



Fotoproteger la microbiota cutánea para **prevenir** el **fotoenvejecimiento**

Hablar de nutrición hoy en día es hacerlo inevitable- e inherentemente de la microbiota. Cómo ésta influye en el estado de salud de las personas parece algo asombroso, pero muy lógico. Sin embargo, hasta hace poco, en lo que respecta a la piel, conocer las diferentes capas que la componen y los ingredientes cosméticos que ayudan a sortear la muestra de los distintos signos del paso del tiempo y a paliar los efectos del entorno sobre la misma, daba la impresión de ser más que suficiente. Photobiome, el último descubrimiento de Vytrus Biotech, desvela cómo en un nuevo eje biológico sol-microbiota-piel fotoproteger la microbiota de la piel implicada en combatir los signos del fotoenvejecimiento, estimula el metabolismo microbiano antioxidante y fotoprotector frente a la exposición a la luz solar.

POR *Ó. Expósito, M. Buchholz, A. Gallego, M. Gibert, A. Guirado, S. Laplana, D. Luna, M. Mas, P. Riera, T. Ruiz, S. Ruiz, DE VYTRUS BIOTECH S.A.*

'EL ÚLTIMO AVANCE CIENTÍFICO EN EL CAMPO DE LA MICROBIOTA DESCRIBE UN NUEVO EJE BIOLÓGICO: EL EJE SOL-MICROBIOTA-PIEL, DILUCIDANDO EL IMPORTANTE PAPEL DE LA MICROBIOTA EN RELACIÓN A LOS EFECTOS DE LA RADIACIÓN SOLAR SOBRE LA PIEL'

EL FACTOR FOTOBIOIMA: UN PARADIGMA EN EL FOTOENVEJECIMIENTO

En la actualidad, sabemos que la microbiota de la piel juega un papel muy importante en la homeostasis de la misma y que el ecosistema microbiano cutáneo evoluciona con la edad^{1, 2, 3}. También, que la microbiota tiene una gran relevancia en la regulación de las funciones de la piel cuando esta se expone a la radiación solar.

Vytrus inició sus investigaciones en el fascinante campo de la microbiota hace casi una década, a partir del descubrimiento de la posibilidad de “hackear” la comunicación bacteriana mediante moléculas “*Quorum Sensing*” producidas por cultivos celulares de Noni. Esto condujo a la primera innovación con la capacidad de inhibir la virulencia bacteriana, Quora Noni™, para tratar la piel propensa al acné y Deobiome Noni™ para regular el olor corporal como desodorante biológico.

El conocimiento y la continua investigación en esta área ha llevado a descubrir la relevancia del eje MICROBIOTA-PIEL-CEREBRO, demostrando con cultivos celulares del *Cannabis* la capacidad de los microorganismos para influir en la regulación de las hormonas de la piel, como la oxitocina, y su impacto en el bienestar emocional. En los últimos años, la empresa se ha centrado en la influencia de la microbiota en el proceso de

envejecimiento, y como resultado de este desarrollo Quora Noni™ *biomics* ha demostrado que se puede rejuvenecer la piel rejuveneciendo la microbiota cutánea equilibrando los “MARCADORES DE BIOMA SENIL”.

Ahora se desvela su último avance científico en el campo de la microbiota y describe un nuevo eje biológico: el eje SOL-MICROBIOTA-PIEL, dilucidando el importante papel de la microbiota en relación a los efectos de la radiación solar sobre la piel, ya sea a favor o en detrimento del tejido cutáneo.

Se han identificado algunos microorganismos de la microbiota cutánea especialmente importantes para la protección frente a la radiación UV^{4,5}: *Staphylococcus epidermidis*, *Micrococcus luteus*, *Bifidobacterium spp.* y *Malassezia furfur*. El metabolismo de estos microorganismos contribuye a proteger la piel frente a la exposición a la radiación solar.

S. epidermidis es capaz de producir ácidos grasos de cadena corta (SCFA) que inhiben el eritema solar, reduciendo la citoquina proinflamatoria IL-6, además de aumentar la expresión de colágeno en fibroblastos⁶, mejorando la firmeza y la elasticidad de la piel.

M. luteus puede resistir altas dosis de radiación UV gracias a la producción de una gran cantidad de carotenoides^{7,8}, además de sintetizar la UV endonucleasa, que elimina los dímeros de ciclopirimidina (CPD) en el ADN dañado, reparándolo⁹.

