

Bakuchiol: następca retinolu

Bakuchiol: retinol's successor

Mateusz Grzelecki¹, Natalia Tyburc¹, Katarzyna Paradowska²

¹ Koło Naukowe „Free Radicals” przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, WUM, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

² Katedra Farmacji Fizycznej i Bioanalizy, Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny, WUM, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

Słowa kluczowe: bakuchiol, *Psolarea corylifolia*, fotostarzenie skóry, retinol, retinoidy
Keywords: bakuchiol, *Psolarea corylifolia*, skin photoaging, retinol, retinoids

Streszczenie

Zmarszczki i przebarwienia to widoczne skutki fotostarzenia skóry, którego mechanizmy omówiono pokrótce w poniżej pracy. Dotychczas do zwalczania jego skutków używano aplikowany miejscowo retinol, znany w dermatologii związek, stosowany z powodzeniem w leczeniu trądziku. Dużym minusem terapii retinolem są występujące skutki uboczne, m.in. podrażnienia wywołane ekspozycją skóry na światło słoneczne. Poszukiwania zamiennika retinolu o ograniczonych skutkach ubocznych przyniosły rezultat w postaci bakuchiolu, meroterpeny pozyskiwanego z *Psolarea corylifolia*. Bakuchiol, oprócz omówionych w pracy mechanizmów działania typowych dla retinoidów, przejawia właściwości antyoksydacyjne, co stanowi dodatkowy mechanizm walki ze skutkami fotostarzenia. Praca stanowi przegląd wiadomości i porównanie podstawowych właściwości retinolu i bakuchiolu jako związków stosowanych miejscowo na skórę w kosmetologii.

Summary

Wrinkles and discolorations are visible effect of skin photoaging, whose mechanisms were discussed in this paper. Retinol, compound known in dermatology were used to treat acne, was used in topical application to prevent skin aging effects. Huge disadvantage of retinol therapy are its side effects including sun induced skin irritation. Search for replacement for retinol has brought bakuchiol, meroterpene acquired from *Psolarea corylifolia*. Bakuchiol, besides discussed in paper mechanism typical

for retinoids, has antioxidant properties, which are additional mechanism of action against photoaging effects. This paper compares properties of bakuchiol and retinol as compounds used topically in cosmetology.

Wstęp

Nieuniknionym, naturalnym procesem jest starzenie się ustroju, określane jako zbiór postępujących w czasie zmian. Zmiany te są wynikiem m. in.: zmniejszenia biologicznej aktywności komórek organizmu, spowolnienia procesów regeneracyjnych, obniżenia odporności i odpowiedzi na stres środowiskowy oraz obniżenia właściwości adaptacyjnych organizmu, które kontrolowane są przez czynniki genetyczne. Na zmiany zachodzące w skórze wpływają jednocześnie dwa procesy. Pierwszy to proces starzenia się skóry związany z mechanizmami wrodzonymi (wewnątrzpochodne starzenie się skóry), a drugi to proces starzenia się skóry związany z wpływem środowiska zewnętrznego (fotostarzenie). Wewnątrzpochodne starzenie się tkanek w dużej mierze zależy od aktywności telomerazy – enzymu odtwarzającego fragmenty chroniące DNA komórkowe przed skracaniem wynikającym z niedoskonałości procesu replikacji. Obecnie przyjmuje się, że to spadek aktywności tego enzymu jest głównym czynnikiem odpowiadającym za naturalne starzenie się całego organizmu. Wiadomo jednak, że za pogarszanie jakości tkanek odpowiada również szereg czynników zewnętrznych takich jak promieniowanie UV, wolne rodniki i toksyny zawarte w zanieczyszczonym powietrzu i wodzie, na które szczególnie narażona jest skóra. Dlatego to właśnie te czynniki obierają za cel tak zwane „kosmeceutyki”, czyli produkty z pogranicza kosmetyków i farmaceutyków.

Skóra, która ulega naturalnym procesom starzenia, tj. przez spadek aktywności telomerazy, wykazuje przede wszystkim spłycenie kolejnych warstw i wybiórczy spadek kolagenu typu I (istnieją 4 typy kolagenu). Skóra atakowana czynnikami zewnętrznymi z kolei prezentuje przede wszystkim spadek objętości macierzy pozakomórkowej i defekty jakościowe włókien – np. fragmentację włókien kolagenu, czy też kumulujące się nieprawidłowo uformowane włókna elastyny. Makroskopowo objawia się to przede wszystkim nierównomierną utratą elastyczności i utratą objętości – powstają bruzdy i zmarszczki, a także w związku z występującymi w takich warunkach zaburzeniami pracy melanocytów – przebarwienia i znamiona barwnikowe.

Co leży jednak u podstaw mechanizmów zewnątrzpochodnego starzenia się skóry? Jak radzi sobie z tym organizm i jak mu w tym dopomóc?

