

Peptydy biomimetyczne i czynniki wzrostu w kosmetologii i medycynie estetycznej

Biomimetic peptides and growth factors used in cosmetology and aesthetic medicine



Kosmetologia / nauka

WSTĘP

Rozwój technologiczny w zakresie kosmetologii i medycyny estetycznej spowodował rosnące zapotrzebowanie na wprowadzanie substancji aktywujących naturalne mechanizmy obronne skóry. Prawdziwym przełomem ostatnich lat stały się w tym zakresie peptydy biomimetyczne (*biomimetic peptides*) i czynniki wzrostu GFs (*Growth Factors*).

Rozwój nowych technologii zaowocował komercyjnym zastosowaniem syntetycznych modulatorów wpływających na przyspieszenie i poprawę mechanizmów naprawczych zachodzących bezpośrednio w komórkach skóry. Jest to nowatorskie podejście do procesu starzenia się i wszystko wskazuje na to, że najbliższa dekada będzie okresem gwałtownego rozwoju w tym zakresie.

W drugiej połowie XX wieku rozpoczęto badania nad rolą egzogennych białek w patogenezie i wykrywaniu wczesnych objawów

nowotworów piersi i roli HPV (*Human Papillomavirus*) w patogenezie raka szyjki macicy [1]. Te badania wyznaczyły kierunek poszukiwań innych egzogennych białek mających wpływ na zmiany metaboliczne zachodzące *in vivo*.

Podstawowym elementem składowym zarówno czynników wzrostu, jak i peptydów biomimetycznych są aminokwasy. W przyrodzie występuje około 300 aminokwasów, jednak hydroliza białek (roślinnych, zwierzęcych i ludzkich) dostarcza nam jedynie 20 aminokwasów. Jest to dowód na uniwersalność kodu genetycznego i jedność budowy całego świata ożywionej materii [1].

Peptydy zbudowane są zazwyczaj z kilku do kilkudziesięciu reszt aminokwasowych, połączonych ze sobą wiązaniem peptydowym. Wiązanie peptydowe tworzy się w wyniku kondensacji grupy karboksylowej jednego aminokwasu z grupą aminową drugiego. Powtarzanie tego procesu prowadzi do powstawania peptydów o dłuższych łańcuchach.

—> 24

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat peptydów biomimetycznych i czynników wzrostu (syntetycznych i autologicznych) stosowanych w medycynie estetycznej i kosmetologii. Omówiono sposób ich otrzymywania, mechanizmy działania, zastosowanie oraz techniki podawania.

Słowa kluczowe: peptydy biomimetyczne, czynniki wzrostu, osocze bogatopłytkowe, mezoterapia, sekwencje sygnałowe, suplementy diety

ABSTRACT

The work outlines the actual state of knowledge about biomimetic peptides and growth factors (synthetic and autologic) used in aesthetic medicine and cosmetology. Substraction, application and techniques of administration have been discussed.

Key words: *biomimetic peptides, growth factors, Platelet Rich Plasma (PRP), mesotherapy, signaling sequences, dietary supplements*

ANDRZEJ KĘPA

MedBeauty, Gabinet Medycyny Estetycznej w Centrum Urody Justyna, ul. Rynek 5, 58-100 Świdnica, tel. +48 602 457 666, e-mail: akepa@medbeauty.org Medbeauty - Aesthetic Clinic Kępa, Brigantinv.24, 296 37 Åhus, Sweden

otrzymano / received:

19.03.2013

zaakceptowano / accepted:

20.04.2013



W każdym łańcuchu peptydowym możemy wyróżnić dwa przeciwległe końce. Jeden z nich zawiera wolną grupę aminową NH₂ i nosi nazwę „końca N”, na drugim końcu znajduje się grupa COOH, która nosi nazwę „końca C” [2].

Duży wpływ na dostępność biologiczną peptydów i ich ukierunkowane, selektywne działanie odgrywają tzw. sekwencje sygnałowe, znajdujące się na końcach cząsteczek i wykazujące powinowactwo w stosunku do konkretnego receptora znajdującego się w błonie komórkowej komórki docelowej. W przypadku peptydów sekwencja sygnałowa najczęściej determinowana jest kolejnością kilku (kilkunastu) aminokwasów znajdujących się na końcu cząsteczki. Taka budowa peptydów biomimetycznych sprawia, że zastosowane nawet w bardzo małych dawkach mają możliwość oddziaływania dokładnie tam, gdzie chcemy wywołać zmiany metabolizmu komórek organizmu. Stwarza to ogromne możliwości w dalszych badaniach zmierzających do osiągnięcia swoistych i bardziej selektywnych substancji wpływających na poprawę metabolizmu komórek skóry i powstrzymywanie procesu starzenia. Badania te zapoczątkował niemiecki biolog, prof. Günter Blobel, który w 1999 roku został wyróżniony Nagrodą Nobla za pracę nad mechanizmem i identyfikacją wewnętrznych sygnałów kierujących transportem i lokalizacją białek w komórkach [3].

Obecnie na rynku pojawiają się leki i suplementy diety wykorzystujące odkrycia prof. Blobela. Są to chronione patentem preparaty linii Guri Vital. Stanowi to kolejny krok w kierunku uzyskania syntetycznych substancji wykazujących selektywne powinowactwo *in vivo*. Otwiera to również drogę do stworzenia „eliksiru młodości”, dzięki któremu będziemy mogli regulować i powstrzymać zachodzące w organizmie procesy postępujące wraz z wiekiem, wykorzystując naturalny potencjał naprawczy naszego ciała [4].

CEL PRACY

Celem pracy jest przedstawienie wykorzystywanych obecnie peptydów biomimetycznych i czynników wzrostu, które znalazły zastosowanie w medycynie estetycznej i kosmetologii.

PEPTYDY BIOMIMETYCZNE

Wszystkie procesy zachodzące w żywych organizmach dla swojego prawidłowego przebiegu wymagają obecności swoistych substancji modulujących. Są to naturalnie występujące peptydy i czynniki wzrostu. Wraz z wiekiem ilość naturalnych peptydów organizmu maleje lub uszkodzona zostaje ich prawidłowa synteza, a kontrolowane przez nie procesy naprawcze i metaboliczne stopniowo słabną i ulegają zaburzeniom. Proces ten w konsekwencji prowadzi do obserwowanych zmian związanych m.in. z procesem starzenia się organizmu.

