

PENTAPEPTIDUL PAL-KTTKS – O CERCETARE ACTUALIZATĂ

ROZALIA OLSAVSZKY*

Intrat în redacție: 6.08.2012
Acceptat: 24.09.2012

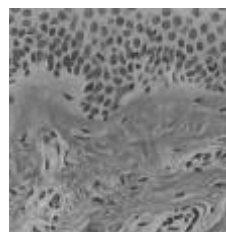
Received: 6.08.2012
Accepted: 24.09.2012

Peptidele ce se găsesc în mod normal la nivelul pielii au un rol esențial în menținerea și repararea pielii, existând un interes crescut pentru folosirea proprietăților lor în scop terapeutic și cosmetic. KTTKS (lizina-treonina-treonina-lizina-serina), un fragment pentapeptidic din structura procolagenului, (1) a exercitat un interes mai mare datorită efectelor sale binecunoscute în formarea matrixului extracelular. Totuși, realizarea trecerii KTTKS prin piele a fost o provocare, dat fiind structura sa ionică. Derivatul palmitoic al KTTKS (pal-KTTKS), obținut în urma studiilor, a reușit trecerea peptidului prin piele, menținându-i însă acțiunea biologică și potentă, fără a provoca reacții dezagreabile. Testele clinice au demonstrat că pal-KTTKS îmbunătățește aspectul ridurilor, fără a produce iritație sau alte efecte adverse la nivelul pielii, cum se întâmplă în cazul retinolului. (1, 2) Alte date (1, 3) au arătat că pal-KTTKS stimulează sinteza colagenului și a altor componente ale matrixului dermic, sugerând mecanismele posibile care explică efectele sale. Testele in vitro și in vivo (1, 3, 4, 5) au indicat că pal-KTTKS inhibă de asemenea producerea în exces a glicozaminoglicanilor (GAG), proces asociat cu îmbătrânirea pielii și inducerea îngroșării epidermice; această inhibare contribuind de asemenea la efectele clinice benefice ale peptidului.

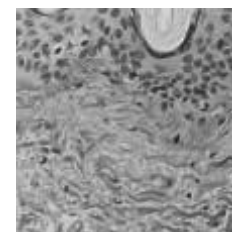
ÎMBĂTRÂNIREA PIELII NE SUGEREAZĂ ABORDAREA „ANTI-AGING”

Îmbătrânirea pielii presupune o multitudine de modificări cutanate: ridurile, textura aspră, uscăciunea, pigmentația neuniformă (pete hiperpigmentate), îngălbenirea pielii, pete eritematoase și pierderea elasticității. Factorii de mediu care contribuie la procesul de îmbătrânire sunt atât cei fiziologici sau cronologici (genetic, metabolismul sau diferitele boli), cât și cei de mediu (expunerea la soare, fumatul, poluarea sau expunerea la diferite substanțe chimice).

Pierderea sau alterarea colagenului (6) și acumularea de GAG în exces reprezintă principalele elemente ale îmbătrânirii pielii (Fig. 1 și 2). Studiile efectuate pe culturi de fibroblasti dermici umani au arătat că celulele unui donator vârstnic produc mai mulți GAG, comparativ cu cele de la un donator tânăr. Pe scurt, aceste observații au sugerat două abordări „anti-aging”:



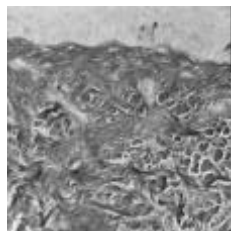
Piele normală



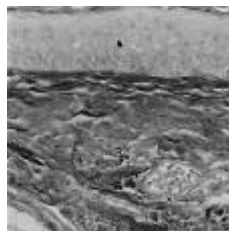
Piele ridată

Fig. 1: Secțiuni histologice de pesut - reprezentare ce evidențiază fibrele de colagen (reprezentare Van Giesson)

* Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina București.



Piele normală



Piele ridată

Fig. 2: Secțiuni histologice de țesut - reprezentare ce evidențiază glicozaminoglicanii (reprezentare Mowry)

creșterea producerii de noi fibre de collagen și scăderea excesului de GAG. Se pare că peptidul pal-KTTKS aplicat topic realizează ambele funcții.

