

# **EFFETTI DIFFERENZIALI DELLA CAFFEINA SULLA LUNGHEZZA DELLO STELO PILIFERO, SULLA CRESCITA E SULLA RIPRODUZIONE DEI CHERATINOCITI, E SUI FATTORI DI CRESCITA CHE REGOLANO IL CICLO DI RICRESCITA DEI CAPELLI NEI FOLLICOLI MASCHILI E FEMMINILI IN VITRO\***

CONDOTTO PRESSO L'ISTITUTO DI DERMATOLOGIA DELL'UNIVERSITÀ DI LUBECCA, GERMANIA.

---

L'ormone testosterone è un fattore importante nello sviluppo dell'alopecia androgenetica (AGA), ovvero la comune caduta dei capelli, determinata da predisposizione genetica. Un enzima (la 5 alfa-reduttasi) converte il testosterone in diidrotestosterone (DHT); quest'ultimo può dare inizio a un procedimento che, a causa di un abbassamento del livello energetico, accorcia la fase di crescita del capello provocando quindi la perdita dei capelli. I follicoli piliferi si assottigliano gradualmente fino a morire definitivamente, determinando col tempo la comparsa della calvizie.

La caffeina è una delle sostanze stimolanti più conosciute al mondo ed è contenuta, ad esempio, nel caffè. Il suo effetto stimolante deriva principalmente dall'inibizione di un enzima (la fosfodiesterasi) che provoca un prolungamento del segnale stimolante della molecola cAMP. Di conseguenza, il livello energetico delle cellule aumenta e stimola la crescita e la riproduzione cellulare.

Studi precedenti hanno già dimostrato che la caffeina neutralizza l'effetto inibitore del testosterone sulla crescita e riproduzione di cheratinociti e sulla crescita dei follicoli piliferi maschili.

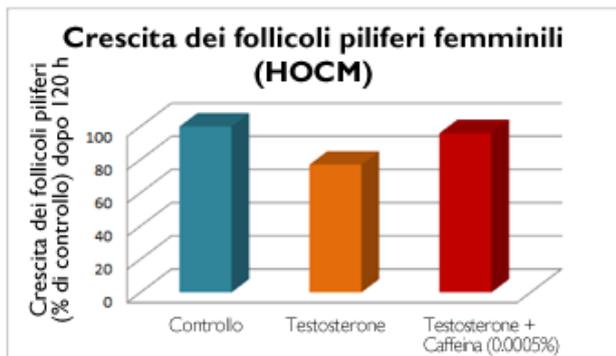
In questo studio è stato analizzato in maggiore dettaglio l'effetto della caffeina sul ciclo vitale dei capelli e sulla matrice pilifera. Si è inoltre analizzato l'effetto della caffeina sulla formazione di due fattori principali che regolano la crescita dei capelli (il fattore di crescita trasformante TGF- $\beta$ 2 e il fattore di crescita insulino-simile IGF-1) e sui cheratinociti della guaina epiteliale esterna (ORSK - Outer Root Sheath Keratinocytes) isolati da follicoli piliferi umani. Si è anche indagato sulle eventuali differenze nell'effetto della caffeina sui follicoli piliferi maschili e femminili in presenza di testosterone.

## **METODI**

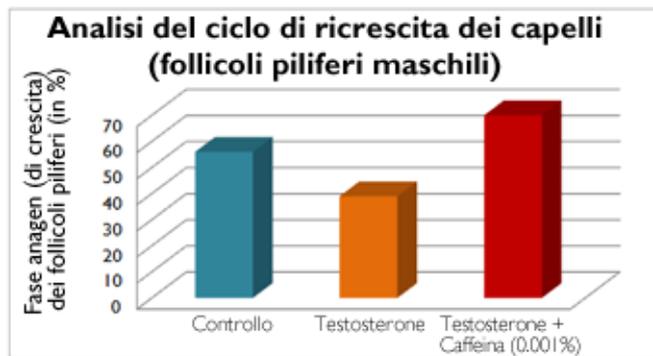
### **1) Modello di coltura dell'organo pilifero (HOCM - Hair Organ Culture Model)**

Gli effetti della caffeina e del testosterone sui capelli sono stati illustrati usando il modello di coltura dell'organo pilifero (HOCM). A tal fine, alcuni capelli ricavati da campioni di cuoio capelluto sono stati coltivati in laboratorio. Si è studiato l'effetto del testosterone da solo e in combinazione con diverse concentrazioni di caffeina, confrontandolo con un terreno di coltura puro (controllo).

