

WONDERLIGHT™

(Caprylic/Capric Triglyceride (and) Humulus lupulus (Hops) Strobile)

- **COMBATE A DENDRITOGÊNESE**
- **EVITA O ESPALHAMENTO E APROFUNDAMENTO DE MELANINA**
- **PREVINE A FORMAÇÃO DE HIPERCROMIAS PÓS-INFLAMATÓRIAS**
- **DESPIGMENTANTE INDICADO NO TRATAMENTO DE SARDAS E MANCHAS SENIS**

A uniformidade da pigmentação da pele é uma preocupação estética amplamente compartilhada pela população de países asiáticos, africanos e ocidentais.

Independentemente do tipo de pele, as variações na pigmentação constituem um grande problema, pois essa não-homogeneidade da pele com áreas de pigmentação desigual, sob a forma de manchas localizadas (lentigos e efélides) ou extensões (melasma, hiperpigmentação pós-inflamatória e fototoxicidade) geram grande insatisfação, independentemente do contexto cultural.

Em geral, as desordens de pigmentação se acentuam com o envelhecimento, exposição à luz do sol e outros tipos de estresse.

Os transtornos da pigmentação não patológica podem ser classificados da seguinte forma:

- "Marcas de nascença" : máculas congênitas ou desenvolvidas na infância e podem ser grandes, até 30 cm de diâmetro;
- Nevo de Ota e Nevo de Ito : caracterizadas pela coloração marrom escura, marrom cinzenta ou até mesmo preto azulado, onde as biópsias mostram melanócitos intradérmicos carregados de melanossomas;
- Efélides ou sardas: desenvolvem-se durante a infância, acentuadas pelo sol e, presentes na forma de pequenas manchas cujo diâmetro é frequentemente menor que 3 mm;
- Lentigos ou manchas senis: seu aparecimento ocorre na idade madura e aumentam em número e área com o fotoenvelhecimento. A histologia mostra uma epiderme com muito mais melanossomas e a presença de dendrócitos dérmicos ricos em melanossomas;
- Melasma : extensa mácula frequentemente afetando parte do rosto, emergente durante a idade adulta e frequentemente associada a distúrbios hormonais nas mulheres (embora a verdadeira causa permanece obscura até hoje) . Melasma é uma hipermelanose adquirida em áreas expostas à radiação UV e acomete principalmente a face;
- Hiperpigmentação pós-inflamatória: aparece após um trauma cutâneo como por exemplo: irritação repetida relacionada a coceiras, depilação, barbear ou lesões de acne . Os pontos aparecem em qualquer idade e são mais freqüentes em peles de pessoas africanas e asiáticas.

Todos os distúrbios de pigmentação, independentemente de suas naturezas e origens, estão relacionados com o acúmulo anormal de pigmentos de melanina na epiderme ou derme.

No que diz respeito ao âmbito da intervenção de cosméticos, marcas de nascença e marcas dérmicas de melanina como as do Nevo de Ota são excluídas, restando assim o tratamento de hiperpigmentações acentuadas pela idade e estresse como: efélides, lentigos, melasmas, hiperpigmentações pós-inflamatórias relacionadas ao estresse mecânico (arranhões, barbear, depilação) ou estresse irritante (acne).

ATIVIDADE MELANOCÍTICA E COMUNICAÇÃO EPIDÉRMICA

O papel dos melanócitos é proteger o núcleo (DNA) e os queratinócitos da exposição à radiação solar, sendo assim queratinócitos são capazes de agir diretamente nos melanócitos a fim de produzir melanina.

Quando a radiação UVA/B penetra na epiderme, em sua trajetória, ela primeiro encontra queratinócitos, os quais são ativados, através de estresse oxidativo, desencadeando uma cascata de eventos.

Sob a ação do estresse, os queratinócitos reagem e sinalizam a sua mudança de estado para células vizinhas por citocinas secretoras como a endotelina - 1, IL - 1, IL-6 e GM-CSF.

As citocinas ativadas permitem que o tecido responda ativando a síntese de melanina, promovendo a proliferação de células (neo melanócitos), diferenciação (espessamento da derme) e vasoconstrição.

Na pele, cada um dos melanócitos recebe os sinais a partir de 40 queratinócitos. Assim, o sinal da citocina é "amplificado" e interpretado como um sinal para estimular produção de melanina através da ativação da melanogênese e estímulo de proliferação.

