

# Η Χρήση των Πρωτεολυτικών Ενζύμων Βρωμελαΐνη και Κολλαγενάση στην Αισθητική και Κοσμητολογία

Ανδρονίκη Σταμούλη<sup>1</sup> και Ελευθερία Αναστασίου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Αισθητικός-Κοσμητολόγος, Αθήνα, Ελλάδα

Λέξεις κλειδιά: Αισθητική, βρωμελαΐνη, κολλαγενάση, κοσμητολογία, πρωτεολυτικό ένζυμο.

**Citation:** A. Stamouli, E. Anastasiou. The Use of Proteolytic Enzymes Bromelain and Collagenase in Aesthetics and Cosmetology. *Epitheorese Klin. Farmakol. Farmakokinet.* 2023, 41, 2, 107-113.  
<https://doi.org/10.5281/zenodo.8341560>

Received: 3 November 2022

Accepted: 10 February 2023

Published: 13 September 2023

**Publisher's Note:** PHARMAKON-Press stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2023 by the authors.  
Licensee PHARMAKON- Press, Athens, Greece.  
This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Corresponding author:** Androniki Stamouli, 13 Thrakis Str., Chalandri, GR-15233, Athens, Greece, E-mail: andronikistamoulimakeup@yahoo.gr

**Π ε ρ ί λ η ψ η.** Η ιατρική κοινότητα έχει στραφεί προς θεραπευτικές μεθόδους που βασίζονται σε μη επεμβατικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση ενζύμων. Σε αυτό το άρθρο επισκόπησης παρουσιάζονται δύο σημαντικά πρωτεολυτικά ένζυμα: η βρωμελαΐνη και η κολλαγενάση. Παρουσιάζονται οι ιδιότητες, τα θεραπευτικά οφέλη και οι εφαρμογές τους στην Αισθητική και Κοσμητολογία.

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι θεραπευτικές μέθοδοι που βασίζονται σε μη επεμβατικές προσεγγίσεις τονίστηκαν πρόσφατα στην ιατρική κοινότητα. Οι ερευνητές έχουν επικεντρωθεί στην παραγωγή φαρμάκων και εργαλείων που μειώνουν τις επεμβατικές διαδικασίες στην ιατρική πρακτική. Τα ένζυμα έχουν σημαντική ικανότητα στις φαρμακευτικές δραστηριότητες λόγω του εξαιρετικά επιλεκτικού χαρακτήρα τους και της υψηλής ειδικότητας σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις. [1]

Η βρωμελαΐνη και η κολλαγενάση είναι δύο σημαντικά πρωτεολυτικά ένζυμα. Σε αυτό το άρθρο επισκόπησης παρουσιάζονται οι ιδιότητες και οι εφαρμογές τους στην αισθητική και την κοσμητολογία.

## 2. ENZYMA

**2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ:** Τα ένζυμα είναι κυρίως πρωτεϊνικής σύνθεσης καταλύτες των βιολογικών συστημάτων. Είναι δηλαδή χημικοί παράγοντες που ενισχύουν την ταχύτητα των αντιδράσεων (κατά ένα εκατομμύριο φορές ή περισσότερο) χωρίς οι ίδιοι να αλλοιώνονται μόνιμα. Έτσι ο ρόλος των ενζύμων είναι να κάνει τις βιοχημικά απαιτούμενες αντιδράσεις να πραγματοποιούνται με ταχύτητα που είναι συμβατή με τη ζωή.

**2.2 ΣΥΣΤΑΣΗ:** Λόγω της εξειδίκευσής τους τα

ένζυμα φέρνουν κοντά τα *υποστρώματα* (αντιδρώντα) σε μια συγκεκριμένη θέση στο ένζυμο, η οποία ονομάζεται *ενεργό κέντρο* ή γενικότερα *ενεργές περιοχές*, όπου προσανατολίζονται με σκοπό να διευκολυνθεί ο σχηματισμός και η διάσπαση χημικών δεσμών. Πολλά ένζυμα χρειάζονται συμπαραγόντες για να δράσουν που είναι είτε μικρά οργανικά μόρια είτε μέταλλα και ονομάζονται *συνένζυμα*.

