

# LUCHANDO CONTRA EL ENVEJECIMIENTO ENERGÉTICO CON LA PRIMERA GENERACIÓN DE LÍPIDOS DE MEMBRANA BIOMIMÉTICOS DE CÉLULAS MADRE VEGETALES

Durante el envejecimiento, así como en situaciones de estrés, disminuye la energía celular de nuestra piel y su vitalidad, causando envejecimiento energético. El nuevo activo OLEA VITAE (INCI: Olea Europaea (olive) Callus Culture Lysate) hecho a partir de células madre del olivo silvestre, consigue la activación de los ciclos de rejuvenecimiento energético a través de un nuevo mecanismo de acción: la estimulación de las sinapsis mitocondriales. Este activo representa la primera generación de lípidos de membrana vegetal biomiméticos: las fracciones fitolipídicas (PLF), con una composición lipídica única que estimula la comunicación entre mitocondrias hasta conseguir aumentar la energía y los niveles de vitalidad a las células epidérmicas, incrementando la producción de proteínas estructurales, para obtener un claro efecto antiarrugas, reafirmante y reparador. Varios estudios in vitro e in vivo dan soporte a estas reivindicaciones.

ÓSCAR EXPÓSITO, MIREIA PÉREZ, ANA GALLEGO, TARIK RUIZ, MARIA MAS, PAU RIERA, DANIEL LUNA Y SARA LAPLANA

## Vytrus Biotech S.L.

El envejecimiento afecta nuestros niveles de energía celular. Del mismo modo que las baterías de un aparato electrónico, las células tienen una obsolescencia programada íntimamente conectada a la vitalidad de nuestra piel, lo que provoca envejecimiento energético. La energía celular disponible disminuye debido a que las células envejecidas son incapaces de recargar correctamente su energía interna.

Las mitocondrias generan nuestra energía celular, especialmente, como ha sido descubierto recientemente, cuando están fusionadas. Pero con la edad, así como otros factores como estrés o falta de sueño, hay una disminución de la biogénesis mitocondrial y de su capacidad para comunicarse las unas con las otras para establecer interacciones mitocondriales equilibradas.

Mejorar esta comunicación y reequilibrar las fusiones entre mitocondrias puede ser una forma de contrarrestar este envejecimiento energético.

## SINAPSIS MITOCONDRIALES

Las mitocondrias están estrechamente relacionadas con el suministro energético de las células. No obstante, también juegan un papel clave en otros procesos biológicos, como la biosíntesis o la señalización celular. Recientemente la función de las mitocondrias como orgánulos de señalización ha sido descrita, comunicándose constantemente con el núcleo, el citosol y entre ellas mismas, para iniciar determinadas actividades biológicas bajo condiciones homeostáticas y de estrés. Este sistema de comunicación entre

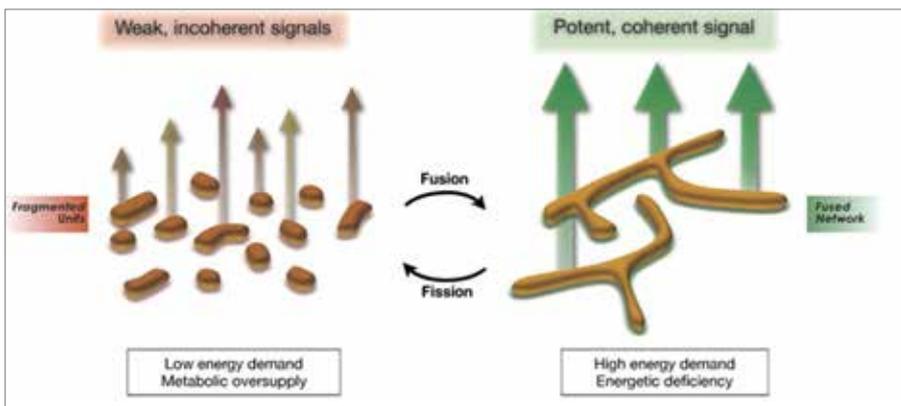


Figura 1. Sinapsis mitocondriales: ciclos equilibrados regulan el estatus energético de la célula<sup>5</sup>.

orgánulos usa unas dinámicas especiales de las mitocondrias, llamadas sinapsis mitocondriales, que están basadas en un equilibrio muy sofisticado entre los procesos de fusión y fisión mitocondrial que, a su vez, están dirigidas por mediadores lipídicos organizados en micro-dominios llamados RAFT lipídicos<sup>2 y 3</sup>.

