

NANOESTRUTURAS À BASE DE GINSENG COMO BIOESTIMULADOR DE COLÁGENO: ESTADO DA ARTE.

Thais Francine Ribeiro Alves de Almeida¹, Josne Paterno¹.

¹Universidade do Vale do Paraíba, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, thaisfrancine1@hotmail.com

Resumo

O envelhecimento da pele é um processo contínuo causado pela diminuição da função fisiológica, influenciado por fatores naturais e externos. Este processo resulta no aumento da degradação e diminuição da produção de fibras de elastina e colágeno causando o aparecimento de linhas finas, rugas e flacidez. Desta forma, a suplementação oral e administração tópica e/ou intradérmica de substâncias capazes de bioestimular a produção de colágeno pode ser um fator diferencial neste processo. O ginseng tem sido empregado na medicina tradicional para diversos fins como propósitos preventivos e terapêuticos, incluindo aumento de energia, vitalidade e retardamento do envelhecimento. À vista disso, o objetivo desta revisão bibliográfica foi investigar a utilização de nanoestruturas à base de ginseng na bioestimulação de colágeno. O protocolo de revisão da literatura consistiu em (i) processo de busca, (ii) seleção do estudo seguida de análise e (iii) relato. Os resultados deste estudo mostram o desenvolvimento e as tendências na pesquisa sobre os efeitos de nanoestruturas baseadas em ginseng como agente antioxidantes e bioestimulador de colágeno.

Palavras-chave: Ginseng. *Panax ginseng*. Colágeno. Bioestimulador. Nanopartículas.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde. Estética.

Introdução

A pele é o maior órgão do corpo e é composta pela epiderme, derme, tecido subcutâneo e anexos. O envelhecimento da pele é caracterizado pelo declínio gradual da renovação e na qualidade metabólica, acompanhado por alterações fenotípicas nas características. A causa é multifatorial e dividida em fatores intrínsecos e extrínsecos (raios UV, poluição do ar, temperatura e tabagismo) (Bhat *et al.*, 2022; Bhatia *et al.*, 2022).

Na pele envelhecida, ocorre a diminuição da funcionalidade das células da derme e da epiderme resultando na redução expressiva da produção de fibras de elastina, colágeno e proteoglicanas, favorecendo o aparecimento de linhas finas, rugas e flacidez. Além disso, fatores extrínsecos, como exposição solar, induzem ao aumento na produção de metaloproteinases de matriz (MMPs) na pele, as quais são responsáveis pela degradação das proteínas da MEC, como colágeno, elastina e proteoglicanos (Cong *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2020). Desta forma, a suplementação oral e administração tópica e/ou intradérmica de substâncias capazes de bioestimular a produção de colágeno pode ser um fator diferencial neste processo.

A raiz do ginseng (espécie *Panax*) é uma rica fonte de fitoquímicos, incluindo saponinas (ginsenosídeos), polissacarídeos, poliacetilenos e compostos fenólicos que apresentam diversos benefícios à saúde (anti-inflamatório, antioxidante, *anti-aging*, e no combate ao câncer, diabetes *mellitus* e doenças neurológicas) (Balusamy *et al.*, 2023; Heo *et al.*, 2021; Meng *et al.*, 2022). Apesar das atividades biológicas promissoras dos metabólitos do ginseng, a baixa taxa de absorção no trato gastrointestinal resulta em sua baixa biodisponibilidade sistêmica (Balusamy *et al.*, 2023). Além disso, o desenvolvimento de formulações tópicas envolvendo extratos vegetais é desafiador quanto ao seu real potencial de permeação na pele.

A nanotecnologia é capaz de superar as limitações da entrega convencional de ativos, aumentando sua solubilidade e absorção, consequentemente sua biodisponibilidade. Além disso, as nanopartículas têm o potencial de melhorar a estabilidade, facilitar o transporte através das membranas e prolongar os tempos de circulação do ativo, resultando em maior segurança e eficácia (Souto *et al.*, 2020). Desta

forma, o objetivo desta revisão bibliográfica foi investigar e descrever o desenvolvimento e utilização de nanoestruturas à base de ginseng na bioestimulação de colágeno.

