

Nuevo enfoque antiedad: Rejuvenecer la microbiota de la piel

Hasta ahora, los marcadores del envejecimiento incluían desde el acortamiento de los telómeros, el estrés oxidativo y la senescencia celular hasta la epigenética. Hoy en día, sabemos que la microbiota cutánea juega un papel muy importante en la homeostasis de la piel, y que el ecosistema microbiano cutáneo evoluciona con la edad.

POR Ò. Expósito, A. Guirado, R. Vallecillo, A. Gallego, M. Mas, P. Riera, D. Luna, S. Laplana, T. Ruiz y S. Ruiz, M. Gibert, DE VYTRUS BIOTECH S.A.

LA MICROBIOTA DE LA PIEL ENVEJECE

La microbiota cutánea va evolucionando a medida que envejecemos, hasta el punto en que los perfiles microbianos de la piel pueden predecir la edad con una precisión de 4 años⁵ (Fig. 1).

Por lo tanto, la microbiota cutánea también envejece, y su comportamiento se vuelve más virulento^{6,7}. Este cambio tiene un papel decisivo en el envejecimiento. En pieles jóvenes, los microorganismos producen unos factores llamados marcadores de un bioma joven (Youth Biome Markers, YBM), mientras que en pieles maduras se producen los marcadores del bioma senil (Senile Biome Markers, SBM).

Este cambio en la microbiota ligado al envejecimiento es activado tanto por factores externos como internos, y responde a un mecanismo de supervivencia adaptativo^{8,9}. En consecuencia, las bacterias se vuelven más virulentas y cambian sus proporciones relativas entre sí. Los daños producidos en la piel por este

envejecimiento de la microbiota se deben a los factores de virulencia que se activan en este proceso.

QUORUM SENSING, SBMS Y ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

El Quorum Sensing es un sistema de comunicación microbiana que permite a las bacterias contarse entre sí y, cuando sobrepasan una determinada población (*quorum*), coordinar su comportamiento, volviéndose más virulentas, proliferando de forma masiva y formando biofilms. Esto hace que se pierda el equilibrio entre las diferentes poblaciones de bacterias de la piel, irritándola y dañándola.

Los Senile Biome Markers (SBM) microbianos favorecen el crecimiento y supervivencia de los microorganismos. Estos factores se activan por Quorum Sensing y potencian la proliferación bacteriana, dañando los tejidos para obtener nutrientes¹⁰. Entre estos SBM se encuentran las enzimas microbianas degradativas: proteasas, fosfatasa y lipasas. Estas enzimas

degradan la matriz extracelular y aumentan con la edad.

Y como consecuencia, aumentan la inflamación (incrementa la virulencia bacteriana), el estrés oxidativo y la senescencia celular, y disminuyen la función barrera y la síntesis de colágeno. Esto hace más visibles ciertos signos de la edad como las rojeces, los poros, la pérdida de firmeza y la aparición de arrugas.

REVIRTIENDO EL ENVEJECIMIENTO DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Quora Noni™ *biomix* es un ingrediente activo 100% natural procedente de células madre del noni (*Morinda citrifolia*). Esta planta tradicional de la Polinesia es extremófila y tiene la capacidad de colonizar la roca basáltica de las islas volcánicas del Pacífico. Para ello, ha desarrollado la habilidad de inhibir de forma muy eficaz el Quorum Sensing de los microorganismos que habitan a su alrededor.

Este activo es un cóctel que inhibe el Quorum Sensing gracias a la actividad de las células madre

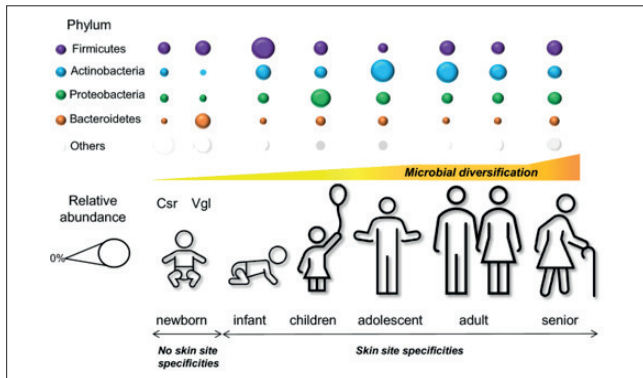


Fig. 1 Variación de varias poblaciones microbianas con la edad.

