

DensiSkin® D+



- Ativa a produção de Vitamina D
- Hidratação Intensa
- Redensificação Cutânea

DensiSkin® D+

Redensificador com Estímulo à Produção de Vitamina D

INCI Name: *Hydrolyzed Marine Collagen (and) Silanetriol (and) Glutamylamidoethyl Imidazole (and) Fructose Oligossacharides (and) Porphyridium Cruentum Extract.*



- Tratamento Redensificador Cutâneo;
- Ação Global e Intensiva;
- Ativa a expressão da enzima produtora de Vitamina D.

Introdução

A pele, como todos os órgãos do corpo, passa por alterações com o avanço da idade. O envelhecimento cutâneo e as conseqüentes mudanças na aparência ocorrem de modo gradual e podem ser acelerados pelos fatores externos, sendo esses, responsáveis pela disfunção no mecanismo de autorreparação e proteção natural das células epidérmicas.

Durante o processo de envelhecimento uma degradação histológica da pele acontece, resultando na modificação dos seus elementos constituintes, a saber:

- Redução global da estrutura epidérmica;
- Achatamento da junção derme/epiderme;
- Ressecamento;
- Redução dos tecidos graxos da subcutis (hipoderme);
- Capacidade metabólica deficiente;
- Alteração da textura dos tecidos dérmicos;
- Perda da capacidade dos fibroblastos de produzirem proteínas fibrosas e glicosaminoglicanas em quantidades adequadas;
- Diminuição da produção de Vitamina D.

MECANISMOS DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

1. Encurtamento e ruptura dos telômeros: são pares de bases repetidas de DNA nas porções finais dos cromossomos que não se replicam nas mitoses, ou seja, sofrem encurtamento progressivo que culmina com a sua ruptura. Isto ocorre de forma natural durante o período de vida programado para cada tipo celular e é acelerado pela radiação UV ou por outros danos ao DNA. A enzima telomerase 6, que é uma polimerase do DNA, permite a replicação dos telômeros. Ela está presente em alguns tipos celulares, como as células germinativas e malignas (daí a sua grande capacidade proliferativa) não se expressando, por exemplo, nos fibroblastos que, portanto, têm um período de vida limitado.

2. Metabolismo celular normal: em nível das mitocôndrias, gera continuamente as espécies reativas de oxigênio (conhecidas como ROS, na língua inglesa), também chamadas radicais livres. O organismo tem mecanismos enzimáticos e não enzimáticos de defesa, ou seja, que conseguem neutralizar as ROS.

3. Radiação solar: as radiações UVB e UVA penetram apenas na epiderme e derme superior, enquanto a UVA atinge a derme profunda. A ação da exposição solar crônica sobre o metabolismo das células da pele, queratinócitos e fibroblastos, gera uma sobrecarga de ROS que acaba esgotando os mecanismos celulares de defesa, quando então a célula inicia o processo de senescência. Nesta situação, o estresse oxidativo causa mutações genéticas no DNA, defeitos e alterações funcionais das proteínas e peroxidação dos lipídios das membranas celulares, influenciando na sua permeabilidade, com alterações no transporte e nas sinalizações transmembrânicas. O DNA e as proteínas celulares são cromóforos, ou seja, absorvem a radiação UVA e UVB sofrendo ação direta que se soma aos efeitos sobre as membranas celulares. Os fotoprodutos do DNA são os dímeros de pirimidina e timina que estão presentes na pele clara, em toda epiderme e derme superior, enquanto que na pele escura se limitam à epiderme superior.

4. Efeitos epidérmicos e dérmicos:

a) Gene p53 e *sunburn cells*: este gene é supressor de tumores e codifica a proteína p53 porém, quando sofre mutação torna-se indutor de tumores. Este fato pode ser evidenciado pela expressão da proteína p53 nos queratinócitos, constituindo as chamadas *sunburn cells*. Estas são células em processo de apoptose que deverão ser eliminadas para evitar a carcinogênese. Quando ocorrem mutações neste gene, as células se tornam neoplásicas.

b) Degradação e diminuição da síntese de colágeno da matriz extracelular: a radiação UV ativa receptores para fator de crescimento na superfície dos queratinócitos e fibroblastos e desencadeia a produção de citocinas. A ativação desses receptores estimula vias de sinalização que induzem à transcrição dos fatores nucleares kappa B e AP-1 (este é formado pelas proteínas c-Jun + c-Fos). A ativação do fator nuclear kappa B (NF kappa B) também induz à apoptose dos queratinócitos, enquanto a ativação do AP-1 estimula os genes de transcrição das metaloproteinases da matriz extracelular (MMPs) que são secretadas pelos queratinócitos e fibroblastos.

Nos fibroblastos, o AP-1 também inibe a expressão do RNAm para o pró-colágeno tipo I. As MMPs provocam a quebra do colágeno e outras proteínas da matriz extracelular. O reparo imperfeito do dano dérmico prejudica a integridade funcional e estrutural da matriz extracelular. A exposição repetida ao sol causa dano dérmico cumulativo que resulta nas rugas características da pele fotoenvelhecida. Sabe-se que a c-Fos se expressa tanto nas células dos jovens quanto dos idosos, enquanto a c-Jun, que mais condiciona a atividade do AP-1, expressa-se muito mais nas células dos idosos.

5. Erros ou mutações no DNA não relacionadas à radiação UV, como nas genodermatoses, também aceleram o processo de senescência celular.

6. Glicação: é uma reação não enzimática entre proteínas e glicose ou ribose que gera os produtos AGE (*advanced glycation end product*, na língua inglesa). Os AGEs são demonstrados na pele por métodos de fluorescência. Sabe-se que eles se acumulam com o envelhecimento e no diabetes, sendo considerados marcadores das complicações crônicas da doença. Atuam, ainda, como fotossensibilizantes e contribuem para acelerar o fotoenvelhecimento por precipitar a apoptose dos fibroblastos. Isso é o que tem sido denominado glicação do colágeno que colabora para a sua degeneração e a conseqüente alteração mecânica dérmica.

7. Fumo: a nicotina provoca vasoconstrição, com a conseqüente hipóxia tissular. Colabora na produção dos radicais livres, aumenta a agregação plaquetária e, portanto, a viscosidade sanguínea aumenta a atividade da elastase e a hidroxilação do estradiol, gerando uma situação de hipoestrogenismo.

O COLÁGENO

O colágeno é a proteína mais abundante entre os animais vertebrados, constituindo-se no principal componente da matriz extracelular, também conhecida como substância fundamental. Sem o colágeno seria impossível a estruturação dos seres multicelulares, que seriam reduzidos a um amontoado de células disformes conectadas por alguns poucos neurônios. Este tipo de proteína, dita estrutural, foi fundamental no processo evolutivo por sua característica de conferir aos diversos tecidos graus variáveis de rigidez e resistência à tração (TEIXEIRA, E.C., 2006).

Ele está presente em todos os animais multicelulares. É uma proteína extracelular organizada em fibras insolúveis de grande força tênsil. Tal fato adequa o colágeno ao seu papel como o principal componente tensor dos tecidos conjuntivos como osso, dentes, cartilagens, tendões, ligamentos e as matrizes fibrosas da pele e vasos sanguíneos.

A elastina é uma proteína com propriedades elásticas cujas fibras podem ser estiradas e aumentar várias vezes o seu comprimento normal. As fibras de colágeno, juntamente com a elastina, formam uma rede de sustentação que está presente na lâmina basal e na matriz extracelular (MEC), mas, com o avanço da idade e a exposição cumulativa à radiação UV, essa rede de sustentação se desorganiza dando origem, além das rugas, à flacidez e à diminuição da espessura dos lábios (Voet & Voet, 1994).

Já ARNOLD; ODOM; JAMES (1994) disse que o colágeno é uma proteína fibrosa que atua como a principal proteína estrutural de todo o corpo. Ele é encontrado nos tendões, ligamentos e no revestimento dos ossos, da mesma forma que na derme, e apresenta 70% do peso seco da pele.

A família de proteínas colágenas é sintetizada por diversos tipos celulares, dependendo do tecido e das condições, sendo que, nos processos inflamatórios crônicos que envolvem o tecido conjuntivo em geral, incluindo os processos cicatriciais e granulomatosos, destacam-se os fibroblastos (TEIXEIRA, E.C., 2006).

Os fibroblastos estão presentes no tecido conjuntivo e produzem as fibras colágenas, reticulares (também formadas por colágeno) e elásticas, bem como as glicoproteínas e proteoglicanas que compõem a matriz extracelular. Na idade adulta, os fibroblastos não se dividem com frequência, entrando em mitose apenas quando solicitados. Um tipo especial de fibroblasto, o miofibroblasto, surge e está envolvido especificamente no fechamento de feridas, não participando da reação granulomatosa (TEIXEIRA, E.C., 2006).

