



Leer la piel en profundidad: la multi-ómica como aliada en el desarrollo cosmético

La evaluación de ingredientes cosméticos está avanzando hacia modelos capaces de captar no solo resultados visibles, sino también los procesos biológicos que los sustentan. Las aproximaciones multiómicas aplicadas al estrato córneo permiten analizar de forma integrada lípidos, metabolitos y su dinámica tras la aplicación de formulaciones, aportando información temprana sobre penetración, actividad y respuesta cutánea. Este tipo de herramientas abre nuevas vías para respaldar la eficacia con base mecanística y datos cuantificables.

Por Yeray Gabaldón Colomina, SKIN OMICS EXPERT EN OLOBION

INTRODUCCIÓN

La piel es un órgano dinámico que actúa como barrera, interfaz

inmunológica y punto de interacción con el entorno. Comprender su composición bioquímica es esencial

para avanzar en la investigación dermatológica, el cuidado personalizado y el abordaje de

enfermedades cutáneas. Aunque el lipidoma superficial está bien descrito, el perfilado molecular del estrato córneo (EC) sigue limitado, dificultando la detección temprana de disfunción de barrera, irritación e inflamación subclínica.

Los avances recientes, especialmente el *tape stripping* + HRMS + análisis multiómico y bioinformático, para evaluar penetración y respuesta metabólica temprana permiten analizar capas del EC y describir gradientes de distribución y transformación lipídica. Este enfoque cuantifica más de 900 especies lipídicas con alta resolución.

A partir de ello se ha desarrollado un protocolo refinado, útil en estudios funcionales y traslacionales y en evaluación de cosméticos. Monitorizando la difusión de formulaciones tópicas a través del EC se puede medir su rendimiento. Además, los lípidos oxidados en EC superficial pueden indicar presencia bacteriana y/o estrés oxidativo. También se incorpora el análisis del ácido urocánico (UCA), asociado a inflamación y fotodaño.

La estrategia emplea un “*fingerprinting*” multidimensional (masa exacta, MS/MS y tiempo de retención) apoyado por *machine learning* dentro de oloMAP, y se realiza con UPLC-Q-TOF-MS. El objetivo del estudio es evaluar la penetración y el efecto temprano de una formulación rica en ceramidas sobre el lipidoma y metaboloma del estrato córneo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y consideraciones éticas

Se llevó a cabo un estudio piloto con diseño controlado intraindividual en siete voluntarias sanas (mujeres, 22–29 años) sin patologías dermatológicas, enfermedades

sistémicas ni alergias conocidas a ingredientes cosméticos, que aplicaron una cantidad estandarizada (0,5 mg/cm²) de loción con ceramidas dos veces al día, en un área definida del antebrazo durante 1 semana. Se realizaron evaluaciones en tiempo inicial (T0) y tras 7 días (T7). Como control intraindividual se empleó un área equivalente no tratada en el antebrazo contralateral (T7C), permitiendo la comparación directa dentro de cada participante y reduciendo la variabilidad interindividual. La elección de una cohorte joven y homogénea minimizó factores de confusión asociados a la edad. El periodo de 7 días se seleccionó para evaluar cambios lipídicos tempranos. Todos los procedimientos se realizaron conforme a la Declaración de Helsinki y a los criterios aplicables a ensayos cosméticos establecidos en el Reglamento (CE) N° 1223/2009.

Reactivos

La loción utilizada contiene ceramidas NP, AP y EOP, además de otros componentes de soporte de barrera e hidratación, etc. Los disolventes y modificadores para extracción y UHPLC-MS se adquirieron a VWR. El estándar interno deuterado SPLASH® LIPIDOMIX® se obtuvo de Avanti Polar Lipids.

Muestreo, extracción y análisis LC-MS

Las tiras se almacenaron a –80 °C. La extracción lipídica se realizó con metanol frío, agitando 1h a 4 °C. Posteriormente, se efectuó extracción bifásica con MeOH 10% y MTBE. Se evaporó una alícuota de la fase orgánica y otra de la fase acuosa y se reconstituyeron en MeOH y en una solución de ACN y H₂O. El análisis se realizó en un UHPLC 1290 Infinity II (Agilent) acoplado a un 7600 Zeno-TOF (SCIEX).

