

TGP-2 PEPTÍDEO®

Oligopeptídeo 34

- **Peptídeo DESPIGMENTANTE com ação anti-MITF – (MECANISMO INOVADOR)**
- **Comprovadamente ANTINFLAMATÓRIO: ↓ incidência de manchas decorrentes de processos inflamatórios;**
- **RETARDA O CRESCIMENTO DE PELOS por induzir à fase catágena do crescimento capilar**

A pesquisa e o desenvolvimento de peptídeos na fabricação de cosméticos e medicamentos é uma realidade que vêm se aperfeiçoando. A **CAREGEN®**, representada com exclusividade pela PharmaSpecial, é uma empresa de biotecnologia com sede na Coréia do Sul que detém a patente de diversos peptídeos nanotecnológicos para aplicação cosmética/farmacêutica.

Peptídeos **CAREGEN®** diferenciam-se dos demais peptídeos do mercado por serem nanoencapsulados, o que garante maior biodisponibilidade.

TGP-2 PEPTÍDEO® é um Oligopeptídeo derivado do Fator de Crescimento Transformador (TGF) que possui ação seletiva e proporciona clareamento da pele e retarda o crescimento de pelos simultaneamente.

ETIOLOGIA DO MELASMA

A cor da pele humana normal é influenciada principalmente pela produção de melanina, um pigmento castanho denso, de alto peso molecular, o qual assume o aspecto enegrecido, quanto mais concentrado.

Clinicamente, o melasma caracteriza-se por manchas acastanhadas, localizadas preferencialmente na face, embora possa acometer também região cervical, torácica anterior e membros superiores. Mulheres em período fértil e de fototipos intermediários representam as populações com maior incidência.

Acometem ambos os sexos e todas as raças, porém favorece fotótipos intermediários e indivíduos de origem oriental ou hispânica que habitam áreas tropicais. É mais comum em

mulheres adultas em idade fértil, podendo, porém, iniciar-se pós-menopausa. A idade de aparecimento situa-se entre 30-55 anos e o sexo masculino representa apenas 10% dos casos.

Grande parte de sua fisiopatogenia permanece desconhecida, havendo relação com fatores genéticos, hormonais, uso de medicamentos, cosméticos, endocrinopatias e fotoexposição.

A hiperpigmentação pós-inflamatória é comum em pessoas de pele mais escura e é mais relacionada com a natureza da agressão do que com o grau da inflamação prévia; é mais intensa após algumas condições tais como queimaduras térmicas, e mais leve após outras. Há um aumento de melanina na epiderme, mas também pode haver grãos de melanina em macrófagos na derme. Não se sabe exatamente a causa, mas parece que substâncias liberadas no processo inflamatório estimulam os melanócitos. A hiperpigmentação pós-inflamatória pode persistir por meses a anos.

Na maioria das vezes, melasmas são vistos apenas sob ponto de vista estético. Porém, podem impactar também na vida social, familiar e profissional dos indivíduos acometidos, provocando efeitos psicológicos de grande impacto.

SÍNTESE DE MELANINA

A melanina é o principal pigmento biológico envolvido na pigmentação cutânea, sendo determinante das diferenças na coloração da pele. Tal pigmento é também o principal mecanismo de defesa da pele contra a radiação UV, promovendo um espessamento da camada córnea na tentativa de impermeabilizar e proteger à pele e o DNA dos queratinócitos contra a radiação ultravioleta.

O processo bioquímico de produção de melanina ocorre dentro dos melanossomas nos melanócitos. Nos melanossomas a tirosina (um aminoácido produzido pela tireóide), sofre a ação da tirosinase (enzima que reage com a tirosina na presença de oxigênio) e forma outras substâncias: dopa e dopaquinona, dopacromos e finalmente o composto tirosina-melanina. O composto tirosina-melanina combina-se com proteínas dando origem às melanoproteínas e finalmente a melanina, que é armazenada nos melanossomos.