Kiedy organizm podlega ekspozycji na promieniowanie ultrafioletowe, uszkodzeniu ulega przede wszystkim DNA, które ulega pod jego wpływem fragmentacji. Spontanicznie powstają również wolne rodniki powodujące peroksydację lipidów błon, a także białek. Powstałe w tych procesach fragmenty składników komórki określa się jako DAMPs (damage-associated molecular patterns) – mają one zdolność pobudzania keranocytów do rozpoczęcia kaskady aktywacji układu odpornościowego poprzez chemokiny - TNF- α , IL-1 β oraz IL-6. Poprzez migrujące komórki Langerhansa stymulują limfocyty pomocnicze T oraz komórki NK, które kumulują się w uszkodzonych tkankach, co świadczy o przebiegających procesach naprawczych. Jednak przedłużający się stan zapalny nie wpływa korzystnie na całość tkanki, dlatego kosmetyki zapobiegające starzeniu się skóry mają za zadanie modulować występujący stan zapalny. Do najważniejszych zadań należy także aktywacja genów naprawy komórkowej, neutralizacja wolnych rodników, ale też inaktywacja pobudzonych promieniowaniem UV metaloproteinaz – enzymów odpowiedzialnych za rozkładanie składników tkanki, takich jak włókna elastyny [1].

Do najpopularniejszych związków wspomagających organizm w walce z oznakami starzenia się skóry należą retinoidy, pochodne witaminy A. Działają one przede wszystkim na zasadzie zmiany ekspresji genów. W ten sposób modulują wydzielanie chemokin w opisanej wyżej kaskadzie odpowiedzi immunologicznej, stymulują ekspresję czynników różnicowania i wzrostu keranocytów, zwiększają odkładanie się w tkance nawilżającego kwasu hialuronowego, regulują równowagę między syntezą a degradacją włókien kolagenowych, a także mają duży wpływ na procesy regulujące pigmentację melanocytów, produkcję sebum, a nawet angiogenezę w tkance skórnej. To wszystko składa się na efekt działania retinoidów – widoczne działanie w kierunku poprawy kondycji skóry – większego nawilżenia, zwiększenia grubości jej warstw, zwiększenia miękkości, ale również przez regulację wydzielania sebum – zmniejszenia liczby wyprysków skórnych w trądziku, w którego leczeniu znalazły jedno z pierwszych zastosowań.

Retinoidy

Pierwszym używanym w dermatologii retinoidem był kwas retinowy w absolutnej konfiguracji trans, sprzedawany i znany szerzej pod nazwą trytoina, lek stosowany w leczeniu trądziku, a z czasem także objaw starzenia się skóry. Kwas retinowy jest aktywną formą witaminy A, dlatego ma największe powinowactwo do jądrowego receptora retinoidowego RAR, ale po części

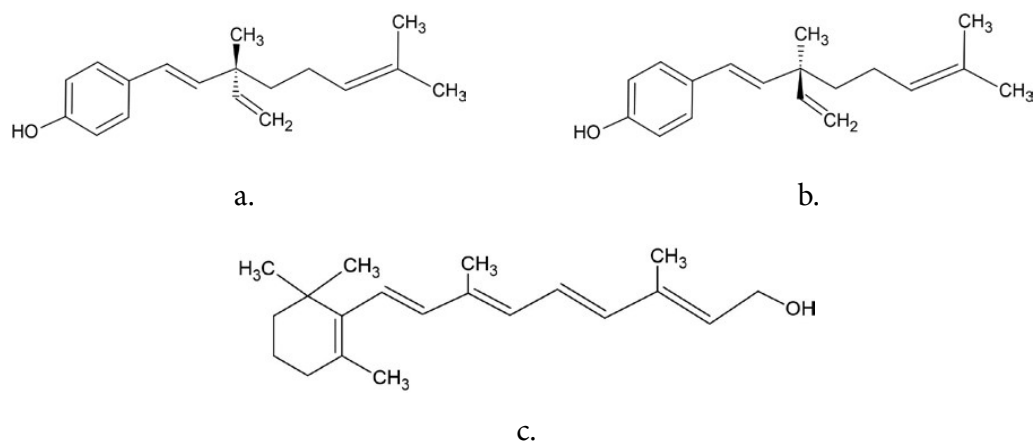
z tego powodu, a po części z racji swojej niestabilności na świetle słonecznym – powoduje u sporej części pacjentów podrażnienia skóry, które ciężko jest zminimalizować dobraniem dawki. Dlatego kolejnym etapem w dermatologii było użycie zewnętrzne, miejscowe proformy witaminy A – retinolu (również w konfiguracji all-trans). Znano już właściwości podawanej doustnie witaminy A, jednak zapotrzebowanie na nią rozkłada się w całym organizmie, głównie siatkówce oka, gdzie zostaje w dużej mierze zestryfikowana i dalej zużywana. Stąd aplikacja miejscowa retinolu w kluczowych miejscach jak twarz ma sens, zaspokaja lokalne zapotrzebowanie, a wchłania się dobrze – retinol jest formą transportową witaminy A w organizmie, dlatego komórki posiadają specjalny receptor dla retinolu. Dalej retinol zostaje związany przez komórkowe białka transportujące CRBP i podlega kolejnym przemianom enzymatycznym do kwasu retinowego, który następnie wiąże się dalej z receptorem RAR i powoduje zmianę ekspresji genów [2]. Aktywny kwas retinowy powstaje więc stopniowo i w umiarkowanie kontrolowany sposób, dlatego choć nie da się uniknąć spontanicznego utleniania retinolu i on sam jest dość niestabilny w ekspozycji na światło słoneczne – efekt drażniący wciąż występuje, ale jest dużo bardziej ograniczony [3][4]. Poszukiwano jednak dalszych sposobów ograniczania takiego efektu, z zadowalającymi rezultatami. Podstawowym sposobem są preparaty łączone: retinol z np. kojącymi i przeciwzapalnymi ekstraktami roślinnymi lub z filtrem UV, który nie tylko chroni skórę przed pierwotnym czynnikiem starzenia, ale również chroni działający na niej retinol. Jednym z ciekawszych sposobów jest zastosowanie nanoformulacji retinolu. Nanoformulacja zwiększa wchłanianie retinolu i sprawia, że efekt drażniący praktycznie nie występuje. Innym podejściem, dość prostym i skutecznym w zastosowaniu, jest użycie stabilniejszych estrów retinolu – powoduje to wydłużenie przemian retinolu o dodatkową reakcję enzymatyczną, co poprawia kontrolę metabolizmu retinolu i w konsekwencji jest łagodną formą terapii. Podejmowane są również próby syntez pochodnych działających wybiórczo na konkretne typy receptora RAR, tak, aby terapia była jeszcze bardziej celowana, co pozwoliłoby na zmniejszenie dawki i kolejną minimalizację ryzyka podrażnień.

