

Optimizando la vitamina D: un nuevo néctar celular para una piel D

Nuevas costumbres y hábitos están reduciendo el tiempo de exposición al sol de las personas y, en consecuencia, provocando una deficiencia de vitamina D generalizada. Vytrus Biotech ha estudiado las diferentes maneras de ayudar a la asimilación de esta vitamina a través de la cosmética.

Por Ò. Expósito, A. Guirado, D. Robustillo, A. Gallego, M. Mas, P. Riera, D. Luna, S. Laplana, T. Ruiz, S. Ruiz, M. Gibert, VYTRUS BIOTECH S.A.



LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D ES UNA PANDEMIA MUNDIAL

que afecta a más de mil millones de personas en todo el mundo y debe abordarse con urgencia para prevenir la morbilidad, la mortalidad y los crecientes gastos relacionados con el tratamiento de las enfermedades crónicas involucradas.

El estilo de vida moderno está impulsado por los avances tecnológicos y las plataformas de redes sociales. La falta de exposición

al sol a largo plazo puede tener efectos perjudiciales en nuestro cuerpo. El aumento de la vida en interiores, los trabajos de oficina y la reducción de la socialización en los espacios públicos, junto con el uso común de productos fotoprotectores al salir al aire libre, hace que la población sea especialmente susceptible a la deficiencia de vitamina D.

Descrita como “la vitamina del sol”, la vitamina D es un esteroide con actividad hormonal. Regula las

funciones de más de 1000 genes y es fundamental para el crecimiento y el desarrollo. La investigación actual indica que la deficiencia de vitamina D está involucrada en varias patologías como enfermedades cardíacas y autoinmunes, entre otras.

Aunque existen evidencias clínicas que relacionan la deficiencia de vitamina D con diferentes enfermedades y disfunciones fisiológicas, se sabe menos sobre el papel de la vitamina D directamente sobre la piel. La vitamina D se sintetiza tópicamente y se distribuye por todo el organismo. Esta vitamina tiene un efecto directo sobre la salud y el aspecto de la piel, y Vytrus Biotech ha ido profundizando en este campo y en cómo aplicarla a la cosmética.

HASTA EL 90% DE LA VITAMINA D SE PRODUCE por la exposición de la piel al sol y el resto proviene de la dieta. La dieta natural, que consume la mayoría de los seres

humanos, contiene poca vitamina D. Tradicionalmente, el sistema de vitamina D humano comienza en la piel, no en la boca.

Existe una estrecha relación entre la vitamina D, el sol y la piel. Aunque esta vitamina se puede adquirir a través de la dieta, la piel es la fábrica central de vitamina D del cuerpo y la exposición al sol es el mecanismo que pone en marcha toda la maquinaria de producción. El estudio de Vytrus Biotech se ha centrado en funciones menos conocidas a nivel dermatológico que recientemente se han relacionado con la vitamina D.

Explorar nuevos horizontes cosméticos para esta vitamina que proviene del sol ha llevado a Vytrus a descubrir sus múltiples beneficios a nivel cutáneo y a darle un papel relevante en el cuidado de la piel. Entre sus funciones dérmicas destacan las siguientes:

- **Inmunoprotección:** Participa activamente en la inmunidad innata y adquirida.
- **Fotoprotección:** Clave en la respuesta al daño por irradiación de dímeros y otros subproductos.
- **Actividad antimicrobiana:** Regulación de péptidos microbianos (TLR-2, defensina y catelicidina).
- **Protección e hidratación:** Mantenimiento de la barrera epidérmica (involucrina, loricrina y filagrina).
- **Estimula el envejecimiento saludable:** Clave en el recambio celular, mantenimiento de la microcirculación sanguínea saludable, defensas antioxidantes.

Vytrus Biotech ha estudiado la biosíntesis de vitamina D y ha descubierto un nuevo enfoque cosmético para su producción: la

optimización del entorno endógeno de la piel. Aunque todavía quedan muchos aspectos por explorar, Vytrus Biotech ha visto que es posible optimizar la síntesis de vitamina D de forma tópica al promover un microambiente cutáneo favorable. Esta optimización del entorno de la piel tiene dos enfoques principales:

- Mejora de los niveles de agua endógenos (hidratación de las capas profundas de la piel)
- Maximizar el uso de la luz optimizando las propiedades ópticas de la piel.