De este modo, las mitocondrias pueden percibir señales entrantes de origen lipídico y coordinar una respuesta colectiva a través de las sinapsis mitocondriales. Entre otros, las mitocondrias responden a cambios en los niveles de energía, realizando cambios morfológicos rápidos y sustanciales<sup>4</sup>. Las fusiones mitocondriales son un modo muy eficiente de colaboración entre mitocondrias, dando más energía a la célula cuando están fusionadas que cuando no lo están. Es por este motivo que el buen funcionamiento de estas sinapsis mitocondriales es la clave para mantener la energía y niveles de vitalidad celular necesarios (ver figura 1).

Además, las células usan las sinapsis mitocondriales para reparar mitocondrias que están dañadas. Las membranas celulares y el genoma de las mitocondrias sanas se mezclan y fusionan con los de las dañadas y, como resultado de esta recombinación, las mitocondrias defectuosas son reparadas<sup>6</sup>. Si el daño es demasiado

grande, las mitocondrias se reciclan a través de mitofagia. Las sinapsis mitocondriales son un sistema de homeostasis mitocondrial que permite mantener joven y dinámico el pool mitocondrial de la célula. Este es un mecanismo celular que ha sido recientemente descubierto y que supone un nuevo paradigma sobre el rol de la mitocondria en el proceso de envejecimiento celular.

### FRACCIONES FITO-LIPÍDICAS

Las mitocondrias sintetizan lípidos de señalización bioactivos específicos, que forman los RAFTs lipídicos en la membrana y están involucrados en el proceso de fusión de membranas durante las sinapsis mitocondriales. A partir de estos descubrimientos recientes, se ha presentado por primera vez una categoría nueva de productos: la primera generación de lípidos biomiméticos de membrana celular vegetal, las llamadas fracciones fito-lipídicas (PLF, Phyto-Lipidic Fractions), ricas en estos RAFTs lipídicos.

A través de un proceso de disrupción de membrana ha sido posible identificar, producir y hacer biodisponibles los RAFT lipídicos, estas fracciones lipídicas únicas especiales del interior de las membranas de las células madre vegetales. Estas PLF son en realidad un aceite celular, hecho

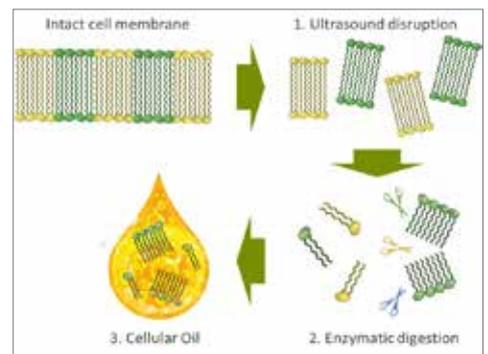


Figura 2. Fracciones fito-lipídicas, el primer aceite celular: innovador proceso de disrupción de membrana celular para liberar RAFT lipídicos.

de lípidos de señalización análogos a los que sintetizan las mitocondrias, y se ha demostrado que estimulan la comunicación mitocondrial, promoviendo la formación de las sinapsis mitocondriales. De este modo, reactivan y recuperan los niveles de energía y vitalidad de las células epidérmicas (ver figura 2).

Gracias a esta nueva plataforma tecnológica es posible, por primera vez, modificar la composición del lipidoma de la membrana celular para modular diversas funciones biológicas, y volverlo biodisponible para la piel, a través de una materia prima muy innovadora. La introducción de este aceite celular vegetal dentro del mercado cosmético representa un nuevo avance en el uso de recursos vegetales de una forma innovadora y eficaz.