POTENȚIALUL TERAPEUTIC ȘI COSMETIC AL PEPTIDELOR BIOACTIVE

Există numeroase exemple în fiziologie de peptide reglatoare ce joacă un rol esențial în mecanismele bazale homeostatice, cum ar fi răspunsurile de reparare în injurii sau alte acțiuni de răspuns la diferiți stimuli. Printre aceste peptide se regăsesc binecunoscutele neuropeptide (ex. bradikinina, endorfinele), peptidele implicate în metabolismul și depozitarea lipidelor (ex. neuropeptidul Y, leptina, insulina), peptidele implicate în pigmentarea pielii (ex. MSH, ACTH, peptidul semnal agouti) și peptidele implicate în vindecarea plăgilor (ex FGF).

La nivelul pielii, diferite fragmente peptidice stimulează, în mod fiziologic sinteza de collagen, elastină și de alte componente ale matrixului dermic. Sinteza fibrelor de collagen, de exemplu, este inițiată atunci când terminațiile amino și carboxi ale proteinelor sunt scindate la nivel extracelular, declanșând asamblarea fibrelor și formarea matrixului extracelular. Examinând efectele acestor fragmente peptidice asupra sintezei collagenului, cercetătorii de la Universitatea din Tennessee au identificat fragmentele cu cea mai mare activitate reglatoare, dar cu cel mai scurt lanț de aminoacizi: secvența lizina-treonina-treonina-lizina-serina (KTTKS), care păstrează 80% din activitatea peptidelor originale, mai mari (cu 34 și 44 de aminoacizi).

PROVOCĂRI TERAPEUTICE ÎN VALORIFICAREA ACESTOR PEPTIDE: PROBLEMA ADMINISTRĂRII

Provocarea majoră terapeutică în folosirea acestor peptide este timpul scurt de înjumătățire al acestora atunci când sunt administrate oral, datorită metabolizării prin proteoliză în intestin. Ca urmare a acestei probleme, cercetătorii au analizat alternativa administrării subcutanate și transdermice, care, în unele cazuri, reprezintă singura metodă de administrare a acestor peptide. Administrarea transdermică are avantajul eliberării intacte a peptidelor, însă trecerea prin bariera cutanată limitează mărimea și rata de transport al componentelor active. De aceea s-au efectuat cercetări pentru a scădea mărimea peptidelor și pentru a modifica proprietățile fizice ale acestora în vederea trecerii de această barieră, menținându-se însă activitatea biologică. (9) Pal-KTTKS întrunește aceste criterii.

PALMITOILUL: SOLUȚIA PENTRU ADMINISTRAREA KTTKS

În ciuda potențialului „anti-aging” al KTTKS, structura ionică a acestuia face dificilă trecerea prin epiderm. Având în vedere că KTTKS este hidrofilic și pielea este lipofilă, pentru a îmbunătăți trecerea prin epiderm s-a concluzionat că este necesară conferirea de proprietăți lipofilice peptidului, prin introducerea de derivați de acizi grași. Un exemplu îl constituie folosirea derivatului palmitoil în polipeptidul interferon-alfa, ceea ce îi facilitează penetrarea prin piele de 5-6 ori mai mare decât a peptidului fără acest derivat. (9, 10) Folosind acest exemplu, două grupuri de cercetători conduse de Lintner (7) și respectiv Mas-Chamberlin (11) au fabricat palmitoil-KTTKS (pal-KTTKS) și au presupus că acesta are o penetranță cutanată mai mare decât KTTKS.

ACTIVITATEA IN VITRO AL PAL-KTTKS: ARGUMENTE PENTRU EFICIENȚA CLINICĂ

Pal-KTTKS crește cantitatea de collagen și a altor proteine ale matrixului extracelular

Pal-KTTKS a determinat o creștere liniară, dependentă de doză a sintezei de collagen, la o concentrație eficientă de 2-8 părți per milion (ppm),

atunci când a fost testat atât pe culturi de fibroblasti umani cât și pe piele. (7, 8) Ca reacție a pal-KTTKS, a crescut cantitatea și a altor componente ale matrixului extracelular, inclusiv elastina și fibronectina, iar genele asociate cu vindecarea plăgilor (incluzându-le pe cele ce transcriu lisil oxidaza, colagen 1, proteinele 1 și 2 de legare a colagenului și glutatión sintetaza) au fost și ele up-reglate.