Bifidobacterium spp. también producen SCFA, como el lactato, que protegen frente a la generación de radicales libres (las especies reactivas de oxígeno, ROS)¹⁰ y son capaces de proteger el colágeno frente al daño causado por la radiación UV¹¹, además de reducir citoquinas proinflamatorias (IL-6, IL-1b y TNF) y modular las metaloproteasas MMP-1, MMP-3 y MMP-9 que degradan el colágeno de la piel. Finalmente, esta bacteria sintetiza urolitinas¹², unos antioxidantes naturales microbianos muy beneficiosos para la piel^{13, 14, 15, 16}.

M. furfur y otras especies de *Malasseziaceae*, por su parte, tienen la capacidad de producir melanina y otros pigmentos similares a la melanina^{17, 18, 19}.

Estos microorganismos se ven afectados por la radiación solar, y si su entorno no es el adecuado, la pérdida de homeostasis afectará a la piel, pudiendo dejarla indefensa frente a los efectos nocivos de la radiación.

En esta reciente investigación, la biotecnológica lanza el nuevo concepto de Factor Fotobioma, que engloba a esta comunidad microbiana y sus circunstancias. Un grupo específico de bacterias caracterizadas por su capacidad de interactuar con la radiación solar de un modo especial y de sintetizar y liberar ciertos componentes moleculares metabolizados por la interacción de la microbiota cutánea con la radiación solar: los metabióticos.

Entre los metabióticos más destacados en este incipiente campo de investigación se encuentran la melanina bacteriana y las urolitinas, dos metabióticos capaces de fotoproteger la microbiota y que forman parte del sistema natural de fotodefensa de la piel. Asimismo, Vytrus ha detectado que en circunstancias desfavorables (como la exposición excesiva al sol) se evidencia la muerte y transformación de la colonia y, con ello, este manto aparentemente sano muta hacia un lado perjudicial para el hospedador; segregando sustancias nocivas a velocidades insospechadas y agravando el daño solar en la piel y su fotoenvejecimiento.

Se presenta así un nuevo eje en cosmética: SOL-MICROBIOTA-PIEL. Este eje biológico permite abordar el fotoenvejecimiento con un enfoque totalmente novedoso: podemos combatir el envejecimiento inducido por el exceso de exposición a la radiación solar si protegemos la microbiota de la piel.

PREVENCIÓN DEL FOTOENVEJECIMIENTO A TRAVÉS DE LA MICROBIOTA CUTÁNEA

Photobiome es un ingrediente activo natural procedente de células madre del granado (*Punica granatum*) y del algodón de zonas desérticas y semiáridas de Oriente Próximo y Oriente Medio (*Gossypium herbaceum*). Mediante una nueva plataforma tecnológica de Fusiones Fitocelulares, se combina una Fracción Fito-Lipídica (PLF) de *P. granatum* con un Plasma Rico en Factores Celulares (PRCF) de *G. herbaceum*. Con ello, se logra un efecto

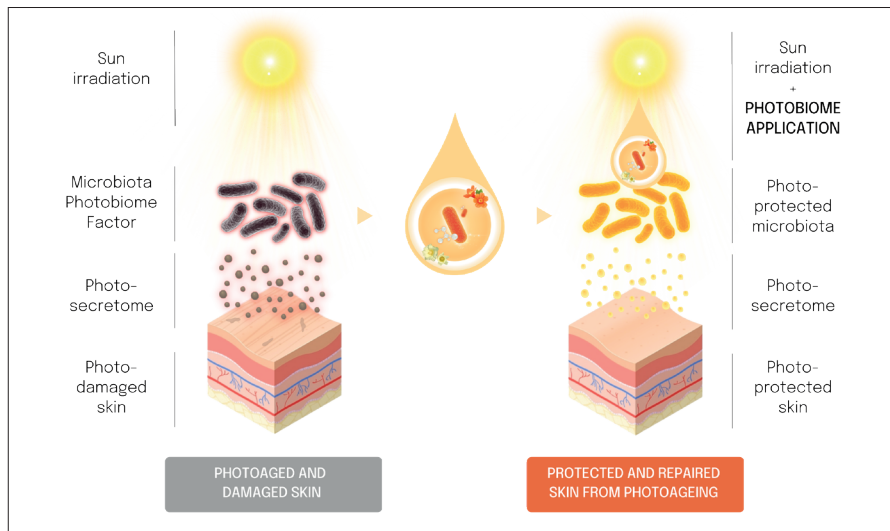


Fig. 1. Mecanismo de acción de Photobiome.

