

L I N H A

Drone

KGF-2



NOT TESTED
ON ANIMALS



NON TOXIC



NON GMO



FOR ALL
SKIN TYPES



SUSTAINABLE
DEVELOPMENT



Drone KGF-2

PEPTÍDEO BIOMIMÉTICO TERMOESTÁVEL – PATENTE GLIA INNOVATION

TECNOLOGIA HAIR TECH E SKIN DEEP TECH

Dermatologicamente testado e hipoalergênico

Benefícios

DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico é um ingrediente ativo dermocosmético de alta performance com indicações de indução da renovação celular facial e da promoção do crescimento capilar. Apresenta efeito preventivo e curativo no processo de reparo tecidual, com forte atividade mitogênica em células epidérmicas, promovendo proliferação, migração e diferenciação de queratinócitos (processo de re-epitelização) e ativação do processo de granulação celular estimulando a comunicação/conexão essencial entre queratinócitos/epiderme e fibroblastos/derme para induzir o crescimento capilar efetivo. Além disso, a presença do Ácido Hialurônico se organiza em um filme fino com alta capacidade higroscópica, garantido a hidratação prolongada da região tratada.

Atributos/Claims marcantes: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico proporciona eficácia cumulativa e sustentada de longa duração para induzir o processo de crescimento capilar efetivo. Também possui atuação no processo de renovação celular, com participação efetiva na re-epitelização tecidual com sinergia estratégica com o Drone® KGF-1, ambos com efeitos pro-idade ou anti-sinais/anti-rugas e vitalidade.

Aplicações:

Capilar e Facial
Produtos para reduzir a queda capilar, estimular o crescimento e fortalecer os fios. Indicado para formulações capilares, como: tônicos, ampolas, shampoos e condicionadores. Para todos os tipos de cabelos.

Produtos faciais como sérums, géis e cremes com atributos pro-idade, anti-sinais, anti-rugas, renovador celular, cicatrização de feridas, pós peeling e pós laser.

Para formuladores: Sinergia estratégica com Drone KGF-1.

Recomendação de uso para formuladores:

DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico deve ser usado a uma temperatura de 45°C ou inferior.

Dose recomendada:

1% - 3%

Faixa de pH: 4,0 - 8,4



Informações **Regulatórias**

INCI	CAS
AQUA	7732-18-5
POLOXAMER 407	9003-11-6
GLICEROL	56-81-5
HYALURONIC ACID	9004-61-9
SH-POLYPEPTIDE-10	-
PBS (PHOSPHATE BUFFERED SALINE)	-



TECNOLOGIA HAIR TECH E SKIN DEEP TECH Sistema DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico – PEPTÍDEO BIOMIMÉTICO TERMOESTÁVEL PATENTE GLIA INNOVATION

O corpo humano é uma incrível e extraordinária máquina de engenharia biológica e provavelmente a melhor engenharia do planeta ou fora dele. Quando está em perfeita saúde, funciona com um magnífico e surpreendente cronograma definido em meio ao “caos” e ao “molecular crowding”, com design organizado, cumprindo regularmente os objetivos definidos do seu projeto original. O destino e a função de cada célula são governados pela interação de seus subcomponentes. Esses processos celulares, como a transcrição do ácido desoxirribonucleico (DNA), a tradução do ácido ribonucleico (RNA) e a síntese de proteínas, são resultados de múltiplos processos físico-químicos que ocorrem em uma ampla gama de escalas temporais e espaciais (1). É simplesmente incrível, nossas células trabalham como uma “fábrica” onde seus funcionários/componentes nunca “dormem”. E cada célula trabalha para exercer funções específicas de acordo com sua localização (2,3). Na pele a sincronia entre as células que compõem as suas camadas é orquestrada por uma “fina” comunicação celular que passa imprescindivelmente pela matriz extracelular. Através de um “bio-tráfego” especializado, queratinócitos na epiderme, a matriz extracelular e fibroblastos, células endoteliais, melanócitos e células do sistema imune na derme (entre outros componentes celulares) se comunicam e mantêm funções estratégicas da pele em perfeito funcionamento e sintonia, como o processo de renovação e reparo tecidual. É um exemplo claro da importante comunicação intercelular cutânea, ou especificamente um exemplo de sinalização parácrina (sinalização envolvendo células vizinhas/sinais transmitidos a curtas distâncias) envolve a família dos fatores de crescimento de fibroblastos (FGFs), onde destacamos os fatores FGF-7 ou KGF-1 e o FGF-10 ou KGF-2. A família FGF contém 23 fatores homólogos atualmente reconhecidos, a maioria dos quais exibe propriedades



de estabilidade mais convencionais com estados nativos bem definidos sob condições fisiológicas. Vale destacar, que estes dois fatores de crescimento, FGF-7 ou KGF-1 e o FGF-10 ou KGF-2, possuem 57% de homologia/identidade, são naturalmente produzidos por fibroblastos na derme, mas com ação exclusiva em seus receptores em queratinócitos da epiderme (ação inside/out), desta forma esses fatores são mais conhecidos como KGF-1 e KGF-2, do inglês keratinocyte growth factor-1 e -2 (4). Ambos são recrutados e atuantes nos processos de renovação celular, remodelação da matriz extracelular e citoesqueleto (proporcionando sustentação e proteção, respectivamente) e reparo tecidual. Porém, especificamente o KGF-2 atua como indutor da fase de crescimento capilar (fase anágena). A fim de explorar as propriedades primordiais do KGF-2, a equipe da Glia Innovation tem explorado o desenho e sintetize de peptídeos biomiméticos derivados do KGF-2 a fim de recapitular todo o potencial da atividade biológica da proteína de origem, racionalizando o tamanho do peptídeo e a estabilização estrutural para garantir a função biológica através da interação com poliânions biomiméticos e um sistema de delivery inteligente biocompatível capaz de entregar o ativo estabilizado diretamente no alvo, de maneira sustentada e bio-guiada. Tal sistema de delivery inteligente e inovador a base de nano-esferas poliméricas biocompatíveis, foi denominado como Sistema Drone® plus ácido hialurônico que contém em seu núcleo e superfície o peptídeo biomimético derivado do KGF-2 estabilizado estruturalmente em um (bio)polímero poliânion, o ácido hialurônico, para o uso em dermocosméticos multifuncionais, destinados a aplicações de reparo tecidual e crescimento capilar.

CICLO DO CRESCIMENTO CAPILAR – UM CICLO CONTÍNUO E DINÂMICO

No contexto do processo do ciclo de crescimento capilar, faz-se necessário detalhar a estrutura capilar, composta pelo folículo piloso ou bulbo capilar ou piloso, cujo sua organização estrutural leva a formação de um (mini)canal que se estende através das camadas da pele, especificamente da derme à epiderme. É no folículo capilar/piloso que



ocorre a divisão celular que depois se dá origem a haste, o “fio de cabelo” propriamente dito. Ao longo da “sua” vida, o cabelo passa por três fases diferentes. Primeiramente tem-se a fase de crescimento, denominada anágena, que pode durar até 7 (sete) anos. De maneira natural, segue-se para a fase catágena que é um período de transição (que dura até três semanas) onde o fio para de crescer e se prepara para entrar no processo de “quiescência”/repouso. Por último, tem-se a fase telógena, no qual ao longo de três meses pode ocorrer a queda dos fios. A queda de cabelo corresponde a uma renovação em cada (mini)fábrica celular (o folículo/bulbo) que produz o fio de cabelo. É importante destacar que um fio é eliminado do folículo ao ser empurrado pelo novo fio de cabelo que está surgindo, completando assim o ciclo de crescimento do cabelo, um ciclo (quase) sem fim (5).

Segundo especialistas, médicos dermatologistas/tricologistas, é normal e natural perder em média de 100 a 150 fios de cabelo por dia. E é importante haver essa queda, uma vez que é sinal de que está por emergir um novo fio. É importante destacar ainda que nem todos os folículos se encontram simultaneamente na mesma fase do ciclo de crescimento e queda/ciclo de vida. Isso implicaria que de tempos em tempos perderíamos todos os cabelos de nossa cabeça de uma vez só.

