

Mecanismos Anti-envejecimiento del ácido lactobiónico: Actividad antioxidante, Inhibición de las MMPs, y reducción de la melanogénesis

Irina Brouda, MA, Brenda L. Edison, BA, Ronni L. Weinkauf, PhD, Barbara A. Green, RPh, MS
Neostrata Company, Inc., Princeton, NJ, USA

INTRODUCCIÓN

El ácido lactobiónico, o ácido 4-O- β -galactopiranosil-D-glucónico, es un polihidroxiácido biónico que ya había sido previamente identificado por sus cualidades anti-envejecimiento y de protección a la piel humana. El ácido lactobiónico puede quelar iones¹ metálicos tales como el hierro que promueve la oxidación, protege órganos isquémicos de fallas y del estrés oxidativo^{2,3} durante la reperfusión, y mejora la estructura y la función⁴ de la barrera del estrato corneo y previene la inflamación⁵.

Los productos de cuidado cutáneo que contienen ácido lactobiónico pueden mejorar el tono de la piel, su claridad y textura, así como reducir líneas, arrugas y tamaño del poro, particularmente en las pieles foto-envejecidas^{6,7}.

Antes de su uso (Semana 0)

Después de 4 semanas de uso (Semana 4)

Este voluntario se aplicó una crema conteniendo 4% de una combinación de polihidroxiácidos con ácido lactobiónico y gluconolactona más péptidos dos veces al día por 4 semanas para reducir la oscuridad debajo de los círculos de los ojos.

Nótese la reducción de las líneas finas y de las ojeras (oscuridad debajo de los ojos) y la mejoría en la textura de la piel y en claridad.

OBJETIVO

Investigar de que manera **el ácido lactobiónico puede actuar como antioxidante y como agente anti-envejecimiento** en productos para el cuidado de la piel en una serie de nuevos estudios *in vitro*.

PRUEBAS IN VITRO

El ácido lactobiónico fue probado para evaluar su facultad de inhibir las metaloproteinasas matriciales (MMPs), de inhibir la peroxidación lipídica y de inhibir la melanogénesis en un cultivo de melanocitos B16.

- **Inhibición de las MMPs:** Las MMPs son enzimas (endopeptidasas zinc-dependientes) que destruyen y reciclan el colágeno en la matriz extracelular de la piel como parte del proceso natural de renovación del colágeno. Con el tiempo, la piel foto-envejecida y naturalmente envejecida muestra regulación a la alza de las MMPs y una reducción en la síntesis de nuevo colágeno⁸. Bloquear la actividad de las MMPs puede ayudar a preservar el colágeno existente y mantener la piel más firme y compacta.

- **Inhibición de la melanogénesis:** La exposición a la luz del sol estimula la síntesis de la melanina en los melanocitos, lo cual puede inducir un bronceado no deseado, manchas oscuras, pigmentación dispareja, y otros signos de foto-envejecimiento. Los inhibidores de la melanogénesis pueden aclarar la piel naturalmente pigmentada y/o reducir la hiperpigmentación de la piel expuesta al sol.

- **Peroxidación lipídica:** La peroxidación lipídica inducida por los UVs es una ruptura oxidativa de los ácidos grasos poliinsaturados por radicales libres generados durante la exposición a la luz UV. Los inhibidores de la peroxidación lipídica atrapan los radicales hidroxilos que atacan los ácidos grasos⁹. La inhibición de la peroxidación lipídica es vital para preservar las membranas y las mitocondrias de las células, protegiéndolas del daño solar y del estrés oxidativo, y es también una forma de medir la capacidad antioxidante de una sustancia.

El conjunto de estas pruebas simula la degradación del colágeno, el estrés oxidativo, y los cambios en la pigmentación -- procesos asociados con el envejecimiento y el fotodaño¹⁰ en la piel viva -- y que son utilizados para evaluar potenciales ingredientes benéficos en los productos para el cuidado cutáneo.

MATERIALES DE PRUEBA

Prueba In Vitro	Inhibición de las MMPs	Inhibición de la Melanogénesis en un cultivo de Melanocitos B16	Peroxidación lipídica inducida por los Uvs
Sustancia de la prueba	Acido lactobiónico (soluciones de 0.0001% a 0.1%)	Acido lactobiónico (soluciones de 0.0037% a 8%) +/- α -MSH*	Acido lactobiónico (soluciones de 0.0001% a 0.1%)
Control negativo	Colagenasa de clostridium IV	Agua +/- α -MSH*	Agua
Control positivo	Fenantrolina (0.01%)	Acido Kójico +/- α -MSH*	Vitamina C, Vitamina E

+/- α -MSH* = El material fue probado en presencia (+) o en ausencia (-) de un análogo de la hormona estimuladora de los melanocitos α (MSH).