Procesado de datos y análisis

Los datos se procesaron con oloMAP. La identificación se basó en masa exacta, tiempo de retención y MS/MS frente a una base de datos interna. La validación y cuantificación relativa se apoyó en 69 estándares deuterados de 14 clases lipídicas; las clases no relacionadas se normalizaron al estándar de ceramida C16.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para evaluar la penetración y el impacto funcional de la formulación rica en ceramidas, se realizó un perfilado lipídico inicial (T0) y tras 7 días (T7). Se detectaron 969 especies lipídicas en todas las muestras, incluidas ceramidas, ácidos grasos y lípidos bioactivos minoritarios.

El análisis de *clustering* jerárquico mostró que las muestras tratadas (T7) formaron un clúster diferenciado, separado de T0 y del control (T7C), principalmente debido al remodelado de esfingolípidos (ceramidas) y glicerosfolípidos. En cambio, T0 y T7C (control) permanecieron similares, indicando escasa deriva sin tratamiento. Las variaciones en los lípidos prenoles en ambos grupos sugieren una respuesta endógena, probablemente influida por exposición UV. Los cambios en esteroides serían coherentes con el recambio epidérmico y la reparación.

La abundancia acumulada de ceramidas de cadena larga ($\geq$ C34) en el estrato córneo aumentó notablemente tras 7 días de aplicación frente a la línea inicial (T0) y a las zonas no tratadas (control T7). La loción también afectó a las ceramidas de cadena más corta. Dado que niveles elevados de ceramidas largas (C > 34) mejoran la organización lamelar del estrato córneo, fortalecen la barrera, reducen la pérdida transepidérmica de agua y favorecen la hidratación, estos resultados sugieren que la formulación

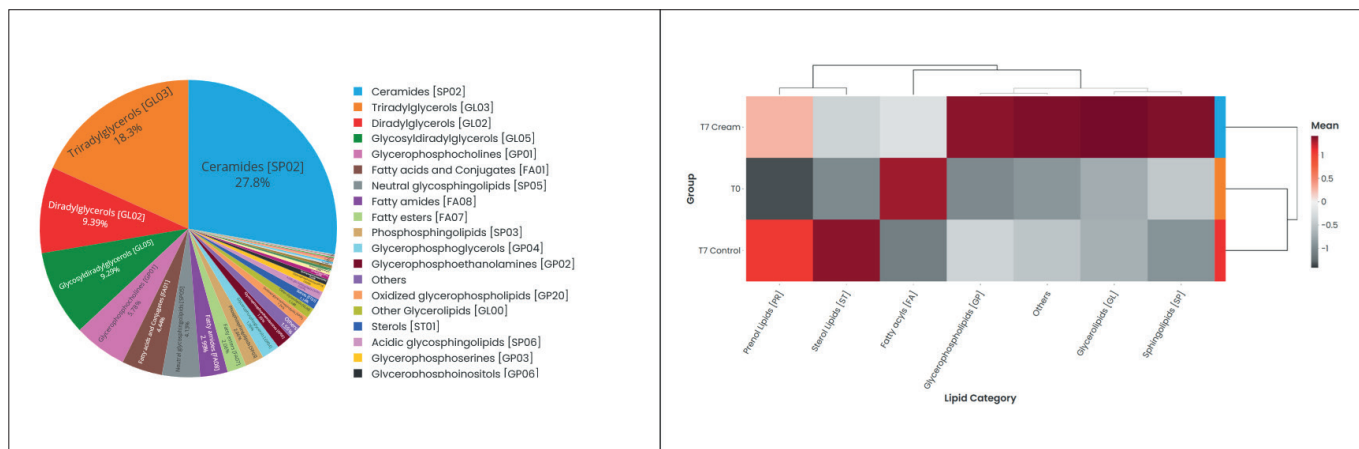


Figura 1. Perfil lipídico de las muestras (969 lípidos identificados- izquierda). Mapa de calor que indica el agrupamiento de las muestras por similitud en su perfil lipídico (derecha).

