

Estudio Epigenético

Thalàxia anti-pollution

Vs.1

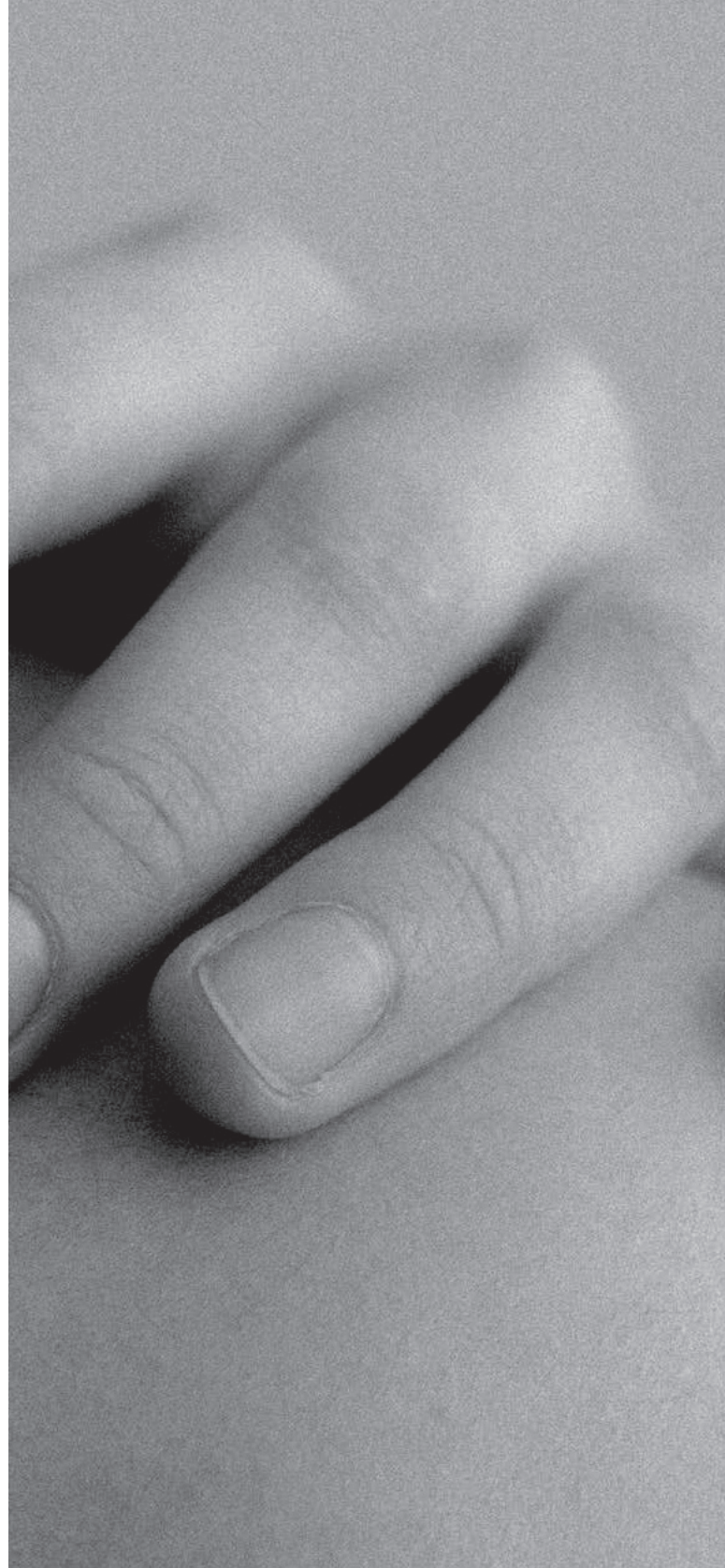
Abstract

Estudio de cosmetogenómica aplicado a la línea anti-polución Thalàxia. Este vademécum da nociones básicas de epigenética centradas en la modulación de genes implicados en procesos o mecanismos de acción de las células de la piel y su aplicación.

D. Jose Vicente García

Lic. Químicas y Técnico Superior en Salud Ambiental-

Valencia, España a 23 de julio de 2020



Índice



Definiciones e introducción	03
Papel de la cosmetogenómica frente a la polución y estilo de vida	05
Papel de la cosmetogenómica frente al envejecimiento	06
Modo general de actuación epigenética de Thalàxia anti-pollution	08
Resumen de activos epigenéticos de Thalàxia. Monografías	10
Acción epigenética del agua de mar	12
Protección de los daños invisibles: Complejo epigenético de glicinato de zinc	14
Integridad genética y belleza: Péptido epigenético	16
La flor del sol (SF)	18
Complejo epigenético marino (AA)	27
Ácido maslínico liposomado (MA)	32
Acethyl Dipeptide-3 Aminohexanoate (AD-3A)	37
Árbol de Seda Persa y hierpa de San Pablo (Darutoside)	42
Neuropéptido: complejo epigenético Vainillin	43
Células madre de Yerba Negra	46
Referencias bibliográficas	47

Definiciones e introducción

La epigenética es la ciencia que estudia los mecanismos y conjunto de elementos funcionales que regulan la actividad y la expresión de los genes de una célula sin alterar su secuencia de ADN. Muchas modificaciones epigenéticas pueden ser retardadas e incluso revertidas por reprogramación epigenética, como es el caso del envejecimiento celular. Entre los factores que marcan el envejecimiento están: 30% el genético, 50% el estilo de vida y 20% el estrés. Los dos últimos forman los factores epigenéticos, es decir, el 70% de la causa de envejecimiento se puede abordar con cosmética epigenética.

Denominamos cosmetogenómica a la ciencia que estudia estas interacciones epigenéticas con la piel y su relación con los cosméticos.

Cada gen (fragmento de ADN) es capaz de codificar una característica biológica específica, produciéndose una actividad en la proteína implicada. Por ejemplo, para generar la acción de formación de proteínas de la matriz extracelular, como la elastina, son los genes implicados los que dan o transmiten esa información.

Tenemos miles de genes diferentes y estos presentan variantes génicas concretas. Estos genes conformados en uniones que forman el ADN y que caracteriza a cada ser humano, conforman lo que se denomina genoma. La secuencia de nucleótidos de las dos cadenas enlazadas que forman el ADN, define las características de cada individuo. Todas nuestras células contienen toda nuestra codificación genómica. Es lo que nos caracteriza como seres humanos,

nuestro ADN es sólo común con nuestra especie. Pero en cada célula sólo se expresan aquellos genes que dan la funcionalidad a esa célula concreta.

Los genes poseen unas zonas a las que se unen las proteínas específicas. Estas zonas están formadas por secuencias reguladoras en las que estas proteínas específicas (secuencias de transcripción) realizarán combinatorias que generarán expresiones o no de los genes. Estas proteínas específicas son las que activan o inactivan el funcionamiento del gen. Sin estas proteínas los genes quedan silenciados (sin expresarse).

Cuando la combinatoria es la adecuada entre secuencia reguladora del gen y el factor de transcripción, se copia dicha información (**transcripción**) a otra molécula intermedia denominada ARN mensajero (ARNm).

El ARNm viaja del núcleo de la célula al citoplasma, en donde los ribosomas descodifican la información para sintetizar una proteína funcional concreta (**traducción**).

La expresión génica, ocurre en las células de modo casi continuo para poder adaptarse a las condiciones externas. Esto ocurre con gran rapidez, puesto que cambios tan simples como una quemadura en la piel genera una gran alteración instantánea de expresión de genes que generan, dolor, rojez, inflamación, reparación, etc.

Todas las células de la piel tienen unos receptores proteicos dispuestos en la superficie de la epidermis, que son capaces



de transmitir los cambios que suceden en el exterior y que nos afectan directamente, de modo que se genera una comunicación entre el receptor externo celular con las secuencias reguladoras (transducción de señal).

Hasta hace escasos años, se pensaba que genéticamente estábamos ya predefinidos, pero con la finalización del Proyecto Genoma Humano en 2001, se dejó claro que esto no es del todo cierto dado que hay otros factores epigenéticos que modifican las expresiones genómicas pudiendo alterar efectos tanto en el envejecimiento como en enfermedades, algo inaudito.

Los mecanismos generales de la regulación génica son:

1- Metilación.

Grupos metilo se introducen en el nucleótido citosina del ADN, generando una metilación capaz de compactar

la cromatina de modo que se impide la transcripción del ARNm, no pudiendo formarse la proteína precursora.

2- Modificación de las colas de las histonas.

Distintas variantes de las histonas (forman el nucleosoma junto al ADN) actúan a modo de "código de barras", codificando regiones de cromosomas pudiendo determinar si un gen se expresa (transcribe) o no.

3- ARNs no codificantes.

Estas son moléculas capaces de interactuar con el ARNm o incluso unirse directamente al propio ADN o proteínas, generando la expresión o no de genes diana.

4- Cromosomas y su organización.

También influye en la expresión o no de genes, la disposición de los cromosomas en el interior del núcleo celular.

Papel de la cosmetogenómica frente a la polución y estilo de vida

Nuestro epigenoma se ve afectado por múltiples factores externos como polución, medicamentos, estrés, tipo de alimentación, entre otros.

Las condiciones ambientales tales como humos de vehículos, ambientes urbanos contaminados, tabaco, etc., pueden expresar más de una docena de genes que afectan directamente a la regeneración del ADN, procesos oxidativos, destrucción de proteínas de la matriz extracelular (MEC).

Entre los factores externos, son potencialmente dañinos para la piel la radiación solar (UVA, UVB), partículas derivadas de combustión de carburantes como son los óxidos de carbón, azufre o nitrógeno (Cox, Sox y NOx, respectivamente) y la materia particulada (PM), entre muchos más.

La radiación solar UV modula y regula la expresión de genes mediante factores de metilación, ARNs no codificantes y compactación de la cromatina, generando rojeces, pigmentaciones (miR-25), inflamaciones, senescencia celular, envejecimiento actínico y en casos más graves carcinogénesis (miR-22).

Los virus y otros microorganismos también pueden afectar induciendo la expresión de ciertos genes por metilación (supresores tumorales, procesos inflamatorios, procesos de reparación del ADN).

Los efectos visibles de estos factores de polución son manifestados en la piel en forma de sequedad, rosáceas,

pérdida de la homeostasis de la piel y en casos más graves afectando a nuestro sistema inmune (dermatitis seborreica, dermatitis de contacto, dermatitis atópica en general o casos de psoriasis). Se ha visto que en los procesos de psoriasis se ven afectados diferentes expresiones epigenéticas de miARNs relacionados con la inflamación (miR-21, miR-31) y la descompensación en la queratinización de la epidermis (miR-100).

La cosmetogenética se debe encargar, dentro de este apartado, de buscar opciones epigenéticas de normalización de dichas alteraciones en la expresión de los genes. La combinación de cosmetogenética con otros activos con mecanismos complementarios (como ácidos hialurónicos de alto peso molecular, aceites reconstituyentes de la capa lipídica de la piel, etc.), son clave para conseguir un efecto a corto plazo.



Papel de la cosmetogenómica frente al envejecimiento

Se ha comprobado también, que cuando se envejece, viene asociado un cambio epigenético.

Entre otros efectos epigenéticos implicados están las metilaciones, las expresiones de micro ARNs (ARNs no codificantes) como miR-376a, disminución de la actividad de las sirtuinas (histona desacetilasa SIRT1), modificación de las histonas (H3K9me3) que puede generar senescencia celular.

Factores epigenéticos causantes del envejecimiento celular que se pueden modular con la cosmetogenómica:

1- Desregularización epigenética.

Cuando envejecemos se regulariza el ADN celular mediante metilaciones en genes (LOX, MLH1, c-FOS, entre otros), que afectan a procesos tumorales, de reparación génica o tejido conectivo. Además, estos efectos son diferentes entre individuos, al verse afectados por diferentes factores ambientales externos.

Se varían las histonas, produciéndose cambios en la compactación tridimensional de la cromatina y generando expresiones epigenéticas no deseadas (por ejemplo H3K56ac↓, H3K27me3↑ de modo que se entorpece el intercambio de histonas necesarias para los procesos correctos de expresión génica).

2- Acortamiento de los telómeros.

Al envejecer, se acortan los telómeros ("extremidades"

de los cromosomas de ADN) de modo que se pierde la protección cromosómica. Existe un límite de acortamiento telomérico, en el cual la célula pierde ya la capacidad de duplicarse (senescencia e incluso muerte celular).

La acción de la actividad telomerasa se manifiesta en un mantenimiento de los telómeros (aumenta la adición de nucleótidos Htert). De igual modo, se ha comprobado que una adecuada regulación epigenética, también mantiene estable los telómeros. En especial, la epigenética tiene un papel fundamental en casos de envejecimiento prematuro.

Las sirtuinas tienen un papel fundamental en la regularización epigenética. La proteína SIRT1 permite la mayor metilación de las histonas H3K9me3 o H4K20me3, generando mejor compactación espacial de la heterocromatina telomérica y así protege a los telómeros.

3- Pérdida de funcionalidad de las células madre.

El envejecimiento causa un detrimento de la funcionalidad de las células madre de la piel que ya dejan de ser capaces de diferenciarse correctamente en los tejidos conectivos correspondientes. Este punto también se ve regulado por la epigenética.

El mantenimiento de los niveles de las histonas son clave para evitar el agotamiento de las células madre.

4- Senescencia celular.

Proceso en el que las células pierden la capacidad de

duplicación debido a daños ocurridos en el entorno celular. En muchas ocasiones es necesario que ocurra esto o incluso que se de la apoptosis para evitar que se puedan generar casos de carcinogénesis.

Se ha observado también una disminución de las SIRT1 debido a la senescencia celular y disminución de la histona H3K9me3.

Existen proteínas que aceleran el proceso de senescencia celular como la jmjd3.

La expresión de algunos micro ARNs son necesarios para el funcionamiento normal de la piel. Por ejemplo el miR-203 inhibe la proteína p63 mejorando de este modo la homeostasis de la piel y evitando la senescencia celular.

La cosmetogenómica, muy interrelacionada con la biomedicina, debe afrontar un híbrido entre belleza y salud de la piel (dermocosmética).

El empleo de activos epigenéticos que induzcan la activación de sirtuinas, protección del ADN celular, mantenimiento de la cromatina 3D, activación de las rutas FOXO, regularización de las células madre de la piel y homeostasis dérmica son algunos de los factores clave de generar procesos de recuperación del envejecimiento prematuro o relentización del avanzado.



Modo general de actuación epigenética de Thalàxia anti-pollution

Debido a que las regulaciones epigenéticas son reversibles, significa que se pueden reprogramar con activos epigenéticos, para volver a su estado normal. Varios estudios han confirmado que el cronómetro del envejecimiento se puede retardar e incluso también descontar mediante la reprogramación epigenética.

La cosmetogenómica es una herramienta muy potente con eficacia a tiempos cortos, en la mayoría de las ocasiones. No obstante, seguir exponiéndonos a los factores que alteran nuestro epigenoma, será motivo de paliar sus efectos negativos de modo continuado con activos epigenéticos. Evitar el agente causante de una alergia hará mejorar el efecto del mismo en nuestro organismo, del mismo modo que si nos exponemos continuamente a dicho alérgeno, nuestra alergia seguirá exacerbada (lo mismo ocurre con los factores contaminantes ambientales).

A la vista de estos estudios, encontramos una gran diferencia entre la cosmética convencional y la cosmetogenómica, cuando tratamos los efectos adversos manifestados en la piel y ocasionados por la polución, estrés, enfermedades, estilo de vida, etc. La rapidez de actuación en estos casos de la epigenética adecuada es abrumadora.

La línea Thalàxia anti-pollution está basada en la normalización de cualquier tipo de piel. Se centra en equilibrar el fenómeno de la homeostasis epidérmica

(corrigiendo la correcta proliferación, diferenciación y descamación de la epidermis) mediante el empleo de activos epigenéticos que combinan efectividad en belleza y salud de la piel, revertiendo todo tipo de pieles envejecidas, castigadas, desestructuradas y con anomalías (como la atopía, xerosis, pieles descamativas...).

