

Diferentes tipos de **receptores gustativos** foram identificados no corpo e pele. Os mais famosos são os **TAS1Rs** relacionados ao **sabor doce** e os menos conhecidos, os **TAS2Rs** são **receptores de amargor** expressos na língua, mas também no coração, pulmões, cólon, cérebro e pele.

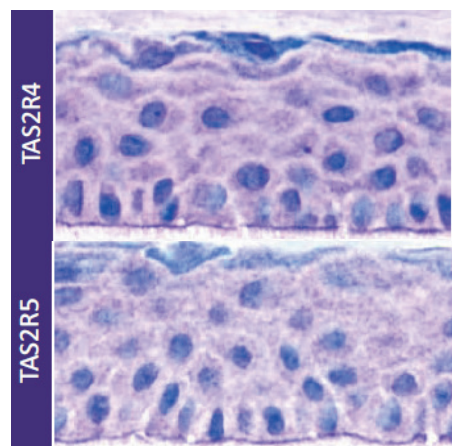
- **Qual é a finalidade dos receptores de amargor?**

BIO-INSPIRAÇÃO: Como parte de um reflexo inato de sobrevivência, o homem primitivo rejeitava instintivamente os sabores amargos das plantas que colhia, as quais geralmente eram venenosas. De fato, as substâncias mais amargas são produzidas por plantas que utilizam a amargura como defesa contra agentes patogênicos e tóxicos.

BIO-INTERAÇÃO: As girafas se alimentam principalmente de acácias, comendo cerca de 80kg de folhas por dia, mas observou-se que elas nunca ficam em uma árvore por muito tempo. Isso ocorre devido a acácia ter desenvolvido uma defesa formidável: AMARGURA. Em poucos minutos, a árvore secreta taninos, moléculas amargas e tóxicas. O amargor representa o sistema de defesa da acácia contra o seu predador, o girafa.

Em 2018, o **laboratório CODIF** mostrou a predominância do **TAS2R4** e **TAS2R5** em modelo de epiderme humana reconstruída, conforme imagens ao lado. Embora o **laboratório Codif** tenham começado a trabalhar no papel dos receptores de amargor em seus modelos epidérmicos desde 2018, a comunidade científica compreende progressivamente as diferentes vias ativadas por esses receptores.

A ativação dos **TAS2Rs** se correlaciona com um **aumento do cálcio intracelular**. Os **TAS2Rs** também ativam processos de **diferenciação epidérmica** e estimulam proteínas como queratina, involucrina e transglutaminase.



Epiderme humana reconstruída (coloração roxa de TAS2Rs)

Em **2022**, foi estabelecida uma ligação entre os **receptores de amargor** e a **inibição da senescência celular**. Foi demonstrado que a **superexpressão de TAS2R reverte a senescência e restaura as defesas antioxidantes**.

Após a modelagem dos receptores de interesse e o rastreamento virtual de 300.000 moléculas naturais, os **polifenóis emergiram** como os principais candidatos para se **ligar e ativar os receptores de amargor**. O **amargor** é caracterizado por um equilíbrio específico entre **polifenóis** e **acidez**, uma característica típica das maçãs utilizadas tradicionalmente na produção de cidra. Entre as variedades de **maçãs amargas** utilizadas na Bretanha para a produção de cidra, destaca-se a **Marie Ménard**, que apresenta uma **alta concentração de polifenóis** (aproximadamente 4,8g/L) e **baixa acidez** (cerca de 33 meq/L), tornando-a um potencial candidato para estudos adicionais neste campo.

