

## POLIDATINA E DERMATITE ATOPICA DELL'ADULTO: STUDIO CLINICO

### Riassunto

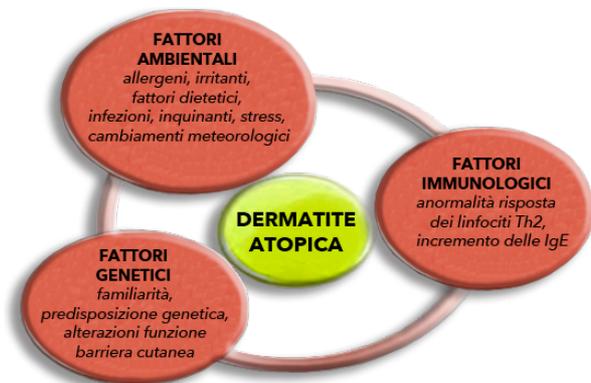
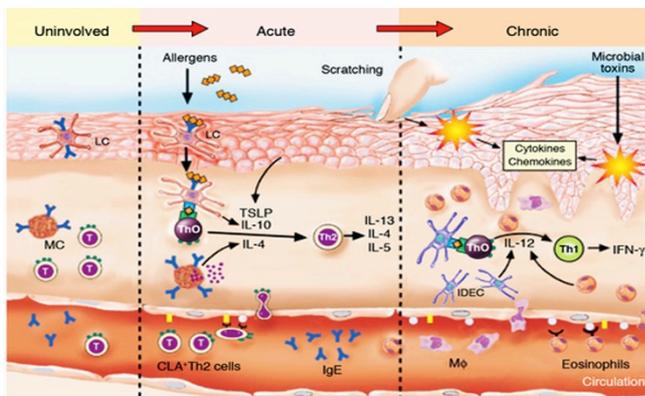
Questo nostro studio clinico riporta i risultati di una sperimentazione effettuata su 40 pazienti adulti affetti da dermatite atopica del volto, la maggior parte dei quali anche con lesioni a carico del tronco e degli arti.

A 20 di essi (con età media di  $28,80 \pm 1,52$  anni – range  $18 \div 40$ ; 12 maschi e 8 femmine) abbiamo prescritto un topico in crema e un detergente a base di polidatina, mentre ad altri 20 (con età media di  $28,55 \pm 1,41$  anni – range  $18 \div 38$ ; 12 maschi e 8 femmine) abbiamo aggiunto un integratore a base di polidatina in compresse da 40 mg.

Abbiamo voluto in tal modo valutare l'efficacia della polidatina sia per uso solo topico sia in abbinamento con la terapia sistemica, per avere un dato preliminare di efficacia di una certa validità scientifica.

### La dermatite atopica

La dermatite atopica è una dermatosi che solitamente insorge nei primi mesi di vita in soggetti abitualmente con atopia familiare. È spesso localizzata nei più svariati organi con manifestazioni cliniche come asma, rinite allergica, allergie alimentari, orticaria, ipersensibilità ai più svariati stimoli (punture d'insetti, contatto con meduse, assunzione di farmaci o alimenti vari, insorgenza d'infezione da herpes virus o infezioni di tipo batterico o micotico), configurando condizioni che possono determinare situazioni generali di estrema gravità (fino allo shock anafilattico con edema della glottide e alla meningoencefalite erpetica).



Nella patogenesi della dermatite atopica sono coinvolti **fattori genetici**, come la familiarità, la predisposizione genetica, le alterazioni della funzione barriera della cute, **fattori immunologici**, come anomalità della risposta dei linfociti Th2 (la risposta Th2 è orientata in senso anticorpale ed è tipica delle malattie allergiche). È sostenuta dall'IL-4 che attiva i linfociti b e la produzione di IgE, dall'IL-5, che recluta eosinofili in presenza di parassiti, dall'interleuchina-3 e dall'IL-10 (che è una citochina antinfiammatoria che blocca IL-3, IL-5, IL-12, la produzione di IFN- $\gamma$  e la risposta Th1, ma è pro-infiammatoria nei confronti dei processi allergici) e dall'incremento delle IgE.