Tal como hemos visto anteriormente, los agentes externos hostiles para nuestra piel pueden llegar a generar tanto daños estéticos como de salud de la piel. En la actualidad que nosotros vivimos en el año 2020, el coronavirus que puede producir la COVID-19 nos ha afectado en muchos aspectos:

Empleo de geles hidroalcohólicos con muy altos porcentajes de alcohol. Estos productos generan sequedad en exceso por deshidratación de la piel, destrucción del manto lipídico de la piel, llegando a generar problemas más graves como la dermatitis de contacto.

El uso de mascarillas para proteger nuestras vías aéreas, genera un ambiente de procreación de microorganismos en el entorno oronasal que en ocasiones es patógeno y además estas mascarillas pueden generarnos rojeces e inflamaciones. Se han visto incrementados los casos de infección por microorganismos de la piel con producción de acné rosácea.



Psicológicamente se ha visto afectada gran parte de la población mundial. Factor que influye en nuestros hábitos de vida (como la mala alimentación) y directamente en el aspecto de la piel (regulaciones epigenéticas).

Afecciones en la piel posiblemente asociadas al SARS-Cov-2: Un trabajo realizado por un grupo de dermatología, cuyos resultados han sido publicados en la revista *British Journal of Dermatology*, interpreta que existen manifestaciones cutáneas asociadas a la COVID-19 y se clasifican en cinco patrones: erupciones en zonas acrales (19%); erupciones vesiculosas (9%); lesiones urticariformes (19%); erupciones máculo-papulosas (47%) y livedo-reticularis o necrosis (6%). Algunos trabajos científicos apuntan incluso a la posibilidad de verse más afectado por la gravedad de la enfermedad debido a la acción epigenética del SARS-Cov-2 (desregulación epigenética de los genes ACE2 y regulados por interferón podría sugerir una mayor susceptibilidad y gravedad de la COVID-19 en pacientes con lupus).

En resumen, Thalàxia de Elinné se ha basado en encontrar el mejor equilibrio entre belleza y salud de la piel abordando principalmente la cosmetogenómica y siempre con el fin de, proteger, solucionar y prevenir un desorden de la piel, centralizando siempre el esfuerzo en la homeostasis de la piel, microbioma y epigenoma.

De esta forma, Thalàxia influye epigenéticamente en el sistema inmune de la piel, aumentando la actividad telomerasa (activación de sirtuinas), evitando el agotamiento de células madre, retrasando la senescencia celular, regulando los ARN no codificantes que afectan a la homeostasis de la piel y/o a factores más críticos como los miARNs que forman parte de la activación de la psoriasis, evitando la oxidación de las bases de ADN específicas (protegiendo al ADN celular en el propio entorno de la célula), generando más tiempo de autorreparación celular, regulando (factores FOXO) los genes implicados en el metabolismo, diferenciación, apoptosis, proliferación y envejecimiento celular, entre otros efectos.

Resumen de activos epigenéticos de mayor relevancia empleados en Thalàxia

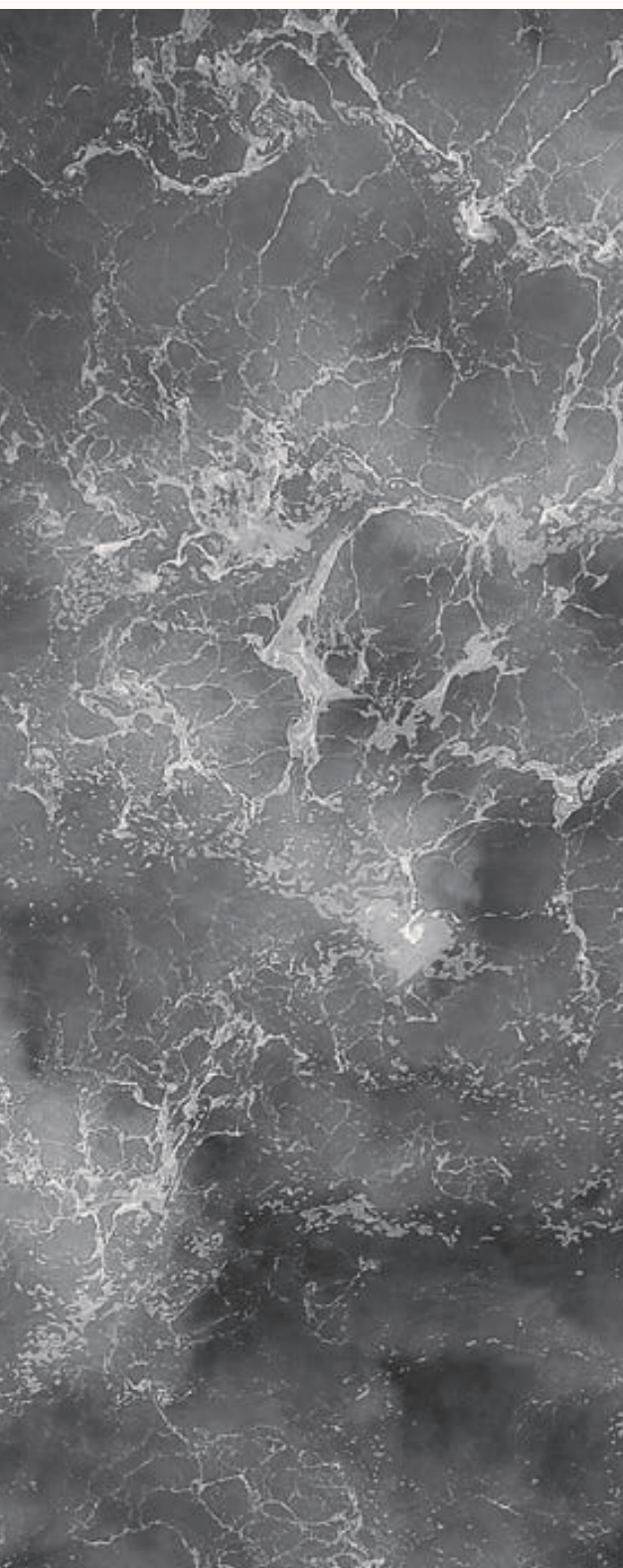
Monografías

Aunque todos los cosméticos de la línea Thalàxia que contienen agua de formulación es 100% agua de mar ultrafiltrada y por tanto tendrían una acción epigenética de per se, vamos a destacar los que contienen una mayor carga epigenética o es más relevante.

Cosméticos de Thalàxia con actividad epigenética demostrada:

Línea	Presentación	Ref. industrial
Thalàxia	agua de mar ultrafiltrada	thsw
	emulsión neurotermal	thho
	ampollas facial antiedad kamakura	thaa
	booster corporal reafirmante	thbr
	booster corporal zen-talasoterapia	thbz
	emulsión facial antiedad (normales/grasas)	them
	crema facial antiedad (normales/mixtas)	thcw
	crema facial antiedad (normales/secas)	thca
	gel normalizador	thgn
	emulsión normalizadora	then
	serum antiedad	thsa
	contorno de ojos antiedad	thco
	esencia de mar	thss
	limpiador facial espumante	thle
	tónico isotónico	thti

Acción epigenética del agua de mar (SW)



El mar tiene una gran actividad en procesos epidérmicos con evidencia científica:

* Problemas articulaciones y músculos. Las interacciones de tipo iónico como (Na, Ca, Mg,...) influyen en los procesos bioquímicos como la contracción muscular, estabilidad de membranas y otros fenómenos de activaciones enzimáticas en donde estos oligoelementos juegan un papel clave.

* Antibiótico natural. El alto contenido en minerales del agua de mar, hace un efecto desinfectante (al producir cambios osmóticos y de cargas celulares en gérmenes de la piel), la alcalinidad de la misma (>pH 8) inactiva o elimina muchos microorganismos no alcalófilos. Además, la alta concentración en sales, hace disminuir la Actividad del agua ($A_w < 1$), preservando más a la piel de contaminaciones externas.

* Neuroingredientes. Propiedades sedantes y calmantes (el agua de mar tiene algunos minerales capaces de interferir en mecanismos de liberación de neurotransmisores como la acetilcolina que provoca estos efectos).

* Hidratación (TEWL), regeneración, Carrier. Alta concentración de NaCl que fuerza el paso del agua al medio interno por lo que existe una transmisión activa de hidratación y oligoelementos a la piel (biodisponibilidad). Samihah Zura Mohd Nani, F. A. A. Majid, A. B. Jaafar, A. Mahdzir, and M. N. Musa (Evid Based Complement Alternat Medv.2016; 2016PMC5221345).

Pero algunos de los efectos se relacionan directamente con la epigenética y quedan demostrados, como es el poder antiinflamatorio del agua de mar o la activación del sistema inmunológico:

* Proinflamatorio (epigenético). Disminuye la expresión de la IL-4 e IL-10 a partir de más de un 10% de mar. Sven R. Quist¹, Ingrid Wiswedel², Jennifer Quist¹ and Harald P. Gollnick¹ (Isr Med Assoc J. 2001 Nov;3(11):828-32)

* Activación del sistema inmunológico de la piel. El agua de mar contiene numerosos elementos minerales con conocidos efectos antioxidantes e inmunomoduladores, como pueden ser el selenio, el silicio o el zinc. El sodio o el cloro, son fundamentales para el normal funcionamiento de todas las células del organismo, incluidas las células implicadas en la respuesta inmunológica. "Estudios in vitro para evaluar la actividad inmunomoduladora de la solución isotónica e hipertónica Quinton en células humanas de sangre periférica" Laboratorios Quinton y grupo de investigación de Inmunología de la Universidad de Alicante (Dr. José Miguel Sempere).

Otros efectos investigados mantienen una incógnita acerca del mecanismo exacto de actuación, pero se sospecha actividad epigenética como principal acción:

* Anomalías de la piel: Psoriasis, eccemas, dermatitis

* Mejora la Dermatitis de contacto, disminuye la TEWL. Yoshizawa, Y., Tanojo H., S.J. and Maibach H.I. (2001): Sea water or its components alter experimental irritant dermatitis in man.

* Mejora en pacientes con psoriasis vulgaris. S Halevy 1, H Giryas, M Friger, N Grossman, Z Karpas, B Sarov, S Sukenik (Isr Med Assoc J. 2001 Nov;3(11):828-32): The role of trace elements in psoriatic patients undergoing balneotherapy with Dead Sea bath salt.

Protección de los daños invisibles: complejo epigenético de glicinato de zinc (Zn-Gly)

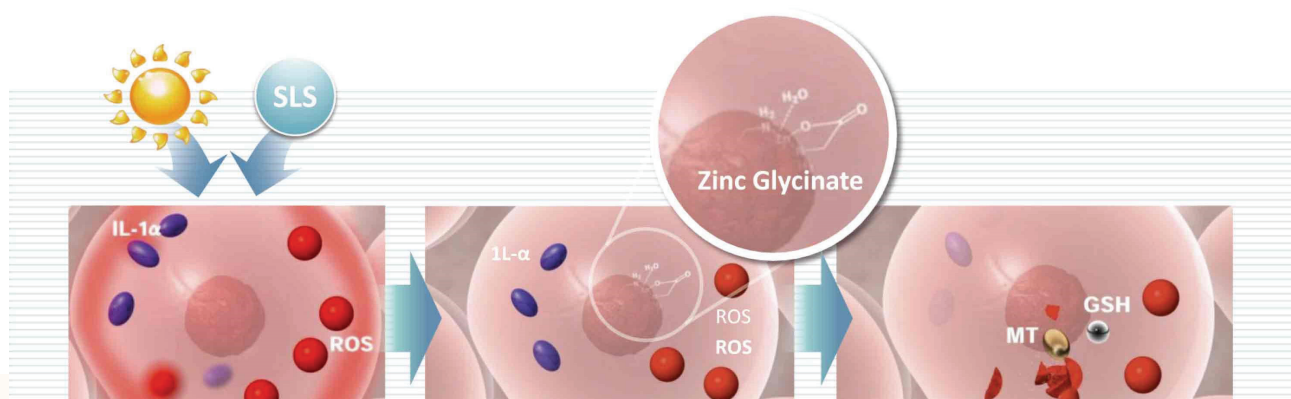
Molécula premiada a la innovación por el IFSCC

Más del 90% de la población mundial está expuesta a la contaminación, estrés, radiación UV y otros agentes agresivos para nuestra piel que generan daños estéticos visibles que queremos reparar, pero... ¿y los daños invisibles?

Cuando estos agentes exógenos dañinos son capaces de penetrar al interior de la piel, se transforman en especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden crear daños genéticos en nuestras células, generando ya no sólo daños estéticos sino de salud de la piel.

El sistema endógeno de la piel se defiende de estas especies ROS generando antioxidantes denominados Metalotioninas (MT) y Glutatión (GSH). Se investigó que, es un metal el causante de inducir esta síntesis de antioxidantes: el zinc.

El zinc en su forma iónica no es capaz de penetrar de modo adecuado en la piel, por lo que la investigación se centró en encontrar una forma de asegurar la penetración y liberación de zinc que garantizase la estimulación de



Agentes exógenos penetran generando ROS intracelular y mediadores preinflamatorios.

Complejo epigenético de glicinato de zinc interactuando de modo efectivo con el núcleo celular.

Activación de antioxidantes endógenos (MT y GSH) que neutralizan a los ROS en el interior de la célula.

formación de MT y GSH. La investigación culminó en la creación de una nueva molécula segura y con 100% de pureza, el complejo epigenético de glicinato de zinc.

Se comprobó la total eficacia de permeación de esta nueva molécula de glicinato de zinc y su poder de actuación, de modo efectivo, al poder alcanzar el núcleo celular, a través de un complejo mecanismo de acción.

Los principales efectos conseguidos por la acción del glicinato de zinc son:

- 1- Induce la expresión de MT intracelular (inducción del ARNm de la MT).
- 2- Aumento de la resistencia celular a la radiación UV y estrés oxidativo, reduciendo los daños celulares.
- 3- Mejora la melanogénesis causada por la radiación UV.
- 4- Induce la MT que inhibe la actividad de la tirosinasa y controla la cantidad de proteína en la tirosinasa (estudio de la expresión génica de la tirosinasa en células B16F10).
- 5- Reduce la activación de la metaloproteasa 1 (MMP-1) en fibroblastos, protegiendo al colágeno.

En resumen, el complejo glicinato de zinc, modula una acción epigenética efectiva en la estimulación y síntesis de antioxidantes endógenos que nos protegen y reparan del daño causado por las especies ROS generado en las células epidérmicas, ofreciendo a la piel un marcado efecto antiedad y de seguridad del ADN celular.



Integridad genética y belleza: Péptido epigenético (AH-51A)

Acetyl Hexapeptide-51 Amide (C₃₈H₆₀N₈O₁₂)

Al igual que las sirtuinas, el gen FOXO3a está relacionado con la longevidad celular. Expresando este gen se consigue una piel más joven.

En el ciclo celular de una piel normal no expuesta a agentes externos reguladores de nuestro epigenoma, existen mecanismos que permiten dar el tiempo suficiente a la célula para poder verificar y corregir errores que se hubieran podido producir en el ADN celular.

Los factores de transcripción FOX son una serie de proteínas específicas capaces de modular la expresión de genes que inducen a conservar las funciones vitales del ADN celular. Sus subfamilias van de la terminación A (FOXA) a la R (FOXR), siendo la FOXO la implicada en la unión a las secuencias reguladoras específicas que hacen expresar los genes que en la célula se encargarán del control del metabolismo, transformación, diferenciación, apoptosis, proliferación, reparación, longevidad y senescencia. FOXO1, FOXO3a, FOXO4 y FOXO6 son factores de transcripción clave en corregir una respuesta negativa epigenética al estrés físico y/o ambiental.