Kluczową rolę w zrozumieniu procesów zachodzących w skórze wraz z wiekiem odgrywa zmiana w pierwszorzędowej strukturze peptydów. Zmiana taka zainicjowana przez czynniki mutagenne może prowadzić do całkowitego zmienienia lub zniesienia aktywności biologicznej danego peptydu. Zamiana pojedynczego aminokwasu na inny w peptydzie zbudowanym z sekwencji 50 lub więcej aminokwasów może zmniejszyć lub znieść jego aktywność biologiczną oraz powodować potencjalnie poważne następstwa dla całego organizmu (np. niedokrwistość sierpowata) [1,5].

Peptydy biomimetyczne to syntetyczne związki chemiczne działające na zasadzie wiernego naśladowania

naturalnych, obecnych w organizmie substancji sterujących procesami metabolicznymi oddziałującymi bezpośrednio na komórki docelowe.

Obecnie w medycynie estetycznej jest ponad 300 peptydów biomimetycznych. Około 100 kolejnych jest w fazie dalszych badań i w trakcie procesu rejestracji [5,6].

Peptydy biomimetyczne znalazły zastosowanie w kilku głównych wskazaniach ze względu na właściwości:

- przeciwstarzeniowe *anti-aging*,
- przeciwprzebarwieniowe,
- powstrzymujące wypadanie włosów,
- antycellulitowe,
- rozkładające tkankę tłuszczową.

PEPTYDY O WŁAŚCIWOŚCIACH ANTI-AGING

- **Acetyl Decapeptide-3**: wspomaga tworzenie nowych komórek skóry, redukuje drobne zmarszczki i zapobiega powstawaniu nowych
- **Decapeptide-4 (CG-IDP2)**: wzmacnia elastyczność, wpływa na syntezę elastyny i kolagenu
- **Oligopeptide-24 (CG-EDP3)**: redukuje zmarszczki, wpływając na proliferację komórkową
- **Tripeptide-6 (CG-CTP)**: odpowiada za optymalne nawilżenie skóry poprzez zwiększenie wiązania wody w skórze właściwej
- **Copper Tripeptide-1 (CG-peptyd miedzi)**: wpływa na proliferację komórkową [7,8].

PEPTYDY LIKWIDUJĄCE PRZEBARWIENIA

- **Oligopeptide-34 (CG-TGP2)**: zmniejsza syntezę melaniny, blokując transfer ciałek melaninowych do keratynocytów
- **Pentapeptide-13 (CG-ASP)**: rozjaśnia i rozświetla skórę [7,8].

PEPTYDY POWSTRZYMUJĄCE PROCES WYPADANIA WŁOSÓW

- **Decapeptide - 4 (CG-IDP2)**: wzmacnia włosy, stymulując cebulki do produkcji długich trzonów włosa
- **Acetyl Decapeptide - 3 (Rejuline)**: rewitalizuje cebulki włosowe, regenerując komórki włosa
- **Oligopeptide - 24 (Keramin 1)**: stymuluje proliferację i migrację komórek włosowych
- **Copper Tripeptide - 1 (CG - Peptyd Miedzi)**: wzmacnia włosy i stymuluje cebulki do budowy trzonu włosa, wspomaga krążenie w skórze głowy i regeneruje cebulki włosów [7,8].

PEPTYDY ZWALCZAJĄCE CELLULITU

I MIEJSCOWE DEPOZYTY TKANKI TŁUSZCZOWEJ

- **rh-Oligopeptide-2 (CG-IFGI)**: wspomaga spalanie i rozbijanie tkanki tłuszczowej, odpowiada za napięcie i wygładzenie skóry [7,8].

W tabeli 1 przedstawiono zestawienie peptydów biomimetycznych najczęściej stosowanych w medycynie estetycznej i kosmetologii.

Tab. 1. Przegląd peptydów biomimetycznych najczęściej stosowanych w medycynie estetycznej [7,8]



Lp.	Nazwa handlowa	Nazwa wg INCI®	Zastosowanie	Działanie
1	Rejuline	Acetyl Decapeptide-3	Anti-Aging	bFGF
2	CG-CTP	Tripeptide-6	Anti-Aging / Anti-Hair loss	Collagen
3	Retardrin	Oligopeptide-18	Hair growth retardation	IGF-1R
4	Alopectin	Oligopeptide-19	Anti-Hair Loss	Lamin AG73
5	CG-CTP Complex	Tripeptide-6, Tripeptide-11-27	Anti-Aging / Anti-Hair loss	Collagen
6	CG-IDP 2	Decapeptide-4	Anti-Aging / Anti-Hair loss	IGF-1
7	CG-IDP 3	Oligopeptide-22	Anti-Aging	IGF-1
8	CG-IDP 4	Oligopeptide-21	Anti-Aging	IGF-1
9	CG-IDP 5	Oligopeptide-20	Anti-Aging / Anti-Hair loss	IGF-1
10	Prohairin- 4	Octapeptide-2	Anti-Aging / Anti-Hair loss	Tβ4
11	CG-EDP1	Decapeptide-5	Anti-Aging	EGF
12	CG-EDP2	Nonapeptide-4	Anti-Aging	EGF
13	CG-EDP3	Oligopeptide	Anti-Aging	EGF
14	CG-EDP4	Oligopeptide-25	Anti-Aging	EGF
15	CG-SAP	Oligopeptide-26	Anti-Aging	-
16	CG-ASP(KV5)	Pentapeptide-13	Anti-Pigmentation	Agouti peptide
17	CG-TGP2	Oligopeptide-34	Anti-Pigmentation/Anti-Inflammation/Hair Growth Retardation	TGF-β1
18	CG-Keramin2	Decapeptide-10	Anti-Aging / Anti-Hair loss	KGF
19	CG-Keramin1	Oligopeptide-41	Anti-Aging / Anti-Hair loss	KGF
20	CG-Dermaheal2	Oligopeptide-44	Anti-Aging	TGF-α
21	CG-Dermaheal1	Oligopeptide-45	Anti-Aging	TGF-α
22	CG-Fibramin	Oligopeptide-42	Anti-Aging	aFGF
23	CG-Purilux	Oligopeptide-51	Anti-Pigmentation/Anti-Inflammation/Hair Growth Retardation	TGF-β2
24	CG-Glamerin	Oligopeptide-50	Anti-Pigmentation/Anti-Inflammation/Hair Growth Retardation	TGF-β3
25	CG-Revolin1	Oligopeptide-52	Anti-Pigmentation/Anti-Inflammation/Hair Growth Retardation	TGF-β3
26	CG-Nospotin	Oligopeptide-53	Anti-pigmentation/Hair Growth Retardation	Library
27	CG-Nokkin	Oligopeptide-54	Hair Growth	Noggin
28	CG-Collagrin	Oligopeptide-55	Hair Growth	IGF-2R
29	CG-Aflamin	Heptapeptide-10	Anti-Inflammation	IL-13
30	CG-Beutilin	Oligopeptide-57	Anti-Aging	BDNF
31	CG-Demelarin	Oligopeptide-58	Anti-Pigmentation/Anti-Aging	TGF-β2
32	CG-Dewrinklin	Decapeptide-13	Anti-Aging	BDNF
33	CG-Inflamin	Oligopeptide-59	Anti-Inflammation	IL-4
34	CG-Trichorin	Hexapeptide-28	Anti-Aging	FGF-10
35	CG-Whitlin	Decapeptide-14	Anti-Pigmentation	Activin A
36	CG-Whyter	Decapeptide-15	Anti-Pigmentation	Activin B
37	CG-Luxkin	Oligopeptide-66	Anti-Aging	hGH
38	CG-Nuturin	Oligopeptide-65	Anti-Aging	Epiregulin 3
39	CG-Curamin	Oligopeptide-64	Anti-Inflammation	PEDF
40	CG-Interkin	Oligopeptide-63	Anti-Inflammation	PEDF
41	CG-Liftin	Oligopeptide-62	Anti-Aging	Lamin
42	CG-Cellsolin	Oligopeptide-61	Anti-Aging	hGH
43	CG-Relaxen	Nonapeptide-9	Anti-Inflammation	IL-13
44	CG-Atomina	Oligopeptide-59	Anti-Inflammation	IL-4
45	CG-Healoxin	Nonapeptide-8	Anti-Inflammation/Anti-Psoriasis	IL-4
46	CG-Irramin	Oligopeptide-67	Anti-Inflammation/Anti-Atopy	IL-10
47	CG-Noflamin	Decapeptide-16	Anti-Inflammation	IL-10
48	CG-Deflamin	Octapeptide-6	Anti-Inflammation	IL-13
49	CG-Demelatide	Oligopeptide-58	Anti-Pigmentation/Anti-Aging	TGF-β2
50	CG-WINT	Decapeptide-18	Anti-Aging / Anti-Hair loss	WINT

