

PureGene PDRN

Inovação em Regeneração, Pro-Aging e
Terapias Derivadas do DNA do Salmão

PureGene PDRN

PDRN: Desvendando os segredos do DNA do salmão para a beleza da pele

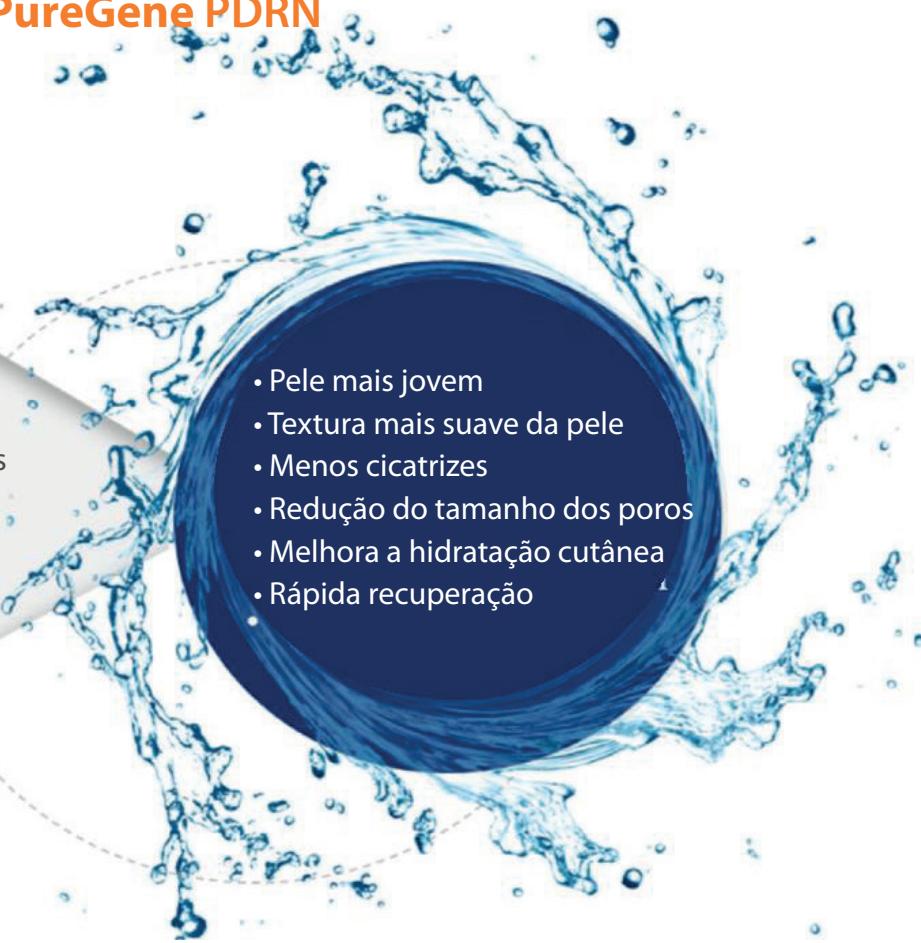
O polideoxirribonucleotídeo (PDRN), PureGene PDRN, é constituído por fragmentos de DNA com pesos moleculares que variam entre 100 e 200 kDa, extraídos das células espermáticas do salmão.

Muitos estudos pré-clínicos e clínicos demonstraram as propriedades do PDRN. Estas incluem propriedades anti-inflamatórias, anti-apoptóticas, anti-osteoporóticas, anti-melanogênicas, anti-osteonecróticas, regenerativas dos ossos, preventivas de danos nos tecidos, e de cicatrização de feridas, que são mediadas pela ativação do receptor de adenosina A2A e das vias de recuperação.

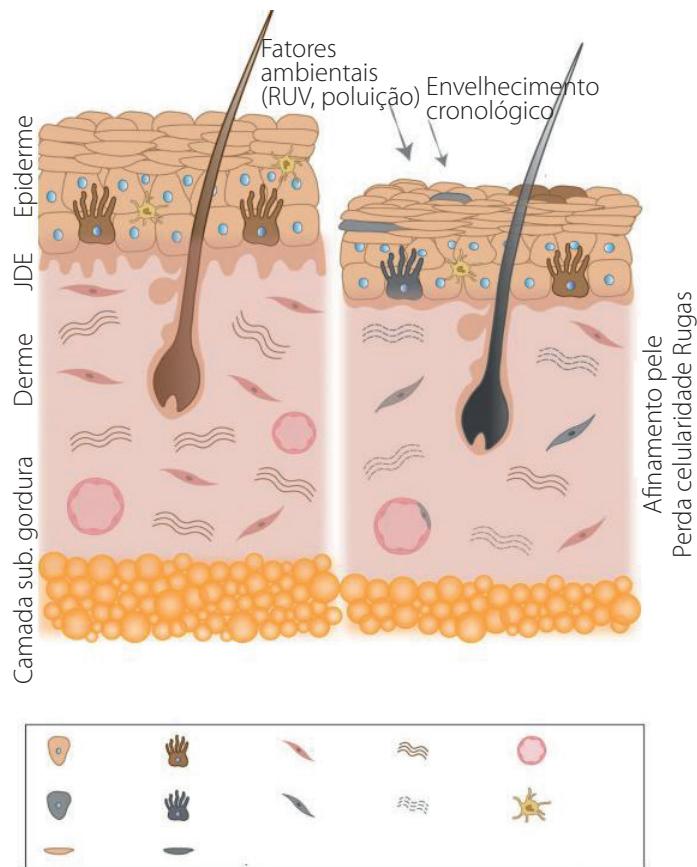
Além disso, o PureGene PDRN promove a angiogênese, a atividade celular, a síntese de colágeno, a regeneração dos tecidos moles e a preparação e revitalização da pele, podendo ser utilizada para tratar a hiperpigmentação.

Benefícios cosméticos do PureGene PDRN

1. Angiogênese
2. Promoção da atividade celular
3. Síntese de colágeno
4. Tratamento de hiperpigmentações
5. Regeneração dos tecidos moles
6. Preparação da pele
7. Revitalização cutânea
8. Anti-inflamatório
9. Redução de cicatrizes
10. Pro-aging

- 
- Pele mais jovem
 - Textura mais suave da pele
 - Menos cicatrizes
 - Redução do tamanho dos poros
 - Melhora a hidratação cutânea
 - Rápida recuperação

Aawrish Khan, et al. Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, Volume 4, Issue 4, 2022, Pages 187-193,



Franco AC, Aveleira C, Cavadas C. Trends Mol Med. 2022 Feb;28(2):97-109.

Envelhecimento cutâneo

A pele é o maior órgão e tem um papel protetor fundamental. À semelhança de qualquer outro tecido, a pele é influenciada não só pelo envelhecimento intrínseco/cronológico, mas também pelo envelhecimento extrínseco, desencadeado por fatores ambientais que contribuem para acelerar o processo de envelhecimento cutâneo.

A pele envelhecida apresenta alterações estruturais, celulares e moleculares e acumulação de células senescentes. Estas células senescentes podem induzir ou acelerar a disfunção relacionada com o envelhecimento de outras células próximas da pele ou de diferentes origens.

As linhas finas, as rugas, a flacidez e a desidratação da pele são os primeiros sinais visíveis do envelhecimento.

A luta contra o envelhecimento é um dos principais desafios deste século. Nos últimos anos, tem havido uma grande mudança de paradigma para a utilização de terapias minimamente invasivas.

Estas incluem cuidados diários com a pele, utilização de agentes tópicos, peelings químicos, lasers, toxina botulínica e aumento dos tecidos moles utilizando preenchimentos dérmicos.