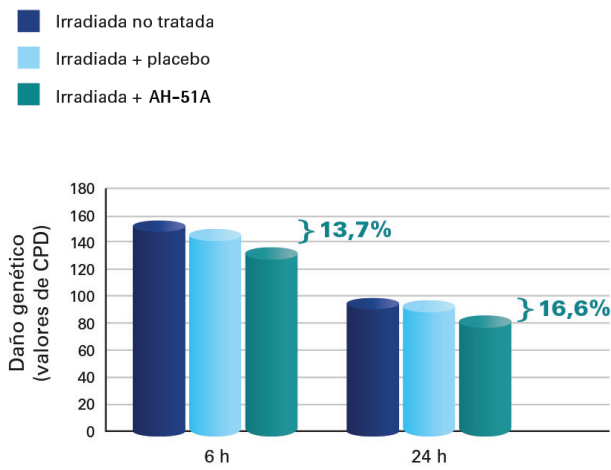
FOXO3a será el capaz expresar múltiples genes diana encargados de la reparación del ADN celular y activa la apoptosis cuando la aberración del cromosoma es irreparable.

Se ha demostrado la capacidad de FOXO3a para la longevidad celular. Una baja expresión de los genes específicos causa un aumento de la senescencia celular.

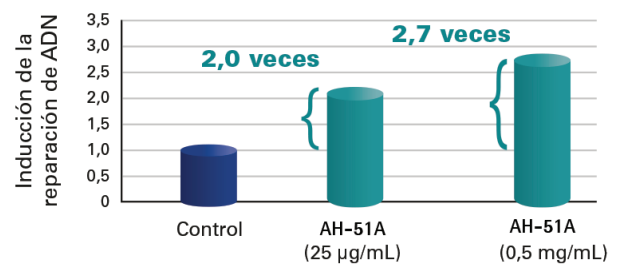
Un activo de origen peptídico capaz de activar la ruta FOXO3a, es el Acetyl Hexapeptide-51 amide (AH-51A).

Este hexapéptido ha demostrado imitar la FOXO3a, pudiendo activar las rutas naturales de reparación del ADN celular, aumentar la fotoprotección (incrementa la viabilidad celular de los fibroblastos dérmicos humanos (HDFa) expuestos a irradiación solar), aumentar la protección del ADN celular frente a contaminantes ambientales como el Benzo(a)pireno (BaP) y revertir la senescencia celular.

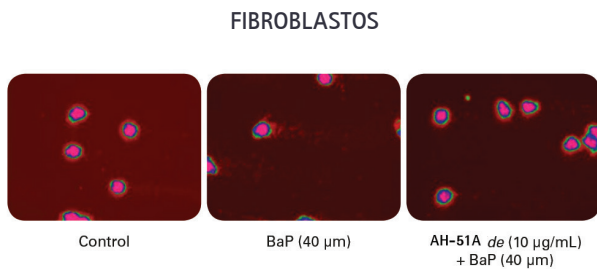
Testados realizados con el Acetyl Hexapeptide-51 amide en las dosis efectivas de Thalaxia han demostrado los efectos anteriormente comentados:



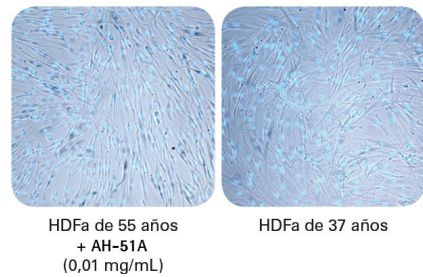
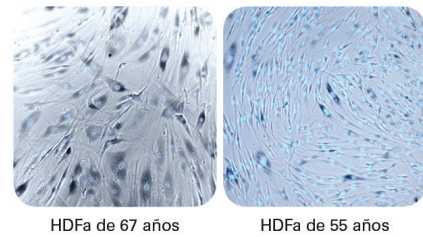
Rejuvenecimiento celular de más de 10 años, manteniendo la integridad genómica (protección y reparación celular). Prueba in vivo con irradiación UV y análisis del daño genético demostró una disminución de dicho daño a las 6 horas (-13.7%) y a las 24 horas (-16.6%)



Un ensayo in vitro de reparación celular del ADN (siguiendo la ruta epigenética de activación FOXO3a) manifestó hasta un 270% más de reparación que el placebo.



Otro ensayo in vitro manifestó la protección del ADN (+84.3% en fibroblastos, +99.1% en queratinocitos, +90.8% en melanocitos) frente al contaminante ambiental benzo(a)pireno fotoactivado con radiación UVA.



Otra prueba in vitro prueba la capacidad de recuperación de la morfología de los fibroblastos envejecidos de hasta 10 años comparando fibroblastos de piel más joven.

La flor del sol (SF)

La flor de la inmortalidad

El ritmo de vida que llevamos, tan agitado, promueve una cadena de estrés psicológico que se ve reflejado en la piel, como estrés de la piel. Nuestra piel desencadena una serie de reacciones de respuesta como la emisión de cortisol, una sustancia capaz de contrarrestar dichos efectos, pero que cuando está presente en exceso, la piel responde con efectos adversos como erupciones, rojeces e incluso dermatitis.

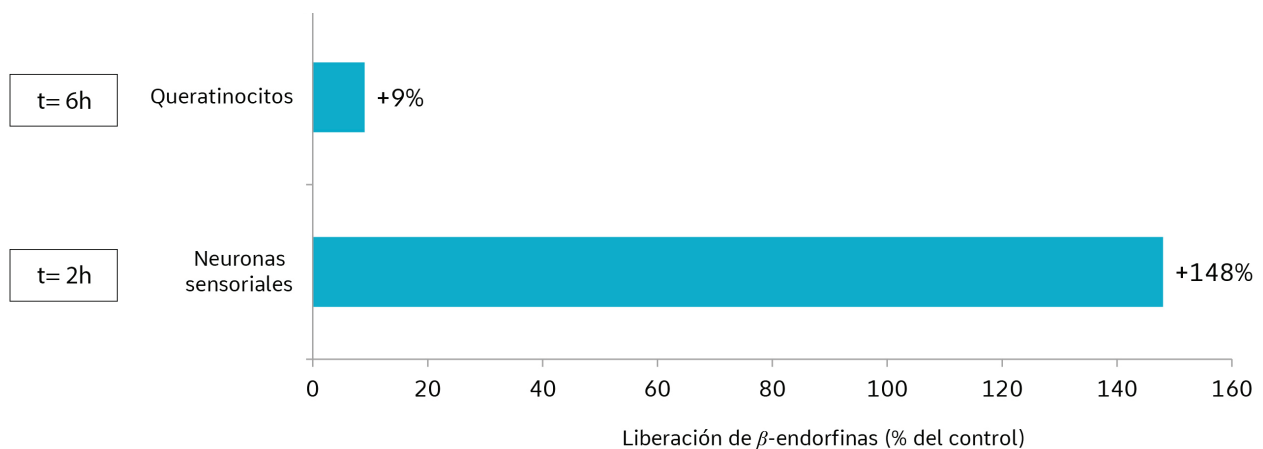
El extracto botánico de Flor del Sol (SF), conocida también como "inmortal", obtenido por destilación hídrica a baja

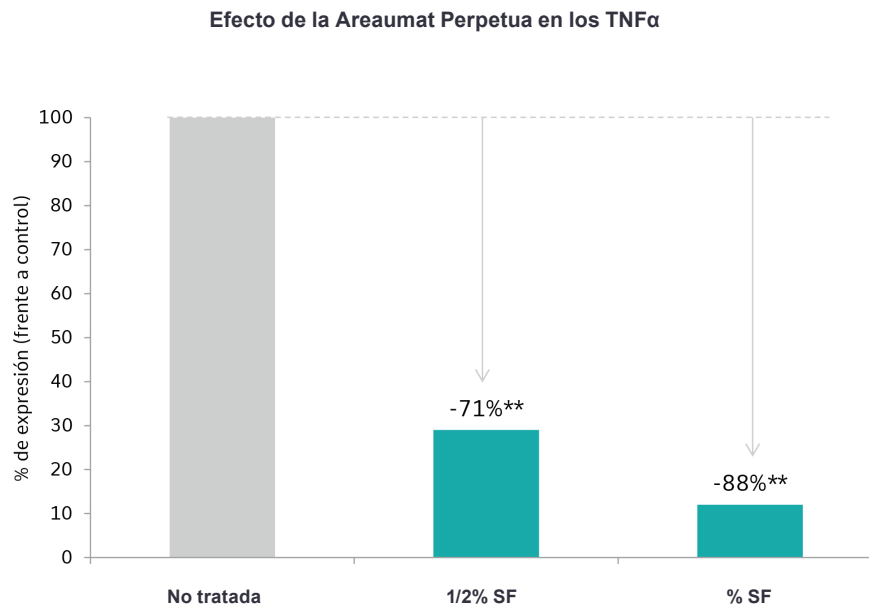
presión, contiene una serie de propiedades que minimizan el daño a la respuesta en la piel de moléculas como el cortisol, restaura la barrera lipídica, expresa la formación de betaendorfinas que calman las pieles estresadas y dan protección a nuestra piel.

A continuación se plasman los diferentes efectos testados para este ingrediente de actividad epigenética:

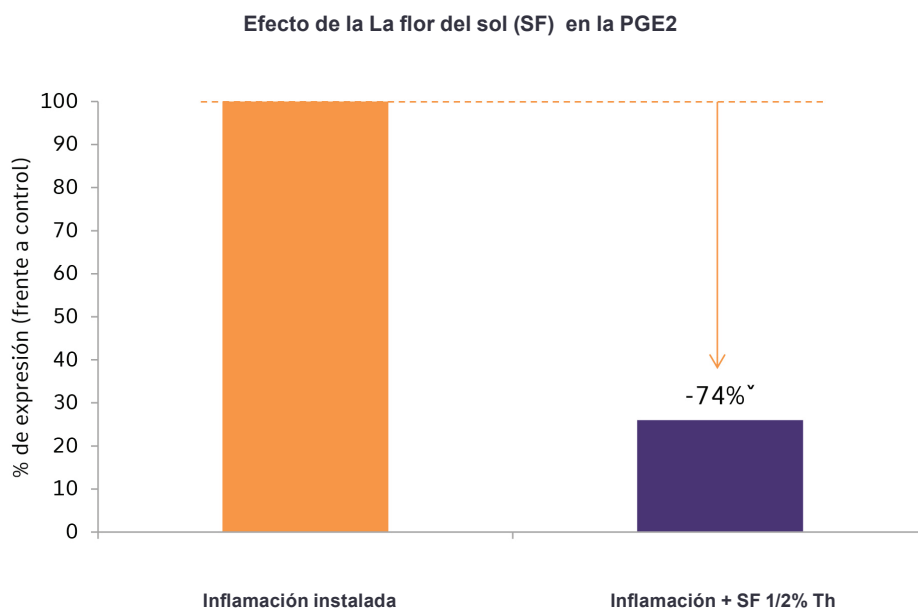
Una prueba in vitro manifiesta su acción calmante, debido a la liberación de β -endorfinas.

Efecto de la Areaumat Perpetua en la liberación de β -endorfinas



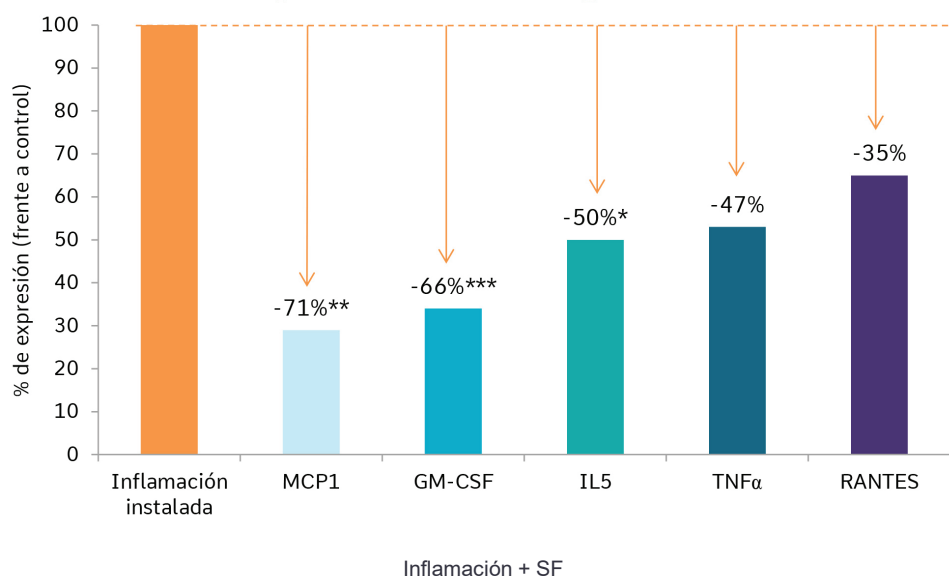


El TNF α (Factor de Necrosis Tumoral) participa en la vasodilatación e incrementa los edemas. El activo Flor del Sol, se sometió a un test en el que disminuyó -88% el TNF α , demostrando su efecto antiinflamatorio.



El extracto tiene una propiedad inmediata con respuesta antiinflamatoria. La PGE2 (Prostaglandina E2) es responsable de la vasodilatación, los edemas, el dolor (al estimular las fibras nerviosas) y el calor (al estimular las neuronas que controlan la temperatura corporal).

La evaluación del efecto del activo SF a la mitad del porcentaje empleado en Thalàxia en la expresión de los PGE2 en los fibroblastos dérmicos humanos fue realizada por ELISA immunoassay, mostrando hasta -74% de reducción. El PMA es un éster de forbol que induce una reacción inflamatoria, rojez y dolor. Se añade el PMA a 0,1 µg/ml.

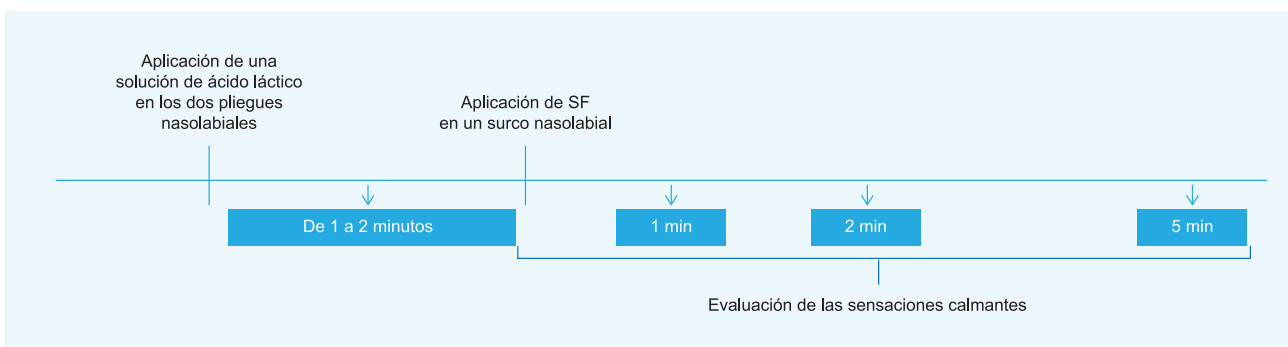


La Flor del Sol actúa como protección de la piel contra las reacciones inflamatorias.