**2.3 ΠΟΥ ΒΡΙΣΚΟΝΤΑΙ:** Τα ένζυμα βρίσκονται υπό μορφή διαλύματος μέσα ή έξω από τα κύτταρα ή προσηλωμένα σε κάποιες μεμβράνες του κυττάρου. Τα ίδια ένζυμα δεν χρησιμοποιούνται σε όλη τη διάρκεια της ζωής ενός κυττάρου, αλλά ανανεώνονται. Παράγονται και καταστρέφονται από το κύτταρο ανάλογα με τις ανάγκες του. Κάθε ένζυμο καταλύει μόνο μια αντίδραση ή μόνο μια κατηγορία αντιδράσεων και από τις δυο κατευθύνσεις.

#### 2.4 ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΕΝΖΥΜΩΝ:

1. οξειδοαναγωγάσες (καταλύουν αντιδράσεις οξειδωσης και αναγωγής),
2. τρανσφεράσες (κυρίαρχες στη σύνθεση και αποδόμηση αμινοξέων),
3. υδρολάσες (διασπούν μόρια με την προσθήκη μορίων νερού),
4. λυάσες (προσθέτουν άτομα ή λειτουργικές ομάδες σε έναν διπλό δεσμό ή τις αφαιρούν για να σχηματιστεί ένας διπλός δεσμός),
5. ισομεράσες (ενδομοριακή μεταφορά λειτουργικών ομάδων σε ένα μόριο),
6. λιγάσες (συνδέουν δύο μόρια σε μια αντίδραση που υποκινείται από την υδρόλυση της ATP).

Τα *πρωτεολυτικά ένζυμα* εμπλέκονται στην πέψη των πρωτεϊνών. Η *πρωτεάση* εντοπίζεται στο στομάχι, τα παγκρεατικά και τα εντερικά υγρά. Άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα είναι οι *πεψίνη*, *θρυψίνη*, *παγκρεατίνη* και *χυμοθρυψίνη*.

#### 2.5 Ο ΣΥΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΙΑΣ ΕΝΖΥΜΙΚΗΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ:



όπου: **E** = ένζυμο, **S** = υπόστρωμα,  
**ES** = σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος,  
**P** = προϊόν.

#### 2.6 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΚΑΙ ΤΑΧΥΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ:

- α) η συγκέντρωση του υποστρώματος,
- β) η συγκέντρωση του ενζύμου,
- γ) η θερμοκρασία,
- δ) το pH
- ε) η ιοντική ισχύς.

Τα ένζυμα δεν μεταβάλλουν την ισορροπία των αντιδράσεων αλλά την ταχύτητα με την οποία γίνονται. [2]

### 3. ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗ

#### 3.1 Η ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗ ΩΣ ΕΝΖΥΜΟ

Η *βρωμελαΐνη* ή *βρομελίνη* (*bromelain*) είναι ένα πρωτεολυτικό ένζυμο που λαμβάνεται από τον καρπό ή από τα απόβλητα του ανανά (φύλλα, στέλεχος, πυρήνα, φλούδα) (*ananas comosus*) και έχει καθιερωθεί από το 1876. Ο ανανάς είναι το κορυφαίο βρώσιμο μέλος της οικογένειας *bromeliaceae*, που καλλιεργείται σε πολλές τροπικές και υποτροπικές χώρες. Λαμβάνεται ένα ακατέργαστο, υδατικό εκχύλισμα που οι ιδιότητές του οφείλονται κυρίως στην παρουσία των πρωτεολυτικών ενζύμων του σουλφυδρυλίου. Βρωμελαΐνη υπάρχει σε ολόκληρο το φυτό του ανανά, ωστόσο η συγκέντρωση και η σύνθεση μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το μέρος του φυτού και την ποικιλία του. Επίσης, περιέχει διαφορετικές ενδοπεπτιδάσες, θειόλες και άλλα συστατικά συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδάσης, της όξινης φωσφατάσης, αρκετών αναστολέων πρωτεάσης και του οργανικά δεσμευμένου ασβεστίου. [3] Επιπρόσθετα, χρησιμοποιείται ως υποκατάστατο κατά της ανεπάρκειας πεψίνης και θρυψίνης λόγω της δραστηριότητας και της σταθερότητας του σε ένα ευρύ φάσμα pH 4,5-9,5.