Tabla 1. Efecto fotoprotector de Photobiome en diferentes microorganismos

	<i>S. epidermidis</i>	<i>M. luteus</i>	<i>B. pseudocatenolatum</i>
UFC sin irradiar	8,08 x 10 ⁵	1,69 x 10 ⁵	4,99 x 10 ⁶
UFC bajo irradiación	1,65 x 10 ⁴	6,41 x 10 ⁴	3,76 x 10 ⁶
% reducción UFC con exposición solar	98%	62%	25%
UFC bajo irradiación + 20% Photobiome	1,15 x 10 ⁵	2,01 x 10 ⁵	1,39 x 10 ⁷
Efecto protector del 20% Photobiome (% de recuperación del conteo de UFC)	12,5%	> 100%	> 100%

sinérgico de protección frente al fotoenvejecimiento protegiendo la microbiota de la piel (Fig. 1).

Los lípidos de membrana de *P. granatum* (fosfolípidos, glicolípidos, etc.) se han maximizado en este ingrediente activo, junto con los antioxidantes de esta planta, los polifenoles y los ácidos hidroxibenzoicos como el ácido elálgico. Además, la Fracción Fito-Lipídica ayuda a encapsular estos antioxidantes, y al fusionar esta fracción con el PRCF de *G. herbaceum*, las moléculas activas del algodón de Arabia (principalmente, cromóforos vegetales como polifenoles y otras

moléculas de defensa) también se encapsulan en los lípidos de *P. granatum*.

Esta Fusión Fitocelular se complementa con dos sustancias de origen vegetal más: los fructooligosacáridos y la trehalosa, azúcares que ayudan a proteger las membranas bacterianas de la microbiota cutánea frente a condiciones adversas como la deshidratación. Por lo tanto, los fructooligosacáridos y la trehalosa también contribuyen a proteger la microbiota frente a la radiación solar y, en consecuencia, a proteger a la piel ante sus efectos dañinos.

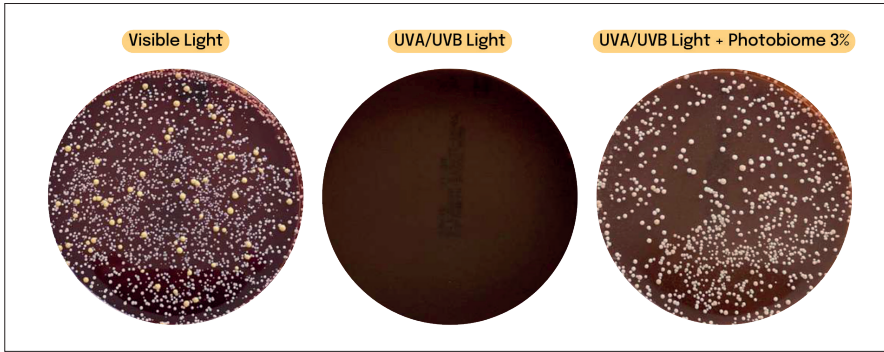


Fig. 2. Protección del cocultivo modelo de microbiota cutánea por parte de Photobiome al 3%. La exposición a UV reduce el conteo a cero, mientras que el activo logra una supervivencia del 43% de la microbiota.

ACTIVIDAD BIOLÓGICA

In vitro

Protección de la microbiota frente a la radiación

Se cuantificó la población bacteriana (UFC) de distintos microorganismos (*S. epidermidis*, *M. luteus* y *B. pseudocatenolatum*), cada uno cultivado en su medio específico en placas de Petri (diluciones seriadas y conteo posterior), en diferentes condiciones: sin irradiar, e irradiando a 6J (amplio espectro: UV, visible e IR) en ausencia o en presencia del activo (a una dosis del 20%, puesto que las poblaciones bacterianas eran muy elevadas, del orden de entre 200.000 y 5.000.000 UFC).