E se é completamente normal a renovação dos fios, ou a queda dos mesmos, porque há determinadas situações em que se nota uma queda exagerada e que nos leva a repararmos nela com mais atenção?

Há vários anos que a queda capilar parece acontecer com maior intensidade, e sendo uma das maiores reclamações feitas a dermatologistas, tanto por pacientes homens como mulheres, ainda mais depois de um cenário pandêmico causado pelo vírus SARS-CoV-2, cuja a infecção leva a uma perda significativa de cabelos principalmente em mulheres. Dados recentes apontam que a queda capilar feminina passou a ser uma questão dermatológica crítica, passando de uma incidência de 40% para 400% (6). Vários estudos também começaram a mostrar que a queda de cabelo parece acontecer com maior intensidade durante meses específicos do ano, como se fosse um evento cronológico de milhares de



peças. Estes estudos detalham que a queda capilar é uma condição sazonal, mas não um fenômeno local, e sim um fato universal. Pesquisadores da Universidade John Hopkins conseguiram estipular uma ligação direta entre o “conceito de queda de cabelo sazonal e a população humana”, provando que há de fato tal correlação (7). Encontraram uma tendência cíclica em todos os países analisados em que os altos e baixos se repetiam anualmente. Os picos da pesquisa ocorreram durante os meses associados ao verão e outono (respectivamente em cada hemisfério) e o decréscimo mais acentuado verificou-se durante a primavera. E por que o cabelo cai no verão e outono?

O que parece acontecer é que entre o verão e outono uma grande parte dos folículos estão no auge da fase telógena, fazendo com que a queda ocorra neste período de transição associado ao fato de que o crescimento e a queda do cabelo dependem da variação da luz solar. A glândula hipófise (responsável pela regulação da atividade de outras glândulas endócrinas) detecta essa transição e altera os níveis de melatonina e prolactina (hormônios) produzidos e isto reflete diretamente no ciclo capilar, que é forçado a iniciar a fase de queda (telógena) e tem como resultado a queda da haste capilar três meses mais tarde. Ainda há a questão associada com a teoria da evolução, onde as funções do cabelo estariam associadas à de proporcionar calor, função mais necessária no inverno do que no verão.

Do ponto de vista da biologia celular, as células no folículo piloso são as segundas células produzidas mais rapidamente no corpo (depois das células de origem mieloide (da medula óssea)), de modo que o cabelo é frequentemente a primeira coisa a sofrer de qualquer perturbação corporal (8). Como mencionado, um cabelo humano segue a fase de crescimento entre dois a sete anos, e cerca de 90% dos nossos fios estão crescendo (fase anágena), enquanto que o restante está em repouso (fase telógena) por um período de três a seis meses, antes de cair. O próprio folículo piloso descansa por três meses antes que todo o processo seja repetido, afirmam os dermatologistas. É um ciclo de crescimento e queda extremamente programado e natural.

Mas e quando notamos que essa queda não é tão natural ou normal, e observamos que nossos fios estão em “queda livre”?



Devemos ficar atentos para uma queda exagerada para saber identificar condições adversas. Há um teste conhecido como “pull test”, que consiste em apenas puxar suavemente o cabelo do paciente entre o polegar e o indicador. Em pacientes que se encontram a 48h sem lavar os cabelos, mais de cinco fios presentes entre os dedos, é um indicativo de uma queda exagerada atípica. Outro teste utilizado para detectar uma queda exagerada/desproporcional é o teste de fototricograma, onde uma pequena área do couro cabeludo é raspado e passadas 48h é determinado o comprimento de cada cabelo. Os cabelos que não crescerem correspondem aos fios que estão em fase de queda (telógena).

Várias razões podem estar na causa ou origem de uma queda considerada atípica, como o envelhecimento, doenças, cirurgias, pós-Covid, depressão, cansaço, medicamentos, variações na alimentação, em mulheres o pós-parto e em homens alterações nos níveis de testosterona. Essa queda pode ser identificada e classificada, de maneira simplificada, como alopecia androgenética (calvície comum) ou como alopecia areata (uma condição auto-imune multifatorial). No primeiro caso, os fios mais finos/menos densos, vão apresentando ciclos cada vez mais curtos, provocando uma queda de fios contínua e excessiva. Ambas condições são hoje tratáveis com acompanhamento de médicos especialistas, utilizando soluções contendo ativos como minoxidil, fatores de crescimento e até cafeína. Estudos científicos e clínicos, demonstraram que se a estrutura folicular estiver viável, o cabelo tem potencial regenerativo, e pode-se re-ativar o ciclo de crescimento capilar, iniciando a fase anágena (fase de crescimento do folículo piloso), mesmo depois de ter passado por um processo de queda capilar drástica. No contexto do poder regenerativo da estrutura do folículo capilar, a base mais profunda da estrutura do folículo piloso contém a “chave” para a regeneração, com um reservatório de células tronco, para manter o ciclo intenso de proliferação celular e produção da haste. Nascermos com todos os folículos capilares que teremos ao longo da vida, porém como mencionado anteriormente, o envelhecimento, doenças, alterações nos níveis de testosterona, condições genéticas desfavoráveis e até a Covid-19 podem “matar” ou inviabilizar as células-tronco de seu reservatório na base da estrutura do folículo (local onde produzem os fios de cabelos). Uma vez que essas células-



tronco se forem, seu cabelo também se vai iniciando o ciclo de queda, porque não haverá como iniciar o ciclo de crescimento sem a maquinaria celular necessária ativa. Mas se ainda houver uma mínima estrutura folicular com células-tronco viáveis, há soluções que se encaixam para induzir a ativação do processo de regeneração, que é a capacidade inata dos organismos vivos de se repararem pelo uso benéfico de seus próprios recursos ou processos (2). Preservar as propriedades de regeneração da pele, um sistema tegumentar complexo, é uma estratégia fundamental para burlar os processos irregulares que se iniciam ao envelhecer, como a queda capilar. Com o avanço da idade e dependendo do estilo de vida, o metabolismo e o funcionamento das células diminuem ou se alteram e sua capacidade de interagir mutuamente se deteriora, enfraquecendo o processo de regeneração.

Vale ressaltar, que a haste/o fio propriamente dito, é feito de queratina, uma proteína fibrosa de função estrutural, e para reverter qualquer condição adversa relacionada a queda de cabelo, o segredo é centrar no couro cabeludo onde se encontra o (mini)canal funcional ou bulbo capilar local de origem de células epiteliais e em sua base as células tronco capilares para a produção da haste. Uma região de acesso para as estruturas centrais do folículo, e que deve ser estimulada e nutrida de maneira adequada. Deve se pensar em soluções associadas ao shampoo indispensável para manter a limpeza e oleosidade do couro cabeludo equilibrada, evitando a obstrução dos folículos capilares/pilosos com o excesso de sebo. Simultaneamente ao uso de um shampoo funcional, são indicadas formulações pró-crescimento e antiqueda para ativar ou re-ativar a fase anágena, através da via tópica com contato efetivo com o couro cabeludo através de tônicos e sérums capilares multifuncionais.