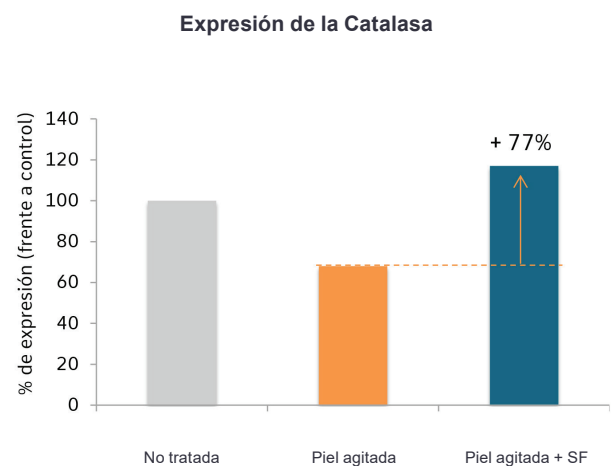
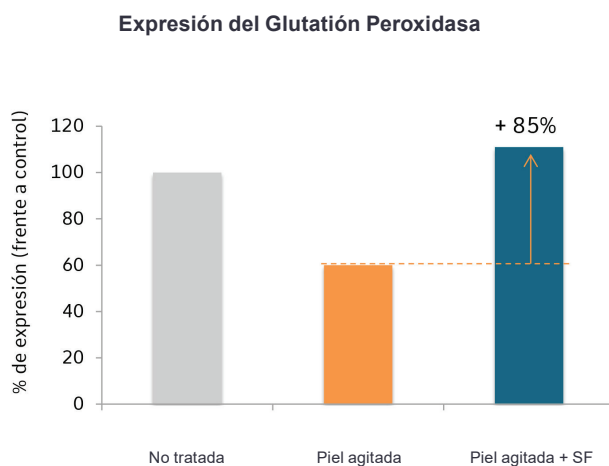
Al reducir la PGE2, los TNF α y los activadores de la liberación de Histaminas, SF actúa en 4 signos de la inflamación: MCP1, RANTES, IL5 y GM-CSF.

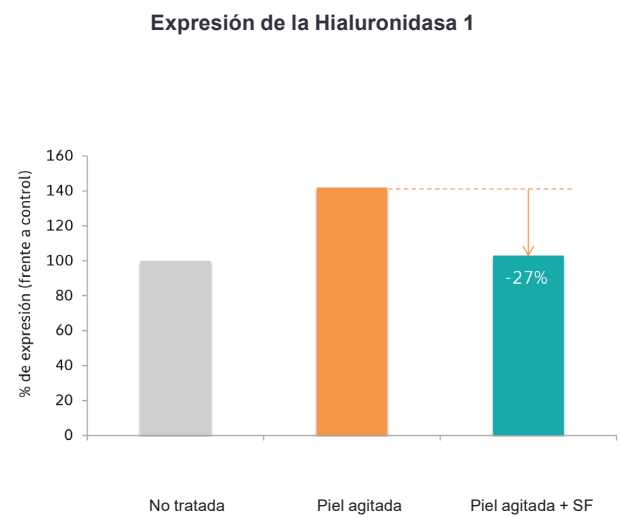
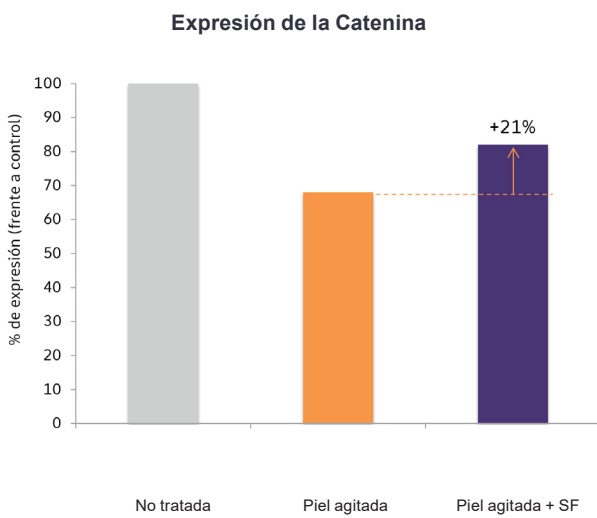
La Flor del Sol, reduce rápidamente las sensaciones de escozor en comparación con la zona no tratada en un ensayo realizado in vivo. El efecto se observa en:

- el 67 % de los voluntarios al cabo de 1 minuto (frente al 25 % en la zona no tratada)
- el 100 % al cabo de 5 minutos.



La Flor del Sol protege y estimula la expresión de las enzimas protectoras de la vida agitada, aumentando los sistemas de defensa endógenos de la piel. Se evalúa el efecto de la SF en la expresión del Glutación Peroxidasa y de la Catalasa en los fibroblastos dérmicos humanos mediante el método de chips de ADN.

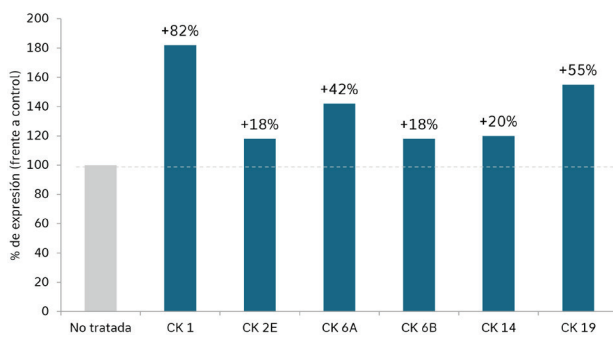




La flor del Sol da un soporte de protección de las proteínas de adhesión implicadas en la estructuración de la dermis (Catenina). Se evalúa el efecto de SF en la expresión génica de la Catenina en los fibroblastos dérmicos humanos mediante el método de chips de ADN.

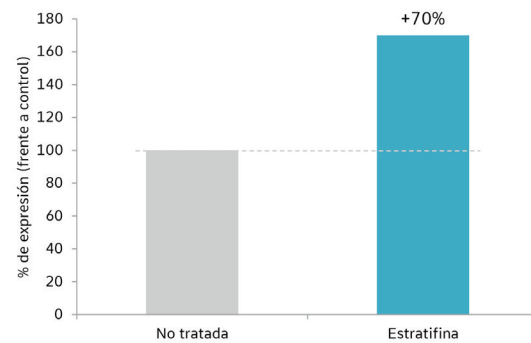
La hialuronidasa es la causante de la degradación de ácido hialurónico de nuestra piel. Es necesaria para una correcta compensación de dicho ácido, pero cuando existen desórdenes de tipo activación descontrolada de los genes implicados en su síntesis (debido a estrés o polución), entonces acaban destruyendo en exceso nuestro ácido hialurónico y en consecuencia creando una mala hidratación de la dermis y deficiente movilidad de las proteínas de la MEC. La Flor del Sol compensa los efectos negativos de la vida agitada reduciendo la expresión de la hialuronidasa en un 27% (Evaluación del efecto de SF en la expresión de la Hialuronidasa 1 en los fibroblastos dérmicos humanos mediante el método de chips de ADN).

Expresión de la Citoqueratinas

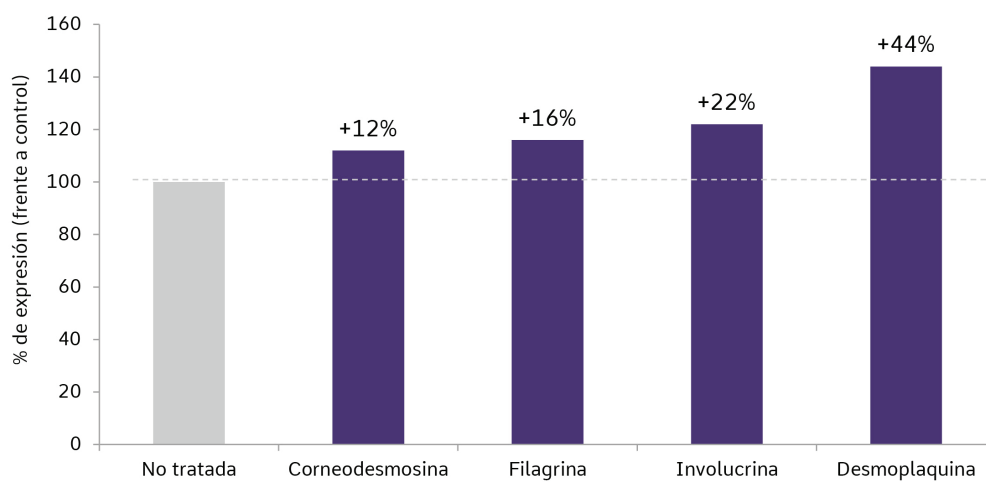


la Flor del Sol aumenta la expresión de las citoqueratinas implicadas en la estructuración de la epidermis y, con ello, reforzando la barrera cutánea y con ello las pieles sensibles. Se evalúa el efecto de SF en la expresión de la Citoqueratina en los queratinocitos dérmicos humanos mediante el método de chips de ADN.

Expresión de la Estratifina



La Flor del Sol aumenta la expresión de la stratifina. Esta proteína mejora la proliferación y la diferenciación celular. Además, la stratifina participa en la comunicación queratinocito-fibroblasto para estimular la producción de colágeno y de ácido hialurónico. Se evalúa el efecto de SF en la expresión de la Estratifina en las células dérmicas humanas mediante el método de chips de ADN.

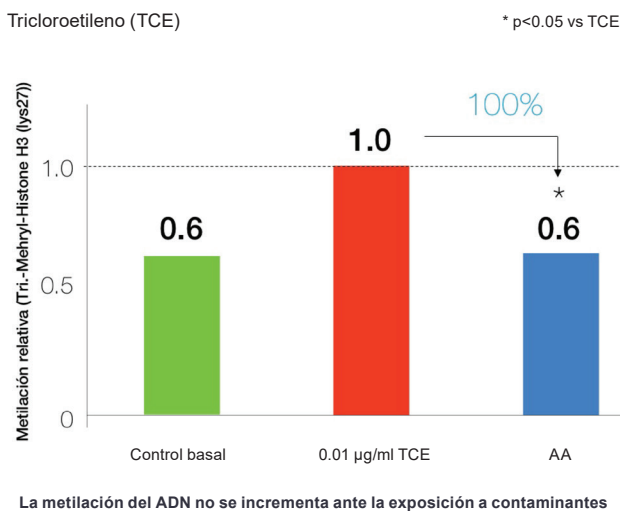


La Flor del Sol estimula las proteínas implicadas en la estructuración de la dermis y adhesión de corneocitos (desplaquina, corneodesmosina, filagrina e involucrina), dando cohesión a la epidermis y por tanto disminuyendo la TEWL (evaluación del efecto de SF en la expresión génica en las células dérmicas humanas mediante el método de chips de ADN).

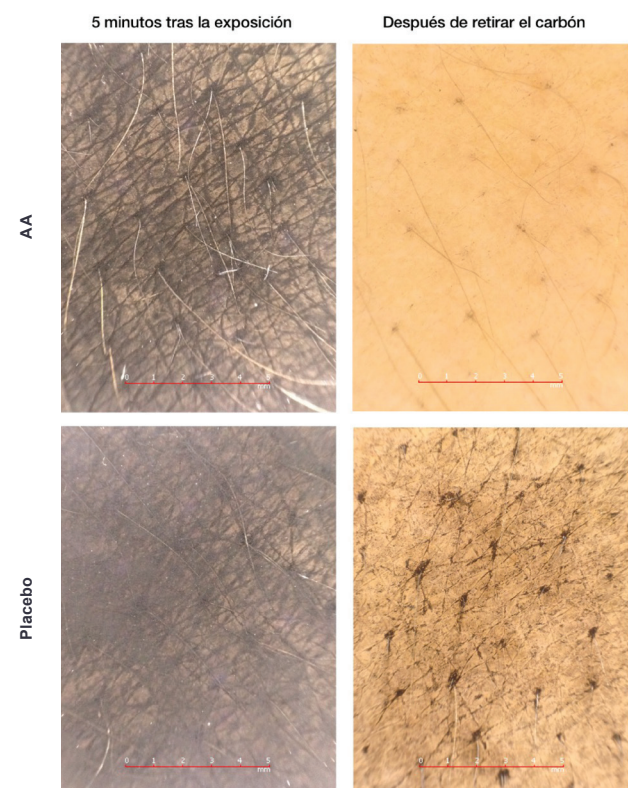
Complejo epigenético marino (AA)

Esta sinergia de extractos marinos, compuesto por espirulina, coralina, kelp noruego y microalga azul, han sido testados a las dosis empleadas en Thalàxia, demostrando un alto poder de regularización de los genes expresados por la polución y estilo de vida.

Demostó una capacidad de neutralización excepcional a los contaminantes retenidos:

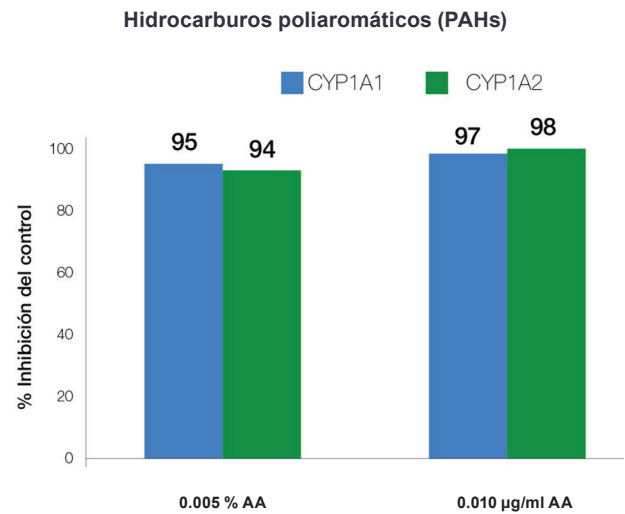


con el complejo AA vs placebo. Tras 5 minutos se retiró de la piel, mostrando una capacidad de eliminación muy potente de contaminantes de partícula micrométrica:



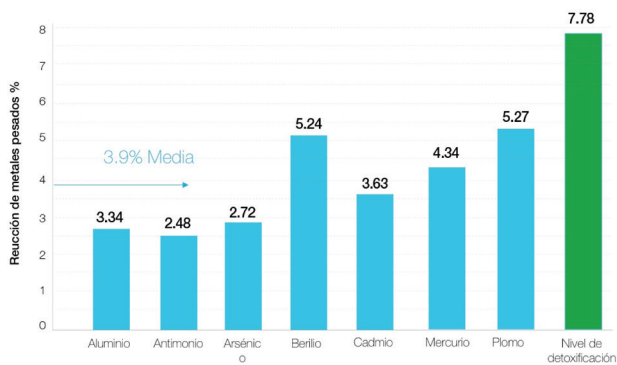
AA genera una malla antipolución capaz de quelar los contaminantes, como partículas de biodiesel, que limpiadores tradicionales no son capaces de eliminar. Esta malla retiene estos contaminantes para que el resto de activos de Thalàxia los neutralicen e impidan que penetren en la piel, pudiendo eliminarse en la limpieza rutinaria.

Se testó in vivo con un panel de 20 personas por dermatoscopia. Se aplicó el carbón activo de 2.5µm de tamaño de partícula

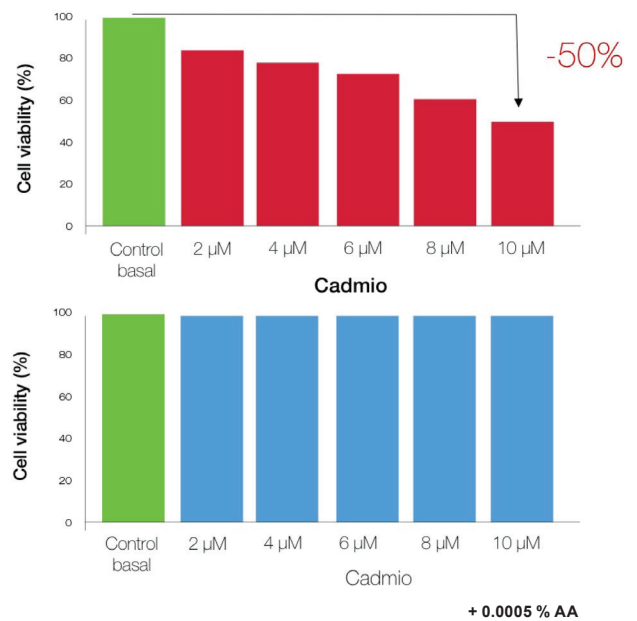


Se demostró la reducción del estrés oxidativo producido por contaminantes.

