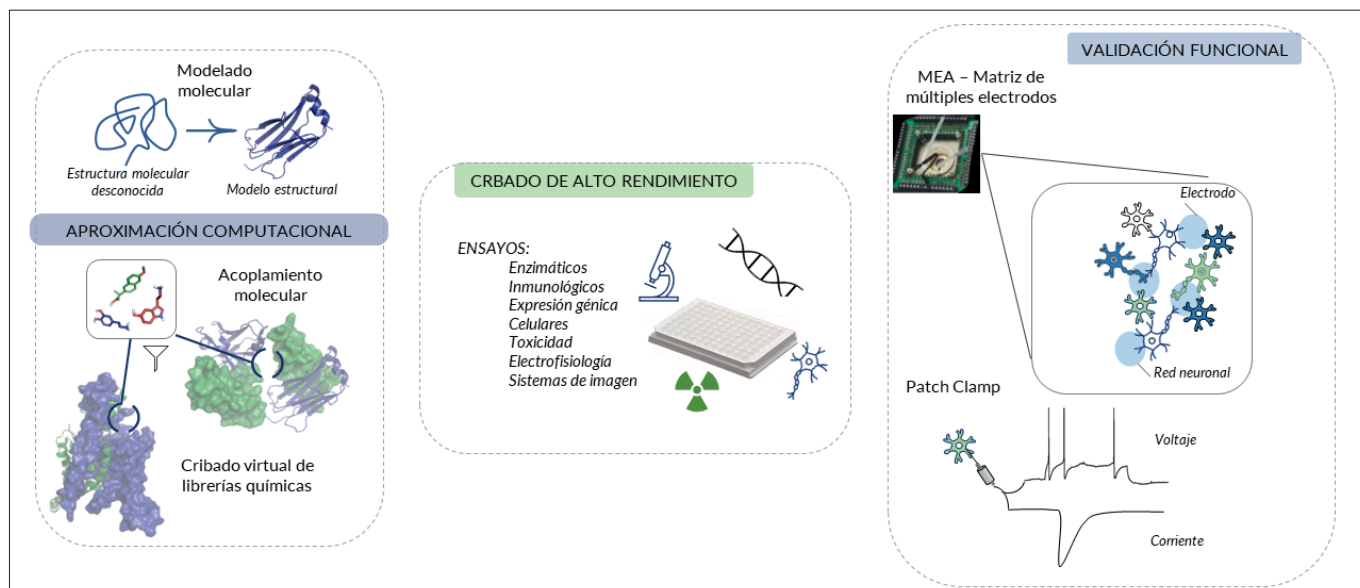




Innovación en **ingredientes activos** al servicio de la cosmética

La innovación es un pilar fundamental en muchos ámbitos, siendo indispensable en el sector cosmético debido al elevado ritmo de cambios de tendencia y la creciente demanda de productos con efectos científicamente demostrados.

Por Magdalena Nikolaeva, Ana Espinosa, Nuria García e Isabel Devesa, DE ANTALGENICS

TECNOLOGÍA *IN SILICO* PARA EL DESCUBRIMIENTO DE NUEVOS ACTIVOS

Los avances en materia de automatización, inteligencia artificial, y *machine learning* hacen de las aproximaciones computacionales un pilar fundamental para el diseño y desarrollo de nuevos activos, tanto en cosmética como en farmacología. La posibilidad de cribar virtualmente librerías de cientos de miles de compuestos de diversa naturaleza, de origen natural o sintético, pasando por diversos tipos de moléculas como

lípidos, polifenoles, péptidos, etc., hacen del diseño *in silico* una tecnología atractiva y rentable al abaratar costes y acortar los tiempos de desarrollo de un nuevo ingrediente activo. Además de la utilidad en la identificación de moduladores de la actividad de una diana molecular concreta, otra de las aplicaciones del diseño computacional es la identificación de posibles sinergias, antes incluso de haber sido detectadas en estudios *in vitro*¹. Otro de los usos que en los últimos años ha crecido de una manera notoria es su uso

en materia de seguridad (*The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation*). Es ampliamente usado tanto en predecir la toxicidad, carcinogenicidad, mutagenicidad o irritabilidad, como las propiedades ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción) de una molécula dada a partir de su estructura química².