DRONE KGF-2 – SOMETHING WISE AND SOMETHING FRESH (ALGO SÁBIO E ALGO FRESCO)

Diante da demanda por soluções efetivas, biocompatíveis e farmacotecnicamente favoráveis (“ready-to-use”) para o tratamento da queda de cabelo e com benefícios pró-idade, a equipe da Glia Innovation entrega um peptídeo biomimético derivado do fator de crescimento KGF-2, um fator estratégico e crucial nos processos de renovação celular, reparo tecidual e crescimento capilar. KGF-2 estimula e amplifica a comunicação entre a epiderme e derme, fator chave para ativação do ciclo de crescimento capilar através de sinalização parácrina entre fibroblastos da derme que produz o KGF-2 e queratinócitos da epiderme que contém os receptores de reconhecimento funcional e de execução das ações do KGF-2 (4). Para a entrega assertiva e amplificação dos efeitos do peptídeo derivado do fator KGF-2, os cientistas da Glia Innovation inseriram o peptídeo biomimético ao sistema DRONE® plus ácido hialurônico, formado por uma solução, um complexo contendo oligopeptídeo/poliânion/nano-esferas poliméricas, capaz de modular as alterações atípicas associadas ao envelhecimento capilar a fim de re-ativar o ciclo de crescimento capilar coordenando e sincronizando a fase anágena, fase específica do crescimento capilar na estrutura do folículo piloso. Desta forma, o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico mantém um estímulo sustentado e controlado do crescimento capilar e também é capaz de prevenir a queda de fios precocemente, e de uma maneira saudável/biocompatível para os cabelos e para o microambiente celular capilar. Utilizando tecnologias avançadas para um “biomimetic peptide design” efetivo, a equipe da Glia Innovation utilizou o alinhamento da análise in silico utilizando técnicas de molecular docking*, dinâmica molecular e sistema de delivery de alta performance, para a obtenção do sistema DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico que possibilitou a aquisição de resultados proeminentes de alta performance e biocompatibilidade em testes in vitro e clínicos.

*Nota: Analogia para compreensão das técnicas de “biomimetic peptide design”.



Modelagem de estruturas pode ser vista como uma pintura da estrutura proteica ou peptídica; o molecular docking como uma foto de alta resolução e a dinâmica molecular como um filme.

MISSÃO DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO - PEPTÍDEO TERMOESTÁVEL PATENTE GLIA INNOVATION

O Sistema DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico foi desenhado pelos cientistas da Glia Innovation através de um processo de estabilização do peptídeo biomimético derivado do fator KGF-2 (agente cicatrizante e bio estimulador do crescimento capilar), pela interação com ácido hialurônico (polímero poliânion) para uma coordenada estabilidade térmica do peptídeo, além de um transporte efetivo e biocompatível em nano-esferas copoliméricas termo ajustáveis (Figura 1). Seu mecanismo de ação se destaca por ser capaz de ativar o ciclo virtuoso reverso da sinalização parácrina entre queratinócitos e fibroblastos, ao estimular “out-side/inside cells”, de fora para dentro. DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico estimulada os queratinócitos na epiderme que respondem com o aumento da expressão de marcadores estratégicos e cruciais do processo de regeneração tecidual, atuantes também na ativação do ciclo de crescimento capilar, com a β -catenina (Figura 2).

Além disso, a presença do ácido hialurônico no DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, gera um importante efeito hidratante sobre a superfície da pele e/ou folículo piloso tratados. Este efeito é atingido pois esta biomolécula possui a capacidade de gerar estruturas poliméricas reticulares, com alta capacidade higroscópica. Ou seja, de atrair uma grande quantidade de moléculas de água, gerando uma camada hidratante importante para manter o equilíbrio hídrico da pele.

A caracterização biofísica de estabilidade do peptídeo derivado de KGF-2 no Sistema DRONE® plus ácido hialurônico proporciona estabilidade estrutural e térmica com a amplificação dos benefícios relacionados a proteína de origem KGF-2, que se mostram



superiores as ações de soluções amplamente utilizadas em formulações dermocosméticas clássicas destinadas ao crescimento capilar. A sequência peptídica biomimética sinalizadora e responsável pelas ações de reparo tecidual com reativação do ciclo de crescimento capilar é específica e segura para máxima percepção do usuário.

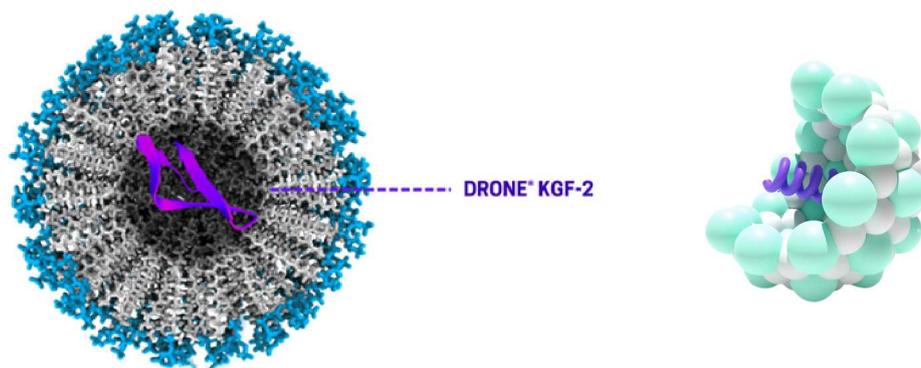


Figura 1: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, complexo contendo oligopeptídeo/poliânion/nano-esferas poliméricas ação na epiderme para amplificação direcionada do sinal biológico até fibroblastos na derme, um ciclo virtuoso de sinalização parácrina estratégica, biomimética e efetiva.

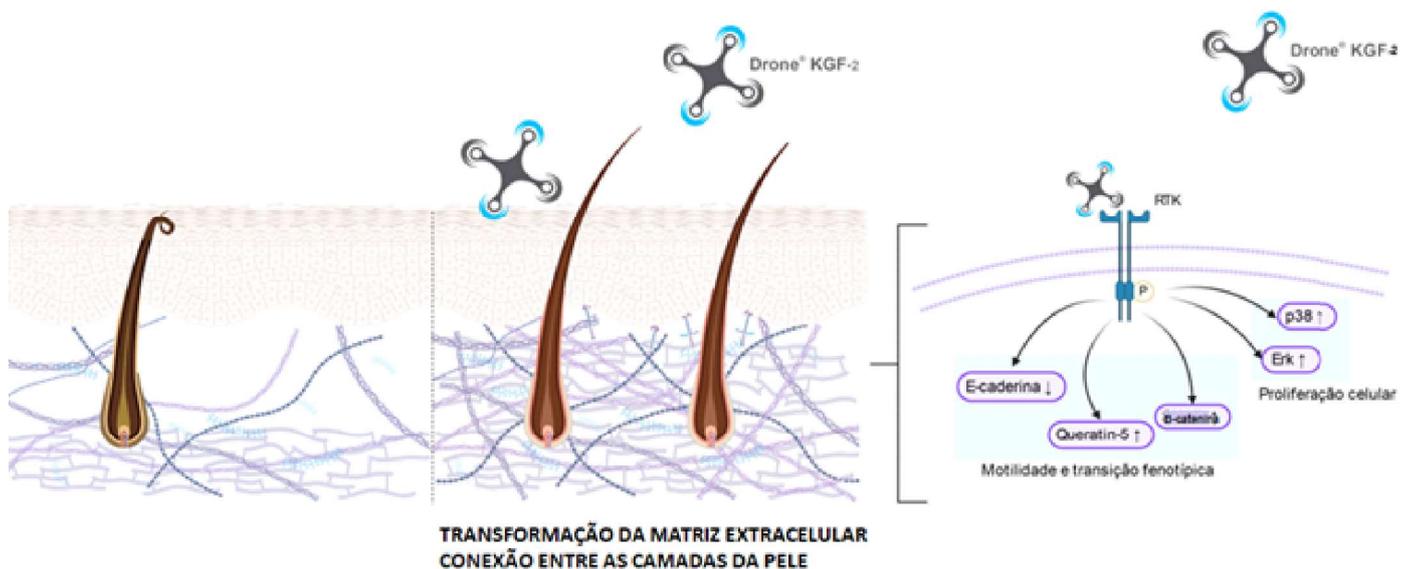


Figura 2: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico – interação com seu receptor em queratinócitos na epiderme, ativando os processos naturais de manutenção da maquinaria celular (tanto capilar quanto cutânea), bem como ativando o reparo tecidual quando necessário. Com ativação estratégica e primordial da comunicação entre a epiderme e derme, DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico induz o aumento da expressão/ produção de mensageiros atuantes e protagonistas na fase de crescimento capilar (fase anágena) e morfogênese capilar, como β-catenina, p38 e queratina 5, com regulação na proliferação celular de queratinócitos (9). Figura “Created with BioRender.com”.



