



dr hab. n. med. Wioletta Barańska-Rybak, prof. nadzw. GUMed

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Roman Nowicki

## Zastosowanie wybranych peptydów biomimetycznych w kosmetologii

**Starzenie się skóry to niezwykle złożony proces obejmujący wszystkie jej warstwy, struktury oraz zmiany właściwości funkcjonalnych macierzy wewnątrzkomórkowej. Pierwsze objawy wizualne to wysuszenie, utrata elastyczności, szorstkość, bladość, zmarszczki, naczyńki rubinowe czy brodawki łojotokowe.**

### Starzenie się skóry

Starzenie się skóry w obrębie naskórka polega na ścięczeniu jego żywych warstw na skutek zmniejszenia zdolności proliferacji keratynocytów, zwiększeniu grubości warstwy rogowej w niektórych obszarach oraz zmniejszeniu liczby melanocytów, co skutkuje gorszą ochroną przed promieniowaniem słonecznym. Dochodzi do grupowania melanocytów, co klinicznie manifestuje się w postaci plam soczewicowatych oraz ich zaniku, a w konsekwencji odbarwionych plam. Ponadto w procesie starzenia w obrębie naskórka ma miejsce zmniejszenie liczby komórek Langerhansa aż o 50%, co powoduje zmianę odpowiedzi immunologicznej w podeszłym wieku. Obserwuje się również zmniejszenie wydzielania łoju, które przyczynia się do wysuszenia skóry, a bardziej zasadowe pH sprzyja mniejszej odporności na szkodliwy wpływ środowiska oraz mikroorganizmów.

Starzenie się skóry w obrębie granicy skórno-naskórkowej polega na jej spłaszczeniu wraz z rozwarstwieniem się *lamina densa* i utracie wypustek cytoplazmatycznych keratynocytów warstwy podstawnej w skórze właściwej, co prowadzi do zmniejszenia przylegania naskórka do skóry właściwej.

Proces starzenia w obrębie skóry właściwej wynika z pogorszenia zdolności syntezy białek z powodu zmniejszenia wielkości i liczby fibroblastów, spadku zużycia tlenu i obniżenia poziomu ATP międzykomórkowego. Zmniejszenie liczby makrofagów przyczynia się natomiast do braku kolagenazy i enzymów zdolnych strawić usieciowany kolagen. Żel proteoglikanowy zmienia się jakościowo (utrata kwasu hialuronowego i siarczanu dermatanu) oraz ilościowo (zmniejszona zdolność wiązania wody). Włókna elastyczne ulegają rozrzedzeniu lub zanikają w warstwie brodawkowej skóry, ale stają się przerośnięte w warstwie siateczkowej, powodując

pojawienie się elastozy starczej. Włókna kolagenowe ulegają fragmentacji i przebiegają równolegle do powierzchni warstwy brodawkowej. Starzenie się kolagenu jest wynikiem usieciowania cząsteczek, co czyni go nierozpuszczalnym, mniej odpornym i mniej elastycznym<sup>[1-3]</sup>.

### Peptydy biomimetyczne

Szeroki wachlarz peptydów biomimetycznych o różnym mechanizmie działania może być zastosowany, aby rozwiązać szeregi wyżej wymienionych problemów. Naśladując działanie naturalnie występujących czynników wzrostu i cytokin, mają możliwość wiązania się ze specyficznymi receptorami, regulacji transkrypcji genów oraz stymulacji keratynocytów i fibroblastów. Należy jednak pamiętać, że geny docelowe dla różnych peptydów są różne. W związku z tym maksymalny efekt można uzyskać, stosując kombinacje różnych peptydów biomimetycznych<sup>[4]</sup>. Najogólniej peptydy biomimetyczne wykazują działanie przeciwzmarszczkowe, biorą udział w stymulacji odnowy tkankowej i regulacji melanogenezy. Peptydy biomimetyczne są stosowane w połączeniu z: innymi peptydami, aminokwasami, witaminami, kwasami nukleinowymi, wyciągami roślinnymi, kwasem hialuronowym (przedłużenie działania kwasu, stymulacja syntezy kolagenu i elastyny). Peptydy biomimetyczne są oligopeptydami składającymi się z 5-15 aminokwasów. Mają zdolność do wywołania efektów klinicznych zbliżonych do rekombinowanych czynników wzrostu przy znacznie niższych kosztach i większej stabilności chemicznej<sup>[4]</sup>.