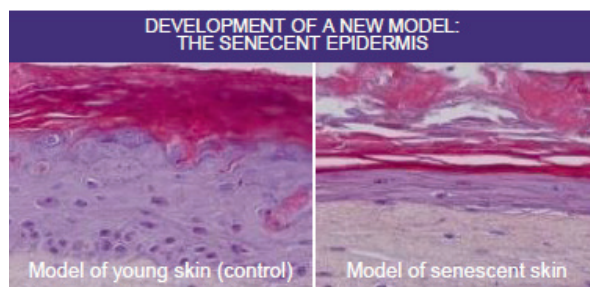
REGETASTE é produzido a partir de uma única variedade originária da Bretanha e contém aproximadamente 100 - 400 ppm de **ácido málico L** e cerca de 0,3 - 1,3 g/L de **polifenóis**. A maçã **Marie Ménard** utilizada é certificada como orgânica. É colhida em meados de outubro e classificada como uma maçã amarga. A identificação genética permite distinguir a variedade **Marie Ménard** de outras maçãs destinadas à produção de cidra ou de corte.

REGETASTE - UMA ABORDAGEM INTEGRADA

REGETASTE foi desenvolvido para melhorar e revitalizar a saúde cutânea. Através dos **estímulos dos receptores de amargor**, visa aumentar e ativar esses receptores que demonstraram potencial para melhorar a resposta cutânea. Além disso, atua na **reversão da senescência celular** através da redução da expressão da p16, uma proteína associada à senescência celular, promovendo um ambiente mais favorável à vitalidade e renovação celular. **Estimula a diferenciação dos queratinócitos** impulsionando a regeneração epidérmica e fortalecendo a integridade da barreira cutânea e também aprimora o processo de **descamação natural**, melhorando a eficiência do processo natural de descamação da pele, garantindo uma textura mais uniforme, reduzindo a rugosidade. Além disso, promove uma **função barreira reforçadas**, resultando em uma pele suave e macia. Essa **abordagem integrada** não apenas visa melhorar a aparência da pele imediatamente, mas também visa restaurar e manter sua saúde a longo prazo.

Até agora, os ingredientes cosméticos têm predominantemente direcionado seu foco aos **fibroblastos** para estudar o envelhecimento da pele. No entanto, a **CODIF** optou por se concentrar na **senescência dos queratinócitos** através do Regetaste.

Na **epiderme senescente**, observa-se uma deterioração da barreira cutânea, o que resulta em uma pele opaca e áspera devido à diminuição do número de células vivas, redução da espessura da epiderme, perda de coesão na estrutura e desorganização do estrato córneo. Ao **nível celular**, uma **célula senescente** é uma célula envelhecida que perdeu a capacidade de se dividir e suas funções normais.



Conhecida também como "célula zumbi", ela promove inflamação e gera resíduos oxidados que são prejudiciais ao tecido. Os **marcadores de senescência** aumentam significativamente, a **proteína p16 (+148%)** e **SA-βGal - β-Galactosidase senescente (+51%)**. Este estado leva à interrupção da divisão celular e compromete a diferenciação celular, fenômeno destacado inicialmente pelos laboratórios da **CODIF**.

AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA

1. AUMENTA E ATIVA OS RECEPTORES DE AMARGOR DA PELE (IN-VITRO)

TAS2Rs são receptores acoplados à proteína G (ou GPCRs) que ativam o cálcio intracelular. O aumento do fluxo de cálcio reflete a ligação do Regetaste aos receptores de amargura.

Protocolo: Análise da expressão dos genes **TAS2R4** e **TAS2R5** por RT-qPCR. Regetaste a 0,1% em queratinócitos. Análise do fluxo intracelular de cálcio por fluorescência (RFU). Regetaste a 0,33%, 1% e 3% em queratinócitos (NHEK).

- AUMENTO NA QUANTIDADE DE RECEPTORES DE AMARGOR**

Regetaste 0,1% $\left\{ \begin{array}{l} \text{TAS2R4: + 42\%} \\ \text{TAS2R5: + 11\%} \end{array} \right.$

- ATIVAÇÃO DE RECEPTORES DE AMARGOR (Aumento do cálcio intracelular)**

Regetaste 0,33%: + 271%

Regetaste 1%: + 458%

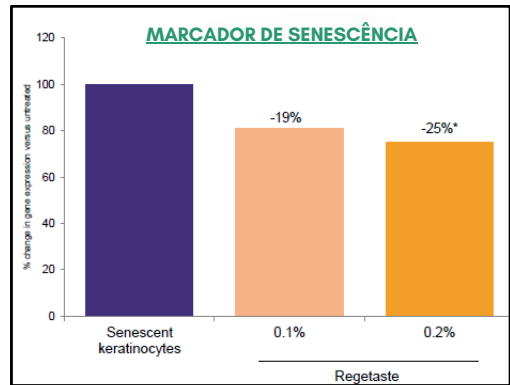
Regetaste 3%: +532%

REGETASTE estimula a expressão e ativação dos TAS2Rs.