### ACEITE CELULAR VS ACEITE TRADICIONAL

Un aceite celular no es un realmente un aceite tal y como lo conocemos, sino una dispersión de lípidos de membrana de células madre vegetales en medio acuoso. Estos lípidos de membrana se liberan al medio a través de un proceso disruptivo para hacerlos biodisponibles: provienen de la membrana celular de las plantas y pueden actuar en las membranas celulares de nuestra piel. Esta es la primera vez que un activo

cosmético basado en células madre vegetales se centra en la fracción lipídica del cultivo. Esto convierte al aceite celular en un activo único es su origen (membrana celular vegetal) y composición: una gran variedad de lípidos de alto valor añadido. Este contenido lipídico está alrededor de 1500 – 2000 ppm, aproximadamente un 0,2%, lo cual puede parecer poco, pero el valor real es la diversidad de sus componentes y su actividad. El 70% de estos lípidos son polares y el otro 30%, apolares, lo que cualitativamente hablando, es muy interesante debido a las sinergias existentes entre los dos tipos (ver figura 3).

**OLEA VITAE: EL PRIMER ACEITE CELULAR**

Como las mitocondrias generan energía celular, podríamos compararlas con las baterías de algún aparato electrónico como un teléfono móvil, por ejemplo. Y del mismo modo que pasa con las baterías, las mitocondrias también presentan algo parecido a la obsolescencia programada. Con la edad, las células no se cargan correctamente aunque tengan suficiente combustible para quemar. La posibilidad de poder recargar estas células maduras desde el interior, de modo que vuelvan a los niveles de carga de las células jóvenes, se ha conseguido a través del nuevo activo, Olea Vitae, el primer aceite celular. Activa los ciclos de rejuvenecimiento energéticos, ayudando a las células de la piel a luchar contra la obsolescencia programada de las mitocondrias y a aumentar la energía interna celular. El resultado final es la recarga de la energía de la piel y la reanimación cutánea (ver figura 4).

Este activo (INCI name: Olea Europaea (Olive) Callus Culture Lysate) está hecho a partir de células madre de los brotes jóvenes del acebuche u olivo silvestre (*Olea europaea var sylvestris*), a través

	ACEITES TRADICIONALES	ACEITE CELULAR		
Composición	Ácidos grasos en su mayoría	Muy ricos y diversos		
		LÍPIDOS POLARES (=70%)	Glicolípidos	22 %
			Fosfolípidos	78 %
		LÍPIDOS APOLARES (=30%)	Glicéridos	25, %
			Alcoholes	36 %
			Ácidos grasos libres	23 %
Ésteres	16 %			
Origen	Semillas, hojas, frutos	Membrana celular		
Funciones biológicas	Almacenamiento de energías, vehículo para esencias y volátiles	Estructural, señalización celular, transporte, comunicación, anclaje de proteínas y azúcares		
Nuevas aplicaciones	+	+++		
Sostenibilidad	+	+++		

Figura 3. Aceite vegetal vs aceite celular.



Figura 4. Olea Vitae recarga las baterías internas de la piel.

de la plataforma tecnológica Plant Cell Biofactories. Los olivos se caracterizan por su resiliencia contra la sequía y las altas temperaturas, su vitalidad y su longevidad. Específicamente, el acebuche ha sido escogido porque mantiene más diversidad genética, puesto que no ha sido seleccionado durante cientos de años para optimizar la producción de aceite o aceitunas.

El activo funciona como un revitalizador de la piel madura y también de piel que ha perdido vitalidad y sufre envejecimiento energético, utilizando un nuevo mecanismo de acción: la estimulación

de las sinapsis mitocondriales. Olea Vitae funciona de forma sinérgica estimulando la comunicación entre mitocondrias y acaba formando las sinapsis mitocondriales; protege y optimiza la energía de las células de la piel e incrementa la producción de proteínas estructurales para obtener un efecto antiarrugas, reafirmante y reparador. Recarga las células envejecidas desde el interior para que vuelvan a los niveles de carga de células más jóvenes.

Diversos estudios clínicos y de eficacia han sido realizados para demostrar la validez de estas declaraciones.