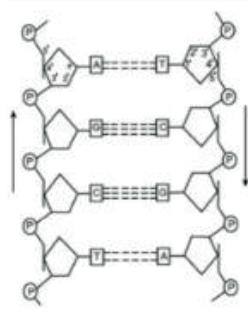
Um relatório recente publicado pela American Society of Aesthetic Plastic Surgery (ASAPS) revelou que a utilização de preenchimentos dérmicos é o segundo procedimento não cirúrgico mais comum atualmente realizado.

Os preenchimentos podem esforçar-se por tornar o aspetto das rugas faciais menos perceptíveis através do aumento dos tecidos moles, mas desempenham pouco ou nenhum papel no processo anti-envelhecimento real.

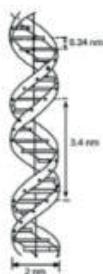
Foi referido que, enquanto os produtos de preenchimento existentes se limitam a preencher os espaços contraídos e/ou deprimidos, os produtos que contêm polinucleotídeos não só preenchem o espaço como melhoram a regeneração do tecido no ambiente do tecido danificado, resultando numa regeneração mais natural do tecido.

Buck DW 2nd, Alam M, Kim JY. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009 Jan;62(1):11-8.
 He X, Gao X, Xie W. Int J Mol Sci. 2023 Nov 3;24(21):15930. Aawrish Khan, et al. Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, Volume 4, Issue 4, 2022, Pages 187-193,

PDRN polideoxirribonucleotídeo



Estrutura PDRN



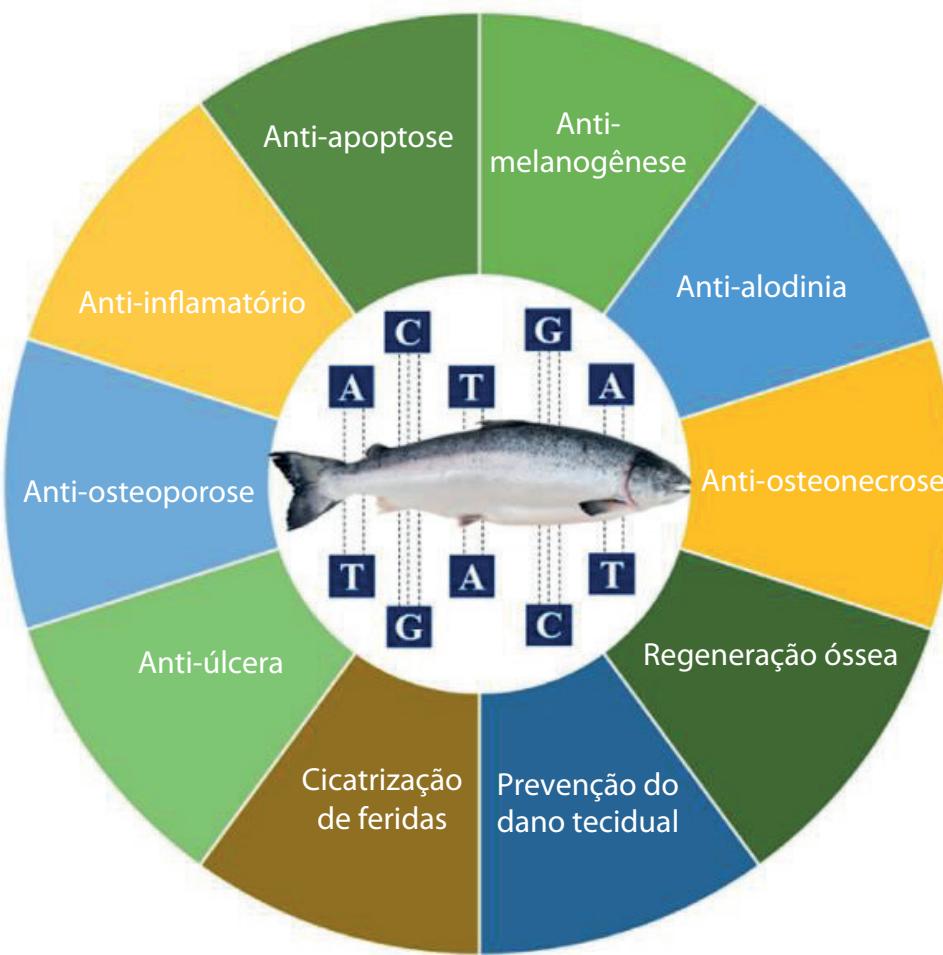
O polideoxirribonucleotídeo (PDRN) consiste em fragmentos de DNA derivados de células de esperma de *Oncorhynchus mykiss* (truta salmonícola) ou *Oncorhynchus keta* (salmão chum).

A estrutura química do PureGene PDRN consiste em DNA de baixo peso molecular (100 a 200 kDa). É composto por um polímero linear de desoxirribonucleotídeos com ligações fosfodiéster em que as unidades monoméricas são representadas por nucleotídeos de purina e de pirimidina. Estas cadeias poliméricas criam uma estrutura estérica em forma de dupla hélice.

Os processos de extração e purificação permitem a recuperação da substância pura, isto é importante para garantir a ausência absoluta de reações imunológicas. Os espermatozóides são a fonte mais adequada para a extração de DNA altamente purificado sem o risco de impurezas, tais como peptídeos, proteínas e lipídeos.

Squadrito F, et al. Front Pharmacol. 2017 Apr 26;8:224. Galeano M, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Oct 29;14(11):1103.

Efeitos terapêuticos do PureGene PDRN



A introdução do PDRN na prática clínica não é nova e os seus efeitos terapêuticos surpreendentes incluem efeitos anti-inflamatórios, anti-apoptóticos, anti-osteoporóticos, anti-melanogênicos, anti-alodínicos, anti-osteonecróticos, regenerativos dos ossos, preventivos de danos nos tecidos, anti-ulcerativos, cicatrizantes e preventivos de cicatrizes.

Aawrish Khan, et al. Chinese Journal of Plastic and Reconstructive Surgery, Volume 4, Issue 4, 2022, Pages 187-193.



PureGene PDRN - Mecanismo de envelhecimento da pele

Os mecanismos subjacentes ao envelhecimento cutâneo podem ser classificados em dois tipos: intrínsecos e extrínsecos.