La radiación solar redujo las poblaciones bacterianas, mientras que el ingrediente logró mantener mejores porcentajes de supervivencia. *S. epidermidis* fue la bacteria que más reducida vio su población frente a la radiación solar, y en este caso el activo logró aumentar la supervivencia bacteriana hasta 7 veces con respecto al control irradiado sin tratar. En *M. luteus* y *B. pseudocatenolatum*, se recuperó más de un 100% del conteo de UFC con respecto al control irradiado sin tratar con el ingrediente (Tabla 1).

En otro ensayo, se analizó el efecto de la radiación solar en un cocultivo en placa de varias cepas de microbiota cutánea (*S. epidermidis*, *Staphylococcus capitis*, *Streptococcus mitis*, *Corynebacterium tuberculostearicum*, *Corynebacterium simulans*, *Cutibacterium acnes*, *Malassezia pachydermatis*). Se observó una reducción total de la microbiota en la placa al irradiar (2,59J, en UV) y aplicar una loción sin SPF. Sin embargo, al irradiar y aplicar una loción con un 3% de Photobiome, se logró mantener la supervivencia del cocultivo en un 43% (Fig. 2).

Efecto de la radiación solar y del activo en el metabolismo microbiano

Vytrus ha realizado, por primera vez, una investigación para conocer los efectos de la radiación solar sobre

el metabolismo microbiano, y para estudiar el efecto del secretoma microbiano tras la exposición solar (fotosecretoma, PS) en queratinocitos.

Al irradiar *B. pseudocatenolatum* (6J, UV, visible e IR), se observó una reducción del 29% en la producción de urolitinas (cuantificación mediante UPLC en el sobrenadante bacteriano, el fotosecretoma o PS) respecto al control no irradiado.

La misma irradiación, pero en presencia de un 10% del activo, por el contrario, tuvo el efecto contrario: la cantidad de urolitinas aumentó en un 34% con respecto al control sin irradiar (Fig. 3).

Por otro lado, la radiación solar produce cierto aumento en la producción de melanina en *M. furfur*, pero si además de la radiación solar se trata el cultivo de *M. furfur* con 20% del ingrediente, el aumento es 18 veces mayor (Fig. 3).

En otro ensayo, se determinó mediante citometría de flujo que cultivos de *S. epidermidis* y *M. luteus* producían más ROS al ser expuestos a radiación solar, mientras que bajo la misma exposición pero en presencia del 20% del activo se observó una reducción del 67% en *S. epidermidis*, y del 19% en *M. luteus*, con respecto a los cultivos irradiados sin tratar con el ingrediente.

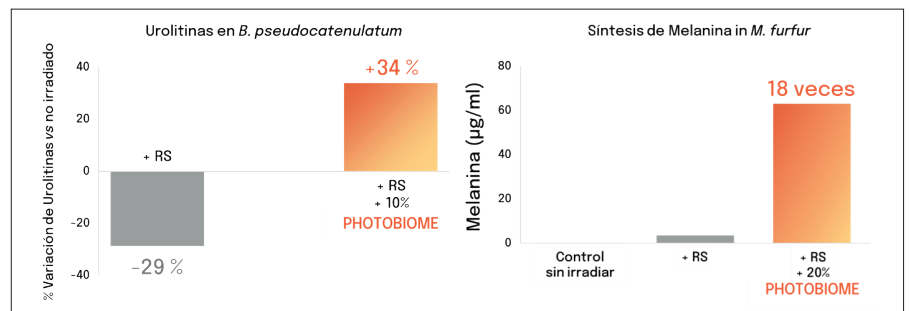


Fig. 3. Aumento de la producción de urolitinas en *B. pseudocatenolatum* y de melanina en *M. furfur* con Photobiome (RS = Radiación Solar)