Skąd więc obserwowany ostatnio trend na „roślinny retinol”, czyli bakuchiol, pozyskiwany z *Psolarea corylifolia* meroterpen, związku chemicznego o częściowej strukturze terpenoidowej.

Owoc *Psolarea corylifolia* znany jako Bakuci w różnych farmakopeach ajurwedyjskich [5] jest surowcem znanym w tradycyjnej medycynie chińskiej, stosowanym m.in. w osteoporozie. Zawiera wiele związków należących do

Bakuchiol: następca retinolu

grup flawonoidów, kumaryn czy terpenów, wiele z nich jest silnymi przeciwutleniaczami. Bakuchiol nie jest najsilniejszym przeciwutleniaczem, ale wyróżnia się tym, że jest funkcjonalnym analogiem retinolu o odmiennej budowie (rys. 1).



Rysunek 1. Struktury chemiczne a. (S)-bakuchiolu; b. (R)-bakuchiolu i c. retinolu
Figure 1. Chemical structures of a. (S)-bakuchiol; b. (R)-bakuchiol and c. retinol

Naturalnym źródłem obecnie do pozyskiwania bakuchiolu są właśnie owoce *Psoralea corylifolia* (syn. *Cullen corylifolium*) [6]. Zawartość bakuchiolu w tych owocach waha się od 1 do 7% na suchą masę [7]. Związek ten był również wyizolowany z korzeni, nasion, suchych liści oraz owoców z innych gatunków roślin należących do różnych rodzin: z Amaranthaceae - *Aerva sanguinolenta* [8], Piperaceae - *Piper longum* [9], Ulmaceae - *Ulmus davidiana* var. *japonica* [10] oraz z przedstawicieli rodziny Fabaceae: *Otholobium pubescens* [11], *Psoralea drupacea* [12], *Psoralea glandulosa* [13] oraz *Psoralidium tenuiflorum* [14]. Jednakże ilościowo bakuchiolu w tych roślinach nie jest na tyle dużo, aby można było uznać te rośliny za naturalne źródła do otrzymywania tego związku.

Bakuchiol został po raz pierwszy wyizolowany w 1966 roku przez Mehtę i wsp. [15] z nasiona *P. corylifolia* (Fabaceae). Pełną konfigurację strukturalną bakuchiolu przedstawił Paraksarao [16] w tym samym roku. Bakuchiol jest substancją optycznie czynną, naturalnie występującym stereoizomerem jest S-(+)-bakuchiol. Pierwszą biochemiczną syntezę bakuchiolu przeprowadzono w 1973 r. [17].

Bakuchiol w temperaturze pokojowej jest nietłną ciecżą, barwy od żółtej do żółtopomarańczowej, natomiast retinol żółtopomarańczową substancją

krystaliczną. Pod ciśnieniem atmosferycznym palą się odpowiednio w temperaturze 176,6°C dla bakuchiolu oraz 147,3°C dla retinolu, co oznacza, że są bezpieczne do użytku. Eksperymentalna wartość logP dla obu związków jest zbliżona. LogP to współczynnik podziału wyrażany w skali logarytmicznej i określa w sposób ilościowy lipofilowość, czyli właściwość fizykochemiczną wyrażającą powinowactwo cząsteczki lub ugrupowania chemicznego do środowiska lipofilowego. Dla bakuchiolu wynosi 6,454, niewiele większa niż wartość wyznaczona dla retinolu (6,158) – oznacza to, że oba związki są silnie lipofilowe – rozpuszczają się w etanolu oraz tłuszczach i olejach. W tabeli nr 1 zestawiono najważniejsze właściwości fizykochemiczne obu związków.