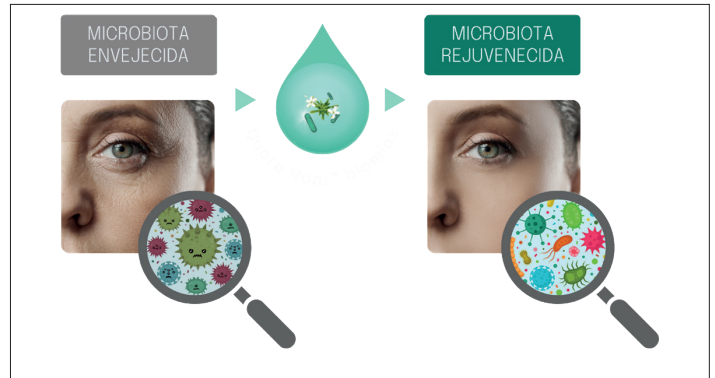


Fig. 2 Mecanismo de acción de Quora Noni™ biomics

del Noni. El producto tiene una composición única de terpenos, polifenoles y fitoesteres capaz de rejuvenecer la microbiota cutánea y la piel (Fig. 2).

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

In vitro. Efecto antibiofilm (inhibición del quorum sensing)

Se estudió la formación de biofilms bacterianos en distintos microorganismos, cada uno cultivado en su medio específico. Se compararon los crecimientos a 24 horas desde los inóculos iniciales, en suspensión y en discos de vidrio de borosilicato sobre los cuales se puede analizar la formación de biofilms. Además del conteo de UFC en suspensión y sobre los discos, en los discos se tomaron fotografías por Microscopía Confocal Láser de Barrido (Laser Scanning Confocal Microscopy). Se analizó la inhibición de formación de biofilm en *Cutibacterium acnes* y en *Staphylococcus aureus* (Fig. 3).

En todas las bacterias analizadas, Quora Noni™ biomics inhibió la formación de biofilm en un 99% sin tener un efecto bactericida, es decir, manteniendo vivas las células.

Efecto de los SBMs en fibroblastos y protección con el activo

Výtrus ha realizado, por primera vez, una investigación para conocer los

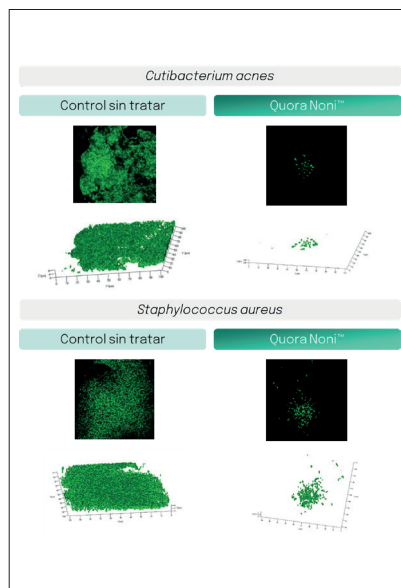


Fig. 3 Efecto antibiofilm (inhibición del Quorum Sensing) de Quora Noni™ biomics

efectos del microbioma senil sobre el envejecimiento celular cutáneo. Para ello, ha utilizado fibroblastos dérmicos humanos (jóvenes -con tan solo 2-6 subcultivos- y envejecidos -senescencia replicativa: 10-12 subcultivos-) como modelos celulares, y la capacidad de proliferación y de producción de procolágeno-1α como marcadores de juventud.