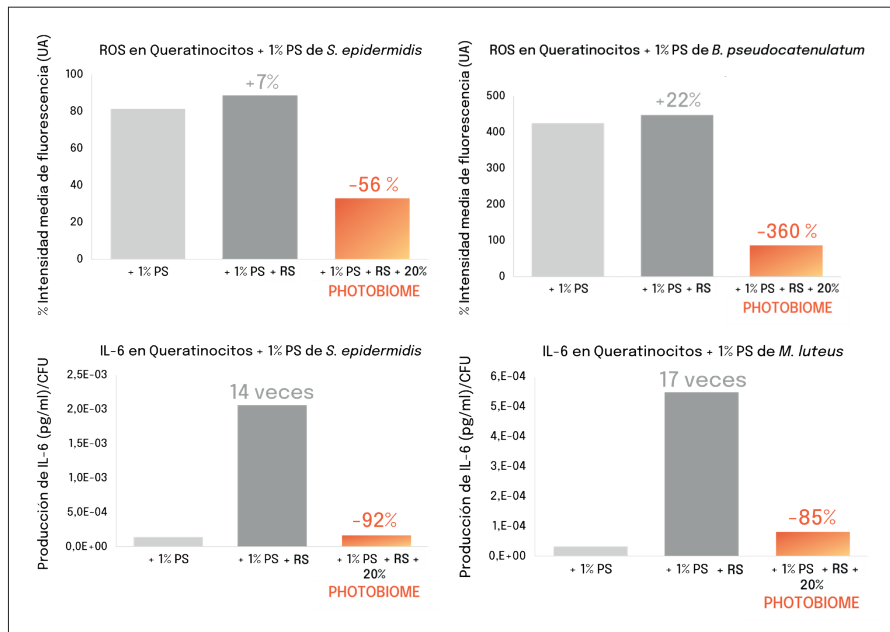


Fig. 4. Efecto de diferentes fotosecretomas (PS) microbianos sobre la producción de ROS (PS de *S. epidermidis* y de *B. pseudocatenulatum*) e IL-6 (PS de *S. epidermidis* y de *M. luteus*) en queratinocitos. Photobiome redujo la producción de ROS e IL-6 en los queratinocitos expuestos a radiación solar (RS) a la vez que a los fotosecretomas (PS) microbianos.

Finalmente, se analizó el efecto del fotosecretoma microbiano (PS) sobre la producción de ROS e IL-6 en queratinocitos, en diferentes condiciones: efecto del tratamiento de queratinocitos con 1% de cada PS, efecto de irradiar los queratinocitos al mismo tiempo que eran tratados con el 1% de cada PS, y efecto del activo sobre queratinocitos tratados a la vez con 1% de cada PS e irradiación (Fig. 4).

EVALUACIÓN CLÍNICA

In vivo:

Realizado con 20 voluntarios con signos de fotoenvejecimiento, bronceado veraniego y edades entre los 49 y los 67. Estudio doble ciego y con control placebo (aplicación de cada crema en una mitad del rostro), a la dosis del 1% de Photobiome, con dos aplicaciones diarias durante 28 y 56 días. El ensayo se llevó a cabo en Italia a finales de verano para

maximizar la exposición solar y el daño en la piel de los voluntarios.

Se midió la variación de ITA para estudiar la pigmentación de la piel a lo largo del tratamiento, tanto en el rostro en general como en las manchas de hiperpigmentación (colorímetro CM-700D de Konica Minolta), la firmeza y la elasticidad de la piel por cutometría, y con profilometría y análisis PRIMOS 3D, la variación de la profundidad de las arrugas de las patas de gallo y de la zona nasolabial (código de barras) (Fig. 5 y 6).

CONCLUSIÓN

El ingrediente activo Photobiome protege la microbiota de la piel implicada en combatir los signos del fotoenvejecimiento, a la vez que estimula el metabolismo microbiano antioxidante y fotoprotector frente a la exposición a la luz solar. Esto permite un nuevo enfoque en el cuidado de la piel y la prevención del

fotoenvejecimiento, donde podemos recuperar una piel más lisa, luminosa, firme y elástica aún durante y después de la exposición al sol cuidando el microbioma de la piel.

Con este activo 100% natural, procedente de células madre de granado y algodón extremófilo, se obtiene un efecto de buen envejecimiento foto-inducido, mediante la modulación positiva de la microbiota cutánea implicada en reforzar las defensas de la piel frente a la radiación solar: reducción de arrugas, aumento de firmeza y elasticidad, y reducción de la hiperpigmentación tras la exposición solar en rostro y manchas.