Tabela 1. Właściwości fizykochemicznych bakuchiolu i retinolu

Table 1. Physicochemical properties of bakuchiol and retinol

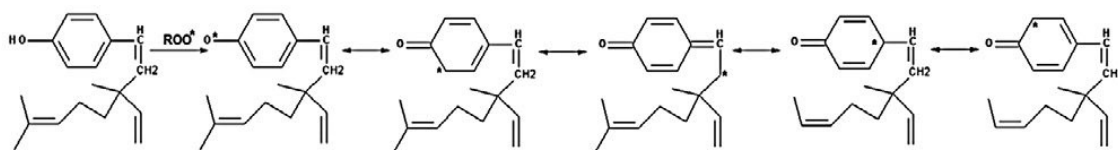
	Bakuchiol	Retinol
Nazwa chemiczna	4-[(1E,3S)-3-etenyl-3,7-dimetylookta-1,6-dienyl]fenol	(2E,4E,6E,8E)-3,7-dimetylo-9-(2,6,6-trimetylocykloheksen-1-yl)nona-2,4,6,8-tetraen-1-ol
Numer CAS	CAS 10309-37-2	CAS 5979-23-7
Masa molowa	256,4 g/mol	286,5 g/mol
Barwa	od żółtej do żółtopomarańczej	żółtopomarańczowa
Temperatura topnienia	bd*	63,5 °C
Temperatura wrzenia (ciśnienie)	391,4°C (760mmHg)	-
Temperatura zapłonu	176,6°C	147,3°C
Wartość logP	6,454	6,158

*bd – brak danych

Najsilniejszą przewagą bakuchiolu nad retinolem jest jego fotostabilność – choć wykazuje podobne działanie, jest pozbawiony jego właściwości drażniących [18], można go stosować nawet na skórę wyjątkowo wrażliwą [19]. Ponadto bakuchiol, choć słabiej od retinolu indukuje receptory RAR (receptory dla kwasu retinowego) (nie dostarcza typowych metabolitów retinoidów ze względu na inną budowę), to jednak silniej indukuje geny kodujące białka z rodziny CRBP – z tego powodu zwiększa biodostępność retinolu, co może dać wymierne korzyści w preparatach łączonych [20]. Udowodniono, że w połączeniu z ekstraktem z miłorzębu (*Ginkgo biloba*) oraz mannitolem

zwiększa skuteczność leczenia trądziku lekiem z grupy retinoidów (trzeciej generacji), adapalenem [21].

Bakuchiol jest analogiem retinolu pod względem aktywacji receptora RAR, jednak przejawia nieco odmienne właściwości. Główną różnicą jest moc przeciwutleniająca bakuchiolu, na którą istnieją jedynie ograniczone dowody w przypadku retinolu (rys. 2). Zdolność bakuchiolu do neutralizacji wolnych rodników jest wynikiem obecności wiązania podwójnego przy pierścieniu fenolu w cząsteczce – dzięki temu powstający rodnik jest stabilizowany rezonansem.



Rysunek 2. Schemat rezonansu strukturalnego rodnika powstającego z bakuchiolu
Figure 2. Structural resonances of bakuchiol radical scheme

Obydwa związki wykazują podobne działanie przeciwzapalne - na podobnym poziomie hamują ekspresję enzymów cyklu przemian kwasu arachidonowego – lipo i cyklooksygenaz, a bakuchiol dodatkowo hamuje inne enzymy tego szlaku takie jak fosfolipaza A2. Ważnym elementem stanu zapalnego skóry przyspieszającego jej starzenie się jest lokalna produkcja tlenu azotu przez syntazę tlenu azotu. Obydwa związki poprzez hamowanie czynnika NF-κB (czynnik jądrowy kappa lekkiego łańcucha - wzmacniacz aktywnych komórek B), są w stanie zmniejszyć jego produkcję, spowalniając starzenie się skóry.

Większe różnice w sile działania związków obserwowane są w indukcji i hamowaniu syntezy ważnych w procesach naprawy skóry białek, w tym enzymatycznych, których ekspresję zbadano na substytucie skóry EpiDermFT. Bakuchiol wykazuje dużo większą zdolność hamowania enzymów z grupy metaloproteinaz – prawie 9-krotnie silniej od retinolu hamuje elastazę, natomiast z 50% skutecznością hamuje kolagenazę, na którą retinol w ogóle nie wykazuje wpływu. Przekłada się to na lepsze wyniki w odbudowie macierzy tkanki. Obydwa związki stymulują na podobnym poziomie ekspresję akwaporyny 3 (AQP3), czyli białka kanałowego, który odpowiada za regulację transportu woda/glicerol, co pomaga utrzymywać prawidłowy poziom nawilżenia skóry, zapewnia jej elastyczność i naprawę bariery. Dodatkowo bakuchiol dwukrotnie silniej indukuje jeden z kluczowych genów związanych z nawilżeniem i homeostazą bariery skóry, czyli E-kadheryny (CDH1) – białka

odpowiedzialnego za prawidłową budowę międzykomórkowych połączeń ścisłych i powstawanie bariery wodnej umożliwiającej zatrzymywanie wody w komórce (tabela 1) [6].