2. REVERTE A SENESCÊNCIA CELULAR (IN-VITRO)

Protocolo: Análise da expressão do gene CDKN2DA (p16) em queratinócitos senescentes P4 por RT-qPCR após 72 horas de tratamento com Regetaste a 0,1% e 0,2%.

Ao estimular os **TASR2s**, o Regetaste reduz a taxa de células senescentes. Esses resultados demonstram a capacidade do **REGETASTE** de reverter o estado de senescência dos queratinócitos para reiniciar a diferenciação celular. Isso deve ser acompanhado por um processo de regeneração epidérmica.

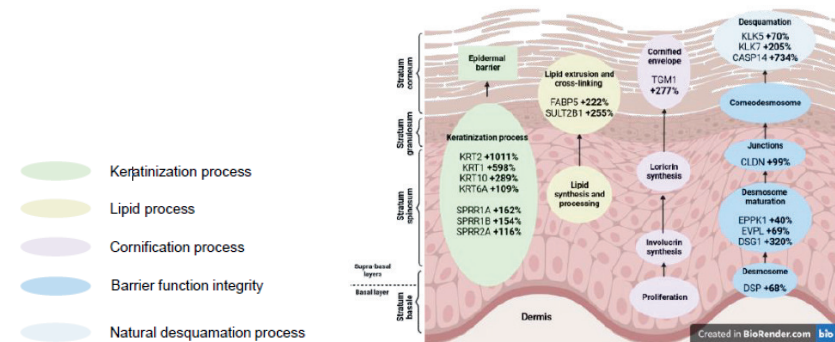


REGETASTE REDUZ EM 25% A PROTEÍNA p16

3. REATIVA A DIFERENCIAÇÃO (IN-VITRO)

Protocolo: Análise da expressão gênica em queratinócitos por PCR-array específico para diferenciação de queratinócitos, utilizando Regetaste a 0,2%.

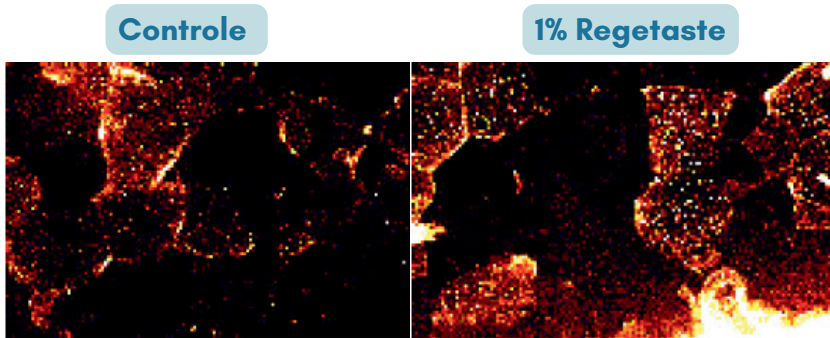
A retomada da diferenciação celular é acompanhada pela reativação de 18 fatores na integridade epidérmica.



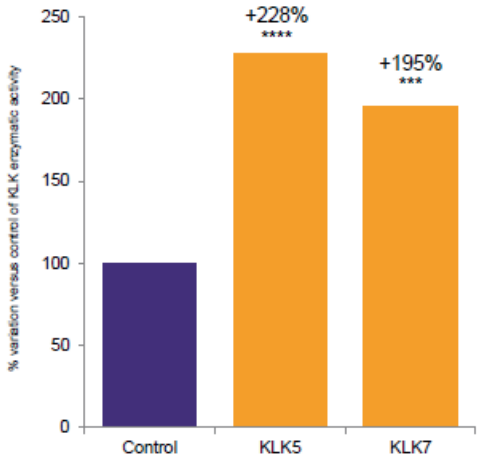
REGETASTE ativa a regeneração da epiderme.