Portanto, os queratinócitos dão "instruções" para que o melanócito ofereça, em resposta, o reforço da proteção dos queratinócitos por melanina no "limite máximo" para proteger os núcleos dos queratinócitos. Os melanócitos localizados na lâmina basal existem para "servir queratinócitos".

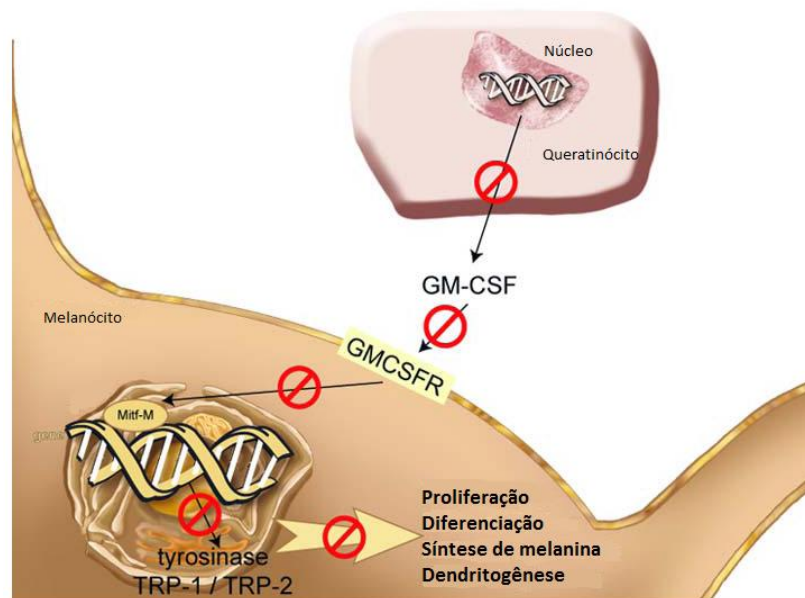
A mensagem para aumentar a produção de melanina é emitida sob a forma de citocinas mensageiras, em especial a GM-CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor). Essa citocina é secretada em resposta a radiação UVA, UVB e resposta mecânica a estímulos inflamatórios, contribuindo assim para a formação de lentigos e efélides (por aumento de radiação UV), hiperpigmentações pós-inflamatórias (acne, fricção) e melasmas (acentuados pela radiação UV).

Com base neste conceito surgiu WONDERLIGHT™, um derivado do *Humulus lupulus* (lúpulo) capaz de bloquear:

- Dendritogênese;
- Proliferação e diferenciação de melanócitos;
- Síntese de melanina.

WONDERLIGHT™ combate a dendritogênese responsável pelo espalhamento e aprofundamento da melanina, através do bloqueio da liberação de GM-CSF.

Essa citocina inflamatória produzida pelos queratinócitos aumenta a proliferação e comprimento dos dendritos dos melanócitos. WONDERLIGHT™ atua inibindo essa comunicação queratinócito melanócito.