Tabela 2. Porównanie indukcji genów kluczowych w utrzymaniu nawilżenia przez bakuchiol i retinol, na podstawie [22].

Table 2. Comparison of bakuchiol and retinol induction of genes crucial in maintaining hydration, based on [22].

Gen	Opis genu	Funkcja	Różnica względem próby kontrolnej (wielokrotność)	
			Bakuchiol	Retinol
AQP3	Akwaporyna 3	Akwaporyna 3 jest białkowym kanałem transportowym dla wody/glicerolu ulegającym ekspresji w naskórku, pomagającym utrzymać właściwy poziom nawilżenia skóry, elastyczności i odtwarzania bariery skórnej	4,3	3,5
CDH1	E-kadheryna	E-kadheryna jest kluczowym białkiem w tworzeniu bariery wodnej, jest niezbędna w prawidłowo uformowanych połączeniach ścisłych	21,6	9,4

Obecnie na rynku dostępnych jest coraz więcej preparatów do skóry zawierających w składzie bakuchiol i inne składniki działające w podobnym kierunku – głównie antyoksydanty i substancje działające przeciwzapalnie.

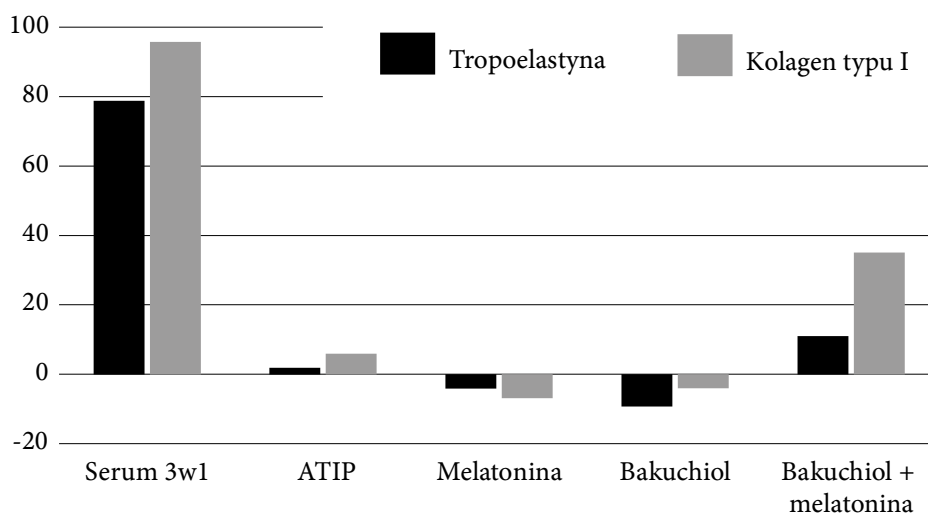
W poszukiwaniu preparatu zapobiegającego i niwelującego skutki starzenia, w wielu badaniach podejmuje się próby łączenia różnych przeciwutleniaczy (np. witaminy C czy melatoniny) z substancjami o charakterze fenolowym, czyli np. bakuchiolem. Udowodniono synergistyczne działanie wymienionych wyżej związków. Przy jednoczesnym zastosowaniu witaminy C, melatoniny i bakuchiolu stwierdzono, iż następuje wzmocnione działanie przeciwutleniające, słabsze obserwowane w przypadku połączenia melatoniny i bakuchiolu [23].

Badania optycznej radiolizy pulsacyjnej potwierdziły hamujące działanie bakuchiolu na: rodniki nadtlenkowe kwasu linolowego, rodniki DPPH (2,2-difenylo-1-pikrylhydrazyl) i rodniki glucylowe. Wykazano także, że zapobiega peroksydacji lipidów i białek. Ponadto stwierdzono podobne działanie syntetycznej pochodnej bakuchiolu (o-metylobakuchiolu). O-metylobakuchiol hamował peroksydację lipidów w homogenatach mózgow szczerów. Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że łańcuchy terpenoidów obecne w strukturze obu związków (bakuchiolu i jego o-metylowej pochodnej) promują ich aktywność utleniającą [24].

Inne badanie wykazało, że przeciwutleniające działanie bakuchiolu było związane z jego aktywnością ochronną wobec enzymów łańcucha oddechowego występujących w mitochondriach oraz z jego działaniem hamującym wobec agonistów zależnych od NADPH i uszkodzeniami peroksydacyjnymi powodowanymi przez dihydroksyfumarany [25].

Przewlekła ekspozycja na słońce zaburza integralność strukturalną wierzchniej warstwy naskórka oraz warstwy rogowej naskórka, zmienia jej nawilżenie i właściwości lipidowe, a także grubość. W badaniu przez cztery dni poddawano jednogodzinne naświetlaniu promieniowaniem UVA oraz UVB eksplanty skóry pobranej z brzucha kobiet w wieku 30 i 32 lat i badano reakcję podrażnionej skóry na preparat, w którym bakuchiol połączono z przeciwutleniaczami w postaci melatoniny i pochodnej witaminy C. Podczas stosowania tego serum zauważono duży wzrost ekspresji filagryny, która zapewnia ochronę przed szkodliwymi czynnikami i utratą wilgoci. Zwiększyła się również ekspresja lamininy, głównego składnika błon podstawnych uczestniczącego w tworzeniu jej właściwej struktury i stabilnych połączeń.

