



# Exosomas vegetales en cosmética: desvelando los **comunicadores biológicos naturales** para el cuidado avanzado de la piel y el cabello

Los exosomas naturales de plantas están revolucionando el cuidado de la piel y el cabello con sus propiedades bioactivas. Estas vesículas extracelulares contienen ADN, ARN, proteínas y lípidos, y ofrecen una solución sostenible y eficaz frente a las opciones sintéticas. Facilitando la comunicación entre reinos biológicos, los exosomas vegetales representan una innovadora tendencia en la cosmética. Empresas como Vytrus Biotech están a la vanguardia, desarrollando exosomas de alta concentración de *Curcuma longa* y *Centella asiatica*, que mejoran la hidratación, regeneración y crecimiento del cabello, y ofrecen beneficios antienvjecimiento y antiinflamatorios.

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

## INTRODUCCIÓN

### Explorando los mensajeros celulares de la naturaleza

Los exosomas, también conocidos como ectosomas o pequeñas vesículas extracelulares (sEV), son vesículas unidas a lípidos secretadas naturalmente por las células. Estas vesículas, que van de 30 a 500 nanómetros de diámetro, son cruciales para la comunicación

intercelular, ya que transportan moléculas bioactivas como ADN, ARN, proteínas, lípidos y citocinas. Desempeñan un papel esencial en la regulación génica, la modulación de la respuesta inmunitaria y la regeneración de tejidos.

Los exosomas actúan como “comunicadores biológicos naturales”, transportando compuestos bioactivos que ofrecen numerosos beneficios para la piel.

Sus propiedades antiinflamatorias ayudan a reducir el enrojecimiento y la irritación, mientras que su capacidad para modular el sistema inmunitario favorece la cicatrización y la homeostasis de la piel. Además, los exosomas promueven la hidratación y mejoran la barrera cutánea al estimular la producción de proteínas de la matriz extracelular como el colágeno y la elastina. Estos efectos combinados dan como

resultado una mejora de la textura, la elasticidad y la apariencia general de la piel.

Los exosomas utilizados en cosméticos se derivan de diversas fuentes, incluidas plantas, animales y procesos sintéticos. Aunque los exosomas derivados de animales son efectivos, plantean preocupaciones éticas y problemas de estabilidad. Los exosomas sintéticos carecen de la complejidad y bioactividad de sus contrapartes naturales. Por el contrario, los exosomas derivados de plantas ofrecen una alternativa convincente, ya que combinan una alta bioactividad con la sostenibilidad y la producción ética. Estructuralmente similares a los exosomas de los mamíferos,

estas vesículas derivadas de plantas facilitan la comunicación efectiva entre reinos con las células humanas.

La eficacia de los exosomas en el cuidado de la piel depende de su capacidad para penetrar la barrera cutánea y entregar su carga. Los exosomas pueden entrar en las células a través de vías como la endocitosis, la fagocitosis y la fusión directa. Para el parto transdérmico, navegan a través de la piel a través de rutas apéndice-giales, intercelulares y transcelulares. Su pequeño tamaño y sus membranas lipídicas fusogénicas les permiten atravesar el estrato córneo de manera eficiente, llegando a capas más profundas de la piel para ejercer sus efectos terapéuticos.

### Profundizando en el potencial de los exosomas naturales de las plantas

Los exosomas derivados de plantas tienen varias ventajas sobre sus homólogos mamíferos. Son más estables, más fáciles de producir en

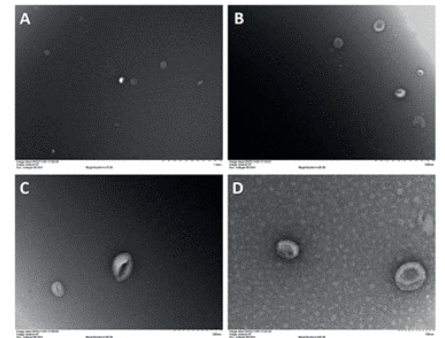


Figura 1. Proceso de obtención de exosomas derivados de plantas en cultivos celulares

