

Las primeras células madre de *cannabis sativa*: nutriendo a la microbiota

Por Óscar Expósito, Alejandro Guirado, Daniel Robustillo, Ana Gallego, María Mas, Pau Riera, Daniel Luna, Sara Laplana, Tarik Ruiz y Sandra Ruiz, DE VYTRUS BIOTECH

LA MICROBIOTA DE LA PIEL y el cerebro están conectados a través de una vía natural existente, donde la microbiota es el primer eslabón. El nuevo activo Kannabia Sense (INCI: Cannabis Sativa Callus Lysate), es la primera generación de células madre de la planta *Cannabis sativa* e introduce el concepto de posbiótico in situ. A través de su mecanismo de acción, el activo modula la generación de posbiótico de la microbiota comensal de la piel, induciendo a la síntesis de neuroquímicos (in situ) en la piel y conectando con el cerebro, lo que genera una respuesta de bienestar y una piel más saludable y fuerte. Se han llevado a cabo varios ensayos in vitro e in vivo para demostrar el efecto de buen envejecimiento de la piel, la activación positiva del cerebro y la modulación del estado de ánimo gracias al ingrediente activo.

SE HA DESCRITO que la piel está vinculada al sistema nervioso desde su desarrollo embrionario¹. Las células cutáneas pueden sintetizar una gran cantidad de neuroquímicos endocrinos como la dopamina, oxitocina, endorfinas, histamina, serotonina y la adrenalina²⁻⁷, que juegan un papel clave en las capacidades sensoriales del cuerpo. En base a previos trabajos podemos afirmar que existe una conexión piel-cerebro que juega un papel principal en la percepción sensorial del cuerpo, definiendo la piel como el ‘tercer cerebro’, después del sistema digestivo, considerado el ‘segundo cerebro’.

En el eje piel-cerebro es esencial considerar el rol de la microbiota. La capa superficial de la piel cubierta de microbiota tiene un elevado potencial de metabolización y ayuda

a las células cutáneas a percibir y manejar información procedente del medio ambiente y del cuerpo (ver figura 1).

Las secreciones posbióticas in situ de la microbiota tienen un efecto inmediato en nuestra piel, y la modulación de estas puede generar una respuesta cutánea y cerebral que se desarrollará en este artículo, analizando las diferentes respuestas y abriendo nuevos frentes novedosos en el campo de la microbiota y neurocosmética.

EL INGREDIENTE ACTIVO

KANNABIA SENSE actúa sobre la microbiota cutánea para modular el posbiótico in situ que estimula la síntesis de la oxitocina en queratinocitos. Las moléculas generadas en los queratinocitos activan la producción de oxitocina

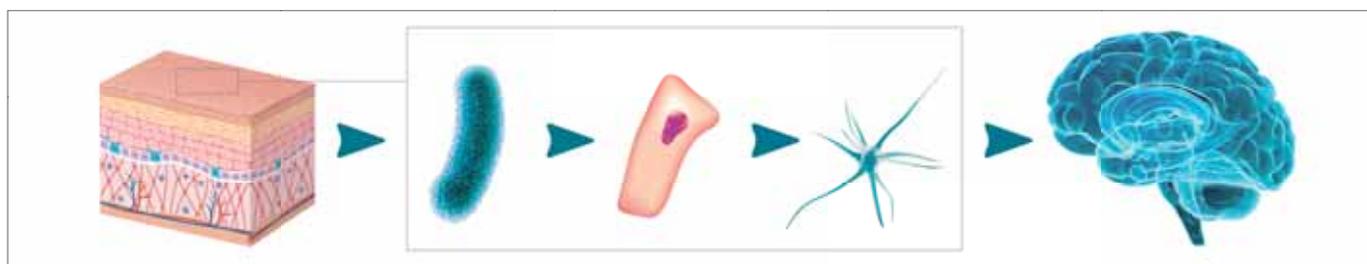


Figura 1. El eje microbiota-piel-cerebro.

en las neuronas sensoriales y se comunican con el cerebro, conduciendo a una respuesta general de bienestar. De este modo, se activa positivamente el eje microbiota-piel-cerebro.