Metodologia

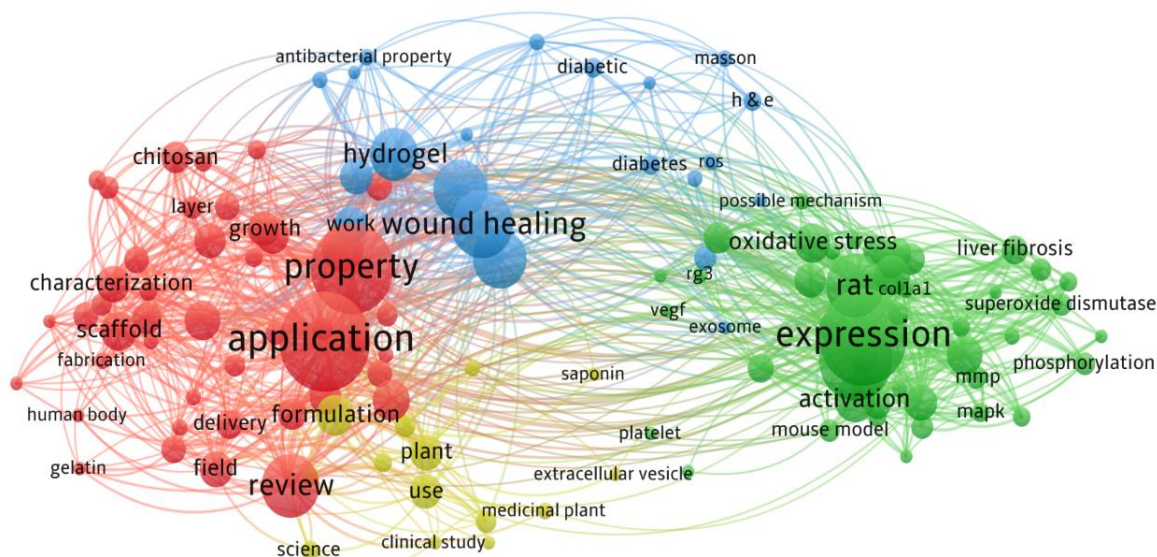
Neste estudo, o protocolo de revisão da literatura consistiu em (i) processo de busca, (ii) seleção do estudo seguida de análise e (iii) relato. A base de dados utilizada foi Scopus. O processo de busca foi realizado utilizando operadores e descritores booleanos para a coleta das informações disponíveis digitalmente sobre “ginseng” AND “nanoparticle” AND “collagen”. VOSviewer versão 1.5.5 foi utilizado para avaliação global dos artigos encontrados na base de dados Scopus.

Os artigos selecionados foram escolhidos por sua relevância a partir do título, resumo e conteúdo no período de 5 anos. O idioma de origem e o tipo documento foram usados como critério de exclusão, sendo considerados apenas artigos em inglês e do tipo “review” e “original articles”. Os dados e informações foram analisados de forma abrangente e apresentados nas formas de discussões e tabela. A Tabela 1 foi elaborada com base nos estudos sobre nanoestruturas à base de ginseng investigados neste trabalho. Nela, são resumidos o tipo de nanoestrutura, a composição de ginsenosídeos e os principais resultados obtidos por seus autores.

Resultados

A partir da busca na base de dados Scopus utilizando as palavras-chave “ginseng” AND “nanoparticle” AND “collagen”, foram encontrados 187 artigos, dos quais 158 artigos entre o período de 2019-2024. O mapa bibliométrico construído utilizando VOSviewer (versão 1.5.5) é apresentado na Figura 1. É possível observar a formação de 4 diferentes grupos, onde se relacionam (i) fabricação e caracterização de nanoestruturas – vermelho; (ii) vias de ativação – verde; (iii) aplicação – azul; e (iv) origem vegetal – amarelo.

Figura 1 - Mapa bibliométrico construído utilizando VOSviewer versão 1.5.5, utilizando as palavras-chave “ginseng” AND “nanoparticle” AND “collagen” no período entre 2019-2024 na base de dados Scopus.