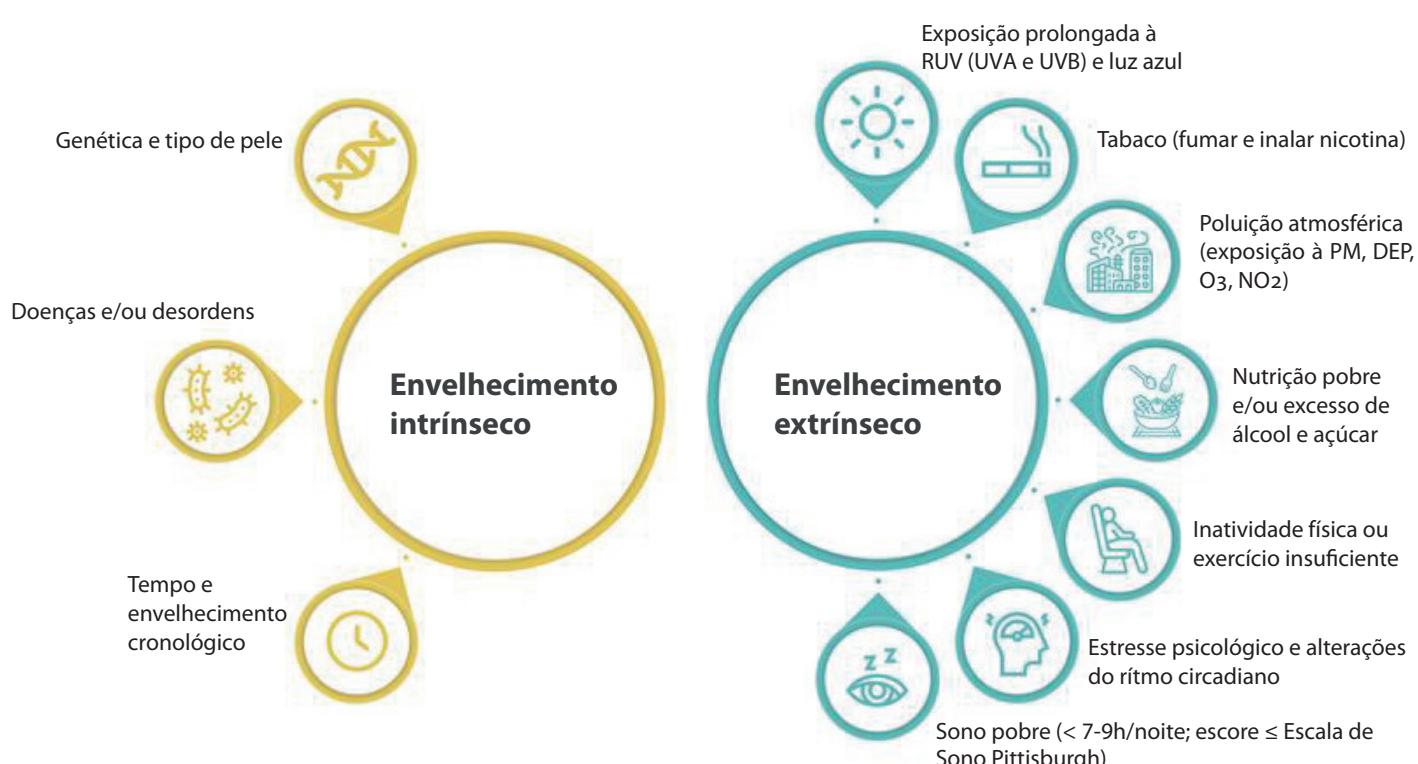
As espécies reativas de oxigênio (EROs) são continuamente produzidas como subproduto da cadeia de transporte de elétrons do metabolismo aeróbico mitocondrial e são consideradas a principal causa do envelhecimento intrínseco.

O processo de envelhecimento intrínseco devido às EROs reduz o número de fibroblastos dérmicos, aumenta a expressão das metaloproteinases da matriz (MMPs) e diminui a capacidade da matriz extracelular (MEC) para sintetizar colágeno e elastina.

O envelhecimento extrínseco da pele resulta principalmente de uma exposição prolongada à radiação ultravioleta (UV), que induz a produção de EROs que causam estresse oxidativo destrutivo, ativam a via do ácido araquidônico e medeiam respostas inflamatórias. Os efeitos da exposição prolongada são manchas de idade, distúrbios do colágeno e até tumores malignos. O resultado dos fatores intrínsecos e extrínsecos é o declínio da integridade estrutural e da função fisiológica da pele.

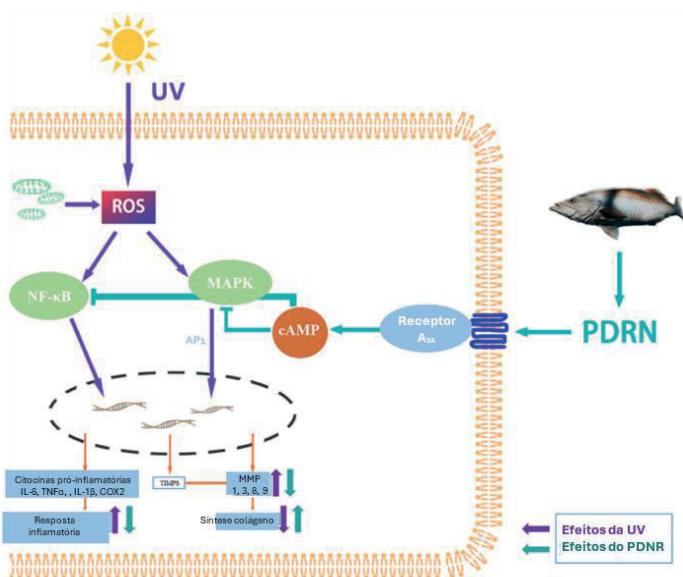
Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Ageing Res Rev. 2020 May;59:101036. Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Ageing Res Rev. 2020 May;59:101036. Rittié L, Fisher GJ. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 Jan 5;5(1):a015370.

Fatores que contribuem para o envelhecimento intrínseco e extrínseco



DEP, partículas de escape de motores diesel; NO₂, dióxido de azoto; O₃, ozônio; PM, partículas em suspensão; UVA, ultravioleta A; UVB, ultravioleta B; UVR, radiação ultravioleta

Papel das espécies reativas de oxigênio - EROs



As EROs, uma consequência inevitável do metabolismo aeróbico na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial, são uma das principais causas do envelhecimento da pele.

Embora a presença de pequenas quantidades de EROs exerça efeitos benéficos na manutenção da saúde das células, as EROs induzem e aceleram as principais cascatas de envelhecimento da pele que resultam na diminuição da produção de colágeno, no aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e na ativação de MMPs.

A produção de EROs inicia uma cascata de eventos após a ativação das vias de sinalização da proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK) e do fator nuclear kappa B (NF-κB), o que acaba por levar ao aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e MMPs e a diminuição da via de sinalização do fator de crescimento transformador-beta (TGF- β)/Smad e da síntese de colágeno.

Gu Y, Han J, Jiang C, Zhang Y. Ageing Res Rev. 2020 May;59:101036. Birch-Machin MA, Bowman A. Br J Dermatol. 2016 Oct;175 Suppl 2:26-29.

Mecanismos de ação do PDRN

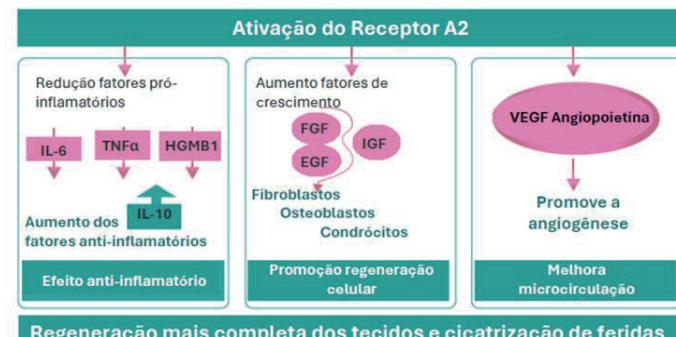
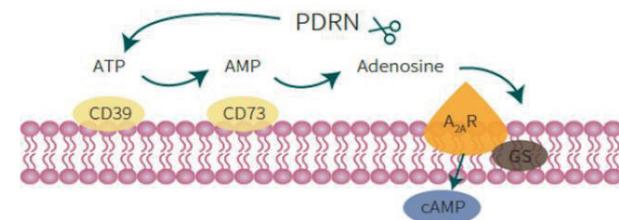
1. Ativação do receptor A2A

O mecanismo de ação do PureGene PDRN envolve a ativação do receptor A2A da adenosina. Os receptores de adenosina têm sido reconhecidos como alvos promissores para o tratamento de doenças relacionadas com as EROs.

Em particular, a ativação do receptor A2A pode modular a resposta inflamatória e o processo apoptótico e melhorar a reparação e a cicatrização dos tecidos.

A ativação dos receptores A2A inibe as vias de sinalização NF-κB e MAPK, que são ativadas pelas EROs. O bloqueio da via NF-κB inibe a liberação de várias citocinas pró-inflamatórias e estimula a liberação de citocinas anti-inflamatórias.