*Skład każdego produktu kosmetycznego musi zostać według prawa Unii Europejskiej zadeklarowany w nazewnictwie INCI (*International Nomenclature of Cosmetic Ingredients*). Deklaracja ta musi znajdować się na opakowaniu produktu lub na ulotce dołączonej do kosmetyku, gdy opakowanie jest za małe. Nazewnictwo to jest międzynarodowe.



MECHANIZMY DZIAŁANIA PEPTYDÓW BIOMIMETYCZNYCH

Ze względu na efekt oddziaływania wyróżnia się następujące typy peptydów biomimetycznych:

– Peptydy sygnałowe

Swoista zdolność peptydów do inicjowania procesów wewnątrzkomórkowych zaowocowała odkryciem ich wpływu na proces wzrostu fibroblastów, syntezę kolagenu i elastyny. Podczas badań odkryto heksapeptyd (Val-Gly-Val-Ala-Pro-Gly), który skutecznie stymulował proliferację skórnych fibroblastów oraz pośredniczył w regulacji działania metaloproteinaz MMP-1 i MMP-3 w stanach zapalnych skóry. Sygnałowe peptydy są najczęściej fragmentami kolagenu i elastyny, wbudowywanymi w czasie biosyntezy tych białek. Dostarczanie tego typu substancji z zewnątrz do skóry właściwej będzie sygnałem do produkcji nowych makromolekuł kolagenu, a tym samym będzie prowadzić do poprawienia wyglądu i elastyczności skóry [9].

– Inhibitory neurotransmiterów

Prekursorem tej grupy peptydów biomimetycznych była toksyna botulinowa, stosowana w medycynie estetycznej od lat w celu blokowania połączeń płytki nerwowo-mięśniowej i w efekcie usuwająca zmarszczki mimiczne.

Wieloletnie prace badawcze nad syntetycznymi pochodnymi o działaniu zbliżonym do toksyny botulinowej zaowocowały uzyskaniem peptydu o nazwie Argirelina. Jest to heksapeptyd działający jako inhibitor acetylocholin, co prowadzi do blokowania impulsu w obrębie płytki nerwowo-mięśniowej [5,6,9]. Uzyskano więc syntetyczną pochodną wykazującą działanie zbliżone do działania toksyny botulinowej (*botox-like*), nie wykazującą jednak toksyczności. Dzięki eliminacji toksyczności wykazywanej przez toksynę botulinową oraz większej stabilności termicznej [10] Argirelina znalazła zastosowanie w kosmetologii.

– Peptydy transportujące

Kolejną istotną rolę, jaką spełniają peptydy biomimetyczne, jest transport substancji niezbędnych do prawidłowych procesów metabolicznych zachodzących w skórze. Są to na przykład jony metali. Jony miedzi są niezbędne w procesie gojenia się ran oraz w wielu procesach enzymatycznych. Pierwiastek działa przeciwstarzeniowo na kilka sposobów. Bierze m.in. udział w procesie neutralizowania wolnych rodników w skórze, a za ich neutralizowanie są odpowiedzialne systemy o charakterze przeciwrodnikowym.

Najważniejszym z nich jest system oparty na działaniu dysmutazy nadtlenkowej i katalazy. Zadaniem dysmutazy nadtlenkowej jest przekształcanie anionorodnika tlenowego w nadtlenek wodoru, natomiast katalaza rozkłada nadtlenek do wody i tlenu. Kationy miedzi pełnią w tym procesie rolę kofaktora, czyli elementu niezbędnego do działania enzymu. Dodatkowo, miedź jest pierwiastkiem, od którego zależy jest oksydaza lizylova, pełniąca kluczową funkcję w tworzeniu kolagenu i elastyny [5,6,9].

Obserwowane efekty kliniczne prowadzą do zwiększenia grubości skóry właściwej i naskórka, redukcji zmarszczek, poprawy elastyczności skóry, redukcji przebarwień związanych z procesem fotostarzenia.