#### 3.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΟΦΕΛΗ

Στην υγειονομική περίθαλψη, η βρωμελαΐνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της στηθάγχης, της βρογχίτιδας, της ιγμορίτιδας, του διαβήτη. Για την αντιμετώπιση της θρομβοφλεβίτιδας, την επούλωση πληγών, της μείωσης του οιδήματος και της φλεγμονής, καθώς και της αυξημένης απορρόφησης φαρμάκων, ιδιαίτερα των αντιβιοτικών. Ρυθμίζει τη συναισθηματική ισορροπία, τη νευρική και γαστρεντερική λειτουργία και επίσης ανακουφίζει την οστεοαρθρίτιδα, τη διάρροια και τις διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές. Διαθέτει ορισμένες

αντικαρκινικές δραστηριότητες και προάγει τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Μελέτες έχουν δείξει για την ανάπτυξη μελλοντικών στοματικών ενζυμικών θεραπειών για ογκολογικούς ασθενείς. [4]

### 3.3 ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗΣ ΣΤΗΝ ΑΙΣΘΗΤΙΚΗ

Ο ανανάς περιέχει σημαντικές ποσότητες βιοδραστικών ενώσεων, διαιτητικών ινών, μετάλλων και θρεπτικών συστατικών (βιταμίνες B1, B2, B3, B5, B6 και C, μαγγάνιο, χαλκό, κάλιο, β-καροτένιο, φολικό οξύ). Η βρωμελαΐνη προσφέρει καταπραϋντική επίδραση και βελτίωση της υφής του δέρματος, έχει αντιοξειδωτική - απολεπιστική- αντιμικροβιακή δράση. Τα δερματικά προβλήματα όπως οι ρυτίδες, η ακμή και το ξηρό δέρμα επιλύονται χρησιμοποιώντας πρωτεάσες όπως είναι η βρωμελαΐνη και η παπαΐνη. Η τοπική εφαρμογή της βρωμελαΐνης αφομοιώνει τις νεκρές πρωτεΐνες του δέρματος (π.χ αποδόμηση κολλαγόνου), την απολέπιση, την ανοικοδόμηση του κολλαγόνου και εμφανίζει ένα νεότερο και πιο ομοιόμορφο στρώμα του δέρματος. [5]

### 3.4 ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΒΡΩΜΕΛΑΪΝΗΣ

➤ Παρασκευή ακατέργαστου εκχύλισματος: Ο φρέσκος ανανάς καθαρίζεται και πλένεται με απιονισμένο νερό για την απομάκρυνση των σωματιδίων σκόνης, της άμμου και άλλων ξένων υλικών. Τα απόβλητα του ανανά διαχωρίζονται (φύλλα, στέλεχος, φλούδα κι ο πυρήνας), λαμβάνονται χωριστά, ζυγίζονται και συνθλίβονται, χρησιμοποιώντας 0,1 M ρυθμιστικό διάλυμα οξικού νατρίου (pH=7,0). Το εκχύλισμα διηθείται και φυγοκεντρείται στις 6000 rpm για 20 λεπτά. Στη συνέχεια το ίζημα απορρίπτεται και το τελικό εκχύλισμα που ονομάζεται *ακατέργαστο εκχύλισμα* καταψύχεται στον καταψύκτη στους 4 °C.

➤ Καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου: Ακολουθεί η καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου σε κορεσμό 40% έως 60% στο ακατέργαστο εκχύλισμα. Πραγματοποιείται ανάδευση πάνω σε μαγνητικό αναδευτήρα, διηθείται και φυγοκεντρείται στις 6000 rpm για 10 λεπτά. Το ίζημα απορρίπτεται και το υπερκείμενο διάλυμα καταψύχεται και αποθηκεύεται στους 4 °C (pH=7,0).

➤ Διαπίδυση ή διάλυση: Η διάλυση ή διαπίδυση (dialysis) αποτελεί μία από τις

διεργασίες διαχωρισμού με 7cm πορώδεις μεμβράνες που προστίθενται σε ποτήρι ζέσεως με βραστό απεσταγμένο νερό με 2% ανθρακικό νάτριο για 45 λεπτά. Οι μεμβράνες βράζονται πάλι για 45 λεπτά σε απεσταγμένο νερό και παραμένουν όλη τη νύχτα με ρυθμιστικό διάλυμα οξικού νατρίου (pH=7,0). Ακολουθεί μια διαδικασία 24 ωρών με την αντικατάσταση του ρυθμιστικού διαλύματος κάθε 6 ώρες από το ακατέργαστο εκχύλισμα το οποίο είχε υποβληθεί σε καταβύθιση θειϊκού αμμωνίου. Η ενζυματική δραστηριότητα της βρωμελαΐνης μεταναστεύει εσωτερικά στις μεμβράνες (παραλαβή καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης).