Alguns tipos de colágeno apresentam como característica a capacidade de se agregar, sem gasto de energia, para formar fibrilas. Estes tipos, chamados de colágenos intersticiais ou fibrilares, são o I, II, III, V, XI, XXIV e XXVII (TEIXEIRA, E.C., 2006).

O colágeno do tipo I é o mais abundante no corpo humano, estando presente em vários tecidos como ossos, tendões, derme e cápsulas de órgãos, entre outros. Classicamente, as fibras compostas por fibrilas onde predomina este tipo de colágeno são denominadas fibras colágenas. São estas as fibras mais fortes, grossas, densamente agrupadas, e têm diâmetro variável (de 1 a 20 μ m) e se caracterizam por sua resistência à tração. À microscopia óptica, são acidófilas, corando-se com Hematoxilina-eosina (HE) em tom róseo, com estrias transversais. Sua composição, com moléculas longas e paralelas, lhe conferem birrefringência, e, por isso, quando vistas sob luz polarizada, aparecem brilhantes contra o fundo escuro (TEIXEIRA, E.C., 2006).

Na pele, segundo Harris (2005), o colágeno existe principalmente como:

- **Colágeno tipo I:** são sintetizados pelos fibroblastos, predomina na derme, ossos e cartilagens. Estão presentes nas fibras mais espessas e em termos estruturais é o mais importante para a derme;
- **Colágeno tipo III:** também chamado de “reticulina”, está presente em grande quantidade na derme, principalmente ao redor dos nervos e vasos sanguíneos. É rico em hidroxiprolina e cistina, o que é raro nos demais tipos de colágeno;
- **Colágeno tipo IV e VII:** estão situados, principalmente, na membrana basal e possui como principal função manter a integridade desta membrana de forma a garantir a sua funcionalidade e a adequada nutrição das células da camada basal da epiderme.

Uma simples molécula de colágeno Tipo I tem massa molecular de 285KD, largura de 14 A e comprimento de 3000 A. É composta de 3 cadeias polipeptídicas. Os mamíferos possuem pelo menos 30 cadeias polipeptídicas geneticamente distintas, compreendendo 16 variantes de colágeno que ocorrem em tecidos diferentes no mesmo indivíduo (Voet & Voet, 1994).

Como afirma Harris (2005), no envelhecimento cutâneo há quatro tipos de metaloproteínas (enzimas catabólicas) importantes em atuação:

- Colagenase (MMP1);
- Gelatinase A – 92 kDa (MMP2);
- Gelatinase B – 72 kDa (MMP9);
- Estromelisin 1 (MMP3).

A importância do colágeno na estruturação e na reparação dos tecidos pode ser confirmada pelas diversas síndromes de origem hereditária, decorrentes de defeitos genéticos que interferem na produção da proteína, tal como a Osteogênese imperfeita, a qual resulta de um defeito na síntese do colágeno tipo I. Além disso, as alterações cicatriciais típicas do escorbuto se relacionam com a produção reduzida do colágeno, na carência da Vitamina C (TEIXEIRA, E.C., 2006).

Assim, sendo estabelecido que os três principais tipos de fibras presentes no tecido conjuntivo são as colágenas, as reticulares e as elásticas, e visto que as fibras colágenas e reticulares são constituídas por proteínas da família dos colágenos, existem, na realidade, dois sistemas de fibras: o sistema colágeno e o sistema elástico, cuja principal proteína é a elastina. O sistema elástico tem características e funções específicas, e não está diretamente envolvido nas reações inflamatórias e cicatriciais.

Diversos produtos disponíveis no mercado cosmético apresentam colágeno nas suas fórmulas. São compostos protéicos que, juntamente com os outros componentes da formulação hidratante, teriam a propriedade de ajudar a reparar estruturas dérmicas danificadas. Estes produtos assumiriam um papel osmótico, embebendo-se de água, retendo-a na epiderme e derme. Por diferença de gradiente osmótico, a água fluiria, então, em direção à camada córnea, passando por toda a epiderme, hidratando-a (COSTA, A., 2011).

A VITAMINA D

O reconhecimento da importância da Vitamina D na homeostase sistêmica despertou um grande interesse na comunidade científica, evidenciado pelo expressivo número de estudos nessas últimas décadas sobre aspectos moleculares da fisiologia da Vitamina D e o impacto dessa vitamina nos distúrbios do sistema hormonal e na saúde global dos indivíduos. Nesse âmbito, uma série de avaliações epidemiológicas mostra que uma significativa parcela da população mundial, independente da idade, etnia e da localização geográfica, apresenta baixos níveis de Vitamina D. Em território brasileiro, os estudos mostram prevalência de baixos níveis de 25(OH)

D em cerca de 60% dos adolescentes; de 40% e 58% entre adultos jovens, e entre 42% e 83% em idosos, com taxas mais altas entre indivíduos com idades mais avançadas.

O termo Vitamina D engloba um grupo de moléculas secosteroides derivadas do 7-deidrocolesterol(7-DHC) interligadas por meio de uma cascata de reações fotolíticas e enzimáticas que acontecem em células de diferentes tecidos. Sob essa denominação ampla abrangem-se tanto o metabólito ativo ($1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ou calcitriol) como seus precursores (entre eles a vitamina D3 ou colecalciferol, Vitamina D2 ou ergosterol e a 25-hidroxivitamina D ou calcidiol) e os produtos de degradação, os quais ainda podem manter alguma atividade metabólica. Com o entendimento de vários aspectos da fisiologia da vitamina D a partir de estudos bioquímicos e moleculares, sua forma ativa, a $1\alpha,25$ -diidroxi-vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) foi reconhecida como um hormônio esteróide integrante de um fascinante eixo metabólico: o sistema endocrinológico Vitamina D. Esse sistema é formado pelas várias moléculas que compõem o grupo Vitamina D, sua proteína carreadora (DBP, vitamin D binding protein), seu receptor (VDR, Vitamin D receptor) e pelas diversas enzimas que participam da cascata de reações de ativação e inativação.

A etapa inicial no processo de síntese endógena das moléculas do grupo Vitamina D se inicia nas camadas profundas da epiderme (estratos espinhoso e basal), onde está armazenada a substância precursora, o 7-deidrocolesterol (7-DHC), localizado na camada bilipídica das membranas celulares. Para que haja adequadas concentrações do 7-DHC, é preciso que a 7-deidrocolesterol-redutase (DHCR7), enzima que converte o 7-DHC em colesterol, apresente atividade adequada. O aumento da sua atividade espolia o 7-DHC e não permite que haja quantidades suficientes para iniciar o processo de ativação da Vitamina D, tornando-a um nutriente de fonte externa obrigatória.

Para que esse processo de ativação da Vitamina D se inicie, é preciso que o indivíduo receba a luz solar direta, especificamente a radiação ultravioleta B (UVB) nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros. Em decorrência da posição do eixo em que a Terra translaciona em torno do sol, quanto mais uma localidade se afasta da Linha do Equador maior é a espessura da camada atmosférica que a luz solar deve atravessar, o que provoca atenuação em vários comprimentos de onda, entre eles a radiação UVB. Esse ângulo de incidência da luz solar sobre a Terra (zênite solar) também se modifica ao longo das estações do ano, sendo maior nos meses de inverno quando a quantidade de raios UVB que atinge a superfície terrestre é menor. Dessa forma, a quantidade de raios UVB que atinge a pele dos indivíduos é uma função inversa da latitude e é menor nos meses de inverno.

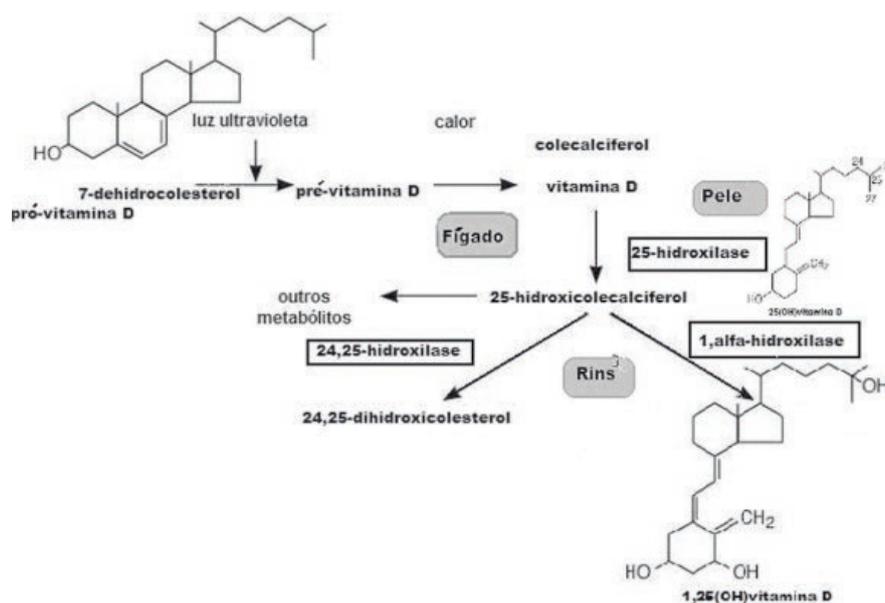


Figura 1. Síntese da 1,25 (OH) Vitamina D. O 7-deidrocolesterol, por meio da ação da luz ultravioleta e do calor, isomeriza-se em colecalciferol na pele. É então transportado ao fígado, onde sofre ação da 25-hidroxilase transformando-se em 25-hidroxicolecalciferol. Quando esta molécula chega ao rim pode tanto transformar-se na forma ativa quanto inativa deste hormônio, por meio da ação da 1, alfa, hidroxilase ou 24,25 hidroxilase, respectivamente.