### Clinica

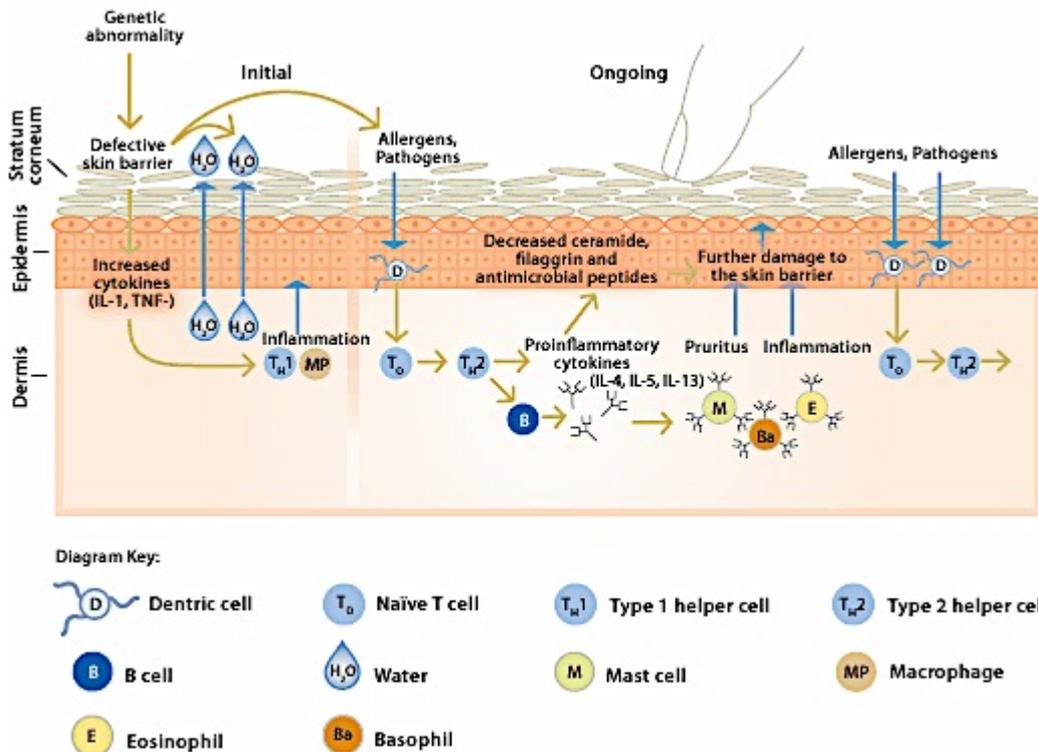
La dermatite atopica ha alcune localizzazioni preferenziali, il viso, specie la regione peri-orbitaria e periorale, il collo, le orecchie e, in genere, le pieghe e le regioni flessorie.



Nelle sue fasi iniziali, la dermatosi presenta lesioni molto essudanti, simili a quelle dell'eczema acuto, mentre, col passare del tempo, la cute è ispessita e assume un aspetto lichenificato con frequente ipercheratosi.



Il sintomo tipico della patologia è il prurito, che è solitamente di entità medio-forte, spesso insopportabile, con presenza di lesioni da grattamento di grado variabile.



La dermatosi abitualmente regredisce intorno ai 5 – 6 anni di età, mentre frequentemente persistono o insorgono i sintomi a carico dell'apparato respiratorio e, a volte, quelli a carico dell'apparato digerente.

Nelle forme che persistono oltre l'età infantile o in quelle che insorgono nell'adulto, le manifestazioni sono più frequentemente secche, estremamente pruriginose, con cute ispessita, lichenificata.



Sono frequenti le superinfezioni da stafilococco e le dermatiti allergiche da contatto (D.A.C.).

### **Polidatina**

Gli stilbeni vegetali sono della famiglia delle fitoalexine, capaci di interagire con le strutture biologiche attivando processi di riparazione e meccanismi difensivi.

La polidatina è il glucoside del resveratrolo, di cui è nota la potente azione antiradicali liberi <sup>[3]</sup>.

Rispetto a esso, la polidatina ha molti vantaggi:

- Maggiore resistenza all'ossidazione enzimatica
- Penetra nella cellula tramite i trasportatori di glucosio
- Per la sua idrosolubilità, viene assorbita totalmente

Ne consegue una biodisponibilità della polidatina 4 – 5 volte superiore a quella del resveratrolo, con una totale assenza degli effetti collaterali a livello intestinale (diarrea) determinati da elevati quantitativi di resveratrolo <sup>[1, 3, 13, 17]</sup>.