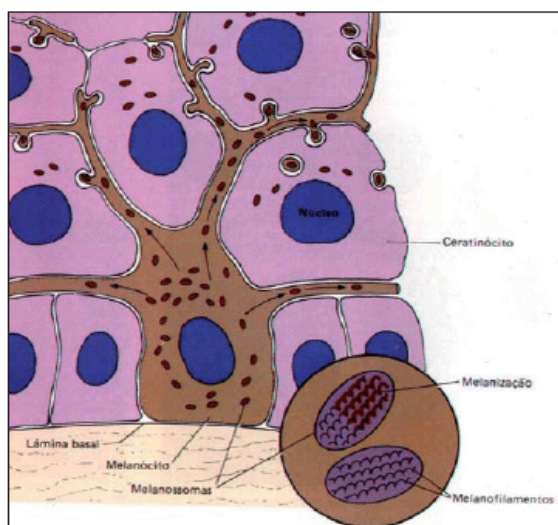


Figura 01: Esquema de produção e distribuição de melanina na epiderme, através dos melanossomas.

A melanina é composta por dois pigmentos: a eumelanina (pigmento marrom) e feomelaninas que são compostos amarelo-avermelhados. O pH melanossômico provavelmente está envolvido no controle da atividade da tirosinase.

A melanogênese é uma síntese bioquímica regulada por enzimas, tais como a Tirosinase, e por proteínas de membrana, como a TRP1 (proteína 1 relacionada à tirosinase) e a TRP2 (proteína 2 relacionada à tirosinase) que são encontradas apenas nos eumelanossomos.

O processo inicial da cadeia enzimática é a oxidação da tirosina pela tirosinase. A partir daí, a presença de cisteína leva à formação de Feomelanina e sua ausência determina o rumo da reação para síntese de Eumelanina.

MECANISMO DE AÇÃO DO TGP-2 PEPTÍDEO®

AÇÃO DESPIGMENTANTE do TGP-2 PEPTÍDEO®

TGP-2 PEPTÍDEO® tem como propriedade diminuir a expressão da melanogênese devido à ação inibitória da síntese de melanina. Ele diminui a atividade da tirosinase; diminui a formação de melanossomos e bloqueia sua transferência para os queratinócitos, o que reflete na redução da expressão melanogênica.

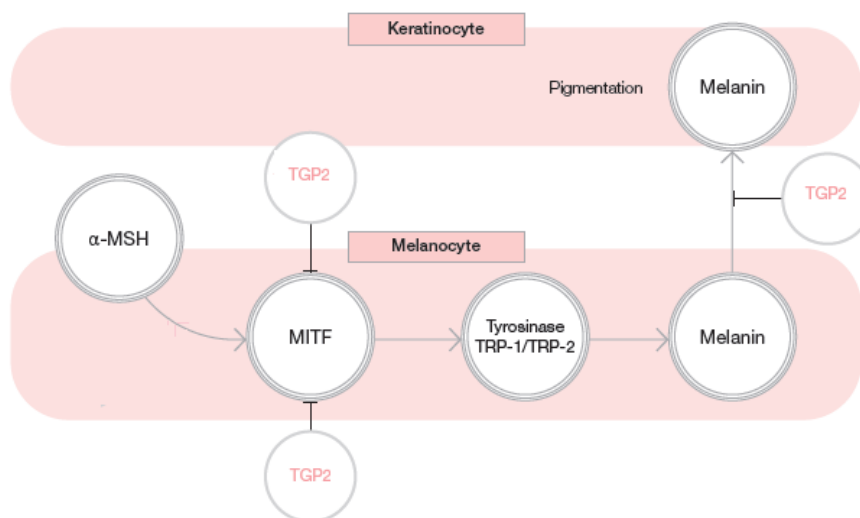


Figura 02: Esquema representativo dos pontos de atuação do **TGP-2 PEPTÍDEO®** nos melanócitos e nos queratinócitos.

TGP-2 PEPTÍDEO® induz a degradação da MITF, diminuindo a transcrição dos genes envolvidos na melanogênese, como Tirosinase, TRP-1 e TRP-2, o que reduz a produção e transferência da melanina para os queratinócitos. Assim, reduz-se a pigmentação da pele.

Antes da melanogênese:

O α -MSH (Hormônio Estimulador de Melanócito- α) é um neuropeptídeo que intermedeia a comunicação entre o sistema nervoso e o imunológico. É produzido nas células hipofisárias, neurônios, queratinócitos e macrófagos, onde regula atividades neurológicas, endócrinas e imunológicas. Uma vez que o α -MSH liga-se ao MC1-R (receptor de melanocortina 1), há a estimulação da produção do pigmento escuro de Eumelanina. A perda da atividade do MC1-R está associada a cabelos vermelhos ou amarelos.