Fonte: o autor.

Apesar da promissora eficácia farmacológica dos ginsenosídeos, sua baixa solubilidade aquosa, baixa permeabilidade de biomembrana, instabilidade no fluido gastrointestinal e extenso metabolismo no corpo afetam seu potencial terapêutico. A fim de superar estes obstáculos, as nanoestruturas tem se apresentado como alternativa promissora no aumento da proteção, permeação e biodisponibilidade

dos ginsenosídeos (Balusamy *et al.*, 2023; Souto *et al.*, 2020). A Tabela 1 apresenta estudos realizados utilizando nanoestruturas (nanopartículas, exossomas e veículas extracelular) para a veiculação de componentes do ginseng, sejam eles purificados (ginsenosídeos) ou não purificados.

Tabela 1 – Nanoestruturas à base de ginseng

Nanoestrutura	Componente	Estudo	Referência
Nanopartícula	Polissacarídeo	Inibir dano oxidativo induzido por UVB	(Akhter <i>et al.</i> , 2021)
Nanocomplexo	Rb1	Efeito anti-inflamatório e antioxidante	(Ngo <i>et al.</i> , 2021)
Vesícula extracelular	Ginseng	Efeitos anti-senescência em células da pele humana	(Cho <i>et al.</i> , 2021)
Nano-hidrogel	Extrato	Cicatrização	(Md <i>et al.</i> , 2022)
Nanoemulsão/ Nanopartícula de ouro	Extrato	Efeito anti-inflamatório (via de sinalização NF- κ B e MAPK)	(Tran <i>et al.</i> , 2022)
Lipossoma	Rg3	Inibir danos induzido por infravermelho A em fibroblastos humanos.	(Jung <i>et al.</i> , 2023)
Nanopartícula	Ginseng	Supressão da senescência celular de fibroblastos dérmicos humanos induzindo autofagia	(Yang <i>et al.</i> , 2023)
Nanoemulsão	Extrato aquoso	Efeito antioxidante Rg1 e Rb1	Klang <i>et al.</i> , 2023)
Exossomas	Ginseng	Efeito protetor da pele e antienvelhecimento sob exposição UV	(Choi <i>et al.</i> , 2024)

Fonte: o autor.

Discussão

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha um papel vital na proteção contra agressões ambientais, além de impedir a perda de água transepidérmica. Ela consiste em três camadas principais, a epiderme, derme e hipoderme. A camada mais externa, a qual interage diretamente com o ambiente externo, é chamada de epiderme e subdividida em estrato córneo, lúcido (apenas na pele espessa), granuloso, espinhoso e basal. Nela se encontram células como queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Na derme, camada subsequente, é onde se encontram o tecido conjuntivo, terminações nervosas, vasos sanguíneos, folículos capilares e glândulas sebáceas. Além disso, é nesta camada que residem os fibroblastos, células do sistema imune e neurônios sensoriais (células de Schwann). A hipoderme, camada mais profunda, contém células adiposas e é rica em proteoglicanas e glicosaminoglicanas (Agrawal; Hu; Bollag, 2023; Chin *et al.*, 2023).

O envelhecimento é um processo inevitável que gera um declínio funcional gradual do organismo como um todo. Na pele, o envelhecimento pode ser notado pela formação e rugas, tom irregular de pele, “derretimento facial” e perda da elasticidade. Os fatores relacionados ao envelhecimento da pele são classificados em duas categorias (i) internos ou intrínsecos e (ii) externos ou extrínsecos. O envelhecimento (i) intrínseco é determinado geneticamente e descreve o processo fisiológico inevitável. Os fatores (ii) extrínsecos do envelhecimento abrangem fatores ambientais, como exposição solar, poluição do ar, má alimentação, consumo álcool e tabagismo (Chaudhary; Khan; Gupta, 2019; Chin *et al.*, 2023).