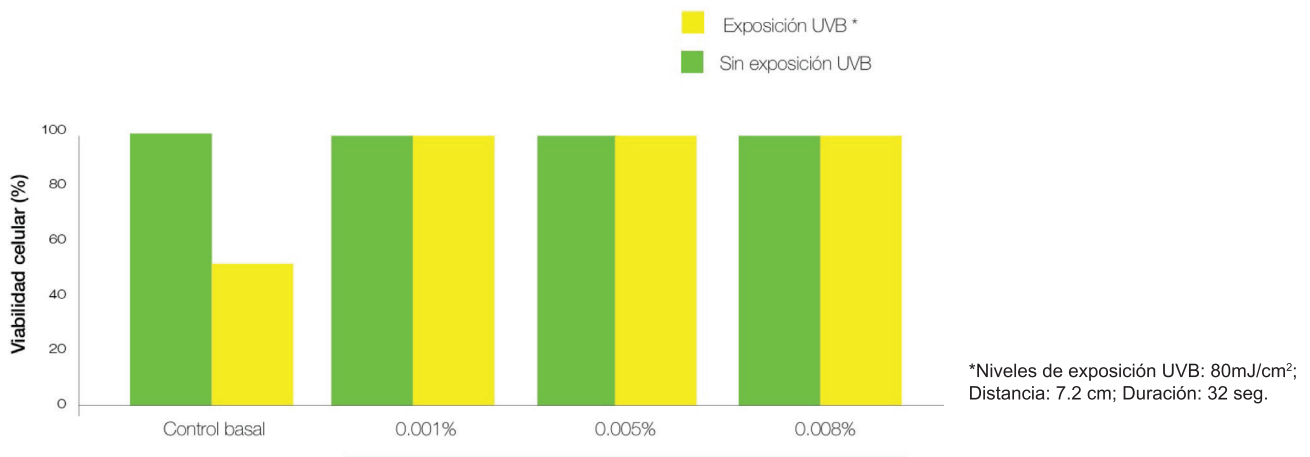
Un cultivo de microsomas humanos hepáticos con las partículas finas de alto peso están asociados a los PAHs se sometieron a AA mostrando mayor inhibición y mayor bloqueo del ArRy, con menor influencia de los PAHs (los PAHs son agonistas del ArR agonist e inducen la expresión de las enzimas CYP1. Las enzimas CYP1A son oxidasas que provocan estrés oxidativo y por tanto envejecimiento).



Una prueba in vivo n=20 en medidas de 4 puntos de la frente, demostró una reducción media en 24h del 40% de los metales pesados y de >70% de detoxificación, mediante espectrofotometría de fluorescencia.

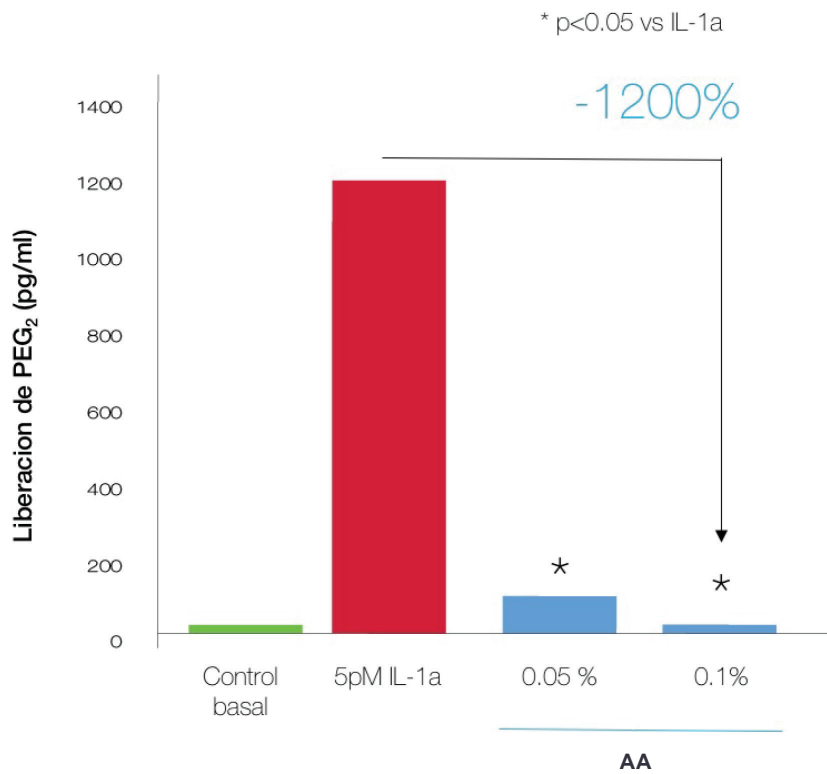


AA demostró también su efecto como protección de la supervivencia celular ante contaminantes letales para la vida celular. Para ello se midió en fibroblastos dérmicos humanos, el efecto de viabilidad celular con el contacto con el cadmio (Cd, cuyo efecto es citotóxico induciendo a la muerte celular). Reduce pues la toxicidad por metales pesados.



AA

La acción epigenética de AA genera protección frente a los efectos de la radiación UVB. Se testó en cultivo de fibroblastos dérmicos humanos (Se investiga los efectos de la radiación UV en capas profundas de la piel).

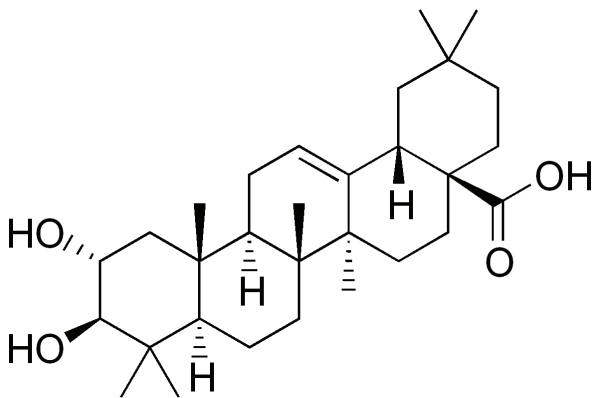


AA demuestran un poder antiinflamatorio debido a la respuesta reguladora de la síntesis de prostaglandina (PGE₂). Las PGE₂ se incrementan debido a la respuesta de la interleuquina 1α (IL-1α). Testado en fibroblastos humanos demuestran una reducción de la IL-1α de 1200% con la aplicación de AA.

NOTA: en todos los testados de AA Thalàxia emplea la máxima dosis de eficacia.

Ácido maslínico liposomado (MA)

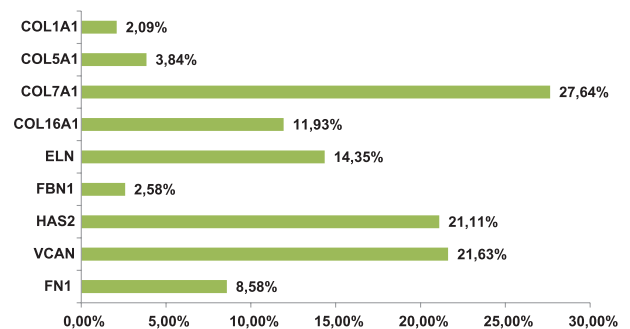
El Ácido Maslínico, es un Triterpeno Pentacíclico procedente, de entre otras fuentes, de la oliva. Es capaz de generar reafirmación en la piel. Para poder hacerlo penetrar mejor en la piel, se ha encapsulado en una célula mimética formada por fosfolípidos de origen natural organizados en bicapa, generando un transporte selectivo, generando una prolongación mayor en el tiempo de difusión del ácido maslínico y con mayor eficacia.



Molécula de ácido maslínico.

Se realizó un estudio del efecto del Ácido Maslínico en la expresión génica en fibroblastos humanos maduros, analizando la expresión de 9 genes relacionados con la síntesis de colágeno, elastina y ácido hialurónico. Los fibroblastos envejecidos fueron cultivados con Ácido Maslínico a la dosis empleada en Thalàxia durante 24 horas:

% Variación respecto control envejecido

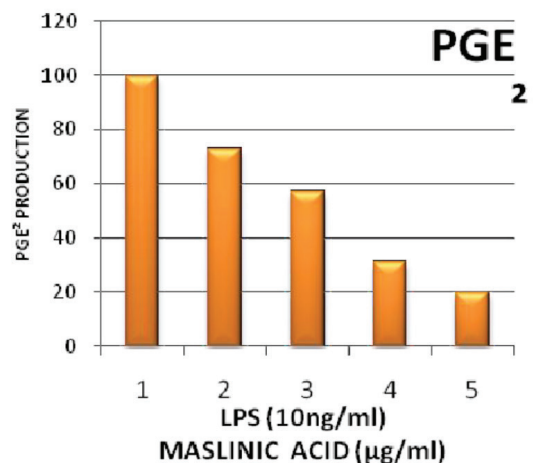
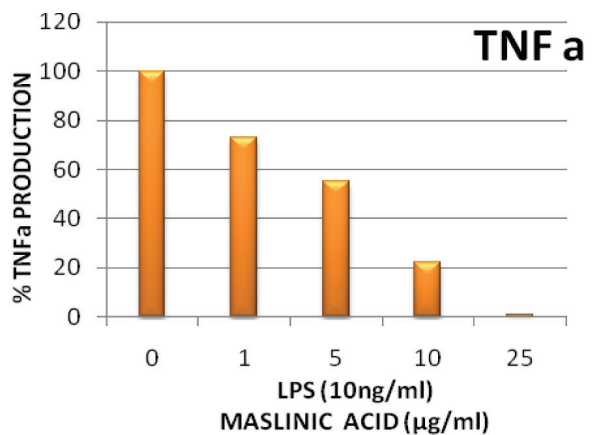
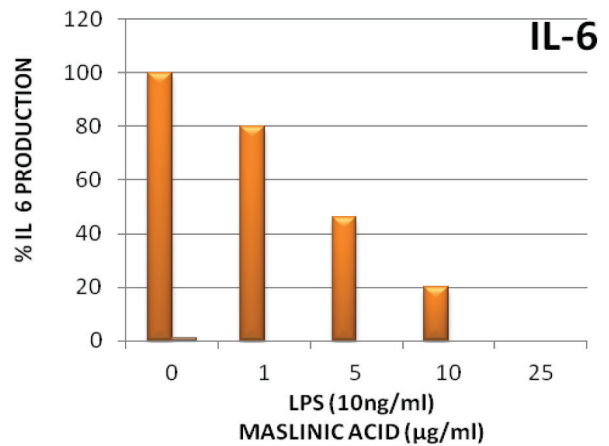


Activación de los genes clave en la síntesis de colágeno, elastina y ácido hialurónico endógenos, de modo que redensifica y mejora la morfología de la piel.

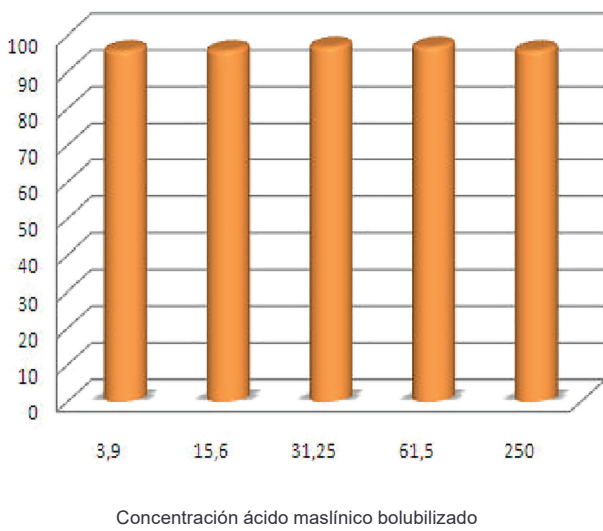
El ácido maslínico
5 μ M inhibe miR-29a-3p

Aumento de la expresión de los genes estructurales COL1A1, COL1A2, COL3A1, COL4A1, COL5A1 y COL5A2, ELN, FN1, FBN1.

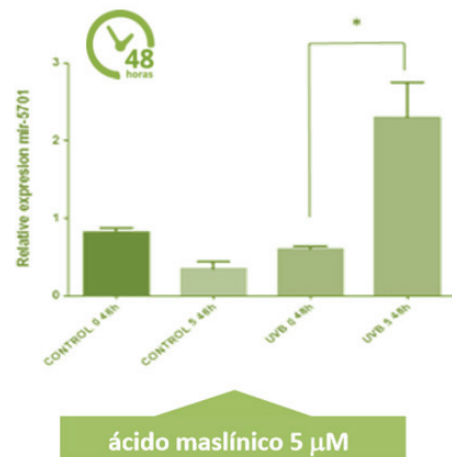
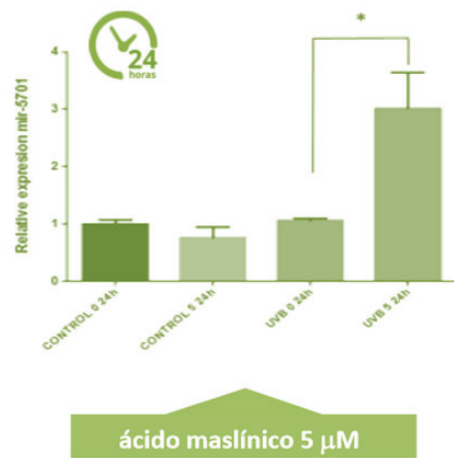
El ácido Maslínico demostró ser también un potente inhibidor de la producción de TNF α , IL-6 y PGE $_2$ de forma concentración dependiente. Se realizó un estudio del efecto biológico anti-inflamatorio del Ácido Maslínico: Los monocitos de sangre periférica fueron estimulados con LPS en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de ácido maslínico durante 24 h. Sin embargo, el Ácido Maslínico no inhibe la producción de IL-1 β y las concentraciones más bajas fueron capaces de aumentar la producción en monocitos tratados con LPS. Este resultado confirma la especificidad del Ácido Maslínico en la inhibición de determinados mediadores proinflamatorios. TNF α , IL-1 β , IL-6 y la concentración de PGE $_2$ fue examinado:

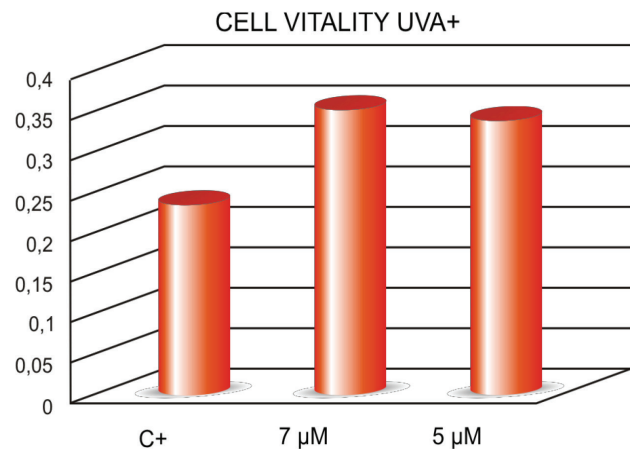
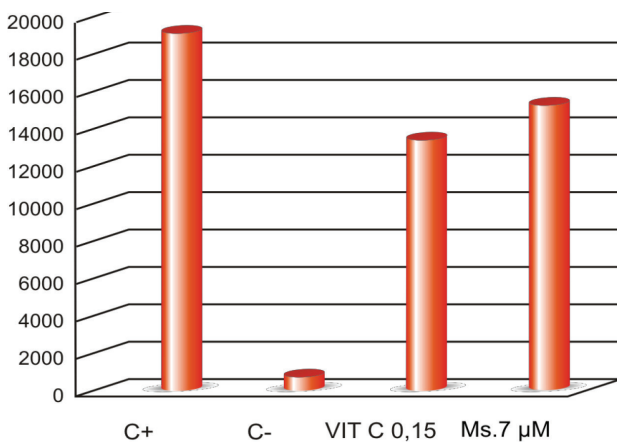


% Inhibición elastasa leucocitaria



Contribuye a la inhibición de la expresión de la Elastasa Leucocitaria. Demostró inhibir hasta un 90% la elastasa leucocitaria. Se realizó un ensayo con InnoZyme Calbiochem kit CB016 de Merck que se utilizó para medir la actividad inmunológica de captura de la elastasa de los neutrófilos humanos.