La biosíntesis de vitamina D es un proceso que comienza en la piel con la transformación de la provitamina D3 en previtamina D3 y luego en vitamina D3. Esta vitamina D3 luego se transporta a través del torrente sanguíneo hasta el hígado y los riñones donde se hidroxila para obtener su forma activa: calcitriol o vitamina D. Sin embargo, la piel tiene la capacidad metabólica de producir la forma activa de vitamina D para acción local y es el único tejido del cuerpo en el que se produce y utiliza la vitamina D.

Dependiendo del microambiente, la provitamina D3 se puede transformar en subproductos inactivos o en lumisterol. Y este lumisterol a su vez se puede transformar de manera reversible en previtamina D3 nuevamente. Por tanto, el lumisterol se puede utilizar como reservorio de vitamina D.

La síntesis de vitamina D debe tener lugar en las condiciones óptimas para obtener la cantidad necesaria, ni más ni menos. Estas condiciones óptimas incluyen la optimización del microambiente antes mencionada: tener suficiente hidratación a niveles profundos

de la piel (dermis superior, unión dermoepidérmica y epidermis inferior), y tener la estructura 3D correcta que optimice la transformación de previtamina D3 en vitamina D3, o en lumisterol como reservorio de vitamina D, al tiempo que previene la formación de derivados inactivos de previtamina D3.

Este nuevo enfoque de optimización de la síntesis de vitamina D surge al influir en el entorno de la piel, favoreciendo siempre al máximo el uso y protección de los recursos disponibles: reservas de agua, incidencia de luz y organización espacial.

- **Fuerte organización espacial de las membranas celulares:** Una membrana celular completamente funcional y bien estructurada es esencial para una síntesis optimizada de vitamina D.
- **Maximización del uso de la luz:** Modula las propiedades ópticas de la piel.
- **Impulsar las reservas de agua:** La síntesis de vitamina D requiere un buen nivel de agua que modula la polaridad del medio.

A través de la optimización del microambiente de la piel, la eficiencia de la síntesis de vitamina D aumenta, evitando la generación de subproductos inactivos mientras se potencia el lumisterol como un reservorio clave de vitamina D.

VYTRUS BIOTECH PROPONE UN NUEVO CONCEPTO, LA PIEL

D, que eleva tanto la piel como la vitamina D al mismo nivel:

- Una piel turgente, tersa (*Dewy*)
- Una piel iluminada que maximiza el uso de la luz (*D-lighted*)

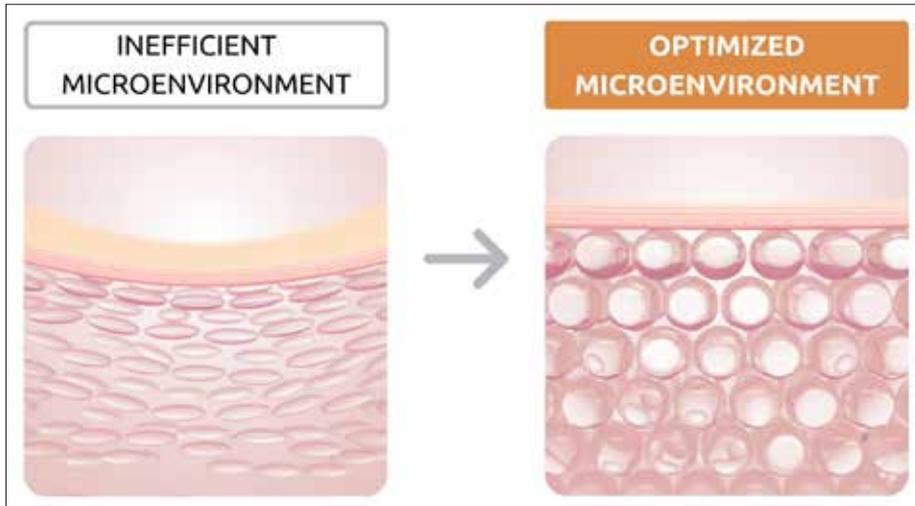


Figura 1. Optimización del microambiente cutáneo



Figura 2. Propiedades de dispersión de la luz de los azúcares estructurados de Lithops.