Os pilares do envelhecimento ou mecanismos que mediam este processo consistem em: (i) A disfunção proteostática pode levar à agregação e acumulação de proteínas; (2) a inibição da autofagia das proteínas anormais e mitofagia das mitocôndrias defeituosas; (3,4) disfunção mitocondrial. A disfunção mitocondrial, por sua vez, aumentando a geração de espécies reativas de oxigênio (EROs), aumentando o estresse oxidativo e consequentemente o processo inflamatório (ex.: peroxidação lipídica e NF- β); (5) encurtamento de telômeros, onde a cada replicação dos cromossomos durante a divisão celular, esses telômeros são reduzidos a um certo comprimento e as células interrompem o ciclo celular; (6) Células senescentes do indivíduo produzem fenótipo secretor associado à senescência

(SASP), caracterizada pela liberação de uma variedade de citocinas e outros mediadores inflamatórios que se acredita contribuir para o envelhecimento inflamatório; (7) alterações epigenéticas, como metilação de DNA e histonas, acetilação de histonas e diferenças na expressão de microRNAs e RNAs; (8) danos ao DNA decorrentes, por exemplo, de irradiação, estresse oxidativo e/ou instabilidade genômica; (9) alterações na detecção de nutrientes também ocorrem com o envelhecimento, de modo que a sinalização anabólica induzida pela alimentação promove alterações relacionadas à idade (Agrawal; Hu; Bollag, 2023). Todos os mecanismos citados resultam em danos funcionais a nível celular, ocasionando o aumento de enzimas metaloproteinases de matriz (MMPs), diminuição dos antioxidantes enzimáticos biológicos e consequente diminuição da produção de colágeno, elastina e proteoglicanos (Cong *et al.*, 2023; Kim *et al.*, 2020).

O ginseng é uma das ervas medicinais mais utilizadas em todo o mundo. Tanto o ginseng asiático ou coreano (*Panax ginseng*) quanto o americano (*Panax quinquefolius*) têm sido usados há centenas como um agente anti-inflamatório, antioxidante, *anti-aging*, e no combate ao câncer, diabetes *mellitus* e doenças neurológicas. Como *anti-aging*, o ginseng pode não apenas aumentar a atividade das enzimas antioxidantes da pele, mas também aumentar a produção de colágeno e reduzir as rugas da pele, mas também proteger os queratinócitos e os fibroblastos dérmicos contra danos causados pelos raios ultravioleta (AKHTER *et al.*, 2021; BALUSAMY *et al.*, 2023; MENG *et al.*, 2022). Um estudo de análise bibliométrica realizado por Meng *et al.* (2022), catalogou 2.183 que abordavam os efeitos do ginseng na pele no período de 20 anos, indicando a potencial utilização do ginseng na pesquisa como um cosmético (MENG *et al.*, 2022).

Dentre os principais grupos de ativos extraídos do ginseng estão os ginsenosídeos (protopanaxadiol – PPD e protopanaxatriol – PPT), polissacarídeos (amilose glucana e pectina), aminoácidos (arginina, ácido glutâmico e ácido aspártico), óleos vegetais (ácidos graxos, aldeídos, ésteres de ácido graxo, heterociclos e alcanos), polietilenos (álcool triacetílico, ácido linolênico e ácido acético) e saponinas. Os principais ginsenosídeos (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re e Rg1) representam cerca de 80-90% dos componentes do ginseng, e os ginsenosídeos menores (F1, F2, Rg3, Rh1, Rh2, Rh3, composto Y, composto Mc e composto K) estão presentes em baixas concentrações. Os extratos e compostos purificados derivados do ginseng apresentam potencial uso no processo de retardo do envelhecimento (CONG *et al.*, 2023; HWANG *et al.*, 2017; SU *et al.*, 2023).

Na via de redução de danos endógenos, os ginsenosídeos Rg1, Rg3 e Re aumentam a expressão de enzimas antioxidantes e regulando a dissociação das proteínas Keap1 e Nrf2 dos fibroblastos. Além disso, eles inibem a via Akt-mTOR, ativam a sinalização Wnt, reduzem a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), melhoram o equilíbrio oxidativo e antioxidativo e atenuam danos ao DNA. Enquanto na via de redução de danos exógenos, os compostos ativos do ginseng regulam negativamente principalmente a MMP por meio de vias de sinalização, como MAPK/ERK/p38/JNK, MITF e P53 (SU *et al.*, 2023).

