

LEXICON

Volume XXI

VEVY EUROPE

Nr 1 March 2006

Keratin and keratinocytes Cheratina e cheratinociti

What is epidermis?

It is now right to ask ourselves what the epidermis is, what new ideas about it we have acquired and why the old schemes must be basically modified.



*****???

By epidermis, we mean the section embodied between the basal membrane (which separates it from the dermis) and the external surface, i.e. the stratum corneum. This membrane, which is at the base of all epithelia, is synthesized in its upper half by the overlying epitheliocytes, while its lower half is produced by elements in the underlying connective tissue, i.e. the dermis.

Immediately above the basal membrane we find the germinative cells, characterized by intense mitotic activity, since the elements afterwards detected in the overlying layers are reproduced by endogenous division of the mother cell which remains attached to the basal membrane and maintains its germinative capacity.

The basal cell by mitosis forms a new epithelial element which begins to migrate towards the surface by means of a process of maturation characterized by active and varied protein syntheses. The most important, and now made quite clear, is the synthesis of "light keratin", a cytoplasmic protein filament sole and typical of all epithelial or epithelium-derived cells.

Keratin is the IF (Intermediate Filaments) type which identifies all epithelia, whether keratinized or not; its synthesis and that of filaggrin can indeed take place before the changes, which lead to the keratinization of an epithelium, occur.

La cheratina rappresenta l'IF (Intermediate Filaments) che identifica tutti gli epiteli, cheratinizzati e non; la sua sintesi e quella della filaggrina si possono manifestare infatti prima dei mutamenti che esitano nella cheratinizzazione di un epitelio.

International information on dermo-pharmaceutics cosmetics and toiletries

Publisher: VEVY EUROPE, via Semeria 16^A, 16131 Genova, Italy. **Managing Editor:** Giorgio Rialdi. **Deputy Editor:** Raffaele Rialdi. **Editorial and Advisory Boards:** Skin Applied Sciences Associates (SASA); **Copyright** © 1984-2006 by Vevy Europe Sp.A. All rights reserved. Texts are original and registered; no part may be reproduced in any manner or by any



means without written permission from the publisher. **Mailing:** registered for delivery by post, free of charge to branch specialists. **Circulation:** 12'900 copies. **Document Type:** Trade/Scholarly Publication. Printed in Italy. Publication legally protected by the Literary, Artistic and Scientific bureau of the Italian Presidential Council of Ministers.



Associato all'Unione Stampa Periodica Italiana

Printed by Tormena Editore 1948 SpA — Genova, Italy

➤ Che cos'è l'epidermide?

Per epidermide intendiamo lo strato che va dalla membrana basale (che la divide dal derma) alla superficie esterna, ovvero al cosiddetto strato corneo. Tale membrana, che caratterizza la base di tutti gli epiteli, viene sintetizzata nella metà superiore dagli epitelioцитi sovrastanti, mentre la metà inferiore è prodotta dagli elementi del connettivo sottostante, ossia dal derma. Immediatamente al di sopra di essa ritroviamo le cellule germinative, caratterizzate da un'intensa attività mitotica, poiché gli elementi che a mano a mano troviamo negli strati sovrastanti rappresentano l'esito della suddivisione della cellula "madre" che resta aderente alla membrana basale e mantiene le sue capacità germinative. Al momento della mitosi infatti la cellula basale (germinativa) si suddivide ed il nuovo elemento epiteliale inizia la sua migrazione verso la superficie attraverso un processo di maturazione caratterizzato da attive e diversificate sintesi proteiche.

Di queste la più significativa è la produzione di "cheratina leggera", filamento proteico citoplasmatico, tipico ed esclusivo di tutte le cellule epiteliali o di tale origine.

An adequate availability of HRP (Histionine Rich Protein) forms the biochemical basis for complete aggregation of the fibrous keratin filaments in the amorphous keratin matrix. All things considered, it would lead to the formation of a highly efficient corneous barrier.

Una buona disponibilità di HRP (Histionine Rich Protein) costituisce la base biochimica per una completa aggregazione dei filamenti di cheratina fibrosa nella matrice di cheratina amorfa; in ultima analisi porterebbe alla formazione di una barriera cornea altamente efficiente.