Para el estudio se diseñó un modelo de Senile Biome Markers (SBMs) basado en un cóctel de enzimas degradativas (fosfatasa, proteasa, lipasa) de microorganismos potencialmente patógenos de la microbiota

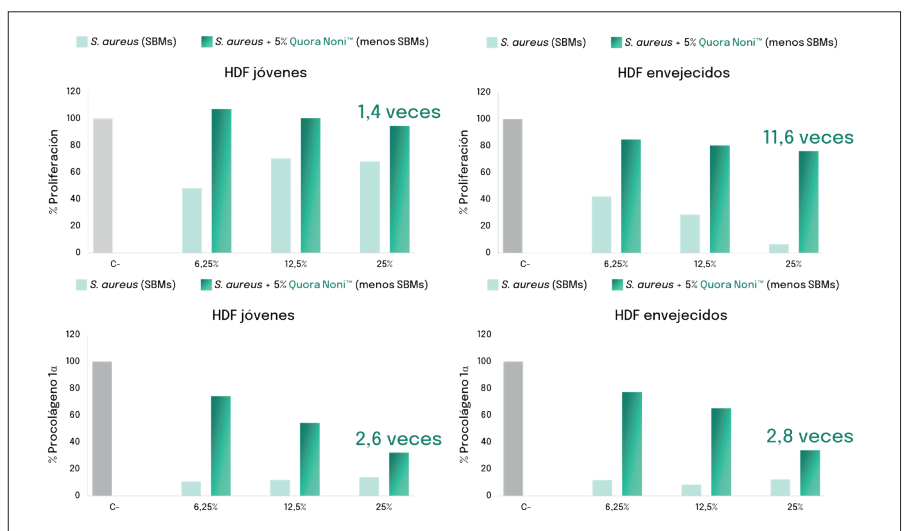


Fig. 4 Al cultivar *S. aureus* con Quora Noni™ biomics, el activo reduce su producción de SBMs, y esto reduce la disminución, tanto en fibroblastos jóvenes como envejecidos, de la proliferación y de la síntesis de Procolágeno 1α. Por lo tanto, el producto protege a los fibroblastos frente al daño causado por los SBMs. El efecto de protección de pérdida de proliferación en fibroblastos envejecidos es muy alto, 11,6 veces mayor cuando *S. aureus* fue cultivado con el activo.