➤ Παρασκευή και προσδιορισμός της περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη: Παρασκευάζονται τρία καθαριστικά σαπουνία από καθαρό ένζυμο βρωμελαΐνης (φλούδα, στέλεχος, φύλλα) και μελετώνται τα **χαρακτηριστικά** τους: χρώμα, pH, καθαριστικότητα, αφρότητα και πυκνότητα. Η ολική περιεκτικότητα σε βρωμελαΐνη προσδιορίζεται με την τεχνική *Folin Lowry* (ένταση του χρώματος λm=660nm), χρησιμοποιώντας αλβουμίνη βόειου ορού (BSA) ως πρωτεΐνη αναφοράς. Η υψηλότερη περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη μετά την καθίζηση και διάλυση με θειϊκό αμμώνιο παρατηρείται πρώτα στην φλούδα, έπειτα στο στέλεχος, στα φύλλα και τέλος στον πυρήνα.

➤ Προσδιορισμός και εκτίμηση αντιμικροβιακής δραστηριότητας:

Προσδιορίζεται η αντιμικροβιακή δραστηριότητα του καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης (τριών παρασκευασμάτων) και του ακατέργαστου εκχύλισματος, τα οποία αναμίχθηκαν το καθένα ξεχωριστά με άγαρ (μη θρεπτικό συστατικό από φύκη της θάλασσας, ιδιότητα να τήκεται στους 100°C, στερεοποιητικό), σε τρυβλία *Petri*. [3,6] Τα δείγματα ελέγχονται σε συγκεντρώσεις 25%, 50%, 75%, και 100% v/v τα οποία τοποθετούνται μέσα σε επωαστικό κλίβανο 37°C για 24 ώρες, προκειμένου να γίνει ο έλεγχος της στεριότητας. Ακολουθεί η ανάπτυξη των μικροοργανισμών στις καλλιέργειες: *Staphylococcus aureus* (+gram), *Corynebacterium diphtheriae* (+gram), *Propionibacterium acnes* (+gram), *Escherichia coli* (-gram), *Pseudomonas aeruginosa* (-gram). Παρατηρείται η μικροβιακή ευαισθησία των οργανισμών και μετρείται η ζώνη αναστολής τους. Η ακατέργαστη φλούδα και το καθαρό εκχύλισμα φλούδας εμφανίζει το υψηλότερο ανασταλτικό αποτέλεσμα έναντι του *S. aureus*. Επίσης, η *P. aeruginosa* είναι πιο ευαίσθητη στη δράση της βρωμελαΐνης.

➤ Ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωση (MIC Minimum Inhibitory Concentration: που χαρακτηρίζει το βαθμό ευαισθησίας του μικροοργανισμού) μέσω διάχυσης με την κλασική μέθοδο διαδοχικής αραιώσης 1-100% v/v με δοκιμή θολερότητας (ανάπτυξη βακτηρίων) μέσω φασματοφωτόμετρου. Το *P. acnes* είναι ευαίσθητο σε χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ η *P. aeruginosa* και η *C. diphtheriae* απαιτούν υψηλότερη συγκέντρωση του ενζύμου για την αναστολή της ανάπτυξης τους. Επομένως, για να επαληθευτεί ποιοτικά η αντιμικροβιακή δραστηριότητα του καθαρού ενζύμου βρωμελαΐνης από τα τρία σκευάσματα εφαρμόζεται ανακαλλιέργεια με τη μέθοδο της επίστρωσης. Από τη ζώνη αναστολής αποδεικνύεται πως ο *S. aureus* ήταν το πιο ευαίσθητο βακτήριο στη δράση του καθαρού εκχυλίσματος βρωμελαΐνης.