Pal-KTTKS inhibă excesul de glicozamino-glicani

Nivelurile crescute de GAG sunt caracteristice pielii fotoîmbătrânite/ridate. (13) Pielea intens „ridată” a căpeilor din rasa Shar Pei este, de exemplu, rezultatul excesului dermic de GAG. (14) Pentru menținerea structurii și funcției normale a matrixului dermic sunt necesare cantități mici de GAG, excesul acestora fiind asociat cu aspectul inestetic al pielii. Testele clinice ce au presupus folosirea peeling-ului chimic și a acidului trans-retinoic topic (t-RA) (15) au stabilit o asociere între reducerea cantității de GAG din derm și reducerea ridurilor.

Pal-KTTKS este un inhibitor potent al producerii GAG: a redus nivelurile GAG în culturile de fibroblasti de la donatori vârstnici chiar și la doze extrem de mici. (7, 8) În comparație cu t-RA, folosit ca referință datorită rapoartelor anterioare (conform cărora retinoizii reduc GAG16), o doză de sub 1ppm de pal-KTTKS a fost la fel de eficientă în reducerea GAG cu o doză de 10 ori mai mare (10 ppm) de t-RA. (12) (Fig. 3)

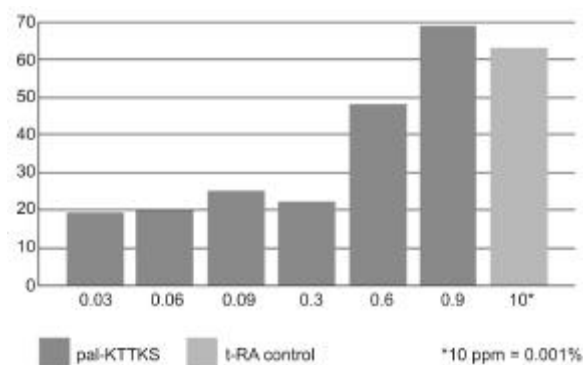


Fig. 3: Pal-KTTKS reduce eficient GAG la o doză de 10 ori mai mică față de t-RA

EFICACITATEA CLINICĂ

Pal-KTTKS topic și demonstrează proprietățile anti-rid în 3 studii clinice

Trei studii clinice pe un număr de 192 de femei cu vârsta cuprinsă între 30 și 55 de ani au demonstrat beneficiile clinice ale folosirii pal-KTTKS topic: reducerea ridurilor și îmbunătățirea aspectului pielii feței.

Un prim studiu pe un număr de 60 de femei a arătat o îmbunătățire semnificativă în comparație cu placebo vizavi de textura, adâncimea și volumul ridurilor la 2 și 4 luni. Rezultatele s-au bazat pe analiza cantitativă a imaginilor modelelor de piele.

Două studii subiacente (pe un număr de 42 și respectiv 90 de persoane) (17, 18) în care s-au aplicat 3 ppm de pal-KTTKS topic au arătat o reducere semnificativă a ridurilor fine (determinată prin analiza cantitativă a imaginilor faciale) și o îmbunătățire a aspectului acestora (determinată printr-o evaluare simplu orb a imaginilor de către experți) comparativ cu placebo. Efectele au fost observate la 8 și respectiv 12 săptămâni.

Un studiu mai mare (92 de persoane) a arătat o îmbunătățire (în săptămâna 12, valoare $p < 0.1$) ce a constat în ameliorarea aspectului și lungimii ridurilor și a texturii pielii. (Fig. 4)



la debut



săptămâna 12 de tratament cu 3 ppm de pal- KTTKS

Fig. 4: Efectul pal-KTTKS asupra ridurilor (19)

Cel mai important a fost că pal-KTTKS a realizat toate acestea fără reacții adverse asupra pierderii de apă transepidermice (TEWL), produsul fiind atât eficient cât și blând cu pielea. Pal-KTTKS a fost extrem de bine tolerat, cu o incidență scăzută a iritațiilor cutanate (roșeață, uscăciune, prurit sau senzație de arsură sau înțepătură).

Autoevaluarea (simplu orb) a notat efectele asupra liniilor/ridurilor fine, îmbunătățirea aspectului „petelor de vârstă” ($p < 0.05$), a cearcănelor hiperpigmentate ($p < 0.1$) și a fermității pielii ($p < 0.1$). Rezultatele au fost cuantificate în săptămâna (12).

