

Expression Cosmétique

The global information
on cosmetics
& fragrances



Bimestriel
Bimonthly
N°60
Novembre - Décembre
November - December

2019

Vieillissement accéléré :

Si le rôle des stress environnementaux dans le vieillissement prématuré n'est plus à démontrer, la compréhension de leurs cibles d'endommagement spécifiques est au cœur des études pour accompagner le développement de stratégies anti-âge rationnelles et efficaces. Les approches de protéomique ciblée apportent aujourd'hui des réponses précises et fiables, là où l'influence de l'ethnie pose aussi question.

► Vieillissement et théorie du Délétériome

Au fil des dernières décades, les théories du vieillissement cutané se sont succédées en fonction de l'avancée des découvertes (théorie génétique, du photo-vieillissement, des radicaux libres, endocrine, immunologique). Toutes ont en commun l'accroissement des changements délétères au sein des tissus. Récemment, proposant une vision plus intégrative du vieillissement, la théorie du Délétériome⁽¹⁾ a émergé, englobant aussi bien les dommages moléculaires précoces (lipides, protéines, acides nucléiques) que les conséquences délétères de leur accumulation (altération de la communication, dysfonctionnement mitochondrial, sénescence cellulaire, etc.). De par leur abondance et réactivité chimique, les protéines sont les cibles privilégiées de ces modifications

(oxydation, glycation, adduits). Pour comprendre, les conséquences de ces événements néfastes, il est essentiel de rappeler que les protéines sont le cœur même de la peau, assurant sa structure mais aussi son fonctionnement physiologique, à tous les niveaux, depuis les synthèses, en passant par le métabolisme énergétique, les moyens de défenses, la protection de l'ADN, jusqu'à la communication cellulaire.

► La carbonylation : une oxydation délétère

Parmi les modifications oxydatives délétères des protéines, on citera, en premier lieu, la carbonylation. En effet, lors d'un stress, l'oxydation accrue des protéines, conduisant à la formation de dérivés carbonyles (aldéhydes, cétones et lactames) sur les chaînes latérales aminées, est particulièrement préjudiciable car les dommages qui en

Accelerated ageing: the Oxi-

While the contribution of environmental stressors to premature skin ageing is widely accepted, the understanding of their specific targets of damage is a hot topic of research to support the development of rationale and efficient anti-ageing strategies. Targeted proteomics approaches now provide accurate and reliable answers, where the influence of ethnicity also raises concerns.

► The Deleterium theory of Ageing

Over the last decades, theories surrounding skin ageing have followed one another, updated by scientific advances and discoveries (genetic, photo-ageing, free radicals, endocrine, immunological theories). All have in common the increase in tissues, of deleterious changes. Recently, offering a more integrative vision of ageing, the Deleterium theory⁽¹⁾ has emerged, covering both early molecular damage (lipids, proteins, nucleic acids) and the deleterious consequences of their accumulation (impaired communication, mitochondrial dysfunction, cell senescence, etc.). Because of their abundance and chemical reactivity, proteins are the favourite targets of these changes (oxidation, glycation, adducts). To understand the consequences of

these harmful events, it is essential to take into account that proteins are key components of the skin, guaranteeing its structure but also its physiological function, at all levels, from synthesis to cell communication, including energetic metabolism, defence systems and DNA protection, among others.

► Carbonylation: a deleterious oxidation/ modification

Among deleterious oxidative modifications in proteins, carbonylation is broadly accepted. Indeed, during stress, increased protein oxidation, leading to the formation of carbonyl derivatives (aldehydes, ketones and lactams) on amino side chains, is particularly prejudicial because the resulting damages can inactivate proteins, leading to cellular impairment^(2,3), or

L'Oxi-Protéome, une cible clé

résultent peuvent rendre les protéines inactives, générer des anomalies fonctionnelles cellulaires ^(2,3), voire de la toxicité ⁽⁴⁾. La carbonylation des protéines est induite soit directement par les radicaux libres produits physiologiquement ou induits par l'environnement, soit indirectement par réaction avec des produits secondaires du stress oxydatif tels que ceux issus de la peroxydation lipidique (4-hydroxy-2-nonenal ou malondialdéhyde ⁽⁵⁾) ou de la glycation (glyoxal et méthylglyoxal ⁽²⁾).

