

El nuevo eje microbiota-piel-cerebro. Revolucionando la ciencia neurocosmética a través de la biotecnología vegetal

Investigaciones recientes destacan la relevancia de la interdependencia entre el ser humano y la microbiota de su piel. Un nuevo enfoque de la sensorialidad de la piel revela la vía natural existente que conecta la microbiota de la piel y el cerebro. Kannabia Sense™, la primera generación de células madre de la planta *Cannabis sativa* en introducir el concepto de posbiótico *in situ*, modula, a través de su mecanismo de acción, la generación de posbiótico de la microbiota comensal de la piel, induciendo así a la síntesis de neuroquímicos (*in situ*) en la piel y conectando con el cerebro, generando una respuesta de bienestar y una piel más saludable y fuerte.

POR Ó. Expósito, M. Buchholz, A. Guirado, A. Gallego, M. Mas, P. Riera, D. Luna, S. Laplana, T. Ruiz, S. Ruiz, M. Gibert, M. Molne, VYTRUS BIOTECH S.A.

NEUROCOSMÉTICA Y MICROBIOTA: SIMBIOSIS EN HARMONÍA

La microbiota cutánea está constituida por organismos que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la función de barrera de la piel, modulan la respuesta inmunitaria y la protegen de agentes patógenos y alérgenos.

Reconociendo el papel polifacético de la microbiota cutánea, es imperativo que los cosméticos adopten un enfoque holístico. Los enfoques prebiótico, probiótico, posbiótico y simbiótico han surgido como nuevas soluciones para corregir o prevenir la disbiosis de la microbiota en la piel.

Esto ha motivado a Vytrus Biotech, que cuenta con más de una década de experiencia en el campo de la microbiota cutánea, a combinar la biotecnología vegetal sostenible y la investigación de la microbiota para explorar el potencial de los cultivos de células vegetales totipotentes en el cuidado de la piel y el cabello. Esta investigación ha conducido al desarrollo de ingredientes activos innovadores y compatibles con la microbiota, desvelando mecanismos de acción pioneros en neurocosmética, como el eje Microbiota-Piel-Cerebro.

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

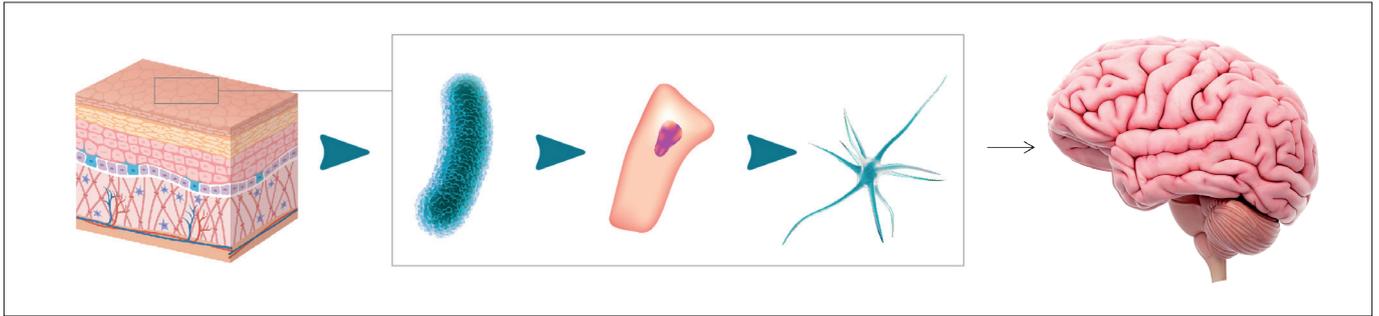


Fig. 1 El eje Microbiota-Piel-Cerebro.

información procedente del medio ambiente y del cuerpo (Fig. 1). Las secreciones posbióticas *in situ* de la microbiota tienen un efecto inmediato en la piel, y la modulación de estas puede generar una respuesta cutánea y cerebral que se desarrollara en este artículo analizando las diferentes respuestas y abriendo nuevos frentes novedosos en el campo de la microbiota y neurocosmética.

Se ha demostrado con Kannabia Sense™, la primera generación de células madre de *Cannabis sativa*, la capacidad de los microorganismos para influir en la regulación de las hormonas de la piel, como la oxitocina, y su impacto en el bienestar emocional. La innovación científica también fue reconocida con el premio “Gold Best Ingredient” en in-cosmetics Global, como el activo más innovador del mundo.

EL PRIMER ACTIVO PROCEDENTE DE CÉLULAS MADRE DE CANNABIS SATIVA

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 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.

Kannabia Sense™ está elaborado a partir de células madre vegetales de *Cannabis sativa*, una planta herbácea autóctona del este de Asia, muy popular por sus actividades farmacológicas (terpenos y fenoles) y propiedades psicotrópicas (cannabinoides).

Se sabe que la planta contiene muchos compuestos, entre ellos tetrahidrocannabinol (THC) y cannabinoides como el cannabidiol (CBD). Sin embargo, Vytrus Biotech ha adoptado un enfoque único, centrándose en nuevas moléculas del cannabis y las fracciones lipídicas de señalización específicas que se encuentran en la primera generación de células madre de *Cannabis sativa* que están garantizadas y certificadas como libres de CBD con el objetivo de inducir una mejor autopercepción y emociones positivas, al tiempo que promueve una piel más sana y bonita.

Es el primer activo desarrollado a partir 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.

Además, la biotecnológica, se centra en el desarrollo de activos respetuosos con la microbiota y tiene previsto incorporar una

prueba exhaustiva para garantizar la viabilidad y diversidad microbianas en toda su gama de productos.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

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 la modulación del eje Microbiota-Piel-Cerebro

Se realizaron sofisticados estudios para evaluar la capacidad del activo para activar las redes neuroquímicas a través del nuevo eje Microbiota-Piel-Cerebro (Fig.2).