**Inibição da Melanogênese por WONDERLIGHT™ - VIA GM-CSF
Comunicação queratinócito melanócito**

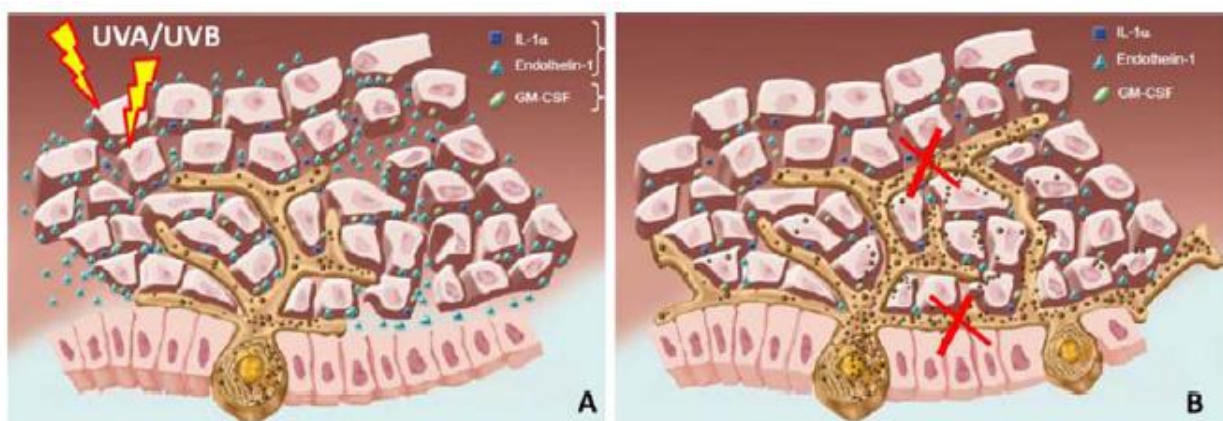
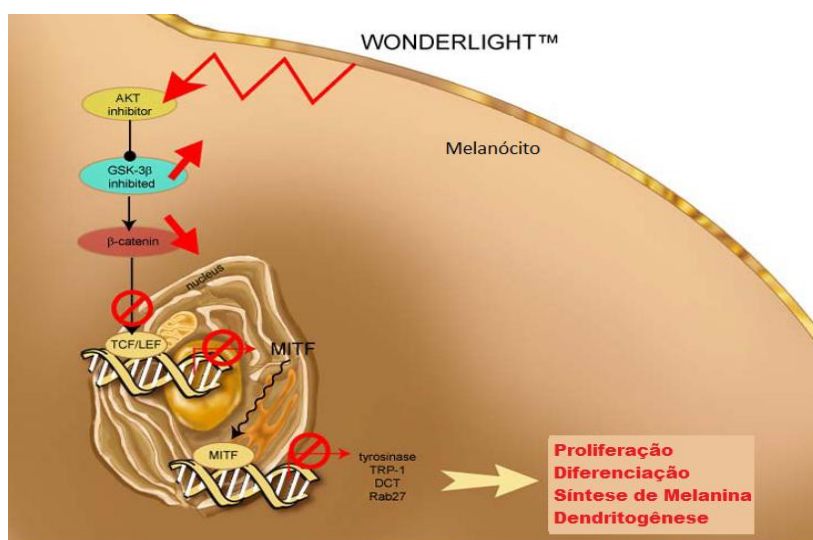


Ilustração da ação de WONDERLIGHT™ – bloqueio da dendritogênese e aprofundamento da mancha

WONDERLIGHT™ atua também diretamente no melanócito promovendo um bloqueio da transcrição gênica envolvida na melanogênese.

WONDERLIGHT™ promove um microarranjo de DNA através da afinidade bloqueadora por uma família específica de proteína quinase (serian/treonina – Akt) envolvida no caminho metabólico de cateninas e MITF (fator de transcrição da melanogênese).



Inibição da Melanogênese por WONDERLIGHT™ - VIA CATENINAS Ação direta no melanócito

EFICÁCIA:

1-INIBIÇÃO DA SECREÇÃO DA CITOCINA GM-CSF POR QUERATINÓCITOS

1.1.Método enzimático:

Queratinócitos humanos foram pré-tratados por 24h na presença ou ausência de WONDERLIGHT™ e submetidos à estresse químico com PMA (=0.2 ng/mL phorbol myristate acetate) por 24h ou estresse por radiação UVB (100mJ/cm²)

Queratinócitos	Estresse Químico		Estresse UVB	
	0.15%	0.50%	0.15%	0.50%
WONDERLIGHT™	0.15%	0.50%	0.15%	0.50%
Inibição	-45.3%*	-48.0%*	-27.6%*	-21.3%*

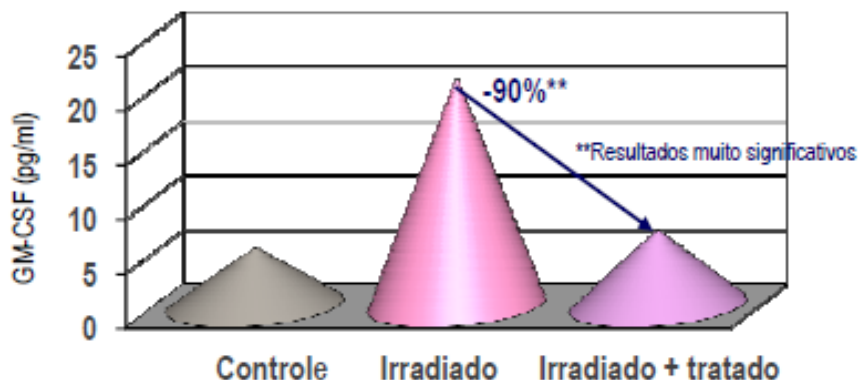
WONDERLIGHT™ diminuiu significativamente a secreção de GM-CSF pelos queratinócitos com uma redução de 48% para o stress oxidativo e inflamatório induzido pelo PMA e 21% pelo estresse induzido com a radiação UVB.

