



Los *hallmarks* del envejecimiento: una nueva era en la longevidad de la piel

POR Óscar Expósito, Monika Buchholz, Alejandro Guirado, Victoria Vidal, Ana Gallego, Sandra Ruiz, Pau Riera, Daniel Luna, Xinwei Zhao, Maria Mas, Marta Gibert, Laura Cano, Sara Laplana, Tarik Ruiz, DE VYTRUS BIOTECH

1. INTRODUCCIÓN

Los **hallmarks** del envejecimiento han emergido como un marco conceptual de alto valor biológico, respaldado por una creciente base científica que redefine nuestra comprensión de la salud global y el deterioro celular. Este mapa biológico, lejos de ser una simple clasificación

de daños, representa una **sinfonía de procesos interconectados** profundamente arraigados en la biología, capaces de determinar la trayectoria de la longevidad y la evolución de nuestra piel con el tiempo.

Una investigación reciente ha documentado cómo el abordaje

integral de estos marcadores permite **optimizar el funcionamiento celular** desde su raíz, actuando sobre la unidad fundamental de la vida: la célula. Al intervenir en estos procesos, se activan redes de comunicación celular, se gestiona la eliminación de detritos acumulados y se refuerza el **equilibrio homeostático** del

organismo. Estos hallazgos posicionan el estudio de los *hallmarks* como una vía biológica esencial para fortalecer la resiliencia profunda y mantener la integridad tisular frente al paso de los años.

Durante milenios, las plantas han perfeccionado mecanismos de supervivencia excepcionales, consolidándose como auténticas **expertas en longevidad** y en la gestión del microentorno celular. Este legado evolutivo, integrado ahora bajo el concepto del ***cross-kingdom continuum***, conocido como la comunicación inter-reinos, que ha inspirado la creación de estrategias biotecnológicas que traducen la inteligencia vegetal al lenguaje de las células humanas, activando los mecanismos internos de reparación y autodefensa necesarios para un envejecimiento saludable.

Sobre esta base, **Vytrus Biotech** ha desarrollado un enfoque pionero que aborda el envejecimiento no como un declive lineal, sino como un desafío multifactorial que requiere actuar en las capas más profundas del “iceberg” cutáneo. Esta estrategia propone un **nuevo paradigma cosmético** basado en la modulación de las causas raíz del envejecimiento, con el objetivo de preservar la arquitectura, funcionalidad y vitalidad de la piel desde el interior hacia fuera.

El universo en expansión de los *hallmarks*, que ha evolucionado recientemente de **9 a 14 marcadores clave**, permite regular positivamente rutas críticas implicadas en la longevidad celular^{1,2}. Entre ellas destacan la gestión de la **senescencia celular**, la reducción de la **inflamación crónica** (*inflamm'ageing*), la **reparación del ADN**, el mantenimiento de la **proteostasis** y la optimización de la **comunicación intercelular**³. Este nuevo marco conceptual trasciende

los límites del antienvjecimiento convencional al proponer el diseño del **microambiente celular** como herramienta de regeneración profunda.

2. CONTEXTUALIZACIÓN CIENTÍFICA: EL MODELO DEL ICEBERG Y LA RED DE LA LONGEVIDAD

La visión clásica de la cosmética antiedad ha operado históricamente bajo una lógica reactiva: tratar la arruga o la mancha una vez manifestadas en la superficie. Sin embargo, la ciencia actual propone el **modelo del iceberg del envejecimiento cutáneo**, donde los signos visibles representan únicamente el nivel superficial de un fenómeno biológico subyacente masivo. Bajo la superficie, procesos no visibles a nivel tisular, celular y molecular impulsan el deterioro de la piel. Identificar estos impulsores de pequeña escala es la clave para una intervención cosmética verdaderamente disruptiva.

El envejecimiento no es un declive aislado; es un **reto biológico transversal y multifactorial**. En 2013, el marco original definió **9 mecanismos**, pero hoy este universo se ha expandido a **14 marcadores** aceptados, incluyendo la desregulación de la autofagia, el desequilibrio de la microbiota y cambios en las propiedades mecánicas de los tejidos³. Estos *hallmarks* no operan de forma aislada; están organizados jerárquicamente en una red donde algunos causan daños primarios, otros generan respuestas adaptativas y, finalmente, algunos reflejan un fallo sistémico del organismo. La interconexión es tal que el envejecimiento se define ahora como el deterioro progresivo de las características de la salud, afectando desde las moléculas hasta el **meta-organismo** o holobionte⁴.