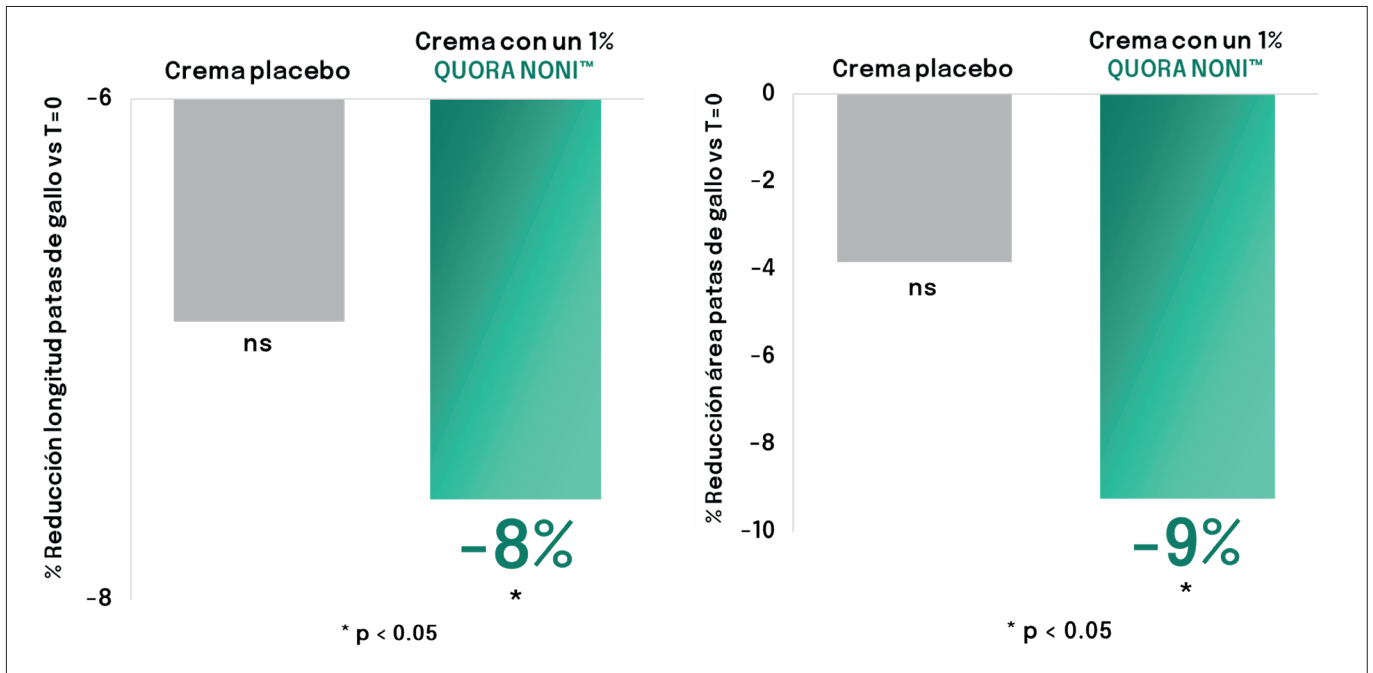


Fig. 5 Quora Noni™ biomix redujo significativamente la longitud y el área de las patas de gallo a los 28 días de tratamiento.

cutánea: *Staphylococcus aureus* y *Candida rugosa*. Las enzimas seleccionadas fueron: Proteína

A-alcalina fosfatasa y V-8 proteasa de *Staphylococcus aureus* y lipasa de *Candida rugosa*. El cóctel de enzimas

degradativos microbianos redujo de forma notable la proliferación y la síntesis de procolágeno-1α,