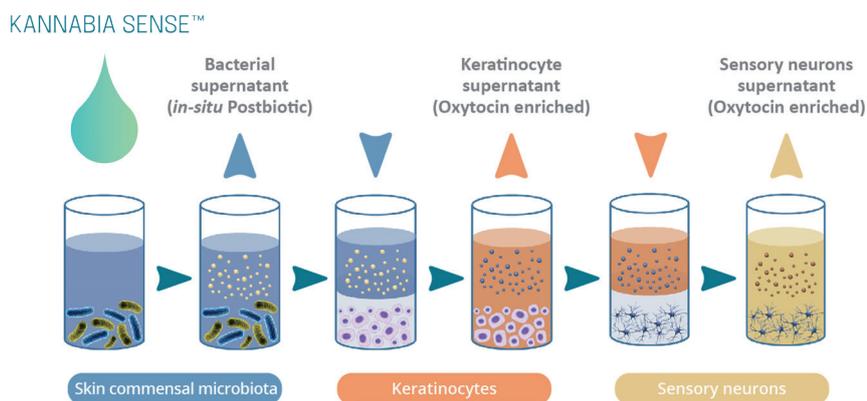


Fig. 2 Análisis de la modulación del eje Microbiota-Piel-Cerebro.

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 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.

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.

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.

EVALUACIÓN CLÍNICA

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. 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 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 imágenes de Resonancia Magnética Funcional (fMRI). Usada por primera vez en cosmética por parte de Vytrus, esta sofisticada técnica 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 (Fig. 3).

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

aplicación del activo, mientras se produjo una activación cerebral positiva aún mayor de las zonas del placer cerebral a los 28 días de tratamiento (Fig. 4).

El activo demostró una mayor 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.

CONCLUSIÓN

El ingrediente Kannabia Sense™ es un tratamiento prebiótico revolucionario que estimula la microbiota de la piel para producir un posbiótico beneficioso *in situ*, lo cual induce la síntesis de oxitocina. Este proceso activa los centros de placer en el cerebro, mejorando la autopercepción y generando parámetros emocionales positivos, lo que resulta en una piel más saludable y radiante.

Esta innovadora tecnología diferencia a las células madre de la planta de *Cannabis sativa*, abriendo un mundo de posibilidades para explorar su potencial no explotado, sin los compuestos psicoactivos asociados. Este activo cosmético tiene una amplia gama de aplicaciones, incluyendo tratamientos faciales

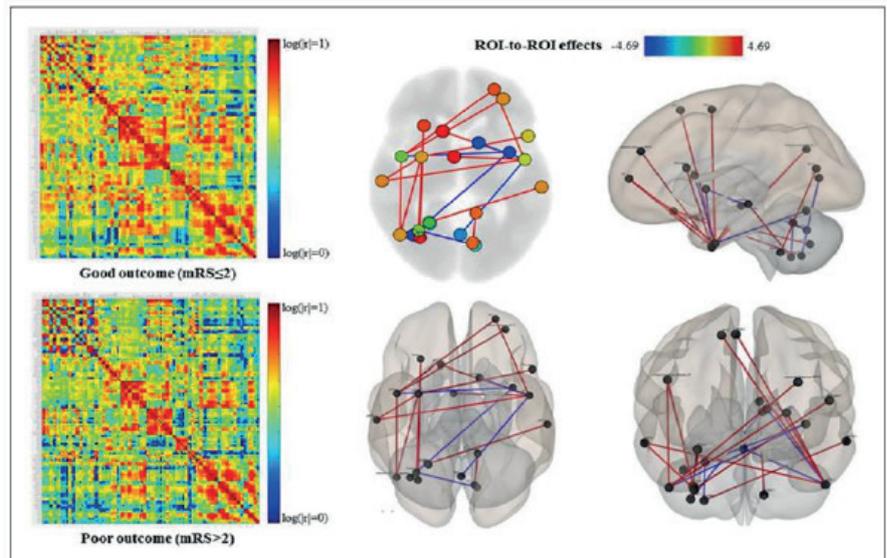


Fig. 3 Modelos de cerebro 3D & Matrices de coeficientes de correlación.

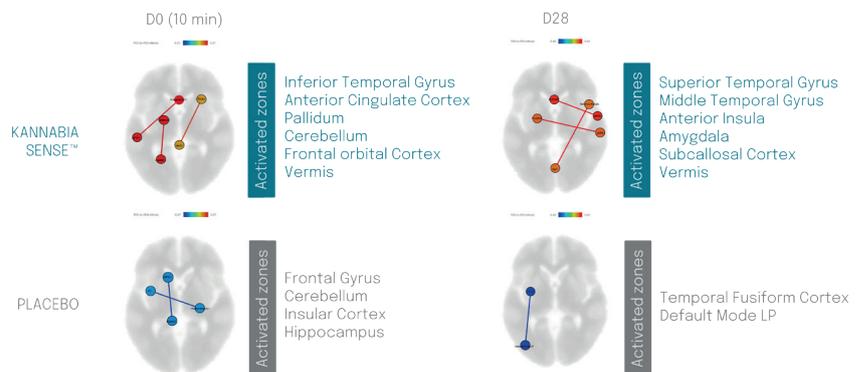


Fig. 4 Evaluación clínica de la actividad cerebral mediante fMRI.

suaves, de buen envejecimiento, cremas restauradoras nocturnas y lociones de masaje revitalizantes.

Esta nueva materia prima representa un avance en el campo

de la neuro-cosmética debido a su mecanismo de acción innovador que proporciona nuevos beneficios para la piel, respetando al mismo tiempo 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.