- Una piel enriquecida con vitamina D
- Una piel profundamente hidratada (*Deep-layer hydration*)
- Un cuidado solar saludable con enfoque D

Asociado al bienestar y la salud, el aspecto turgente y luminoso de la piel no solo favorece, sino que también irradia juventud.

Podríamos afirmar que hay dos factores que influyen directamente en las propiedades ópticas de la piel y definen una Piel D para captar e irradiar la luz: el tono de piel y la textura o calidad de la superficie cutánea.

- Tono: Cuanto mejor es la microcirculación de la piel, más

saludable se vuelve el tono de la piel y mejor es la absorción de la luz de la piel.

- Textura: La hidratación de la piel es básica para mantener la piel luminosa, radiante y turgente, así como tersa desde el interior.

INSPIRADO EN LA NATURALEZA, NECTARIA LITHOPS (INCI:

Lithops Pseudotruncatella Callus Lysate) es un ingrediente activo de células madre vegetales que optimiza el microambiente de la piel y estimula la síntesis de vitamina D para fortalecer, revitalizar, dar volumen y dar brillo a una piel descolorida para lograr una Piel D.

La protagonista de esta historia es la planta *Lithops pseudotruncatella* (“Piedras Vivas”) (Fig. 2). Gracias a su mecanismo de acción biofísico, el ingrediente activo aumenta la producción de vitamina D a través de las células epidérmicas para crear el ambiente óptimo de la piel, hidratar las capas más profundas de la piel, aumentar la turgencia de la piel y el volumen de las mejillas, y mejorar la microcirculación y el tono y textura cutáneos.

Este mecanismo de acción biofísico del activo (Fig. 3) consiste en la optimización del microambiente de la piel para estimular la producción de vitamina D a través de las células cutáneas. Este enfoque innovador se basa en mejorar la estructura cutánea, creando un espacio estructural adecuado para la producción de vitamina D al tiempo que aumenta las reservas de aguas profundas. Esto es posible gracias al cultivo de *Lithops*, rico en glicoconjugados biomiméticos derivados del glicocáliz, ácidos orgánicos y polifenoles. Esta sinergia permite proteger y reparar el glicocáliz (azúcares) de las células epidérmicas para lograr una estructura y funcionalidad óptimas. Los niveles optimizados de vitamina D dan como resultado una piel D turgente, radiante, tersa y profundamente hidratada.

SE REALIZARON VARIOS TESTS IN VITRO para comprender y demostrar el mecanismo de acción del ingrediente activo.

- **In vitro 1: Actividad antioxidante**

El efecto antioxidante del producto se midió mediante el

+45 AÑOS
DE EXPERIENCIA

INGENIERÍA SALAS LIMPIAS



INSTALACIONES
CRÍTICAS



EQUIPO
PROPIO



DISEÑO
Y EJECUCIÓN



FABRICACIÓN
PROPIA

ARQUITECTURA SALAS LIMPIAS

SOLUCIONES DE CONFIANZA

COMPROMETIDOS CON EL ÉXITO DE SU PROYECTO



ensayo enzimático DPPH, una prueba espectrofotométrica que determina la capacidad de capturar el radical libre DPPH (2,2-difenil-1-picrilhidrazilo). Se utilizó una solución de ácido ascórbico a 16,5 ppm como control positivo.

Nectaria Lithops demostró capturar un 42% del radical libre DPPH en comparación con el control no tratado, mostrando un efecto antioxidante comparable al de la actividad del ácido ascórbico (50%).

• **In vitro 2: Actividad anticlagenasa**

La actividad de colagenasa enzimática se midió tanto en ausencia como en presencia del ingrediente activo. Se utilizó EDTA a 5 mg/ml como control positivo. Nectaria Lithops inhibió la actividad de la colagenasa en un 82% frente al control no tratado, evitando así la degradación del colágeno. Esta actividad fue comparable al efecto de EDTA (89% de inhibición).

