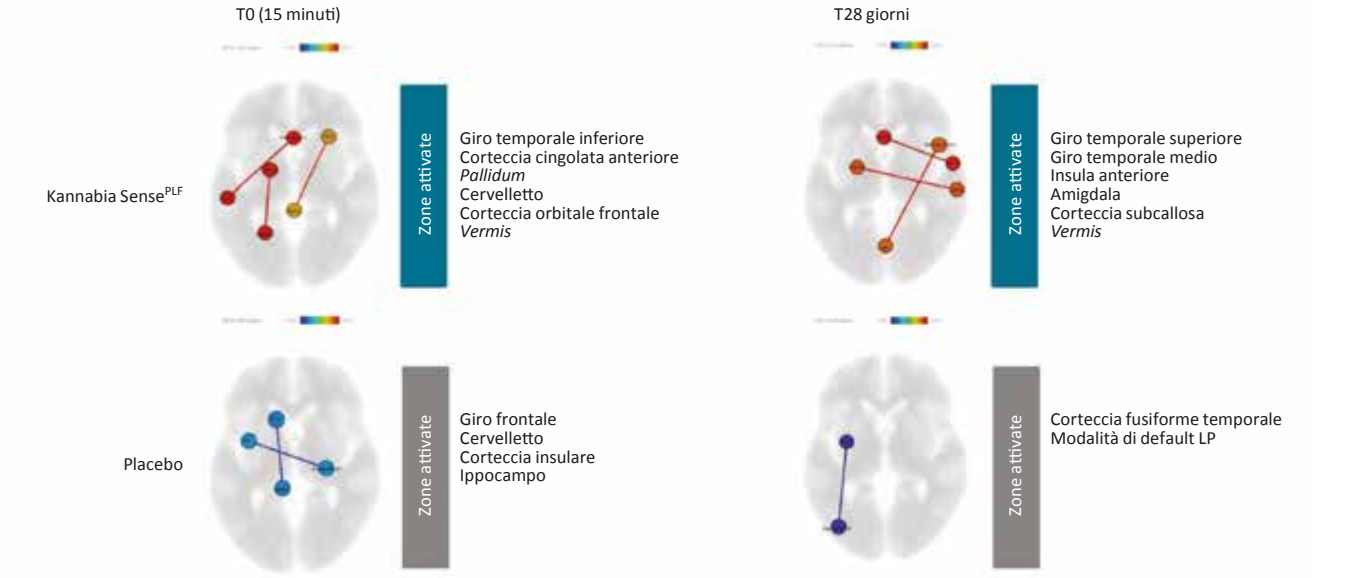


Figura 7 - Valutazione clinica dell'attivazione cerebrale tramite fMRI

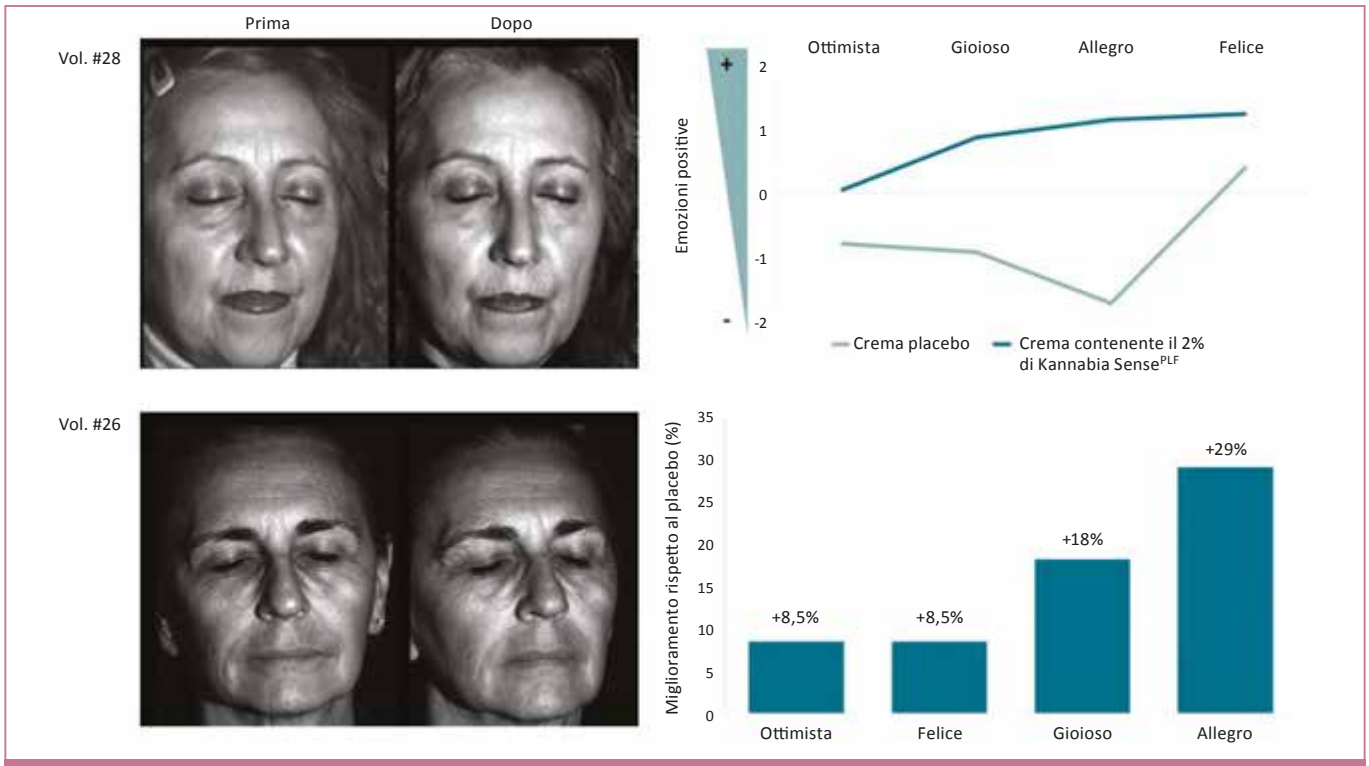


Figura 8 - Valutazione clinica delle emozioni positive

menti delicati del viso, creme rigeneranti da notte e lozioni da massaggio per uomo e donna.

Bibliografia

1. Dutray S, Misery L (2010) Psychosomatics and Psychiatry. Pruritus 217-221
2. Denda M (2015) Epidermis as the "Third Brain"? Dermatologica sinica 33(2):70-73
3. Bocheva G, Slominski RM, Slominski AT (2019) Neuroendocrine Aspects of Skin Aging. Int J Mol Sci 20(11):2798
4. Slominski AT, Zmijewski MA, Skobowiat C *et al* (2012) Sensing the environment: regulation of local and global homeostasis by the skin's neuroendocrine system. Adv Anat Embryol Cell Biol 212:v, vii, 1-115
5. Nordlind K, Azmitia EC, Slominski A (2008) The skin as a mirror of the soul: exploring the possible roles of serotonin. Exp Dermatol 17(4):301-311
6. Slominski AT, Manna PR, Tuckey RC (2015) On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. Steroids 103:72-88
7. Prescott SL, Larcombe D-L, Logan AC *et al* (2017) The skin microbiome: impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity and systemic immune programming. World Allergy Organ J 10(1):29
8. McCabe C, Rolls ET, Bildrbeck A *et al* (2008) Cognitive influences on the affective representation of touch and the sight of touch in the human brain. Scan Cogn Affect Neurosci 3(2):97-108

