



# AGASTACHE MEXICANA

## Materia prima per la cosmesi

*Da una pianta perenne appartenente alla famiglia delle Lamiaceae, nativa del Messico e degli Stati Uniti meridionali, conosciuta col nome di anice menta messicana, è stato ricavato un nuovo ingrediente attivo naturale per la cosmesi, il quale si è dimostrato efficace nel contrastare gli effetti negativi dello stress psicologico che si ripercuotono sulla nostra pelle.*

\* **Monica Tramalloni,**

\* **Federica Servino**

**I** ritmi concitati della vita moderna ci costringono a dover combattere ogni giorno per poter riuscire a incastrare la moltitudine di impegni che costellano la nostra quotidianità, con un grande dispendio di energie.

Il nostro cervello è sovraccaricato di stimoli, con un accumulo di fatica e stress e ripercussioni su tutti gli organi del nostro corpo, pelle compresa.

Quando siamo preoccupati e

stressati, la pelle reagisce di conseguenza (Slominski, 2007): come uno specchio, riflette gli squilibri interni del nostro organismo e il nostro stato d'animo (Chen, 2014). Compaiono infiammazione e rossori, sintomi di ipersensibilità cutanea, una condizione scatenata da meccanismi biochimici che avvengono all'interno del nostro organismo.

### **Infiammazione neurogenica**

L'infiammazione neurogenica viene prodotta da alcuni neuroini che rilasciano a livello locale

delle sostanze come la Sostanza P, il CGRP (acronimo dall'inglese *Calcitonin Gene Related Peptide*, peptide correlato al gene della calcitonina), la neurochina A (NKA) e l'endotelina-3 (ET-3) (Chen, 2014; Geppetti, 2008). La Sostanza P è responsabile dello scatenarsi del processo infiammatorio attraverso l'attivazione di NF-kB. Questo processo sembra giocare un ruolo importante nella patogenesi di molti disturbi, come per esempio psoriasi (Schoen 2005), eczema, rosacea, distonia e sensibilità agli agenti chimici (Bascom, 1997).

In condizioni di stress psicologico il sistema endocrino e i nervi sensoriali periferici vengono attivati, rilasciando delle sostanze mediatrici, in grado di stimolare le cellule coinvolte nella risposta infiammatoria e collegate ai nervi sensoriali presenti nella pelle (Slominski, 2000). Allo stesso tempo queste cellule rilasciano dei mediatori che possono stimolare le fibre C, aumentando lo stress psicologico e, di conseguenza, l'infiammazione neurogenica, in un circolo vizioso che, se protratto nel tempo, avrà effetti negativi sulla pelle.

### Stress psicologico e pelle

La reazione proinfiammatoria dovuta allo stress psicologico è scatenata dal fattore nucleare B kappa (NF-kB), un fattore di trascrizione del DNA che si trova nel citoplasma della maggior parte delle cellule ed è in grado di regolare l'espressione di più di 150 geni, compresi quelli responsabili dei meccanismi infiammatori

e immunologici. In condizioni normali NF-kB è racchiuso nel citoplasma dalla proteina Ikb; non può quindi raggiungere il nucleo e trascrivere parte del DNA.

In caso di stress, la proteina kB risulta degradata e rilascia NF-kB, che riesce così a raggiungere il nucleo e a trascrivere i geni del DNA responsabili dello scatenarsi delle infiammazioni (Blas, 2004; Calixto, 2003; Moynagh, 2005; Aktan, 2003). Questa reazione non è negativa di per sé, a meno che non si protragga nel tempo, causando infiammazione cronica della pelle.

### Agastache mexicana

Conosciuta anche come anice menta messicana, l'*Agastache mexicana* è una pianta perenne appartenente alla famiglia delle *Lamiaceae*.

Nativa del Messico e del sud degli Stati Uniti, raggiunge un'altezza di circa 1,5 metri. I boccioli sono di forma squadrata, le foglie lan-

ceolate e appuntite. I fiori sono disposti in gruppi, di forma tubolare e di colore rosso o rosso porpora. I frutti sono color caffè. Vive in zone dal clima temperato, a un'altitudine massima di 780 metri. È una pianta medicinale, da sempre utilizzata nella tradizione popolare messicana per calmare i sintomi psicologici causati da un forte shock dovuto a situazioni particolarmente spaventose. Proprio questa peculiarità di impiego rende la pianta particolarmente interessante dal punto di vista cosmetico, soprattutto in considerazione delle prove scientifiche esistenti riguardanti la relazione esistente tra i flavonoidi che contiene (acacetina e tilianina, con spiccata attività antinfiammatoria) e i meccanismi biochimici che regolano lo stress psicologico e i suoi sintomi sulla pelle.