Es el primer activo procedente de células madre de *Cannabis sativa*, obtenido a través de la plataforma tecnológica de Fracciones Fito-Lipídicas, y enriquecido con un cóctel variado de ácidos grasos de cadena corta, terpenos y polifenoles vegetales, evitando la producción de los cannabinoides THC y CBD.

EFICACIA IN VITRO

- In vitro 1: caracterización del posbiótico in-situ bacteriano.

Se realizaron análisis de detección en el sobrenadante bacteriano (bSN), evaluándose su composición con el objetivo de vincular el perfil metabólico de los mismos con la generación de ‘neuroquímicos del placer’.

El activo se añadió a cultivos in vitro de microbiota comensal cutánea y el sobrenadante bacteriano tratado con el activo produjo menos contenido proteolítico total, exopolisacáridos responsables de las biopelículas, y tuvo una menor actividad antioxidante.

Los resultados del posbiótico generado tras aplicar Kannabia Sense fueron estadísticamente significativos, logrando una modulación del estrés microbiano

de los metabolitos generados relacionados con la virulencia beneficiosos para la piel.

- In vitro 2: análisis de las redes del eje microbiota-piel-cerebro
Se realizaron sofisticados estudios para evaluar la capacidad del activo para activar las redes neuroquímicas a través del eje microbiota-piel-cerebro (ver figura 2).
 - Paso 1. Kannabia Sense + microbiota cutánea. El activo se añadió a cultivos de microbiota comensal (1).
 - Paso 2. Posbiótico in situ (bSN) + queratinocitos (NHEK). Los sobrenadantes del cultivo bacteriano resultantes se añadieron al

DEOBIOME NONI^{PRCF}

The Biological Deodorant

Odour
intensity
reduction

A new
PREBIOTIC
technology

Let your
skin
BREATHE

*Balancing microbiota by modulating
armpit ecosystem*



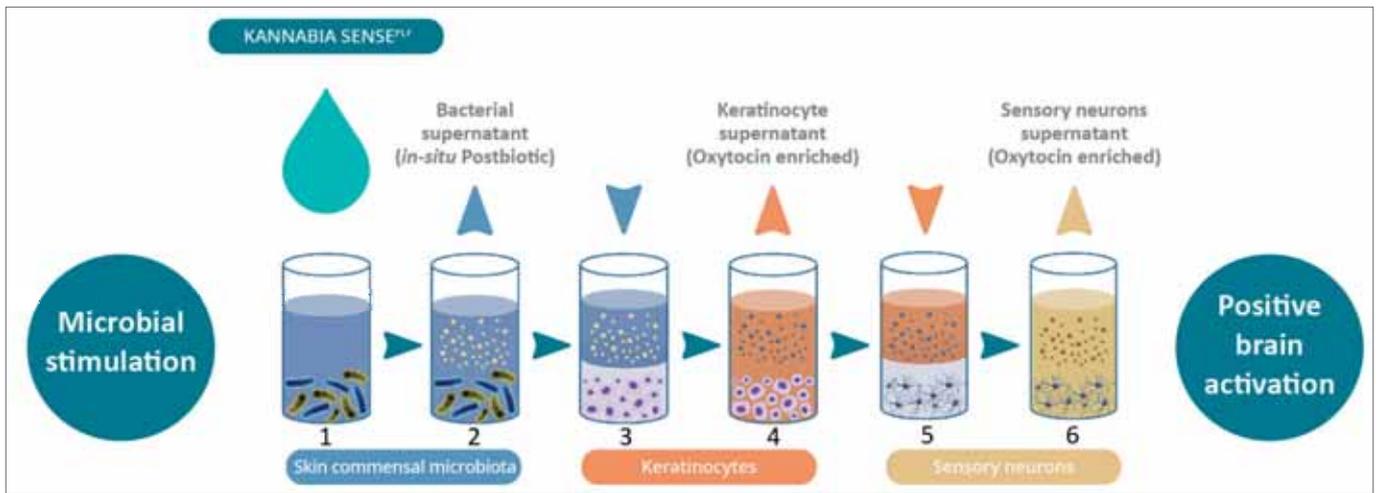


Figura 2. Análisis del eje de las redes microbiota-piel-cerebro.

cultivo de queratinocitos humanos (NHEK) (3). Los niveles de oxitocina producidos por los NHEK fueron analizados y comparados (4).