Fonte: Scielo em Arquivos Bras de Endocrinologia.

Outra variável que está envolvida nessa etapa inicial de ativação da Vitamina D é a quantidade de melanina na pele do indivíduo. Esse pigmento também compete pelo fóton da radiação UVB nos comprimentos de onda entre 290 e 315 nm, diminuindo a disponibilidade de fótons para a fotólise do 7-DHC. Os estudos mostram menores reservas da 25(OH)D em indivíduos negros quando comparados aos caucasianos, mas que as duas etnias têm a mesma capacidade de síntese de 25(OH)D, só que indivíduos com pele mais escura precisam de mais tempo de exposição ao sol para sintetizarem a Vitamina D3. Um grupo etário que merece atenção especial nessa fase inicial de ativação da Vitamina D na epiderme é o de idosos, pois, pelo processo de envelhecimento, apresentam afinamento da epiderme e derme, com consequente diminuição da reserva de 7DHC. A absorção do fóton UVB pelo 7-DHC promove a quebra fotolítica da ligação entre os carbonos 9 e 10 do anel B do ciclo pentanoperidrofenantreno, formando uma molécula secosteroide, que é caracterizada por apresentar um dos anéis rompido. Essa nova substância, a pré-vitamina D3, é termoinstável e sofre uma reação de isomerização induzida pelo calor, assumindo uma configuração espacial mais estável, a Vitamina D3 (ou colecalciferol). A energia estérica dessa nova conformação tridimensional da molécula a faz ser secretada para o espaço extracelular e ganhar a circulação sanguínea.

DensiSkin® D+

Resultados visíveis após 4 semanas de uso contínuo. Dermatologicamente testado!

Complexo biológico exclusivo que combate a aparência de uma série de alterações fisiológicas que ocorrem na pele com o passar dos anos.

- Estimula os elementos âncoras da junção dermoepidérmica (DEJ), aumentando a densidade cutânea;
- Promove firmeza da pele de forma rápida e imediata;
- Intensifica o ciclo de reparação celular natural com uso contínuo;
- Contém agentes de hidratação intensa que restauram a maciez e elasticidade da pele envelhecida;
- Estimula a produção de enzimas produtoras de Vitamina D ativa.

O que é o exclusivo efeito “DermoRelax”?

Franzir a testa, sorrir, chorar e vários outros movimentos faciais repetidos tendem a causar linhas e marcas de expressão mais profundas e pronunciadas! Porém, este fato se torna mais visível com o avanço da idade, pois uma série de alterações metabólicas importantes também ocorrem na pele.

Movimentos Faciais Repetidos + Avanço da Idade = Rugas, Marcas e Linhas de Expressão **mais profundas**



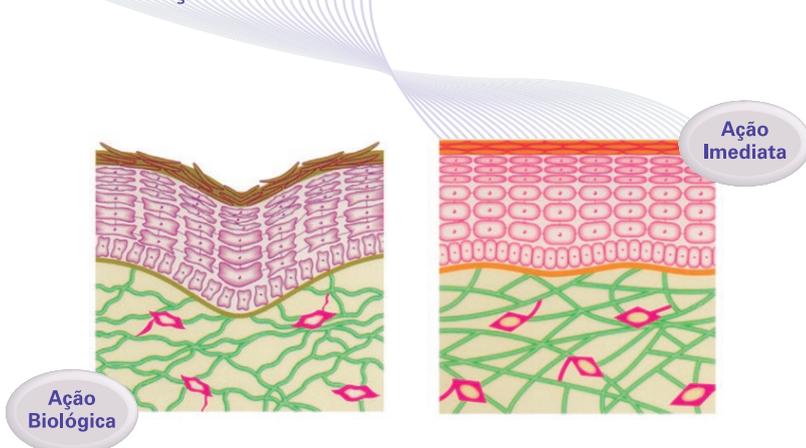
Conceito Exclusivo: Efeito “DermoRelax”

- Promove a redução das linhas e marcas de expressão acentuadas pelos repetidos movimentos faciais;
- Melhora a textura do microrrelevo cutâneo (efeito “retexturizante”);
- Estimula a síntese de biomoléculas e possui ação reestruturante biológica.



Como age o DensiSkin® D+?

Formação de **Biofilme**



Reativa o metabolismo celular e estimula a **SÍNTESE DE BIOMOLÉCULAS** e elementos âncora da junção Dermoepidérmica responsáveis pelo aumento da densidade epidérmica e efeito *plumping* com o uso contínuo.

Sincroniza a expressão gênica dos genes do ciclo circadiano na epiderme reconstituída mimetizando a luz solar.

Composição única de moléculas inovadoras

O **DensiSkin® D+** - Complexo Biológico com ação Completa e Intensiva, ou seja, **ação sobre o microrrelevo cutâneo e ação sobre os constituintes da Matriz Extracelular e Junção Dermoepidérmica**, devido à associação de Moléculas Inovadoras com ação "Dermofuncional".

- **POLIPEPTÍDEOS** de Colágeno Marinho/ Silanetriol
- **BIOPEPTÍDEO** derivado do Ácido Glutâmico
- **POLISSACARÍDEOS** de Phyto-Plancton
- **OLIGOSSACARÍDEOS** de Fructose

MULTIBENEFÍCIOS

- Resultado rápido e gradual;
- Ação sobre a textura do microrrelevo cutâneo;
- Efeito "DermoRelax" *Injection Free*.

+

- Reestruturação biológica;
- Ação sobre o metabolismo celular;
- Hidratação intensa e duradoura;
- Formação de biofilme protetor;
- Ação hidrocalmante sobre as peles reativas e sensíveis;
- Aumenta a produção de enzimas produtoras de Vitamina D.

Complexo biológico | Componentes

1. POLIPEPTÍDEOS DE COLÁGENO MARINHO / SILANETRIOL

Ativo dermocosmético de última geração que associa Polipeptídeos Marinhos ligados ao Metil-silanetriol em alta concentração. Possui uma ação imediata combinada com uma ação profunda reestruturante!

BIOELEMENTO ESTRUTURAL DA MATRIZ EXTRACELULAR (MEC)

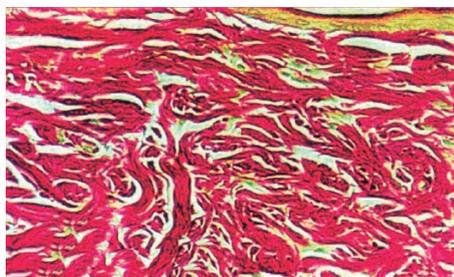
Grande parte dos sinais visíveis do envelhecimento cutâneo (rugas e flacidez) se deve a uma desestruturação dos constituintes da Matriz Extracelular. O Silanetriol em alta concentração, por ser um elemento natural da própria pele, atua da seguinte maneira sobre as fibras de sustentação:

- Protege a integridade das fibras de colágeno e elastina, preservando a elasticidade e flexibilidade dos tecidos.
- Estimula a biossíntese de colágeno e elastina, ajudando a reverter e/ou reduzir os danos causados pelo envelhecimento.
- Aumenta a densidade dos tecidos cutâneos e aumenta a biossíntese das glicosaminoglicanas.

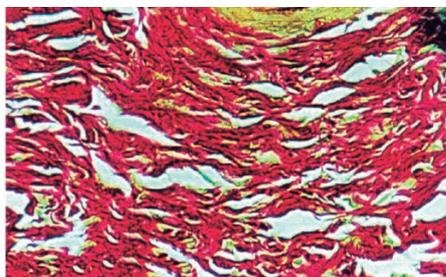
REESTRUTURAÇÃO BIOLÓGICA

Os Polipeptídeos de Alto Peso Molecular conferem uma ação imediata sobre o microrrelevo cutâneo. Contudo, o Silanetriol atua de forma acentuada sobre os processos regenerativos da pele, estimulando a biossíntese de colágeno de forma organizada e com um consumo menor de energia celular.