TESTES DE SEGURANÇA E BIOCAMPATIBILIDADE - DRONE® KGF-2

DESAFIO DE BIOCAMPATIBILIDADE DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico versus BENCHMARK

Ensaio de viabilidade celular pela Análise da Redução do MTT, pelo método vermelho neutro e análise morfológica

As análises de biocompatibilidade e eficácia são os pilares que regem os lançamentos da Glia Innovation. Seguindo o Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos da ANVISA, DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico foi submetido a testes in vitro de segurança em cultivo de células em sistema 2D monocamada, como os tradicionais testes de i) análise da redução do MTT, por detecção dos sais de formazan, teste amplamente utilizado nas áreas de biologia celular e mercado cosmético; ii) o outro ensaio é baseado na captação do vermelho neutro que fornece uma estimativa quantitativa do número de células viáveis em uma cultura celular. É um dos testes de citotoxicidade mais utilizados com muitas aplicações biomédicas. Baseia-se na capacidade das células viáveis de incorporar e ligar o corante supravital vermelho neutro em lisossomos (10). É importante mencionar que em paralelo as análises quantitativas de viabilidade celular, foi realizado o acompanhamento da morfologia das células por microscopia óptica.

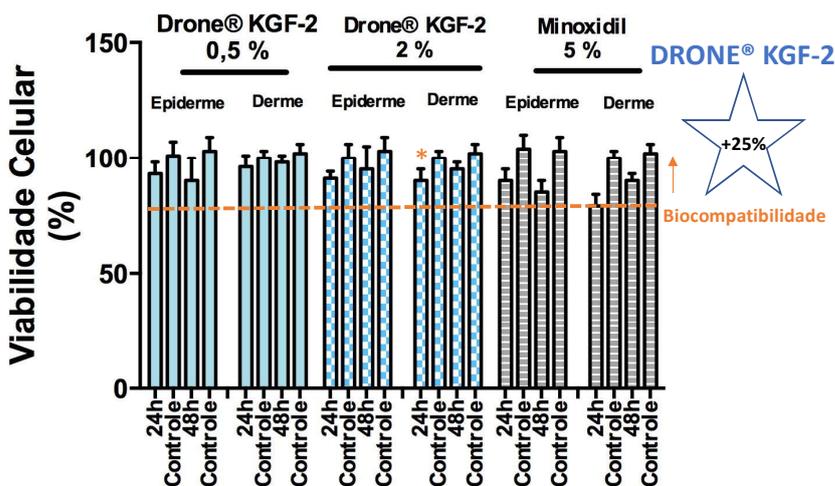
Para os dois ensaios celulares de avaliação de segurança e citotoxicidade in vitro do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, as células HaCat e HFF-1 ($\approx 4 \times 10^4$ células/poço), derivadas de queratinócitos (epiderme) e fibroblastos (derme) humanos respectivamente, foram cultivadas em placas de 96 poços, e após 24h, as diferentes linhagens celulares foram tratadas com o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (1%), e incubadas a 37°C, 5% de CO₂ por 24 e 48h. Subsequentemente, a capacidade de redução do MTT e a incorporação do corante vermelho neutro por queratinócitos e fibroblastos de pele humana foram analisadas por método colorimétrico. Em ambos os ensaios celulares de biocompatibilidade, comparamos os resultados obtidos com o DRONE® KGF-2 plus ácido



hialurônico com o benchmark de mercado utilizado como “gold Standart” em soluções para o combate a queda capilar, o Minoxidil, ativo composto por anel de piperidina. Nos gráficos da Figura 3, pode-se observar a segurança do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico frente a atividade metabólica e a viabilidade das células cutâneas. Em todas as linhagens celulares testadas DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (2%) não afetou a atividade metabólica, sem comprometer a viabilidade celular, se mostrando biocompatível, nas análises de 24h e 48h. Em contraste, as células tratadas com a solução benchmark de mercado Minoxidil, se mostraram sensíveis as concentrações de 2% a 5%, com destaque para a queda drástica da viabilidade celular para $69 \pm 6\%$, quando as células, queratinócitos/epiderme e fibroblastos/derme, foram tratadas com 5% da solução de minoxidil, dose usualmente utilizada nas formulações capilares. Os resultados de viabilidade celular destacam a biocompatibilidade do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico às células que compõem as estruturas cutâneas.

Drone® KGF-2

Viabilidade celular por redução do MTT



Drone® KGF-2

Viabilidade celular por Vermelho Neutro

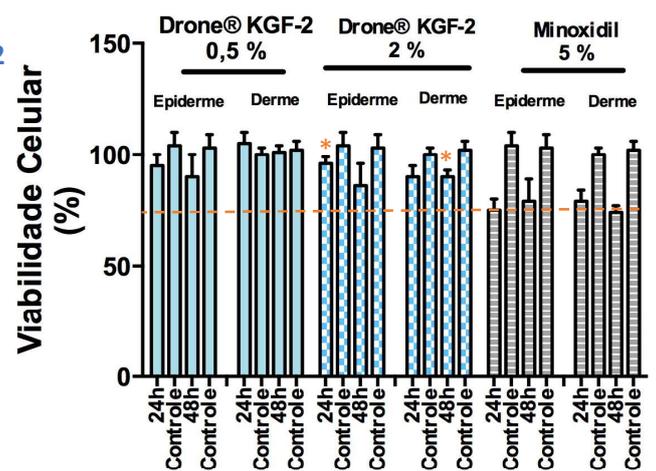


Figura 3: DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO- Análise da Viabilidade Celular em queratinócitos/epiderme (HaCat) e fibroblastos/derme (HFF-1) de pele humana pela análise de redução do MTT e incorporação do corante vermelho neutro em lisossomos. O tratamento com DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (1%) foi realizado separadamente e isoladamente de acordo com as condições de cada tipo celular. Separadamente a solução benchmark de mercado/minoxidil foi testado nas mesmas condições, com dose de 5%. As análises foram monitoradas por 24h e 48h, onde o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico se mostrou seguro e biocompatível, de maneira superior ao minoxidil. Para o teste de redução do MTT é considerado toxicidade valores abaixo de 70% de viabilidade celular. Experimentos realizados em triplicata. O teste estatístico utilizado t-test (* ≤ 0.001 , DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico 24h e 48h versus controle) GraphPad PRISM5.0 (La Jolla, CA).



A biocompatibilidade do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico se destaca frente ao Minoxidil, resultado marcante, uma vez que o minoxidil é um ativo utilizado como tratamento de primeira linha para a Alopecia androgenética. Nossos resultados corroboram relatos dos efeitos adversos do uso do Minoxidil tópico, como dermatite de contato, taquicardia e hipertricose. A irritação na pele também é relatada com o uso de Minoxidil a 2% (11).

DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO ATIVA A VIA DE SINALIZAÇÃO CELULAR EM QUERATINÓCITOS QUE INDUZ A PRODUÇÃO/EXPRESSÃO DA QUERATINA 5

BENEFÍCIO: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico proporciona mais força às estruturas capilares

As queratinas 5 e 14 são proteínas expressas principalmente em queratinócitos basais na epiderme, incluindo o bulbo capilar/folículo piloso, mas estão presentes especificamente no epitélio estratificado que reveste a pele (9,12). Os filamentos intermediários de queratina compõem o arcabouço do citoesqueleto dentro das células epiteliais, o que contribui para a arquitetura celular e fornece às células a capacidade de suportar estresses mecânicos e não mecânicos, como no caso da haste capilar. Tais queratinas se organizam estruturalmente por dimerização entre si, e estão envolvidas na formação de “brotos” capilares epiteliais, atuando ativamente na transição de fases do ciclo de crescimento do cabelo, com regulação indireta da proliferação de células na papila dérmica (células mesenquimais, fibroblastos)* (9,12). As citoqueratinas, como a queratina 5, se agrupam em redes fortes que ajudam a unir os queratinócitos e ancorar a epiderme às camadas subjacentes da pele. Atuando no citoesqueleto que formam filamentos intermediários dentro das células epiteliais e participa da manutenção da força das estruturas capilares. É uma proteína importante encontrada no cabelo que contribui para sua resistência mecânica. E neste cenário de proporcionar estruturação e força capilar com o aumento da expressão de queratinas estratégicas, o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico na concentração de 2% foi mais



efetivo que o ativo benchmark Minoxidil a 5%, ativando a expressão da queratina 5 em 40% a mais que o controle, e 20% a mais que o Minoxidil a 5%. Desta forma, o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico a 2% foi mais efetivo em proporcionar força a haste capilar do que o benchmark de mercado (Figura 4).

Destaque para as imagens dos esferoides (modelo celular 3D) de queratinócitos confirmando a biocompatibilidade do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, e a sensibilidade celular quando os queratinócitos foram expostos ao Minoxidil a 5% (Figura 4).

***Nota:** Importante destacar que o folículo piloso/bulbo capilar é composto por dois compartimentos, o epidérmico (epitelial) e o dérmico (mesenquimal), e sua formação e estruturação se dá por meio de uma comunicação/ crosstalk coordenado e complexo entre células dérmicas que desempenham o papel de indutoras/estimuladoras de células epiteliais. O compartimento mesenquimal é composto por fibroblastos especializados divididos em papila dérmica (DP), localizada na extremidade proximal do folículo piloso circundada por células da matriz, e bainha dérmica (DS), considerada como um reservatório de células dérmicas/mesenquimais (9).

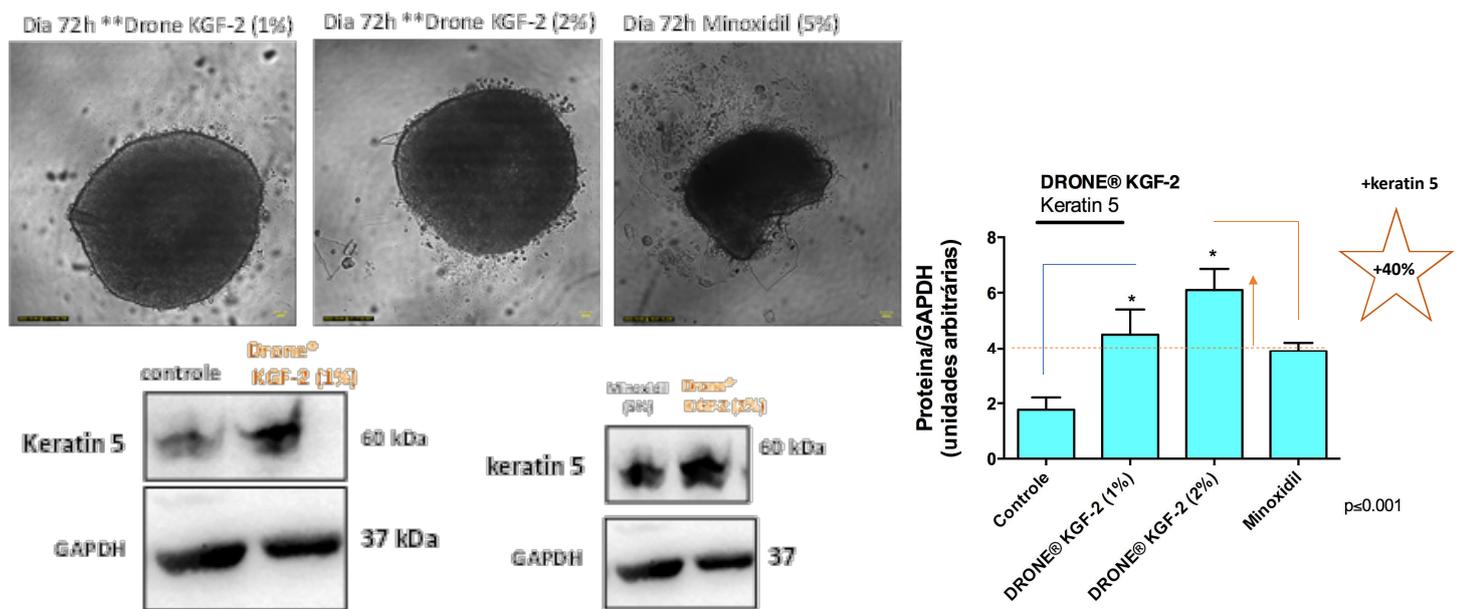


Figura 4: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico induz o aumento da expressão de queratina/keratin 5, filamento intermediário de queratina que induz conexão entre as camadas da pele e que reflete como benefício força capilar. Análise em queratinócitos da epiderme (HaCat) (modelo celular 3D, esferoides). Os esferoides foram expostos ao DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (1% a 2%) por 72h. Em seguida as células foram lisadas, e o marcador anticorpo monoclonal queratina/keratin 5 foi avaliado por western blot. GAPDH, foi utilizado como normalizador e controle endógeno. Estatística ANOVA GraphPad. Imagens representativas de três experimentos independentes.



DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO ATIVA A VIA DE SINALIZAÇÃO CELULAR β -catenina e ERK COM INDUÇÃO DE HABILIDADES ESPECIAIS COM O AUMENTO DE N-caderina

BENEFÍCIO: DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO PROMOVE O CRESCIMENTO CAPILAR

β -catenina e sua interação com as vias p38 (manutenção celular) e ERK (proliferação celular) promove o crescimento do cabelo (9). DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico derivado do fator FGF-10 ou KGF-2 é um “player” naturalmente indutor do crescimento capilar, e sua ação passa pela regulação positiva da via da β -catenina para promover o prolongamento da fase anágena (fase de crescimento) do ciclo de crescimento capilar. E a ativação de vias complementares também e sustentam a promoção do crescimento capilar efetivo. Somadas a essas múltiplas vias e sinais, o “crosstalk” entre epiderme e derme é essencial para iniciar a regeneração do folículo piloso, e a sinalização epitelial β -catenina é a primeira via chave na morfogênese do folículo piloso. Outra “fina” regulação de proteínas chaves relacionadas a essa fase proliferativa de crescimento, é a redução da expressão de E-caderina para o aumento de N-caderina, processo que o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (2%) é capaz de promover de maneira efetiva e biocompatível. O nível de expressão da proteína do ciclo celular p53 detectada indica que o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico é BioSafe (Figura 5).