El activo aumentó la síntesis de oxitocina en NHEK hasta 1,5 veces vs control no tratado y el sobrenadante bacteriano (bSN) aumentó aún más la síntesis de oxitocina en NHEK, hasta 3 veces vs control (ver figura 3)

- Paso 3. Sobrenadante queratinocitos (kSN) + neuronas sensoriales
El sobrenadante del NHEK tratado (kSN) se añadió a cultivos de neuronas sensoriales y se analizaron los niveles de oxitocina (5). Los niveles de producción de oxitocina de neuronas

sensoriales no tratadas se compararon con los tratados con el activo y con los tratados con bSN o con kSN (6).

El activo incrementó la síntesis de oxitocina en las neuronas sensoriales hasta 9 veces vs el control no tratado. El sobrenadante de los queratinocitos también aumentó la síntesis de la oxitocina en las neuronas sensoriales NHEK, hasta 8 veces en comparación con el control (ver figura 4).

En los pasos de esta cadena de comunicación (activo → microbiota → queratinocitos → neuronas sensoriales), el efecto del activo se comparó con el del sobrenadante/s para analizar el efecto directo al mismo tiempo que se analizó la actividad indirecta. En todos los casos, el activo mostró una

activación en la secreción de oxitocina, como se ha documentado en los apartados anteriores.

EFICACIA IN VIVO

- In vivo 1: Evaluación del efecto en el buen envejecimiento de la piel.
Arrugas del estado de ánimo (comisura y entrecejo): Los parámetros medidos fueron el área y longitud de las ‘arrugas emocionales’ tras 28 días de tratamiento (ver figura 5). El área y longitud de las arrugas se redujeron hasta el 44% y el 28%, y hasta el 27% y 32% en la comisura y entrecejo, respectivamente.
- Hidratación cutánea: La aplicación de una crema, que contenía una dosis del 1% del activo, aumentó los niveles de hidratación de la piel de los

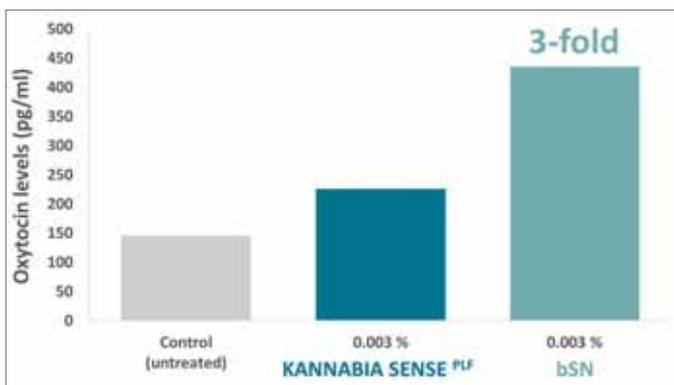


Figura 3. Niveles de oxitocina en NHEK .

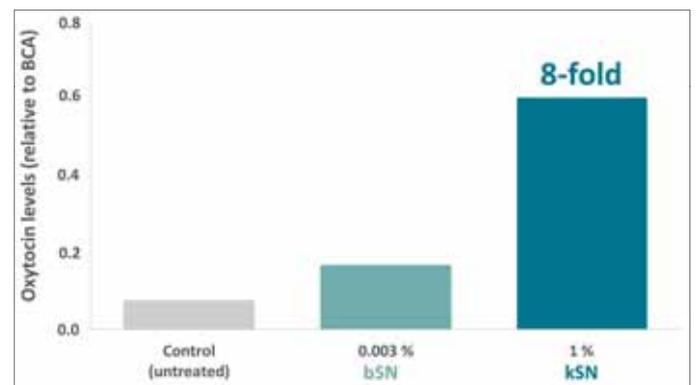


Figura 4. Niveles de oxitocina en neuronas sensoriales.