► L'Oxi-Protéome et la rupture de l'homéostasie protéique

L'accumulation des protéines carbonylées, que l'on nomme Oxi-Protéome (i.e. Protéome oxydé), est un biomarqueur clé de la perte de l'homéostasie des protéines conduisant à la modification de

la structure et du fonctionnement de la peau, et se traduisant *in fine* par un vieillissement prématuré ⁽⁶⁾. L'homéostasie des protéines est un élément indispensable à la jeunesse et à la santé de la peau, qui repose sur l'équilibre physiologique entre synthèse de protéines fonctionnelles, protection de ces dernières et élimination/réparation des protéines endommagées. Néanmoins, avec l'âge, la peau perd ses capacités de protection et de détoxification conduisant à la formation accrue de l'Oxi-Protéome. À cela, s'ajoute les facteurs de stress environnementaux dont les attaques répétées surpassent le potentiel naturel de prise en charge de la peau (Figure 1).

Plusieurs études épidémiologiques ont démontré l'impact négatif de l'Oxi-Protéome sur des caractéristiques de la peau, d'intérêt pour les consommateurs. C'est ainsi que le jaunissement de la peau, au cours du vieillissement, est induit par l'accumulation de protéines

carbonylées, présentant des propriétés optiques brunes ⁽⁷⁾. Par ailleurs, l'accumulation de protéines carbonylées dans le *Stratum corneum* (SC) est à l'origine de déshydratation puisque corrélée avec une plus grande Perte Insensible en Eau ⁽⁸⁾. Enfin, il a été rapporté que la prévalence de carbonylation dans le SC des peaux sèches est plus élevée l'hiver que l'été. C'est ainsi que les protéines carbonylées affectent de façon importante les conditions cutanées, y compris en fonction des saisons.

Cibler les protéines endommagées et favoriser leur élimination est une stratégie anti-âge globale qui a déjà fait ses preuves en cosmétique, par le passé, sans pour autant prendre en compte les signatures d'endommagement protéiques spécifiques liées à l'exposome et à l'ethnie, de nouvelles données que la protéomique ciblée permet aujourd'hui d'intégrer pour toujours plus d'efficacité.

Proteome, a key target to battle

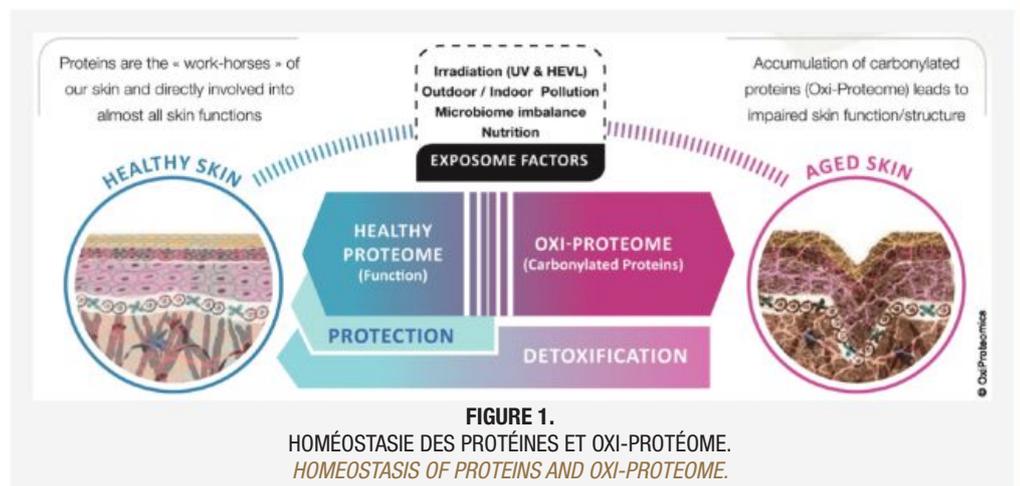
even toxicity ⁽⁴⁾. Protein carbonylation is directly induced either by physiologically produced free radicals or by the environment, or indirectly through a reaction with by-products of oxidative stressors such as those resulting from lipid peroxidation (4-hydroxy-2-nonenal or malondialdehyde ⁽⁵⁾) or glycation (glyoxal and methylglyoxal ⁽²⁾).