Além disso, a ativação do receptor A2A aumenta a concentração de AMPc, o que consequentemente inibe a via MAPK. O PureGene PDRN inibe a expressão de MMP-1 e aumenta a síntese de colágeno. A inibição das vias NF-κB e MAPK bloqueia claramente a série de eventos iniciados pelas EROs.



Regeneração mais completa dos tecidos e cicatrização de feridas

Irrera N, et al. Front Pharmacol. 2018 May 29;9:506. Ko IG, et al. Int J Mol Sci. 2020 Oct 24;21(21):7894. Piccioli G, et al. Biomed Pharmacother. 2021 Jun;138:111538.

2. Efeito anti-inflamatório

O PureGene PDRN possui propriedades anti-inflamatórias que se manifestam através da inibição de citocinas inflamatórias. Este processo é mediado pela ativação dos receptores A2A da adenosina, que regulam a rede de citocinas.

Num outro estudo, o PureGene PDRN promoveu a produção de interleucina 10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, e supriu a produção de óxido nítrico e a liberação de citocinas pró-inflamatórias, interleucina 12 (IL-12) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Num estudo sobre o efeito do PureGene PDRN na artrite, observou-se aumento da expressão de IL-10 (anti-inflamatória).

Além disso, um estudo realizado em modelo de colite isquêmica também demonstrou a atividade anti-inflamatória do PDRN. Após o tratamento com PDRN, verificou-se redução da expressão de proteínas inflamatórias, tais como COX-2, IL-7, IL-1 β e TNF- α .

Outro estudo avaliou as propriedades anti-inflamatórias do PDRN em lesões pulmonares também demonstrou a supressão da expressão de IL-6 e TNF- α . Estes resultados apoiam as promissoras propriedades anti-inflamatórias do PDRN.

Baek A, et al. Inflammation. 2018 Mar;41(2):677-688. Han JH, et al. Exp Ther Med. 2018 Jul;16(1):400-405. Castellini, C., et al. Advances in Bioscience and Biotechnology, 8, 13-26. Bitto A, et al. Arthritis Rheum. 2011 Nov;63(11):3364-71. Kim SE, et al. Biomed Res Int. 2020 Feb 21;2020:2169083. An J, et al. Int J Mol Sci. 2017 Aug 24;18(9):1847.



Colangelo, TM., et al. Advances In Wound Care, 2020, Volume 9, Number 10

3. Acelerar a cicatrização de feridas cutâneas

O PDRN é um pró-fármaco capaz de promover a cicatrização de feridas afetadas por diversas condições patológicas, como a diabetes, as queimaduras e a esquemias. Estudos pré-clínicos e clínicos lançaram as bases para a compreensão do mecanismo de ação do PDRN. Os efeitos positivos observados são uma consequência direta da ativação dos receptores A2A da adenosina e da via de recuperação.

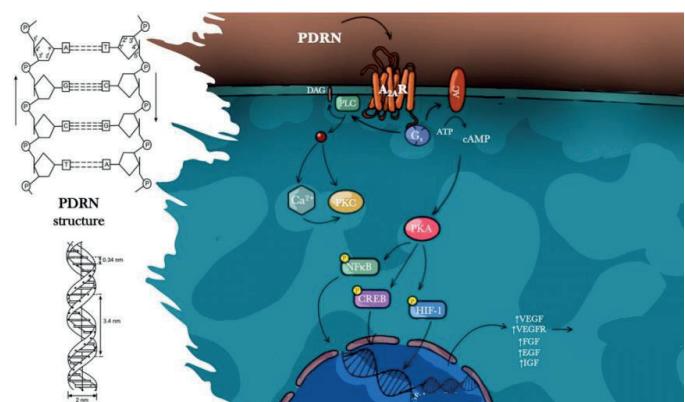
A adenosina é um nucleosídeo de purina ubíquo que pode formar-se intracelularmente a partir de ATP, ADP ou AMP ou extracelularmente a partir de ATP ou ADP. A adenosina modula a função celular e dos órgãos através da interação com quatro receptores específicos de superfície celular associados à proteína-G P1 (A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃) que modulam a atividade da adenilato ciclase de forma inibitória (A₁, A₃) ou estimuladora (A_{2A}, A_{2B}).

A ligação dos derivados do PDRN aos receptores

A2A estimula o aumento do AMPc intracelular com a consequente ativação da proteína quinase A (PKA), que desempenha papel fundamental no crescimento, sobrevivência, morte e diferenciação das células.

Os receptores de adenosina A2A, em particular, são expressos na maioria dos tipos de células envolvidas na cicatrização de feridas, incluindo macrófagos, fibroblastos e células endoteliais microvasculares.

Foi demonstrado que a ativação dos receptores de adenosina A2A reduz a infiltração inflamatória, promove a proliferação e migração das células endoteliais e a produção de VEGF, estimula a diferenciação e maturação dos fibroblastos e, consequentemente, acelera o processo de reparação.



Galeano M, et al. Pharmaceuticals (Basel). 2021 Oct 29;14(11):1103. Haskó, G.; et al. Nat. Rev. Drug Discov. 2008, 7, 759-770. Burnstock, G.; Knight, G.E.; Greig, A.V. J. Investig. Dermatol. 2012, 132, 526-546. Ernens, I.; et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010, 12, 351-356. Ahmed, A.H.; Jacobson, K.A.; Kim, J.; Heppel, L.A. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1995, 17, 871-878. Olanrewaju, H.A.; et al. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2000, 279, H650-H656. Valls, M.D.; Cronstein, B.N.; Montesinos, M.C. Biochem. Pharm. 2009, 77, 1117-1124. Altavilla, D.; et al. Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. 2009, 7, 313-321

4. Síntese de DNA

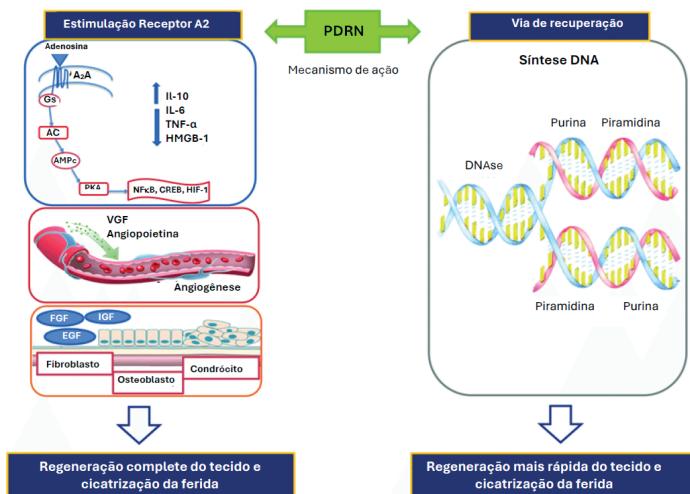
Um dos principais fatores que contribuem para o envelhecimento da pele é o acúmulo de danos no DNA. Assim, a síntese de DNA é essencial para manter a homeostase da pele. A luz UV desempenha papel significativo nos danos no DNA.

Um estudo demonstrou que os danos no DNA induzidos pelos raios UV iniciam a liberação de MMP-1. A exposição à luz solar pode acionar o aumento da expressão de MMP-1.

Como já foi referido, o PDRN pode inibir a MMP-1. Além disso, a PDRN tem a vantagem de promover a angiogênese e a regeneração dos tecidos.

Os vasos sanguíneos são as vias rápidas que transportam oxigênio e nutrientes para as células, mas o crescimento vascular requer VEGF. Os polinucleotídeos estimulam a produção de VEGF através da ativação do receptor A2A da adenosina para promover a angiogênese.