INGREDIENTE ACTIVO CON EFICACIA GLOBAL

## METALLIC SILVER POWDER



MAYOR HIDRATACIÓN



ANTIINFLAMATORIO



CALMANTE



REGENERANTE



EFICAZ A BAJA DOSIS



COSMOS APPROVED

LABORATORIOS ARGENOL

grandes cantidades y están libres de problemas éticos. Los exosomas de las plantas carecen de colesterol, lo que los hace menos inmunogénicos y adecuados para pieles sensibles. Su capacidad para encapsular y proteger compuestos bioactivos garantiza una liberación sostenida y beneficios prolongados. Además, los exosomas de las plantas se pueden personalizar para satisfacer necesidades cosméticas específicas, mejorando su versatilidad y efectividad.

Sin embargo, la producción de exosomas derivados de plantas para uso cosmético presenta desafíos. La extracción y la purificación pueden ser complejas y costosas, con variabilidad en el rendimiento y la calidad según las fuentes de las plantas y las condiciones ambientales. Garantizar la consistencia y el alto rendimiento requiere soluciones biotecnológicas avanzadas.

Vytrus Biotech ha abordado estos desafíos utilizando cultivos de células vegetales para producir exosomas. Este innovador método logra altas concentraciones de exosomas bioactivos, alcanzando miles de millones por mililitro. Al guiar a las células vegetales para que produzcan exosomas específicos, se pueden adaptar sus propiedades para abordar diversos problemas de la piel y el cabello. Este enfoque garantiza una producción estable, escalable y personalizable, posicionando a los exosomas derivados del cultivo de células vegetales como un avance revolucionario en la industria cosmética.

### Exosomas de plantas de cultivos celulares de *Curcuma longa* y *Centella asiática*

En este sentido, Vytrus se ha centrado en los exosomas naturales

de las plantas a partir de las células madre de *Curcuma longa* y *Centella asiática*, que ofrecen múltiples aplicaciones cosméticas. Estas aplicaciones van desde revertir el envejecimiento y regenerar la piel hasta revitalizar el crecimiento y la densidad del cabello a través de sus factores de crecimiento vegetal.

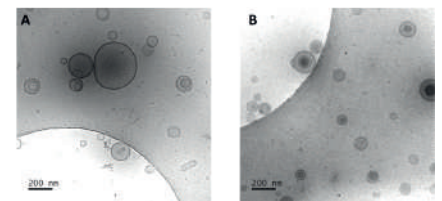
Los cultivos celulares de *Curcuma longa* desarrollados incluyen dos ingredientes cosméticos, Turmeria Zen™ y Capilia Longa™, que tienen una alta concentración de exosomas a nivel de mil millones. Estos exosomas mejoran significativamente la hidratación y regeneración de la piel, además de aumentar la densidad capilar y retrasar su caída. Tienen el potencial de encapsular y proteger compuestos de interés como el ADN, el ARN, los curcuminoides, los flavonoides, los terpenos, los azúcares, los fitoesteroles y los ácidos orgánicos. Además, los exosomas de *C. longa* han demostrado su participación en la comunicación intercelular mediante el transporte de factores de crecimiento, proteínas y péptidos específicos.

Por otro lado, también se ha desarrollado Centella Reversa™, el secretoma concentrado de células totipotentes de cultivos celulares de *Centella asiática*. Este producto contiene una alta concentración de mil millones de exosomas ricos en factores de crecimiento, proteínas y péptidos. Estos exosomas de *centella asiática* pueden activar patrones de expresión de genes cutáneos relacionados con el envejecimiento, la barrera cutánea y la hidratación en los queratinocitos, con potentes efectos regenerativos y antiarrugas en la piel. Esta combinación de

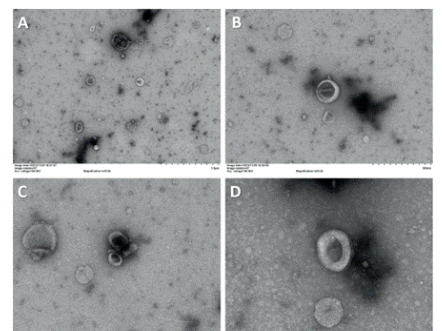
propiedades conduce a la reversión de la senescencia celular.