Derme não tratada



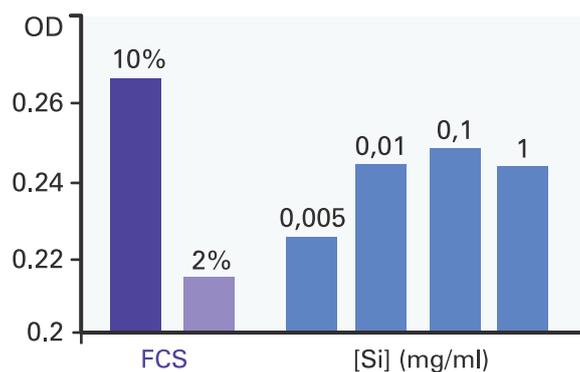
Derme tratada com Silanetriol



Biópsias permitem observar a epiderme e derme. Uma hiperplasia característica (espessura importante da epiderme) é visível sobre a epiderme não-tratada, enquanto a epiderme tratada apresenta um aspecto mais homogêneo e com os espaços interfibrilares de uma pele saudável.

Em um tecido conjuntivo jovem a citoestimulação celular dos fibroblastos é um fator muito importante. O Silanetriol atua no tecido conjuntivo, o qual estimula a divisão celular e favorece a normalização do metabolismo.

A ação regeneradora e citoestimulante do Silanetriol foi evidenciada *in vitro* sobre um meio de cultura de fibroblastos humanos desprovidos de fatores de crescimento (Soro de Albumina Bovina 2%).



Renovação celular. Estímulo da multiplicação celular

AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA

O Silanetriol atua sobre algumas enzimas epidérmicas, intimamente envolvidas no processo de inflamação que são inibidas pela presença da molécula do Silício ativo (devido à sua grande afinidade com as estruturas glicanas).

O Silanetriol (Silício Biologicamente Ativo):

- Atua no processo da imunomodulação cutânea, cuja importância está ligada à integridade da estrutura da pele;
- Atua nos sistemas enzimáticos (seria-proteases do estrato córneo) da matriz extracelular, que está envolvida na hidratação, inflamação e catabolismo do tecido;
- Atua sobre certas citoquinas (interleucina-1 prostaglandina PGE2) que agem no processo inflamatório.

2. GAEI

A pele, um órgão exposto à luz, tem um ajuste fino dos processos bioquímicos que se fazem necessários pela periodicidade do dia e da noite. É de conhecimento que várias células da epiderme e derme são regidos por genes do ciclo circadiano, o qual mostra modelos de expressões rítmicas. As propriedades do composto molecular GAEI foi estudado mimetizando alguns efeitos do UVB.

Um grande número de processos fisiológicos (batida cardíaca e fluxo sangüíneo, temperatura corporal, atividade renal, metabolismo do fígado) são regulados pelo ciclo circadiano, a alternância do dia e da noite. Sincronização do organismo com oscilações do meio ambiente é dos principais interesses para saúde e até mesmo para sobrevivência. A pele é um dos órgãos mais diretamente exposto a luz do dia e por esse motivo requer um “ajuste fino” das suas funções rítmicas. Vários estudos mostram que na realidade funções importantes tais como suor, proliferação celular epidérmica, excreção sebácea e função da barreira flutuam estritamente nos períodos de 24 horas.

MECANISMOS DE CONDUÇÃO DE RITMICIDADE

Dois diferentes mecanismos participam da configuração da ritmicidade biológica sincronizada. Um envolve a luz que reage com a retina, gerando um sinal que é processado no cérebro (hipotálamo) e finalmente desencadeia saídas neurais e endócrinas que sincronizará com órgãos periféricos.

A expressão dos níveis de dois genes de relógios circadianos, gene clock e per-1 e a referencia “limpeza” gene Beta actina foram gravados pela reação da cadeia polimerase de transcrição reversa quantitativa durante 35 horas após exposição à radiação simulada solar ou GAEI. Vários processos biológicos são sincronizados, incluindo a proliferação celular e o metabolismo da Vitamina D3.

O segundo mecanismo, independente do outro, é um mecanismo de cronometragem endógena, usualmente nomeada “ciclo circadiano” ou “biorritmo”. É um processo autônomo da célula envolvendo várias proteínas intracelulares com expressão regulada. Como uma consequência, o organismo mais continuamente “restabelecido” no relógio interno ao se ajustar com o meio ambiente, por exemplo, em relação às mudanças sazonais. O rompimento da sincronidade entre os dois mecanismos conduzem os desconfortos fisiológicos que são advindos da diferença de fuso horário ou idade avançada.

ESPECIFICIDADE DA PELE PARA MANUTENÇÃO DA SINCRONICIDADE

Queratinócitos e fibroblastos expressam genes do relógio circadiano. Esta observação, junto com alguns experimentos *in vivo*, sugere que a pele pode se comportar como um “extrarretinal protorreceptor”. Partes expostas de forma restrita à luz (luz não reage com a retina), pode modificar os processos de alguns ciclos circadianos. A leve mudança da ritmicidade observada entre a pele da face e do corpo (não exposto à luz) está também de acordo com esta hipótese.

Recentemente foi demonstrado que a radiação UVB pode induzir à expressão rítmica dos genes do relógio circadiano em cultura de queratinócitos. A habilidade do UVB de restabelecer o ritmo do ciclo circadiano depende da modulação redox da expressão gênica. Além de investigar estas hipóteses, também foi avaliado o efeito de dois estímulos: radiação solar simulada e modulação do agente redox que mimetiza alguns efeitos do UVB na expressão gene circadiano em epiderme reconstituída.

VALIDAÇÃO DO MODELO - ESTUDOS

Testes sobre a expressão dos genes do relógio circadiano em epiderme reconstituída

1. Ensaio da viabilidade celular da epiderme humana reconstituída (EHR) exposta à Radiação Solar Simulada (RSS) 2 kK.m².

Tempo de incubação após irradiação (em horas)	Ensaio MTT: viabilidade celular de controle não irradiado (%)	Atividade LDH em meio de cultura (nmol de NADH. min ⁻¹ .ml ⁻¹)
1	88	0,57
6	78	1,14
14	84	Não detectado
24	93	0,47
35	72	0,60

Resultado: *Cross checking* com duas técnicas revelam uma citotoxicidade muito limitada associada à uma exposição de radiação simulada solar. Ausência de nenhuma citotoxicidade foi notada com o GAEL.

2. Expressão relativa dos genes “não circadianos”: o gene Beta Actina estimado pela técnica semi-quantitativa RT-PCR seguida de exposição do RSS (2kJ.m-2) ou GAEI (50μ).

Tempo de incubação (horas)	Irradiado / não irradiado com SSR	Tratado / não tratado com GAEI
1	1,04	1,2
6	1,01	0,93
14	0,96	0,93
24	1,1	0,96
35	0,98	0,94

Resultado do gene não circadiano beta actina não é significativamente afetado pelo estímulo. Isto é importante para o impacto limitado no gene.

3. Genes do relógio circadiano per-1 e clock foram expressados constitutivamente em um modelo *in vitro* 3D (figura 1). Como reportado previamente, em cultura de queratinócitos humanos (4,7), o nível de expressão destes genes é relativamente estável na ausência de um estímulo apropriado.



Figura 1: genes de expressão do relógio circadiano em epiderme humana reconstituída. Detecção de produtos por PCR como descrito no método.

Linha 1, escala de peso molecular do DNA;

Linha 2, β -actin (538pb);

Linha 3, clock (488pb);

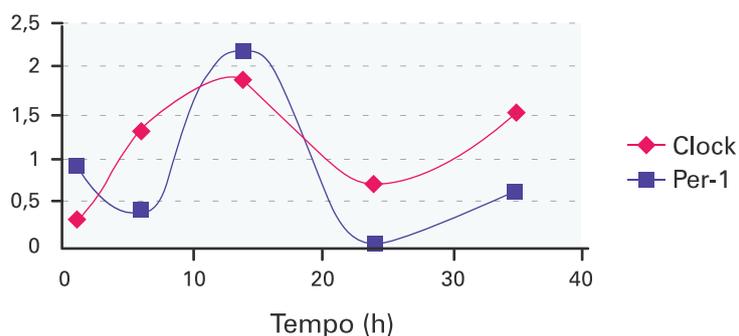
Linha 4, per-1 (382pb).

4. Monitoramento das Oscilações Celulares

Expressão dos níveis do relógio circadiano devido ao gene de expressão β -actin, estimado pelo RT-PCR semi-quantitativa como descrito nos métodos de aplicação.