Pero ¿cómo se utiliza esta herramienta en el descubrimiento de un activo? En muchos casos, el desarrollo de un nuevo ingrediente activo se inicia con la identificación

'OTRO DE LOS USOS QUE EN LOS ÚLTIMOS AÑOS HA CRECIDO DE UNA MANERA NOTORIA ES SU USO EN MATERIA DE SEGURIDAD'

de una diana molecular de interés que se pretende modular para obtener una actividad biológica concreta. La elección de la diana molecular dependerá de la aplicación a la que se quiere destinar el nuevo ingrediente que puede ser de muy diversa índole (envejecimiento, sensibilización, irritación, pigmentación, etc). Aunque también es posible identificar un efecto adicional o nuevo para un activo conocido (reposicionamiento) buscando, por tanto, nuevas dianas moleculares adicionales a las ya conocidas.

Para iniciar la búsqueda de moduladores de la diana molecular seleccionada, es importante saber si se dispone de su estructura tridimensional, resuelta mediante cristalografía de rayos X, crio-EM, etc. Los métodos computacionales basados en la estructura de la diana mejoran continuamente gracias al crecimiento de las actuales bases de datos de estructuras de proteínas. Esta tecnología proporciona una buena aproximación para conocer la conformación y orientación de un ligando en la cavidad de la

proteína (*docking*) y una estimación de su afinidad de unión (*scoring*).

En el caso del diseño de péptidos, ampliamente usados como ingredientes activos cosméticos, se parte de los datos de estructura de un complejo de dos proteínas que interaccionan en una zona concreta. La interacción de ambas modula la actividad de la proteína que es diana de interés. En este proceso, se diseñan e identifican péptidos capaces de interferir en esa interacción. Para tal fin, se buscan y se determinan para cada posición del péptido aquellos aminoácidos que favorecen

PROSPECTOS FARMACÉUTICOS, COSMÉTICOS, MARKETING y todo tipo de impresos



Calidad CERTIFICADA



Confíe
EN NOSOTROS



y promueven una mejor unión con la diana³.

En ocasiones, no se dispone de datos estructurales de la diana a modular. En esos casos se puede abordar el estudio aplicando modelado por homología o *ab initio* para deducir la estructura tridimensional de dianas proteicas con estructura desconocida, ofreciendo así la posibilidad de explorarlas y modularlas.

En el área de innovación de los extractos naturales, es muy común el uso de librerías virtuales de compuestos naturales para identificar moléculas que puedan interaccionar *in silico* con la diana deseada⁴. Estos cribados virtuales proporcionan una lista de candidatos que potencialmente interaccionan con la diana molecular de interés. La eficacia de dichos candidatos se podrá estudiar posteriormente mediante ensayos *in vitro*.

ENSAYOS DE CRIBADO *IN VITRO*

Los candidatos derivados del estudio *in silico* deben confirmarse como candidatos reales en ensayos funcionales. Para ello, y debido a que su número puede ser elevado, se pueden realizar ensayos de cribado *in vitro* de alto rendimiento para confirmar que tienen la actividad perseguida y seleccionar los más prometedores para estudios posteriores. Los ensayos de eficacia *in vitro* mediante cribado de alto rendimiento pueden ser de diferente naturaleza (enzimáticos, inmunológicos, génicos, electrofisiológicos, etc.), emplear distintos métodos de detección (colorimétricos, fluorimétricos, luminiscentes, basados en gel, basados en imagen, etc.) y en diferentes formatos. Estos ensayos pueden

ser muy sencillos o más complejos, abarcando desde tests *in vitro* hasta el uso de líneas celulares inmortalizadas, así como modelos primarios, co-cultivos celulares o 3D. La complejidad de la técnica a utilizar depende de las necesidades y actividades de interés, siempre teniendo en cuenta las limitaciones analíticas de las técnicas instrumentales que se van a usar y posibles limitaciones del manejo de las muestras. Se seleccionará, por ejemplo, en función de la actividad a estudiar.