W wyżej omówionych analizach dowiedziono, że zastosowanie połączenia tych związków przy regularnym stosowaniu zwiększana jest ekspresja białek, które poprawiają funkcję barierową skóry i jej poziom nawodnienia [26].



Rysunek 3. Zestawienie ekspresji tropoelastyny oraz kolagenu typu I przy stosowaniu serum typu 3 w 1 (melatonina i estrowa pochodna kwasu askorbinowego-ATIP (tetraizopalmitynian askorbylu), bakuchiol), pojedynczych składników tego serum oraz połączenia bakuchiolu z melatoniną [23].

Figure 3. Biosynthesis of tropoelastine and type I collagen with usage of 3 in 1 serum (melatonin, ester derivative of ascorbic acid – ATIP(ascorbyl tetraisopalmitat), bakuchiol) and usage of single components of this serum and bakuchiol composed with melatonin [23].

W innym badaniu fragmenty skóry pobrane z brzucha od dwóch kobiet poddano jednogodzinnemu naświetlaniu promieniowaniem ultrafioletowym przez cztery kolejne dni z użyciem serum o podobnym składzie (witamina C, melatonina, bakuchiol). Godzinę po naświetlaniu stosowano serum, w skład którego wchodziła witamina C, melatonina i bakuchiol. Zaobserwowano, że zastosowanie serum przywraca homeostatyczne właściwości skóry fotostarzonej. Zaobserwowano wzrost stężenia HIF-1 α mRNA (czynnika indukowanego hipoksją), który reguluje biosyntezę kolagenu, przyspiesza gojenie się ran skóry, stymuluje angiogenezę i poprawia barierę skórną, a w konsekwencji zwiększa jędrność skóry, hamując jej starzenie (rys. 3) [23].

Skuteczność preparatu złożonego zawierającego bakuchiol, ekstrakt z liści miłorzębu japońskiego i mannitol w stężeniu 0,1% badano na pacjentach cierpiących na trądzik młodzieńczy. W badaniu klinicznym trwającym 2 miesiące udział wzięło 111 osób. Uczestników badania podzielono na dwie grupy. Pierwsza stosowała krem zawierający kompleks kwasu mlekowego ze związkami czynnymi, u drugiej stosowano placebo. U osób stosujących krem zaobserwowano zmniejszenie intensywności łojotoku i złagodnienie stanów zapalnych. Stan ten powiązano z przeciwbakteryjnymi właściwościami bakuchiolu przeciwko szczepowi *Propionibacterium acnes* [27].

W ramach dalszych badań serum [28] poddano ocenie jego działania przeciwbakteryjne i przeciwzapalne oraz określono potencjał antyoksydacyjny serum. Aktywność przeciwbakteryjną przeciwko szczepom *P. acnes* oceniano in vitro przez określenie minimalnego stężenia hamującego (MIC) przy użyciu standardowych metod. Wykazano, że wzrost *P. acnes* po aplikacji wynosił zaledwie 0,0005% dla bakuchiolu. Krem zawierający kompleks substancji znacznie zmniejszył ilość produkowanej porfiryny, hamując wzrost *P. acnes* już po pierwszym dniu stosowania. Badanie potencjału przeciwzapalnego *ex vivo* wykazało duży spadek syntezy cytokin IL-8 i TNF- α wywołanych przez *P. acnes*, co diametralnie zmniejszyło stan zapalny. Aktywność przeciwutleniającą bakuchiolu oceniano, poprzez oznaczenia utlenionego skwalenu. Wykazano wysoką skuteczność bakuchiolu w ochronie skwalenu przed utlenianiem (do 30% przy stężeniu 0,1% i 36,9% przy stężeniu 0,5%). Dla porównania przeprowadzono badanie z użyciem witaminy E zamiast bakuchiolu. Przy tych samych stężeniach otrzymano wyniki odpowiednio 15,2% i 40,3%. Zatem ochronne działanie bakuchiolu było silniejsze w porównaniu z witaminą E, zwłaszcza w stężeniu 0,1%.

Działanie przeciwzapalne bakuchiolu zostało wykorzystane w preparacie leczącym trądzik, w którym występował on w połączeniu z kwasem salicylowym.

Preparat zawierający 1% bakuchiolu i 2% kwasu salicylowego spowodował redukcję w 70% trądziku i stanu zapalnego skóry. Dla substancji stosowanych osobno obserwowano słabsze efekty. Dzięki badaniu wykazano, że bakuchiol jest skuteczny w leczeniu trądziku, szczególnie w połączeniu z substancjami złuszczącymi, jakim jest kwas salicylowy [29].