Como essa ligação do α -MSH ao MCR-1 estimula a produção de MITF (*Fator de Transcrição Microftalmia-associada* ou também conhecido por Fator de Transcrição de Tirosinase), o mecanismo de ação do **TGP-2 PEPTÍDEO®**, em primeira instância, é reduzir a síntese de melanina através da indução da degradação da MITF. Assim, previne-se a formação de manchas.

Durante a melanogênese:

O MITF (*Fator de Transcrição Microftalmia-associada*, também conhecido por Fator de Transcrição de Tirosinase) é essencial na sobrevivência dos melanócitos, pois regula a transcrição

dos genes envolvidos na melanogênese, como a Tirosinase, TRP1 e TRP2, ou seja, é responsável direto por ativar a enzima Tirosinase e proteínas TRP-1 e TRP-2, estas últimas que estão envolvidas no processo de síntese de melanina.

TGP-2 PEPTÍDEO® tem ação despigmentante comprovada através de um método inovador (métodos *IN VITRO* e *IN VIVO*), que é induzir a degradação do MITF, levando à diminuição da melanogênese por redução da atividade da Tirosinase, TRP-1 e TRP-2. Essa atividade de redução da expressão gênica controla o desenvolvimento e a função dos melanócitos, o que diminui a incidência de manchas.

Após a melanogênese:

Depois da melanina já formada, ela é armazenada nos melanossomos, prontos para serem transferidos para os queratinócitos por endocitose, processo pelo qual os queratinócitos “comem” os melanossomos maduros liberados pelos melanócitos através de sinalização das citoquinas.

Ao reduzir a atividade endocítica dos queratinócitos através da diminuição da transcrição, tradução e secreção de citoquinas, **TGP-2 PEPTÍDEO®** atua também na etapa final do processo, reduzindo a transferência dos da melanina para os queratinócitos que estão ao seu redor, diminuindo visivelmente a pigmentação da pele.

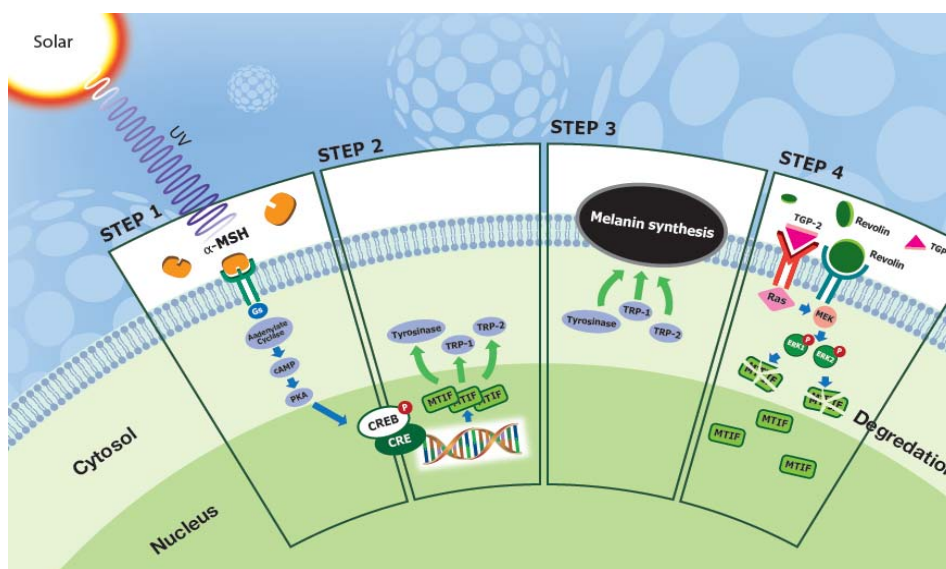


Figura 03: Esquema representativo da melanoênese e ação do **TGP-2 PEPTÍDEO®** sobre Tirosinase, TRP-1 e TRP-2 nos melanócitos.

1º Passo: O α -MSH estimula a síntese de MITF, que é o Fator de Transcrição de Tirosinase.

2º Passo: MITF é um importante fator na ativação da Tirosinase, TRP-1 e TRP-2.

3º Passo: A síntese de melanina foi induzida pela Tirosinase, TRP-1 e TRP-2.

4º Passo: A degradação do MITF foi induzida por **TGP-2 PEPTÍDEO®**, impedindo a evolução das etapas subseqüentes da melanogênese.