• **In vitro 3: Inhibición de la peroxidación lipídica**

Se evaluó otro efecto antioxidante enzimático, en este caso para comprobar la capacidad del producto para inhibir la peroxidación lipídica. La prevención se demostró mediante la aplicación del ingrediente sobre el cultivo.

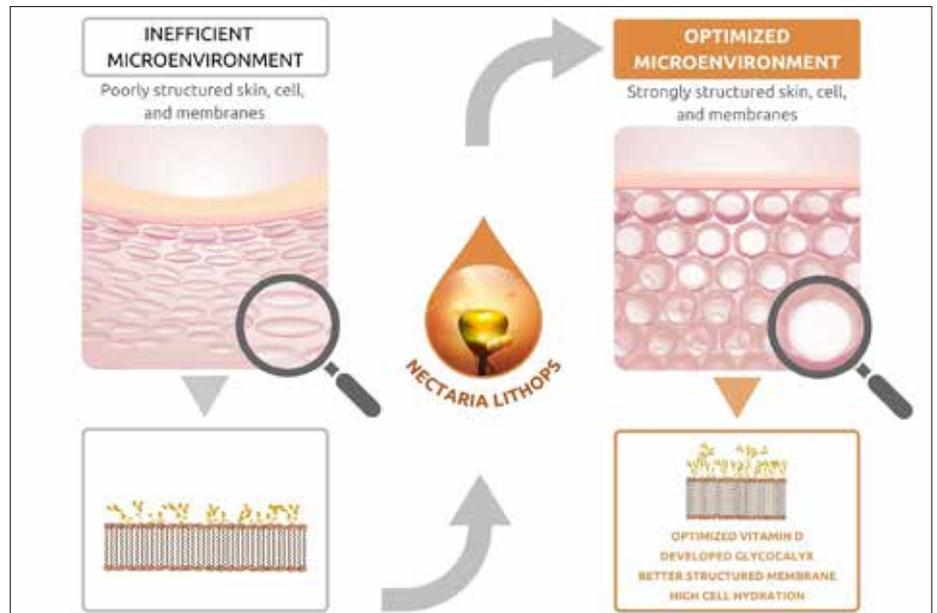


Figura 3. Mecanismo de acción de Nectaria Lithops.

Demostó una inhibición del 82% frente al control no tratado, comparable al derivado de vitamina E (31,25 µ / ml), utilizado como control positivo.

• **In vitro 4: Proliferación de fibroblastos (HDF)**

El efecto regenerador de Nectaria Lithops quedó demostrado en el momento en que la proliferación de fibroblastos se incrementó en un 17% con una dosis del 0,01%, alcanzando hasta un 26% con una dosis del 1%. Esta mejora de la viabilidad celular se observó en un medio suprimido (bajo en factores de crecimiento).

En las siguientes pruebas *in vitro* (5 y 6), se aplicó el ingrediente activo a cultivos celulares de fibroblastos y queratinocitos en 3 situaciones diferentes (Fig.4) para ver el comportamiento del activo: no irradiado (mínima exposición a la luz), irradiado (3 x 2 MW/cm², equivalente a 20 min/día de exposición solar), y luz UV + una crema solar SPF50 (bloqueando completamente los rayos UV, de 3 x 2 MW/cm² a 0 MW/cm²).