1.2.Método Elisa

Estudo realizado em explantes de pele fototipo III.

Foram feitas 4 aplicações de WONDERLIGHT™ a 3%.

A secreção de GM-CSF foi medida após 24hs da irradiação UVAB.



WONDERLIGHT™ inibiu em 90% a produção de GM-CSF na pele humana exposta à radiação UVAB.

2-INIBIÇÃO DA ATIVAÇÃO DE MELANÓCITOS APÓS ESTRESSE POR IRRADIAÇÃO UVAB

Quantificação microscópica de melanócitos ativos pós-irradiação UVAB e com aplicação de 3% de WONDERLIGHT™.

	Controle	UVBA	UVBA + WONDERLIGHT™
Melanócitos ativos em 24h	5.6 ± 2.9	10.5 ± 6.9	5.0 ± 3.4
Melanócitos ativos em 48h	4.9 ± 3.3	10.9 ± 7.6	3.8 ± 3.8

Como esperado, a irradiação da pele induziu a estimulação do número de melanócitos ativos com um aumento de aproximadamente 2 vezes na população com a estimulação mantida durante 48h: a partir de uma média de 5,6 a 10,5 melanócitos ativos.

Quando as amostras de pele foram tratadas com o WONDERLIGHT™, os melanócitos não foram estimulados pela radiação UVAB (diferença muito significativa) e manteve-se o seu número estável e semelhante às condições basais (5 vs 5,6, às 24h e 3,8 vs 4,9 em 48h).



Controle



UV

UV +
WONDERLIGHT™

WONDERLIGHT™ bloqueia a ativação dos melanócitos e inibe a produção de GM-CSF

3 - AÇÃO DIRETA SOBRE A PRODUÇÃO DE MELANINA PELOS MELANÓCITOS

Realizado por método de espectrofotometria, $\lambda=570$ nm (sem estresse UV), o controle utilizado foi o ácido kójico a 0,03%.

Em melanócitos	WONDERLIGHT™		Ácido Kójico
Concentração	0.15%	0.50%	0.03%
Inibição	-45.6%*	-84.6%*	-66%*

Os dados mostram um efeito direto de WONDERLIGHT™ na produção da melanina que não é mediada pelos queratinócitos. Assim, o efeito de controle sobre “instrução” de queratinócitos é acompanhada por uma ação inibitória direta sobre a síntese de melanina pelos melanócitos: um duplo controle é assim obtido e é capaz de controlar fortemente a melanogênese sob condições de estresse.