Una quota di polidatina, una volta all'interno della cellula si trasforma in resveratrolo per la presenza di glicosidasi, con diffusione nei vari organi e apparati <sup>[7]</sup>.

La polidatina per la sua attività antiradicali liberi inibisce la perossidazione lipidica che porta alla distruzione dei lipidi di membrana e determina la formazione di LDL modificate (fondamentali nella genesi degli ateromi), riducendo l'indice aterogenico, quindi con un'azione cardioprotettiva <sup>[4]</sup>.

Importante è anche l'attività antinfiammatoria tramite la modulazione della produzione di acido nitrico e di citochine, sia regolatorie sia pro-infiammatorie <sup>[2, 12, 18, 19]</sup>.

La polidatina è inoltre capace di aumentare le beta-defensine, che normalizzano il processo infiammatorio e aumentano le difese immunitarie della cute <sup>[5, 8, 10, 11, 14, 15, 16]</sup>.

Infine l'azione antimutagena e antitumorale, che si svolge attraverso meccanismi molecolari che coinvolgono componenti del ciclo cellulare, sia molecole che regolano l'apoptosi, sia molecole che regolano l'angiogenesi e la progressione delle metastasi <sup>[6, 9]</sup>.

### **Materiali e metodi**

Sulla base di quanto è emerso dagli studi dei ricercatori, si è testata l'efficacia di un trattamento con polidatina <sup>(1)</sup> di un campione, sia pur limitato, di soggetti affetti da dermatite atopica dell'adulto.

I 40 pazienti di età variabile fra i 18 e i 40 anni, 24 maschi e 16 femmine, sono stati suddivisi in due gruppi di pari composizione:

---

<sup>(1)</sup> POLIDAL, prodotto da GHIMAS S.p.A. su licenza GLURES S.r.l. – spin off accademico dell'Università Ca' Foscari di Venezia, è il risultato di ricerca italiana anche con contributo MIUR (ai sensi del D. Legs n°297/1999) con licenza brevettuale MISE 0001388133

- Il **gruppo A** ha utilizzato soltanto una crema a base di polidatina all'1,5%, in una particolare formulazione adatta a soggetti che non tollerano sostanze allergeniche e iper-reattivi quali gli atopici, accompagnata da un detergente contenente la molecola alla concentrazione dello 0,2%.
- Il **gruppo B** ha utilizzato i medesimi topici insieme a una preparazione di polidatina in compresse da 40 mg (tre al giorno per due mesi e 1 al giorno per quattro mesi).

Nella prima visita è stato valutato, insieme con un'approfondita anamnesi, il quadro clinico soggettivo e oggettivo della dermatite atopica, con particolare riferimento a prurito, rossore, xerosi, lichenificazione cutanea e lesioni eczematose.

Sono stati valutati i sintomi con una scala di valutazione semi-quantitativa (0 – assente; 1 – presente di grado medio; 2 – presente di grado elevato).

Valutazione di efficacia del trattamento sia da parte del paziente sia del medico (0 – totalmente inefficace, fino a 10 – eccellente efficacia).

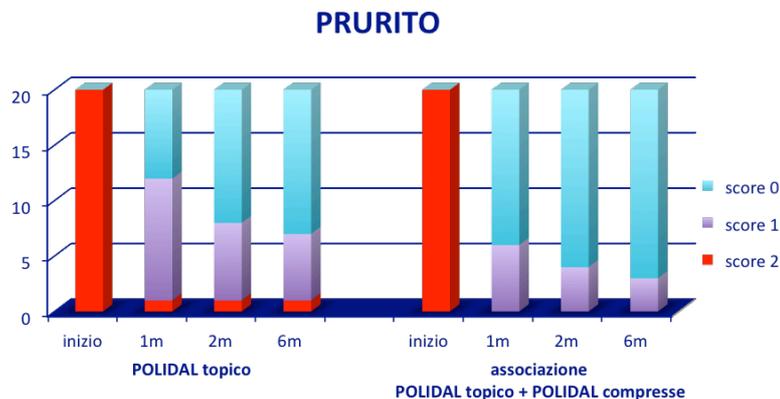
Sono stati inoltre prescritti alcuni esami di laboratorio, da ripetere prima di ogni visita successiva e alla fine del trattamento:

- Glicemia
- Azotemia
- Creatininemia
- Emocromo con formula leucocitaria
- Colesterolo totale e HDL
- Trigliceridi
- Fibrinogenemia

Dopo un mese, due mesi e sei mesi i pazienti sono stati rivisti, valutato il quadro clinico, esaminati i parametri di laboratorio, e consegnati i prodotti a base di polidatina oggetto dello studio.