Tempo de incubação após a irradiação (horas)	Expressão relativa dos níveis de Clock	Expressão relativa dos níveis de Per-1
1	0,32	0,89
6	1,32	0,4
14	1,9	2,2
24	0,72	0,05
35	1,53	0,63

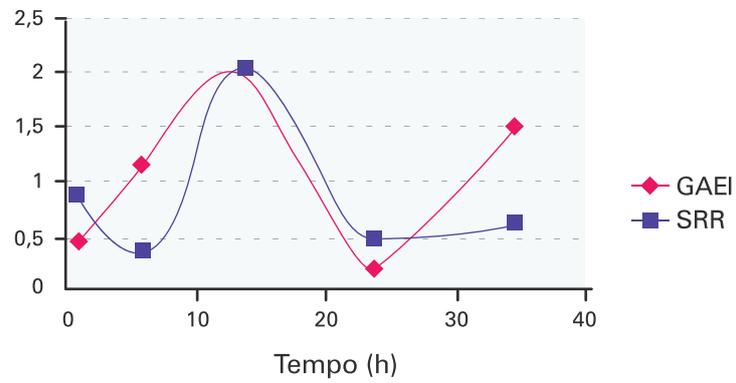
Unidade relativa



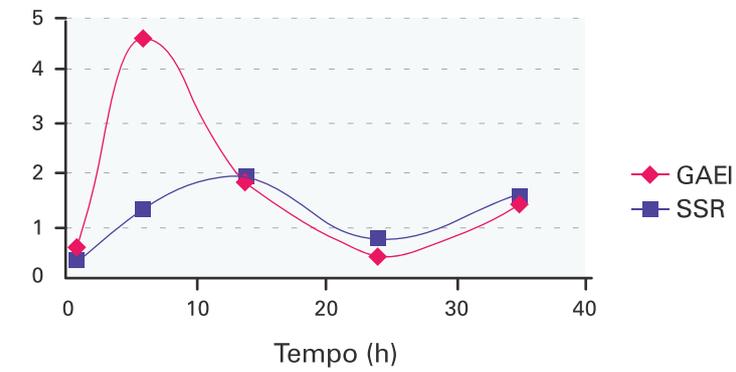
Resultado: Ambos os genes da expressão do relógio foram modificados significativamente pelo RSS. A cinética sugere uma expressão rítmica. Estes resultados estão de acordo com a hipótese da interação da luz com as células cutâneas, máquina timekeeping.

5. Luz solar mimética: variações induzidas e correlações com variações de RSS.

Unidade relativa



Unidade relativa

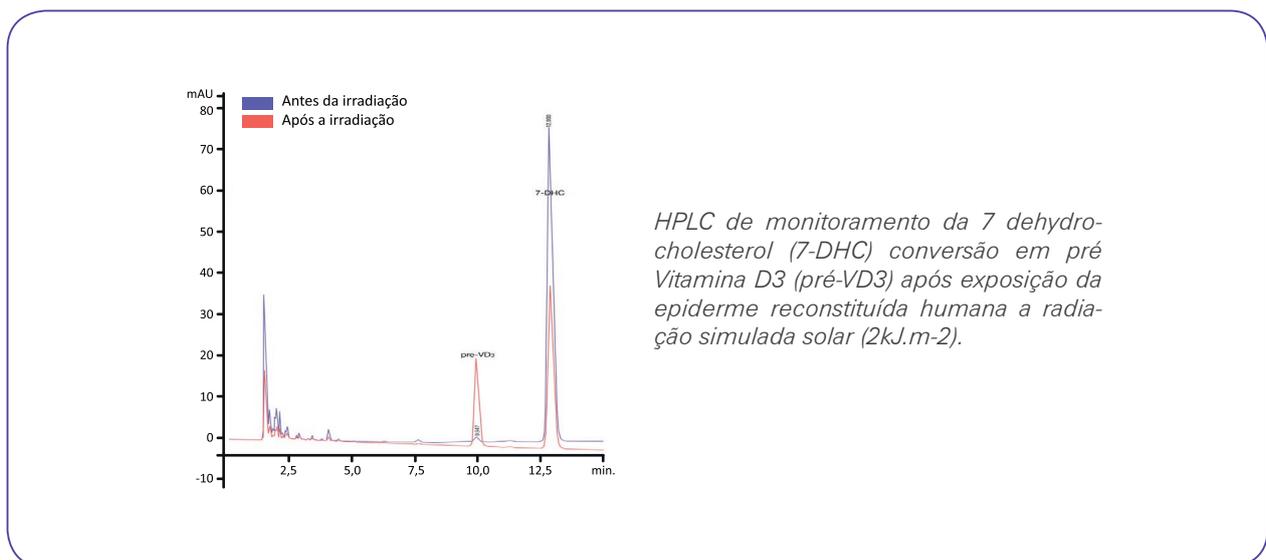
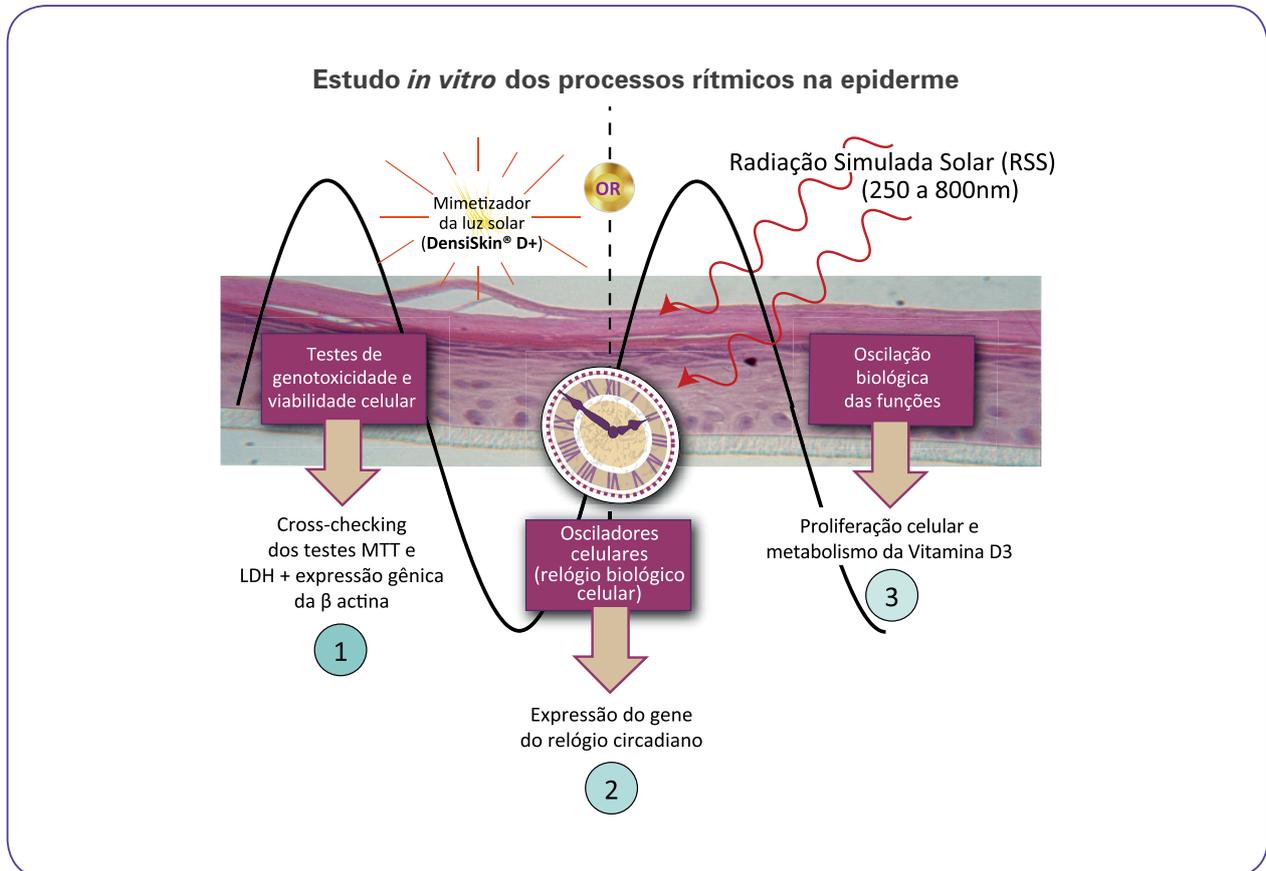


Resultado: A luz solar mimética GAEI pode modificar, na ausência de qualquer luz solar, a expressão de ambos os genes. A expressão cinética é similar à cinética do RSS induzida.