Le concentrazioni di caffeina (0,005%, 0,001%) che, negli studi precedenti, hanno agito in modo stimolante sulla crescita dei follicoli in presenza di testosterone, hanno dato buoni risultati anche in questo studio. I follicoli piliferi femminili si sono dimostrati più reattivi alla caffeina rispetto ai follicoli maschili (fig. 1). Infatti, per stimolare i follicoli femminili sono stati sufficienti livelli ridotti di caffeina (0,0005%) in presenza di testosterone.



Effetto del testosterone e della caffeina sulla crescita dei follicoli piliferi femminili (HOCM).



Neutralizzazione dell'effetto negativo del testosterone sulla fase anagen (di crescita) nei follicoli maschili indotta dalla caffeina.

Sfruttando la reazione a tinture è stato possibile visualizzare la forma del follicolo pilifero e la fase in cui si trovava il capello (fase di crescita o di riposo), nonché la crescita e la riproduzione cellulare (proliferazione) e la morte cellulare programmata. La caffeina aumenta la proliferazione dei cheratinociti e contrasta l'azione del testosterone.

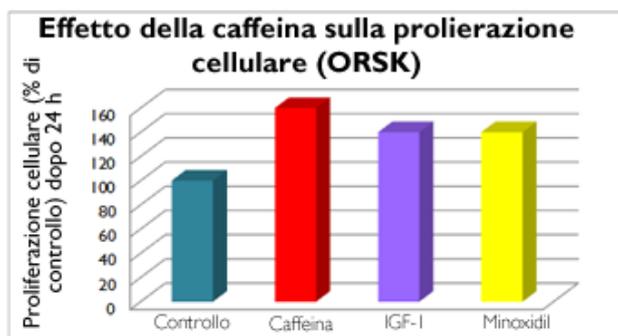
È stato inoltre dimostrato che l'effetto negativo del testosterone sul ciclo del capello viene neutralizzato apportando caffeina ai follicoli maschili (fig. 2) e lo stesso risultato si nota in una certa misura anche nei follicoli femminili.

I fattori principali di regolazione della crescita del capello (TGF- $\beta$ 2 e IGF-1) che si formano subito dopo possono essere rilevati anche mediante una reazione con il rispettivo anticorpo.

## 2) Modello ORSK

Si è effettuato un confronto tra colture di cheratinociti della guaina epitaliale esterna (ORSK) aggiungendo da un lato caffeina a diverse concentrazioni e dall'altro sostanze promotrici della crescita (controllo positivo: IGF-1 e minoxidil) e sostanze inibitrici della crescita (controllo negativo: tretinoina). Quindi, è stata analizzata la proliferazione cellulare risultante (fig. 3).

Tutte le concentrazioni di caffeina analizzate hanno dimostrato di agire positivamente sulla crescita degli ORSK dopo 24h rispetto alle colture di controllo. I controlli positivi IGF-1 e minoxidil hanno dimostrato un effetto alquanto ridotto sulla crescita, mentre il controllo negativo (tretinoina) non ha avuto alcun effetto.



Effetto positivo della caffeina sulla crescita cellulare nel modello ORSK.

Usando il medesimo modello ORSK si è esaminato l'effetto neutralizzante della caffeina. È stato analizzato sia l'effetto di sostanze che favoriscono la caduta dei capelli in vivo (ad es., TGF- $\beta$ 2, anandamide), sia l'effetto della caffeina e di noti fattori di

crescita come IGF-1 e KGF (“keratinocyte growth factor”: fattore di crescita dei cheratinociti) sui cheratinociti della guaina radicolare esterna (ORSK).