DRONE® KGF-2 PROMOVE O CRESCIMENTO CAPILAR ATRAVÉS DA ATIVAÇÃO DE VIAS CRUCIAIS DE SINALIZAÇÃO PERSPECTIVA DOS QUERATINÓCITOS

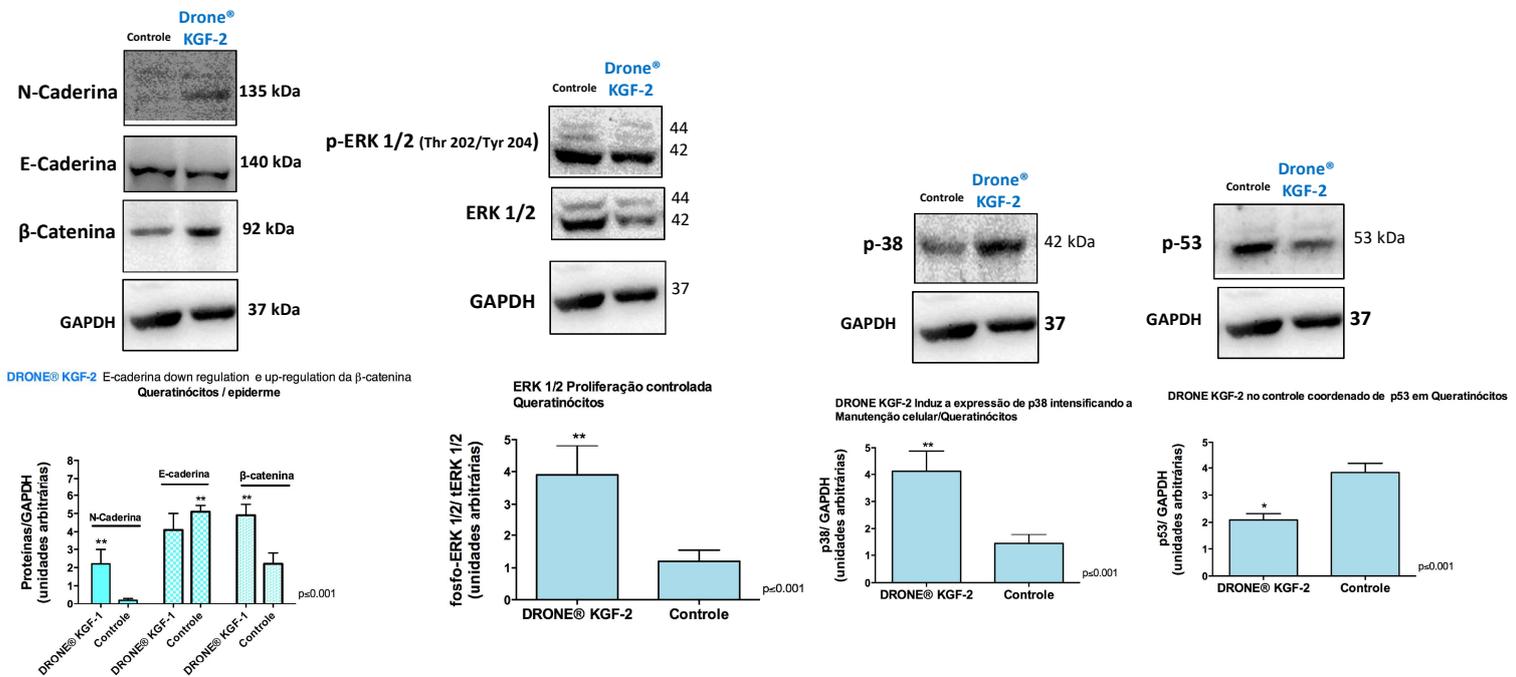


Figura 5: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico é efetivo na ativação das vias de sinalização Wnt/β-catenina, MAPK, como a via da ERK (proliferação celular) e p38 (manutenção celular) através da interação com seu receptor, em queratinócitos da epiderme (modelo celular 3D, esferoides). As células HaCat foram expostas ao DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico (2%) por 48h. Em seguida as células foram lisadas, e os marcadores N-caderina, E-caderina, β-catenina, fosfo ERK 1/2, total ERK 1/2, p38 e p53 (anticorpos monoclonais) foram avaliados por western blot. GAPDH, foi utilizado como normalizador e controle endógeno. Estatística ANOVA GraphPad. Imagens representativas de três experimentos independentes.

DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO - BENEFÍCIOS PARA TRATAMENTOS FACIAIS

INTENSIFICADOR DO REPARO TECIDUAL

Nossos processos celulares são incrivelmente engenhosos, dinâmicos e simultâneos, e observamos isso no nosso dia a dia, quando acompanhamos um processo de cicatrização celular de um “corte” simples em nossa pele. Tal processo de cicatrização é considerado um dos processos mais complexos e multiverso do nosso organismo, onde a biomecânica da pele é testada e exigida de diferentes maneiras. A compactação/contração de uma ferida é um processo crítico para se obter um reparo tecidual efetivo livre de cicatrizes. E neste

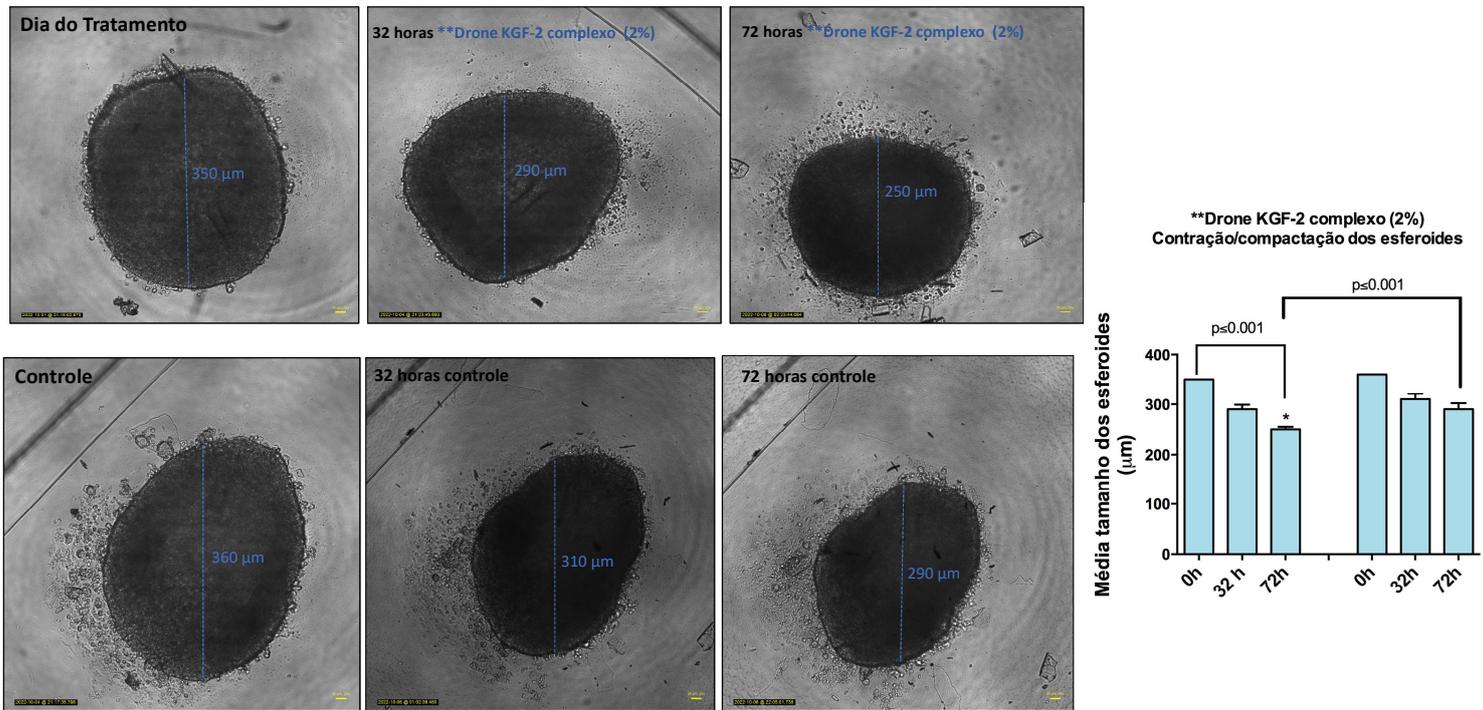


Figura 6: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico induz a Contração/compactação das células epiteliais/queratinócitos da pele. Queratinócitos (HaCat) foram estimulados com 2% de DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico. Análises de organização, proliferação e compactação de queratinócitos (linhagem HaCat, 5×10^3 células) em sistema 3D/esferoide em placas Nunclon Sphera 3D culture system (ThermoFisher Scientific, USA). Os esferoides controles não foram expostos ao tratamento e foram mantidos com meio apropriado (DMEM) e restrição de suplementação. O cultivo 3D foi monitorado por 72h, observados em microscópio óptico e o diâmetro dos esferoides aferido pelo programa ImageJ (escala 100 μm – aumento 10x). O tracejado em azul no centro de cada esferoide indica o grau de compactação e reorganização das células epiteliais/queratinócitos induzidos pelo DRONE® KGF-2. Resultados representativos de n=4. A significância estatística foi observada por one-way ANOVA student's t-test.

processo dinâmico e complexo o DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico atua estimulando uma contração celular funcional no processo de re-epitelização. DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico induz de maneira efetiva essa Contração/compactação, em 100 μm, das células epiteliais/queratinócitos da pele. A compactação mecânica de queratinócitos é um evento descrito nos processos de reparo tecidual, re-epitelização (Figura 6).