► The Oxi-Proteome and the impairment of protein homeostasis

The accumulation of carbonylated proteins, known as the Oxi-Proteome (i.e. Oxidized Proteome), is a biomarker of impaired protein homeostasis compromising skin structure and function, resulting ultimately in premature ageing ⁽⁶⁾. Protein homeostasis maintenance is a key process for achieving a youthful and healthy skin, which is based on

the physiological balance through the synthesis of functional proteins, their protection and the elimination/repair of the damaged proteins. However, with age, the skin loses its protective and detoxifying properties leading to

the increased accumulation of oxidatively-damaged proteins, known as the Oxi-Proteome. Environmental stressors, inflict additional damage, overcoming the skin's natural potential of defense (Figure 1).



par l'exposome. Ainsi, ces approches innovantes permettent de visualiser les dommages oxydants non seulement au niveau moléculaire, mais aussi leur distribution dans l'espace, le long des différents compartiments anatomiques de la peau (**Figure 2**). Dans des explants, les UV-A induisent principalement la carbonylation dans le SC et le derme, tandis que les particules fines, endommagent les compartiments anatomiques supérieurs de la peau (SC et épiderme). Par ailleurs, on observe aussi que les protéines intracellulaires et extracellulaires sont impactées par la carbonylation (**Figure 2**). Les différents motifs de protéines carbonylées révélés suggèrent l'existence de réponses distinctes de la peau, en fonction des stress auxquels elle est exposée, de là l'intérêt du développement de soins ciblés.

Pour aller plus loin, les techniques de protéomique à haute-résolution permettent de séparer les protéines carbonylées issues d'explants de peau. Là encore de façon intéressante, on peut observer que seul un nombre

development of novel analytical tools gives now the opportunity to conceive dermo-cosmetics strategies targeting specific consumers needs taking into consideration their lifestyle and personal habits.

► The Oxi-Proteome: the molecular signature of skin damage

Environmental stressors such as urban or indoor pollution, UVs or visible light, defined as the exposome, are known to catalyse the production of reactive oxygen species (ROS), leading to early deleterious changes on proteins, such as carbonylation. Interestingly, novel targeted proteomics techniques, adapted to ex vivo models, on human skin explants, coupling specific detection, objective measurement and high definition imaging, help to provide a better understanding of the mechanisms involved in exposome-induced ageing. For instance, these innovative approaches make possible to visualize the skin damage not only

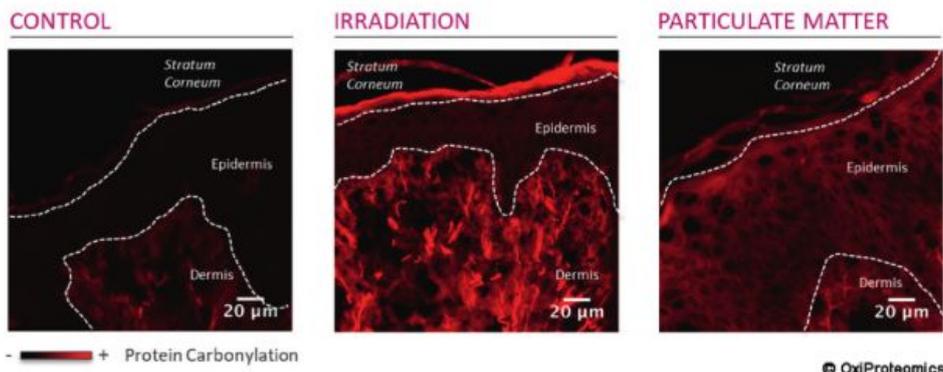


FIGURE 2.

SIGNATURES D'ENDOMMAGEMENT MOLÉCULAIRE LE LONG DES COMPARTIMENTS DE LA PEAU, DISTINCTES EN FONCTION DES STRESS.

SIGNS OF DISTINCT MOLECULAR DAMAGE ALONG THE SKIN COMPARTMENTS, ACCORDING TO STRESSORS.