RESULTADOS

Inhibición de la actividad de la Metaloproteinasa Matricial por el ácido lactobiónico *In Vitro*.

- El ácido lactobiónico resultó ser un fuerte inhibidor de MMP *in vitro*.
- El ácido lactobiónico bloqueó la habilidad de la colagenasa de clostridium IV (una metaloproteinasa matricial) para romper proteínas en una proporción dependiente de la dosis (ver figura 1).
- El ácido lactobiónico a la concentración de 0.1% tuvo un desempeño tan bueno como el de la fenantrolina -- un poderoso inhibidor de MMP.
- El ácido lactobiónico mostró capacidad para bloquear la degradación del colágeno, lo cual puede ayudar a preservar la matriz cutánea en pieles naturalmente envejecidas y en pieles foto-envejecidas.

Figura 1. Inhibición de la actividad de la Metaloproteinasa Matricial por el ácido lactobiónico *In Vitro*.

Actividad de la metaloproteinasa
Tiempo (min)
Inhibición Mínima
Inhibición Máxima

Abreviaciones: Coll (MMP) = Colagenasa de Clostridium IV (una enzima que degrada el colágeno - un tipo de metaloproteinasa matricial); LBA = Acido Lactobiónico; Phen = Fenantrolina (un inhibidor de metaloproteinasa matricial)

Inhibición con Acido Lactobiónico de la Síntesis de la Melanina en un Cultivo de Melanocitos B16

- El ácido lactobiónico inhibió la síntesis de la melanina en el cultivo de melanocitos B16 murinos en presencia de un análogo de la hormona estimuladora de los melanocitos α (α -MSH) en una proporción dependiente de la dosis (ver figura 2).
- El ácido lactobiónico no fue tóxico para los melanocitos del cultivo.
- El ácido lactobiónico mostró la habilidad de bloquear la actividad de los melanocitos y reducir la síntesis de la melanina inducida por una fuente exógena como la radiación ultravioleta de la exposición cotidiana al sol.

- Puede reducir el oscurecimiento no deseado de la piel y la pigmentación dispareja
 - Puede mejorar el tono y la claridad de la piel
- **El ACIDO LACTOBIÓNICO es un inhibidor efectivo de la peroxidación lipídica UV-inducida:**
- Puede proteger las membranas y las mitocondrias de las células de la piel contra el daño solar
 - Puede fungir como antioxidante y fortalecer las defensas naturales de la piel contra los radicales libres

El **ácido lactobiónico** tiene la capacidad para preservar el colágeno, proteger las células de la piel contra el daño solar y el estrés oxidativo, y ayudar a prevenir la pigmentación irregular. Estos pueden ser algunos de los mecanismos a través de los cuales este ingrediente del cuidado cutáneo **puede ayudar a reducir y/o prevenir los signos visibles del envejecimiento natural y del fotoenvejecimiento en la piel humana viva.**

REFERENCIAS

1. Upadhyga GA, Strasberg SM. Glutathione, lactobionate, and histidine: cryptic inhibitors of matrix metalloproteinases contained in University of Wisconsin and histidine/tryptophan/ketoglutarate liver preservation solutions. *Hepatology*. 2000 May;31(5):1115-22.
2. Charloux C, Ishii K, Paul M, Loisanche D, Astier A. Reduced production of the deleterious hydroxyl free radical during the final reperfusion of isolated rabbit heart with the use of an improved sodium lactobionate-based cardioplegic medium. *J Heart Lung Transplant*. 1994 May-Jun;13(3):481-8.
3. Charloux C, Paul M, Loisanche D, Astier A. Inhibition of hydroxyl radical production by lactobionate, adenine, and tempol. *Free Radic Biol Med*. 1995 Nov;19(5):699-704.
4. Hachem JP, Roelandt T, Schürer N et al. Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes. *J Invest Dermatol*. 2009 Sep 10; doi:10.1038/jid.2009.249.
5. Hatano Y, Man MQ, Uchida Y et al. Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2009 Jul;129(7):1824-35.
6. Grimes PE, Green BA, Wildnauer RH, Edison BL. The use of polyhydroxy acids (PHAs) in photoaged skin. *Cutis*. 2004 Feb;73(2 Suppl):3-13.
7. Green BA, Edison BL, Sigler ML. Antiaging effects of topical lactobionic acid: results of a controlled usage study. *Cosmet Dermatol*. 2008;21(2):76-82.

8. Pinnell SR. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Ene;48(1):1-19.
9. Ogura R, Sugiyama M, Nishi J, Haramaki N. Mechanism of lipid radical formation following exposure of epidermal homogenate to ultraviolet light. *J Invest Dermatol*. 1991 Dic;97(6):1044-7.
10. [Chung JH](#), [Seo JY](#), [Choi HR](#) et al. Modulation of skin collagen metabolism in aged and photoaged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2001 Nov; 117 (5):1218-24.