### Valutazione dei risultati

I pazienti nel corso dello studio hanno mostrato una riduzione delle lesioni e di sintomi soggettivi di grado variabile, in particolare:

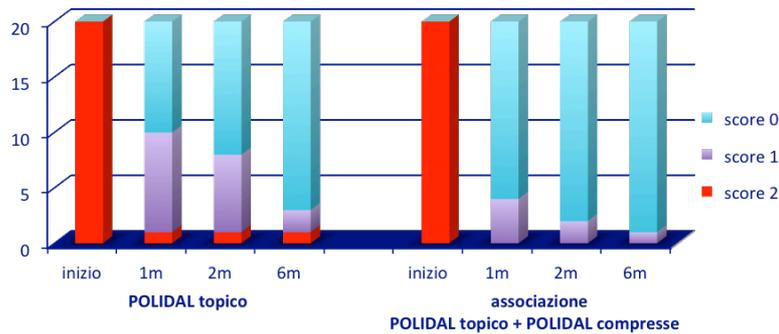


Nel gruppo dei pazienti che hanno utilizzato il solo prodotto topico, il prurito è andato scemando già dopo i primi dieci giorni di trattamento. Solamente un paziente ha continuato a lamentare un fastidioso prurito per tutti i sei mesi, pur non interrompendo lo studio (possibile intolleranza ai co-formulanti della crema, non alla polidatina).

L'efficacia della terapia combinata topica e generale con polidatina è dimostrata dalla brusca riduzione del prurito nel gruppo B, il più temibile sintomo soggettivo della dermatite atopica, che origina o peggiora le lesioni cliniche tipiche della dermatosi.

Il confronto statistico tra i due gruppi indica una significativa differenza al 1° mese ( $P < 0,05$ ).

### ERITEMA

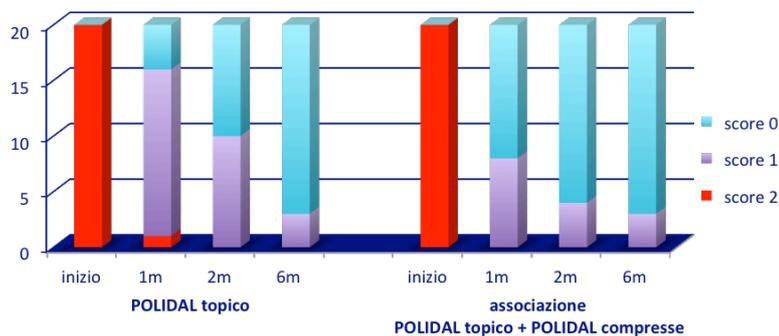


Anche l'eritema è diminuito in tutti i pazienti trattati topicamente con POLIDAL crema e detergente, salvo in quello già segnalato nel precedente parametro di valutazione.

A conferma di quanto abbiamo riferito per il precedente parametro, nel gruppo di pazienti che hanno utilizzato la terapia combinata, l'eritema è diminuito rapidamente in modo estremamente rilevante.

Il confronto statistico tra i due modelli terapeutici (POLIDAL topico e associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse) indica una rilevante differenza al 1° e al 2° mese ( $P < 0,05$ ).

### XEROSI CUTANEA

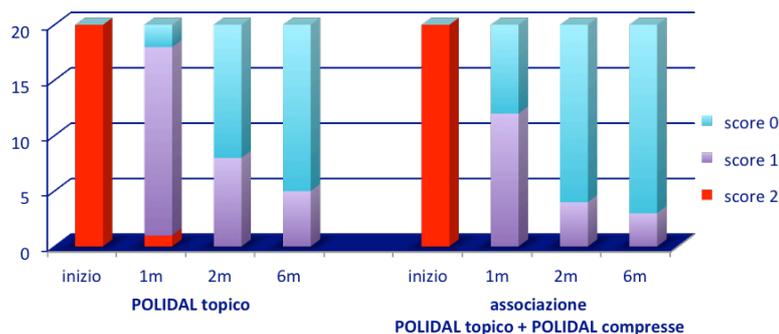


La secchezza della cute è andata più o meno rapidamente riducendosi, fin quasi a scomparire praticamente in tutti i pazienti che hanno usato il solo prodotto topico.