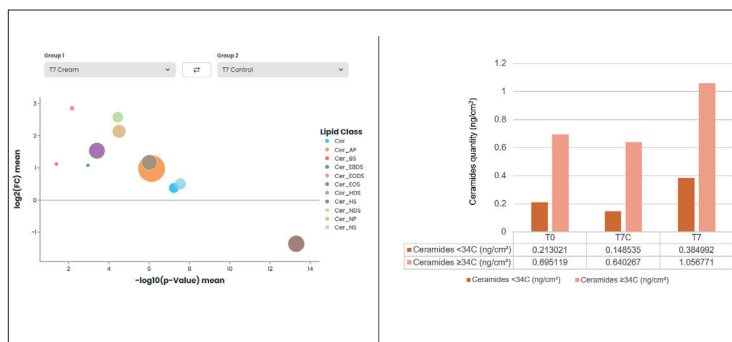


Figura 2. Enriquecimiento químico de ceramidas (izquierda). Análisis cuantitativo de ceramidas de cadena larga.

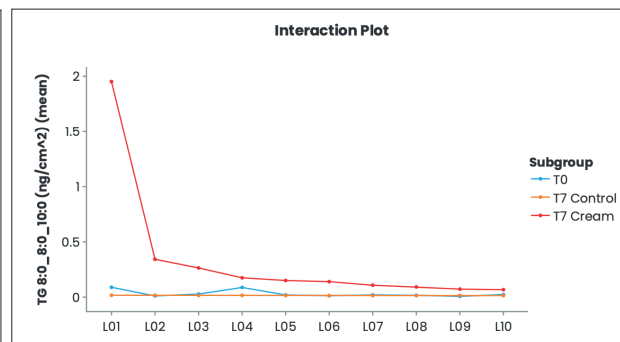


Figura 3. Distribución de los niveles de triglicérido caprílico/caprico en las capas de estrato córneo.

tópica repone lípidos esenciales y podría reforzar activamente la función barrera.

Para estimar la profundidad de penetración, se seleccionó un marcador exógeno e ingrediente principal de la formulación como el triglicérido caprílico/cáprico (TG 8:0_8:0_10:0), abundante y fácilmente detectable por lipidómica. Se observó una disminución del 60% de su señal a lo largo de las cinco primeras capas del estrato córneo, indicando un gradiente de difusión pronunciado; a partir de la quinta capa, el descenso fue más gradual, aunque detectable hasta la capa 10. Esto apoya la hipótesis de que la acción del producto se concentra principalmente en las capas superficiales e intermedias. Además,

la comparación entre una capa profunda y una superficial en el día 7 reveló una reducción significativa de lípidos de posible origen microbiano (lípidos oxidados), sugiriendo una huella lipidómica bacteriana en el estrato córneo. Se priorizó la capa 2 frente a la 1 porque ofrece una señal más estable y reproducible sin perder relevancia fisiológica por contaminación ambiental y microbiana transitoria.

El ácido urocánico se analizó por profundidad del EC y aumentó progresivamente en las capas más profundas. Tras el tratamiento, el UCA se duplicó en las últimas capas frente a la línea basal. Este incremento sugiere un “priming” metabólico, ya que el UCA actúa como filtro fotoprotector y modulador del estrés oxidativo.

Además, el análisis metabólico mostró un descenso de histidina en T7, coherente con una mayor activación de la vía del UCA. No se observaron signos de alteración de la barrera ni irritación clínica. De este modo, la elevación de UCA complementa los hallazgos lipidómicos y apunta a una fortificación coordinada de la piel a nivel estructural y bioquímico.

CONCLUSIÓN

En este contexto, esta estrategia multiómica proporciona una herramienta robusta y trasladable a la industria para validar de forma objetiva y temprana la eficacia de ingredientes cosméticos, facilitando el desarrollo de formulaciones basadas en evidencia y el respaldo mecanístico de claims funcionales.



DILOGRAF
LABELS



VANGUARD
GRAPHIC

Innovación en etiquetado y packaging,
excelencia en impresión.



Sostenibilidad Innovación Tecnología Asesoramiento



www.dilograf.com

www.vanguardgrafic.com