➤ Αντιοξειδωτική δραστηριότητα:

Η αντιοξειδωτική δράση των εκχυλισμάτων της βρωμελαΐνης συγκρίνεται με το ασκορβικό οξύ ως πρότυπο και βασίζεται στη μέθοδο DPPH (σάρωσης ελεύθερων ριζών) και με οπτική απορρόφηση στα 517nm. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα της βρωμελαΐνης αυξάνεται με την πάροδο του χρόνου, ακόμα και στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις. Αυτό είναι ένα χαρακτηριστικό που σχετίζεται κυρίως όταν εξετάζεται μια σύνθεση για τοπική εφαρμογή, για παράδειγμα, στην οποία η αντιοξειδωτική δράση παραμένει και αυξάνεται ακόμη και μετά την εφαρμογή. [3]

### 3.5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ενεργή βρωμελαΐνη περιέχεται κυρίως στα απόβλητα του ανανά που συνήθως απορρίπτονται και στη συνέχεια βιοαποικοδομούνται, γεγονός που οδηγεί σε περιβαλλοντική υποβάθμιση (κυρίως λόγω περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες). Πιο συγκεκριμένα, η βρωμελαΐνη βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στη φλούδα του ανανά και παρουσιάζει: (α) υψηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα, (β) αντιοξειδωτική δράση συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών (θεραπεία κατά του οξειδωτικού στρες), και (γ) αντιμικροβιακή δράση για την αντιμετώπιση της ακμής. [3]

## 4. ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗ

### 4.1 Η ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗ ΩΣ ΕΝΖΥΜΟ

Από την αρχική ανακάλυψή τους στη δεκαετία του 1950, τα ένζυμα κολλαγενάσης παίζουν πλέον βασικό ρόλο στη σύγχρονη επιστημονική έρευνα. Υπάρχουν διάφορες κολλαγενάσες διαθέσιμες, καθεμία από τις οποίες συνιστάται για συγκεκριμένα κύτταρα (δηλ. κύτταρα ήπατος, οστών, καρδιάς ή θυρεοειδούς). Αυτό επιτρέπει στους ερευνητές να ερευνούν ενεργά ένα ευρύ φάσμα καταστάσεων και ασθενειών, ιδιαίτερα όταν απαιτείται απομόνωση κυττάρων. [7]

### 4.2 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Η μελέτη των κολλαγενασών ξεκίνησε στα τέλη του περασμένου αιώνα, ακολουθούμενη από την απομόνωση ενός εξωκυτταρικού ενζύμου, το *Clostridium* και στη συνέχεια με την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό ορισμένων άλλων κολλαγενασών τόσο βακτηριακής όσο και θηλαστικής προέλευσης. Μέχρι πρόσφατα, η παραγωγή αληθινών κολλαγενασών από βακτήρια θεωρείται ότι περιορίζεται σε λίγα μόνο είδη όπως το κλωστηρίδιο και ενός μικρού αριθμού άλλων οργανισμών, ιδίως σε ένα στέλεχος του *Vibrio alginolyticus* (πρώην *Achromobacter iophagus*). Σε αντίθεση με το ένζυμο των κολλαγενασών των ζώων που χωρίζει το κολλαγόνο στη φυσική του τριπλή ελικοειδή δομή, οι κολλαγενάσες από τα βακτήρια διαφέρουν από εκείνα των σπονδυλωτών, τα οποία καταδεικνύουν ευρύτερη ειδικότητα υποστρώματος. [8]

### 4.3 ΠΩΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΕΙ ΤΟ ΕΝΖΥΜΟ

Τα ένζυμα κολλαγενάσης είναι ικανά να διασπούν αποτελεσματικά τους πεπτιδικούς δεσμούς που βρίσκονται στο κολλαγόνο. Οι κολλαγενάσες διασπούν ελικοειδείς περιοχές μορίων κολλαγόνου με ινώδη μορφή υπό διάφορες φυσιολογικές συνθήκες pH και θερμοκρασίας. Πιο συγκεκριμένα, τα ένζυμα κολλαγενάσης λειτουργούν αποικοδομώντας το κολλαγόνο που βρίσκεται στην εξωκυττάρια μήτρα. Αυτή η συλλογή μορίων είναι που ουσιαστικά αγκιστρώνει τα κύτταρα στον ιστό, παρέχοντας τόσο βιοχημική όσο και δομική υποστήριξη. Ανάλογα με την κατηγορία της κολλαγενάσης, όταν ο ιστός εκτίθεται σε ένζυμα κολλαγενάσης, θα συνδέεται και θα κόβει είτε τα άκρα ενός ινιδίου κολλαγόνου, είτε τη μέση ενός μονομερούς κολλαγόνου. Μόλις κοπεί η δομή του τριπλού ελικοειδούς, οι έλικες αρχίζουν να