La spagnola Provital Group ha studiato le proprietà di questa pianta molto particolare, ricavandone Agascaln, un attivo natura-



**FLORA**  
LABORATORI DI NATURA

## Intimamente speciali

Per tutta la famiglia: Donna, Uomo, Bimbi

Linea di 8 detergenti intimi cosmetologici, per tutte le esigenze e le età (dai 3 ai 99 anni).



In erboristeria,  
farmacia e centri  
di alimentazione  
specializzati

le efficace nel trattamento degli effetti nocivi dello stress psicologico sulla pelle. L'attivo non può bloccare lo stress, ma è in grado di bloccarne gli esiti negativi sull'epidermide.

Agascalme è prodotto nell'ambito di un progetto di respiro internazionale che vede coinvolta l'Università di Queretaro in Messico. La coltivazione della pianta *Agastache mexicana* avviene infatti nell'ambito di un centro di agricoltura biologica creato nella regione di Carboneira. L'area è gestita e coltivata da nuclei familiari che vivono sul territorio. Grazie a questo progetto molte donne locali possono lavorare e dare il proprio contributo allo sviluppo del territorio. Agascalme è quindi un attivo sostenibile, che rispetta l'ambiente e valorizza le biodiversità, creando posti di lavoro nell'area geografica autoctona, attraverso l'adesione a un progetto di utilità sociale e in un contesto di fair trade.

Ne è un ulteriore esempio il progetto BioDeVate (Biodiversity and Development of Vall de Tenes) in Spagna, una iniziativa pionieristica che ha come obiettivo la protezione della biodiversità del Parc de les Olors (Vall de Tenes), mediante l'approvvigionamento di materie prime naturali provenienti da agricoltura biologica e completamente tracciabile e il monitoraggio, la sostenibilità e la promozione di una filiera a km zero anche in un'ottica di business.

L'efficacia di *Agastache mexicana* nel trattamento delle infiammazioni cutanee e dei rossori causati da stress psicologico è stata studiata mediante esperimenti in vitro ed in vivo.

### Studio in vivo

Per dimostrare l'efficacia dell'attivo nel ridurre gli effetti dello stress psicologico sulla pelle e determinare i meccanismi d'azione sul livello molecolare, sono stati condotti tre esperimenti sui che-

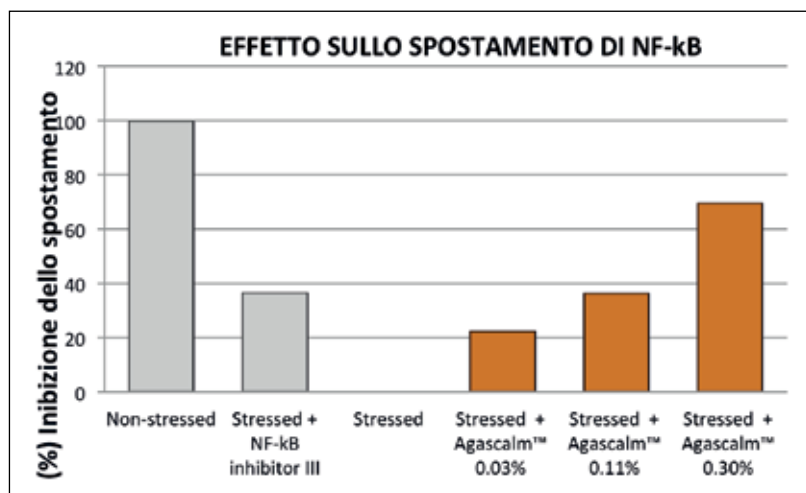


Figura 2 - Effetti inibitori sullo spostamento di NF-kB

ratinociti. In particolare:

1) È stata valutata la capacità di inibire la traslazione del NF-kB verso il nucleo, al fine di dimostrare che l'attivo agisce attraverso un meccanismo che è collegato agli effetti dello stress cutaneo.

2) È stata studiata la modulazione dell'espressione dei geni NF-kB dipendenti, al fine di verificare se l'inibizione del fattore di trascrizione causata dall'attivo (e dimostrata dall'esperimento precedente) possa condurre a un'effettiva diminuzione dell'attività nucleare.

3) È stata quantificata l'inibizione dei livelli proteici con l'intenzione di dimostrare che l'attività è svolta sia a livello di proteine che di mRNA, confermandone l'attività biologica.

### Valutazione dell'effetto sulla traslazione di NF-kB verso il nucleo

Per poter valutare la traslazione di NF-kB verso il nucleo è stato

scelto un modello cellulare di cheratinociti epidermici umani normali (NHEK), stimolati con TNF- $\alpha$ . Con la stimolazione, NF-kB si sposta verso il nucleo per eseguire la trascrizione dei fattori scatenanti le infiammazioni nel DNA. Per misurare la quantità di NF-kB nelle cellule e conoscere l'effettiva inibizione del movimento verso il nucleo cellulare operata dall'attivo, i fattori scatenanti le infiammazioni sono stati prima catalogati con un anticorpo anti-NFkB che si lega a NFkB; successivamente è stato aggiunto un secondo anticorpo che si lega al primo ed emette una fluorescenza che può essere misurata, permettendo di determinare la quantità di NF-kB presente nella cellula e la quantità che invece si è mossa dal citoplasma verso il nucleo (figura 1).