4 – BIOLOGIA MOLECULAR DO GENE

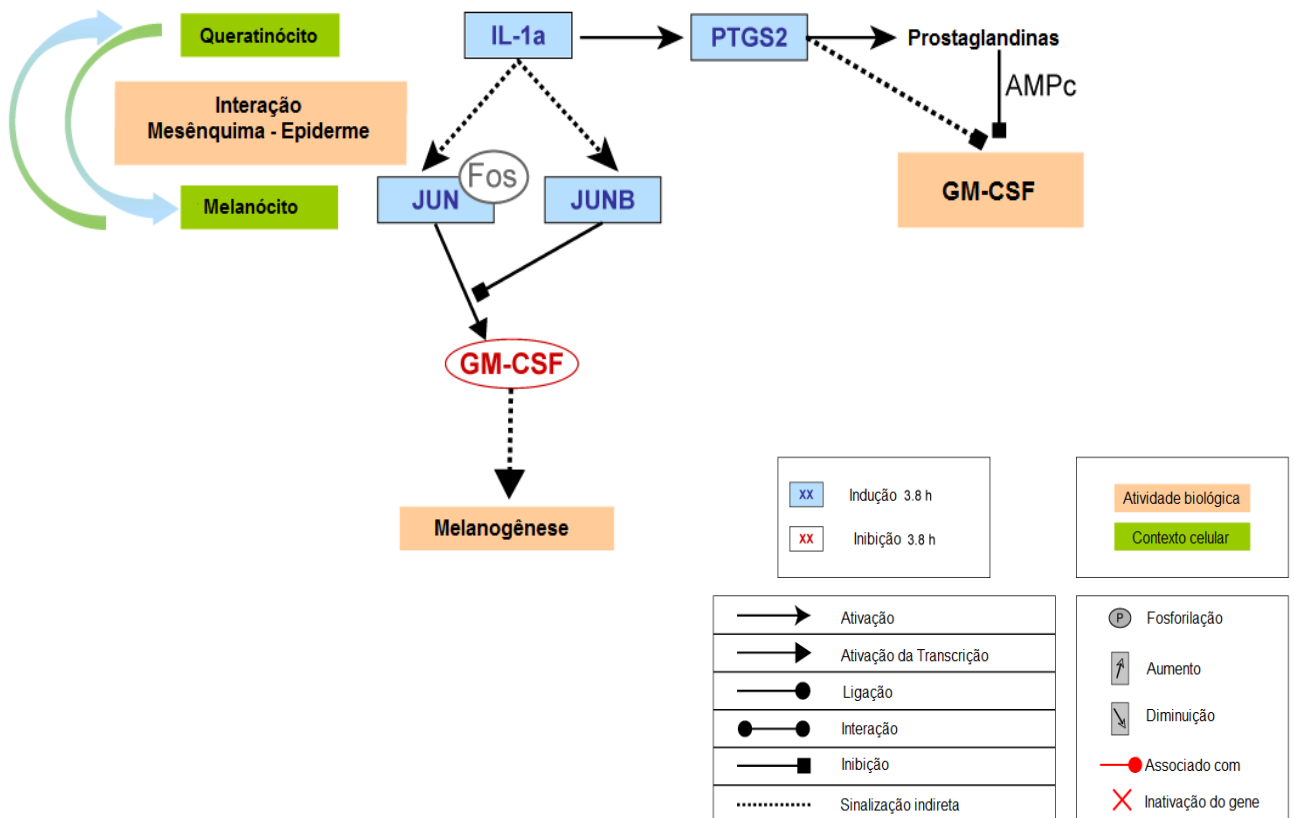
O perfil de expressão gênica foi determinado pelo conjunto de DNA em reconstrução de epiderme pigmentada submetida ou não a radiação UVB.

O estudo caracteriza-se um por um mecanismo que envolve genes JUN / JUNB (indução de fatores 4,9 e 3,7 vezes), genes que, em queratinócitos, codificam fatores de transcrição (complexo AP1) que regula a síntese de fatores de crescimento como o KGF e GM-CSF.

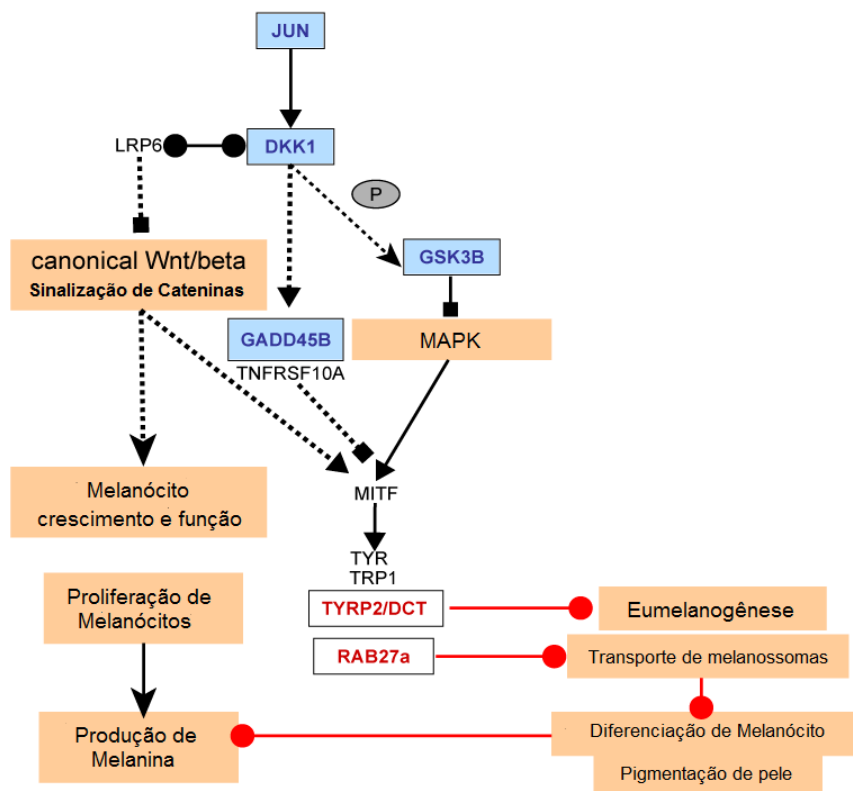
A abundância relativa de JUN e JUNB controla a síntese dos elementos por uma ação antagonista: JUNB impede JUN (dímero inativo) de ativar o promotor que conduz a síntese de GM-CSF.