ξετυλίγονται και λαμβάνει χώρα μετουσίωση. [8]

#### 4.4 ΚΟΙΝΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΤΗΣ ΚΟΛΛΑΓΕΝΑΣΗΣ

Όσον αφορά την πρόσφατα προτεινόμενη εφαρμογή του, το ένζυμο κολλαγενάσης φαίνεται να είναι ένα βολικό και φθινό φάρμακο για τη θεραπεία εγκαυμάτων, επούλωσης πληγών και ορισμένων άλλων ασθενειών. Τα ένζυμα κολλαγενάσης μελετώνται για την ικανότητά τους να καταλύουν βασικές χημικές διεργασίες - πιο συγκεκριμένα, αποικοδόμηση κολλαγόνου. Όπως φαίνεται σε διάφορες δοκιμές *in vivo* και *in vitro*, οι ενέσιμες μορφές κολλαγενάσης έχουν αποδειχθεί ότι προάγουν την επούλωση των πληγών. Με τη μοναδική ικανότητά τους να αποικοδομούν το κολλαγόνο που είναι ανθεκτικό στη διάσπαση, οι κολλαγενάσες μπορούν να θεραπεύσουν αποτελεσματικότερα πληγές, ακόμη και εκείνες που σχετίζονται με εγκαύματα τρίτου βαθμού. Αυτό πιστεύεται ότι βασίζεται στο γεγονός ότι μόλις το κολλαγόνο αποικοδομηθεί από την κολλαγενάση, επιλεγμένα φλεγμονώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των μακροφάγων, είναι ικανά να ενισχύσουν τη μετανάστευση και με τη σειρά τους, την αποτελεσματικότητά τους. Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο αλοιφές που περιέχουν C κολλαγενάση εφαρμόζονται συχνά σε πληγές, βοηθώντας στην απομάκρυνση του νεκρωτικού ιστού. Δεδομένου ότι αυτός ο τύπος νεκρού ιστού παρατείνει το φλεγμονώδες στάδιο και ενισχύει την ανάπτυξη των βακτηρίων, η κολλαγενάση υποστηρίζει την προληπτική επούλωση. Ενώ η επούλωση πληγών είναι επιτακτική όταν στοχεύει στη μείωση του κινδύνου μόλυνσης, οι εφαρμογές ενζύμων κολλαγενάσης είναι εκτεταμένες όσον αφορά την επιστημονική έρευνα και την ανακάλυψη.

Όσον αφορά τον χόνδρο, οι κολλαγενάσες ήταν τα πρώτα από τα ένζυμα μεταλλοπρωτεϊνάσης της μήτρας (MMP) που χρησιμοποιήθηκαν για την καλύτερη κατανόηση της διαδικασίας καταστροφής του χόνδρου μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Το ίδιο ισχύει και για την οστεοαρθρίτιδα, καθώς η αποικοδόμηση του κολλαγόνου πιστεύεται ότι είναι το πρώτο μη αναστρέψιμο βήμα στην παθολογία αυτής της εκφυλιστικής κατάστασης. Η χρήση των κολλαγενασών έχουν επίσης εγκριθεί για τη θεραπεία της νόσου του Peyronie και του Dupuytren. Τέλος, χρησιμοποιείται συχνά για την απομόνωση κυττάρων. Σε αυτήν την

περίπτωση, ο στόχος είναι η μεγιστοποίηση του αριθμού των βιώσιμων, διαχωρισμένων κυττάρων. Με την αποικοδόμηση του κολλαγόνου, καθώς και άλλων βασικών πρωτεϊνών, τα ένζυμα κολλαγενάσης απελευθερώνουν κύτταρα, υποστηρίζοντας ένα ευρύ φάσμα ερευνητικών προσπαθειών.