BENEFÍCIOS DO DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO NA SUSTENTAÇÃO DA PELE

DRONE® KGF-2 PLUS ÁCIDO HIALURÔNICO INDUZ O AUMENTO DA SÍNTESE DE COLÁGENO

Efeitos do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico na perspectiva dos queratinócitos (Esferoides epidermais) em sistema de co-cultura em feeder de fibroblastos dérmicos (Figura 7).



DRONE KGF-2 plus Ácido Hialurônico – ALTA estabilidade

Interação entre Queratinócitos da epiderme e Fibroblastos dérmicos com produção de Matriz Extracelular induzida por ****Drone KGF-2 plus ácido hialurônico**

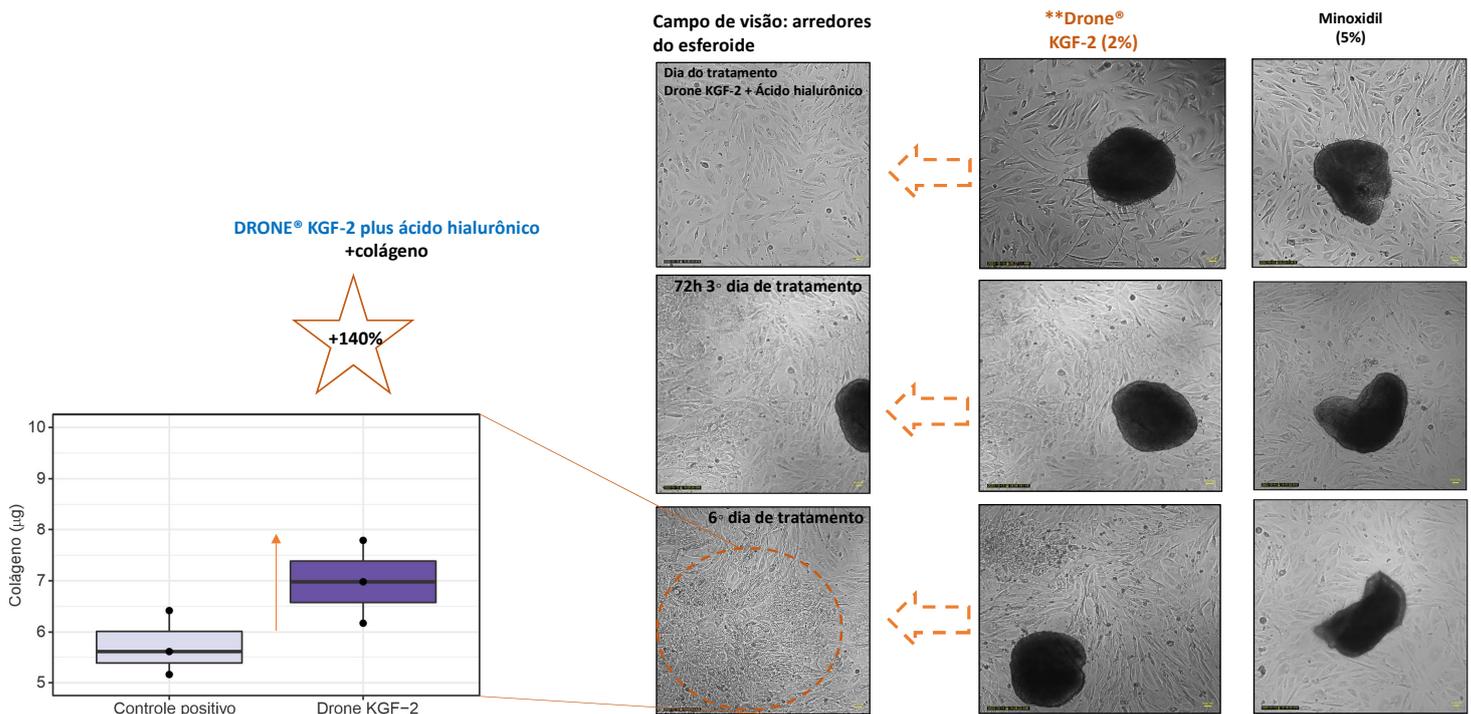


Figura 7: DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico - Análise da proliferação e renovação celular de fibroblastos (HFF-1) da derme e queratinócitos da epiderme (HaCat) em sistema 3D/esferoide co-cultura, sob o tratamento de 2% de DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, controle com meio suplementado sem tratamento, com coat de laminina e ácido hialurônico, para a quantificação da síntese de colágeno tipo I. Formação de esferoides de queratinócitos da pele em sistema de "feeder" (alimentação) com fibroblastos da pele (cama de sustentação e alimentação), cultivo co-cultura 2D e 3D monitorado por 4 dias (13).

Com a descrição de amplos e efetivos benefícios do DRONE® KGF-2 plus ácido hialurônico, a equipe da Glia Innovation indica a incorporação deste peptídeo biomimético derivado do fator de crescimento KGF-2 inserido em sistema de delivery bio-guiado em formulações multifuncionais capilares e faciais, para proporcionar o crescimento capilar e o rejuvenescimento da pele, pensando sempre no cuidado com a autoestima e saúde do couro cabeludo e da pele.



CMR-free (Carcinogenic-free, Mutagenic-free, Reprotoxic-free)

Síntese de peptídeo finalizada com contra íon de acetato

Purificação: Pureza $\geq 98\%$ em Sistema HPLC

Confirmação de identidade: Sistema HPLC e Análise por Espectrometria de Massas

Além do controle de qualidade da síntese da linha **DRONE® peptídeos biomiméticos**, nossos testes **BioSafe** atestam a segurança em ensaios celulares in vitro. Utilizamos marcadores estratégicos para garantir um efeito celular controlado, coordenado e coeso em tempo e espaço (célula alvo). Células de pele/linhagens celulares utilizadas, HaCat (queratinócitos humanos da epiderme) e HFF-1 (fibroblastos humanos da derme).



Shampoo Antiqueda Capilar **Drone KGF-2**

Sulfate Free

PRODUTOS	INCI NAME	%
FASE A		
ÁGUA	AQUA	QSP
EDTA DISSÓDICO	DISODIUM EDTA	0.10%
EXTRATO DE JABORANDI	PILOCARPUS PENNATIFOLIUS LEAF EXTRACT	1.00%
FASE B		
COCO AMIDO BETAÍNA	COCAMIDOPROPYL BETAINE	22.00%
PLANTACARE 2000 UP	DECYL GLUCOSIDE	2.00%
PLANTAPON LGC SORB	SODIUM LAURYL GLUCOSE CARBOXYLATE	2.00%
	LAURYL GLUCOSIDE	
FASE C		
AMIDA 90 DIETANOLAMIDA DE AC. GRAXO DE COCO	COCAMIDE DEA	13.30%
FASE D		
CLORETO DE SÓDIO	SODIUM CHLORIDE	0.40%



FASE E		
DRONE® KGF-2	AQUA POLOXAMER 407 GLICEROL HYALURONIC ACID SH- POLYPEPTIDE-10 PBS (PHOSPHATE BUFFERED SALINE)	0.50%
DRONE COPPER PEPTIDE	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2-HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN COPPER TRIPEPTIDE-1	0.50%
DRONE VEGF	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-POLYPEPTIDE-9	0.50%
DRONE IGF-1	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-OLIGOPEPTIDE-2	0.50%