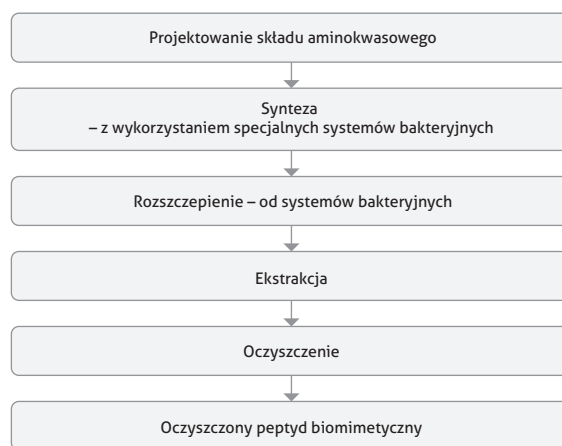
UZYSKIWANIE PEPTYDÓW BIOMIMETYCZNYCH

Dla potrzeb badań laboratoryjnych peptydy biologicznie czynne uzyskuje się najczęściej w wyniku hydrolizy białek z udziałem enzymów proteolitycznych.

Stosując wieloetapową syntezę chemiczną, uzyskuje się najczęściej peptydy do celów przemysłowych. Jest to proces złożony i kosztowny, dlatego cena gotowego peptydu jest zwykle dość wysoka [2].

Koreańska firma Caregen – światowy lider w produkcji i komercyjnym zastosowaniu peptydów – opracował opatentowany proces syntezy peptydów w oparciu o systemy bakteryjne. Po rozszczepieniu peptydu od systemu bakteryjnego zostaje on poddany remodelowaniu biomolekułarnemu. Dzięki temu uzyskujemy substancje pozbawione cech antygenowych, wykazujące pełną aktywność biologiczną, identyczną z naturalnymi substancjami organizmu.

Proces syntezy peptydów biomimetycznych w oparciu o systemy bakteryjne został przedstawiony na rysunku 1.



Rys. 1. Schemat syntezy peptydów biomimetycznych [7,8]

Uzyskany w opisanym powyżej procesie peptyd biomimetyczny jest gotowy do zastosowania *in vivo*.

WPROWADZANIE PEPTYDÓW BIOMIMETYCZNYCH DO ORGANIZMU

Ze względu na swoją budowę peptydy są hydrofilowe. Pojedyncze cząsteczki osiągają wielkość do 3000 Da. Praktycznie nie są w stanie pokonać warstwy rogowej, nie można ich więc w tej postaci stosować zewnętrznie [6,11].

Badania prowadzone na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu pod kierownictwem prof. Izabeli Nowak wykazały, że przez skórę mogą wnikać jedynie di- i tripeptydy. Większe związki wymagają zamknięcia w liposomach lub wprowadzenia ich przy pomocy innych wspomaganych metod fizycznych [12,13].

Częściowym rozwiązaniem tego problemu stały się tzw. inteligentne peptydy (peptydy IQ). Są to peptydy, do których dołączony został łańcuch kwasu tłuszczowego (np. palmitynowego). Grupa palmitynowa ułatwia przechodzenie kompleksu przez naskórek i wnikiwanie do skóry właściwej, gdzie peptyd wywołuje swoje biologiczne działanie [2].

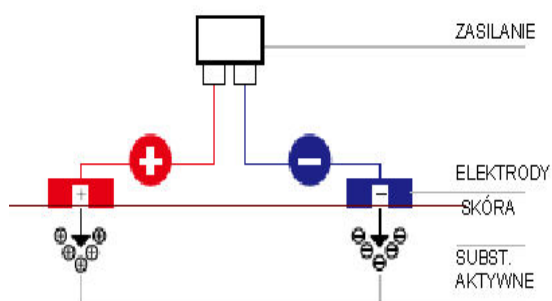
Peptydy stosowane aktualnie w kosmetykach zamknięte są zazwyczaj w liposomy, dzięki czemu ułatwiony jest ich transport przez naskórek. Stopień dostępności uzależniony jest od techniki kapsulacji w otoczki liposomalne. Ostatnio na rynku pojawiły się produkty, w których zastosowano technikę podwójnej kapsulacji,



co w znacznym stopniu zwiększyło biodostępność zamkniętych wewnątrz peptydów biomimetycznych [6-9,11]. Najczęściej jednak stopień penetracji skóry jest zbyt mały, aby uzyskane efekty kliniczne odniosły zadowalający skutek. Dlatego kosmetyki te powinny być stosowane jako rodzaj terapii wspomagającej lub prewencyjnej.

Kolejny sposób wprowadzenia peptydów biomimetycznych do organizmu to wszelkiego typu metody fizykalne – jonoforeza, elektroforeza, fonoforeza i izoforeza. Znalazły one zastosowanie w różnego typu urządzeniach przeznaczonych do wykonywania zabiegów mezoterapii bezigłowej. Generalnie działanie tych aparatów polega na doprowadzeniu czynnika aktywowującego (prądu spolaryzowanego, fali dźwiękowej lub ultradźwięków) do elektrody transportującej, naładowane cząsteczki substancji aktywnej są odpychane od elektrody i zmuszane do przejścia przez warstwę rogową naskórka.

Schemat mechanizmu działania jonoforezy przedstawiony został na rysunku 2.



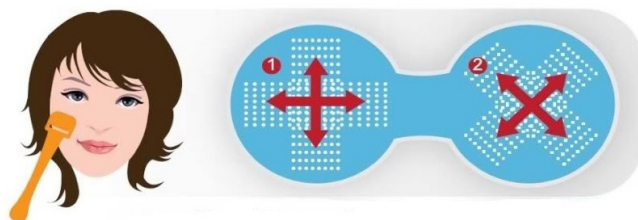
Rys. 2. Schemat działania jonoforezy [7]

W czasie wykonywania zabiegów fizykalnych należy pamiętać o konieczności zastosowania odpowiedniego nośnika (żelu nośnikowego), który będzie ułatwiał polaryzację cząsteczek aktywnych i zwiększał ich penetrację do skóry właściwej.

Najbardziej efektywnym sposobem wprowadzenia peptydów biomimetycznych w głąb skóry jest zabieg mezoterapii igłowej. Możemy wykorzystywać tu klasyczną metodę z zastosowaniem strzykawki i igieł o odpowiednich rozmiarach (32G, 30G o długości 4 lub 6 mm), prowadzić zabieg przy użyciu pistoletu do mezoterapii lub też wykorzystać coraz szerzej stosowane obecnie Mezorollery lub mezoterapię z zastosowaniem specjalnych mezopenów. Zabieg z użyciem Mezorollera może być również wykonywany przez pacjenta w warunkach domowych jako kontynuacja terapii gabinetowej [11].