4. MELHORA OS PROCESSOS DE DESCAMAÇÃO (EX - VIVO)

Protocolo: Marcação de **KLK5** e **KLK7** em corneócitos retirados de explantes de pele tratados com 1% de Regetaste. Epifluorescência.



Marcação de KLK5 em fluorescência amarelo-laranja

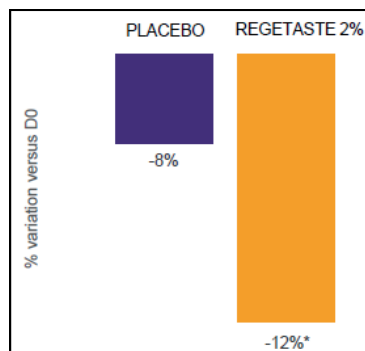


5. RENOVAÇÃO DA FUNÇÃO DE BARREIRA: EFEITO DE NOVA PELE

Um estudo clínico foi realizado com 90 voluntários com idades entre 40- 65 anos de fototipos de I a IV, que apresentavam pele seca mista, tez opaca e áspera. Aplicaram 1% Regetaste duas vezes ao dia em toda face por 7 dias.

QUANTIDADE DE CÉLULAS DESCAMATANDO (MÉTODO DSQUAMES)

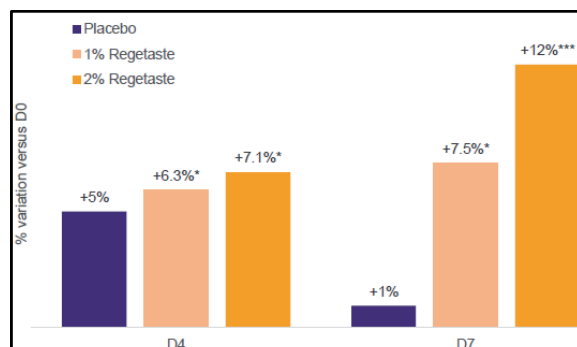
Análise no antebraço. Pontos de avaliação: T0, T4 dias



4 DIAS: Redução no número de células descamativas

AValiação DA INTEGRIDADE DA FUNÇÃO DE BARREIRA

Perda de Água TransEpidermal (TEWL). Análise nas maçãs do rosto Pontos de avaliação: T0, T4 dias, T7 dias



EM 4 DIAS: A integridade da função de barreira melhora, com um efeito de dose.

6. SUAVIDADE & CANTO DA PELE

VOCÊ SABIA QUE A PELE "CANTA"?

Existe uma conexão entre a textura da pele e o 'canto' que ela emite: isso é tribologia, o estudo da maciez da pele através do som. Utilizando uma sonda tribo-acústica, por exemplo, podemos avaliar o poder suavizante de um produto cosmético na pele*.

Touchy Finger® foi desenvolvido para medir a suavidade das superfícies. O dispositivo está equipado com sensores de vibração em miniatura e sensores de medição de força de rastreamento. Seguindo o princípio da Realidade Aumentada as vibrações captadas pelos sensores são traduzido em um parâmetro mais perceptível: o som (equivalente em dB).

Protocolo: Um estudo clínico foi realizado com 90 voluntários com idades entre 40- 65 anos de fototipo de I a IV, que apresentavam pele seca mista, tez opaca e áspera, aplicaram 1% Regetaste duas vezes ao dia em toda face por 14 dias.