VALIDACIÓN FUNCIONAL *IN VITRO*

Una vez seleccionados los compuestos candidatos en el ensayo de cribado, el siguiente paso sería conocer mejor su actividad en modelos más complejos orientados a descubrir su posible efecto en la piel al usarlos como activos cosméticos.

Para una validación funcional del ingrediente activo podemos recurrir a distintas tecnologías. Por poner un ejemplo, en el área de la neurocosmética, en la cual AntalGenics tiene amplia experiencia, suelen utilizarse tecnologías específicas del ámbito de la neurobiología sensorial. Esta área está centrada en el estudio de funcionalidad neuronal mediante técnicas electrofisiológicas extra o intracelulares como MEA (*Multiple Electrode Array*) o Patch Clamp, respectivamente⁵. Este tipo de tecnologías permite monitorizar la actividad eléctrica neuronal, ya sea de una única célula o de poblaciones que forman redes neuronales, directamente de cortes de tejidos o reconstrucciones en 2D y 3D que simulen interacciones entre neurona y piel. Los canales iónicos son de gran importancia tanto para la excitabilidad neuronal

como para otras funciones celulares. En AntalGenics somos capaces de expresar de forma heteróloga canales iónicos de interés en células modelo y determinar su actividad empleando la técnica de patch clamp en célula única. El flujo iónico provoca la liberación de neurotransmisores por exocitosis. Éstos juegan un papel crucial en procesos como el envejecimiento, pigmentación, e inmunidad celular. Nuestras plataformas de imagen de iones nos permiten estudiar tanto el flujo iónico celular como procesos de endo/exocitosis.

Finalmente, la confirmación de la efectividad de los activos se realiza en voluntarios tras haber realizado los estudios de seguridad necesarios, recogidos en las líneas de seguridad .

Referencias:

1. Luca and Luca, and Giulio Rastelli. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery. *Int J Mol Sci*. 2019. Sep 4;20(18):4331.
2. Chen Y., Kirchmair J. Cheminformatics in Natural Product-based Drug Discovery. *Mol Inform*. 2020 Dec;39(12):e2000171.
3. Encinar J.A., Fernandez-Ballester G., Sánchez I.E., Hurtado-Gomez E., Stricher F., Beltrao P., Serrano L. ADAN: a database for prediction of protein-protein interaction of modular domains mediated by linear motifs. *Bioinformatics*. 2009. 25(18): p. 2418-24.
4. Banerjee P., Erethman J., Gohlke B. O., Wilhelm T., Preissner R. and Dunkel M. Super Natural II: A database of natural products. *Nucleic Acids Research*. 2015. 43, D935-D939.
5. Nikolaeva-Koleva M., Butron L., González-Rodríguez S., Devesa I., Valente P., Serafini M., Genazzani A.A., Piralí T., Ballester G.F., Fernández-Carvajal A., Ferrer-Montiel A. A capsaicinoid-based soft drug, AG1529, for attenuating TRPV1-mediated histaminergic and inflammatory sensory neuron excitability. *Sci Rep*. 2021 Jan 8;11(1):246.

Cannabisforum

Foro del cannabis medicinal

.... MADRID, 20-21 SEPTIEMBRE 2023

¿En qué consiste?

Zona de exposición, conferencias, talleres, Networking y reuniones con posibles inversores.

Con la experiencia y los contactos de Farmaforum abordaremos en este congreso los siguientes condicionantes desde varios ángulos; Investigación, plantación, instalaciones, producción, fabricación, transporte, regulación, actualidad internacional y posibilidades de negocio y futuro.

¿Cuándo y dónde?

MADRID, 20-21 SEPTIEMBRE 2023. IFEMA, Pabellón 14.

Carácter: Profesional, Internacional.

Precio: Gratuito para visitantes profesionales.

Cannabis Investors Days ...

Patrocinador

AGRO*Pharm*

cannabisforum.es

CONTACTO

☎ +34 91 630 85 91 / +34 672 050 625

✉ info@cannabisforum.es / comercial@farmaforum.es