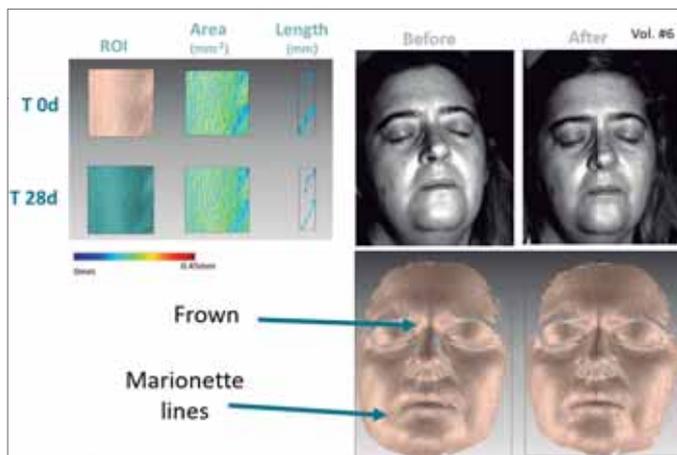


Figura 5. Evaluación clínica de las arrugas.

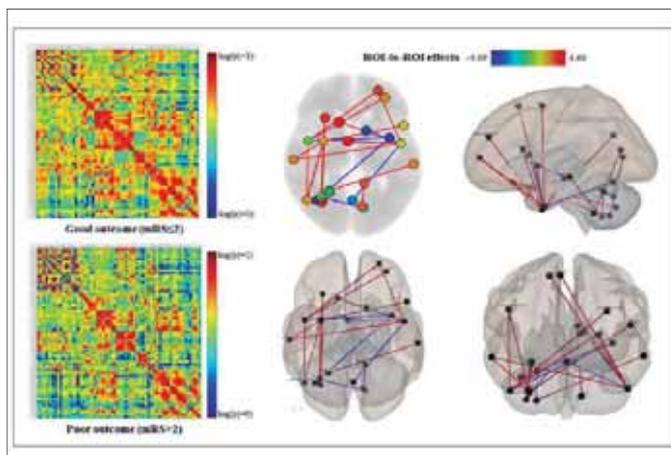


Figura 6. Modelos de cerebro 3D & Matrices de coeficientes de correlación.

40 voluntarios en un 8% más que al comienzo del estudio y en 1,7 veces a los 28 días vs placebo.

- Luminosidad cutánea: Otro grupo de 30 voluntarios se aplicó una crema con un 2% de dosis del activo, demostrándose que el brillo y resplandor de su piel

aumentaron en 1,2 veces vs placebo a los 28 días y hasta en un 50% más de intensidad de brillo respecto al momento inicial.

- In vivo 2: Evaluación de la Modulación Emocional. Se aplicó una dosis del 2% del activo a un grupo de 30 voluntarios

(46-69 años), en un estudio doble ciego vs placebo con 2 aplicaciones diarias.

- Análisis de la activación cerebral: imágenes de resonancia magnética funcional. Para evaluar la eficacia del activo, se analizó la actividad cerebral de los voluntarios mediante

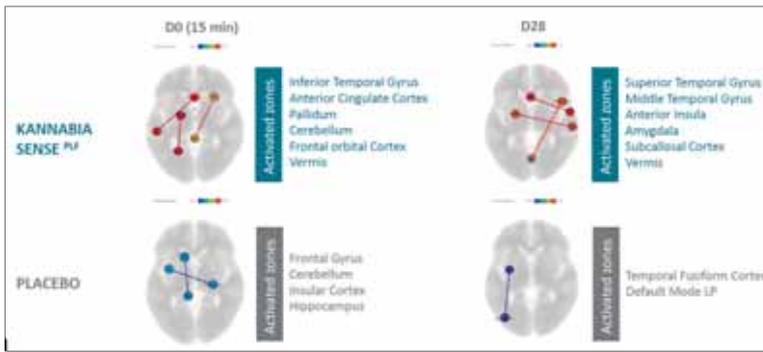


Figura 7. Evaluación clínica de la actividad cerebral mediante fMRI.