L'attivo a base di *Agastache mexicana* - testato a concentrazioni di 0,03%, 0,11% e 0,30% - produce una inibizione evidente, rispettivamente del 22%, 36% e 70%.

A una concentrazione dello 0,11% si registra la stessa inibizione ottenibile con la sostanza di riferimento (figura 2)

Le immagini in figura 3 si riferiscono allo studio sui cheratinociti umani. Nei campioni non sottoposti a stress, NF-kB (in verde), risulta distribuito in tutto il citoplasma cellulare, mentre il nucleo è vuoto

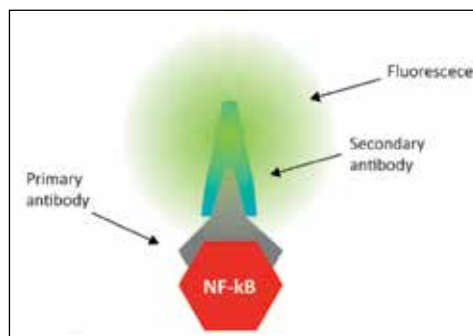
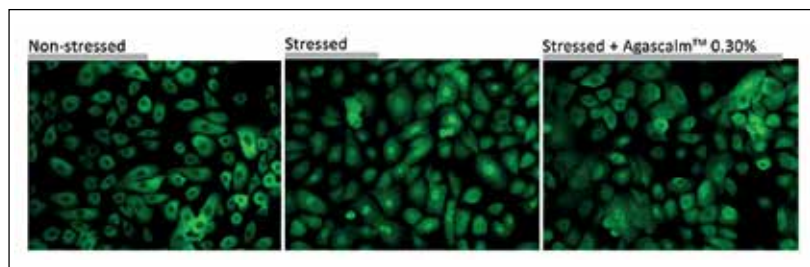


Figura 1. Quantificazione di NF-kB mediante fluorescenza

Figura 3. Visualizzazione della posizione di NF-kB tramite fluorescenza



(nero). Al contrario, nei campioni sottoposti a stress, si vede come il colore verde prevalga all'interno del nucleo, mentre nel citoplasma è meno intenso. Con l'applicazione dell'attivo a base di *Agastache mexicana* il nucleo rimane completamente nero, a dimostrazione della capacità dell'attivo di prevenire lo spostamento di NF-kB verso il nucleo e, quindi, di bloccare la trascrizione dei fattori infiammatori.

### Valutazione degli effetti trascrizionali

Per questa valutazione è stato utilizzato un modello cellulare di cheratinociti epidermici umani normali stimolati con Poly(I:C), una sostanza sintetica in grado di scatenare una risposta immunologica e stimolare il rilascio di citochina; gioca anche un ruolo nell'attivazione di NF-kB.

Sono stati scelti quindici diversi geni - IFN $\beta$ 1, TSLP, IL6, TNF, CCL20, CCL3, CCL5, CCL27, IL8, CSF2, IL23A, IL1A, IL1B, IL1RN e TLR3 - correlati alle infiammazioni e attivati da NF-kB, per verificare la capacità dell'attivo di influenzare la loro espressione.

Per quantificare l'espressione di questi geni i cheratinociti sono stati pre-incubati per 24 ore, in presenza o meno sia dell'attivo che della sostanza di riferimento (Bafilomicina) o solvente (DMSO). Il poly(I:C) è stato aggiunto o meno, a seconda che si volesse provocare lo stress, nelle 4 e 24 ore.

Dopo 4 ore sono stati analizzati

i risultati che hanno evidenziato come l'attivo a base di *Agastache mexicana* (a una concentrazione dello 0,3%) riduca fortemente l'espressione di 7 dei 15 geni riconducibili alle infiammazioni. Dopo 24 ore è stata osservata una diminuzione dell'espressione in tutti i geni. L'attivo quindi è in grado di riportare le cellule a una condizione di non stress.

### Valutazione degli effetti sul rilascio delle citochine

La quantità di citochine rilasciate dalle cellule è direttamente proporzionale al grado di infiammazione.

È stato misurato il rilascio di 4 citochine: IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ . Sono quelle più frequentemente quantificate negli studi sullo stress psicologico (Hansel *et al.*, 2010; Hawkey, 2007).

Per condurre l'analisi le cellule sono state pre-incubate per 24 ore in un mezzo contenente o meno l'attivo a base di *Agastache mexicana*.