Mezoroller jest prostym urządzeniem zbudowanym z wałka, w którym umieszczonych jest kilkaset igieł o ustalonej długości. W zależności od miejsca prowadzenia zabiegu możemy zastosować Mezoroller z igłami o długości od 0,1 do 3,0 mm. Technika zabiegu polega na nałożeniu na skórę substancji aktywnej, a następnie wprowadzeniu jej w skórę poprzez wykonanie serii ruchów Mezorollerem [11].

Technikę zabiegu z zastosowaniem mezorollera przedstawia rysunek 3.



Rys. 3. Technika wykonania zabiegu z użyciem Mezorollera [11]

Nakłucia naskórka powodują tworzenie się mikrokanalów, przez które penetrują w głąb skóry substancje aktywne rozproszony na skórze preparatu.

Mezopen to urządzenie wykonujące szereg mikronakłuc o regulowanej głębokości od 0,25 do 3,0 mm. Idea wprowadzenia substancji aktywnych jest podobna jak w przypadku Mezorollera. Dzięki kontrolowanej głębokości i częstotliwości nakłuc zabieg ten jest jednak bardziej komfortowy dla pacjenta.

Oddzielnym zagadnieniem związanym ze sposobem wprowadzenia peptydów biomimetycznych i czynników wzrostu do organizmu ludzkiego są trwające aktualnie badania nad połączeniem substancji aktywnych z opatentowanym nośnikiem białkowym, który wykorzystuje sekwencje sygnałowe w celu transportu tego kompleksu w ściśle określone miejsce w organizmie. Ta technologia znalazła swoje zastosowanie we wprowadzanych na polski rynek, chronionych patentem niemieckich suplementach diety linii Guri Vital [4,14].

Linia preparatów Guri Vital bazuje na technologii wytwarzania granulatu z białka jaja kurzego w procesie sublimacji. Zastosowanie opatentowanej technologii umożliwia zawarcie w recepturze preparatu wszystkich ważnych koenzymów, witamin, „turboaminokwasów” (są to aminokwasy natychmiast resorbowane i przetwarzane w miejscu przeznaczenia na peptydy i białka), mikroelementów i telomerazy. Opatentowany nośnik, którym jest zmodyfikowane białko jaja kurzego, w oparciu o wewnętrzny kod dociera natychmiast i bezpośrednio do dedykowanych komórek organizmu. Jest to swoisty przełom w porównaniu do innych, dostępnych na rynku suplementów witaminowych, które po dostarczeniu do organizmu wykazują niewielką swoistość działania [4].

Obecnie trwają prace nad wprowadzeniem na rynek preparatu wzbogaconego o peptydy biomimetyczne, czynniki wzrostu oraz substraty niezbędne do produkcji kolagenu, elastyny oraz kwasu hialuronowego. Takie połączenie niezbędnych w procesie rewitalizacji skóry substratów razem z selektywnym nośnikiem gwarantuje wysoką biodostępność oraz skuteczność działania w procesie odbudowy skóry od wewnątrz.

Odpowiednio dobrany skład kapsułki zabezpiecza zawarte wewnątrz substancje aktywne przed działaniem proteaz – enzymów znajdujących się w przewodzie pokarmowym. Kompleksy aktywne połączone z nośnikiem białkowym wchłaniają się w dwunastnicy i wraz z krwią transportowane są w określone miejsca organizmu. Dalsze badania nad tym systemem transportu substancji aktywnych do organizmu mogą zaowocować pojawieniem się w najbliższym czasie innowacyjnych suplementów diety wpływających na poprawę jakości skóry i powstrzymujących procesy starzenia.

CZYNNIKI WZROSTU (GROWTH FACTORS – GFs)

To substancje o budowie polipeptydowej wydzielane przez niektóre typy komórek organizmu. Ich działanie polega na stymulowaniu innych komórek do podziałów, wzrostu lub różnicowania się. Czynniki wzrostu swoje działanie wywierają poprzez receptory znajdujące się w komórkach docelowych. Gdy



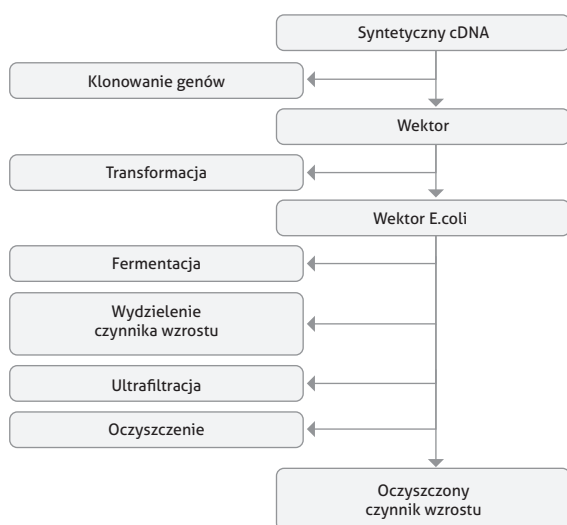
czynnik wzrostu wiąże się z receptorem transblonowym, dochodzi do zapoczątkowania szlaku sygnalizacji wewnątrzkomórkowej. Wytwarzane są mediatory przekazujące sygnał przez błonę komórkową, co w konsekwencji wpływa na ekspresję odpowiednich genów. Fakt, iż czynniki wzrostu nie wnikają do komórki jest istotny, ponieważ w takiej sytuacji nie występują działania mutagenne, a jedynie stymulacja normalnych procesów zachodzących w komórkach docelowych [15,16].

Obecnie w medycynie estetycznej wykorzystywane są dwa rodzaje czynników wzrostu: czynniki wzrostu, które są produkowane w opatentowanym procesie przez systemy bakteryjne, oraz czynniki wzrostu pozyskiwane z osocza bogatopłytkowego.

CZYNNIKI WZROSTU

PRODUKOWANE PRZEZ SYSTEMY BAKTERYJNE

Wytwarzane są w laboratoriach firmy Caregen w oparciu o opatentowane procesy biotechnologiczne wykorzystujące systemy bakteryjne. Proces syntezy czynników wzrostu przedstawiony został na rysunku 4.