• **In vitro 5: Incremento de la síntesis de vitamina D**

– **ACTIVIDAD EN FIBROBLASTOS**

El ingrediente activo aumentó la síntesis de vitamina D (+ 77%

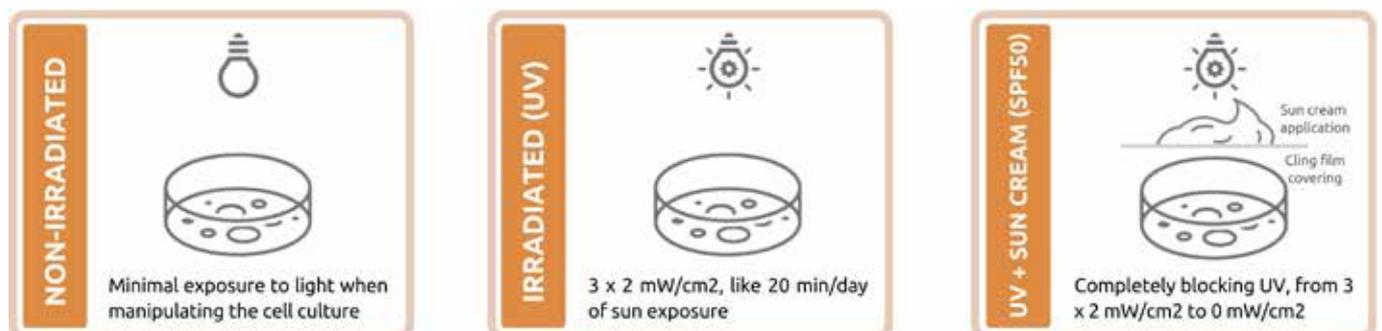


Figura 4. Demostración de la síntesis de vitamina D en cultivos celulares.



Figura 5. Evaluación de la mejora de la turgencia cutánea.

vs. control no tratado), más cuando los fibroblastos dérmicos humanos (HDF) se sometieron a irradiación con UV (+ 112% vs. control no tratado), y hubo un aumento incluso cuando los fibroblastos se irradiaron con UV y se aplicó una crema solar SPF50 que bloqueaba los UV en la parte superior del cultivo (+ 119% frente al control sin tratar).

– **ACTIVIDAD EN QUERATINOCITOS**

Se midió el aumento de la síntesis de vitamina D en queratinocitos (HaCaT) en comparación con los controles no tratados con el activo en las tres condiciones: + 64% cuando no se irradiaba, + 63% cuando se irradiaba con UV y + 57% cuando se irradió con UV y se aplicó el tratamiento con crema solar SPF 50.

• **In vitro 6: Incremento de la síntesis de Lumisterol**

– **ACTIVIDAD EN FIBROBLASTOS**

Se demostró que el activo aumentó la síntesis de lumisterol (reservorio de vitamina D) en fibroblastos dérmicos humanos (HDF) en las tres condiciones (no irradiado,

irradiado con UV e irradiado y tratado con la crema solar SPF50). En los controles no tratados, no se detectó la presencia de lumisterol en ninguna de las tres situaciones.

– **ACTIVIDAD EN QUERATINOCITOS**

Finalmente, se midió un aumento en los niveles de síntesis de lumisterol en queratinocitos (HaCaT) en las tres condiciones analizadas. De nuevo, en los controles no tratados no se detectó la presencia de lumisterol en ninguna de las tres situaciones.

Estos ensayos de potenciación de la síntesis de vitamina D y lumisterol llevan a una conclusión muy interesante: no es necesario elegir entre tener nuestra piel protegida del sol - con cremas solares - o aportar propiedades beneficiosas para la salud de nuestra piel optimizando típicamente los niveles de 'la vitamina del sol', es decir, vitamina D. Un nuevo horizonte abierto para explorar los avances de la biotecnología en la industria del cuidado solar.

VARIOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUARON Y DEMOSTRARON

LA EFICACIA del ingrediente activo en la piel y el aspecto de los voluntarios.

• **In vivo 1:**

La primera prueba *in vivo* se realizó en un panel de 40 voluntarios de entre 20 y 64 años. El estudio fue doble ciego y controlado con placebo (la mitad de los voluntarios aplicó la crema placebo y la otra mitad aplicó la crema que contenía Nectaria Lithops) y duró 56 días con 2 aplicaciones diarias. El ensayo se llevó a cabo durante la pandemia en voluntarios con niveles bajos de vitamina D. Se analizaron varios parámetros para ver el desempeño de una crema que contenía el ingrediente activo a una dosis del 1,5%.

– **MEJORA DE LA TURGENCIA DE LA PIEL:**

El primer marcador que se analizó fue la turgencia de la piel, que representa la relación entre el brillo difuso (luminosidad) y el brillo especular (aceitosidad).