ANÁLISE DA ATIVIDADE DA TIROSINASE EM MELANÓCITO NA PRESENÇA DE TGP-2 PEPTÍDEO (IN VITRO):

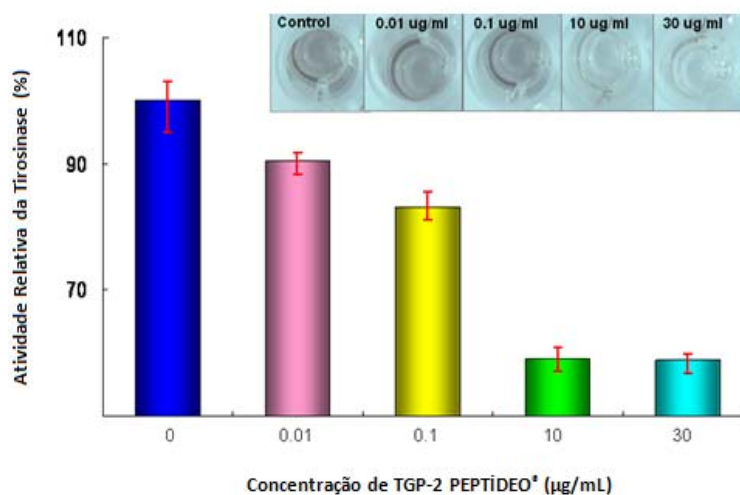


Figura 04: Diminuição da atividade da Tirosinase na presença de **TGP-2 PEPTÍDEO®**. Nota-se que à medida que se aumenta a concentração de **TGP-2 PEPTÍDEO®**, há diminuição na atividade da tirosinase.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE MELANINA PELA AÇÃO DO TGP-2 PEPTÍDEO®

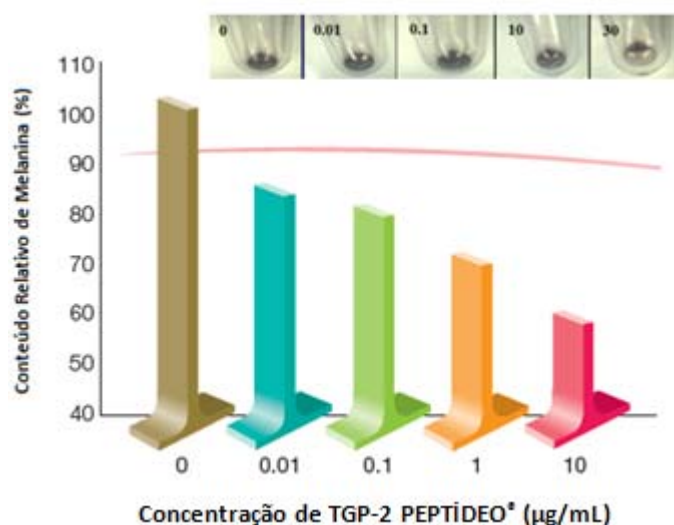


Figura 05: Diminuição da concentração (%) de Melanina em melanossomas na presença de **TGP-2 PEPTÍDEO®**.

COMPARAÇÃO MORFOLÓGICA DE MELANOSSOMAS TRATADOS COM TGP-2 PEPTÍDEO®

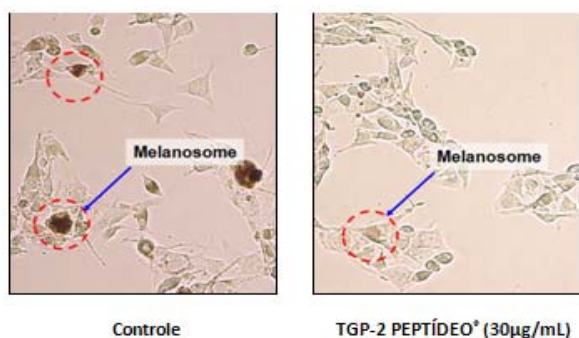


Figura 06: Diminuição do tamanho dos melanossomas na presença de TGP-2 PEPTÍDEO®.

SÍNTESE DE MELANINA – TRATAMENTO SOB MESMA CONCENTRAÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS

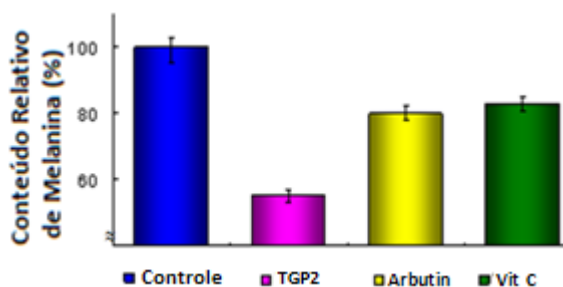


Figura 07: Análise do conteúdo de melanina nos melanossomas sob tratamento de TGP-2 PEPTÍDEO®, comparado ao Arbutin e à Vit C, sendo todos usados na mesma concentração de 30µg/mL.