Rys. 4. Proces syntezy czynników wzrostu [7,8]

Komplementarny DNA – cDNA (*Complementary Deoxyribonucleic Acid*) otrzymywany jest poprzez odwrotną transkrypcję na matrycy mRNA (*Messenger Ribonucleic Acid*) pozyskanego z komórki. Cechą charakterystyczną dla cząsteczki cDNA jest brak intronów wynikający z potranskrypcyjnej obróbki mRNA. Informacja zawarta w cDNA jest więc wyłącznie mapą eksonów, na podstawie których syntetyzowane są białka w danej komórce. W procesie syntezy czynników wzrostu w oparciu o systemy bakteryjne wykorzystywana jest informacja zawierająca skład aminokwasowy konkretnego czynnika wzrostu. Następuje proces klonowania genów i tworzenie wektorów, które następnie zostają przetransformowane na wektory *E. coli*. Kolejnym etapem jest fermentacja prowadząca do zwiększenia liczby wektorów bakteryjnych. Następnie czynnik wzrostu jest oddzielany od wektora, poddany ultrafiltracji, aby w wyniku końcowego oczyszczenia uzyskać oczyszczony czynnik wzrostu [5,8,17].

Przegląd czynników wzrostu najczęściej stosowanych w medycynie estetycznej przedstawiony został w tabeli 2 [7,8].

CZYNNIKI WZROSTU POZYSKIWANE

Z OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO

Osocze bogatopłytkowe PRP (*Platelet-Rich Plasma*) zostało opracowane w latach 70. XX wieku. Ze względów technicznych związanych z procesem pozyskiwania PRP znalazło ono zastosowanie na szerszą skalę dopiero w latach 90. XX wieku, początkowo w ortopedii, chirurgii i stomatologii. Od 2003 roku zaczęto wykorzystywać osocze bogatopłytkowe również w medycynie estetycznej. Obecnie cały proces może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych, jednak spełnione muszą być określone wymogi dotyczące sterylności i dokładności urządzenia, aby nie dochodziło do uszkodzenia płytek krwi [15,16,18].

Autologiczne osocze bogatopłytkowe jest koncentratem płytek krwi, otrzymywanym w procesie odwirowania krwi pełnej. Do pozyskiwania PRP służą dostępne na rynku, jednorazowe zestawy do izolacji płytek krwi. Krew pobraną od pacjenta poddaje się wirowaniu. W wyniku tego procesu otrzymuje się w probówce trzy warstwy, jedną z nich stanowią płytki krwi.

PROCEDURA UZYSKIWANIA

I PODAWANIA OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO

Pobierana jest krew od pacjenta, w zależności od celu zabiegu (mezoterapia, maska, wypełnienie) od 1 do 3 probówek (każda ok. 7 ml). Krew pobierana jest próżniowo, tj. poprzez specjalny zestaw z igłą motylkową; lekarz nie ma bezpośredniego kontaktu z krwią. Następnie krew zostaje odwirowana w probówce laboratoryjnej, w której znajduje się specjalny żel separujący czerwone krwinki od osocza bogatopłytkowego. Osocze jest zagęszczane 2-4-krotnie, w efekcie otrzymujemy 3-4 ml osocza. Zabieg występuje w 3 wersjach, tzn. otrzymana krew może mieć 3 procedury przygotowania i podania, w zależności od tego, jakie są cele terapeutyczne: mezoterapia, wypełnienie, maska. Gotowy produkt wstrzykuje się pacjentowi na zasadzie klasycznej mezoterapii bądź liniowo wzdłuż fałdu czy zmarszczki [19].

Mezoterapia występuje w 2 zestawach: mniejszy (1 probówka) i większy (2 probówki). Mniejszy umożliwia wykonanie zabiegu w okolicy twarzy i szyi, większy dodatkowo w okolicy dekoltu. Zalecane są 2-4 zabiegi co 2 tygodnie; potem 1-2 razy w roku. W przypadku wypełnienia sugerowane są 2 zabiegi w odstępach 3-tygodniowych. Maska – preparat przygotowuje się podobnie jak do mezoterapii, lecz wylewa się go na papierową maskę, którą następnie aplikuje się na skórę; po zabiegu osiągamy przyspieszony proces gojenia, idealny po zabiegach z zakresu medycyny estetycznej, pilingach czy laseroterapii [19].

SKŁAD OSOCZA BOGATOPŁYTKOWEGO

W płytkach krwi obecnie oznaczono ponad 30 czynników wzrostu stymulujących naturalne mechanizmy naprawcze organizmu. Czynniki wzrostu znajdujące się w koncentracie autologicznych płytek krwi przedstawiono w tabeli 3.

Regeneracja skóry przy użyciu osocza bogatopłytkowego to proces polegający na biostymulacji komórek skóry właściwej poprzez zastosowanie techniki iniekcji, wykorzystującej bioaktywne osocze bogatopłytkowe PRP (*Platelet Rich Plasma*) pacjenta, które zawiera także leukocyty. Preparat jest autologiczny, dlatego unikamy ryzyka alergii czy jakichkolwiek interakcji. Celem iniekcji jest stymulacja, regeneracja starzejących się i uszkodzonych komórek

Tab. 2. Przegląd czynników wzrostu stosowanych w medycynie estetycznej i kosmetologii [7,8]



Nazwa handlowa	Nazwa INCI	Anti - Aging	Przeciwprzebarwieniowe	Pielęgnacja włosów	Przeciwzapalne
CG-EGF (EGF, Epidermal Growth Factor)	Rh-Oligopeptyd-1	X			
CG-IGF1 (IGF-1, Insulin-like Growth Factor-1)	rh-Oligopeptyd-2	X		X	
CG-bFGF (bFGF, basic Fibroblast Growth Factor)	rh-Polypeptyd-1	X		X	
CG-TRX (TRX, Thioredoxin)	rh-Polypeptyd-2	X	X	X	
CG-KGF (KGF, Keratinocyte Growth Factor)	rh-Polypeptyd-3	X		X	
CG-SCF (SCF, Stem Cell Factor)	rh-Polypeptyd-4			X	
CG-TGF-β3 (TGF-β3, Transforming Growth Factor-β3)	rh-Polypeptyd-5	X	X		
CG-IL10 (IL-10, Interleukin-10)	rh-Polypeptyd-6				X
Somatotropin (hGH, Human Growth Hormone)	rh-Polypeptyd-7	X			
CG-PDGF (PDGF, Platelet-Derived Growth Factor)	rh-Polypeptyd-8	X			
CG-VEGF (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor)	rh-Polypeptyd-9			X	
CG-FGF10 (KGF-2, Fibroblast Growth Factor-10)	rh-Polypeptyd-10	X		X	
CG-αFGF (αFGF, acidic Fibroblast Growth Factor)	rh-Polypeptyd-11	X		X	
CG-TGF-α (TGF-α, Transforming Growth Factor-α)	rh-Oligopeptyd-3	X			
CG-IL4 (IL-4, Interleukin-4)	rh-Polypeptyd-12				X
CG-Thymosin-β4 (TB4, Thymosin-β4)	rh-Oligopeptyd-4	X		X	
CG-Noggin (Noggin)	rh-Polypeptyd-13			X	
CG-Human Nerve Growth Factor (NGF, Nerve Growth Factor)	rh-Polypeptyd-14			X	