Per informazioni

Anna Maria Motta

annamaria.motta@variati .it • www.variati.it

Variati *in a nutshell*

Fondata nel 1926, Variati si propone come un partner in grado di soddisfare in maniera rapida e precisa ogni richiesta con creatività, competenza e flessibilità; caratteristiche che rendono la società un punto di riferimento nel mondo cosmetico e nutraceutico. Variati è ad oggi riconosciuta come leader di settore nel mercato italiano delle materie prime cosmetiche, grazie alla vasta offerta di ingredienti funzionali e principi attivi delle più importanti case internazionali.

Vytrus Biotech *in a nutshell*

Vytrus Biotech è un'azienda specializzata nello sviluppo, produzione e commercializzazione di ingredienti attivi di elevato valore aggiunto basati sulla tecnologia della coltura di cellule staminali vegetali per l'industria cosmetica e dermocosmetica. Posizionarsi come un pioniere nell'uso di questa tecnologia per scopi di business conferisce a Vytrus Biotech una solida base sulla quale costruire vantaggi competitivi e sostenibili. Attraverso questa tecnologia è possibile ottenere prodotti naturali brevettati ed efficaci. Vytrus ha un team di più di 20 dipendenti nel suo stabilimento a Terrassa (Barcellona, Spagna) ed è presente in Europa, USA, LATAM e Asia attraverso la sua rete internazionale di distributori specializzati.