SÍNTESE DE MELANINA – CONCENTRAÇÃO EFETIVA DE CADA SUBSTÂNCIA

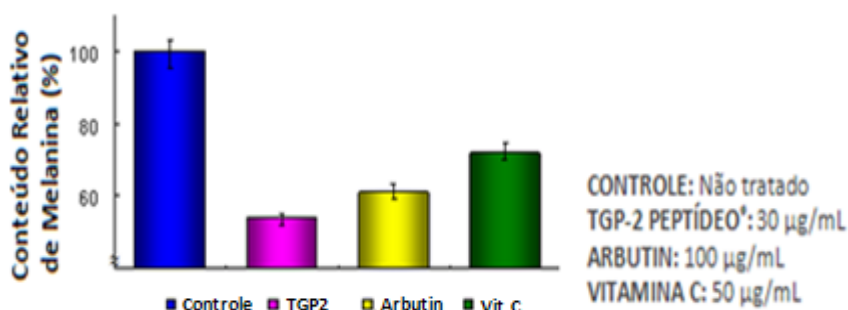


Figura 08: Análise do conteúdo de melanina nos melanossomas sob tratamento de TGP-2 PEPTÍDEO® comparado ao Arbutin e à Vitamina C, sendo todos usados em sua concentração efetiva usual.

TRATAMENTO CLÍNICO COM CREME CLAREADOR À BASE DE TGP-2 PEPTÍDEO®

Figura 09: Pontos e manchas antigas foram diminuídos após o uso de creme clareador contendo 2% de TGP-2 PEPTÍDEO® por 4 semanas.

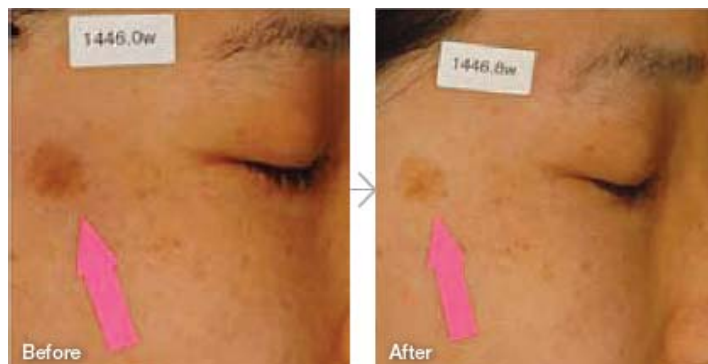


Figura 10: TGP-2 PEPTÍDEO® promoveu ação clareadora em 2 semanas através de uma formulação tópica à 2%.

A rapidez na evolução do tratamento clareador com TGP-2 PEPTÍDEO® é decorrente dos diferentes mecanismos de ação.

INIBIÇÃO DA TRANSFERÊNCIA DE MELANINA

Morfologias representativas de co-culturas foram observadas ao microscópio (X 100) que foram expostas por 4 dias com 200 ng/mL de α -MSH e 30 μ g/ml TGP-2 PEPTÍDEO®.

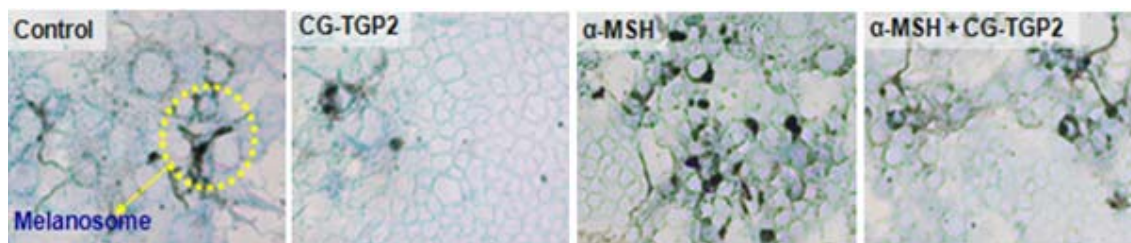


Figura 11: Aparência fenotípica da transferência de melanossomas para queratinócitos. Nota-se que TGP-2 PEPTÍDEO® diminui a pigmentação e que, mesmo em presença de α -MSH, o TGP-2 PEPTÍDEO® tem importante atividade clareadora.