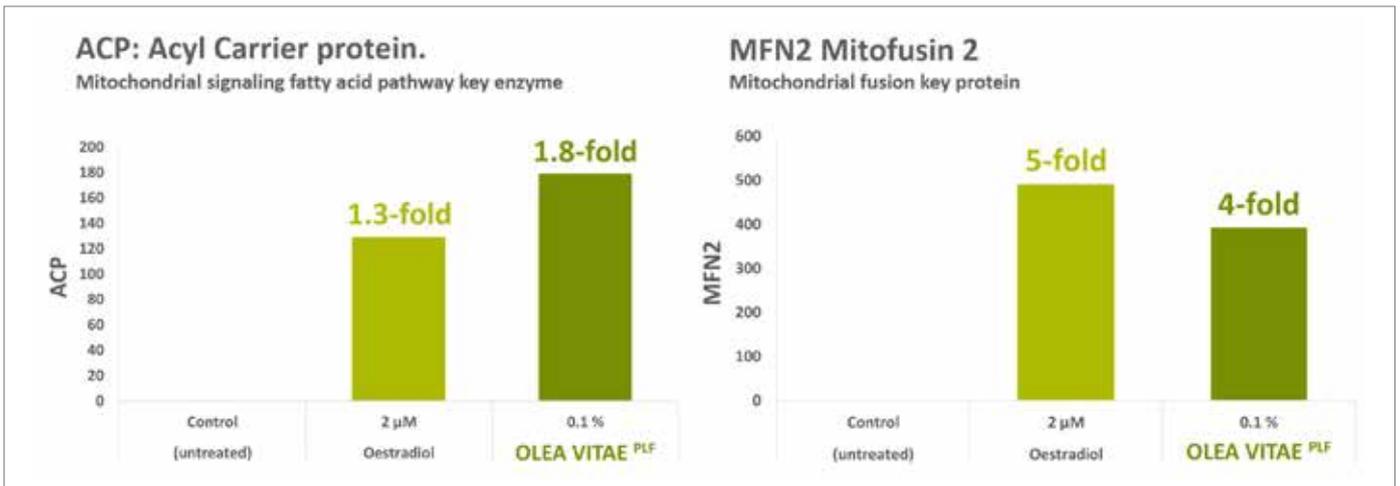


Figura 5. Expresión génica por Quantitative rt-PCR de ACP, MFN2: el activo aumenta la expresión de estos genes relacionados con la producción de energía y la fusión mitocondrial.

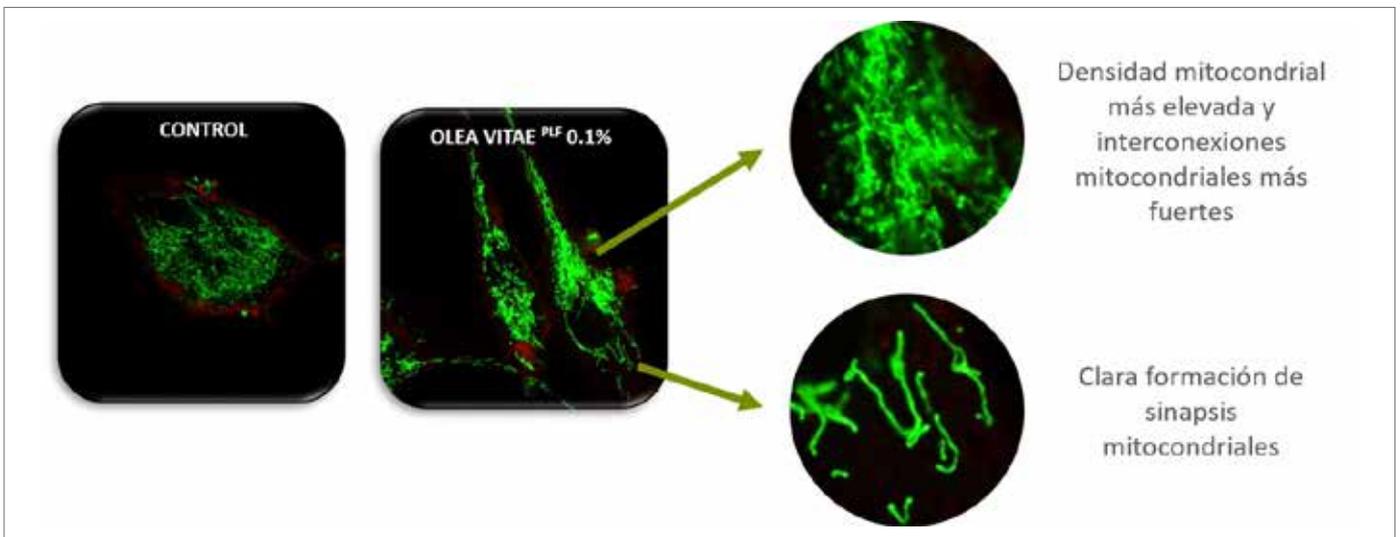


Figura 6. Densidad y fusión mitocondrial, con un incremento de hasta un 98% de la densidad.