► L'Oxi-Protéome : vers une signature d'endommagement

Les stress environnementaux tels que la pollution urbaine et intérieure, les UV ou encore la lumière bleue, définis comme l'exposome, sont reconnus pour catalyser la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), infligeant de façon

précoce des modifications délétères aux protéines, telle la carbonylation. De façon intéressante, les nouvelles techniques de protéomiques ciblées, adaptées aux modèles *ex vivo*, sur explants de peau humains, couplant détection spécifique, mesure objective et imagerie haute définition, permettent de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans le vieillissement induit

Several epidemiological studies have demonstrated the negative impact of the Oxi-Proteome on the skin's characteristics, impacting directly on consumer concerns. Indeed, the yellowing of the skin, during ageing, is generated by the accumulation of carbonylated proteins with brown optical properties⁽⁷⁾. Moreover, the accumulation of carbonylated proteins in the Stratum corneum (SC) is associated with dehydration as correlated with

increased transepidermal water loss (TEWL)⁽⁸⁾. Finally, it has been reported that levels of carbonylation in the SC of dry skins are higher in winter than in summer. This is how carbonylated proteins significantly affect skin conditions, including according to seasons. Targeting the Oxi-Proteome and improving their elimination is a successful anti-ageing strategy which has already proven its worth in cosmetics in last years, However, the recent

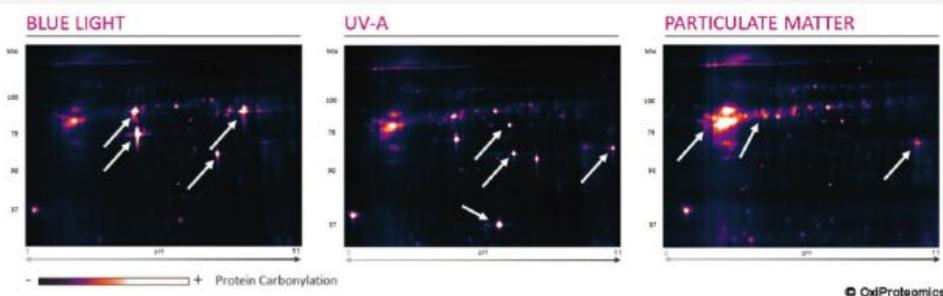


FIGURE 3.

CARTOGRAPHIE 2D DE L'OXI-PROTÉOME, EN FONCTION DES STRESS.

LES FLÈCHES INDIQUENT LES SETS DE PROTÉINES ENDOMMAGÉES, DE FAÇON SPÉCIFIQUE ET DISTINCTE.

2D MAPPING OF OXI-PROTEOME, ACCORDING TO STRESSORS.

ARROWS POINT TO THE SETS OF PROTEINS, SPECIFICALLY AND DISTINCTLY DAMAGED.

restreint de protéines est la cible de l'oxydation induite par les stress de l'exposome. De plus, des sets de protéines distincts sont endommagés sous l'influence de la pollution urbaine, de la lumière bleue ou des irradiations UV (**Figure 3**), suggérant que toutes les protéines n'ont pas la même sensibilité à l'oxydation et représentent ainsi une signature moléculaire d'endommagement. Les approches de spectrométrie de masse permettent d'identifier ces protéines et ainsi leur lien avec les fonctions cutanées.

La mise en exergue de ces signatures d'endommagement ouvre la voie au développement rationnel et efficace de stratégies cosmétiques dédiées, ciblant des sources spécifiques de l'exposome. Cette *Cosmétique de Précision* pouvant s'axer sur la protection des compartiments anatomiques cibles, la protection accrue des sets de protéines spécifiques vis à vis des modifications oxydatives et/ou la stimulation de leur élimination lorsqu'elles sont endommagées.

at the molecular level, but also their distribution in space and time, along the different anatomical skin compartments (Figure 2). Indeed, UV-As predominantly induce carbonylation in the SC and the dermis, whereas urban pollutants inflict damage on the upper anatomical skin compartments (SC and epidermis). Moreover, we can also observe that both intracellular and extracellular proteins are impacted by carbonylation (Figure 2). These different patterns of carbonylated proteins, point to the existence of distinct skin responses, depending on stressors, hence the need for the development of targeted skincare products.