Tab. 3. Czynniki wzrostu znajdujące się w koncentracji autologicznych płytek krwi [15,17,20]

Nazwa skrócona	Pełna nazwa	Funkcja w organizmie
PDGF	Platelet derived Growth factors	Reguluje wzrost i podziały komórkowe
TGF ALFA	Transforming growth factor alfa	Kontroluje proliferację i wzrost komórek
TGF BETA	Transforming growth factor beta	Kontroluje proliferację i wzrost komórek
EGF	Epidermal growth factor	Reguluje proliferację i wzrost komórek
FGF	Fibroblast growth factor	Uczestniczy w procesie gojenia, wpływa na proliferację fibroblastów i wzmacnia angiogenezę
IGF	Insulin growth factor	Wyróżniono kilka podtypów, uczestniczy w hamowaniu apoptozy i proliferacji oraz wzroście komórek
PDAF	Platelet derived angiogenesis factor	Reguluje wzrost i podziały komórkowe, odgrywa rolę w angiogenezie
IL-8	Interleukin 8	Przyciąga neutrofile do miejsca reakcji zapalnej, pobudza ich właściwości bakterioobójcze
TNF ALFA	Tumor necrosis factor alpha	Indukuje apoptozę, bierze udział w procesach zapalnych, hamuje wzrost nowotworów i replikację wirusów
CTGR	Connective tissue growth factor	Uczestniczy w procesie gojenia, przebudowuje macierz pozakomórkową
GM-CSF	Granulocyte macrophage colony stimulating factor	Pobudza komórki macierzyste do produkcji granulocytów i monocytów
KGF	Keratinocyte growth factor	Uczestniczy w procesie gojenia

tkanki skórnej i podskórnej. Ponadto wytwarza się nowa tkanka skóry poprzez stymulację fibroblastów oraz regulację ekspresji macierzy zewnątrzkomórkowej ECM (*Extra Cellular Matrix*), czyli kolagenu, elastyny i lamininy. PRP indukuje również znajdujące się w skórze komórki macierzyste do dalszych podziałów i różnicowania się [17,20].

Idea podawania PRP w okolice zmarszczek różni się od założeń, jakie towarzyszą stosowaniu wypełniaczy. PRP nie wypełnia zmarszczek objętościowo, ma natomiast uruchomić proces stymulowania fibroblastów, w wyniku czego wytwarzany jest nowy kolagen typu 3 i 4 – biostymulacja ma doprowadzić do regeneracji naskórka, nawilżenia i odmłodzenia skóry. Czynniki wzrostu uwalniane są z płytek poprzez degranulację ziarnistości α, ok. 10 minut od inicjacji procesów krzepnięcia krwi. Większość czynników wzrostu uwalniana jest z trombocytów w ciągu pierwszej godziny i po przejściu przez błonę komórki macierzystej natychmiast wiąże się z sąsiadującymi błonami komórkowymi w miejscach receptorowych. Po szybkim uwolnieniu czynników wzrostu preformowanych, płytki zawarte w PRP syntetyzują i wydzielają

dotąd ich ilości przez kolejne 7 dni. Po tym czasie trombocyt obumiera, a funkcje stymulacji gojenia przejmują makrofagi [15,17,18,20].

W związku z powyższym zabiegi z wykorzystaniem osocza bogatopłytkowego powinno wykonywać się (podobnie jak klasyczny zabieg mezoterapii) w seriach, najczęściej 1 zabieg w odstępie 7-14 dni. Po przeprowadzeniu serii zabiegów złożonych z 4-5 podań dla podtrzymania efektów można przeprowadzać 1 zabieg co 12-16 tygodni. Efekty widoczne są już w trakcie pierwszej serii zabiegów. Nasilają się w ciągu kilku miesięcy po zakończeniu pierwszej serii. Sposób podania uzależniony jest od miejsca podania, gęstości preparatu (zawartości płytek krwi) oraz od rodzaju zabiegu (rewitalizacja skóry, wypełnienie zmarszczek). Można podawać go techniką *nappage* lub technikami przeznaczonymi do podawania klasycznych wypełniaczy.

ZALECANE LOKALIZACJE PODAWANIA PRP

Wszechstronność i bezpieczeństwo preparatu pozwalają na nieograniczone wręcz zastosowanie. Prowadzone badania wciąż rozszerzają ustalone wskazania. Na dziś



przyjęto następujące lokalizacje w zakresie podawania PRP: policzki, fałdy nosowo-wargowe, kurze łapki, powieki, usta, podbródek, czoło, szyja, dekolt (rowek między piersiami), dłonie, skóra owłosiona głowy.

PRZECIWWSKAZANIA DO STOSOWANIA PRP

- Zespoły dysfunkcji płytek, Krytyczna małopłytkowość, Niedobór fibrynogenu,
- Niestabilność hemodynamiczna,
- Posocznica,
- Zakażenia ostre i przewlekłe,
- Przewlekłe schorzenia wątroby,
- Terapia antykoagulacyjna (w odniesieniu do wypełniaczy),
- Przyjmowanie aspiryny.

MOŻLIWE POWIKŁANIA

Po zabiegu możliwe są powikłania typowe dla większości zabiegów prowadzonych w gabinecie medycyny estetycznej. Są to najczęściej: infekcje wewnątrznaczyniowe (zakrzepy), urazy nerwów, krwiaki/ siniaki, zakażenie wtórne.