RETARDAMENTO DO CRESCIMENTO DE PELOS:

TGP-2 PEPTÍDEO® age retardando o crescimento capilar por inibir a maturação das células dos folículos pilosos.

Tem como mecanismo de ação diminuir o tempo da fase Anágena, induzindo o pelo/ fio capilar à fase Catágena e prolongando a fase Telógena do ciclo de crescimento capilar. Também diminui o número de bulbos e folículos pilosos.

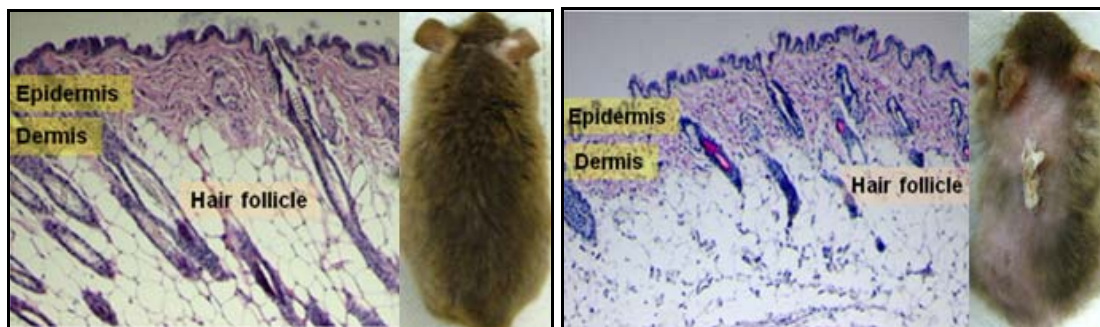


Figura 12: TGP-2 PEPTÍDEO® acelera a fase Catágena do Ciclo Capilar. Ratos tratados com TGP-2 Peptídeo 4% após remoção total dos pelos (depilação), tiveram menor quantidade de pelos aparentes.

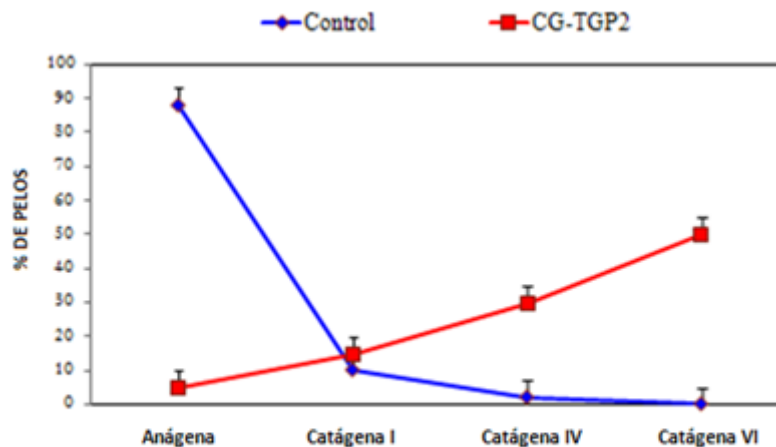


Figura 13: Estágios do ciclo de crescimento capilar comparados na ausência e presença do TGP-2 PEPTÍDEO®.

TGP-2 PEPTÍDEO INIBE A EXPRESSÃO DO FOLÍCULO PILOSO

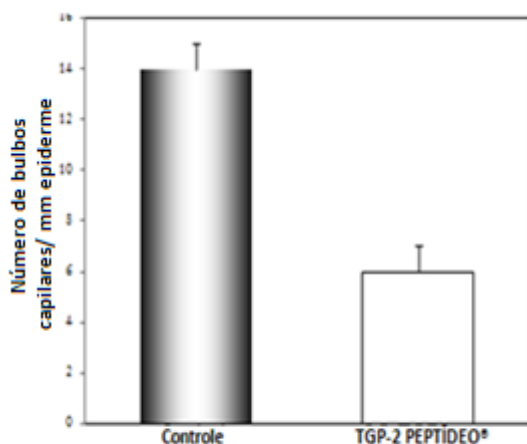


Figura 14: Em presença de TGP-2 PEPTÍDEO®, há diminuição do número de bulbos capilares.