Η βακτηριακή κολλαγενάση είναι ένα αποτελεσματικό ένζυμο για τη θεραπεία της κυτταρίτιδας. Η οιδηματοώδης κυτταρίτιδα είναι η εμφάνιση κήλης του υποδόριου λίπους εντός του ινώδους συνδετικού ιστού που υποδηλώνει τη μείωση της επιδερμίδας και τα συμπτώματα συχνά βρίσκονται στην πνευλική περιοχή, στα κάτω άκρα και στην κοιλιακή χώρα. Τα οιστρογόνα, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή προάγουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και την παραγωγή κολλαγόνου. Επομένως, επηρεάζουν την κατακράτηση υγρών μεταβάλλοντας την τοπική αγγείωση και τη λεμφική παροχέτευση. Αυτά, με τη σειρά τους, αυξάνουν το πάχος και το οίδημα της λιπώδους στιβάδας, με αποτέλεσμα αυξημένο φορτίο μηχανικής μεταγωγής σε υποδερμικούς ινοβλάστες / μυοϊνοβλάστες. Έτσι, διεγείρεται η αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου και προάγεται η πάχυνση των υποδόριων πλούσιων σε κολλαγόνο διαφραγμάτων που συνδέουν το δέρμα με την υποκείμενη περιτονία.

Η κολλαγενάση *clostridium histolyticum* (CCH) αποτελείται από δυο κολλαγενάσες (AUX-I και AUX-II) που υδρολύουν το κολλαγόνο υπό φυσιολογικές συνθήκες, με αποτέλεσμα τη διάσπαση των δομών του κολλαγόνου (π.χ. ινώδη διαφράγματα). Σε μια διπλή τυχαίοποιημένη μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, συμμετείχαν 375 γυναίκες με μέση ηλικία 46,5 ετών, εκ των οποίων το 86,4% ήταν λευκές και παρουσίαζαν μέτρια ή σοβαρή μορφή κυτταρίτιδας στους γλουτούς ή στο οπίσθιο μέρος των μηρών. Οι γυναίκες πραγματοποίησαν έως και 3 συνεδρίες θεραπείας (ημέρες 1, 22 και 43) με υποδόριες ενέσεις CCH 0,84 mg. Την 71η ημέρα, τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν βελτίωση στην εμφάνιση κυτταρίτιδας των γυναικών που έλαβαν CCH έναντι εκείνων που έλαβαν εικονικού φαρμάκου. [8]

Η υπεριώδης ακτινοβολία ρυθμίζει την έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών της μήτρας (MMPs) στο δέρμα. Τα MMPs, είναι υπεύθυνα για

την καταστροφή των πρωτεϊνών εξωκυττάριας μήτρας (ECM), όπως το κολλαγόνο, παίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της **ομοιόστασης** και της **γήρανσης του δέρματος**. Τα MMPs εκκρίνονται από κερατινοκύτταρα και δερματικούς ινοβλάστες ως απόκριση σε πολλαπλά ερεθίσματα, συμπεριλαμβανομένου του οξειδωτικού στρες και των κυτοκινών. Η επανειλημμένη ενεργοποίηση αυτών των ενζύμων που αποικοδομούν το κολλαγόνο, θεωρείται ότι μακροπρόθεσμα προκαλεί βλάβη στο κολλαγόνο (φωτογήρανση). Αν και πολλές MMPs υπάρχουν στο δέρμα των θηλαστικών, υποστηρίζεται ότι το MMP-1( ένζυμο κολλαγενάσης) είναι το *κύριο ένζυμο αποικοδόμησης κολλαγόνου το οποίο είναι υπεύθυνο για την καταστροφή του κολλαγόνου σε δέρμα που έχει υποστεί σοβαρή φθορά*. [8]

#### 4.5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Με εφαρμογές στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων, την ανοσολογία και την έρευνα για τον καρκίνο, η κολλαγενάση είναι ένας πολύ σημαντικός καταλύτης. Από την επούλωση πληγών και τις συσπάσεις ουλών έως την έρευνα και την πρόληψη ασθενειών, τα ένζυμα κολλαγενάσης θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιστημονική κοινότητα, βοηθώντας και επιταχύνοντας τις βασικές ανακαλύψεις. Υπάρχουν κάποιες ελπίδες ότι οι μελλοντικές έρευνες μπορούν να αναπτύξουν μεθόδους και διαδικασίες για την παραγωγή κολλαγενάσης με νέες ρίζες όπως η *Lucilia sericata*, η οποία είναι μη παθογόνος και πολύ σημαντική για την επούλωση. [7]