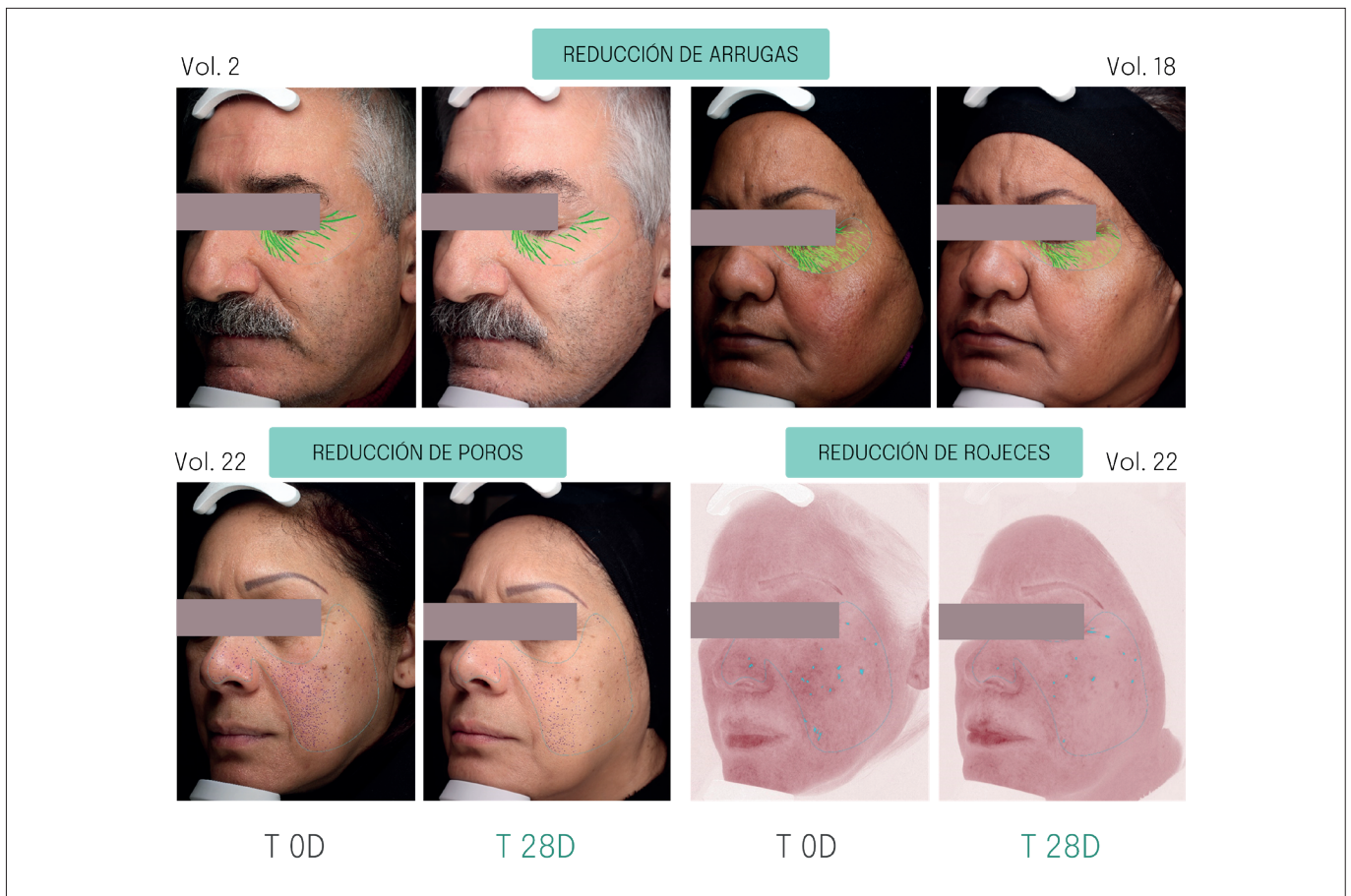


Fig. 7 A los 28 días de tratamiento con Quora Noni™ biomix, se apreció mediante VISIA® una disminución del número de arrugas en el contorno de los ojos, así como una reducción de los poros y las rojeces

tanto en fibroblastos jóvenes como envejecidos.

Seguidamente, se analizó el efecto del secretoma virulento de *S. aureus*, rico en SBM, tras 72 horas de incubación, sobre los fibroblastos jóvenes y envejecidos. En paralelo, *S. aureus* se cultivó durante 72 horas con un 5% de Quora Noni™ *biomixs*, y también se aplicó el secretoma bacteriano resultante sobre los fibroblastos jóvenes y envejecidos (Fig. 4).

EVALUACIÓN CLÍNICA

In vivo 1:

Realizado con 20 voluntarios con edades entre los 40 y los 60 años, doble ciego y con control placebo (aplicación de cada crema en una mitad del rostro), a la dosis del 1% de Quora Noni™ *biomixs*, con dos aplicaciones diarias durante 28 días.

Se midió la longitud y el área de las patas de gallo al inicio y al final del ensayo. El producto redujo significativamente la longitud y el área de las patas de gallo (Fig. 5).

In vivo 2:

Realizado con 26 voluntarios con edades entre los 50 y los 65 años, doble ciego y con control placebo (aplicación de cada crema en una mitad del rostro), a la dosis del 1,5% de Quora Noni™ *biomixs*, con dos aplicaciones diarias durante 28 y 56 días.

Mediante cutometría (Cutometer® 580 MPA, Courage + Khazaka) se analizó la firmeza de la piel, al inicio y al final del ensayo (Fig. 6). Además, mediante VISIA® se pudo observar una mejora del aspecto de la piel madura a los 28 días (número de arrugas en las patas de gallo, rojeces y poros, Fig. 7).