Keratinocytic functions

In this context, the keratinocytic functions of the Malpighian layer can be synthesized as follows:

- basal and prickle cells: these provide for synthesis and assembly of the various, relatively low sulphur fibrous keratins;
- granular cell: producing the amorphous keratin matrix with a high sulphur content in which profilaggrin provides for aggregation of the fibrous keratin filaments into orderly macrofibrils. The granular cell also produces the proteins for induration and thickening of the corneous cell membrane;



Edu Derm

- corneous cell; in the initial corneification process, the granular cell takes on the appearance of a transition cell, losing its nucleus as well as its cytoplasmic organules and lipid Odland corpuscles. This material is discharged from the cell and will partly form the intercellular cementing lipid mass, while partly degrading so as to form the NMF.

At the same time, profilaggrin is dephosphorylated, thus providing for uniform aggregation of the keratinic matrix and fibres, then to degrade, leaving the cell to partake in the formation of epicutaneous NMF.

In the next cornification phase of the epithelial cell, the membrane proteins are deposited (involucrin, keratolinin, vinculin, etc.) causing inspissation (of non keratinic nature, but much more resisting than the keratin around which it is wrapped). Obviously, each cellular layer of the epidermis has a well defined, reciprocally dependent biosynthesis.



Felix Vallotton (1865—1925).

Light keratin

Now we may explain why we are dealing with light keratin (previously named cytoke-*ra*-tin). Usually this protein (MW from 46,000 to 58,000 daltons) is found only in the basal elements, most likely as a cytoskeleton, and is closely linked to mitotic phenomena. During the maturation from the epidermal basal layers to the surface ones, the keratinic proteins polymerize and become heavy keratins (in the most external layers their MW ranges from 63,000 to 67,000 daltons). Nevertheless the light form remains within the cell as a product of the previous synthesis.

La cheratina leggera

Spieghiamo ora perché si è parlato di cheratina leggera (la citocheratina di ieri). Si tratta di una proteina normalmente presente solo negli elementi basali, con probabile funzione di citoscheletro e strettamente connessa ai fenomeni mitotici ed il cui peso molecolare può variare dai 46000 ai 58000 dalton. Durante la maturazione dagli strati basali a quelli superficiali dell'epidermide, le proteine cheratiniche si polimerizzano diventando cheratine pesanti (negli strati più esterni il loro peso molecolare varia dai 63000 ai 67000 dalton). Peraltro la forma leggera resta nella cellula come prodotto della precedente sintesi.

Funzioni cheratinocitiche

Le funzioni dei cheratinociti dello strato malpighiano possono essere così sintetizzate:

- cellule basali e spinose: provvedono alla sintesi ed all'assieme delle varie cheratine fibrose, relativamente scarse di solfo;
- cellula granulosa: produce la matrice di cheratina amorfa ad alto contenuto di solfo entro cui la profilaggrina provvede ad aggregare in macrofibrille ordinate i filamenti di cheratina fibrosa. Produce altresì le proteine destinate ad indurire ed ispessire la membrana della cellula cornea;
- cellula cornea: nella fase iniziale del processo di corneificazione, la cellula granulosa assume l'aspetto di una cellula di transizione, perdendo sia il nucleo, sia gli organuli citoplasmatici sia i corpi lipidici di Odland. Questo materiale fuoriesce dalla cellula ed in parte va a costituire la massa lipidica cementante intercellulare, in parte si degrada costituendo una quota dell'NMF.