Além disso, um aumento nas prostaglandinas PTGS2 que suprimem a secreção de GM-CSF foi observada (Cox-2 aumento de 100 vezes de IL-1 através de α).

Caminhos Metabólicos	Genes/Proteínas	Função
Via queratinócitos		
Síntese de GM-CSF	JUN/JUNB Proteínas FOS Proteína AP1 Ativador proteína-1	Transcrição de fatores x 4.9 e x 3.7 JUN ligação e formação AP1 Regulação da síntese de GM-CSF
Diretamente nos melanócitos		
Tirosinase, síntese de TRP1 e TRP2	TRP2 Tirosinase-relacionada proteína-2 RAB27 Proteína MITF - Fator de transcrição associada a microftalmia	Síntese do fator de Eu-melanina x 0.5 Fator de transporte de melassomas x 0.64 Tirosinase, síntese de TRP1 e TRP2

Mecanismo de ação de WONDERLIGHT™ - Queratinócitos


Mecanismo de ação de WONDERLIGHT™- Melanócitos



Curiosamente, verificou-se que determinados genes foram reprimidos, particularmente TRP2 (síntese de eu-melaninas, 0.5 vezes) e RAB27 (transporte de melanossomas, 0.64 vezes).

Os genes TRP1 e TRP2 são normalmente induzidos por MITF para gerar síntese de tirosinase: a repressão dos genes indica, portanto, uma ação direta de WONDERLIGHT™ nos melanócitos.

5- ESTUDOS *IN VIVO*:

5.1. Tratamento de sardas & lentigos – Método SPINCONTROL

Protocolo: 25 voluntárias asiáticas de fototipo III ou IV, idade média: 34.1 anos aplicaram um creme contendo 3% de WONDERLIGHT™, duas vezes ao dia por 56 dias no rosto exceto na testa (área controle). Medição do tamanho de mancha e análise pelo sistema L*a*b*.

T0

Fotos
Análise L*a*b*
Área/perímetro das manchas

T56

Fotos
Análise L*a*b*
Área/perímetro das manchas

L* (luminosidade)	Área normal	Sardas & Lentigos
Variação média T56-T0	+2.4%, p<0.05/T0	+3.3%, p<0.01/T0
	Para 72% de voluntárias com melhora, +3.2% até +12%	Para 68% de voluntárias com melhora, +6.1% até +16%

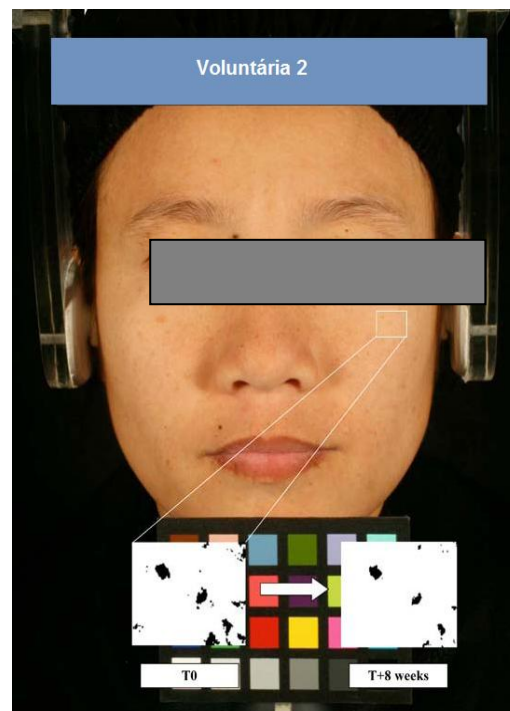
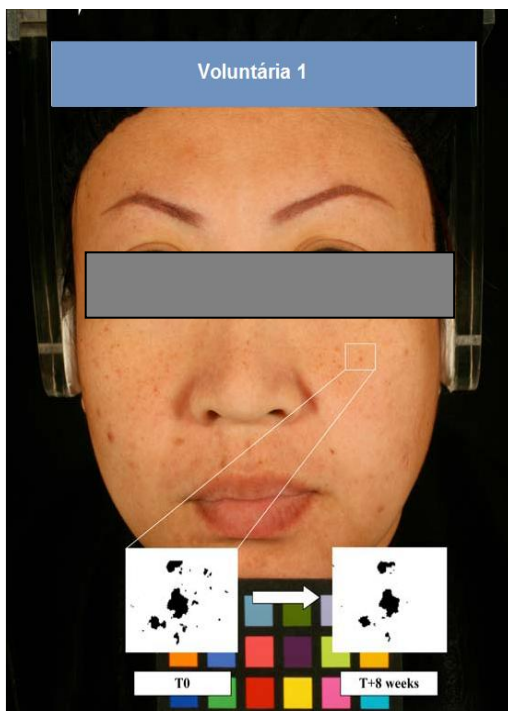
ITA°	Área normal	Sardas & lentigos
Variação média T56-T0	+2.9%, p<0.05/T0	+5.6%, p<0.01/T0
	Para 68% de voluntárias com melhora, +4% até +14%	Para 68% de voluntárias com melhora, +10.4% até +55%