Successivamente è stato aggiunto Poly(I:C) per indurre lo stress. L'azione inibitoria sulle citochine nei cheratinociti è stata verificata utilizzando tre differenti concentrazioni dell'attivo a base di *Agastache mexicana*. Al dosaggio più elevato l'attivo è in grado di inibire la sintesi delle citochine del 96%-104%, bloccando completamente gli effetti dello stress sulle cellule.

### Studio in vivo

Molti problemi cutanei ricondu-

Tabella 1. Inibizione delle citochine

CITOCHINA	% INIBIZIONE		
	0.11 % Agascal™	0.23 % Agascal™	0.30 % Agascal™
IL-1 $\beta$	79	94	104
IL-6	71	93	99
IL-8	56	86	96
TNF- $\alpha$	71	98	100

cibili a uno stadio infiammatorio, come per esempio le dermatiti, la psoriasi e la rosacea tendono a comparire e/o a peggiorare in condizioni di stress psicologico

Erbe ed estratti  
da agricoltura biologica

Dalla semina  
al confezionamento  
la garanzia  
di una filiera controllata

**BIOPLANTA**

E-mail: [info@bioplanta.it](mailto:info@bioplanta.it)  
[www.bioplanta.it](http://www.bioplanta.it)

(Slominki 2001).

Lo stress psicologico è la causa di alcuni effetti negativi a carico della pelle. I più importanti sono:

1) Alterazione della funzione barriera: quando le sostanze correlate allo stress (es. citochine e glucocorticoidi) rimangono attive per periodi prolungati nel tempo, si verifica un aumento della proliferazione di cheratinociti. La differenziazione epidermica non è omogenea; si registra un aumento nella densità e dimensioni dei corneodesmosomi. La funzione

barriera della pelle risulta così alterata (Garg 2001; Altemus 2001); la perdita transepidermica di acqua aumenta: la pelle appare secca, ruvida, con comparsa di linee di espressione, rossori, bruciori (Altemus 2001; Choi 2005; Garg 2001).

2) Vasodilatazione dei capillari: NF-kB è in grado di rilasciare iNOS, il produttore di NO, un potente vasodilatatore. La vasodilatazione continua è la causa di rossori e della comparsa dell'acne rosacea, dovuta al fatto che i capillari non riescono più a contrarsi come dovrebbero (Vila 2004; Elewa 2013).

3) Rossori: causati da un aumento della vasodilatazione dei capillari (Calixto 2003).

4) Il gene IL-8 prodotto durante i processi infiammatori sembra essere in grado di ridurre la riorganizzazione del collagene dei fibroblasti a livello dermico, con una riduzione della produzione della luminosità della pelle (Ham 2001).

Sebbene la luminosità e l'aspetto della pelle siano spesso associate

alla presenza di alcuni cromofori come la melanina e la emoglobina, si ritiene che un ruolo molto importante sia giocato anche dalle fibre di collagene. Esiste una correlazione tra la dispersione ottica della luce a contatto con la pelle e lo spessore e allineamento delle fibre di collagene.

Per lo studio *in vivo* sono state selezionati 45 soggetti volontari di sesso femminile, di età compresa tra i 19 e i 62 anni.

Di esse, 30 erano in condizioni di stress psicologico e 15 erano soggetti particolarmente predisposti allo sviluppo della rosacea.

Le volontarie hanno applicato una crema con contenuto di Agascalin pari al 2% su metà del viso, due volte al giorno per 28 giorni; sull'altra metà del viso hanno applicato una formulazione placebo. Le misurazioni sono state effettuate al giorno 0, prima della prima applicazione, e ai giorni 7 e 28.

Prima di essere incluse nello studio, le volontarie affette da stress hanno dovuto compilare un questionario di tipo psicologico; inoltre su questi soggetti sono stati prima quantificati i livelli di cortisolo presenti nella saliva: sono stati scelti solo i soggetti con valori maggiori di 27 nmol/L.

### Valutazione della tonicità microvascolare

Il sistema microcircolatorio è stato sottoposto a monitoraggio utilizzando un laser monocromatico con livello di potenza ridotto, in grado di penetrare nel tessuto e illuminare i vasi sanguigni e le cellule del sangue in circolazione. Il monitoraggio è avvenuto anche indirettamente utilizzando la termografia.

La flussometria doppler e la concentrazione di cellule rosse in movimento (CMBC), espresse in unità arbitrarie (AU), sono state misurate utilizzando il laser.