El ácido maslínico también demostró ser un excelente protector de la célula ante la presencia de ROS. Se realizó una evaluación in vitro de la acción protectora de un producto cosmético a través de la investigación de su actividad antioxidante en cultivos celulares de queratinocitos humanos. (5 minutos de exposición UVA). En cultivos de queratinocitos humanos expuestos a estrés oxidativo:

- Sin ácido maslínico 96% de muerte celular
- Con ácido maslínico sólo el 20% (15% más protector que la Vitamina C)

Ante otro ataque hostil de nuestro entorno de polución, Después de la exposición a los UVA, la vitalidad celular de los queratinocitos tratados con este activo es mayor que el de los queratinocitos no tratados, para ambas concentraciones probadas. Después de la exposición a rayos UVA la vitalidad celular de la muestra pretratados con ácido maslínico aumenta un 50%.



El ácido maslínico demostró un rejuvenecimiento y longevidad celular:

El ácido maslínico es un ingrediente natural epigenético con la capacidad de rejuvenecer el epigenoma celular (regulación de los niveles de expresión de los microARNs (miR-22-5p y miR-29a-3p) y modificaciones post-traduccionales en las histonas (proteínas que envuelven nuestro ADN) relacionadas con la cromatina envejecida (H3K79me3 y H3K27me3)).

El ácido maslínico promueve el rejuvenecimiento de la cromatina (disminución de H3K79me3 y H3K27me3) después de someter a las células a un proceso de envejecimiento extrínseco mediado por estrés oxidativo. El ácido maslínico promueve la adquisición de rasgos de cromatina mucho más joven.

El ácido maslínico rejuvenece las células (regulación de miR22-5p y miR-29a-3p y disminución de las marcas de cromatina senescente H3K79me3 y H3K27me3, consideradas marcas de envejecimiento epigenético y uno de los máximos contribuyentes al envejecimiento celular).

Acethyl Dipeptide-3 Aminohexanoate (AD-3A)

Activación de la inmunidad de la piel

La piel posee una primera barrera defensiva natural compuesta por nuestro microbioma. La piel está constantemente expuesta a lesiones y desafiada por microorganismos que se encuentran en el medio ambiente. Nuestra microbiota, combatirá a estos agentes indeseables en una primera línea de fuego.

Para mantener un balance saludable de nuestro microbioma es esencial y para ello diversos elementos químicos y mecánicos, nuestro sistema inmunológico, ayudan a mantener un balance saludable entre la piel y la flora microbiana.

Una piel en desequilibrio, sin homeostasis, con la microbiota alterada, puede exponerse a una gran cantidad de microorganismos externos, muchos de ellos patógenos, que invadan la piel y puedan infectarla. Sin embargo, una piel sana raramente se infecta.

Cuando la función barrera del estrato córneo no mantiene su homeostasis, es susceptible a alteraciones de diferentes órdenes de magnitud que permiten la entrada de agentes microbianos oportunistas. El sistema inmunitario innato de la

piel responde rápidamente ayudando a prevenir una invasión más profunda. Por lo tanto, es necesaria y existe una segunda capa de protección como mecanismo de defensa de la piel. La piel humana produce sustancias que la ayudan a resistir a invasiones de microorganismos. La producción de péptidos con actividad antimicrobiana ha demostrado ser esencial para la defensa normal contra la infección, proporcionando una rápida barrera química de primera línea para inhibir el crecimiento microbiano. Estos péptidos se denominan, Péptidos Antimicrobianos (PAMs).

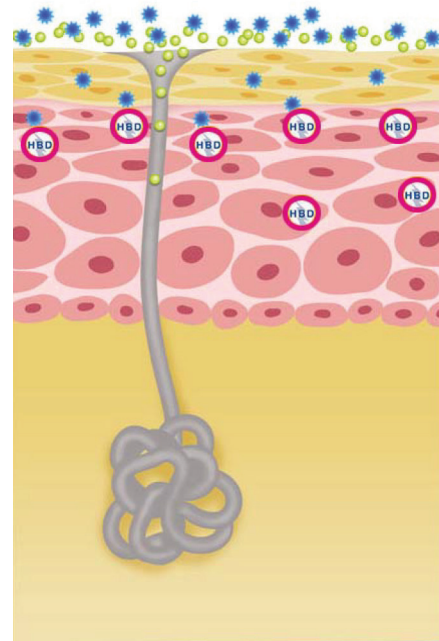
Podemos decir que los PAM actúan como antibióticos naturales. Son péptidos catiónicos caracterizados por una estructura anfipática, producidos por queratinocitos en la piel, que interaccionan con componentes aniónicos de las bacterias, hongos y virus para permeabilizar su membrana. Los PAMs pueden inactivar un amplio espectro de microorganismos, principalmente formando poros u otras estructuras perjudiciales que interfieren con funciones intracelulares.

Estos péptidos también actúan de otro modo, viéndose implicados en procesos de quimiotaxis hacia células

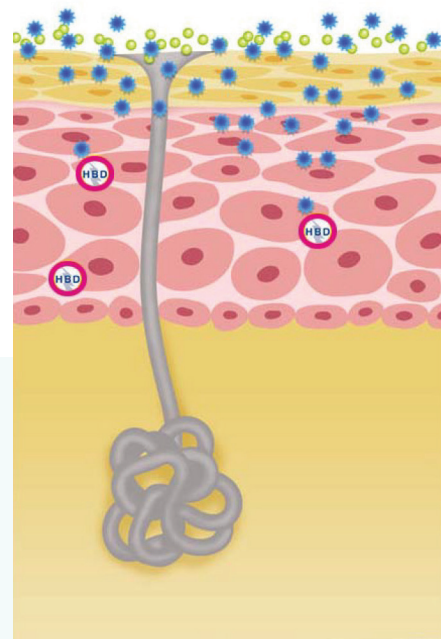
del sistema inmune, como las α/β -defensinas humanas (quimiotácticas para las células dendríticas, células T o macrófagos) o las **catelicidinas** (quimiotácticas para neutrófilos, monocitos y células T).

Los PAMs producidos en la piel humana, a parte de incluir estas defensinas y catelicidinas, también contienen **dermcidinas** (péptidos antimicrobianos secretados por las glándulas sudoríparas ecrinas humanas sobre la piel como parte de la defensa innata del huésped del sistema inmune) y otras proteínas pequeñas descubiertas primero para otras actividades biológicas como los neuropéptidos y las quimioquinas, y proteínas mayores como lisosoma, elastasa, complemento, proteínas S100 y otras. Los PAMs también modulan la producción de citoquinas y quimioquinas, la migración celular, proliferación, maduración, síntesis de la matriz extracelular, angiogénesis, y cicatrización de heridas.

Las β -defensinas son características de los tejidos epiteliales. Estas defensinas actúan tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa.



Piel normal: las defensinas eliminan patógenos potenciales de la piel y mantienen la homeóstasis con su flora normal.



Piel infectada: desequilibrio de defensinas y una invasión de patógenos podría causar infección en la piel.

Existen varias β -defensinas. La hBD-2 (β -defensinas 2 en humanos) es altamente efectiva destruyendo bacterias Gram negativas y hongos, y con un efecto bacteriostático en bacterias Gram positivas. Lo mismo ocurre con la hBD-3. hBD-2 y hBD-3 se encuentran también localizadas en la parte más externa de la epidermis y son inducibles por agentes bacterianos como el Lipopolisacárido (LPS), las citoquinas IL-1a y IL-16, TNFa, y procesos de diferenciación.

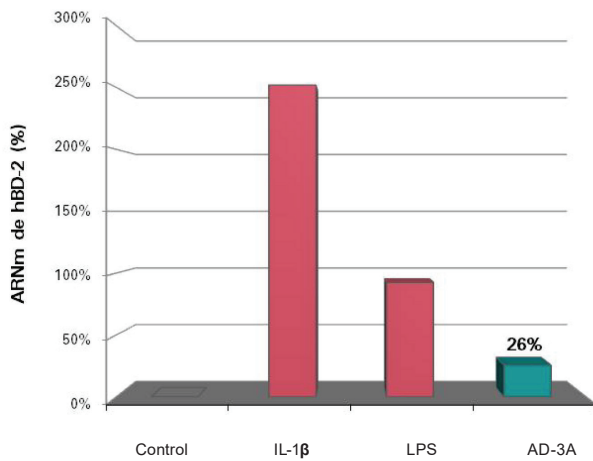
La producción de PAMs, como las β -defensinas, por parte de la piel humana ocurre constitutivamente pero también aumenta claramente después de una infección, inflamación o herida. Algunas enfermedades de la piel muestran una expresión alterada de estos péptidos, como ocurre en la psoriasis. Las β -defensinas proporcionan protección frente a la invasión bacteriana y promueven la cicatrización de las heridas. Dado que la expresión de PAMs aumenta donde hay una herida cutánea, esto indica que las hBDs participan en su reparación. Esto demuestra que esta expresión de las hBDs está expuesta a la susceptibilidad de una infección en una herida.

Se ha observado que pacientes con psoriasis tienen una piel con menos riesgo de infección y esto se debe a la expresión de estas hBDs. Curiosamente, se ha observado que la dermatitis atópica, que también tiene un paralelismo con la psoriasis en cuanto a que manifiestan desórdenes en la homeostasis de la piel, que suelen tener problemas

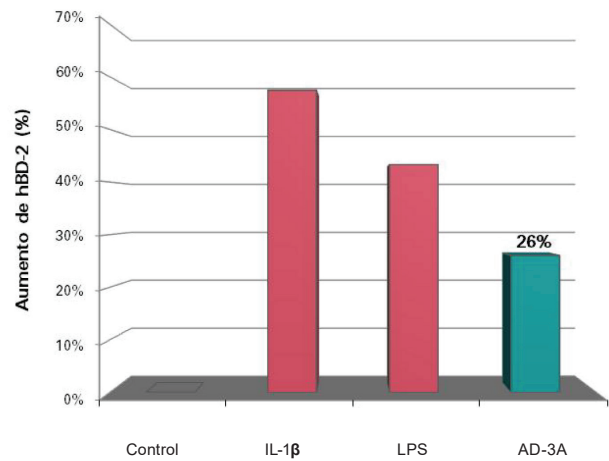
de infección por microorganismos como el *S. Aureus* y se aprecia una menor expresión de las hBDs, disminuyendo así el sistema inmunológico de la piel.

También se ha observado una alta expresión de la hBD-2 en procesos de acné víctimas de infección por la *P. Acnes*.

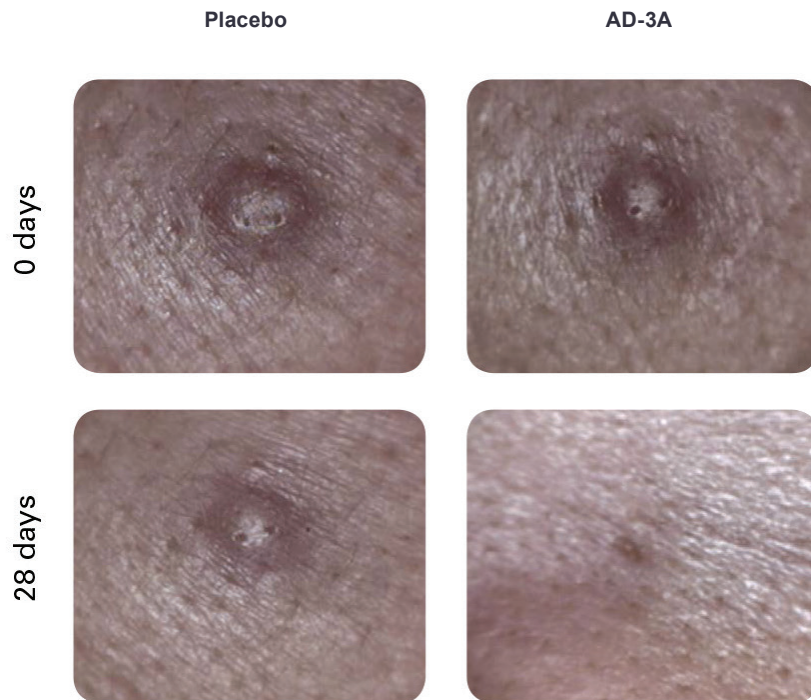
El **Acethyl dipeptide-3 aminohexanoate (AD-3A)**, es un nuevo tripéptido obtenido de la reacción del ácido acético con dipéptido-3 y ácido aminohexanoico. El AD-3A potencia los mecanismos de defensa naturales de la piel induciendo la producción endógena de defensinas. El diseño del nuevo péptido se realizó mediante química combinatoria y técnicas de cribado de alto rendimiento, que permitió encontrar el mejor candidato capaz de inducir la síntesis de hBD-2 en un cultivo celular de queratinocitos. La quimioteca construida era una mezcla de más de 30000 tripeptidos, sintetizados utilizando aminoácidos naturales y no naturales. Para identificar inductores de β -defensinas potenciales, la quimioteca de tripéptidos se cribó utilizando el ensayo del gen indicador luciferasa. El AD-3A resultó ser el tripéptido más efectivo de entre esos 30000 candidatos.



Se midió en queratinocitos humanos por AT-PCR cuantitativa, la actividad transcripcional de AD-3A como promotor de la expresión genética de ARNm de hBD-2, demostrando una clara expresión (26%).



La eficacia de AD-3A a nivel traduccional fue evaluada mediante la determinación de la cantidad total de proteína hBD-3 secretada en queratinocitos humanos con un ensayo ELISA demostrando una clara expresión (10%).



Un ensayo in vivo del péptido AD-3A fue realizado en un grupo de 20 voluntarias con piel grasa y propensa al acné, de edades entre 18 y 45 años. Se aplicaron un gel que contenía la dosis empleada en Thalaxia en un lado de la cara y un gel placebo en el otro, dos veces al día durante 28 días. La hidratación de la piel se midió por corneometría (+38%) y la presencia de sebo con un Sebumeter (-28%):

Árbol de seda persa y hierba de San Pablo (DA)

Phytocomplejo detox

Una mezcla fitoactiva de 2 complejos vegetales (DA), manifestó una evidencia detox con efecto epigenético. Se trata del Árbol de Seda Persa y la Hierba de San Pablo (rica en darutoside).