Os tecidos danificados e/ou hipóxicos não podem frequentemente sofrer a síntese de novo de DNA. Os nucleotídeos derivados do PDRN fornecem anéis de purinas e pirimidinas para as "vias de recuperação".



Squadrito F, Bitto A, Irrera N. *Front Pharmacol.* 2017;8:224. Kim MK, Lee DH, Lee S, et al. *J Dermatol Sci.* 2014; 73(2):169–171. Galeano M, *Pharmaceutics (Basel)*. 2021 Oct 29;14(11):1103. Rubegni P, et al. *Curr Med Res Opin.* 2001;17(2):128-31.

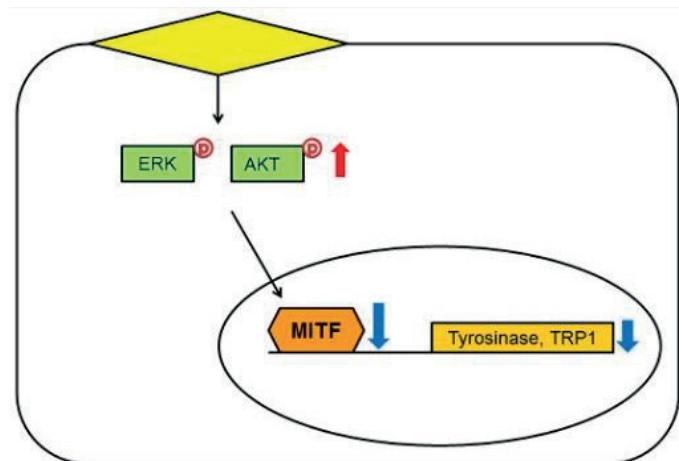
As vias de recuperação ajudam a recuperar bases e nucleosídeos gerados pela degradação do DNA e do RNA, convertem-nos novamente em nucleotídeos e, por fim, reincorporam-se no DNA.

O PDRN contribui para a formação de DNA através da geração de nucleotídeos e nucleosídeos; isto reativa a proliferação celular normal e os padrões de crescimento, levando a regeneração mais rápida dos tecidos e à cicatrização de feridas.

5. Inibição da melanogênese

O PDRN inibe significativamente a síntese de melanina de forma dependente da dose. Além disso, foi encontrada redução significativa da atividade intracelular da tirosinase nas células Mel-Ab após o tratamento com PDRN, juntamente à diminuição do fator de transcrição indutor de melanócitos (MITF) e da proteína 1 relacionada com a tirosinase (TRP-1).

Em outro estudo, demonstrou-se que a PDRN inibe diretamente a atividade da tirosinase, diminuindo significativamente o teor de melanina celular nos melanócitos. Da mesma forma, foi observada redução na expressão proteica de MITF, TRP-1 e TRP-2 após o tratamento com PDRN.



Uma cascata enzimática estritamente regulada pela tirosinase TRP-1 e TRP-2 resulta na produção de melanina pelos melanócitos. A tirosinase, responsável pela conversão da tirosina em dopaquinona, é a principal enzima envolvida no passo limitante do metabolismo da tirosina, enquanto o MITF é um regulador essencial da sobrevivência, desenvolvimento e proliferação dos melanócitos, sendo também responsável por promover a transcrição de genes relacionados com a melanogênese, como a tirosinase e o TRP-1.

Outro estudo, o efeito inibitório do PDRN na melanogênese foi determinado em melanócitos e queratinócitos humanos, com resultados semelhantes aos de estudos anteriores (redução significativa da produção da melanina).

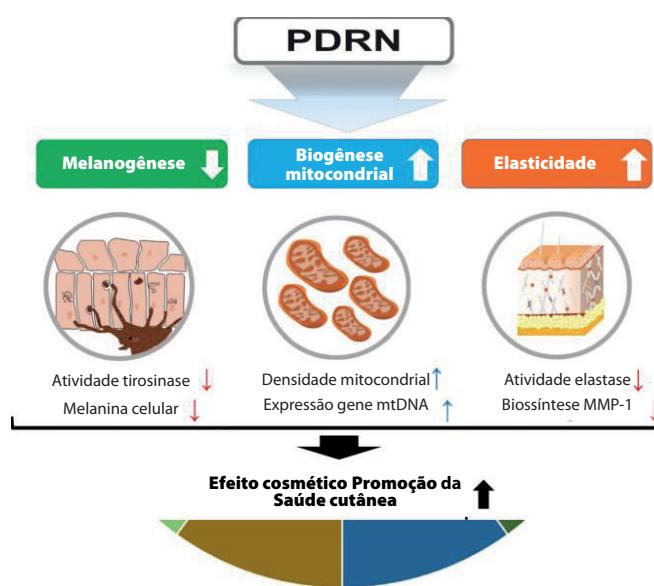
Em conclusão, a supressão da melanogênese ocorre através da inibição da expressão do gene melanogênico e da atividade enzimática da tirosinase.

Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, et al. *Appl Biochem Biotechnol.* 2020;191(2):540–554. Bitto A, Polito F, Altavilla D, et al. *J Vasc Surg.* 2008;48(5):1292–1300. Lee WJ, Jo SY, Lee MH, et al. *Int J Mol Sci.* 2016;17(6). Noh TK, Chung BY, Kim SY, et al. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(9):1448.

PureGene PDRN - devido às suas propriedades no que diz respeito à angiogênese, à promoção da atividade celular, à síntese de

colágeno, à anti-inflamação, ao tratamento da hiperpigmentação, à regeneração dos tecidos moles, à preparação e revitalização da pele, o PureGene PDRN revelou o seu potencial como um promissor agente pro-envelhecimento da pele.

Resumo das principais atividades do PDRN nas células cutâneas



O PureGene PDRN tem múltiplas atividades biológicas nos melanócitos e nas células dos fibroblastos da pele. O PureGene PDRN reduz a melanogênese nos melanócitos através de múltiplos mecanismos, incluindo a inibição direta da enzima tirosinase e a regulação negativa do MITF e dos seus genes alvo na melanogênese.

O PDRN induz a biogênese mitocondrial. Esta foi avaliada por coloração de fluorescência nas mitocôndrias e pela medição do DNAm por qPCR.

O PureGene PDRN também suprimiu a atividade da elastase e a expressão do RNAm da MMP-1, o que pode atrasar o processo de envelhecimento da pele. Estes efeitos múltiplos do PDRN melhoram coletivamente a saúde da pele e podem também proporcionar uma aplicação cosmética para a hipopigmentação.

Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, Lim ST, Lee SJ. Appl Biochem Biotechnol. 2020 Jun;191(2):540-554.

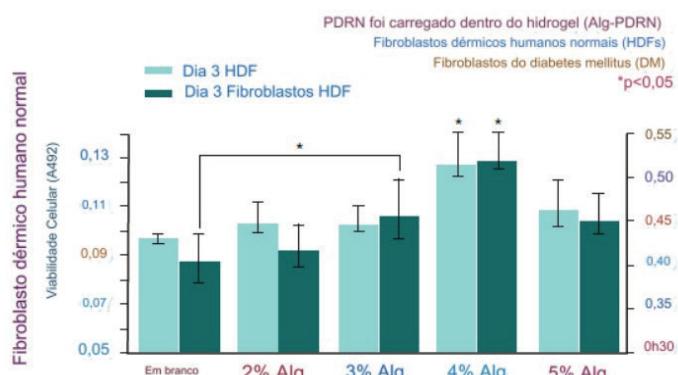
Comprovação da Eficácia do PureGene PDRN nos Fibroblastos

Regeneração celular

Foram investigados os efeitos do PDRN no crescimento e na secreção de proteínas de fibroblastos da pele. Os PDRN intactos e os PDRN digeridos pela DNAase estimularam a proliferação celular de forma semelhante.