Los ingredientes activos basados en exosomas son muy eficaces para la piel y el cabello y tienen un gran potencial de innovación en cosmética. Su enfoque de biotecnología vegetal sostenible se alinea con la demanda de los consumidores de productos eficaces y ecológicos para el cuidado de la piel y el cabello.

### ACTIVIDAD BIOLÓGICA



**Figura 2.** Exosomas de cultivo celular Zen™ de Turmeria. Imágenes de exosomas de *C. longa* tomadas por microscopía electrónica de transmisión (TEM). A  $\times 10.000$  aumentos (A), la morfología general de los exosomas es visible. Con un aumento de  $\times 20.000$  (B), se pueden observar características estructurales más detalladas. Con un aumento de  $\times 30.000$  (C), se resaltan los elementos estructurales más finos, y con un aumento de  $\times 60.000$  (D), se proporciona una vista muy detallada de la superficie del exosoma y las estructuras internas.



**Figura 3.** Exosomas de cultivo celular de Capilia Longa™. Imágenes de exosomas de *C. longa* tomadas por CRYO-TEM (microscopía electrónica de transmisión). Con un aumento de  $\times 40.000$  (A,B).

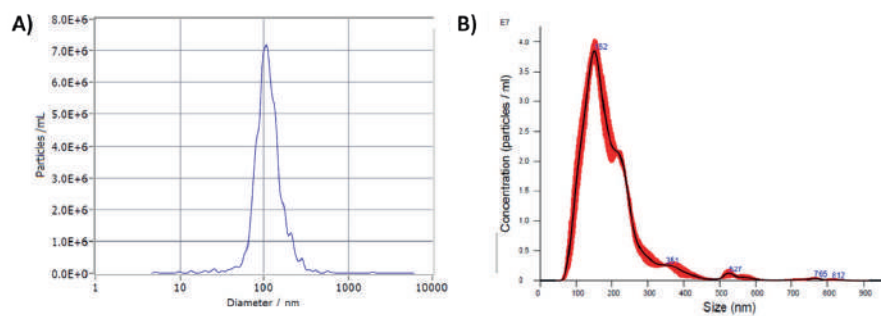
La actividad biológica de los exosomas derivados de plantas es un factor clave en su eficacia para el cuidado de la piel y el cabello. Comprender la producción, el aislamiento, la visualización y la caracterización de estos exosomas es crucial para aprovechar todo su potencial.

El uso del microscopio electrónico de transmisión (TEM) permitió la adquisición de datos físicos como el diámetro y la estructura de los exosomas derivados de plantas. Las imágenes TEM validaron la integridad estructural y la uniformidad de los exosomas, mientras que los datos del análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) demostraron su alta concentración y tamaño óptimo.

### Producción y caracterización de exosomas naturales de plantas en cultivos celulares de *curcuma longa* y *centella asiática*

#### Aislamiento y visualización de exosomas derivados de plantas a través de TEM y Cryo-TEM

El aislamiento de exosomas de plantas a partir de cultivos celulares de *Centella asiática* y *Curcuma longa* se logró mediante una serie de etapas de ultracentrifugación. Inicialmente, las células se cultivaron en condiciones controladas para optimizar la producción de exosomas. A continuación, se recogió el medio de cultivo que contenía los exosomas secretados y se sometió a una centrifugación diferencial, seguida de una ultracentrifugación a altas velocidades para granular los exosomas en función de su densidad.



**Figura 4.** Exosomas de cultivo celular Centella™ Reversa. Imágenes de exosomas de *C. asiática* tomadas por microscopía electrónica de transmisión (TEM). A x10.000 aumentos (A), la morfología general de los exosomas es visible. Con un aumento de x20.000 (B), se pueden observar características estructurales más detalladas. Con un aumento de x30.000 (C), se resaltan los elementos estructurales más finos, y con un aumento de x60.000 (D), se proporciona una vista muy detallada de la superficie del exosoma y las estructuras internas.