Protección de la dermis, en fibroblastos humanos normales
DA a la dosis empleada en Thalàxia demostró expresar la producción de MMP-2:

- Condiciones normales -37%, $p < 0,01$
- Bajo condiciones de polución -29%/control estresado, $p < 0,05$

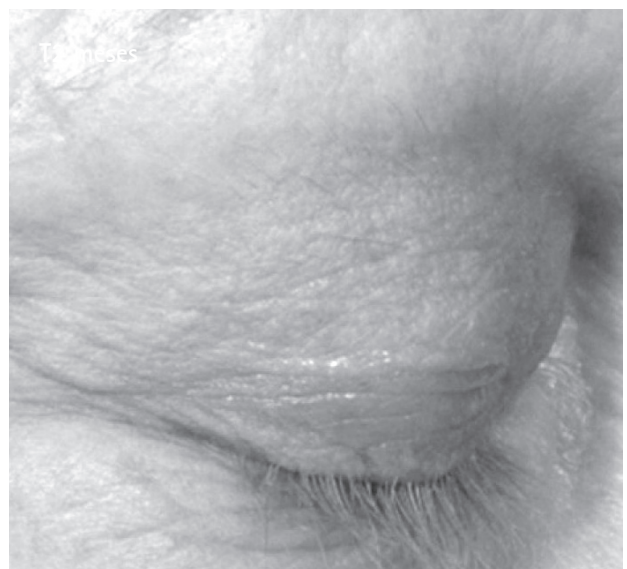
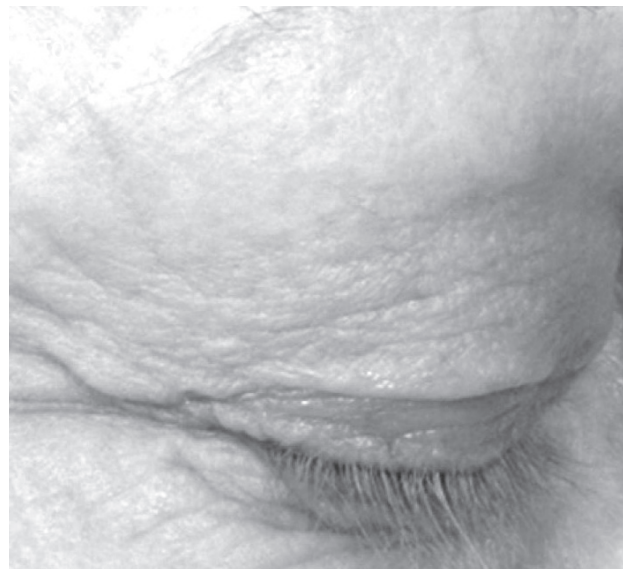
Mantenimiento de los sistemas de desintoxicación

DA a la dosis empleada en Thalàxia demostró un efecto detox en la expresión de glioxalasa:

- Expresión de la glioxalasa +41%
- Control estresado Actividad del proteasoma +16%/control estresado, $p < 0,05$

In vivo demostró un efecto lifting en párpados superiores, con $n=18$ y $t=2$ meses:

Visible efecto "lifting" en los párpados caídos de un 20% hasta un 91%

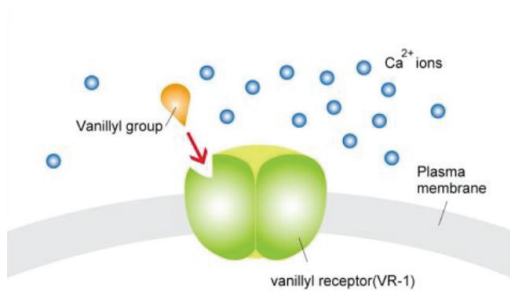


Neuropéptido (VN)

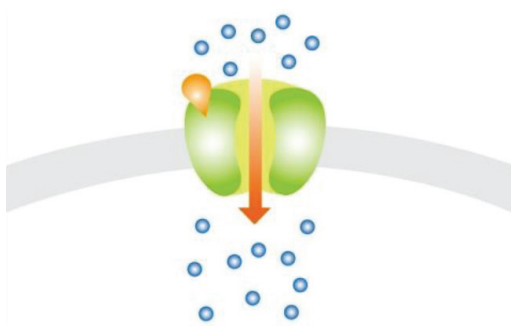
Complejo epigenético Vainillin

El grupo vainillil es una mezcla fitoactiva que genera sensación de efecto calor vía sistema nervioso. Veamos los pasos que actúan en este neuropéptido:

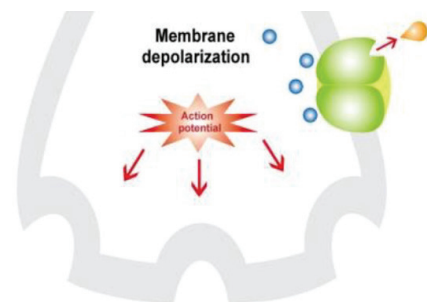
1- VN se une a los enlaces de receptor vainillil-1 (VR-1).



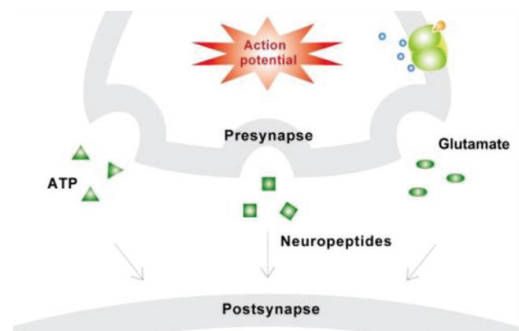
2- Esta unión abre el poro del canal y conduce a la entrada de Ca^{2+} a través de VR-1.



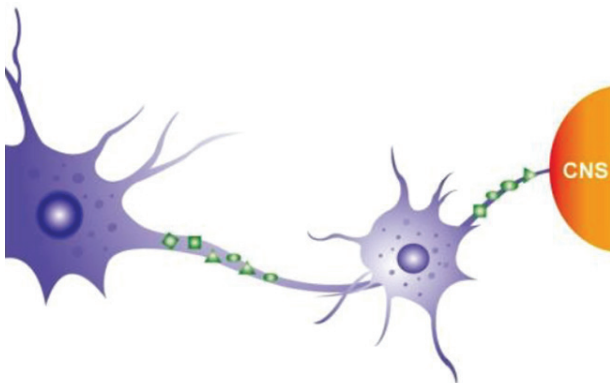
3- La entrada de Ca^{2+} provoca la despolarización de la membrana. Cuando se alcanza el nivel umbral, se genera un potencial de acción que luego se propaga a lo largo del axón hasta la sinapsis.



4- Cuando el potencial de acción alcanza la sinapsis, la neurona libera glutamato, ATP y neuropéptidos como transmisores.

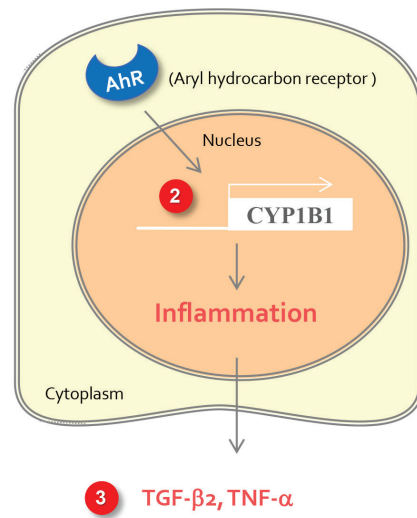


5- Estos transmisores inician la cascada de sensación de calentamiento cuando alcanzan el SNC (Sistema Nervioso Central) similar a la sensación de calentamiento provocada por la temperatura ($\geq 43^{\circ}\text{C}$) según la susceptibilidad de cada individuo y según la dosis empleada (dosis dependiente).



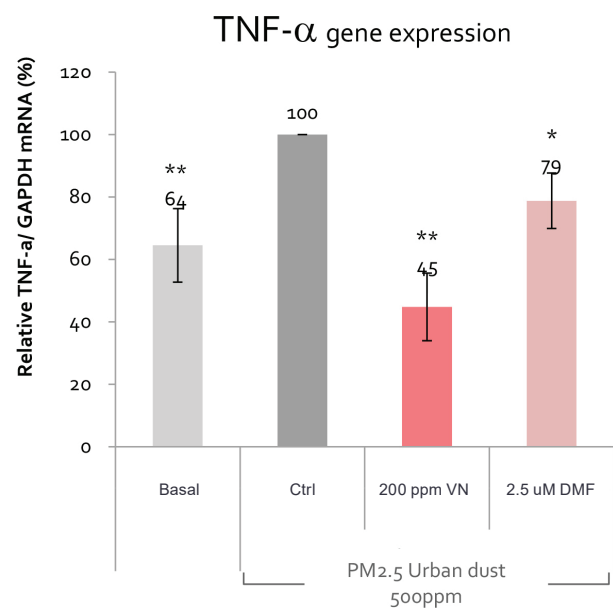
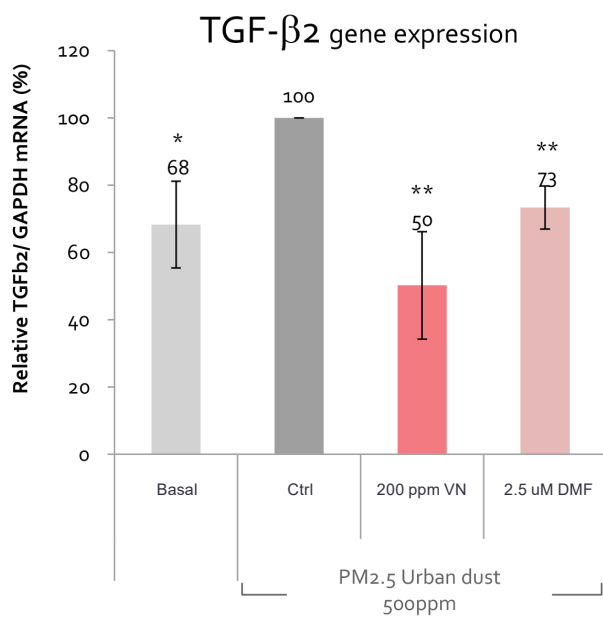
Efecto de VN sobre la expresión genómica de TGF- β 2 inducida por contaminantes. La prueba se realizó in vitro sobre células de la papila dérmica del folículo piloso humano (HFDPC).

Papilla Cell



El test demostró la reducción de TGF- β 2 y TGF- α comprobando el efecto antiinflamatorio frente a la polución:

*DMF: 3',4'-dimethoxyflavone, an aryl hydrocarbon receptor (AhR) antagonist * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compare with Control.



Células madre de yerba negra (GC)

Defensa inmune

El presente activo (GC) está obtenido a través de la producción de células madre. Es importante saber que esta técnica permite la obtención de activos de modo selectivo, ecosostenible y natural, además de preservar la integridad del activo de la planta con todos sus metabolitos asociados que en el seno de la planta presentan sinergias con el activo principal.

GC proporciona a la piel la capacidad de protegerse y autorregenerarse. Potencia la detoxificación (mantiene la actividad proteosómica), prolonga la vida celular (estimula la sirtuina-1) y la regeneración del tejido (preserva las células madre de la piel).

ESTIMULACIÓN DE LA SÍNTESIS DE SIRTUINA-1

Método ELISA en queratinocitos humanos

+74%/control, $p < 0,01$

Inmunofluorescencia en explantes de piel después de una aplicación diaria durante 6 días de una crema conteniendo la dosis efectiva de Thalàxia

+12%/placebo, $p < 0,03$



Referencias bibliográficas

- 1- Skipper M, Eccleston A, Gray N, Heemels T, Le Bot N, Marte B, et al. Presenting the epi- genome roadmap. *Nature*. 2015 Feb 19;518(7539):313. PubMed PMID: 25693561.
- 2- Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science*. 2001 Aug 10;293(5532):1074-80. PubMed.
- 3- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005 Jul 26;102(30):10604-9. Pub Med PMID: 16009939 Pubmed Central PMCID: 1174919.
- 4- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008 Nov 4;105(44):17046-9. PubMed PMID: 18955703 Pubmed Central PMCID: 2579375.
- 5- Gronniger E, Weber B, Heil O, Peters N, Stab F, Wenck H, et al. Aging and chronic sun exposure cause distinct epigenetic changes in human skin. *PLOS genetics*. 2010 May;6(5):e1000971. PubMed PMID: 20523906 Pubmed Central PMCID: 2877750.
- 6- Hou L, Zhang X, Wang D, Baccarelli A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *International journal of epidemiology*. 2012 Feb;41(1):79-105. Pub Med PMID: 22253299 Pubmed Central PMCID: 3304523.
- 7- Khare M, editor. *Exposure to Nano-Sized Particles and the Emergence of Contemporary Diseases with a Focus on Epigenetics*. In Tech; 2012.
- 8- Syed DN, Khan MI, Shabbir M, Mukhtar H. MicroRNAs in skin response to UV radiation. *Current drug targets*. 2013 Sep;14(10):1128-34. PubMed PMID: 23834148 Pubmed Central PMCID: 3985496.
- 9- Nandakumar V, Vaid M, Tollefsbol TO, Katiyar SK. Aberrant DNA hypermethylation patterns lead to transcriptional silencing of tumor suppressor genes in UVB-exposed skin and UVB-induced skin tumors of mice. *Carcinogenesis*. 2011 Apr;32(4):597-604. PubMed PMID: 21186298 Pubmed Central PMCID: 3066413.
- 10- Katiyar SK, Prasad R, Sun Q, Vaid M. Epigenetic alterations in ultraviolet radiation-induced skin carcinogenesis: interaction of bioactive dietary components on epigenetic targets. *Photochem Photobiol*. 2012;85:1066-74. Epub 2011 Nov 17. 2012885 :1066-74.
- 11- Stoccoro A, Karlsson HL, Coppede F, Migliore L. Epigenetic effects of nano-sized materials. *Toxicology*. 2013 Nov 8;313(1):314. PubMed PMID: 23238276.
- 12- Ahn K. The role of air pollutants in atopic dermatitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014 Nov;134(5):993-9; discussion 1000. PubMed PMID: 25439225.
- 13- Raddatz G, Hagemann S, Aran D, Sohle J, Kulkarni PP, Kaderali L, et al. Aging is associated with highly defined epigenetic changes in the human epidermis. *Epigenetics & chromatin*. 2013;6(1):36. PubMed PMID: 24279375 Pubmed Central PMCID: 3819645.
- 14- So K, Tamura G, Honda T, Homma N, Waki T, Togawa N, et al. Multiple tumor suppressor genes are increasingly methylated with age

- in non-neoplastic gastric epithelia. *Cancer science*. 2006 Nov;97(11):1155-8. PubMed PMID: 16952303.
- 15- Mendelsohn AR, Larrick JW. Stem Cell Depletion by Global Disorganization of the H3K9me3 Epigenetic Marker in Aging. *Rejuvenation research*. 2015 Aug;18(4):371-5. PubMed PMID: 26160351.
- 16- Fraga MF, Esteller M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in genetics : TIG*. 2007 Aug;23(8):413-8. PubMed PMID: 17559965.
- 17- Harries LW. MicroRNAs as Mediators of the Ageing Process. *Genes*. 2014;5(3):656-70. PubMed PMID: 25140888 PubMed Central PMCID: 4198923.
- 18- Yoshizawa, Y., Tanojo H., Kim SJ. and Maibach H.I. (2001): Sea water or its components alter experimental irritant dermatitis in man.
- 19- Halevy, S., et al. (1997): Dead sea bath salt for the treatment of psoriasis vulgaris: a double-blind controlled study.
- 20- Camacho-Saucedo G, Salido-Vallejo R. Moreno-Giménez JC. Actualización en dermatitis atópica. Propuesta de algoritmo de actuación. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(1):4-16.
- 21- Kim SH, Nam GW, Lee HK, Mo on SJ, Chang IS. The effects of Musk T on peroxisome proliferator activated receptor [PPAR]-activation, epidermal skin homeostasis and dermal hyaluronic acid synthesis. *Arch Dermatol Res* 2006;298: 273-282.
- 22- Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. *Conceptos de genética*. Madrid: Pearson - Prentice Hall, 2006.
- 23- Lewin B. *Genes VIII*. New Jersey: Pearson -Prentice Hall, 2004.
- 24- Morgan BA. Upending the hair follicle. *Curr Biol* 2006; 16: 1041-1049.
- 25- Pedersen MB, Skov L, Menné T, Johansen JD, Olsen J. Gene expression time course in the human skin during elicitation of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2585-2595.
- 26- David Bueno. *Genes y Cosméticos Boletín de la Sociedad Española de Químicos Cosméticos nº317 ene-feb2011* pág.5-11. Departament de Genètica. Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona.
- 27- Sen B. Mahadevan B. DeMarini DM. Transcriptional responses to complex mixtures: a review. *Mutat Res* 2007; 636: 144-177.
- 28- Soule T, Palmer K, Gao Q, Potrafka RM, Stout V, Garcia-Pichel F. A comparative approach to understanding the biosynthesis of the sunscreen scytonemin in cyanobacteria. *BMC Genomics* 2009; 10: 336-345.
- 29- Zhou L, Askew D, Wu C, Gilliam AC. Cutaneous gene expression in murine scleroderma versus-host disease, a model for human scleroderma. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 281-292.
- 30- Salvador Mena Molla, Pascual Cuadrado Escamilla, José Luis García-Giménez. *Epigenética y sus futuras aplicaciones cosméticas*. Boletín de la Sociedad Española