Nectaria Lithops aumentó la turgencia de la piel un 17% frente a placebo, mejorando así la luminosidad de la piel y reduciendo el aspecto grasiento de la misma (Fig. 5). Esto da como resultado un efecto matificante y perfeccionador de la piel, realzando su tono y textura.

– **AUMENTO DEL VOLUMEN DE LAS MEJILLAS:**

El volumen de las mejillas de los voluntarios se midió mediante análisis facial de volumen 3D, donde las áreas azules indican el incremento de volumen en comparación con el momento inicial del tratamiento (Fig. 6).

Tras aplicar una crema que contenía una dosis del 1,5% del activo, el volumen de las mejillas

de los voluntarios aumentó significativamente en 1,95 cm³ (+ 3%) y hasta 3,5 cm³ (+ 4%), en comparación con el placebo, proporcionando un efecto de relleno dérmico. (*).

* Las inyecciones dérmicas de ácido hialurónico aumentan el volumen en al menos un 5%.

– **AUMENTO DE LA RETENCIÓN DE AGUA:**

La deficiencia de vitamina D está relacionada con la disfunción de la barrera epidérmica. Los sujetos con niveles bajos de vitamina D tienen la piel más seca, con menor contenido de agua. Además, el ensayo se llevó a cabo durante la pandemia de la COVID-19.

Los niveles de hidratación de los voluntarios, medidos por corneometría, disminuyeron significativamente en todos los grupos de placebo ($p < 0,001$): -10% en cara completa; -7% en la parte delantera y -11% en la zona de la máscara.

Sin embargo, el tratamiento con el activo Nectaria Lithops evitó la disminución de la hidratación de la piel, aumentando así significativamente la capacidad de retención de agua de los voluntarios en comparación con el placebo ($p < 0,05$) (Fig. 7).

• **In vivo 2**

El segundo ensayo clínico se realizó en un panel de 30 voluntarios (21-62 años), donde la mitad se aplicó la crema placebo y la otra mitad se aplicó una crema que contenía una dosis del activo del 1,5% en un estudio doble ciego durante 56 días con 2 aplicaciones diarias. El ensayo se realizó durante la pandemia