Nel gruppo B la xerosi cutanea cute ha subito una drastica riduzione d'intensità, portandosi a livelli pressoché normali.

Il confronto statistico tra i due gruppi (POLIDAL topico e associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse) indica significative differenze al 1° mese ( $P < 0,01$ ) e al 2° mese ( $P < 0,05$ ).

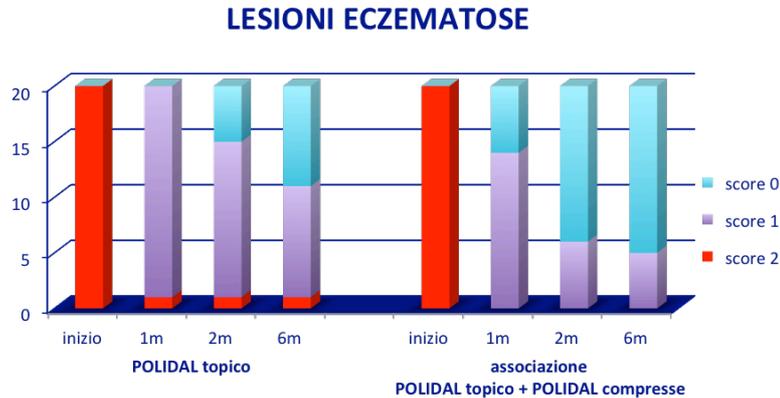
### LICHENIFICAZIONE CUTANEA



In tutti i pazienti del gruppo A, la texture della cute è andata migliorando, apparendo molto meno ispessita e lichenificata.

In conseguenza dell'efficacia della terapia sui parametri precedenti, anche l'ispessimento della cute è andato ridimensionandosi nel gruppo dei casi trattato con l'associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse.

Il confronto statistico tra i due modelli terapeutici (POLIDAL topico e associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse) indica una significativa diversità al 1° mese ( $P < 0,05$ ).



Le lesioni eczematose tipiche della dermatite atopica del volto nei pazienti che hanno utilizzato il solo prodotto topico sono in genere migliorate, e in due casi quasi scomparse presumibilmente perché di entità più modesta. Nessuna evidente variazione nel paziente non responder di cui abbiamo parlato in precedenza.

È molto diminuita anche l'entità delle lesioni eczematose della dermatite atopica nel gruppo B.

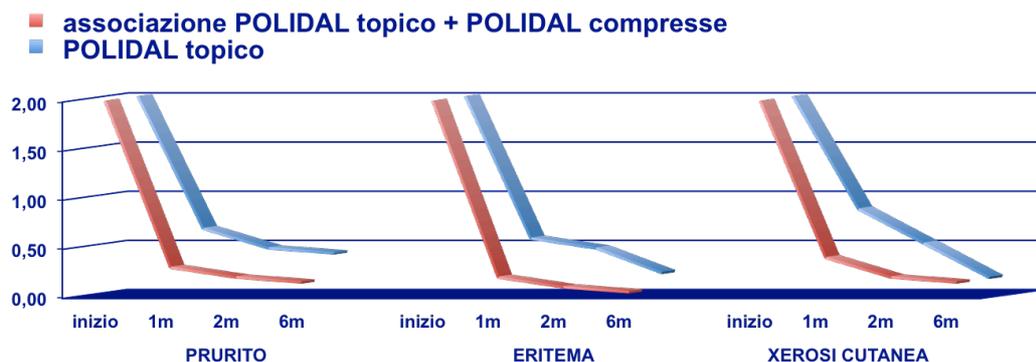
Il confronto statistico tra i due gruppi (POLIDAL topico e associazione POLIDAL topico + POLIDAL compresse) indica rilevanti differenze sia al 1° e al 2° mese ( $P < 0,01$ ) sia al 6° mese ( $P < 0,05$ ).