Peptydy biomimetyczne mają szeroki zakres możliwości aplikacyjnych zwiększających efektywność kosmetyków, preparatów do mezoterapii, wypełniaczy i intensyfikacji działania przeciwzmarszczkowego,

hipopigmentacyjnego, wzrostu włosów czy redukcji tłuszczu. Szereg z nich ma również właściwości przeciwdrobnoustrojowe, co znajduje zastosowanie w farmakoterapii<sup>[5-7]</sup>. Ponadto w ostatnim dziesięcioleciu znacznie wzrosło zainteresowanie tą grupą związków w kontekście zastosowania w diagnostyce i leczeniu różnych patologii. Przykładem może być badanie poświęcone wpływowi krótkich peptydów na wzrost endotelium czy ochronę nerek podczas leczenia cisplatyną powodującą ich ostrą niewydolność<sup>[8,9]</sup>.

### Główne peptydy biomimetyczne i ich fizjologiczne funkcje

Acetyl – tripeptide 1 (Kollaren):

- czynnik wzrostu hepatocytów (HGF);
- regeneracja i stymulacja produkcji głównych składowych macierzy wewnątrzkomórkowej (kolagenu I i III, elastyny, fibronektyny, lamininy).

Acetyl-hexapeptide 1 (Melitane):

- antagonistą hormonu stymulującego melanocyty (antagonista  $\alpha$ MSH);
- regulacja syntezy melaniny i pigmentacji skóry.

Acetyl-tetrapeptide 2 (Thymulen):

- analog hormonu grasicy (Thymulin);
- wpływ na keratynocyty: stymulacja wzrostu i różnicowania komórek warstwy podstawnej naskórka;
- stymulacja wzrostu komórek Langerhansa.

Trifluoroacetyl tripeptide 2:

- inhibitor metaloproteinaz MMP1, 3 i 9;
- inhibitor elastazy indukowanej UV.

Niekwestionowaną innowacją było połączenie w różnych kombinacjach w/w peptydów z olejem z Inianki, bogatym w kwas  $\alpha$ -linolenowy i antyoksydany, uzyskując nie-



**Ryc. 1.** Oparzenie II stopnia wywołane laserem CO<sub>2</sub> przed, po 3 i po 10 dniach leczenia Nexultra B.

zwykle silne właściwości przeciwzapalne i regeneracyjne. Uwieńczone to zostało patentem EP2165698, poprzedzonym licznymi badaniami klinicznym *in vitro* (około 20 badań), *ex vivo* (3 badania) oraz *in vivo* (750 pacjentów). Penetracja peptydu przez naskórek jest możliwa dzięki średnicy cząsteczki 70 nm i stosunkowo niskiej masie cząsteczkowej. Stworzono 4 kluczowe preparaty, których właściwości zostaną przedstawione poniżej.

Nexultra B – zawiera Acetyl-tripeptyde I połączony z olejem z Inianki. Jest to preparat dedykowany pacjentom po zabiegach z zakresu medycyny estetycznej (peelingi, procedury laserowe) oraz do leczenia oparzeń II stopnia i łojotokowego zapalenia skóry (Ryc. 1 i 2). Istnieją również badania

kliniczne potwierdzające jego skuteczność w terapii trądziku różowatego oraz rozstępów (Ryc. 3 i 4). Zaletą preparatu jest brak konserwantów oraz substancji zapachowych. Substancją konserwującą jest specjalnie opracowana przez producenta formuła alkoholu etylowego. Nie obserwowano reakcji alergicznych w żadnym z przeprowadzonych badań klinicznych.

Nexultra I – zawiera Acetyl-tripeptyde I połączony z olejem z Inianki podobnie jak Nexultra B, ale ma znacznie lżejszą konsystencję z uwagi na formę emulsji. Wskazania do zastosowania są analogiczne jak w przypadku Nexultra B. Niewątpliwie grupa pacjentów, do której adresowany jest ten preparat, to pacjenci ze skórą tłustą.

Nexultra 2 – z uwagi na zawartość Acetyl-hexapeptide I oraz Trifluoroacetyl tripeptide 2 jest określana jako aktywator naturalnej fotoprotekcji z uwagi na działanie hamujące melanogenezę Meltiane oraz hamowanie elastazy i metaloproteinaz stymulowanych UV przez Trifluoroacetyl tripeptide 2. Preparat ma formę emulsji i podobnie jak wszystkie produkty z serii Nexultra pozbawiony jest środków zapachowych i konserwantów. Z uwagi na mechanizm działania polecany jest do stosowania na dzień.