Studiile au folosit tehnica împărțirii feței în două, făcându-se fotografii fiecărei părți la începutul studiului și în săptămânile 4, 8 și 12, cu același aparat și aceleași condiții de lumină, distanță și poziție a capului. În fiecare imagine regiunea de interes a fost definită și analizată pentru cuantificarea parametrilor de interes, folosindu-se un sistem standardizat de analiză. Efectele au mai fost măsurate folosind Visual Perception Study, în care trei experți (fără a ști care pacient folosește produsul activ) au apreciat independent imaginile digitale pentru o serie de criterii atribuite îmbătrânirii cutanate, în final realizându-se o medie.

COMPATIBILITATEA PAL-KTTKS CU ALTE INGREDIENTE ANTI-ÎMBĂTRÂNIRE

Eficacitatea anti-rid și impactul minim asupra funcției de barieră a pielii ale pal-KTTKS, îl fac pe acesta un candidat excelent pentru asocierea cu alți agenți sau tehnologii pentru piele. O importanță deosebită o constă folosirea niacinamidei, forma fiziologic activă a vitaminei B3. Niacinamida are efecte binecunoscute de anti-îmbătrânire asupra pielii (de exemplu, reducerea ridurilor, îmbunătățirea texturii, a petelor hiperpigmentate, a îngălbenirii și a petelor eritematoase) și nu alterează bariera cutanată. Studiile indică de fapt faptul că aceasta chiar îmbunătățește funcția de barieră a pielii. (19, 20-24)

Un studiu folosind tehnica împărțirii feței în două, realizat de Osborne și colab. pe 60 de femei (vârste 35-65) a observat că o cremă emolientă ce conține niacinamidă și pal-KTTKS aduce o îmbunătățire mult mai mare în ceea ce privește textura pielii și reducerea ridurilor în zona pomeșilor și a ochilor comparativ cu o cremă ce are doar proprietăți emoliente. (25)

Astfel, combinarea pal-KTTKS cu niacinamidă reprezintă o abordare eficace în vederea obținerii unei game variate de beneficii la nivelul cutanat.

MENȚINEREA INTEGRITĂȚII BARIEREI CUTANATE

O provocare-cheie în dezvoltarea produselor cu rol de reparare a pielii este realizarea absorbției maxime la nivel cutanat, menținând în același timp integritatea barierei cutanate, cu reținerea apei în piele (măsurat de TEWL) și prevenirea trecerii unor potențiali iritanți. Consecințele deteriorării barierei cutanate pot fi: eritemul, edemul, durerea, senzația de usturime, hiperpigmentarea post-inflamatorie și sensibilitatea crescută la săpunuri sau produse cosmetice. Agenții cu rol de reparare a pielii ar trebui să nu afecteze funcția de barieră și, în cel mai bun caz, chiar să o îmbunătățească (fig. 5).

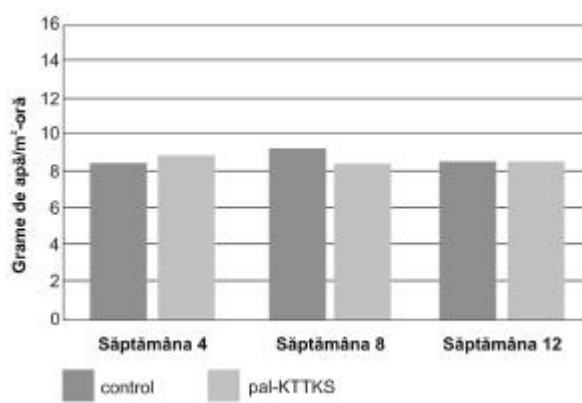


Fig. 5: Pal-KTTKS nu deteriorează funcția de barieră a pielii

PAL-KTTKS ARE O EFICIENȚĂ COMPARABILĂ CU RETINOLUL FĂRĂ DETERIORAREA BARIEREI CUTANATE

Retinoizii sunt o familie de compuși care includ acidul retinoic (Retin A, Renova) și retinolul (Vitamina A). În timp ce retinoizii și-au demonstrat eficacitatea clinică în îmbunătățirea semnelor de îmbătrânire, ei s-au dovedit de asemenea iritanți, determinând alterarea barierei cutanate. (26, 27) Aceste efecte adverse pot diminua îmbunătățirile dorite în aspectul facial și satisfacția generală referitoare la produsele ce conțin aceste ingrediente.