#### 5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ενεργή βρωμελαΐνη περιέχεται κυρίως στα απόβλητα του ανανά που συνήθως απορρίπτονται και στη συνέχεια βιοαποικοδομούνται, γεγονός που οδηγεί σε περιβαλλοντική υποβάθμιση (κυρίως λόγω περιεκτικότητας σε υδαάνθρακες). Πιο συγκεκριμένα, η βρωμελαΐνη βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στη φλούδα του ανανά και παρουσιάζει: (α) υψηλή πρωτεολυτική δραστηριότητα, (β) αντιοξειδωτική δράση συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών (θεραπεία κατά του οξειδωτικού στρες), και (γ) αντιμικροβιακή δράση για την αντιμετώπιση

της ακμής. [3]

Με εφαρμογές στη βιολογία των βλαστικών κυττάρων, την ανοσολογία και την έρευνα για τον καρκίνο, η κολλαγενάση είναι ένας πολύ σημαντικός καταλύτης. Από την επούλωση πληγών και τις συσπάσεις ουλών έως την έρευνα και την πρόληψη ασθενειών, τα ένζυμα κολλαγενάσης θα συνεχίσουν να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην επιστημονική κοινότητα, βοηθώντας και επιταχύνοντας τις βασικές ανακαλύψεις. Υπάρχουν κάποιες ελπίδες ότι οι μελλοντικές έρευνες μπορούν να αναπτύξουν μεθόδους και διαδικασίες για την παραγωγή κολλαγενάσης με νέες ρίζες όπως η *Lucilia sericata*, η οποία είναι μη παθογόνος και πολύ σημαντική για την επούλωση. [8]

## The Use of Proteolytic Enzymes Bromelain and Collagenase in Aesthetics and Cosmetology

Androniki Stamouli<sup>1</sup> and Eleftheria Anastasiou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aesthetic-Cosmetologist, Athens, Greece

**Key Words:** Aesthetics, bromelain, collagenase, cosmetology, proteolytic enzyme

**SUMMARY:** The medical community has turned to treatment methods based on non-invasive procedures, such as the usage of enzymes. This short review article, we present two significant proteolytic enzymes (proteases): bromelain and collagenase. Their chemical and therapeutic properties and their application on aesthetics and cosmetology are presented as well.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

#### REFERENCES

1. Hamzeh Alipour, Abbasali Raz, Sedigheh Zakeri. Therapeutic applications of collagenase (metalloproteases): A review. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine 6 (11),975-981 (2016)  
DOI: 10.1016/j.apjtb.2016.07.017
2. John L. Tymoczko, Jeremy M. Berg, Lubert

- Stryer, "Biochemistry: A Short Course", 3rd Edition, Macmillan Learning, 2015. ISBN 1464126135, 9781464126130. pp. 143-146, 150, 159, 180.
3. Sukaina Abbas, Tejashree Shanbhag, Amruta Kothare. Applications of bromelain from pineapple waste towards acne. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 28, 1001-1009 (2020). doi: 10.1016/j.sjbs.2020.11.032
4. Vidhya Rathnavelu, Noorjahan Banu Alitheen, Subramaniam Sohila, Samikannu, Kanagesan, Rajendran Ramesh. Potential role of bromelain in clinical and therapeutic applications *Biomed Rep.* 5(3): 283–288. (2016) doi:10.3892/br.2016.720
5. R. Pavan, S. Jain, Shraddha, A. Kumar. Properties and therapeutic application of bromelain: a review. *Biotechnol Res Int.* 2012, 976203 (2012). doi: 10.1155/2012/976203.
6. Gerard J. Tortora, Berdell R. Funke, Christine L. Case, "Microbiology: An introduction" 12th Ed., Broken Hill Publishers Ltd. (2016) p. 197.
7. Neil S. Sadick, Mitchel P. Goldman, Genzhou Liu, Neil H. Shusterman, Michael P. McLane, David Hurley, V. Leroy Young. Collagenase *Clostridium Histolyticum* for the Treatment of Edematous Fibrosclerotic Panniculopathy (Cellulite): A Randomized Trial, *Dermatol Surg.* 45(8): 1047–1056 (2019) doi: 10.1097/DSS.0000000000001803
8. Hakuto Kageyama, Runaroon Waditee-Sirisattha. Antioxidative, Anti-Inflammatory, and Anti-Aging Properties of Mycosporine-Like Amino Acids: Molecular and Cellular Mechanisms in the Protection of Skin-Aging. *Mar. Drugs* 17(4): 222 (2019) doi: 10.3390/md17040222