3. EL DISEÑO DEL MICROAMBIENTE CELULAR: UN NUEVO EJE BIOLÓGICO

La unidad fundamental para gestionar la longevidad es la célula, pero la diana estratégica más innovadora no es solo la célula en sí, sino el **microambiente celular** que la rodea⁵. En biología, el destino de una célula madre —si continúa autorrenovándose o se diferencia— no depende únicamente de su genética, sino de las señales e *inputs* que recibe de su nicho especializado. El microambiente actúa como un reservorio de señalización que “instruye” a la célula sobre cómo comportarse.

Vytrus Biotech se posiciona como un “**diseñador de microambientes**”, capaz de modular el entorno inmediato de la célula para alejarla de la senescencia y empujarla hacia modos de regeneración y defensa. Al remodelar este entorno mediante sistemas moleculares enriquecidos, es posible influir en el programa génico de la célula sin apuntar directamente a los genes, transformando fundamentalmente la eficacia de los tratamientos dermocosméticos.

4. SINERGIA MOLECULAR Y CROSS-KINGDOM CONTINUUM: LA SOLUCIÓN BIOTECNOLÓGICA

La solución disruptiva propuesta radica en el aprovechamiento de la **biotecnología vegetal** para habilitar una comunicación biológica real entre reinos: el ***cross-kingdom continuum***. A nivel celular, plantas y humanos son compatibles; comparten una arquitectura eucariota básica y utilizan sistemas análogos de comunicación mediante **vesículas extracelulares y exosomas**⁵. Las plantas, como maestras de la longevidad, han desarrollado una eficiencia extrema en la limpieza



Figura 1: Modelo del iceberg donde la biotecnología vegetal de Vytrus actúa sobre los mecanismos invisibles del envejecimiento cutáneo.

celular y la gestión de residuos, estrategias que pueden transferirse a la piel humana.

Mediante la tecnología de **biofactorías celulares**, se obtienen los denominados **Extractos 2.0**. A diferencia de los extractos tradicionales que sufren procesos de extracción agresivos y pierden complejidad, esta plataforma biotecnológica permite acceder al **secretoma** completo de las células madre vegetales (**Figura 1**). Estos sistemas sinérgicos complejos contienen miles de moléculas trabajando en concierto: péptidos naturales, lípidos, factores de crecimiento y, crucialmente, una altísima concentración de exosomas que entregan información molecular a las células humanas de forma altamente efectiva.

4. LOS 14 HALLMARKS DEL ENVEJECIMIENTO: 5 INTERPRETACIONES COSMÉTICAS Y SOLUCIONES BIOTECNOLÓGICAS

La complejidad del envejecimiento, entendido como una “sinfonía” de procesos interconectados, exige un cambio de paradigma: de tratar el signo visible a modular los impulsores profundos del “iceberg” cutáneo. Para ello, se proponen cinco ejes estratégicos que agrupan los marcadores biológicos según su

impacto funcional, vinculándolos con activos diseñados para remodelar el microambiente celular (**Figura 2**):

- Hidratación, vitalidad y energía: Este eje aborda la fatiga cutánea actuando sobre

el acortamiento de los telómeros, el agotamiento de células madre, la disfunción mitocondrial y la detección de nutrientes desregulada. La estrategia consiste en proteger la integridad celular y optimizar el metabolismo energético. Activos como **Centella Reversa™**, con su perfil único de péptidos, y **Nectaria Lithops™**, que optimiza las rutas del metabolismo de la vitamina D y los factores naturales de hidratación, permiten restaurar la vitalidad basal y combatir la sequedad profunda. Asimismo, la inclusión de **Photobiome™** refuerza este eje al proteger el equilibrio energético celular frente al daño fotoinducido.