Eficiența demonstrată a retinolului și efectele nedorite asupra barierei cutanate îl fac pe acesta o substanță de referință utilă pentru comparația cu pal-KTTKS (Fig. 6). Această comparație (7, 8, 11, 28) arată că pal-KTTKS previne îmbunătățiri

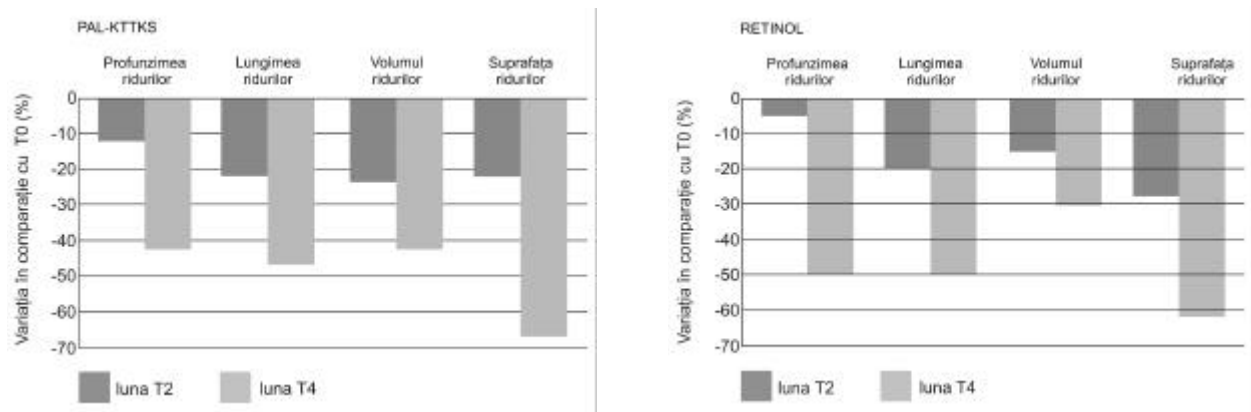


Fig. 6: 3ppm de pal-KTTKS vs t-RA: analiza imaginilor

cantitative în ceea ce privește liniile/ridurile fine și grosimea pielii comparabile cu retinolul, dar, fără impact asupra barierei cutanate. Conform TEWL, nu au existat diferențe semnificative între pielea tratată cu formula pal-KTTKS și formula de control (Fig. 6).

CONCLUZII

Studiile clinice au demonstrat că pal-KTTKS a fost eficient în reducerea liniilor/ridurilor fine

Mecanismele prin care pal-KTTKS realizează aceste efecte benefice sunt cel mai probabil legate de stimularea matrixului dermic (în special producerea de colagen) și de scăderea excesului de glicozaminoglicani.

Pal-KTTKS determină o creștere liniară, dependentă de doză a sintezei de colagen și

beneficiile se pot observa chiar și la doze extrem de mici, sugerând că peptidul este foarte potent. Este posibil ca dozele mai mari de substanță să fie mai eficiente, însă motivul folosirii unor doze mai mici este dublu: (1) studiile anterioare (7, 8, 11, 28) susțin efecte benefice la doze doar de 3ppm și (2) costurile ridicate ale peptidului determină limitarea în folosirea comercială.

Foarte important este că pal-KTTKS nu are efecte nedorite asupra funcției de barieră a pielii, demonstrate prin rezultatele TEWL. Acest lucru îi conferă un avantaj în comparație cu retinolul, care produce o alterare a barierei cutanate (26) ce poate duce la creșterea sensibilității pielii. Folosirea pal-KTTKS în combinație cu alți agenți, precum niacinamida, poate crește atât beneficiile anti-îmbătrânire cât și funcția de barieră a pielii.