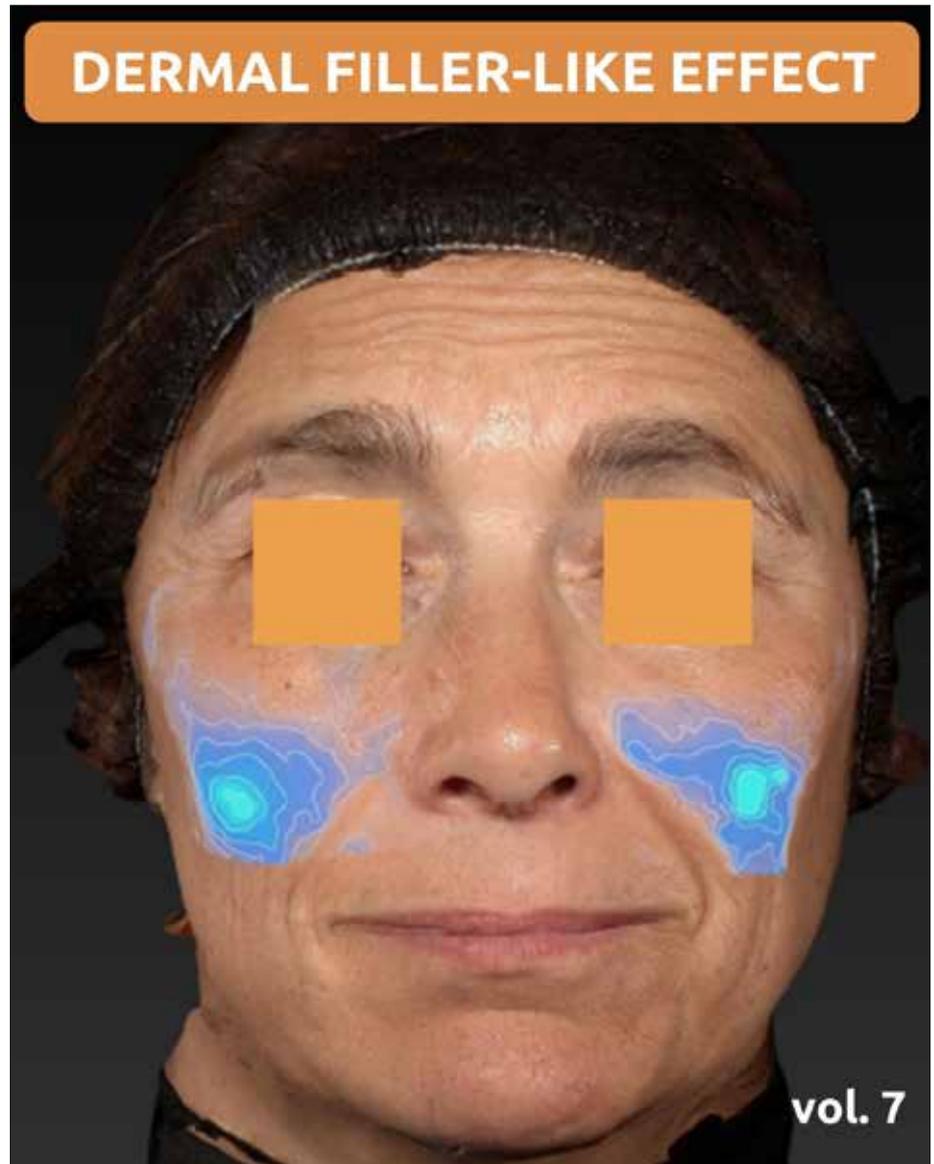


Figura 6. Evaluación del incremento de volumen de las mejillas.

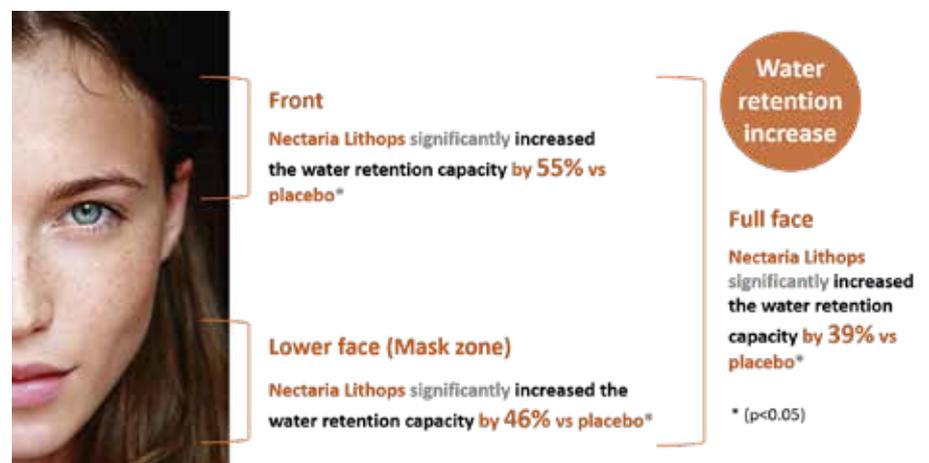


Figura 7. Evaluación del aumento de la capacidad de retención de agua.

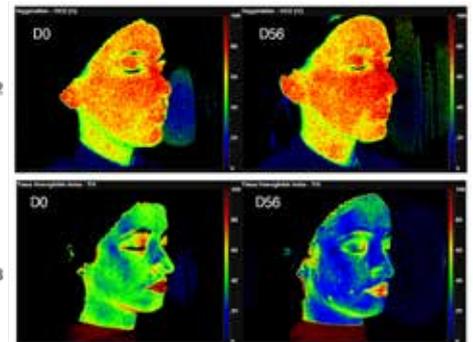
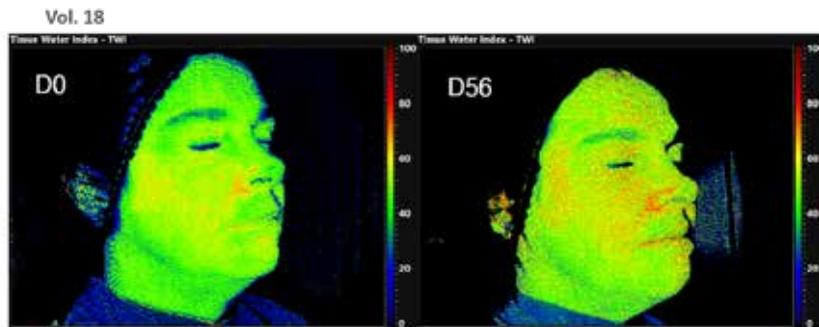