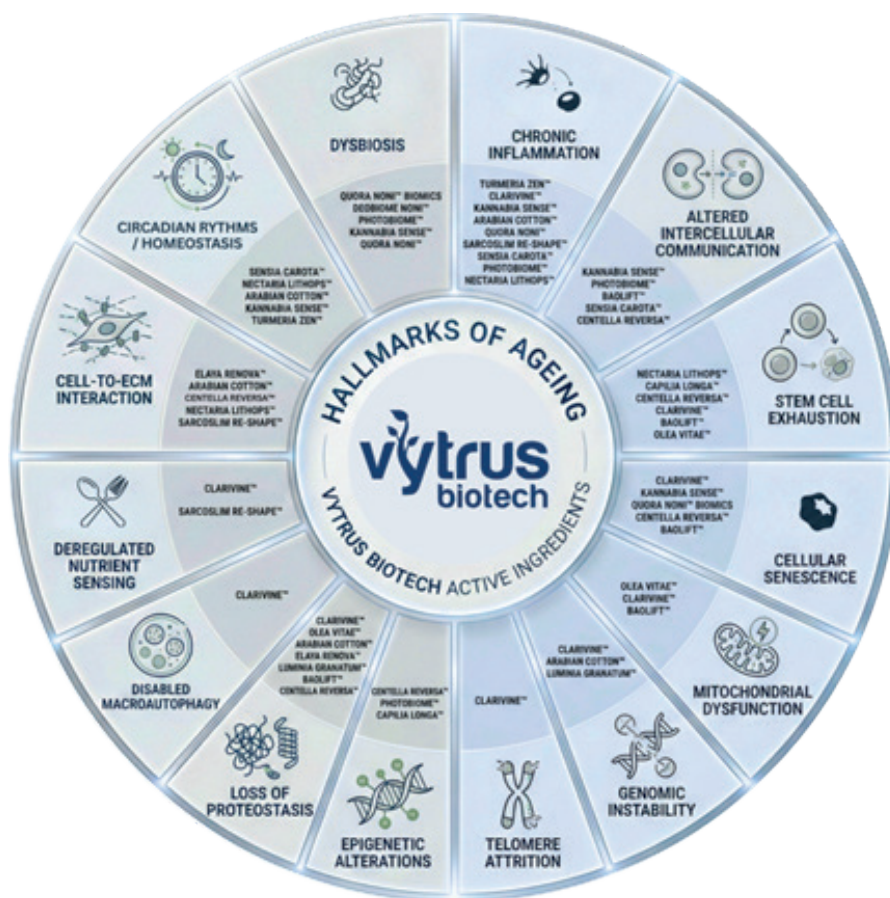


Figura 2: Los Hallmarks del envejecimiento e ingredientes Vytrus Biotech.

- Firmeza, estructura y reducción de arrugas: Se centra en reconstruir la arquitectura dérmica modulando la **senescencia celular**, la **mecanotransducción alterada**, la **pérdida de proteostasis** y la **autofagia desregulada**. El enfoque utiliza moléculas de señalización biomiméticas que restauran la homeostasis de proteínas estructurales como el colágeno y la elastina. Activos disruptivos como **Baolift™** activan el eje piel-fascia-músculo para un efecto *lifting* físico-biológico, mientras que **Clarivine™** induce un efecto *ayuno-like* que promueve la longevidad y la densidad dérmica, logrando el estándar de “Glass Skin”. **Centella Reversa™** complementa este eje mediante la reparación del ADN y la aportación de péptidos exosómicos que revierten el fenotipo senescente.
- Luminosidad, tono uniforme y radiancia: Para abordar las irregularidades cromáticas, es imperativo actuar sobre la **inestabilidad genómica** y las **alteraciones epigenéticas**. Al proteger el ADN del daño ambiental y regular la expresión génica, se logra una respuesta celular armónica. **Photobiome™** es clave en esta estrategia al combatir el fotoenvejecimiento y mejorar la luminosidad, mientras que el uso de fitocomplejos ricos en antioxidantes presentes en **Clarivine™** y **Centella Reversa™** (rica en exosomas naturales) favorece un tono uniforme y una radiancia saludable desde la raíz molecular.
- Equilibrio de la microbiota y defensa inmunitaria: Basado

en la visión de la piel como un **holobionte**, este eje trata la **disbiosis microbiana** y las disrupciones en el diálogo piel-microbiota. El objetivo es potenciar la resiliencia tisular mediante activos como **Quora Noni Biomics™**, que actúa sobre el envejecimiento de la microbiota, y **Photobiome™**, que protege el ecosistema microbiano frente a la radiación. En pieles sensibles o estresadas, **Sensia Carota™** y **Kannabia Sense™** contribuyen mediante mecanismos ligados al equilibrio inmunitario y la reducción de la inflamación neurogénica, reforzando la barrera de defensa biológica.