WNIOSKI

Peptydy biomimetyczne oraz czynniki wzrostu znalazły już swoje stałe miejsce w zakresie zabiegów wykonywanych w gabinecie medycyny estetycznej. Trwające wciąż badania nad nowymi substancjami wykazującymi swoiste działanie *in vivo* poszerzają gamę dostępnych produktów. Wszystko wskazuje więc na to, że najbliższe lata przyniosą lawinowy rozwój opisanych powyżej technologii. Kluczową rolę w tym procesie odgrywa fakt, że zarówno peptydy biomimetyczne, jak i czynniki wzrostu działają poprzez stymulację naturalnych mechanizmów naprawczych i regeneracyjnych naszego organizmu. Są więc bezpieczne, nie wykazują zdolności alergizujących, a ich działanie bardziej przypomina leczenie niż upiększanie.

Obecnie główne zakresy stosowania zarówno peptydów biomimetycznych, jak i czynników wzrostu to działanie przeciwzmarszczkowe, stymulacja odnowy komórkowej i tkankowej, regulacja melanogenezy, stymulacja wzrostu włosów. Dalsze kierunki badań zmierzają do stworzenia substancji mających znaczenie w procesie zapobiegania siwieniu włosów oraz regulujących sekrecję gruczołów łojowych.

Trwają również prace nad usprawnieniem mechanizmów wprowadzania substancji aktywnych do organizmu. Poza zamykaniem ich w kapsułach liposomalnych czy też stosowaniu metod fizykalnych, obiecującym wydaje się być kierunek łączenia ich z sekwencjami sygnałowymi sterującymi ich transportem w miejsca docelowe w dostępnych już na polskim rynku suplementach diety linii Guri Vital. Interesujące wydaje się również rozszerzenie gamy inteligentnych peptydów (peptydy IQ), które dzięki połączeniu z łańcuchem kwasu tłuszczowego łatwiej wnikają do skóry właściwej.

Pomimo bardzo obiecujących możliwości potencjalnego działania opisanych powyżej substancji aktywnych należy pamiętać, że brak jest obecnie miarodajnych badań opisujących zarówno dokładne mechanizmy działania, jak i odległe skutki ich stosowania u ludzi. Nie wiemy, w jaki sposób będą one wpływać na naturalne procesy zachodzące w organizmie człowieka, ponieważ większość badań dotyczących ich działania i zastosowania była przeprowadzana na hodowlach komórkowych w warunkach laboratoryjnych. Jest to niewątpliwa wada

wszystkich nowych preparatów wprowadzanych na rynek. Należy jednak mieć nadzieję, że obiecujące wyniki przeprowadzonych dotychczas prac badawczych przełożą się w pełni na ich działanie *in vivo*.

LITERATURA

1. K.R. Murray, K.D. Granner, P.A. Mayes, W.V. Rodwell: *Biochemia Harpera*, Wydawnictwo PZWL, Warszawa 1995.
2. B. Tarnowska: *Nagrody Nobla*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2001.
3. M. Kozłowska-Wojciechowska: *Opatentowana technologia produkcji nowych suplementów diety oparta o badania dotyczące tzw. „białek kodowanych”*, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Zakład Opieki Farmaceutycznej, Warszawa 2011.
4. L. Konarska: *Molekularne mechanizmy przekazywania sygnałów w komórce*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
5. J. Arct, R. Chmielewski: *Niskocząsteczkowe biologicznie czynne peptydy w kosmetyce. Przełom w substancjach czynnych czy chwyt marketingowy?*, Wykład, Wyższa Szkoła Zawodowa Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia w Warszawie.
6. AntiAging Institute Sp. z o.o.: *Mezoterapia biomimetyczna*, Warszawa 2011.
7. C. Caragen: *Biomimetic peptides and growth factors*, Research Center, Gyeonggi-do.
8. M. Stepulak: *Kosmetyki oparte na peptydach - czyżby nowy sposób na walkę z efektami starzenia?*, <http://www.biotechnologia.pl/> (data dostępu 15.07.2011 r.)
9. M. Kukowska, K. Dzierzbicka: *Terapeutyczne działanie peptydów stosowanych w preparatach kosmetycznych na starzejącą się skórę*, Wiadomości Chemiczne, 64, 2010, 630-643.
10. A. Kępa: *Prewencja i leczenie przebarwień – kompleksowe metody z zastosowaniem preparatów Dermaheal, Skinproject Nano Peel i Monoderma*, VII Konferencja naukowo-szkoleniowa PTMEiAA i PSME, materiały konferencyjne, Warszawa 2011.
11. A. Olejnik, J. Gościańska, I. Nowak: *Active compounds release from semisolid dosage forms*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 101(11), 2012, 4032-4045.
12. A. Olejnik, I. Nowak, K. Eitner, G. Schroeder: *Determination of Hexapeptide ALA-ASP-LEU-LYS-PRO-THR by MALDI MS*, International Journal of Peptide Research and Therapeutics, DOI: 10.1007/s10989-012-9334-8.
13. J.Z. Nowak, J.B. Zawilska: *Receptory i mechanizmy przekazywania sygnału*, Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2009.
14. E. Nagraba, T. Mitek, A. Stolarczyk, P. Nowak: *Efficacy of Platelet Rich Plasma (PRP) in muscle injuries*, Arthroscopy and Joint Surgery, 5(2), 2009, 25-29.
15. P. Surowiak: *Mezoterapia versus osocze bogatopłytkowe*, Academy of Aesthetic and Anti-Aging Medicine, 2, 2011, 7-10.
16. S.P. Finklestein, A. Plomaritoglou: *Growth factors*, [in:] L.P. Miller, R.L. Hayes, J.K. Newcomb: *Head trauma: basic, preclinical, and clinical directions*, John Wiley and Sons, New York 2001.
17. A. Redaelli, D. Romano, A. Marciano: *Face and neck revitalization with platelet rich plasma (PRP): clinical outcome in a series of 23 consecutively treated patients*, Journal Drugs Dermatology, 9(5), 2011, 466-472.
18. Lea future, *Regeneris – osocze bogatopłytkowe*, materiały firmowe, Warszawa 2010.
19. A. Cieślak-Bielecka, T. Bielecki, T.S. Gaździk, T. Cieślak: *Czynniki wzrostu zawarte w osoczu bogatopłytkowym jako autogennym materiałem stymulującym procesy gojenia tkanki kostnej*, Czas Stomatologii, 59, 2006, 510-517.