Più questi indici presentano valori ridotti, più la dilatazione del

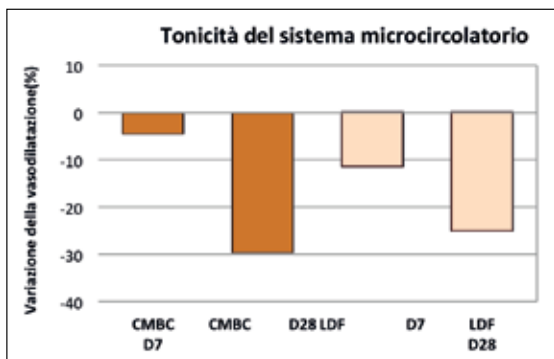


Figura 4. Misurazione della tonicità del sistema microcircolatorio

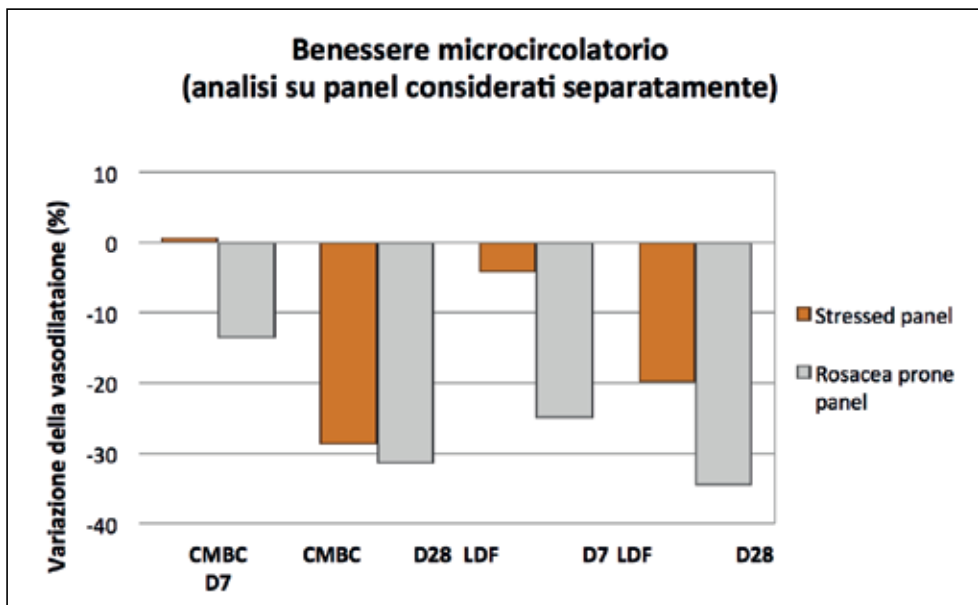


Figura 5. Misurazione della tonicità nei due panel considerati separatamente

microcircolo risulterà ridotta. Utilizzando la termografia a radiazioni ultraviolette, le aree più calde, ovvero quelle interessate da vasodilatazione e infiammazione, risultano visibili.

#### Misurazione diretta (laser)

Dopo 28 giorni di trattamento con l'attivo a base di *Agastache mexicana* si è ottenuta una riduzione chiara di due parametri: - 30% di riduzione di CMBC; - 25% di riduzione di LDF; Alla fine del trattamento (D28), l'attivo ha mostrato una differenza statisticamente significativa rispetto alla linea base, cosa che non è avvenuta con il placebo.

I risultati si sono confermati statisticamente più significativi rispetto alla formulazione placebo anche al giorno D28 (figura 4). Considerando i due panel di studio separatamente, ovvero da una parte i risultati ottenuti dai volontari con stress psicologico e dall'altra i risultati ottenuti sui volontari con rosacea è risultato che l'attivo ha ottenuto risultati molto positivi nei volontari con rosacea.

Agascalml riduce la vasodilatazione del 25-30%; inoltre consente ai capillari e a tutto il microcircolo di recuperare la capacità di contrarsi, migliorandone forza e resistenza, riducendo il rossore della pelle.

#### Misurazione indiretta (termografia)

Quando si verifica la dilatazione del microcircolo, il passaggio di sangue aumenta.

Di conseguenza la temperatura della pelle si alza.

La fotocamera termica mostra la temperatura delle diverse zone della pelle da analizzare, in questo caso del viso, e misura gli effetti benefici ottenuti applicando Agascalml.

L'attivo riduce la temperatura della pelle di 0,4 gradi nei sog-

getti con stress e/o predisposizione alla rosacea.