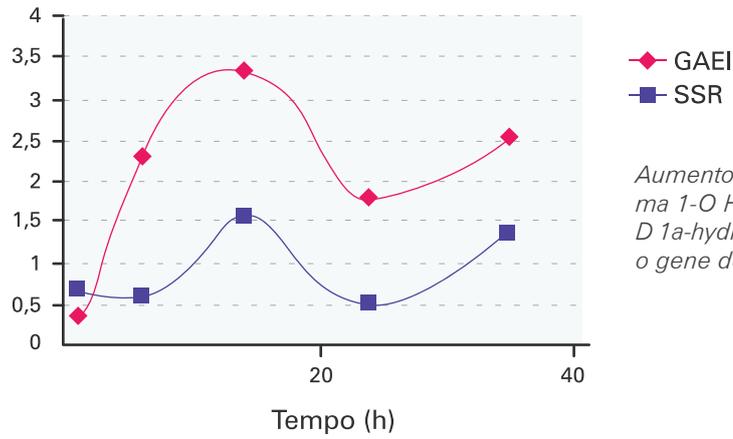
6. Variações das funções biológicas

Metabolismo da Vitamina D

Seguida da exposição da RSS ou aplicação do GAEI “luz solar mimética”, a expressão dos genes codificados na enzima 25 hidroxivitamina D 1 alfa hidroxilase tende a tornar-se rítmica e seguindo a cinética dos genes *per-1* e *Clock*.

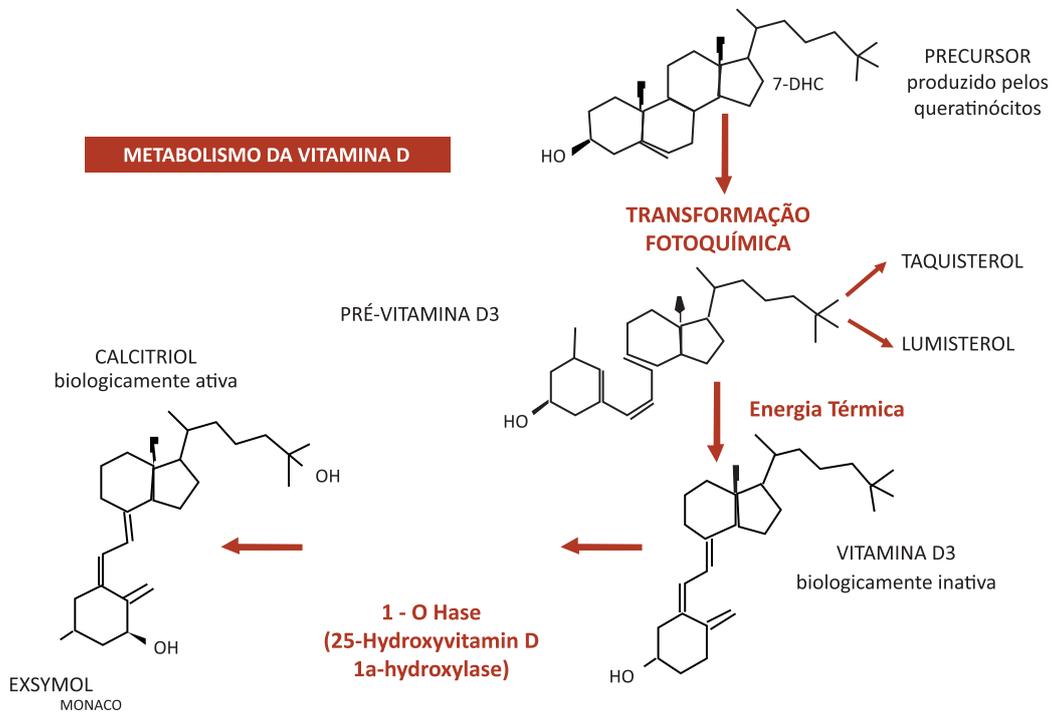


Unidade relativa



Aumento da expressão da enzima 1-O Hase (25-Hydroxyvitamin D 1a-hydroxylase) de acordo com o gene do ciclo circadiano.

METABOLISMO DA VITAMINA D



3. POLISSACARÍDEOS DE PHYTO-PLANCTON

Durante a fase de crescimento a microalga vermelha *Porphyridium cruentum* sintetiza uma grande quantidade de polissacarídeos e cria uma **camada bioprotetora** na membrana celular. Parte desses polissacarídeos se dissolvem na água do mar e aumentam a viscosidade local. O resultado é uma espécie de mecanismo natural de autoproteção!

O *Porphyridium cruentum* não é cultivado no mar, mas sim em água thermal com uma composição mineral única.

O *Porphyridium cruentum* é uma microalga (phyto-plancton) muito rica em 7 polissacarídeos de alto peso molecular (10^6 a 10^7 Daltons) e polímeros sulfatados, similares à Glicosaminoglicanas Humanas (GAGs) formando um **“Complexo Multiaçúcares”**. Possui também um alto teor de sais minerais e oligoelementos.

PRINCIPAIS POLISSACARÍDEOS COMPLEXO “MULTIAÇÚCARES”

Hexoses(galactose/glucose):.....	36%
Pentoses(xilose):	30%
ÁcidosUrônicos:.....	8%
Sulfato:.....	9%
Aminoácidos:.....	1.8%



Os polissacarídeos possuem uma excelente ação hidratante, cicatrizante e formadora de filme bastante conhecida e documentada.

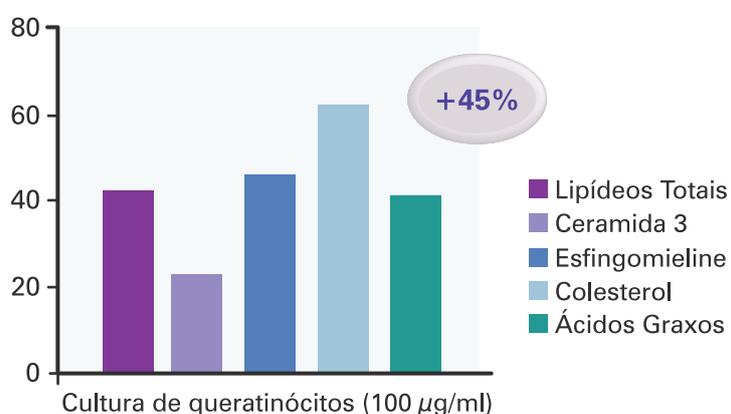
Estudos de hidrólise ácida parcial dos polissacarídeos extracelulares obtidos da *Porphyridium cruentum* identificaram 3 dissacarídeos e 2 ácidos urônicos: 3-O (*alpha-D-glucopyranosyluronic acid*)-L-galactose, 3-O-(2-O-methyl-*alpha-Dglucopyranosyluronic acid*)-D-galactose, 3-O-(2-O-methyl-*alpha-D-glucopyranosyluronic acid*)-D-glucose. O Poliânion de alto peso molecular contém D- e L-galactose, xylose, Dglucose, D-Ácido Glucurônico e 2-O-methyl-glucuronic acid e 2-O-methyl-D-glucuronic acid e sulfatos em proporções molares (relativa a D-glucose) de 2.12:2.42:1.00:1.22:2.61.

AÇÃO "DERMOSUAVIZANTE" SOBRE O MICRORRELEVO CUTÂNEO

Devido ao alto teor de polissacarídeos de alto peso molecular (PM maior que o do Ácido Hialurônico) e a sua composição única de sais minerais e oligoelementos, o extrato do "phyto-plancton" *Porphyridium cruentum* possui excelentes propriedades hidratantes, suavizantes e restauradoras.

Os polissacarídeos extraídos do *Porphyridium cruentum* possuem um comportamento pseudo-plástico. Estas propriedades toxitrópicas são independentes das variações de pH, temperatura e concentração de sal.

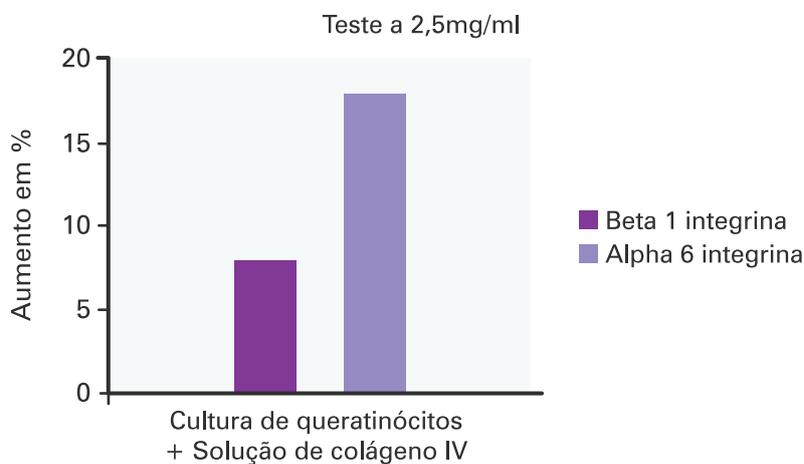
O Extrato de *Porphyridium cruentum* aumenta a síntese de lipídeos epidérmicos, consequentemente, melhora a função de barreira da pele, a hidratação cutânea e a elasticidade do tecido.