To go one step further, high-resolution proteomics techniques allow separating carbonyl proteins from skin. Again, interestingly, we observed that only a small number of proteins are target of oxidation induced by exposome stressors. In addition, distinct sets of proteins are damaged by urban pollution, blue light or UV irradiation (Figure 3), suggesting

► Et l'ethnie joue-t-elle un rôle ?

Au-delà de la compréhension des mécanismes d'endommagement distincts de la peau, les techniques OMICS de pointe permettent d'étudier les différences de réponse au stress selon l'ethnie. En matière de vieillissement accéléré, tous les types de peaux ne sont pas impactés de la même façon (vieillesse plus ou moins précoce, rides ou taches pigmentaires prédominantes, etc.). Ces différences trouvent là encore, en partie, leur origine dans des modifications délétères, au niveau moléculaire. Sous l'influence d'irradiation UV, des explants de peau asiatique et caucasien voient leur taux de protéines carbonylées augmenter fortement, et ce de façon relative-ment équivalente. De ce point de vue, l'ethnie ne semble pas être un facteur d'influence sur le taux d'oxydation des protéines en réponse au stress. Toutefois, la séparation des protéines carbonylées par électrophorèse 2D a permis de révéler des signatures d'endomma-

that not all proteins have the same sensitivity to oxidation, representing a molecular damage signature. Mass spectrometry approaches are used for protein identification and bio-informatics analyses to group these proteins in relation with key functions of the skin. The discover of this molecular signature pave the road for the development of rationale and precision dermo-cosmetics strategies, targeting distinct exposome sources.

► Does ethnicity play a role?

Beyond the understanding of the distinct mechanisms of damage to the skin, advanced OMICS techniques enable to study the differences in responses according to the ethnicity. In terms of accelerated ageing, all skin types are not impacted the same way (more or less early ageing, predominant wrinkles or age spots, etc.). These differences again originate, at least in part, from deleterious modifications at the molecular level.

gement différentes entre peau caucasienne et asiatique. Parmi le nombre de protéines restreintes cibles d'oxydation, des sets de protéines communes et distinctes ont pu être identifiées, pouvant être reliées à l'endommagement spécifique d'un certain nombre de fonctions cutanées.

En raison de la prédominance des protéines au sein de la peau, de leur sensibilité à l'oxydation et des conséquences délétères de celle-ci sur l'homéostasie et les fonctions cutanées, l'Oxi-Protéome, dont la formation est influencée par l'exposome, représente une cible clé pour le développement d'une nouvelle génération de soins anti-âge cosmétique, stratégiques, intégrant le mode de vie et l'ethnie des consommateurs. ■



Martin BARAIBAR
OXIPROTEOMICS
CEO
CEO

Upon UV irradiation, both Asian and Caucasian skin show an increase in protein carbonylation, in a relatively similar way. From this point of view, ethnicity does not seem to be a factor influencing the rate of protein oxidation in response to stress. However, the separation of carbonylated proteins by means of high-definition proteomics approaches has enabled to highlight different damage signatures between Caucasian and Asian skins. Among the number of restricted proteins targeted by oxidation, common and distinct proteins have been identified, related to important functions of the skin

Due to the high protein abundance on the skin, their sensitivity to oxidation and of the deleterious consequences protein oxidation on skin structure and function, the Oxi-Proteome, whose formation is influenced by the exposome, represents a key target to battle for the development of a new generation of , anti-ageing, cosmetics, integrating lifestyle and ethnicity of consumers. ■

References

1. Gladyshev VN., *Aging Cell*, 15(4), 594-602 (2016)
2. Berlett BS., *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 272 (33), 20313-20316 (1997)
3. Baraibar MA., *et al.*, *Exp. Gerontol.*, 48(7), 620-625 (2013)
4. Baraibar MA., *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.*, 52(9), 1692-1697 (2012)
5. Pecorelli A., *et al.*, *Biofactors*, in press (2019)
6. Rinnerthaler M., *et al.*, *Biomolecules*, 5(2), 545-589 (2015)
7. Ogura Y., *et al.*, *J. Dermatol. Sci.*, 64(1):45-52 (2011)
8. Iwai I., *et al.*, *J. Dermatol.*, 37(8), 693-698 (2010)