NANOXENOL	AQUA SILOXANETRIOL ALGINATE CAFFEINE BUTYLENE GLYCOL SORBIC ACID PANTHENOL BIOTIN PILOCARPUS MICROPHYLLUS LEAF EXTRACTPAR SIMMONDSIA CHINENSIS SEED OIL PENTYLENE GLYCOL 1,2-HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-OLIGOPEPTIDE-2 SH-POLYPEPTIDE-9 COPPER TRIPEPTIDE-1 STEARETH-21 SORBITAN OLEATE COPERNICIA CERIFERA CERA PHENOXYETHANOL CAPRYLYL GLYCOL	0.50%
FASE F		
FRAGRÂNCIA HIDROSSOLÚVEL	PARFUM	0.40%
FASE G		
OPTIPHEN	PHENOXYETHANOL CAPRYLYL GLYCOL	0,8



Procedimento

Usando um homogeneizador de hélice, solubilize os ativos presentes na fase A. Em seguida, adicione os insumos da fase B item a item e espere a completa solubilização dos materiais. Após isso, adicione a amida presente na fase C e ajuste a viscosidade do produto com o cloreto de sódio da fase D. Com o produto dentro da viscosidade esperada, incorpore os ativos presentes na fase E item a item e espere a completa dispersão dos insumos. Em seguida solubilize a fragrância presente na fase F e finalize o produto com a adição do conservante na fase G.



Tônico para Crescimento Capilar **Drone Éris**

PRODUTOS	INCI NAME	%
FASE A		
ÁGUA	AQUA	QSP
EDTA DISSÓDICO	DISODIUM EDTA	0.10%
GLICERINA	GLYCERIN	1.00%
EXTRATO DE JABORANDI	PILOCARPUS PENNATIFOLIUS LEAF EXTRACT	0.50%
D-PANTENOL	PANTHENOL	0.50%
TRANSCUTOL	ETHOXYDIGLYCO	3.00%
FASE B		
DRONE KGF-2	AQUA POLOXAMER 407 GLICEROL HYALURONIC ACID SH- POLYPEPTIDE-10 PBS (PHOSPHATE BUFFERED SALINE)	2,00%
DRONE VEGF	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-POLYPEPTIDE-9	0,50%



DRONE IGF	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2 HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN SH-OLIGOPEPTIDE-2	0.50%
DRONE COPPER PEPTIDE	AQUA PENTYLENE GLYCOL 1,2-HEXANEDIOL SODIUM PHOSPHATE LECITHIN COPPER TRIPEPTIDE-1	0.50%
LIPE CAFFEINE	AQUA CAFFEINE SILOXANETRIOL ALGINATE BUTYLENE GLYCOL SORBIC ACID SODIUM METHYLPARABEN PROPYLPARABEN ARNICA MONTANA FLOWER OIL COPERNICIA CERIFERA CERA SORBITAN OLEATE STEARETH-21 PHENOXYETHANOL CAPRYLYL GLYCOL	1.00%



NANOXENOL

AQUA
 SILOXANETRIOL ALGINATE
 CAFFEINE
 BUTYLENE GLYCOL
 SORBIC ACID
 PANTHENOL
 BIOTIN
 PILOCARPUS MICROPHYLLUS LEAF
 EXTRACTPAR
 SIMMONDSIA CHINENSIS SEED OIL
 PENTYLENE GLYCOL
 1,2-HEXANEDIOL
 SODIUM PHOSPHATE
 LECITHIN
 SH-OLIGOPEPTIDE-2
 SH-POLYPEPTIDE-9
 COPPER TRIPEPTIDE-1
 STEARETH-21
 SORBITAN OLEATE
 COPERNICIA CERIFERA CERA
 PHENOXYETHANOL
 CAPRYLYL GLYCOL

5.00%



DRONE QUERCETIN	POLOXAMER 407	0.50%
	GLYCERIN	
	QUERCETIN	
	PHOSPHATE BUFFERED SALINE	
	PHENOXYETHANOL	
	CAPRYLYL GLYCOL	
FASE C		
FRAGRÂNCIA HIDROSSOLÚVEL	PARFUM	0.40%
FASE D		
OPTIPHEN	PHENOXYETHANOL	0,8
	CAPRYLYL GLYCOL	

Procedimento

Usando um homogeneizador de hélice, solubilize os ativos presentes na fase A. Em seguida, adicione os insumos da fase B item a item e espere a completa solubilização dos materiais. Após isso, solubilize a fragrância presente na fase C e finalize o produto com a adição do conservante na fase D.



Referências

- [1] Andrade, S.S.; Faria, A.S.; Queluz, D.P.; Ferreira-Halder, C. Platelets as a 'natural factory' for growth factor production that sustains normal (and pathological) cell biology, *Biological Chemistry* 2020, 401, 471-476.
- [2] Andrade, S.A.; Faria, A.V.S.; Fuhler, G.M.; Peppelenbosch, M.P.; Ferreira-Halder, C.V. Biotech-educated Platelets: beyond tissue regeneration 2.0. in press. 2020.
- [3] Rowe, R.G.; Weiss, S.J. Breaching the basement membrane: who, when and how? *Trends Cell Biol.* 2008;18(11):560-74. doi: 10.1016/j.tcb.2008.08.007.
- [4] Sasai, Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. *Nature*, 2013, 493:318–326.
- [5] Pratt, C., King, L., Messenger, A. et al. Alopecia areata. *Nat Rev Dis Primers* 3, 17011 (2017). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.11>.
- [6] Walker, CJ; Flanagan, KE; Pathoulas, JT; Wiss, IP; Ellison, A; Mesinkovska, N; Senna, MM. MD The impact of the COVID-19 pandemic on perceived hair loss and stress in a cohort of alopecia areata patients: A cross-sectional study. *JAAD.* 2021; 85, 3. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.06.216>.
- [7] Hsiang EY, Semenov YR, Aguh C, Kwatra SG. Seasonality of hair loss: a time series analysis of Google Trends data 2004-2016. *Br J Dermatol.* 2018 Apr;178(4):978-979. doi: 10.1111/bjd.16075.
- [8] Zhang B, Hsu YC. Emerging roles of transit-amplifying cells in tissue regeneration and cancer. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol.* 2017 Sep;6(5):10.1002/wdev.282. doi: 10.1002/wdev.282.
- [9] Bejaoui M, Villareal MO, Isoda H. β -catenin-mediated hair growth induction effect of 3,4,5-tri-O-caffeoylquinic acid. *Aging (Albany NY).* 2019 Jun 29;11(12):4216-4237. doi: 10.18632/aging.102048.
- [10] Repetto, G., del Peso, A. & Zurita, J. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. *Nat Protoc* 3, 1125–1131 (2008). <https://doi.org/10.1038/nprot.2008.75>.
- [11] Tai, T., Kochhar, A. Physiology and Medical Treatments for Alopecia, *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, v.28, Issue 2, 2020; 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2020.01.004>.
- [12] Driskell RR, Clavel C, Rendl M, Watt FM. Hair follicle dermal papilla cells at a glance. *J Cell Sci.* 2011; 124:1179–82. <https://doi.org/10.1242/jcs.082446>.
- [13] Bielajew, B.J., Hu, J.C. & Athanasiou, K.A. Collagen: quantification, biomechanics and role of minor subtypes in cartilage. *Nat Rev Mater* 5, 730–747 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41578-020-0213-1>.



-  +55 62 9 9202-1036
-  contato@gliai.com.br
-  @gliainnovation
-  /gliainnovation
-  /company/gliainnovation

Av. Maria Elias Lisboa Santos, Qd 05, Lt 10 e 11, Pq. Industrial, Aparecida de
Goiânia, CEP 74.993-530.