Articol sponsorizat

Bibliografie

- Mas-Chamberlin C, et al. Poster #160, World Congress of Dermatology; 2002 Jul 1-5; Paris, France.
- Robinson L, et al. Poster #179, World Congress of Dermatology; 2002 Jul 1-5; Paris, France.
- Mas-Chamberlin C, et al. Poster #438, World Congress of Dermatology; 2002 Jul 1-5; Paris, France.
- Katayama K, Armendariz-Borunda J, Raghov R, Kang AH, Seyer JM. A pentapeptide from type I procollagen promotes extracellular matrix production. *J Biol Chem.* 1993; 268:9941-9944.
- Lintner K, et al. Poster #297, American Academy of Dermatology Annual Meeting; 2003 Mar 21-26; San Francisco, CA, USA.
- Kligman A, Baker T, Gordan H. Long-term histologic follow-up of phenol face peels. *Plas Recon Surg.* 1975; 75:652-659.
- Lintner K. Promoting ECM production without compromising barrier. *Ann Dermatol Venereol.* 2002; 129:1S105.
- Lintner K. Promoting production in the extracellular matrix without compromising barrier. *Cutis.* 2002; 70S:13-16.
- Foldvari M, Attah-Poku S, Hu J, et al. Palmitoyl derivatives of interferon alpha: potent for cutaneous delivery. *J Pharm Sci.* 1998; 87:1203-1208.
- Sederma. Data on File.

11. Mas-Chamberlin C, Lintner K, Basset L, Adhoute H, Revuz J. Relevance of antiwrinkle treatment of a peptide: 4 months clinical double blind study vs. excipient. *Ann Dermatol Venereol.* 2002; 129:1S456.
12. Lintner K, Robinson L, Bisset D. Palmitoyl-Pentapeptide: Retinol-like efficacy with less irritation. *American Academy of Dermatology Annual Meeting*; 2003 Mar 21-26; San Francisco, CA, USA.
13. Gozalez S, Moran M, Kochevar I. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. *Photochemistry and Photobiology.* 1999; 70:248-253.
14. Schwartz E, Kligman L. Topical tretinoin increases the tropoelastin and fibronectin content of photoaged hairless mouse skin. *J Invest Dermatol.* 1995; 104:518-522.
15. Schwartz E, et al. *J Invest Derm.* 1995; 104:518-522.
16. Faure G, Tang J, Mathieu P, Bene M. A CD4-like molecule can be expressed in vivo in human parathyroid. *J Clin Endocrin Met.* 1990; 71:656-660.
17. Bisset D, et al. Topical palmitoyl pentapeptide: effective agent to reduce the appearance of facial aging. *American Academy of Dermatology Annual Meeting*; 2003 Mar 21-26; San Francisco, CA, USA.
18. Robinson L, et al. Pentapeptide Offers Improvement in Human Photoaged Facial Skin. *American Academy of Dermatology Annual Meeting*; 2003 Mar 21-26; San Francisco, CA, USA.
19. Robinson L, Fitzgerald N, Doughty D, Dawes N, Berge C, Bisset D. Topical palmitoyl pentapeptide provides improvement in photoaged human facial skin. *Int J Cosmetic Sci.* 2005; 27:155-160.
20. Bisset D, Miyamoto K, Sun P, Li J, Berge C. Topical niacinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int J Cosmet Sci* 2004; 26:231-238.
21. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer. *Br J Dermatol.* 2002; 147:20-33.
22. Bisset D, Oblong J, Saud A, et al. Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *J Clin Dermatol.* 2003; 32S:9-18.
23. Bisset D. Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis.* 2002; 70S:8-12.24.
24. Matts P, Oblong J, and Bisset D. A review of the range of effects of niacinamide in human skin. *Int Fed Soc Cosmet Chem Mag.* 2002; 5:285-289.
25. Osborne R, Robinson L. Use of a facial moisturizer containing Pal-KTTKS peptide improves the appearance of aging skin. *American Academy of Dermatology Annual Meeting*; 2005 Feb 18-22, New Orleans, LA, USA.
26. Kang S, et al. Applications of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels of irritation. *J Invest Dermatol.* 1995; 105:549-556.
27. Fluhr J, et al. Tolerance profile of retinol, retinaldehyde, and retinoic acid under maximized and long-term clinical conditions. *Deramtol.* 1999; 1S:57-60.
28. Lintner K, Mas-Chamberlin C, Mondon P. Pentapeptide facilitates matrix regeneration of photoaged skin. *Ann Dermatol Venereol.* 2002; 129:1S401.

Datele prezentate sunt puse la dispozitia autorilor de compania Procter & Gamble

Adresa de corespondență: Clinica Dermatologie I, Spitalul Clinic Colentina București
Correspondance address: a.os. a.tefan cel Mare nr. 19-21, Sector 2 București