Le immagini contenute in figura 6 scattate al giorno 28 mostrano il cambiamento di colore della porzione di viso trattata con l'attivo, rispetto a quella trattata

Panel con stress	Panel di volontari predisposti alla rosacea
Riduzione CMBC → 29%	Riduzione CMBC → 31%
Riduzione LDF → 20%	Riduzione LDF → 35%

Tabella 2. Risultati su panel di studio considerati separatamente

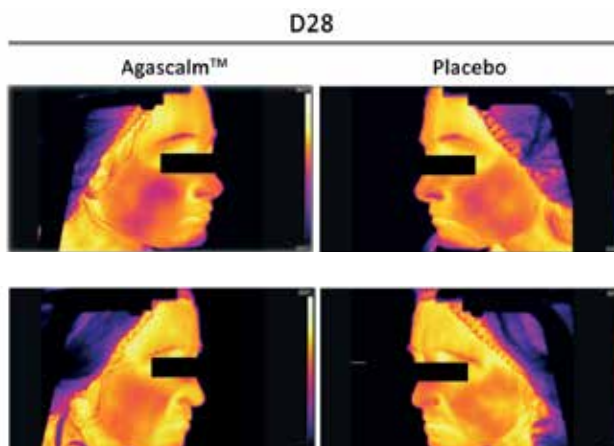


Figura 6. riduzione della temperatura epidermica nel panel di volontari con stress

Figura 7 - Riduzione della temperatura nel panel con rosacea



# la fenice

Curare la causa per guarire l'effetto



Produttori e distributori di integratori alimentari nutraceutici, fitoterapici e gemmoterapici

La Fenice sas  
Via Sempione 14 - 21029 Vergiate (VA)  
Tel: +39 0331964868 - Fax: +39 0331942119 www.lafenicesas.it - info@lafenicesas.it

con il placebo. Più il colore vira al porpora, più la temperatura della pelle è bassa e il livello di stress ridotto.

### Valutazione del rossore

Quando si ha una dilatazione del microcircolo, il passaggio di sangue aumenta, causando l'arrossamento della pelle.

Per la valutazione dell'arrossamento sono state utilizzate due tecniche: la cromatometria e l'analisi visiva VISIA, tecnologia in grado di quantificare le macchie e il rossore; è la più adatta in caso di rosacea, che può apparire sottoforma di macchie sparse e non come una zona uniforme rossa unica.

### Cromatometria

Utilizzando un Chromameter che misura la luce riflessa sulla pelle, Agascalin è risultato essere in grado di ridurre il rossore del 9%.

### Analisi per immagini

Le immagini sono state ottenute con il sistema VISIA-CA utilizzando una luce flash cross polarizzata. Il dispositivo visualizza facilmente rosacea, capillari e rossori.

La capacità di Agascalin di ridurre il rossore è facilmente osservabile nelle foto nelle figure 10 e 11.

### Valutazione della funzione barriera

Per valutare l'effetto dell'attivo sulla funzione barriera e l'idratazione della pelle sono state utilizzate due tecniche:

- TEWL per valutare la funzione barriera mediante misurazione della perdita d'acqua trans epidermica
- Corneometria (CORNEO) per valutare la quantità d'acqua negli strati più superficiali della pelle

Dopo l'applicazione di Agascalin per 28 giorni, si è registrata una riduzione della perdita d'acqua del 13% utilizzando TEWL e un aumento del 6% dell'idratazione utilizzando CORNEO.

Agascalin quindi previene il deterioramento della funzione barriera e mantiene i livelli di idratazione ideali.