Gli ORSK trattati con sostanze che favoriscono la caduta dei capelli, come TGF- $\beta$ 2 o anandamide, hanno mostrato segni di morte cellulare fisiologica e patologica. Questo effetto è stato neutralizzato dopo aver trattato le stesse cellule per altre 48 h con sostanze promotrici della crescita come caffeina, IGF-1 o KGF. Un effetto altamente protettivo si è ottenuto con una concentrazione di appena 0,001% di caffeina.

È stata verificata l'espressione genica dei fattori di regolazione della crescita quali TGF- $\beta$ 2 e IGF-1 nelle guaine radicolari esterne (ORS) e interne (IRS) in seguito a stimolazione con varie concentrazioni di caffeina, confrontandola con i risultati ottenuti con i controlli positivi (IGF-1, minoxidil) e negativi (tretinoina).

Nei follicoli piliferi maschili, il testosterone ha aumentato l'espressione dei fattori principali responsabili della transizione del follicolo alla fase di riposo (come TGF- $\beta$ 2). In presenza di caffeina, la formazione di questi fattori è stata ridotta allo stesso livello del controllo. Nei follicoli femminili, non si è riscontrato alcun aumento dovuto al testosterone nella formazione di TGF- $\beta$ 2.

Rispetto alla coltura di controllo, il testosterone ha ridotto la formazione di IGF-1 nei follicoli maschili, mentre la co-coltura con caffeina ne ha aumentato la formazione. Nei follicoli piliferi femminili, l'effetto del testosterone sulla formazione di IGF-1 non è stato altrettanto rilevante. Tuttavia, la coltura con caffeina ha causato un aumento di formazione di IGF-1.

## RISULTATI

Questo studio ha dimostrato l'effetto promotore della crescita della caffeina sui follicoli piliferi maschili e femminili. La caffeina favorisce la crescita dei follicoli piliferi, prolunga la fase di crescita (anagen) e stimola la crescita e la riproduzione dei cheratinociti della matrice pilifera. I follicoli piliferi femminili si sono rivelati più reattivi alla caffeina.

È stato dimostrato l'effetto della caffeina su alcuni fattori di crescita dei capelli: la caffeina aumenta la formazione del fattore di crescita IGF-1 e inibisce la formazione del fattore TGF- $\beta$ 2, il quale è responsabile del passaggio alla fase di riposo del follicolo.

La caffeina neutralizza l'azione del testosterone sulla formazione di fattori che promuovono la caduta dei capelli, come il TGF- $\beta$ 2 nei follicoli maschili. Nei follicoli femminili, la formazione di TGF- $\beta$ 2 non è indotta dal testosterone, ma è ridotta dalla caffeina. In entrambi i sessi, la caffeina ha aumentato la formazione del fattore di crescita dei capelli IGF-1. Questi effetti sono stati osservati nel modello di coltura dell'organo pilifero (HOCM) e nel modello delle guaine radicolari esterne (ORMS).

## RIEPILOGO

I risultati di questi studi in vitro mostrano l'importanza della caffeina a livello molecolare, cellulare e degli organi piliferi per la complessa crescita pilifera nell'uomo e dimostrano le proprietà promotrici della crescita e protettive del follicolo pilifero della caffeina sia negli uomini, sia nelle donne.

Studio pubblicato:

T. W. Fischer, E. Herczeg-Lisztes, W. Funk, D. Zillikens, T. Bíró, R. Paus, Br. J. Dermatol. 2014, 171, 1031-1043.

\*Titolo originale dello studio: Differential effects of caffeine on hair shaft elongation, matrix and outer root sheath keratinocyte proliferation, and transforming growth factor- $\beta$ 2/insulin-like growth factor-1-mediated regulation of the hair cycle in male and female human hair follicles in vitro.