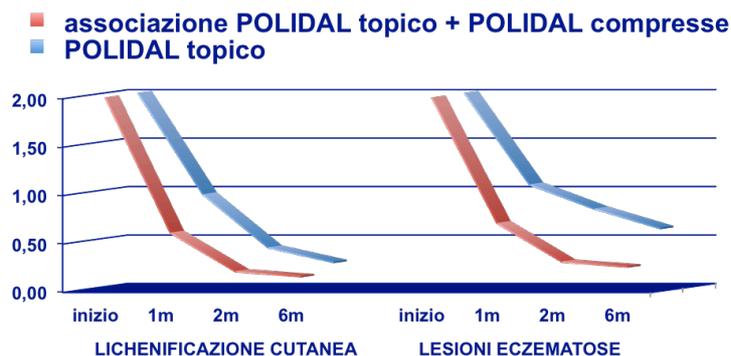
### Valutazione globale

Gli sperimentatori e i pazienti del gruppo POLIDAL topico hanno espresso di comune accordo un giudizio di efficacia pari a 7/8, nella convinzione che la polidatina per uso topico sia efficace nel trattamento della dermatite atopica del volto nell'adulto, ma che sia necessaria, per ottimizzare e prolungare nel tempo il risultato ottenuto, un'integrazione con la stessa molecola per via sistemica.

Gli sperimentatori hanno espresso un giudizio globale sulla terapia combinata topica e generale con polidatina pari a 9, in quanto convinti dell'efficacia dell'abbinamento fra le due vie di somministrazione.

I pazienti del gruppo B sottoposti al trattamento combinato POLIDAL topico + POLIDAL compresse hanno condiviso il giudizio, attribuendo anch'essi un 9 alla terapia cui sono stati sottoposti.





### **Nota importante**

Tutti i pazienti sottoposti a trattamento con polidatina non hanno mostrato alcuna alterazione dei parametri di laboratorio con cui sono stati monitorati periodicamente durante il periodo dello studio clinico.

### **Considerazioni conclusive**

I cheratinociti non sono solo i sensori primari di condizioni di stress, ma anche i principali attori della risposta estremamente complessa che nella pelle porta al reclutamento orchestrato e all'attivazione delle cellule immunitarie, dei fibroblasti e delle cellule vascolari, che sono coinvolti nella risposta infiammatoria e nella guarigione della ferita. Il recettore del fattore di crescita dell'epidermide (EGFR) situato sulla membrana cellulare dei cheratinociti è un regolatore chiave di numerosi processi essenziali alla base dello sviluppo della pelle, della sua omeostasi e della sua riparazione.

Il sistema EGFR è costituito da un gruppo di recettori di membrana associati alla tirosin-chinasi sia extracellulare sia citoplasmatica con intrinseca attività immunostimolante e pro-infiammatoria.

Il sistema EGFR è espresso attraverso tutti gli strati di epidermide umana con la maggiore presenza nello strato basale di cheratinociti epidermici.

La polidatina è in grado di normalizzare il sistema EGFR nei cheratinociti umani <sup>[14]</sup>. L'azione citoprotettiva della polidatina sui cheratinociti stressati è documentata *in vitro* non solo dalla riduzione della risposta infiammatoria, ma soprattutto dalla produzione da parte degli stessi cheratinociti di  $\beta$ -defensine, proteine attive contro batteri, funghi e virus <sup>[16]</sup>. Lo studio dimostra che le defensine continuano a essere prodotte dai cheratinociti stressati se trattati con polidatina, mentre sotto stress normalmente i cheratinociti non sono più in grado di produrre defensine.

Il nostro studio conferma clinicamente, quindi, quanto già documentato *in vitro* sulle azioni della polidatina.

Sulla base di questo studio preliminare, nonostante il limitato numero di pazienti reclutati, è possibile affermare che l'applicazione di una crema a base polidatina si è dimostrata efficace nei segni della dermatite atopica e che la doppia somministrazione, topica e sistemica, costituisce un efficace e sicuro supporto ai pazienti affetti da dermatite atopica, anche nelle sue forme più gravi, potendosi utilmente accompagnare con le altre tipologie di trattamento, topico e sistemico, normalmente utilizzate nella cura delle dermatosi.

Consideriamo la polidatina pertanto una molecola veramente interessante che può essere utilmente impiegata in dermatologia anche nella psoriasi, nonché nella cura e nella prevenzione del foto-invecchiamento.

Sono necessari, secondo noi, altri studi clinici per valutare appieno i possibili utilizzi della molecola.