BIBLIOGRAFÍA:

- Li, Z., *et al.*, "New Insights Into the Skin Microbial Communities and Skin Aging", 2020, *Front. Microbiol.*, 11, 565549.
- 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.
- Luna, P. C., "Skin Microbiome as Years Go By", 2020, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 21 (Suppl. 1): 12-17.
- Yang Y. *et al.*, "Advances in the human skin microbiota and its roles in cutaneous diseases", 2022, *Microb. Cell Factories*, 21, 176.
- Taner K. *et al.*, "Bioprospecting the Solar Panel Microbiome: High-Throughput Screening for Antioxidant Bacteria in a *Caenorhabditis elegans* Model", 2019, *Front. Microbiol., Sec. Extreme Microbiology*, 10:986.
- Negari I. *et al.*, "Probiotic activity of *Staphylococcus epidermidis* induces collagen type I production through FFaR2/p-ERK signaling", 2021, *Int. J. Mol. Sci.*, 22(3):1414.
- Mohana D. *et al.*, "Antioxidant, antibacterial, and ultraviolet-protective properties of carotenoids isolated from *Micrococcus spp.*", 2013, *Radiat. Protect. Environ.*, 36(4):168-174.
- Greenblatt C. *et al.*, "*Micrococcus luteus*

- Survival in amber", 2004, *Microb Ecol.*, 48:120-7.

9. Hug D. *et al.*, "The degradation of L-histidine and trans- and cis-urocanic acid by bacteria from skin and the role of bacterial cis-urocanic acid isomerase", 1999, *J. Photochem. Photobiol. B.*, 8:66-73.
10. Patra V. *et al.*, "Potential of Skin Microbiome, Pro- and/or Pre-Biotics to Affect Local Cutaneous Responses to UV Exposure", 2020, *Nutrients*, 17-12(6):1795.
11. Kim D. *et al.*, "Combination of *Bifidobacterium longum* and galacto-oligosaccharide protects the skin from photoaging", 2021, *J Med Food.*, 24(6):606-616.
12. Gaya P. *et al.*, "*Bifidobacterium pseudocatenulatum* INIA P815: The first bacterium able to produce urolithins A and B from ellagic acid", 2018, *Journal of Functional Foods*, 45:95-99.
13. Vini R. *et al.*, "Urolithins: The Colon Microbiota Metabolites as Endocrine Modulators: Prospects and Perspectives", 2022, *Front Nutr.*, 2:8:800990.
14. Chun-Feng L. *et al.*, "Antiaging Effects of Urolithin A on Replicative Senescent Human Skin Fibroblasts", 2019, *Rejuvenation Res.*, 22(3):191-200.
15. Chong Z. *et al.*, "Identification of polyphenols that repair the ultraviolet-B-induced DNA damage via SIRT1-dependent XPC/XPA activation", 2019, *J. Funct. Foods*, 54:119-127.
16. Wenjie L. *et al.*, "Urolithin A protects human dermal fibroblasts from UVA-induced photoaging through NRF2 activation and mitophagy", 2022, *J. Photochem. Photobiol. B.*, Biology Volume 232:112462.
17. Youngchim S. *et al.*, "The role of L-DOPA on melanization and mycelial production in *Malassezia furfur*", 2013, *PLoS One*, 7:8(6):63764.
18. Mayser P. *et al.*, "Decreased susceptibility of *Malassezia furfur* to UV light by synthesis of tryptophane derivatives", 1998, *Antonie Van Leeuwenhoek*, 73(4):315-9.
19. Gaitanis G. *et al.*, "Novel Application of the Masson-Fontana Stain for Demonstrating *Malassezia* Species Melanin-Like Pigment Production In Vitro and in Clinical Specimens", 2005, *J. Clin. Microbiol.*, 43(8): 4147- 4151.