Se utilizaron microscopía electrónica de transmisión (TEM) y crio-TEM para visualizar los exosomas aislados, proporcionando imágenes detalladas de sus estructuras y confirmando su tamaño y morfología. Los exosomas de *Curcuma longa*, obtenidos bajo las condiciones de producción de Capilia Longa™ y Turmeria Zen™, mostraron vesículas esféricas similares con diámetros promedio ligeramente mayores. Los exosomas de *Curcuma longa* mostraron vesículas uniformes con una alta concentración, indicativo de un aislamiento exitoso (Figuras 2 y 3). Las imágenes TEM obtenidas para los exosomas de *Centella asiática*, obtenidas bajo las condiciones de producción de Centella Reversa™, revelaron vesículas esféricas bien definidas con una distribución de tamaño consistente (Figura 4).

#### Caracterización de exosomas de plantas mediante NTA

Se empleó el análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA) para determinar la distribución del tamaño y la concentración de los

exosomas, rastreando el movimiento de las nanopartículas en una suspensión líquida para proporcionar mediciones cuantitativas. La caracterización de la NTA confirmó que los exosomas de *Centella asiática* y *Curcuma longa* exhiben tamaños óptimos y altas concentraciones, lo que valida su eficacia para productos avanzados para el cuidado de la piel y el cabello.

El análisis de los exosomas de *Curcuma longa* arrojó resultados notables para ambos ingredientes activos, las formulaciones de Turmeria Zen™ y Capilia Longa™. La formulación de Turmeria Zen™ de los exosomas de *Curcuma longa* se cuantificó a una concentración de mil millones por mililitro. Estas partículas tenían un diámetro promedio de más de 100 nanómetros, lo que demuestra una alta concentración de exosomas de menor tamaño.

Además, la formulación de Capilia Longa™ de exosomas de *Curcuma longa* también mostró una concentración de mil millones de exosomas por mililitro, con un diámetro promedio de más

de 100 nanómetros. Este tamaño ligeramente más grande, junto con una concentración sustancial, sugiere una formulación potente para aplicaciones de cuidado del cabello.

De manera similar, para *Centella asiática* en la formulación de Centella Reversa™, se cuantificó una concentración significativa de exosomas de mil millones por mililitro, exhibiendo un diámetro promedio de más de 100 nanómetros.

## EVALUACIÓN CLÍNICA

### In vivo - Crecimiento y promoción de la densidad capilar con Capilia Longa™

#### Análisis de la eficacia regenerativa y el crecimiento y aumento de la densidad del cabello a nivel mundial

Con el objetivo de estudiar la eficacia regenerativa y el crecimiento y aumento de la densidad capilar de Capilia Longa™, se realizó una evaluación clínica con un panel de 40 voluntarios caucásicos, hombres y mujeres, de entre 18 y 60 años. Todos presentaron pérdida de cabello (proporción de pelos en fases anágena y telógena inferior a 4 (A/T=4 se considera lo normal), con diferentes etiologías, grado Hamilton I-IV en hombres y mujeres y grado Ludwig I-II en mujeres:

- Alopecia androgenética masculina y femenina
- Alopecia estacional
- Alopecia difusa
- Caída del cabello debido a procesos técnicos
- Fragilidad
- Menopausia

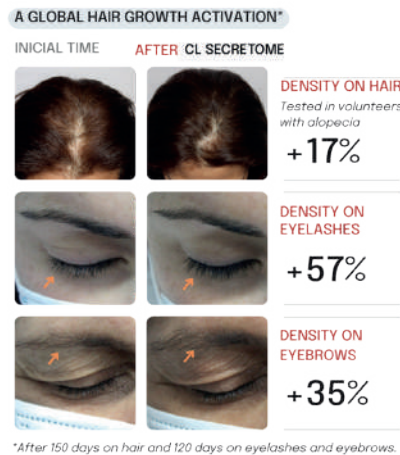


Figura 5. Activación global del crecimiento capilar después de 150 días de tratamiento sobre el cabello (Microfotografía; TrichoScan®) y 120 días de tratamiento en pestañas y cejas.