**EFICACIA IN VITRO**

Los estudios in vitro fueron realizados para demostrar el efecto del activo en el aumento del número de mitocondrias y en las interrelaciones entre ellas, así como en el efecto que este proceso tiene sobre la piel. Estos test demuestran que el activo es capaz de aumentar y mejorar la interrelación entre mitocondrias, incrementa su número y funcionalidad, mantiene en condiciones óptimas el pool genético mitocondrial y facilita su protección y recuperación ante condiciones desfavorables. De este modo, las células revitalizadas producen

más energía y biomoléculas importantes, como por ejemplo el colágeno. Estos test también demuestran la capacidad del ingrediente para interactuar a nivel celular con la vía de generación de lípidos de señalización en las mitocondrias e incrementar el número de moléculas de fusión mitocondrial (ver figuras 5 y 6).

**EFICACIA IN VIVO**

Los test in vivo fueron realizados, para demostrar la alta actividad antienviejecimiento y revitalizante del activo, en 25 voluntarias cursando menopausia (entre

51 y 65 años). Este panel fue escogido para ver el efecto del activo en un caso extremo de envejecimiento energético, donde la piel madura ha perdido vitalidad, así como estructura e hidratación, debido a la pérdida de estrógenos<sup>7</sup>. El estudio fue un ensayo doble ciego hemifacial, aplicando una crema con 1% de activo dos veces al día. Se midieron la pérdida de agua transepidérmica (TEWL, Trans-epidermal Water loss), la firmeza, elasticidad y grosor de la piel y se hizo una evaluación clínica y un estudio de la profiometría de las arrugas, midiendo resultados a tiempo inicial, a 28 y a 56 días después de empezar el tratamiento.

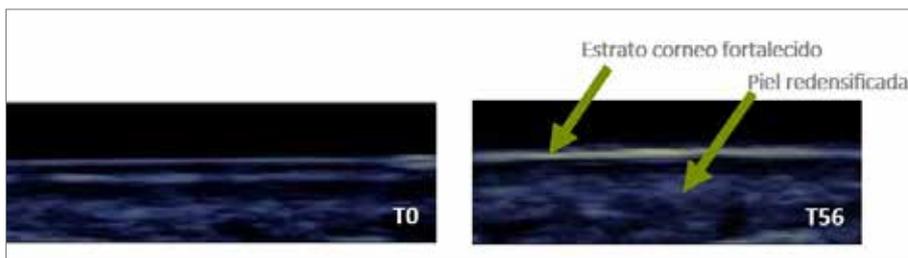


Figura 7. Estudio del grosor de la piel.