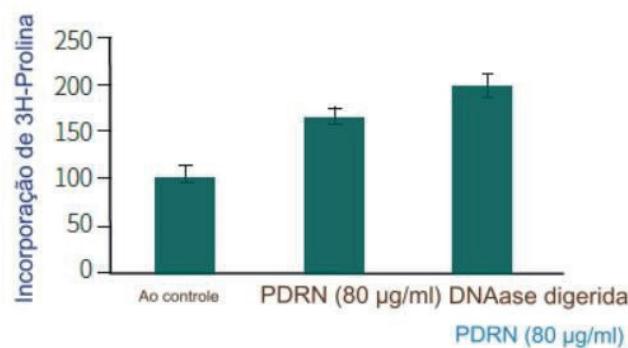
Quando os fibroblastos foram incubados com aminoácidos radioativos na presença de PDRN intacta ou digerida, a incorporação do marcador nas proteínas segregadas aumentou significativamente.

【Viabilidade celular de fibroblastos HDF e DM normais tratados com Alg-PDRN por 3 dias】



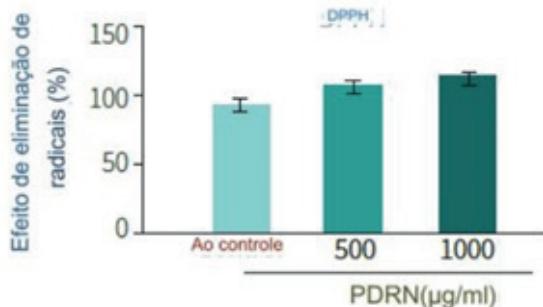
O teste mostra que o PureGene PDRN promove crescimento dos fibroblastos dérmicos humanos.

【Efeito dos polidesoxirribonucleotídeos (PDRN) na incorporação de [3H]-prolina nas proteínas secretadas por fibroblastos cultivados】



A prolina é um dos aminoácidos mais representados no colágeno. As células cultivadas na presença do PureGene PDRN aumentam a síntese e secreção de colágeno.

【Atividade antioxidante do PDRN】



A atividade antioxidante foi avaliada pelo ensaio DPPH. O PureGene PDRN mostrou atividades antioxidantes de maneira dose dependente, e essas atividades podem suprimir o estresse oxidativo nas células da pele.

Esta estimulação parece ser específica para determinados componentes proteicos, incluindo a fibronectina.

Estes resultados são interpretados partindo do princípio de que o PDRN e os nucleotídeos e nucleosídeos resultantes da sua degradação podem atuar como transdutores de sinal ou, em alternativa, podem ser internalizados e utilizados para fornecer anéis de purina e pirimidina para as vias de recuperação.

Essa afirmação está relacionada ao papel do PDRN e dos nucleotídeos e nucleosídeos na sinalização celular e na recuperação de vias metabólicas.

Esses compostos podem atuar como transdutores de sinal, ou seja, podem desempenhar um papel na comunicação entre as células e nas vias de sinalização celular. Além disso, eles podem ser internalizados pelas células e utilizados na síntese de novas moléculas de DNA e RNA, fornecendo os componentes básicos necessários para a recuperação das vias metabólicas.

Sini P, et al. Cell Biochem Funct. 1999 Jun;17(2):107-14.

Eficácia do PDRN na cicatrização de feridas

A tabela resume os estudos clínicos que investigaram os efeitos da PDRN na cicatrização de feridas.

Estudo clínico	Conceção do estudo	Nível de evidência (sinal)	N	Género	Idade média >(anos)	Intervenção	Tempo de administração	Acompanhamento	PDRN vs CTR resultado
Locais doadores de enxertos de pele autólogos	Ensaio clínico randomizado aberto	+	40	M/F	62.5	- CTR (n = 20) - PDRN (n = 20)	Em dias alternados, até que reepitelização	1 mês (a 7 e 15 dias)	Não doloroso; precoce reepitelização; sem infecções
Local do dador do enxerto de pele	Ensaio clínico aleatório duplo cego	+	58	M/F	68.45	- Placebo (n = 29) - PDRN (n = 29)	I.m. Diariamente durante 10 dias No dia 1 e 5	Após 5, 10, 14 e 21 dias	↓ tempo de reparação; ↑ % reepitelização; ↓ dor; sem efeitos secundários
Explantes de pele	Ensaio clínico aleatório duplo cego	+	26	M/F	68.2	- Placebo (n = 12) - PDRN (n = 14)	I.m. Diariamente durante 10 dias S.c. 2 ampolas de 3 em 3 dias durante 10 dias	Ao 7º dia	↑ % reepitelização; efeito trófico imediato; sem efeitos secundários
Úlceras do pé diabético	Ensaio clínico aleatório simples cego	+	20	M/F	63	- CTR (n = 10) - PDRN (n = 10)	5 dias/semana durante 2 semanas 2 dias/semana durante 2 semanas	Aos 7, 14 e 28 dias	↑ oxigenação dos tecidos periféricos; ↑ formação de tecido de granulação; ↑ angiogénesis; ↓ inflamação
Pé diabético crônico Úlceras	Ensaio clínico aleatório duplo cego	++	216	M/F	63.5	- Placebo (n = 106) - PDRN (n = 110)	5 dias/semana durante 8 semanas 2 dias/semana durante 8 semanas	Durante 4 semanas após o período de tratamento (8 semanas)	↑ fechamento de úlceras nos pés; cicatrização precoce e completa da ferida; ↑ reepitelização
Úlceras de pressão	Ensaio clínico aleatório simples cego		23	M/F	54	- CTR (n = 12) - PDRN (n = 11)	5 dias/semana durante 2 semanas 2 dias/semana durante 4 semanas	Na semana 4	↓ área de superfície da ferida; melhoria das condições da úlcera; sem efeitos secundários
Rinoplastia e septoplastia de revisão	Série de casos	N/A	30	M/F	37.7	PDRN + RF	Semanalmente durante 8 sessões pré-operatórias e 8 sessões pós-operatórias	>18 s	Pele nasal contraída e macia; maior mobilidade.
Biorevitalização da pele	Série de casos	N/A	15	F	43	PDRN	Semanalmente durante 4 sessões antes e depois de um lifting facial completo ou de um mini lifting Diariamente na semana anterior à cirurgia e 2 semanas	-	Boa eutrofização da pele; Sem evidência clínica de cicatrizes patológicas

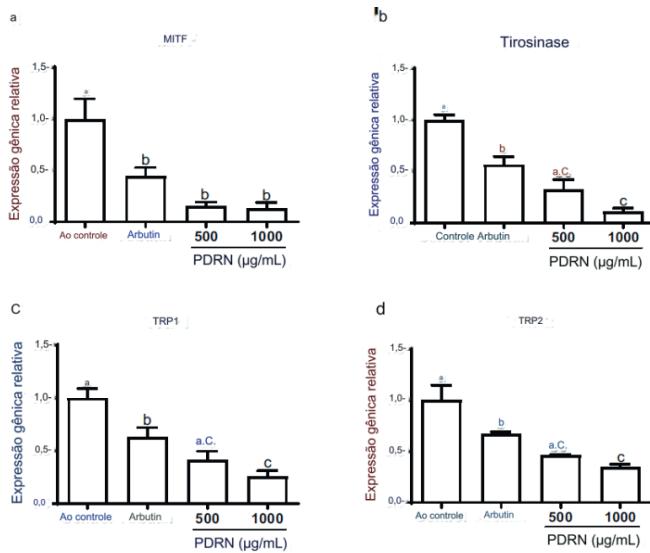
Os modelos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que o PDRN induz a reparação fisiológica dos tecidos, promovendo a viabilidade celular, a deposição correta dos componentes da matriz e a modulação da inflamação. Clinicamente, embora sejam recomendados mais estudos em grande escala para caracterizar melhor os seus efeitos sistêmicos e locais, possivelmente com períodos de acompanhamento mais longos, a literatura apoia o efeito regenerativo do PDRN, tanto na pele como no tecido músculo-esquelético.