Aumento da síntese lipídica da epiderme.

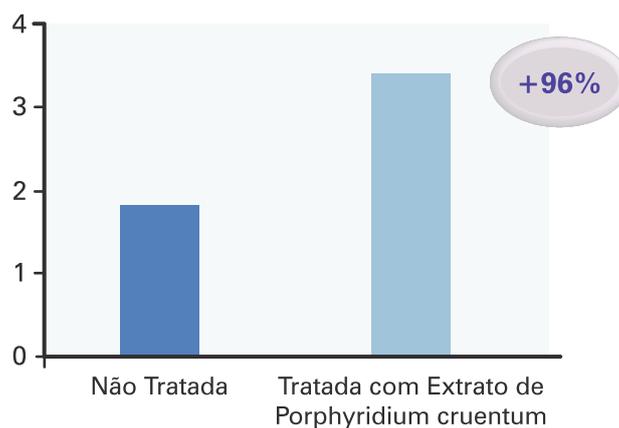
AÇÃO SOBRE A JUNÇÃO DERMOEPIDÉRMICA

O extrato de *Porphyridium cruentum* aumenta a adesão sobre o queratinócito basal e sobre o colágeno IV.



O Extrato de Porphyridium cruentum aumenta o número de estruturas-âncoras da membrana basal.

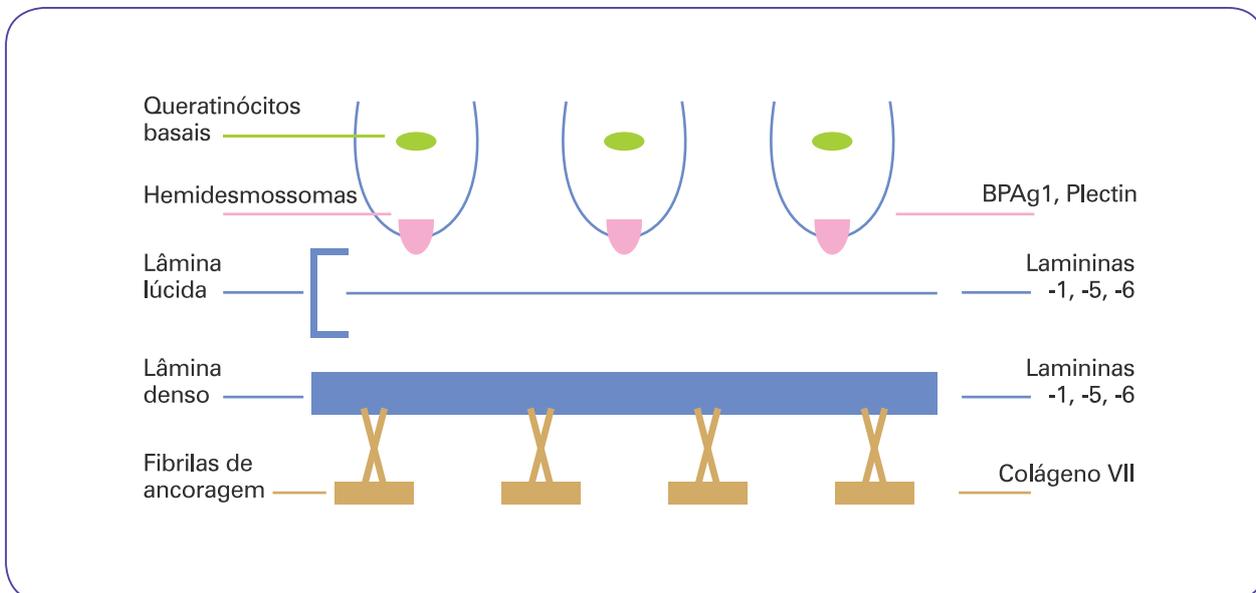
O Extrato de *Porphyridium cruentum* aumenta o número de estruturas-âncoras da membrana basal.



Número de Hemidesmosomas por mm da DEJ (Dermo-epidermal Junction)

JUNÇÃO DERMOEPIDÉRMICA DEJ (DERMO-EPIDERMAL JUNCTION)

A DEJ separa a epiderme da derme. É composta por uma membrana basal constituída particularmente de colágeno IV. Queratinócitos basais estão ligados por hemidesmossomas constituídos particularmente de integrina.



DEJ é criada por queratinócitos basais. A junção dermoepidérmica é a arquitetura núcleo da pele e representa uma espécie de "reservatório de informações" (Verrando). Além da função de aderência da epiderme a derme, a função da DEJ é fundamental para suporte estrutural, regularização da permeabilidade e diferenciação epidérmica.

Estudos mais recentes concluíram que alteração nos componentes da DEJ está relacionada com o avanço da idade, e comprovaram que há um decréscimo em subunidades da integrina beta-1 e que a adesão da NHK diminui após os 30 anos. Como o sistema estrutural epidérmico se torna menos efetivo com a idade, ocorre o aparecimento de sinais visíveis de envelhecimento cutâneo (rugas e flacidez) resultando em uma epiderme de baixa qualidade.

Os polissacarídeos de Phyto-Plancton *Porphyridium cruentum* trazem benefícios fundamentais no sentido de manter a atividade biológica o mais próxima do natural possível.

4. OLIGOSSACARÍDEOS DE FRUCTOSE

Os Oligossacarídeos [b - (2,6) polímero de fructose contendo cadeia - 2,1] são obtidos da Cevada, Trigo e Plantas com Bulbo (Lírio e Dália).

Os Oligossacarídeos de Fructose possuem excelente capacidade de absorção hídrica e apresentam uma ação suavizante e “dermocalmante” sobre a pele sensível, fragilizada e/ou reativa, pois os oligossacarídeos ajudam controlar a irritação e atenuar a inflamação.

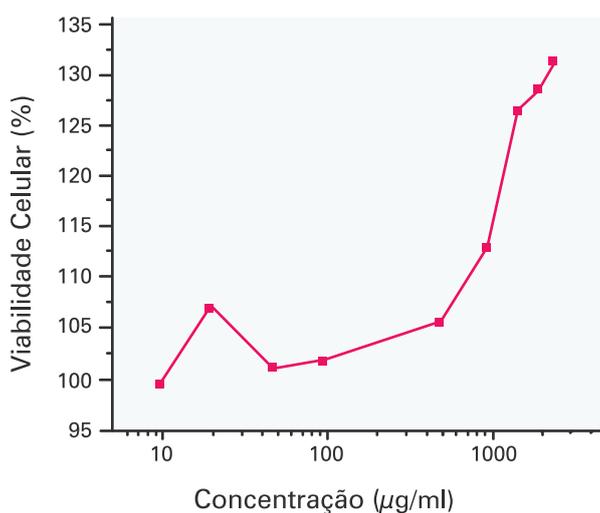
Os Oligossacarídeos de Fructose promovem uma indução do fenômeno da redução do ponto de congelamento através de uma absorção de moléculas de água muito maior que o seu peso molecular - “Ação Bioprotetora” contra o frio.

Principais propriedades dos oligossacarídeos de fructose:

- Ação hidratante e umectante;
- Ação sobre a proliferação celular;
- Propriedade formadora de filme bioprotetor;
- Ação suavizante sobre peles reativas e sensíveis.

Origem Biotecnológica: O processo de obtenção é original e inovador. O material de partida é a sucrose que, por meio de reações enzimáticas e processos de purificação e isolamento origina os oligossacarídeos de fructose.