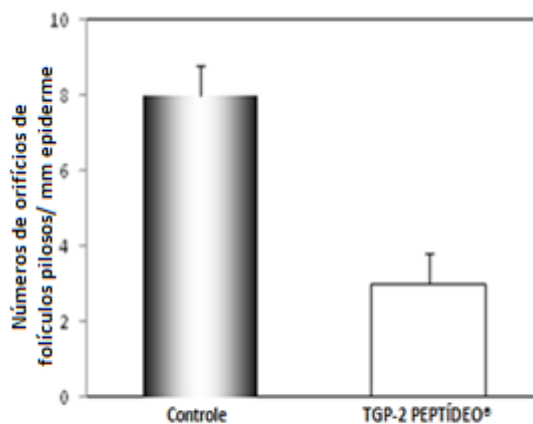


Figura 15: Em presença de TGP-2 PEPTÍDEO®, há diminuição do número dos orifícios de folículos pilosos

AÇÃO ANTI-INFLAMATÓRIA de TGP-2 PEPTÍDEO

O processo inflamatório é uma cadeia de acontecimentos, dentre os quais há recrutamento de citocinas. As substâncias liberadas no processo inflamatório estimulam os melanócitos, e conseqüente síntese de melanina, além do aumento da transferência da melanina para os queratinócitos através da endocitose.

TGP-2 PEPTÍDEO® atua diminuindo a proliferação de Linfócitos, inibe NFkB (fator de transferência da inflamação) e também citocinas pró-inflamatórias (TNF α , INF α , IL-1 β) nos processos de transcrição, tradução e secreção das mesmas.

Com a redução desses mediadores inflamatórios, há diminuição do processo inflamatório como um todo e, então, da síntese de melanina

A hiperpigmentação pós-inflamatória é comum em pessoas de pele mais escura e é mais relacionada com a natureza da agressão do que com o grau da inflamação prévia. É mais intensa após algumas condições tais como queimaduras térmicas, e mais leve após outras.

AÇÃO ANTI-AGING do TGP-2 PEPTÍDEO®

TGP-2 PEPTÍDEO® tem efeito eutrófico por estimular fibroblastos e produção de MEC (Matriz Extra Celular) e aumenta a síntese de colágeno e fibronectina.



Figura 16: Formulação contendo 2% de TGP-2 PEPTÍDEO® diminui a profundidade dos sulcos na pálpebra em apenas 4 semanas.



Figura 17: Formulação contendo 2% de TGP-2 PEPTÍDEO® diminui a profundidade da fenda nasolabial em apenas 1 semana de tratamento.

APLICAÇÕES:

- Produtos para prevenção e tratamento de melasmas/ cloasmas
- Clareadores para axilas, virilhas e buço
- Podutos pós-depilatórios (para acelerar a queda do fio e dificultar seu crescimento)
- Formulações para o tratamento de hisurtismo
- Formulações anti-aging
- Formulações anti-inflamatórias/ calmantes da pele
- Produtos pós-peeling e pós-laser

- Produtos clareadores para todos os tipos de pele, inclusive para peles sensíveis
- Produtos clareadores para peles negra e oriental

CONCENTRAÇÃO USUAL: 1,0 a 3,0%

INFORMAÇÕES ADICIONAIS:

Para garantir seu efeito, deve-se respeitar a faixa de pH de estabilidade do peptídeo (pH 5,0 a 7,0).

Não associar tensoativos.

REFERÊNCIAS:

http://caregen.co.kr/product/Peptide_01.php

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962009000600008&script=sci_arttext

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-05962003000300010&script=sci_arttext

<http://ghr.nlm.nih.gov/gene=mitf=en>

<http://www.adeliamendonca.com.br/dicas/dica2.html>

<http://angelicabeauty.blogspot.com/2008/12/melanognese.html>

<http://www.medicinageriatrica.com.br/tag/acth/>

<http://www.drashirleydecampos.com.br/imprimir.php?noticiaid=13088>

http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1676-24442007000100006&script=sci_arttext

http://www.revbrasfarm.org.br/pdf/2004/V85_N1_2004/pag_5a6.pdf

<http://www.biogenbr.com.br/MITF.htm>

<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/dermato/livro5/cap/cap17.htm>

<http://www.naturale.med.br/dermatologia-melasma.html>

http://www.gendiag.com.br/nossos_produtos/pesquisa/RB%20303%20