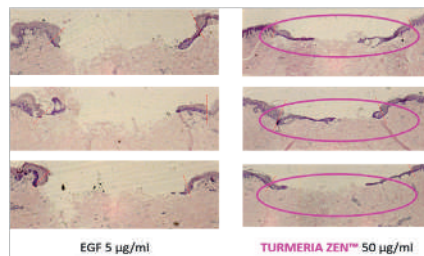


Figura 6. Propiedades regenerativas de Turmeria Zen™ a los 8 días, en comparación con el efecto EGF (se muestran imágenes de 3 biopsias diferentes tanto para EGF como para Turmeria Zen™). Datos de la Plataforma de Piel Norwich, Universidad de East Anglia.

El estudio clínico *in vivo* evaluó la eficacia regenerativa de un tratamiento destinado a aumentar el crecimiento y la densidad del cabello. El número de pelos presentes por unidad de área se calculó a partir de imágenes del cuero cabelludo tomadas con la microcámara TrichoScan® en T0, T90 y T150. Los resultados se expresaron como el aumento porcentual de la densidad capilar en comparación con la línea de base. El aumento medio de la densidad capilar en un 15,3 % y un 17,3 % a los 90 y 150 días, respectivamente. Además, para la evaluación de la densidad de cejas y pestañas, el secretoma de *Curcuma longa* aumentó

la densidad de las pestañas hasta +200% (3 veces) después de 2 y 4 meses y aumentó la densidad de las cejas hasta +50% (1,5 veces) y +100% (2 veces) después de 2 y 4 meses (Figura 5).

### In vivo y ex vivo - Análisis de la eficacia de la hidratación y regeneración de la piel con Turmeria Zen™

Para la prueba *in vivo*, se seleccionó un panel de 20 voluntarios (de 30 a 50 años), sometidos a un intenso estrés psicosocial. La selección de los voluntarios se realizó a través del cuestionario STAI (*State-Trait Anxiety Inventory for Adults*) y test de cortisol en saliva (Salimetrics® Europe Ltd.). Se trató de un estudio único ciego controlado con placebo, con dos aplicaciones al día en la cara (placebo y Turmeria Zen™), durante 28 días, durante la temporada de invierno (enero-febrero) en Polonia, desafiando así aún más la piel por la sequedad del frío riguroso en dicho período. Las medidas se tomaron en el área de las patas de gallo.

Con el objetivo de evaluar la actividad regenerativa de Turmeria Zen™, se realizó una prueba *ex vivo* en biopsias con *punch* (estrés físico significativo) para analizar cómo el activo demostraba propiedades regenerativas en las biopsias con *punch* (eliminación de la epidermis de 8 mm de diámetro, dejando el círculo interno de 3 mm con epidermis). Después de la aplicación del activo Turmeria Zen™ en los días 0, 3 y 5, las biopsias se analizaron en el día 8. La Fig. 6 muestra que el ingrediente activo tiene una mayor regeneración epidérmica que el

factor de crecimiento EGF, así como una mayor redensificación y reestructuración dérmica que el EGF.

### **In vivo: revertir el envejecimiento con Centella Reversa™**

#### **Análisis de la tez facial**

Las pruebas *in vivo* miden las propiedades biomecánicas y las arrugas (firmeza y elasticidad y evaluación clínica de la intensidad de las arrugas), y el análisis de la tez facial con VISIA®, que muestran un efecto rejuvenecedor holístico (arrugas, textura, poros, manchas visibles, áreas rojas, porfirinas).