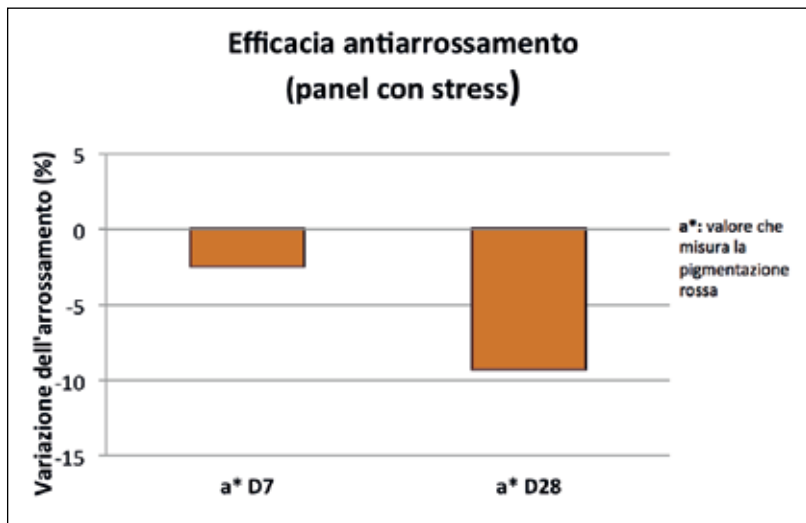


Figura 8. Valutazione del rossore nel panel con stress

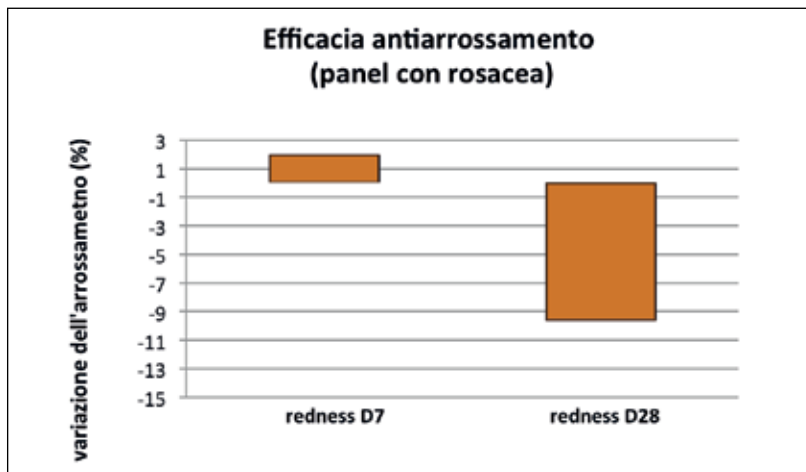


Figura 9. Valutazione del rossore nel panel con rosacea

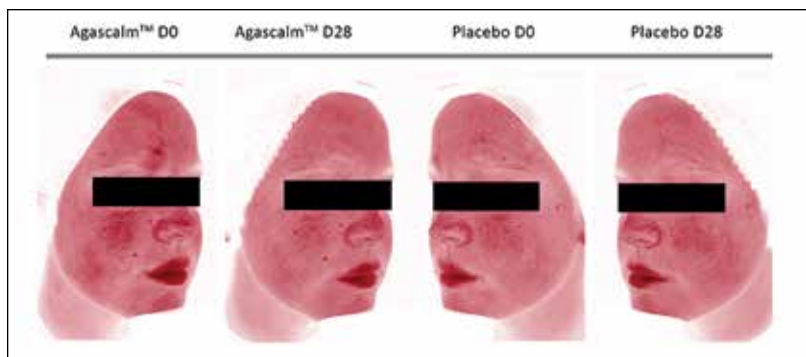


Figura 10. Riduzione del rossore nelle pelli con rosacea



Figura 11. Pelli con rosacea: riduzione del rossore e miglioramento della luminosità della pelle

### Miglioramento della luminosità e dell'aspetto generale della pelle

Lo studio è stato condotto osservando le immagini scattate alle volontarie ai giorni 0 e 28 dell'applicazione di Agascalin.

Le immagini mostrano come 28 giorni dopo l'applicazione di Agascalin la luminosità della pelle aumenta e la grana della pelle risulta migliorata e uniforme.

### Conclusione

A base di *Agastache mexicana*, Agascalin è un attivo con eccellenti proprietà antiinfiammatorie, in grado di modulare i meccanismi biochimici che collegano lo stress psicologico e la pelle.

Agascalin riduce i rossori, idrata, ripristina la luminosità e regala un incarnato più uniforme.

### Applicazioni cosmetiche

L'attivo può essere utilizzato per la formulazione di qualsiasi prodotto cosmetico studiato per riparare e proteggere la pelle, in qualsiasi zona del corpo, contro gli effetti negativi causati dallo stress psicologico. È quindi particolarmente indicato per il trattamento della pelle sensibile e con tendenza alla dermatite atopica, psoriasi e rosacea. Il dosaggio raccomandato è compreso tra 1 e 3%.

\*Ricercatori Divisione Cosmetica

### Bibliografia

Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe M, Kerbleski J, Gallo RL, Ganz T, Mauro T, Feingold KR, Elias PM (2007). Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial

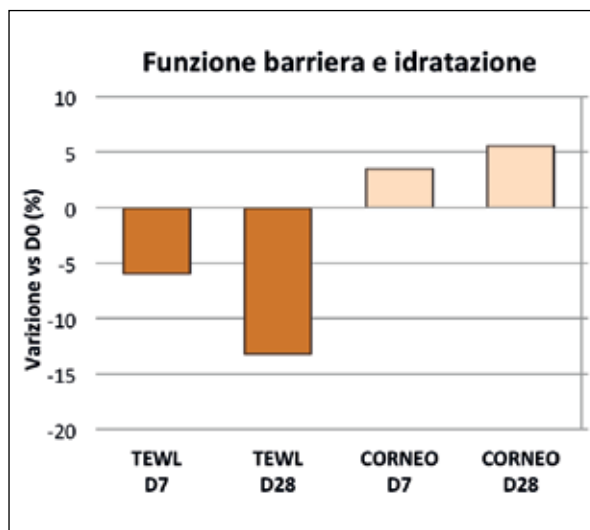


Figura 12. Valori associati all'idratazione

# Hai bisogno di energia? Caricati con

Dr. Niedermaier®  
**Regulat Italia**

**Si trova in tutte le farmacie e nelle migliori erboristerie**

## Segui le offerte sul nostro sito!

Tel. +39 0473 231 669 | [info@regulat.it](mailto:info@regulat.it) | [www.regulat.it](http://www.regulat.it)