**Medições do TOUCHY FINGER realizadas na bochecha.
ANTES (parte esquerda) e DEPOIS (parte direita)**

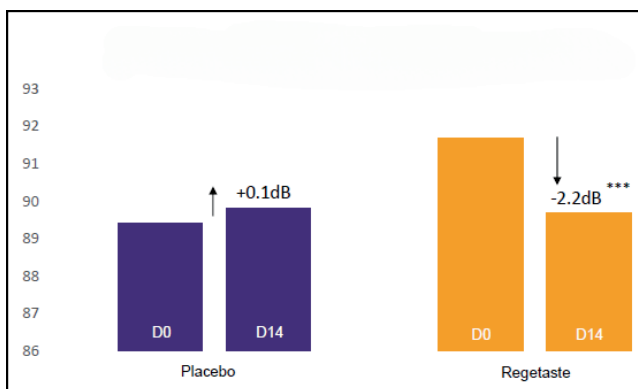


A CANÇÃO DA PELE É MAIS SUAVE DEPOIS DO TRATAMENTO COM REGETASTE

• BENEFÍCIOS DE MÉDIO PRAZO

A melhoria na maciez se traduz pela redução dos parâmetros de força e vibrações pelo Touchy Finger®. Observa-se uma diferença significativa na evolução entre REGETASTE a 1% e o placebo. Autoavaliação: Melhoria na maciez percebida pelos voluntários: +38%*.

A diminuição no sinal médio de vibração (rugosidade) traduzida pelo Touchy Finger® em dB = maciez da pele



7. BENEFÍCIOS ANTI-ENVELHECIMENTO NA TEXTURA E NO BRILHO DA TEZ

62 voluntários com idades entre 40- 65 anos de fototipo de I a IV, apresentavam pele seca mista, tez opaca e áspera aplicaram 2% Regetaste duas vezes ao dia em toda face por 28 dias.

• Menos rugosidade na pele - Pele mais suave



-6.4%* de redução na rugosidade média em μm (Sa) em relação ao T0

• Revitaliza o brilho da tez

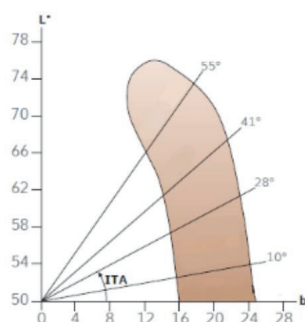
+ 0,7% de aumento no brilho (parâmetro L) em comparação com o controle

-4,4% % de redução na vermelhidão (parâmetro a) em comparação com o controle

• Oferece um efeito clareador

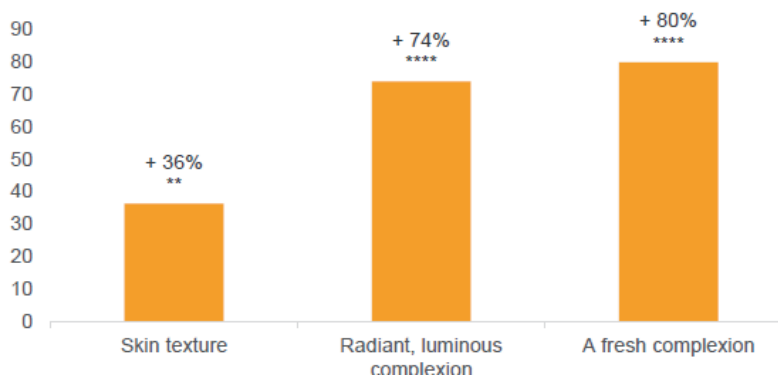
A medida cromométrica do ITA mede o grau de pigmentação. O ITA aumenta à medida que a pigmentação clareia. Após 28 dias de tratamento, houve um aumento significativo médio de +1,4% no ITA em relação ao controle.