## Riferimenti bibliografici

1. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, Booth TD, Crowell JA, Perloff M, Gescher AJ, Steward WP, Brenner DE. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007; 16 (6): 1246-52.
2. Cui XY, Kim JH, Zhao X, Chen BQ, Lee BC, Pyo HB, Yun YP, Zhang YH. Antioxidative and acute anti-inflammatory effects of *Campsis grandiflora* flower. *J Ethnopharmacol.* 2006; 103 (2): 223-8.
3. Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin: a review of pharmacology and pharmacokinetics. *Pharm Biol.* 2013; 51 (11): 1347-54.
4. Fabris S, Momo F, Ravagnan G, Stevanato R. Antioxidant properties of resveratrol and piceid on lipid peroxidation in micelles and monolamellar liposomes. *Biophys Chem.* 2008; 135 (1-3): 76-83. EP 2 087 894 A1 - Formulations comprising PICEID and RESVERATROL able to prevent and inhibit lipid peroxidation - Brevetto europeo 11.02.2009
5. Fuggetta M, Mattivi F. The immunomodulating activities of resveratrol glucosides in humans. *Recent Pat Food Nutr Agric.* 2011; 3 (2): 81-90.
6. Fuggetta MP, D'Atri S, Lanzilli G, Tricarico M, Cannavò E, Zambruno G, Falchetti R, Ravagnan G. In vitro antitumour activity of resveratrol in human melanoma cells sensitive or resistant to temozolomide. *Melanoma Res.* 2004; 14 (3): 189-96.
7. Henry-Vitrac C, Desmoulière A, Girard D, Mérillon JM, Krisa S. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr.* 2006; 45 (7): 376-82.
8. Ishikawa T, Kanda N, Hau CS, Tada Y, Watanabe S. Histamine induces human beta-defensin-3 production in human keratinocytes. *Dermatol Sci.* 2009; 56 (2): 121-7.
9. Jeong ET, Jin MH, Kim MS, Chang YH, Park SG. Inhibition of melanogenesis by piceid isolated from *Polygonum cuspidatum*. *Arch Pharm Res.* 2010; 33 (9): 1331-8.
10. Kanda N, Watanabe S. Histamine enhances the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor via protein kinase C $\alpha$  and extracellular signal-regulated kinase in human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2004; 122 (4): 863-72.
11. Kanda N, Watanabe S. Histamine enhances the production of human beta-defensin-2 in human keratinocytes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007; 293 (6): C1916-23.
12. Lanzilli G, Cottarelli A, Nicotera G, Guida S, Ravagnan G, Fuggetta MP. Anti-inflammatory effect of resveratrol and polydatin by in vitro IL-17 modulation. *Inflammation.* 2012; 35 (1): 240-8.
13. Lv C, Zhang L, Wang Q, Liu W, Wang C, Jing X, Liu Y. Determination of piceid in rat plasma and tissues by high-performance liquid chromatographic method with UV detection. *Biomed Chromatogr.* 2006; 20 (11): 1260-6.
14. Pastore S, Lulli D, Fidanza P, Potapovich AI, Kostyuk VA, De Luca C, Mikhal'chik E, Korkina LG. Plant polyphenols regulate chemokine expression and tissue repair in human keratinocytes through interaction with cytoplasmic and nuclear components of epidermal growth factor receptor system. *Antioxid Redox Signal.* 2012; 16 (4): 314-28.
15. Potapovich AI, Lulli D, Fidanza P, Kostyuk VA, De Luca C, Pastore S, Korkina LG. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF $\kappa$ B and AhR and EGFR-ERK pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011; 255 (2): 138-49.
16. Ravagnan G, De Filippis A, Carteni M, De Maria S, Cozza V, Petrazzuolo M, Tufano MA, Donnarumma G. Polydatin, a natural precursor of resveratrol, induces  $\beta$ -defensin production and reduces inflammatory response. *Inflammation.* 2013; 36 (1): 26-34.
17. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Jr., Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos.* 2004; 32: 1377-82.
18. Yang B, Li JJ, Cao JJ, Yang CB, Liu J, Ji QM, Liu ZG. Polydatin attenuated food allergy via store-operated calcium channels in mast cell. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (25): 3980-9.
19. Yuan M, Li J, Lv J, Mo X, Yang C, Chen X, Liu Z, Liu J. Polydatin (PD) inhibits IgE-mediated passive cutaneous anaphylaxis in mice by stabilizing mast cells through modulating Ca<sup>2+</sup> mobilization. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012; 264 (3): 462-9.