Połączenie w preparatach bakuchiolu z substancją, która jest antyoksydantem może również wzmacniać jego działanie przeciwzapalne w kosmetykach. Zastosowanie 1,5% roztworu bakuchiolu i 1% ekstraktu z wanilii, który jest skutecznym antyoksydantem, powoduje znaczące zahamowanie produkcji interleukiny 8, której ekspresja jest zwiększona przy działaniu światła UV. IL-8 bierze udział w aktywacji stanu zapalnego, powoduje w naskórku chemotaksję neutrofilów do miejsca stanu zapalnego, stąd dzięki zastosowaniu bakuchiolu z wanilią wzmocnione jest działanie przeciwzapalne, a w konsekwencji przeciwstarzeniowe wywoływane promieniowaniem UV [30].

Obecnie w mediach często słyszymy, że preparaty z bakuchiolem powodują mniej skutków ubocznych w porównaniu do retinolu, podczas którego stosowania często spotykane jest wysuszenie, zaczerwienienie skóry, podrażnienia czy też wysypka.

W celu sprawdzenia czy bakuchiol powoduje podrażnienie skóry przeprowadzono badanie, w którym brały udział osoby z różnymi chorobami skóry takimi jak trądzik różowaty, atopowe zapalenie skóry, których skóra była wrażliwa, nie tolerowała wielu kosmetyków, w tym produktów przeciwstarzeniowych, które zawierały retinol. Po kilku tygodniach stosowania produktu zawierającego bakuchiol widoczne było wygładzenie skóry, zmniejszenie zaczerwienienia i ogólna poprawa wyglądu cery, brak było negatywnych skutków stosowania produktu, jakie występowały podczas stosowania retinolu.

Badania kliniczne potwierdzają cenne właściwości kosmetyczne bakuchiolu, takie jak działanie przeciwstarzeniowe, przeciw pigmentacyjne i przeciwtrądzikowe. Badania naukowe wykazały również cenne właściwości farmakologiczne bakuchiolu, takie jak przeciwnowotworowe, hepatoprotekcyjne, kardioprotekcyjne, hipoglikemiczne, hipolipemiczne i przeciwdepresyjne. Ponadto potwierdzono również działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne i przeciwdrobnoustrojowe bakuchiolu, cennego z punktu widzenia kosmologii i terapii.

Czy „roślinny retinol” jest rzeczywiście rewolucyjnym związkiem, który odmieni oblicze kosmologii? Retinoidy są stosowane z powodzeniem w dermatologii od ponad 40 lat. Tak długie doświadczenie w terapii związkami z tej grupy pozwoliło na optymalizację dawek i stosowania, tak by

wykorzystać w pełni ich działanie i znacząco ograniczyć efekty uboczne w postaci podrażnień. Bakuchiol posiada kilka dodatkowych atutów względem retinolu - powoduje mniej podrażnień, ma działanie przeciwutleniające (dodatkowy mechanizm działania przeciwstarzeniowego), a także silniej indukuje geny związane z zapobieganiem procesom starzenia. Dlatego, choć bakuchiol przynajmniej w najbliższej przyszłości nie wyprze tak popularnych i szeroko stosowanych retinoidów, jest z pewnością związkiem zasługującym na uwagę, z dużym potencjałem do wykorzystania w leczeniu. Dobrym pomysłem jest także łączenie preparatów retinolu z bakuchiolem – zwiększa on biodostępność retinoidów, może działać kojąco na ewentualne podrażnienia z uwagi na swoje działanie przeciwzapalne, ale również może im zapobiegać dzięki właściwościom przeciwutleniającym, które zwiększają stabilność retinolu.

Literatura

- [1] Glass G.E., Cosmeceuticals: The Principles and Practice of Skin Rejuvenation by Nonprescription Topical Therapy, *Aesthetic Surgery Journal Open Forum*, 2020, 2(4), s. 1–16.
- [2] Fisher G.J., Voorhees J.J., Molecular mechanisms of retinoid actions in skin. *FASEB Journal*, 1996,10(9), s. 1002–1013.
- [3] Kong R., Cui Y., Fisher G.J., Wang X., Chen Y., Schneider L.M., Majmudar G., A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin, *Journal of Cosmetic Dermatology*, 2016, 15(1), s. 49–57.
- [4] Kang S., Duell E.A., Fisher G.J., Datta S.C., Wang Z.Q., Reddy A.P., Tavakkol A., Yi J.Y., Griffiths C.E., Elder J.T., Voorhees J.J., Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation, *Journal of Investigative Dermatology*, 1995, 105(4), s. 549–556.
- [5] Pathak J., Acharya R., BĀKUCĪ (*Psoralea corylifolia* L.) and its classical Ayurvedic and ethnomedicinal uses: A critical review, *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmac*, 2018, 9(4), s.125–135.
- [6] Ruan B., Kong L.Y., Takaya Y., Niwa M., Studies on the chemical constituents of *Psoralea corylifolia* L, *Journal of Asian Natural Products Research*, 2007, 9(1), s. 41–44.
- [7] Yao S., Yang B., Xu Z., [Determination of bakuchiol in the fruit of *Psoralea corylifolia* L]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 1995, 20(11), s. 681–3, 704.
- [8] Gottumukkala Venkateswara R., Kandaswamy K., Manathusamy G., Triptikumar M., Isolation, and characterization of a potent antimicrobial compound from *Aervasanguinolenta* Blume, An alternative source of Bakuchiol, *Journal of Pharmacy Research*, 2012, 5(1), s. 174–176.
- [9] Ohno O., Watabe T., Nakamura K., Kawagoshi M., Uotsu N., Chiba T., Yamada M., Yamaguchi K., Yamada K., Miyamoto K., Uemura D., Inhibitory effects of bakuchiol, bavachin, and isobavachalcone isolated from *Piper longum* on melanin production in B16 mouse melanoma cells, *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 2010, 74(7), s. 1504–1506.