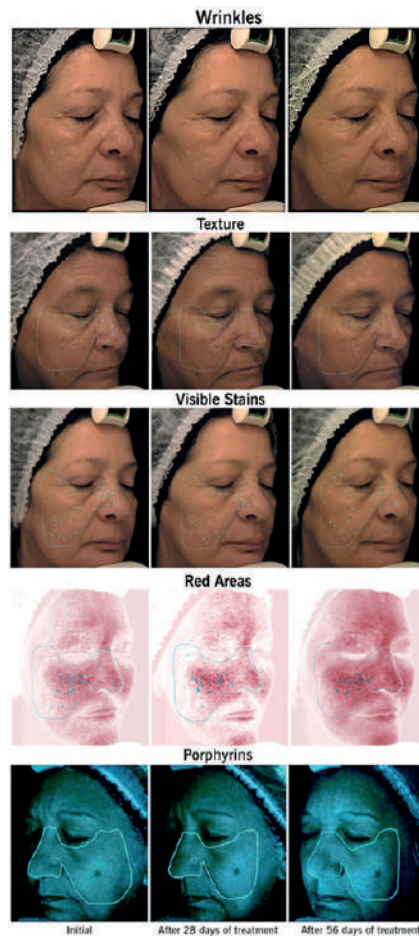
Estos estudios demuestran que el activo rejuvenece la tez de la piel, logrando una apariencia real de hasta 4 años de rejuvenecimiento.

Se probó la capacidad del producto para mejorar las características de la piel del rostro bajo tres tipos de iluminación. Medición de 6 parámetros diferentes por VISIA® Canfield Imaging Systems: Manchas visibles, textura, áreas rojas, arrugas, porfirinas y poros [15]. Áreas de aplicación: rostro, medidas a los 28-56 días; 2 aplicaciones diarias por parte de las voluntarias (mujeres de 52-63 años) de Centella Reversa™, siguiendo las indicaciones del centro de estudios.

Centella Reversa™ redujo significativamente respecto al valor basal a los 28 y 56 días todos los parámetros (Figura 7): arrugas, textura, poros, manchas visibles, zonas rojas y porfirinas.

#### **Evaluación del efecto de la hidratación emocional**

El principio activo aumentó significativamente la tasa media



**Figura 7.** Resultados de los parámetros faciales de los voluntarios según VISIA®.

de hidratación cutánea a los 28 días de tratamiento ( $p < 0,001$ ): un 13 % de media desde el inicio del estudio, lo que representa 4,3 veces más que el placebo, demostrando su efecto como gestor del bienestar emocional. Se trata de un valor muy significativo teniendo en cuenta que el estudio se realizó en pieles que no fueron seleccionadas por su nivel de sequedad sino por su nivel de estrés psicosocial. La hidratación inicial no fue seca ni muy seca y el estudio se realizó en el período invernal más frío (enero-febrero) en una zona geográfica de riguroso clima centroeuropeo (Polonia).

#### **CONCLUSIÓN**

Los exosomas de origen vegetal representan un avance significativo

en la ciencia cosmética. Al aprovechar las capacidades innatas de comunicación de los exosomas, Vytrus Biotech ha desarrollado una gama de productos innovadores que ofrecen beneficios considerables para el cuidado de la piel y el cabello. La eficiente entrega de compuestos bioactivos a las células humanas por parte de los exosomas vegetales sienta las bases para soluciones cosméticas naturales, sostenibles y altamente efectivas.

Mediante la aplicación de diversas plataformas tecnológicas, se ha logrado estimular la producción de exosomas naturales en cultivos celulares de plantas. La investigación revela que es posible modular la carga de estos exosomas dependiendo de las condiciones de cultivo, lo cual permite ajustar su composición y actividades para satisfacer necesidades cosméticas específicas.

Además, se ha demostrado la viabilidad de la comunicación entre células vegetales y humanas a través de exosomas. Actuando como “comunicadores biológicos naturales”, estos exosomas pueden transferir información biológica compleja entre diferentes especies, mejorando así la eficacia de las formulaciones cosméticas.

En resumen, a medida que la investigación y el desarrollo en este campo continúan progresando, las aplicaciones potenciales de los exosomas vegetales en cosméticos parecen infinitas. Esto marca el inicio de una nueva era de productos de belleza avanzados y respetuosos con el medio ambiente, estableciendo un nuevo estándar de innovación y sostenibilidad en la industria cosmética 🌱