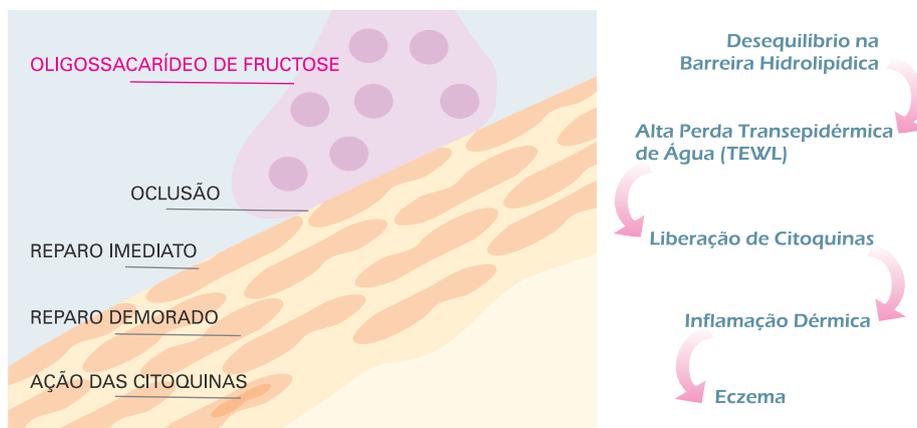
DIFERENCIAÇÃO DOS QUERATINÓCITOS



*Queratinócitos humanos Haca T Cell/ Ensaio MTT.
Os Oligossacarídeos de Fructose promovem a diferenciação das células queratinócitas.*

MECANISMO DE HIDRATAÇÃO

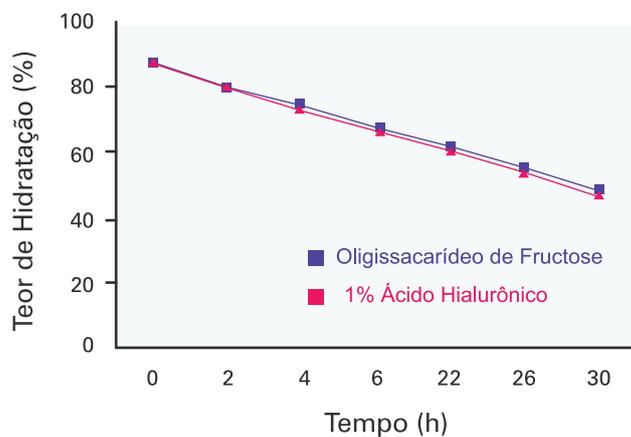
AÇÃO DERMOSUAVIZANTE



Os oligossacarídeos de fructose ajudam a restaurar o equilíbrio da camada bioprotetora da pele, atenuando o ressecamento, a desidratação e as irritações cutâneas.

AÇÃO HIDRORRETENTORA

A ação hidratante é medida por meio do método de alteração de peso.



Os Oligossacarídeos de Fructose possuem uma ação hidrorretentora similar ao ácido hialurônico.

Definição

Complexo biológico composto por “moléculas inovadoras”:

- Polipeptídeos de Colágeno Marinho / Silanetriol em Alta Concentração;
- Peptídeo Biomimético derivado do Ácido Glutâmico;
- Polissacarídeos de Phyto-Plancton (*Porphyridium cruentum*);
- Oligossacarídeo de Fructose.

Incompatibilidades

O **DensiSkin® D+** não deve ser exposto a temperaturas abaixo de 5°C.

Toxicidade

O **DensiSkin® D+** não é tóxico. O **DensiSkin® D+** não é irritante. O **DensiSkin® D+** apresenta perfeita tolerância cutânea.

Indicações de Uso

- Formulações Dermocosméticas e Dermofarmacêuticas;
- Formulações Antiaging cutâneo (pele madura);
- Formulações para “Tratamento de choque” (Ampola e Sérum);
- Formulações tensoras para área dos olhos.

Condições de Uso

Princípio ativo destinado à fabricação industrial de produtos cosméticos, tais como, emulsões, cremes, loções, géis e sérum. A estabilidade do **DensiSkin® D+** e sua atividade, estão relacionadas ao seu pH, que deve ser respeitado. Produtos acabados formulados com **DensiSkin® D+** devem ter um pH compreendido entre 3,5 e 7,0.

Recomenda-se incorporar **DensiSkin® D+** no final do processo de fabricação, a uma temperatura inferior a 40°C.

Dosagem Recomendada: 1.0 a 10.0%.

Conclusão

DensiSkin® D+ é um ativo inovador que reativa o metabolismo celular e estimula a síntese de biomoléculas e elementos âncora da junção dermo epidérmica, responsáveis pelo aumento da densidade epidérmica. Concilia o estilo de vida moderno, atuando na sincronização dos genes que podem estar alterados por fatores ambientais e o envelhecimento intrínseco que levam à uma diminuição da atividade metabólica como um todo.

Especificações Farmacotécnicas

INCI Name	<i>Hydrolyzed Marine Collagen (and) Silanetriol (and) Glutamylamidoethyl Imidazole (and) Fructose Oligossacharides (and) Porphyridium Cruentum Extract.</i>
C.A.S. Number	92113-31-0 / 2445-53-6 / 162983-81-2 / 9013-95-0 / 22375-77-7.
APARÊNCIA	Líquido Opalescente.
COR	Amarelada
pH 100%	4.7 - 6.0
DENSIDADE DE LÍQUIDOS	1.005 - 1.055
ÍNDICE DE REFRAÇÃO	1.340 -1.375

Microbiologia

CONTAGEM TOTAL BACTÉRIA	< 100 UFC/gr
FUNGOS E LEVEDURAS	< 10 UFC/gr

Referências Bibliográficas

- Babizhayev, M.A., Semiletov, Y., Lul'kin, A., Sakina, N.L., Savel'yeva, E.L., Deyev, A.I., Alimbarova, L.I., Barinskii, I., Nicolaÿ, J-F., Paillet, C., Langrand, G., Seguin, F., Cellular signalling and free-radical modulating activities of the novel peptidomimetic L-glutamylhistamine *Biochemistry (Moscow)* 64 (1999) 510-522.
- Bikle, D.D., Chang, S., Crumrine, D., Elalieh, H., Man, M.-Q., Choi, E.H., Dardenne, O., Xie, Z., St Arnaud, R., Feingold, K., Elias, P.M. 25 hydroxyvitamin D 1 α -hydroxylase is required for optimal epidermal differentiation and permeability barrier homeostasis *J. of Investigative Dermatol.* 122 (2004) 984-992.
- Bjarnason, G.A., Jordan, R. Rhythms in human gastrointestinal mucosa and skin » *Chronobiology Int.* 19 (2002) 129-140.
- Campbell, S.S., Murphy, P.J. Extra ocular phototransduction in humans *Science* 279 (1998) 396-399.
- Couto, Joao Paulo Alves. Nicolau, Renata Amadei. Estudo do Envelhecimento da Derme e Epiderme. Unesc/ Univap. 2012.
- Gonçalves, AP Envelhecimento Cutâneo Cronológico. *An Bras Dermatol*, 1991.
- Kawara, S., Midlarski, R., Mamelak, A.J., Freed, I., Wang, B., Watanabe, H., Shivji, G., Tavadia, S.K., Suzuki, H., Bjarnason, G.A., Jordan, R.C.K., Sauder, D.N. Low-dose ultraviolet B rays alter the mRNA expression of the circadian clock genes in cultured human keratinocytes *J. of Investigative Dermatol.* 119 (2002) 1220-1223.
- Le Fur, I., Reinberg, A., Lopez, S., Morizot, F., Mechkouri, M., Tschachler, E. Facial skin circadian rhythms of healthy women investigated using non-invasive methods *Proceedings of the 22nd IFSCC congress (2002)* P104.
- Maia, M. MAeda, S. Marçon C. Correlação entre fotoproteção e concentração de 25 hidroxivitamina D e paratormonio. *An Bras Dermatol*, 2007.
- Molina, Ana Lúcia. Londono, Angela. Vitamina D y piel. *Rev Asoc Colom Dermatol*, 2012.
- Nicolaÿ, J-F., Courbebaisse, Y., Meloni M. Monitoring of the cellular redox status for the screening of protective agents against cutaneous oxidative stress onset. Concept of "redox signalling". *Proceed. 22nd IFSCC congress (2002)* P29.
- Rajaratnam, S.M.W., Arendt, J. Health in a 24 hours society *Lancet* 358 (2001) 999-1005.
- Santos, Mirelli. O Papel das Vitaminas Antioxidantes na Prevenção do Envelhecimento Cutâneo. UFRGS, 2013.
- Sen, C.K., Packer, L. Antioxidant and redox regulation of gene transcription *FASEB J.* 0 (1996) 709-720.

Suzuki, Y.J., Forman, H.J., Sevanian, A. Oxidants as stimulators of signal transduction Free Radic. Biol. Med. 22 (1997) 269-285.

Yosipovitch, G., Xiong, C.L., Haus, E., Saket-Lunden, L., Ashkenazi, I., Maibach, H.I. Time-dependent variations of the skin barrier function in humans : transepidermal water loss, stratum corneum hydration, skin surface pH, and skin temperature J. of Investigative Dermatol. 110 (1998) 20-23.

Zanello, S.B., Jackson, D.M., Holick, M.F. Expression of the circadian clock genes clock and period1 in human skin J. of Investigative Dermatol. 115 (2000) 757-760.



BIOTEC DERMOCOSMÉTICOS LTDA.

Rua Gomes de Carvalho, 1069 - 5º andar
CEP 04547-004 - Vila Olímpia - São Paulo - SP
Tel: 55 (11) 3047 2447 / Fax: 55 (11) 3047 2455
info@biotecdermo.com.br

0800 770 6160

www.biotecdermo.com.br