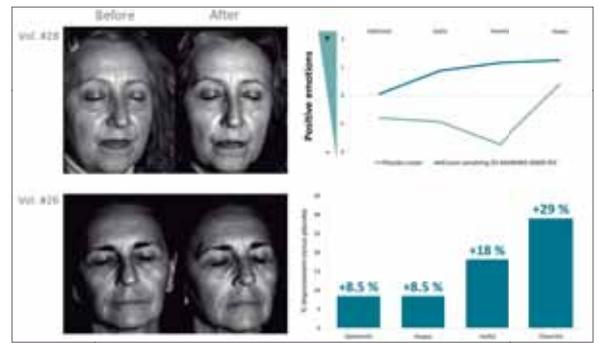


Figura 8. Evaluación clínica de las emociones positivas.

imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), una técnica sofisticada que mide los cambios en la actividad cerebral asociados a los cambios en el flujo sanguíneo, que se asocia con la activación neuronal de un área específica.

Se desarrollaron matrices ponderadas de coeficientes de correlación para cada región del cerebro por pares, donde las áreas rojas indicaban una fuerte activación cerebral, y las áreas azules una activación cerebral baja. A partir de tales matrices, se elaboraron modelos cerebrales en 3D para ilustrar qué áreas del cerebro se activaron y conectaron (ver figura 6).

Se demostró una activación cerebral positiva más alta que el placebo a los 15 minutos de aplicación del activo.

Asimismo, se produjo una activación cerebral positiva aún mayor de las zonas del placer cerebral a los 28 días de tratamiento (ver figura 7). El activo demostró una activación de las regiones y conexiones cerebrales significativamente mayor que el placebo, siendo aquellas áreas asociadas con el tacto, los procesos afectivos y regiones especialmente

involucradas en la respuesta a la oxitocina.

El activo mostró un perfil de activación similar a la oxitocina, con capacidad para activar la ruta neuroendocrina piel-cerebro (de forma similar al tacto, al masaje o a comer chocolate) y su efectividad emocional.

Estas regiones de placer cerebral activadas están relacionadas con una mayor predisposición social y atractivo de la persona.

- Modulación del estado de ánimo. Se analizaron las emociones generadas en los 30 voluntarios tras aplicar una crema con un 2% de dosis del activo. Sus emociones positivas aumentaron hasta un 29% y los voluntarios declararon sentirse más relajados, felices y seguros de sí mismos (ver figura 8).

EN CONCLUSIÓN, el ingrediente Kannabia Sense es un tratamiento prebiótico innovador, que estimula la microbiota cutánea para que produzca un posbiótico positivo in situ que induce la síntesis de la oxitocina. Este proceso activa los centros de placer cerebral, lo que induce a una mejor autopercepción y parámetros emocionales positivos, que conducen a una piel más sana y reluciente.

El activo posee una amplia gama de aplicaciones cosméticas: tratamientos faciales delicados, para el buen envejecimiento y antienvjecimiento, cremas de noche restauradoras y lociones de masaje edificantes.

Esta nueva materia prima, basada en células madre de *Cannabis sativa*, es un paso adelante en el área de la neurocosmética gracias a un mecanismo de acción innovador que aporta nuevos beneficios para la piel humana, respetando la microbiota cutánea 🌿

BIBLIOGRAFÍA

1. Misery L, et al. 2010. PRURITUS Chapter 34 Psychosomatics and Psychiatry pag. 219.
2. Denda M. 2015. The epidermis as the third brain. *Dermatologica sinica*, 33:70-73.
3. Bocheva G, et al. 2019. Neuroendocrine Aspects of Skin Aging, *Int J Mol Sci.*, 7:20.
4. Slominski A, et al. 2012. Sensing the environment by the skin's neuroendocrine system. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 212:1-115.
5. Nordlind K, et al. 2007. The skin as a mirror of the soul- exploring the possible roles of serotonin. *Exp Dermatol*, 17(4):301-11.
6. Slominski A, et al. 2015. On the role of skin in the regulation of local and systemic steroidogenic activities. *Steroids*, 103:72-8.
7. Prescott S, et al. 2017. The skin microbiome-impact of modern environments on skin ecology, barrier integrity and immune reprogramming, *World Allergy Organ J*, 10(1):29.