El activo logró aumentar significativamente la firmeza de

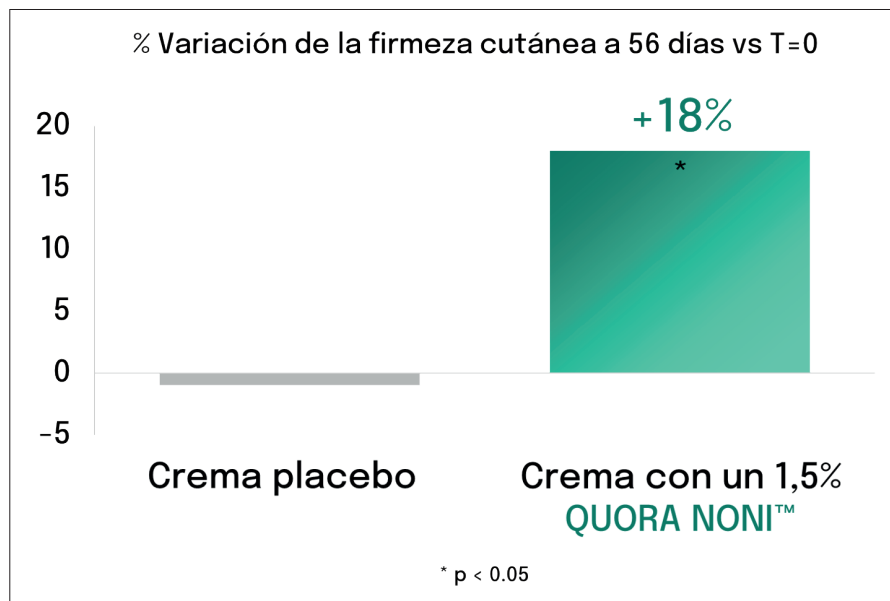


Fig. 6 Aumento significativo de la firmeza cutánea y del ácido octanoico (inhibe el Quorum Sensing) con Quora Noni™ *biomixs*.

las pieles maduras a los 56 días.

Además, a los 28 días de tratamiento se observó un efecto perfeccionador de la piel madura, disminuyendo el número de arrugas en el contorno de los ojos, así como los poros y las rojeces del rostro.

CONCLUSIÓN

El ingrediente activo Quora Noni™ *biomixs* inhibe el Quorum Sensing, tanto *in vitro* como *in vivo*, reduciendo los SBMs y rejuveneciendo la microbiota cutánea. Esto permite un nuevo enfoque en el cuidado de la piel, donde podemos recuperar una piel con aspecto más joven, saludable y sin imperfecciones reequilibrando el microbioma de la piel.

Con este ingrediente activo, procedente de células madre del Noni y 100% natural, se obtiene un efecto antiedad, o de *well-aging*, mediante el rejuvenecimiento de la microbiota cutánea: reducción de arrugas, aumento de firmeza, refuerzo de las defensas de la piel y mejora del aspecto de pieles maduras en lo que respecta a manchas rojas y poros 🐼

Bibliografía

1. López-Otín, C., *et al.*, "The Hallmarks of Aging", 2013, *Cell*, 153(6): 1194-1217.
2. Li, Z., *et al.*, "New Insights Into the Skin Microbial Communities and Skin Aging", 2020, *Front. Microbiol.*, 11, 565549.
3. Howard, B., *et al.*, "Aging-Associated Changes in the Adult Human Skin Microbiome and the Host Factors that Affect Skin Microbiome Composition", 2022, *J. Invest. Dermatol.*, 142: 1934-1946.
4. Luna, P. C., "Skin Microbiome as Years Go By", 2020, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 21 (Suppl. 1): 12-17.
5. Huang S, *et al.*, "Human skin, oral, and gut microbiomes predict chronological age", 2020, *mSystems*, 5, 1: e00630-19.
6. Rózsa L, Apari P, Müller V. "The microbiome mutiny hypothesis: can our microbiome turn against us when we are old or seriously ill?", *Biol. Direct.*, 2015; 10: 3.
7. Gay RT, Belisle S, Beck MA, Meydani SN., "An aged host promotes the evolution of avirulent coxsackievirus into a virulent strain", *PNAS*, 2006; 103(37):13825-30.
8. Abadías-Granado, I., Sánchez-Bernal, J., & Gilaberte, Y., "The microbiome and aging", 2021, *Plastic and Aesthetic Research*, 8.
9. Aleman FDD, Valenzano DR., "Microbiome evolution during host aging.", 2019, *PLoS Pathog.*; 15(7): e1007727.
10. Cárdenas-Perea M.E., *et al.*, "Factores de virulencia bacteriana: la "inteligencia" de las bacterias", 2014, *Elementos* 94, 35-43.