- de Químicos Cosméticos nº347 ene-feb2016 pág.5-10. Dept. Fisiología. Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València; Epidesease, S.L. Parc Científic de la UV; Yegane, S.L. Valencia; CIBER-ISCIII.
- 31- Clansy S. DNA damage and repair mechanisms for maintaining DNA integrity. *Nature Education* 2008; 1 (1).
- 32- Lindahl T. Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* 1993; 362(6422): 709-15.
- 33- Zhou BB, Elledge SJ. The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature* 2000; 408(6811): 433-9.
- 34- Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000; 408(6809): 239-47.
- 35- Burgering BMT, Medema RH. Decisions on life and death: FOXO Forkhead transcription factors are in command when PKB/Akt is off duty. *J Leuko Biol* 2003; 73: 689-701.
- 36- Kim HK, Kim YK, Song I-H, et al. Down Regulation of a Forkhead Transcription Factor, FOXO3a, Accelerates Cellular Senescence in Human Dermal Fibroblasts. *J Gerontol* 2005; 60A(1): 4-9.
- 37- Ogg S, Paradis S, Gottlieb S, et al. The Fork head transcription factor DAF-16 transduces insulin-like metabolic and longevity signals in *C. elegans*. *Nature* 1997; 389: 994-999.
- 38- Willcox BJ, Donlon TA, He Q, et al. FOXO3a genotype is strongly associated with human longevity. *PNAS* 2008; 105(37): 13987-13992.
- 39- Flashbart F, Caliebe A, Kleindorp R, et al. Association of FOXO3A variation with human longevity confirmed in German centenarians. *PNAS* 2009; 106(8): 2700-2705.
- 40- Boehm AM, Khalturin K, Anton-Erxleben F et al. FoxO is a critical regulator of stem cell maintenance in immortal Hydra. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012; 109(48): 19697-702.
- 41- Tran H, Brunet A, Grenier JM, et al. DNA Repair Pathway Stimulated by the Forkhead Transcription Factor FOXO3a Through the Gadd45 Protein. *Science* 2002; 296(5567): 530-4.
- 42- Carter ME, Brunet A. FOXO transcription factors. *Current Biology* 2007; 7(4): R113-114.
- 43- Marta Rull, Cristina Davi, Elena Cañadas, Win Vam Den Nest y Raquel Delgado. Mantener la integridad genética para rejuvenecer la piel. *Boletín de la Sociedad Española de Químicos Cosméticos* nº333 sep-oct2013 pág.5-11. Lipotec SAU, Gavà (Spain).
- 44- Kirkwood TB, Austad SN. Why do we age? *Nature* 2000; 408(6809): 233-238.
- 45- Kops GJPL, Dansen TB, Poldeman PE, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature* 2002; 419(6904): 316-21.
- 46- Tollefsbol, Trygve O., *Epigenetics aging*. (Springer, 2010).
- 47- Kim, M., Bae, M., Na, H., and Yang, M. Environmental toxicants--induced epigenetic alterations and their reversers.

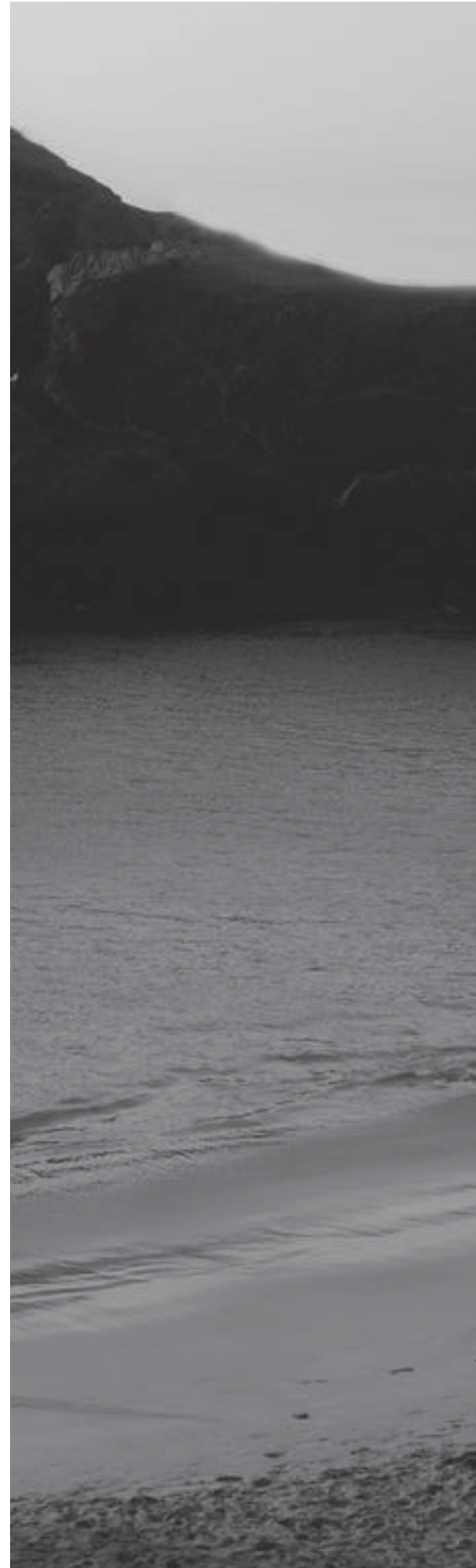
- J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev. 2012; 30 (4): 323.
- 48- Lopez-Otin, C. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013; 153 (6): 1194.
- 49- Vina, J. et al. The free radical theory of aging revisited: the cell signaling disruption theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19 (8): 779.
- 50- Fraga, M. F. et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102 (30): 10604.
- 51- Jung, M. and Pfeifer, G. P. Aging and DNA methylation. *BMC Biol*. 2015; 137.
- 52- Heyn, H. et al. Distinct DNA methylomes of newborns and centenarians. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (26): 10522.
- 53- Zampieri, M. et al. Reconfiguration of DNA methylation in aging. *Mech Ageing Dev*. 2015; 15160.
- 54- Rogakou, E. P. and Sekeri-Pataryas, K. E. Histone variants of H2A and H3 families are regulated during in vitro aging in the same manner as during differentiation. *Exp Gerontol*. 1999; 34 (6): 741.
- 55- Feser, J. and Tyler, J. Chromatin structure as a mediator of aging. *FEBS Lett*. 2011; 585 (13): 2041.
- 56- O'Sullivan, R. J., Kubicek, S., Schreiber, S. L., and Karlseder, J. Reduced histone biosynthesis and chromatin changes arising from a damage signal at telomeres. *Nat Struct Mol Biol*. 2010; 17 (10): 1218.
- 57- Rando, T. A. and Chang, H. Y. Aging, rejuvenation, and epigenetic reprogramming: resetting the aging clock. *Cell*. 2012; 148 (1-2): 46.
- 58- Blasco, M. A. The epigenetic regulation of mammalian telomeres. *Nat Rev Genet*. 2007; 8 (4): 299.
- 59- Donate, L.E. and Blasco, M. A. Telomeres in cancer and ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2011; 366 (1561): 76.
- 60- Greider, C. W. and Blackburn, E. H. Identification of a specific telomere terminal transferase activity in Tetrahymena extracts. *Cell*. 1985; 43 (2 Pt 1): 405.
- 61- Salvador Mena Molla, Pascual Cuadrado Escamilla, José Luis García-Giménez. Epigenética y envejecimiento. *Boletín de la Sociedad Española de Químicos Cosméticos* nº348 mar-abr2016 pág.5-14. Dept. Fisiología. Facultat de Medicina i Odontologia, Universitat de València; Epidesease, S.L. Parc Científic de la UV; Yegane, S.L. Valencia; CIBER-ISCIII.
- 62- Benetti, R., Garcia-Cao, M., and Blasco, M. A. Telomere length regulates the epigenetic status of mammalian telomeres and subtelomeres. *Nat Genet*. 2007; 39 (2): 243.
- 63- Munoz-Najar, U. and Sedivy, J. M. Epigenetic control of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2011; 14 (2): 241.
- 64- Chojnowski, A. et al. Progerin reduces LAP2alpha-telomere association in Hutchinson-Gilford progeria. *Elife*. 2015; 4.
- 65- Palacios, J. A. et al. SIRT1 contributes to telomere maintenance and augments global homologous recombination. *J Cell Biol*. 2010; 191 (7): 1299.

- 66- Michishita, E. et al. SIRT6 is a histone H3 lysine 9 deacetylase that modulates telomeric chromatin. *Nature*. 2008; 452 (7186): 492.
- 67- Smith, J. A. and Daniel, R. Stem cells and aging: a chicken-or-the-egg issue? *Aging Dis*. 2012; 3 (3): 260.
- 68- Iglesias-Bartolome, R., Callejas-Valera, J. L., and Gutkind, J. S. Control of the epithelial stem cell epigenome: the shaping of epithelial stem cell identity. *Curr Opin Cell Biol*. 2013; 25 (2): 162.
- 69- Mulder, K. W. et al. Diverse epigenetic strategies interact to control epidermal differentiation. *Nat Cell Biol*. 2012; 14 (7): 753.
- 70- Gaspar-Maia, A., Alajem, A., Meshorer, E., and Ramalho-Santos, M. Open chromatin in pluripotency and reprogramming. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2011; 12 (1): 36.
- 71- Mendelsohn, A. R. and Larrick, J. W. Stem Cell Depletion by Global Disorganization of the H3K9me3 Epigenetic Marker in Aging. *Rejuvenation research*. 2015; 18 (4): 371.
- 72- Fraga, M. F. and Esteller, M. Epigenetics and aging: the targets and the marks. *Trends in genetics : TIG*. 2007; 23 (8): 413.
- 73- Harries, L. W. MicroRNAs as Mediators of the Ageing Process. *Genes (Basel)*. 2014; 5 (3): 656.
- 74- Barradas, M. et al. Histone demethylase JMJD3 contributes to epigenetic control of INK4a/ARF by oncogenic RAS. *Genes Dev*. 2009; 23 (10): 1177.
- 75- Caravia, XM and López-Otín, C, in *microRNA: Basic Science: From Molecular Biology to Clinical Practice*, edited by Santulli G (Springer International Publishing, 2015), pp. 213.
- 76- Landau, D. A. and Slack, F. J. MicroRNAs in mutagenesis, genomic instability, and DNA repair. *Semin Oncol*. 2011; 38 (6): 743.
- 77- Okada, M. et al. Abrogation of Age Induced MicroRNA-195 Rejuvenates the Senescent Mesenchymal Stem Cells by Reactivating Telomerase. *Stem Cells*. 2015.
- 78- Garcia-Segura, L., Perez-Andrade, M., and Miranda-Rios, J. The emerging role of MicroRNAs in the regulation of gene expression by nutrients. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2013; 6 (1): 16.
- 79- Patel, M. et al. PTEN deficiency mediates a reciprocal response to IGF1 and mTOR inhibition. *Mol Cancer Res*. 2014; 12 (11): 1610.
- 80- Kosaka, N. et al. Functional analysis of exosomal microRNA in cell-cell communication research. *Methods Mol Biol*. 2013; 10241.
- 81- Zhang, Z., Lowry, S. F, Guarente, L. and Haimovich, B. Roles of SIRT1 in the acute and restorative phases following induction of inflammation. *J Biol Chem*. 2010; 285 (53): 41391.
- 82- Quinn, S. R. and O'Neill, L. A. A trio of microRNAs that control Toll-like receptor signalling. *Int Immunol*. 2011; 23 (7): 421.
- 83- Jagannathan, S. et al. MiR-296 replacement inhibits proteasomes and disrupts aggresome+autophagosome formation to enhance the antimyeloma benefit of bortezomib. *Leukemia*. 2015; 29 (3): 727.

- 84- Mancini, M. et al. MicroRNA-152 and -181a participate in human dermal fibroblasts senescence acting on cell adhesion and remodeling of the extracellular matrix. *Aging (Albany NY)*. 2012; 4 (11): 843.
- 85- Gronniger, E. et al. Aging and chronic sun exposure cause distinct epigenetic changes in human skin. *PLoS genetics*. 2010; 6 (5): e 1000971
- 86- Hou, L., Zhang, X., Wang, D., and Baccarelli, A. Environmental chemical exposures and human epigenetics. *International journal of epidemiology*. 2012, 41 (1): 79.
- 87- Khare, Mukesh ed., *Exposure to Nano Sized Particles and the Emergence of Contemporary Diseases with a Focus on Epigenetics*, (In Tech, 2012).
- 88- Raddatz, G. et al. Aging is associated with highly defined epigenetic changes in the human epidermis. *Epigenetics & chromatin*. 2013; 6 (1): 36.
- 89- So, K. et al. Multiple tumor suppressor genes are increasingly methylated with age in non-neoplastic gastric epithelia. *Cancer science*. 2006; 97 (11): 1155.
- 90- Andl, T. et al. The miRNA-processing enzyme dicer is essential for the morphogenesis and maintenance of hair follicles. *Curr Biol*. 2006; 16 (10): 1041.
- 91- Yi, R. et al. Morphogenesis in skin is governed by discrete sets of differentially expressed microRNAs. *Nat Genet*. 2006; 38 (3): 356.
- 92- Yi, R., Poy, M. N., Stoffel, M. and Fuchs, E. A skin microRNA promotes differentiation by repressing 'stemness'. *Nature*. 2008; 452 (7184): 225.
- 93- Lovendorf, Marianne B. and Skov, Lone, in *Epigenetics and Dermatology*, edited by Christopher C Chang and Bruce C. Richardson Qianjin Lu (Elsevier, 2015), pp. 177.
- 94- Konstantinov, Nikifor K., in *Cosmetics Toiletries Science Applied* (2015).
- 95- Shukla, S. and Gupta, S. Apigenin: a promising molecule for cancer prevention. *Pharm Res*. 2010; 27 (6): 962.
- 96- Fang, M., Chen, D., and Yang, C. S. Dietary polyphenols may affect DNA methylation. *J Nutr*. 2007; 137 (1 Suppl): 223S.
- 97- Pandey, M. et al. Plant flavone apigenin inhibits HDAC and remodels chromatin to induce growth arrest and apoptosis in human prostate cancer cells: in vitro and in vivo study. *Mol Carcinog*. 2012; 51 (12): 952.
- 98- Paredes-Gonzalez, X., Fuentes, F., Su, Z. Y., and Kong, A. N. Apigenin reactivates Nrf2 anti-oxidative stress signaling in mouse skin epidermal JB6 P + cells through epigenetics modifications. *AAPS J*. 2014; 16 (4): 727.
- 99- Gruber, JV and Ledette, L. Modulating epigenetic DNA methylation to cause cells to adopt DNA methylation patterns associated with Young cells. Patent number EP2691073 A2. 2014.
- 100- Krishnaswamy, V. R. and Korrapati, P. S. Role of dermatopontin in re-epithelialization: implications on keratinocyte migration and proliferation. *Sci Rep*. 2014; 4: 7385.

101- C. Galvan Casas iD, A. Catala. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19. Linked Editorial: Hay et al. Br J Dermatol 2020; 183:3-4.

102- Testing the epigenetic activity of Thalàxia active ingredients: The Lubrizol Corporation, Ohio, USA; Nikko Chemicals, CO., LTD. Chuoku, Tokyo 103-0002 Japan; COSM'O laboratory - 37100 Tours (France); Sederma 78612 Le Perray en Yvelines Cedex (France); EG Active, Avda. Diagonal, 539 4º1º CP:08029 Barcelona; Eurofins GSC Lux SARL, Val Fleurie 23, L-1526 Luxemburg; Crodarom, S.A.S. Parc d'Activités les Plaines, 48230 Chanac (France); Infinitec, parque científico de Barcelona, 15-21 Baldiri Reixac, 08028 Barcelona (Spain); CORUM INC. 6FL., No.360, Rwei Guang Rd., Neihu Dist, Taipei 11492, Taiwan; Codif 70, rue du Commandant l'Herminier - CS11781 35417 Saint-Malo cedex (France).





Registro propiedad intelectual N° CVA-000322-2020

elinné

Veliture

Laboratorios de Fitocosmética, S.L.

C/ Dels Fusters, 25-27 P.I. L'Alter

46290 - Alcàsser (Valencia)

Made in Spain (EU)

 *elinnecosmeticos*

e-linne.com