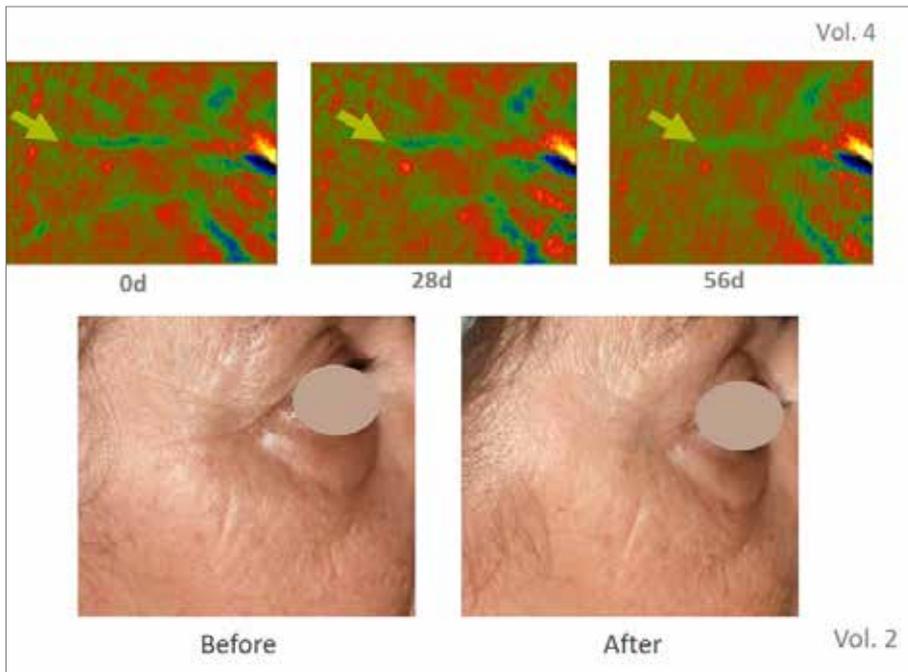


Figura 8. Evaluación clínica de las arrugas.

Los resultados muestran:

- Reducción significativa del TEWL: hasta 30% en 56 días, lo que se traduce a un incremento de la hidratación cutánea.
- Incremento de la firmeza (hasta un 40% más en 56 días) y de la elasticidad de la piel (hasta un 69% más de elasticidad neta, en 28 días).
- Incremento del grosor de la piel, medido mediante ultrasonidos, observándose un incremento de hasta 26% en 56 días, con un estrato córneo visiblemente reforzado y la piel redensificada (ver figura 7).
- Una reducción visible de la profundidad de las arrugas (hasta un 41% en 56 días), volumen (hasta un 38% en 56 días) y rugosidad de la piel (hasta un 18% en 56 días). El estudio de la

profilometría de la piel (hecho con PRIMOS 3D, GF Messtechnik GmbH) y las imágenes digitales muestran una mejora de la complejidad de la piel, una textura más uniforme y una clara reducción de las arrugas (ver figura 8).

### CONCLUSIÓN

El activo Olea Vitae es un potente ingrediente anti-envejecimiento y revitalizante, que consigue la reactivación de los ciclos de rejuvenecimiento energético de la piel, ayudando a las células a luchar contra la obsolescencia programada de las mitocondrias, recargando de energía la piel que ha perdido su vitalidad. El activo consigue una clara mejora del aspecto de la piel, revirtiendo los signos de envejecimiento: se reducen las

arrugas y rugosidades y el tejido se fortalece, reestructura y reafirma, con más elasticidad por lo que queda más protegido contra la deshidratación.

Olea Vitae tiene varias aplicaciones en el sector cosmético para productos y tratamientos de well-ageing y anti-ageing, rejuvenecimiento y revitalización, para cara, cuerpo y cabello, tanto para hombres como para mujeres.

La introducción en el mercado cosmético de este nuevo aceite celular vegetal representa un nuevo avance en el uso de los recursos vegetales de una forma innovadora y eficaz, permitiendo actuar con mecanismos de acción completamente nuevos y abriendo la puerta hacia nuevas innovaciones cosméticas ◀◀

### Bibliografía

Autor/es. Título. Revista año; volumen (número): páginas (en este orden y con esta puntuación).

- [1] Picard, M. et al. Mitochondrial synapses: intracellular communication and signal integration. *Trends Neurosci.* 2015 Aug; 38(8):468-74.
- [2] Salazar-Roa et al. Fueling the Cell Division Cycle: Trends in Cell Biology - Cell Press Trends Cell Biol. 2017 Jan; 27(1):69-81.
- [3] Borner, G. H. H. (2005). Analysis of Detergent-Resistant Membranes in Arabidopsis. Evidence for Plasma Membrane Lipid Rafts. *Plant Physiol.* 2005 Jan; 137(1): 104-116.
- [4] 2018\_Bierberich\_Sphingolipids and lipid rafts: Novel concepts and methods of analysis. *Chem Phys Lipids.* 2018 Nov; 216:114-131.
- [5] Picard, M. et al. Mitochondria: starving to reach quorum? Insight into the physiological purpose of mitochondrial fusion. *Bioessays.* 2012 Apr; 34(4):272-4.
- [6] Jendrach et al. Morpho-dynamic changes of mitochondria during ageing of human endothelial cells *Mech Ageing Dev.* 2005 Jun-Jul;126(6-7):813-21.
- [7] E. Emmerson et al. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing *Biogerontology.* 2012 Feb; 13(1):3-20