Enquanto a área não tratada não se alterou significativamente em termos de luminosidade L * ou ângulo ITA °, houve uma melhoria significativa em ambos os critérios de 68 a 72% dos voluntários após 8 semanas de aplicação de WONDERLIGHT™.

WONDERLIGHT™ reduz efetivamente a intensidade da pigmentação de sardas e lentigos.

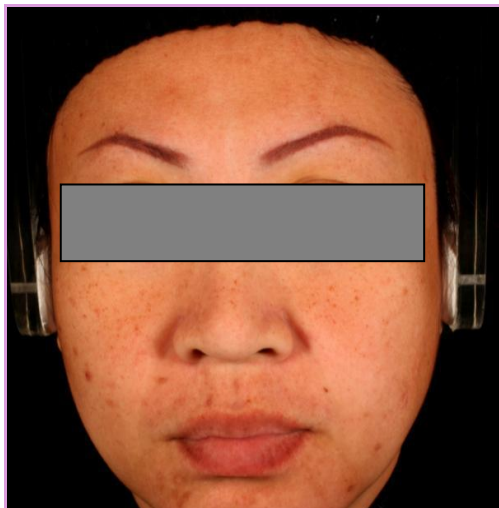
5.2. Análise do tamanho da mancha

Avaliação após 56 dias utilizando-se um creme contendo 3% de WONDERLIGHT™



Redução da superfície da mancha: -12.6%
Redução do perímetro da mancha: -7.1%

WONDERLIGHT™ reduz visivelmente o tamanho da mancha após 56 dias.



Antes



Após 2 meses

5.3. Melasma – DERMSCAN

Protocolo:

28 voluntárias asiáticas do fototipo III, idade média: 45 anos aplicaram um creme contendo 3% WONDERLIGHT™ duas vezes ao dia durante 56 dias no rosto, exceto no queixo (área controle).

O index de melanina foi medido com Mexameter®.

T0

T56 dias

Fotos
Mexameter®

Fotos
Mexameter®

Index de melanina	Área normal	Área hiperpigmentada
Variação média T56-T0	-6.5%, p<0.01/T0	-7.0%, p<0.01/T0
	Para 71% das voluntárias com melhora, -7.4% até -25%	Para 75% das voluntárias com melhora, -8.6% até -19.8%



Com WONDERLIGHT™ é possível atenuar a intensidade do melasma.

APLICAÇÕES:

Cremes, loções e fluídos com ação clareadora.

Tratamento de sardas, manchas senis.

Prevenção da hiperpigmentação pós-inflamatória (pós-laser, pós-peeling, acne, etc.).

Prevenção da recidiva da mancha.

CONCENTRAÇÃO USUAL: 3%

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

- Adicionar na emulsão a 75 ° C extemporaneamente.
- Calor: 80 ° C por 2h no máximo.
- Insensível à luz.
- Solubilidade: lipossolúvel
- Estabilidade: Evite pH básico (produto torna-se mais amarelo).
- Estabilidade no creme: 50 ° C no máximo de 1 mês.

REFERÊNCIA:

Literatura SEDERMA