- Inflamación y comunicación celular: Este eje aborda el **inflamm'ageing**, la **comunicación intercelular alterada** y la **acumulación de macromoléculas dañadas**. La intervención se basa en la “limpieza celular” y el refuerzo de las redes de comunicación mediante **exosomas vegetales**. **Centella Reversa™**, rica en vesículas extracelulares que transportan señales de longevidad, y **Sarcoslim Re-shape™**, que promueve un sistema de remodelación cutánea y reparación tisular, son esenciales para “apagar el fuego” de la inflamación silenciosa y mantener el entorno celular libre de detritos biológicos. Así como **Turmeria Zen™**, complementa este eje actuando sobre la **conexión neuro-inmuno-cutánea**, modulando los marcadores proinflamatorios inducidos por el cortisol, reforzando al mismo tiempo la función barrera.

5. CENTELLA REVERSA™: LA INTELIGENCIA REGENERATIVA DEL SECRETOMA Y LOS EXOSOMAS VEGETALES

En el campo de la biotecnología, **cuando abres una puerta, aparecen cien más delante de ti**, y el estudio de la **Centella asiática** es el ejemplo más elocuente de este fenómeno. Conocida históricamente como la “**planta de la longevidad**” debido a sus extraordinarias propiedades de plasticidad y regeneración, esta especie ha permitido a Vytrus Biotech identificar un mecanismo biológico singular: su proceso de regeneración tisular conlleva un **rejuvenecimiento intrínseco**. Se ha observado que, independientemente de la edad del espécimen original, el tejido nuevo resultante se desarrolla siempre con la vitalidad y funcionalidad de una planta joven.

Para trasladar esta capacidad a la cosmética avanzada, se utiliza la plataforma patentada **Phyto-Peptidic Fractions™ (PPF)**, la cual permite identificar, producir y concentrar las moléculas responsables de este fenómeno. **Centella Reversa™** representa el **secretoma concentrado** de células madre (totipotentes) de esta planta, un sistema complejo y 100% natural que supera en eficacia regenerativa a los extractos tradicionales de Centella.

Actividad biológica: caracterización molecular y comunicación exosomal

A través de la plataforma de fracciones fitopeptídicas (PPF), Vytrus ha logrado identificar y concentrar una **sinergia molecular** compuesta por hasta **10.000 péptidos diferentes** y más de **1.000 proteínas**. La mayoría de estos oligopéptidos presentan una longitud de entre 10 y 17 aminoácidos, una dimensión optimizada para maximizar su disponibilidad biológica



Figura 3: Propiedades cicatrizantes de Centella Reversa™ (*in vitro*).

y eficacia interactiva con las células humanas.

Un pilar fundamental de esta eficacia reside en la **comunicación por exosomas**. El activo contiene una altísima concentración de vesículas extracelulares naturales, cuantificada en aproximadamente **100 millones de exosomas por ml**. Estas vesículas actúan como vehículos de información molecular intracelular, transportando un conjunto curado de **500 péptidos exosómicos específicos** (de 11 a 21 aminoácidos de longitud). Este sistema permite un diálogo real a través del **cross-kingdom continuum**, donde las células humanas reconocen este lenguaje bioquímico compartido, recuperan sus funciones metabólicas y promueven la restauración de la **proteostasis** y la reparación del ADN.

La validación *in vitro* sobre fibroblastos dérmicos humanos (HDF) demuestra una potente actividad regenerativa y reprogramadora basada en los siguientes mecanismos moleculares:

- Aceleración de la regeneración tisular (Scratch Test): En modelos de herida, el activo incrementó el cierre de la lesión hasta un **+72%**

a las 48 h frente a condiciones basales (**Figura 3**). Cabe destacar que, a las 24 h, mostró un efecto superior al medio enriquecido con un 10% de factores de crecimiento convencionales, evidenciando un comportamiento **Growth Factor-like** que estimula activamente la migración y proliferación fibroblástica.

- Reversión del fenotipo senescente: El tratamiento fue testado en cultivos sometidos a más de 20 subcultivos para inducir una senescencia replicativa, caracterizada por morfología aplanada, rigidez de membrana y un *doubling time* superior a 60 h. Las fracciones oligopeptídicas demostraron capacidad para revertir estos marcadores estructurales, devolviendo a los fibroblastos una morfología joven y funcional.
- Modulación de biomarcadores clave de los hallmarks:
 - **Reducción de β -Galactosidasa**: Esta enzima, sobreexpresada en células envejecidas, se redujo hasta un **-41%**, indicando una disminución significativa

del estado senescente y una recuperación del potencial proliferativo.