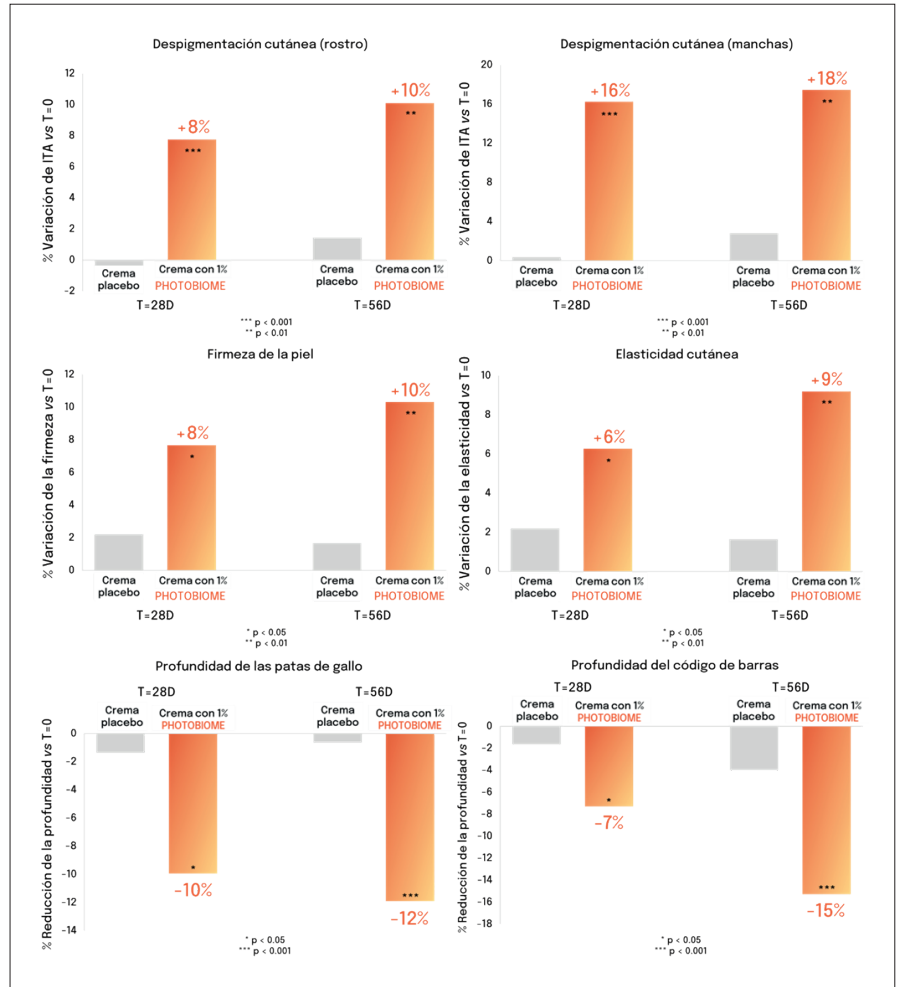


Fig. 5. Photobiome aumentó significativamente, con respecto al placebo, el ITA en rostro y en manchas, así como la firmeza y elasticidad de la piel, a los 28 y a los 56 días de tratamiento. El activo también redujo significativamente la profundidad de las arrugas en las patas de gallo y en la zona nasolabial (código de barras), tanto a los 28 como a los 56 días.

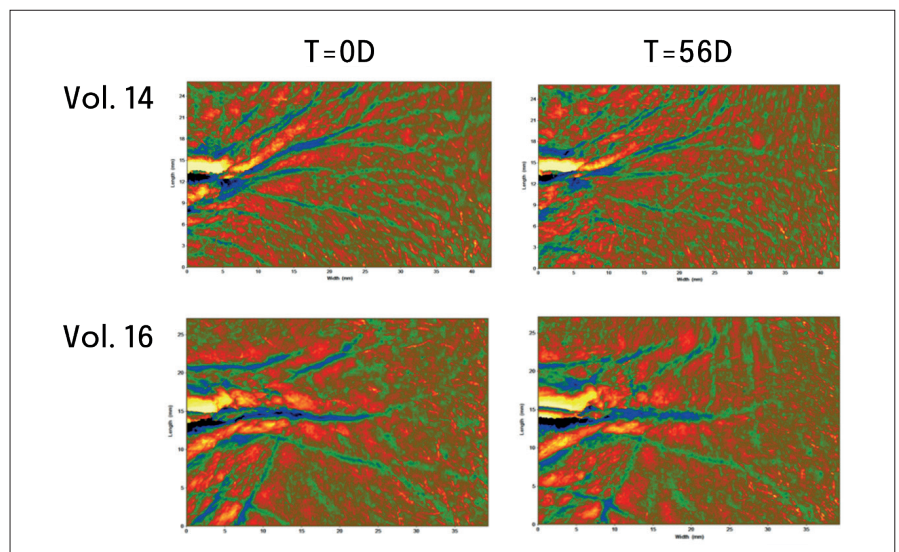


Fig. 6 Photobiome redujo significativamente la profundidad de las patas de gallo tras el tratamiento.