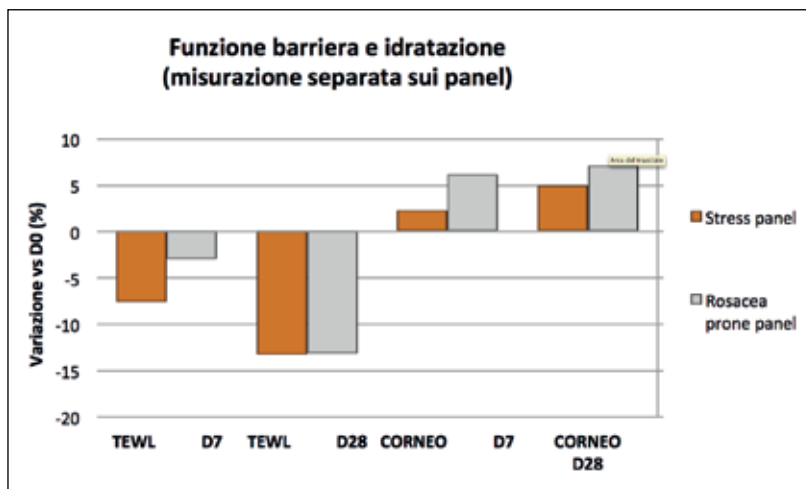


Figura 13. Misurazione dei valori relativi all'idratazione nei due panel separati

peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11) 3339-3349.

Aktan F (2004). iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sciences* 75 (2004) 639-653.

Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, and Granstein RD (2001). Stress-Induced Changes in Skin Barrier Function in Healthy Women. *The Journal of Investigative Dermatology* 117(2), 309-317

Bascom, R; Meggs, WJ; Frampton, M; Hudnell, K; Killburn, K; Kobal, G; Medinsky, M; Rea, W (1997). "Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation". *Environmental health perspectives*. 105 Suppl 2: 531-7

Blas R (2004). El factor nuclear-kb como un blanco terapéutico en artritis. *Revista Peruana de Reumatología*. 10(3): 43-48.

Calixto JB, Otuki MF and Santos ARS (2003). Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part I. Action on Arachidonic Acid Pathway, Nitric Oxide and Nuclear Factor kB (NF-kB). *Planta Med*. 69: 973-983.

Chen, Y; Lyga, J (2014). "Brain-Skin Connection: Stress, Inflammation and Skin Aging". *Inflamm Allergy Drug Targets*. 13(3): 177-190.

Choi EH, Brown BE, Crumrine D, Chang S, Man MQ, Elias PM, and Feingold KR (2005). Mechanisms by which psychological stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum

corneum integrity. *J Invest Dermatol* 124, 587-595.

Elewa R, Makrantonaki E and Zouboulis CC (2013). Neuropeptides and skin aging. *Horm Mol Biol Clin Invest*; 16(1): 29-33.

Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM, MD. (2001). Psychological Stress Perturbs Epidermal Permeability Barrier Homeostasis. *Arch Dermatol*. 137, 53-59.

Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S (2008). "The concept of neurogenic inflammation". *BJU Int*. 101 Suppl 3: 2-6

Han YP, Tuan TL, Wu H, Hughes M, Garner WL(2001). TNF- $\alpha$  stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF- $\kappa$ B mediated induction of MT1-MMP. *J Cell Sci*; 114(Pt 1): 131-139.

Hänsel A, Hong S, Cámara RJA, von Känel R (2010). Inflammation as a psy-

chophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 115-121.

Hawkley LC, Bosch JA, Engeland CG, Marucha PT and Cacioppo JT (2007) Loneliness, dysphoria, stress and immunity: A role for cytokines. Chapter 5 In *Cytokines: Stress and Immunity*, Second Edition, CRC Press

Moynagh PN (2005). The NF-kB pathway. *Journal of Cell Science* 118, 4389-4392.

Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt AM and Misery L. (2008) Sensitive skin is not limited to the face. *British Journal of Dermatology*. 158(1):130-133.

Schön MP and Boehncke WH (2005) Psoriasis: Neurogenic inflammation and other mechanisms *N Engl J Med* 352:1899-1912.

Slominski A (2007). A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. *The Journal of Clinical Investigation* 117(11) 3166-3169.

Slominski A; Wortsman J (2000). Neuroendocrinology of the Skin. *Endocrine Reviews* 21(5): 457-487.

Slominski A, Zbyteka B, Nikolakid G, Manne PR, Skobowiat C, Zmijewski M, Lig W, Janjetovica Z, Postlethwaite A, Zouboulis CC, Tuckey RC (2013). Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 137, 107-123.

Vila, Salices (2004). Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1016-H1021.



Figura 14. Panel di soggetti con stress. Riduzione del rossore e aumento della luminosità