Células senescentes se caracterizam pela parada permanente da função celular, no entanto, estas células são responsáveis pela liberação de quimiocinas, citocinas e proteinases (SASPs), responsáveis pela inflamação crônica e “contaminação” das células vizinhas. Um dos mecanismos proposto para os efeitos do ginseng em células senescentes de fibroblastos é a ação dos ginsenosídeos Rb1 regulam negativamente via p38MAPK/MSK2/NF- κ B (HOU; KIM, 2018). Todos os mecanismos citados anteriormente contribuem para diminuição das MMPs e estimulam a produção de colágenos pelos fibroblastos.

Yang *et al.* (2023) isolaram e purificaram nanopartículas do ginseng (*Panax ginseng*) a fim de investigar os efeitos e mecanismo na proliferação e migração de queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. As nanopartículas apresentaram diâmetro médio de 215,2 nm, potencial zeta de -34,7 mV e o conteúdo total de ginsenosídeo foi de 15,786 μ g/mg (Rg1, Re, Rh1, Rg2, Ro e Rd). O uso das nanopartículas aumentou a proliferação de HaCaT, BJ e HUVECs, melhorou a migração em células HaCaT e HUVECs e a angiogênese em HUVECs. Além disso, as nanopartículas aumentaram fibronectina-1, elastina-1 e colágeno1 (A1) em todas as três linhagens celulares. O mecanismo de ação indicado para a proliferação celular ocorreu via ERK e AKT/mTOR (YANG *et al.*, 2023).

Em um recente estudo, Jung *et al.* (2023) fabricaram lipossomas contendo ginsenosídeo Rg3 e avaliaram o seu efeito protetor contra danos induzido por infravermelho-A em fibroblastos humanos. Os lipossomas apresentaram diâmetro de aproximadamente 150 nm, característica aniônica e aumento da solubilidade e estabilidade de Rg3 em água. Após repetidas exposições a infravermelho-A, as

células de fibroblastos dérmicos humanos normais tratadas com os lipossomas exibiram reduzidos EROs celulares e mitocondriais e sinais apoptóticos (JUNG *et al.*, 2023).

Conclusão

O uso do ginseng é reconhecido há muito tempo devido às suas versáteis atividades terapêuticas que têm sido continuamente comprovadas em modelos *in vitro* e *in vivo*. Os resultados deste estudo mostram o desenvolvimento e as tendências na pesquisa sobre os efeitos de nanoestruturas baseadas em ginseng como agente antioxidantes e consequente bioestimulador de colágeno. Os mecanismos propostos para a ação antioxidante e anti-senescência celular dos ginsenosídeos ocorrem principalmente via AKT/mTOR, MAPK/ERK/p38/JNK, MITF e P53.

Referências

AGRAWAL, Rashi; HU, Anne; BOLLAG, Wendy B. The Skin and Inflamm-Aging. **Biology**, [s. l.], v. 12, n. 11, 2023.

AKHTER, Kazi Farida *et al.* Transdermal nanotherapeutics: Panax quinquefolium polysaccharide nanoparticles attenuate UVB-induced skin cancer. **International Journal of Biological Macromolecules**, [s. l.], v. 181, p. 221–231, 2021.

BALUSAMY, Sri Renukadevi *et al.* A comprehensive and systemic review of ginseng-based nanomaterials: Synthesis, targeted delivery, and biomedical applications. **Medicinal Research Reviews**, [s. l.], v. 43, n. 5, p. 1374–1410, 2023.

BHAT, Bhavana B. *et al.* Recent Updates on Nanocosmeceutical Skin Care and Anti-Aging Products. **Current Pharmaceutical Design**, [s. l.], v. 28, n. 15, p. 1258–1271, 2022.

BHATIA, Eshant *et al.* Nanoparticle platforms for dermal antiaging technologies: Insights in cellular and molecular mechanisms. **Nanomedicine and Nanobiotechnology**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 1–31, 2022.

CHAUDHARY, Manupriya; KHAN, Azmi; GUPTA, Madhu. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. **Current Aging Science**, [s. l.], v. 13, n. 1, p. 22–30, 2019.