Nexultra 3 – zawiera Acetyl-tetrapeptide 2 oraz Trifluoroacetyl tripeptide 2, dzięki czemu stymuluje naturalny mechanizm obronny skóry, aktywność komórek Langerhansa, reguluje poziom nawilżenia i regeneruje barierę skórno-naskórkową. Z uwagi na



**Ryc. 2.** Łojotokowe zapalenie skóry przed, po 2 i po 9 dniach leczenia Nexultra B.

aesthetica



Ryc. 3. Trądzik różowaty przed i po 30 dniach leczenia Nexultra B.

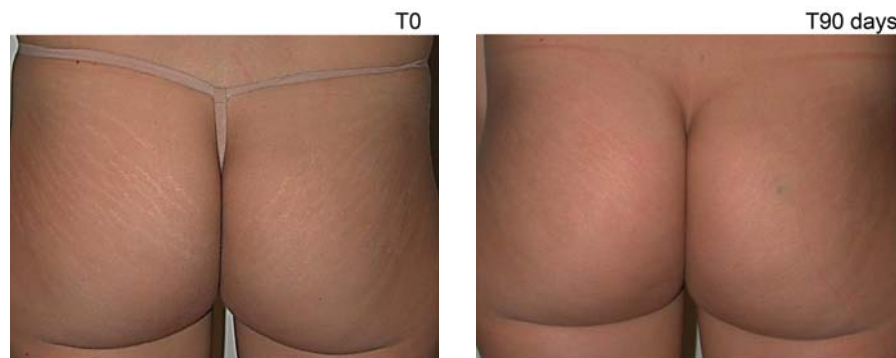
wysoką zawartość oleju z lnianki przyczynia się do odbudowy płaszcza lipidowego skóry. Może być stosowany zarówno na dzień, jak i na noc.

### Podsumowanie

Peptydy biomimetyczne stosowane w omawianych preparatach stymulują produkcję kolagenu, elastyny, fibronektyny i lamininy, regulują proces melanogenezy oraz pobudzają wzrost i różnicowanie komórek warstwy podstawnej naskórka. Dzięki temu istnieje możliwość nich zastosowania zarówno po zabiegach inwazyjnych (lasery ablacyjne, peelingi chemiczne), jak i leczeniu rozstępów czy do wspomagania leczenia niektórych dermatoz (trądzik różowaty, łojotokowe zapalenie skóry).

Piśmiennictwo:

1. Chalyk NE, Bandaletova TY, Kyle NH, Petyaev IM. Morphological Characteristics of Residual Skin Surface Components Collected from the Surface of Facial Skin in Women of Different Age. *Ann Dermatol.* 2017;29(4):454-461.
2. Hoenig LJ. Molecular Mechanisms of Skin Aging and Age-Related Diseases. *Skinmed.* 2017;15(3):240.
3. Skoczyńska A, Budzisz E, Trznadel-Grodzka E, Rotsztein H. Melanin and lipofuscin as hallmarks of skin aging. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34(2):97-103.
4. Grazitaeva ZI, Drobintseva AO, Chung Y, Plyakova VO, Kvetnoy IM. Cosmeceutical products consisting of biomimetic peptides: anti-aging effects in vivo and in vitro. *Clin Cosmet Invest Dermatol* 2017; 10:11-16.
5. Oh SJ, Kim K, Lim CJ. Protective properties of ginsenoside Rb1 against UVB radiation – induced oxidative stress in human dermal keratinocytes. *Pharmazie* 2015; 70(6): 381-387.
6. Grosicki M, Latacz G, Szopa A, Cukier A, Kieć-Kononowicz K. The study of cellular cytotoxicity of argireline – an anti-aging peptide. *Acta Biochim Pol* 2014; 61(1): 29-32.
7. Husein E Hadmed H, Castillo RF. Cosmeceuticals: peptides, proteins, and growth factors. *J Cosmet Dermatol.* 2016 Dec;15(4):514-519.
8. Malinin VV, Durnova AO, Polyakova VO, Kvetnoi IM. Effect of Lys-Glu-Trp peptide on cel-cell interactions and vascular endothelium proliferation under normal conditions and during atherosclerosis. *Bull Exp Biol Med.* 2014; 157(3): 324-326.
9. Zamorski II, Shchudrova TS, Linkova NS, Nichik TE, Khavinson VKH. Peptides restore functional state of the kidneys during cisplatin induced acute renal failure. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 159(6): 736-739.



Ryc. 4. Rozstępy przed i po 90 dniach leczenia Nexultra B.