A associação entre inflamação não resolvida e fibrose tecidual sugere que o PDRN pode ser uma terapia adjuvante promissora para melhorar a regeneração dos tecidos através da prevenção da fibrose, graças às suas propriedades na regulação da síntese de colágeno e na oposição à inflamação através da ativação de receptores A2A.

1. Kim S, Kim J, Choi J, Jeong W, Kwon S. Arch. Plast. Surg. 44(6), 482–489 (2017).
2. Kim JY, Pak CS, Park JH, Jeong JH, Heo CY. J. Korean Med. Sci. 29, S222–S227 (2014).
3. Squadrato F, Bitto A, Altavilla D et al. J. Clin. Endocrinol. Metab. 99(5), 746–753 (2014).
4. Ahn TH, Bin S Cho. Plast. Reconstr. Surg. Glob. open. 6(1), e1645 (2018).
5. Cavallini M, B J. Appl. Cosmetol. 22(3), 125–132 (2004).
6. Shin J, Park G, Lee J, Bae H. a case report. 42(4),630–633 (2018).
7. Valdatta L, T. Curr. Med. Res. Opin. 20(3), 403–408 (2004).
8. De G Aloe, Rubegni P, Biagioli M. S. Wounds 16(8), 1–6 (2004).

Eficácia do PDRN na hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo

A regulação da biogênese mitocondrial, da melanogênese e das proteínas do tecido conjuntivo é crítica para a homeostase e o envelhecimento das células da pele. Este estudo avaliou os efeitos biológicos do PDRN na biogênese mitocondrial, melanogênese e proteínas do tecido conjuntivo.



O PDRN reduz a expressão de proteínas-chave na melanogênese.

As células foram tratadas com arbutin ou PDRN por 72h indicam expressão dos níveis proteicos de MITF, tirosinase, TRP1 e TRP2, respectivamente. Arbutin foi um controle positivo com atividade de hipopigmentação conhecida.

PDRN suprime o MITF e seus genes alvo na melanogênese pela ativação da atividade de ERK e AKT nos melanócitos. Os resultados deste estudo confirmaram a regulação negativa do MITF e do gene melanogênico pelo PDRN. Além disso, foi demonstrado que o PDRN inibe diretamente a atividade da tirosinase, enzima limitante da melanogênese.

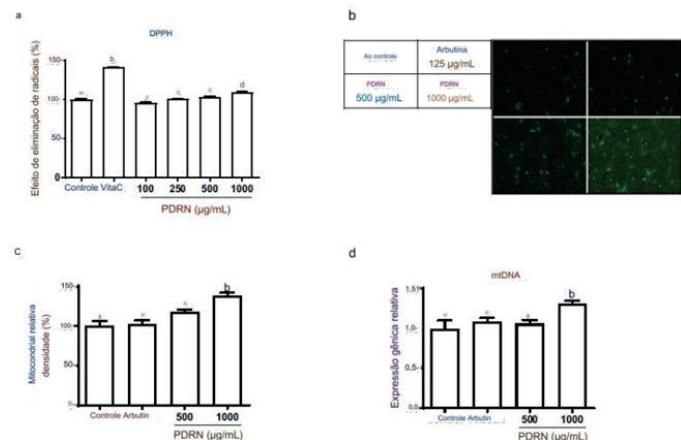
PDRN ativa a biogênese mitocondrial

- a.** Atividade antioxidante do PDRN. A atividade antioxidante foi avaliada pelo ensaio DPPH.
- b.** Densidade mitocondrial avaliada pelo ensaio MitoTracker. As células foram tratadas com arbutin

ou PDRN por 24 h.

c. Quantificação da densidade mitocondrial média. O PDRN induz a densidade mitocondrial nas células.

e. Quantificação do mtDNA por qPCR. O PDRN induz conteúdo de mtDNA.

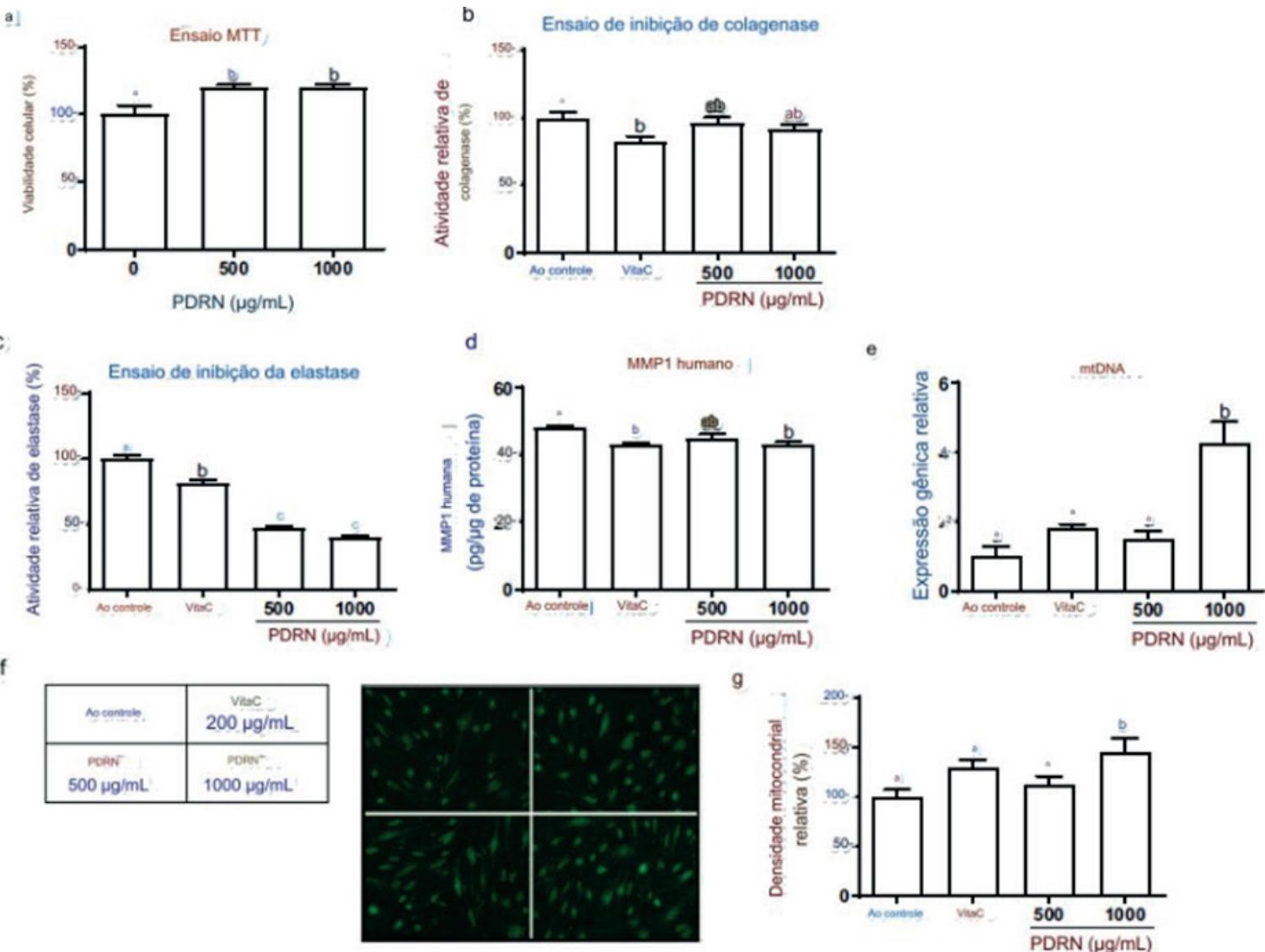


Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, Lim ST, Lee SJ. Appl Biochem Biotechnol. 2020 Jun;191(2):540-554

A eficácia do PDRN na hiperpigmentação e envelhecimento cutâneo

PDRN inibe a atividade da elastase e a expressão de MMP1 nos fibroblastos humanos.