% de melhoria no brilho da pigmentação da pele (ITA)



- **Efeito de nova pele: Radiância e Textura**

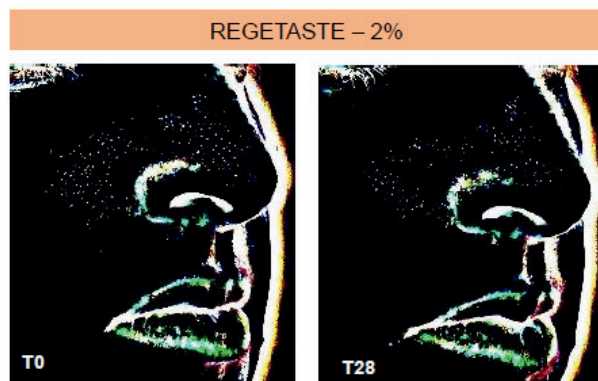
% de melhoria percebida pelos voluntários utilizando REGETASTE a 2%



8. BENEFÍCIOS NO GERENCIAMENTO CRAVOS

30 voluntários com idades entre 18- 30 anos com cravos pela face aplicaram 2% Regetaste duas vezes ao dia em toda face por 28 dias. Parâmetros analisados: fotografias do rosto (frontal ou ¾) para análise da área total de cravos

Fotografias em contraste. Visualização de pontos pretos em cor.



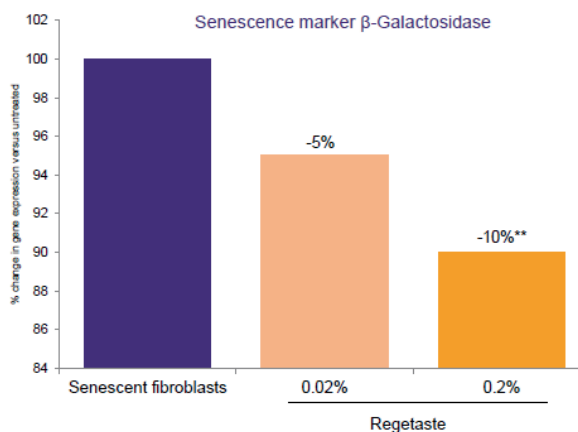
2% Regetaste reduz em média -18% os cravos em 14 dias e em -32% em 28 dias.

9. REVERTE A SENESCÊNCIA DOS FIBROBLASTOS

Protocolo: Expressão de β -Galactosidase em fibroblastos senescentes (doador: 30 anos, P14) por ELISA. Após 48 horas de tratamento com Regetaste a 0,02% e 0,2%.

MARCADOR DE SENESCÊNCIA
SA- β Gal: -10%**

Regetaste diminui a quantidade de células senescentes na derme. Além de reduzir a senescência dos queratinócitos, REGETASTE tem a capacidade de reverter a senescência dos fibroblastos. Esses novos dados apoiam a reativação da atividade celular na derme.





INFORMAÇÃO TÉCNICA

INCI NAME: *Propanediol (and) water (and) Pyrus malus (apple) fruit extract*

CONCENTRAÇÃO: 1% a 2%

SOLUBILIDADE: hidrossolúvel.

APLICAÇÃO: cremes, loções, géis, gel-creme, sérum.

ÁREA DE APLICAÇÃO: face

FORMULAÇÃO: adicionar o ativo abaixo de 50°C.

pH: Deve-se evitar pHs extremos (muito baixo e muito alto), entretanto é estável em **pH 4-11** nas concentrações indicadas na literatura.

INCOMPATIBILIDADE: não há incompatibilidade registrada.



PRÊMIOS



REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

MATERIAL DO FABRICANTE: CODIF



SUGESTÃO DE FÓRMULA

PRIMER APPLE PEEL

REGETASTE.....1,0%
MITOBALANCE.....1,0%
SENAS.....2,5%
PULLULAN.....2,0%
PIGMENTO FRUTAS VERMELHAS....2,5%
GEL ARISTOFLEX QSP.....30 G

As formulações apresentadas foram manipuladas com os ativos exclusivos da Nutrifarm. Sendo assim, a Nutrifarm não se responsabiliza quanto a alterações que eventualmente possam ocorrer em função da troca de insumos. É necessário que a responsável pela manipulação do estabelecimento realize testes preliminares para a adaptação de uma nova fórmula, caso realize a troca dos ingredientes ativos sugeridos.