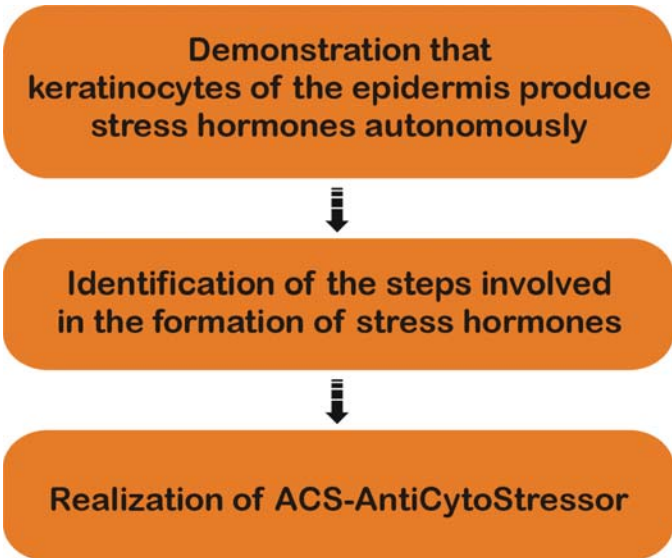
Parallelamente la profilaggrina si defosforila, provvede ad aggregare in modo uniforme fibre e matrice cheratinica, per poi degradarsi, lasciando la cellula a partecipare alla formazione dell'NMF epicutaneo.

Nella fase successiva, della corneificazione della cellula epiteliale, avviene il deposito delle proteine di membrana (involucrina, cheratolinina, vinculina, etc.) con conseguente suo ispessimento (non cheratinica, ma assai più resistente della cheratina da essa avvolta).

È evidente che ogni strato cellulare dell'epidermide svolge ben precise biosintesi, reciprocamente dipendenti.

ACS-AntiCytoStressor®

Research carried out at our laboratories was led to the finding of a major scientific datum which might influence future formulations engineered for the skin. It has been proven that the keratinocytes of the epidermis can autonomously produce stress hormones. More precisely, we ascertained that the epidermis reacts to stress-generating stimuli by locally producing catecholamines (noradrenaline, adrenaline and dopamine). Cutaneous stress may therefore also be caused by local agents (idiopathic stress) and not only as the result of the individual's general stress (skin of a stressed person). After identifying the formation phases of stress-related hormones, we formulated a substance which can prevent their formation in a particular phase. We obtained this substance from molecules belonging to the vegetable kingdom by peptide-based synthesis. This substance has been marked by the abbreviation "ACS" which corresponds to the registered trademark Anti-CytoStressor®. Its action promotes an overall bio regulation, which follows and respects the physiologic mechanisms of the skin, thus preventing the alterations triggered by stress-related hormones, and therefore becoming resolute as a reconstitutive/repairative and protective/preventive agent in both local treatment systems.



and therefore becoming resolute as a reconstitutive/repairative and protective/preventive agent in both local treatment systems.

ACS-AntiCytoStressor®

Una ricerca effettuata nei nostri laboratori ha evidenziato un dato scientifico di primaria importanza, in grado di influenzare il futuro delle formulazioni destinate alla cute. È stato dimostrato che i cheratinociti dell'epidermide sono in grado di produrre autonomamente gli ormoni dello stress. Più esattamente, è stato accertato che l'epidermide reagisce agli stimoli stressogeni producendo in loco le catecolamine (noradrenalina, adrenalina e dopamina). Lo stress cutaneo può essere provocato quindi anche da cause localizzate (stress idiopatico) e non solo come conseguenza di uno stress generale del soggetto (cute di un soggetto in stato di stress). Dopo aver identificato le tappe della formazione degli stress-ormoni, abbiamo progettato una sostanza capace di inibirne la formazione in uno specifico passaggio, realizzandola per sintesi peptidica, partendo da molecole appartenenti al regno vegetale. Questa sostanza è stata contraddistinta con la sigla ACS, che corrisponde al marchio registrato Anti-CytoStressor®. Il suo intervento promuove una bioregolazione complessiva



che segue e rispetta i meccanismi fisiologici cutanei, ostacolando così le alterazioni scatenate dagli stress-ormoni e divenendo pertanto risolutivo nei due sistemi di trattamento locale: ricostitutivo/riparativo e protettivo/preventivo.

che segue e rispetta i meccanismi fisiologici cutanei, ostacolando così le alterazioni scatenate dagli stress-ormoni e divenendo pertanto risolutivo nei due sistemi di trattamento locale: ricostitutivo/riparativo e protettivo/preventivo.