- a.** Células CCD-986sk foram tratadas com PDRN por 24h; em seguida, foi realizado o ensaio MTT. O PDRN aumenta a viabilidade celular.
- b.** Efeitos do PDRN na atividade da colagenase. O PDRN mostra efeito marginal na atividade da colagenase.
- c.** Efeitos do PDRN na atividade da elastase. O PDRN inibiu significativamente a atividade da elastase.
- d.** Efeitos do PDRN na atividade da MMP1. O PDRN reduziu significativamente a atividade da MMP1.
- e.** Efeitos do PDRN no mtDNA. O PDRN induziu dramaticamente níveis de DNAmt nos fibroblastos.
- f.** Efeito do PDRN na densidade mitocondrial avaliada pelo ensaio MitoTracker. Imagens representativas são mostradas.
- g.** Quantificação da densidade mitocondrial.



Estes resultados demonstram que o PDRN pode suprimir a degradação da elastina através da inibição direta da atividade enzimática enquanto ativava a biogênese mitocondrial. PDRN é capaz de inibir de forma significativa a degradação do colágeno.

Kim YJ, Kim MJ, Kweon DK, Lim ST, Lee SJ. Appl Biochem Biotechnol. 2020 Jun;191(2):540-554

Eficácia clínica do PDRN

Redução do eritema cutâneo

Neste estudo, foi avaliado a prática atual e a percepção da eficácia do tratamento com PDRN no eritema facial.

Participaram no estudo 557 médicos que utilizaram PDRN no tratamento do eritema facial. Os polinucleotídeos foram utilizados por 84,4% dos médicos para o eritema facial causado por dermatose facial inflamatória, 66,4% radiofrequência repetida

com laser/microagulhamento e 47,4% pelo uso excessivo de esteroide.

Entre esses utilizadores, 90% nessas mesmas categorias, responderam que o PDRN eram "muito eficazes" e 83,7%, "eficazes". Além disso, concordaram que o PDRN apresenta propriedades: cicatrização/regeneração de feridas, proteção da barreira cutânea, hidratação, estabilização vascular e anti-inflamação.

A patogênese exata do eritema na dermatose facial inflamatória é desconhecida, mas uma etiologia proposta é a de que episódios repetidos de dilatação microcapilar resultam na perda do tônus vascular e subsequente dilatação microcapilar permanente. Isto pode levar à instabilidade vascular e à liberação de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigênio (EROs).

Os resultados deste estudo demonstraram que a maioria dos clínicos considerava a utilização do PDRN eficaz na estabilização vascular e anti-inflamatória.

Este fato é apoiado por estudos anteriores que demonstram o potencial do PDRN em reduzir o nível da citocina pró-inflamatória TNF- α .

Conclusões: Os resultados mostraram que os médicos que utilizaram o PDRN como parte de um tratamento combinado para o eritema resultante de dermatose facial inflamatória e radiofrequência repetida de laser/microagulhamento, e uso excessivo de esteroides, confirmam que o PDRN é eficaz no tratamento do eritema facial.

Lee D, et al. Skin Res Technol. 2023 Sep;29(9):e13466.



Estudos de segurança

Foram realizados estudos de toxicidade aguda e crônica em ratos para avaliar os efeitos da administração sistêmica repetida de PDRN.

PDRN (8 mg/kg) não apresentou efeito tóxico no cérebro, fígado, pulmão, músculo esquelético e coração e não causou mortalidade.

No ensaio que investigou os efeitos do PDRN na cicatrização de úlceras crônicas do pé diabético por até 56 dias, a segurança e a tolerabilidade foram excelentes.

Finalmente, o estudo de vigilância pós-comercialização realizado ao longo de 5 anos e envolvendo a venda de mais de 300.000 prescrições dispensadas de PDRN confirmou o excelente perfil de segurança do produto.

Galeano, M., et al.(2008). Wound Repair Regen. 16, 208–217. Squadrito, F., et al. (2014). J. Clin. Endocrinol. Metab. E746–E753. Squadrito F., et al. JOURNAL Frontiers in Pharmacology, v. 8, 2017.



Imagens fotográficas digitais padrão dos pacientes número 1 (a), 5 (b) e 6 (c) na antes e 4 semanas após 3 tratamentos de injeção intradérmica de PDRN. As fotografias clínicas do lado direito demonstram melhoria significativa após tratamento com PDRN.

PUREGENE PDRN

INCI: SODIUM DNA

Origem: Extraído do esperma do salmão macho

Aparência: Pó branco a levemente amarelo

Odor: característico

Peso molecular: 100 - 200k Da

Adição recomendada: 0,05%-0,3%

Solubilidade: Solúvel em água

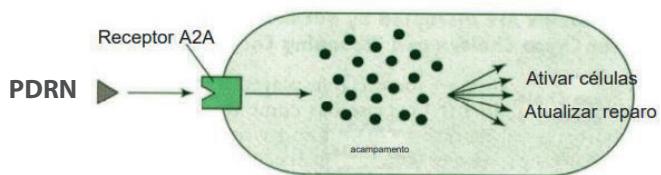
Prazo de validade: 24 meses

Instruções de uso:

- Evite aquecimento prolongado em temperatura superior a 50° C (banho-maria);
- Evite usar junto com íons de alumínio, íons de cálcio, íons de ferro, cocamidopropil betaina, estearato de sorbitano e lecitina hidrogenada;
- Manter refrigerado entre 2 a 8° C, se for feita uma pré-dissolução.
- O valor do HLB dos surfactantes deve estar entre 8 e 9.

Benefícios

- **Ativar o auto-reparo celular:** O PDRN pode se ligar ao receptor de adenosina A2A, regular as células imunológicas para participarem da resposta inflamatória, suprimir a inflamação e promover a renovação e o metabolismo celular.



- **Reduz os danos causados pela luz:** As purinas e pirimidinas no PDRN possuem ligações duplas conjugadas, resultando em forte pico de absorção na faixa UV de 240-290 nm. Portanto, o PDRN pode reduzir os danos causados pelos raios UVB à pele.

- **Anti-senil:** Devido à alta homologia entre o DNA do salmão e o corpo humano, ele pode suplementar matérias-primas para a reparação do DNA intracelular, promover a divisão celular e, assim, atuar contra o envelhecimento.

Estabilidade

- **Temperatura:** Solução aquosa a 0,5%, 60°C, 6h
- **Estabilidade luz:** Solução aquosa a 0,5%, 4500LX, 40°C, 10 dias
- **pH:** 3,0 ~ 11,0, a solução é translúcida.

Segurança

- **Teste de adesivo em pele humana:** 30 indivíduos, sem reações adversas.

INFORMAÇÕES

Purekemika Brasil, LTDA.
Rua Santa Catarina, 40 cj. 601
Porto Alegre, RS
CEP 91030-330

Fale conosco:
falecom@purekemika.com

Departamento Técnico:
dep.tecnico@purekemika.com

Fone/Whatsapp:
+55 (51) 3398-3637