Figura 8. Evaluación de la hidratación profunda de la piel por cámara hiperespectral. Figura 9. Evaluación de la StO2 (vol. 2) y THI (vol. 3).

de la Covid-19. La elección de voluntarios con niveles bajos de vitamina D fue, una vez más, un aspecto clave para analizar la eficacia del activo.

La cámara hiperespectral, que permite estudiar la capa más profunda de la epidermis y la unión dermoepidérmica (1mm de profundidad), fue la sofisticada técnica usada para medir varios parámetros de la siguiente manera:

– **HIDRATACIÓN DE LAS CAPAS PROFUNDAS DE LA PIEL:**

En primer lugar, se midió el índice de agua tisular (TWI) para evaluar los niveles de hidratación profunda de la piel donde las áreas amarillas, naranjas y rojas indican mayor TWI (mayor hidratación profunda), como se ve en la Fig. 8.

Los resultados mostraron que Nectaria Lithops demostró hasta un 17% de aumento de TWI en comparación con el tiempo inicial, y 2,2 veces en comparación con el placebo (medición de cara completa).

– **OXIGENACIÓN Y MICROCIRCULACIÓN:**

La síntesis de vitamina D en la piel ayuda a mantener una microcirculación sanguínea saludable. Los sujetos con niveles bajos de vitamina D tienen peor microcirculación. Además, el

ensayo se llevó a cabo durante la pandemia de la COVID-19.

La oxihemoglobina (StO2) analiza la oxigenación del tejido (cuán bien oxigenada está la piel), una forma indirecta de comprobar la microcirculación (una mejor microcirculación significa una mayor oxigenación del tejido).

Mientras que el placebo redujo significativamente el parámetro StO2, el tratamiento con el ingrediente activo no redujo significativamente la StO2 y, de hecho, mostró un aumento del 34% frente al tratamiento con placebo (Fig. 9 - Vol. 2).

El índice de hemoglobina tisular (THI - hemoglobina total, O2 y CO2, es decir, oxihemoglobina más desoxihemoglobina) indica, cuando se analiza junto con el parámetro StO2, el equilibrio de CO2 y O2 (p. Ej., Si StO2 es mayor que el placebo y el THI es menor versus placebo, la principal reducción del THI se deberá a la menor cantidad de CO2 y, por tanto, mejor microcirculación y oxigenación tendrá el tejido). El ingrediente activo redujo el THI en un 16% frente al placebo y confirma su mejora en la oxigenación y en la microcirculación de la piel (Fig. 9 - Vol. 3).

EL INGREDIENTE ACTIVO

NECTARIA LITHOPS estimula la piel para que produzca su propia vitamina D y la sinteticamente tópica para fortalecer, revitalizar, dar volumen y dar brillo a la piel descolorida y lograr una Piel D.

Mientras se aborda una nueva “visión D” para el mercado del cuidado solar, Nectaria Lithops aborda aplicaciones cosméticas como formulaciones voluminizadoras e iluminadoras, tratamientos nocturnos de tono y textura, productos de bienestar y antioxidantes, formulaciones para piel seca / muy seca, aplicaciones de relleno dérmico, humectantes, formulaciones densificantes y estructurantes de la piel, así como tratamientos de luminosidad y cosmética de color, entre otros.

Esta nueva materia prima procedente de células madre de la planta *Lithops* nos brinda un paradigma de innovación en cosmética y una nueva forma de interacción de la piel con el sol y sus propios mecanismos de síntesis de vitamina D. Un nuevo camino para no tener que elegir entre estar protegido del sol y tener una piel sana enriquecida con vitamina D o “vitamina del sol” ●