- **Restauración de la capacidad detoxificante (Peroxiredoxina-4)**: Se observó un incremento de hasta un **+72% en PrxIV**, enzima antioxidante esencial para la neutralización de especies reactivas de oxígeno (ROS). Este efecto, vinculado directamente al contenido peptídico, refleja la recuperación de los sistemas endógenos de defensa frente al estrés oxidativo.
- **Protección genómica y estabilidad telomérica (PARP-1)**: El tratamiento incrementó los niveles de **PARP-1**, enzima nuclear crítica para la estabilidad de los telómeros y la reparación del ADN. Al potenciar esta ruta, el activo contribuye directamente a preservar la integridad genómica y a retrasar los procesos de degradación asociados al envejecimiento celular.
- Rejuvenecimiento morfológico fibroblástico: Tras un periodo de incubación de 8 días, los

fibroblastos envejecidos tratados con el activo experimentaron una transformación estructural profunda, recuperando la morfología fusiforme característica de las células jóvenes. Este efecto permitió revertir el aspecto aplanado, vacuolizado e irregular propio del estado senescente, mostrando una **reorganización del citoesqueleto** compatible con un fenotipo funcionalmente activo, vigoroso y metabólicamente eficiente

Evaluación clínica: 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

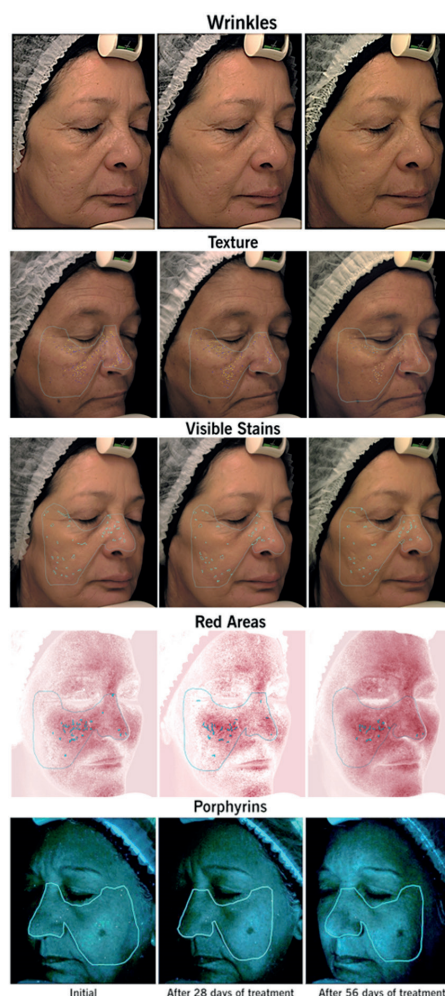


Figura 4. Resultados de los parámetros faciales de los voluntarios según VISIA®.

diferentes por VISIA® Canfield Imaging Systems: Manchas visibles, textura, áreas rojas, arrugas, porfirinas y poros⁶. 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 4): arrugas, textura, poros, manchas visibles, zonas rojas y porfirinas.

6. CONCLUSIÓN

La introducción de los **14 hallmarks del envejecimiento** marca una nueva era en la industria cosmética, desplazando el enfoque desde la corrección superficial hacia el mantenimiento de la **salud y la longevidad celular**. Vytrus Biotech, a través de su concepto propietario de **diseño de microambientes**, ofrece una solución biotecnológica que no solo comprende el lenguaje de las plantas, sino que lo traduce eficazmente para las células humanas.

Este enfoque, basado en el **cross-kingdom continuum** y la **sinergia molecular**, permite abordar de forma transversal múltiples impulsores del envejecimiento, garantizando resultados significativos y duraderos. Este avance posiciona a la biotecnología vegetal como el pilar fundamental de una nueva cosmética que ya no solo aspira a retrasar el tiempo, sino a redefinir activamente la vitalidad y la arquitectura de la piel desde su raíz biológica.

Bibliografía

- López-OtínC, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of ageing. Cell. 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039
- López-OtínC, Blasco M A, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of ageing: an expanding universe. Cell. 2023;186(2):243-278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001
- Tartiere , A. G., Freije, J. M. P., & López-Otín , C.2024. The hallmarks of ageing as a conceptual framework for health and longevity research. Frontiers in ageing, 5. https:// doi.org /10.3389/
- López-OtínC, Blasco M A, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of ageing: an expanding universe. Cell. 2023;186(2):243-278. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.001
- HeidstraR, Sabatini S. Plant and animal stem cells: similar yet different. Nat
- Barzin, M, et al.2023. Aplicación de nanopartículas similares a exosomas derivadas de plantas en la administración de fármacos. Desarrollo y Tecnología Farmacéutica.28(6):1-20