CHIN, Toby *et al.* The role of cellular senescence in skin aging and age-related skin pathologies. **Frontiers in Physiology**, [s. l.], v. 14, 2023.

CHO, Eun Gyung *et al.* Panax ginseng-derived extracellular vesicles facilitate anti-senescence effects in human skin cells: An eco-friendly and sustainable way to use ginseng substances. **Cells**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 1–25, 2021.

CHOI, Wooram *et al.* Ginseng root-derived exosome-like nanoparticles protect skin from UV irradiation and oxidative stress by suppressing activator protein-1 signaling and limiting the generation of reactive oxygen species. **Journal of Ginseng Research**, [s. l.], v. 48, n. 2, p. 211–219, 2024.

CONG, Lele *et al.* Effect of anti-skin disorders of ginsenosides- A Systematic Review. **Journal of Ginseng Research**, [s. l.], v. 47, n. 5, p. 605–614, 2023.

HEO, Huijin *et al.* Protective Activity and Underlying Mechanism of Ginseng Seeds against UVB-Induced Damage in Human Fibroblasts. **Antioxidants**, [s. l.], v. 10, n. 403, p. 1–11, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/antiox10030403>.

HOU, Jingang; KIM, Sunchang. Possible role of ginsenoside Rb1 in skin wound healing via regulating senescent skin dermal fibroblast. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, [s. l.], v. 499, n. 2, p. 381–388, 2018.

HWANG, Eunson *et al.* Antiaging effects of the mixture of Panax ginseng and Crataegus pinnatifida in human dermal fibroblasts and healthy human skin. **Journal of Ginseng Research**, [s. l.], v. 41, n. 1, p. 69–77, 2017.

JUNG, Won Ho *et al.* Protection of Skin Fibroblasts from Infrared-A-Induced Photo-Damage Using Ginsenoside Rg3(S)-Incorporated Soybean Lecithin Liposomes. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, [s. l.], v. 33, n. 1, p. 135–141, 2023.

KIM, Ye Hyang *et al.* Effect of red ginseng NaturalGEL on skin aging. **Journal of Ginseng Research**, [s. l.], v. 44, n. 1, p. 115–122, 2020.

KLANG, Victoria *et al.* Dermal Delivery of Korean Red Ginseng Extract: Impact on Storage Stability of Different Carrier Systems and Evaluation of Rg1 and Rb1 Skin Permeation Ex Vivo. **Pharmaceutics**, [s. l.], v. 15, n. 1, 2023.

MD, Shadab *et al.* Sustained-release ginseng/sodium alginate nano hydrogel formulation, characterization, and in vivo assessment to facilitate wound healing. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [s. l.], v. 74, 2022.

MENG, Hong *et al.* Bibliometric analysis of the effects of ginseng on skin. **Journal of Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 99–107, 2022.

NGO, Dai Quang *et al.* A Novel Biopolymer Nano-Complex Based on Fish Scale Collagen, Konjac Glucomannan, Camellia Chrysantha Polyphenols and Ginsenoside Rb1: Preparation, Characterization and Its Bioactivity. **Journal of Polymers and the Environment**, [s. l.], v. 29, n. 7, p. 2150–2163, 2021.

SOUTO, Eliana B. *et al.* Nanomaterials for skin delivery of cosmeceuticals and pharmaceuticals. **Applied Sciences**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 1–23, 2020.

SU, Jingqian *et al.* Research Progress on the Anti-Aging Potential of the Active Components of Ginseng. **Nutrients**, [s. l.], v. 15, n. 15, 2023.

TRAN, Thi Hoa My *et al.* Nanoemulsions prepared from mountain ginseng-mediated gold nanoparticles and silydianin increase the anti-inflammatory effects by regulating NF- κ B and MAPK signaling pathways. **Biomaterials Advances**, [s. l.], v. 137, p. 212814, 2022.

YANG, Song *et al.* Ginseng-derived nanoparticles induce skin cell proliferation and promote wound healing. **Journal of Ginseng Research**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 133–143, 2023.