Bakuchiol: następca retinolu

- [10] Choi S.Y., Lee S., Choi W.H., Lee Y., Jo Y.O., Ha T.Y., Isolation and anti-inflammatory activity of Bakuchiol from *Ulmus davidiana* var. *japonica*, *Journal of Medicinal Food*, 2010, 13(4), s. 1019–1023.
- [11] Krenisky J.M., Luo J., Reed M.J., Carney J.R., Isolation and antihyperglycemic activity of bakuchiol from *Otholobium pubescens* (Fabaceae), a Peruvian medicinal plant used for the treatment of diabetes, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 1999, 22(10), s. 1137–1140.
- [12] Lystvan K., Belokurova V., Sheludko Y., Ingham J., Prykhodko V., Kishchenko O., Paton E., Kuchuk N., Production of bakuchiol by in vitro systems of *Psoralea drupacea* Bge, *Plant Cell, Tissue and Organ Culture (PCTOC)*, 2009, 101, s. 99–103.
- [13] Backhouse C.N., Delporte C.L., Negrete R.E., Erazo S., Zuñiga A., Pinto A., Cassels B.K., Active constituents isolated from *Psoralea glandulosa* L. with antiinflammatory and antipyretic activities, *Journal of Ethnopharmacology*, 2001, 78(1), s. 27–31.
- [14] Hsu P.J., Miller J.S., Berger J., Bakuchiol, an antibacterial component of *Psoralidium tenuiflorum*, *Natural Product Research*, 2009, 23, s. 781–788.
- [15] Mehta G., Ramdas Nayak U., Dev S., Bakuchiol, a novel monoterpenoid, *Tetrahedron Letters*, 1966, 7(38), s. 4561–4567.
- [16] Prakasa Rao A.S.C., Bhalla V.K., Nayak U.R., Dev S., Meroterpenoids—II: *Psoralea corylifolia* Linn. – 2. Absolute configuration of (+)-bakuchiol, *Tetrahedron*, 1973, 29(8), s. 1127–1130.
- [17] Banerji A., Chintalwar G.J., Biosynthesis of bakuchiol from cinnamic and p-coumaric acids, *Phytochemistry*, 1984, 23(8), s. 1605–1606,
- [18] Dhaliwal S., Rybak I., Ellis S.R., Notay M., Trivedi M., Burney W., Vaughn A.R., Nguyen M., Reiter P., Bosanac S., Yan, H., Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing, *British Journal of Dermatology*, 2019, 180(2), s. 289–296.
- [19] Gunt H., Draelos Z.D., Levy S.B., Topical effects of a natural retinol alternative: A clinical assessment of bakuchiol on sensitive skin, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 83(6), s. AB171.
- [20] Adhau A., Pardeshi M., Bakuchiol: A Retinol like Structure in the Field of Cosmetics, *International Journal of Advance Study and Research Work*, 2020, 3(7), s. 14–18.
- [21] Poláková K., Fauger A., Sayag M., Jourdan E., A dermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: result from a controlled randomized trial, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2015, 10(8), s. 187–191.
- [22] Chaudhuri R., Bakuchiol: A Retinol-Like Functional Compound, Modulating Multiple Retinol and Non-Retinol Targets., *Cosmeceuticals and Active Cosmetics*, Third edition, Boonton USA, 2015, s. 1–18.
- [23] Narda M., Brown A., Granger C., A 3-in-1-night facial serum containing melatonin, bakuchiol, and vitamin C restores the homeostatic properties of photoaged skin by activating hypoxia-inducible factor 1 signaling, *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2020, 83, s. AB10.
- [24] Adhikari S., Joshi R., Patro B.S., Ghanty T.K., Chintalwar G.J., Sharma A., Chattopadhyay S., Mukherjee T., Antioxidant activity of bakuchiol: experimental evidence and theoretical treatments on the possible involvement of the terpenoid chain, *Chemical Research in Toxicology*, 2003, 16(9), s. 1062–1069.
- [25] Haraguchi H., Inoue J., Tamura Y., Mizutani K., Inhibition of Mitochondrial Lipid Peroxidation by Bakuchiol, a Meroterpene from *Psoralea corylifolia*, *Planta Medica*, 2000, 66(6), s. 569–571.

- [26] Narda M., Brown A., Muscatelli-Groux B., Grimaud J.A., Granger C., Epidermal and Dermal Hallmarks of Photoaging are Prevented by Treatment with Night Serum Containing Melatonin, Bakuchiol, and Ascorbyl Tetraisopalmitate: In Vitro and Ex Vivo Studies. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020, 10(1), s. 191–202.
- [27] Poláková K., Fauger A., Sayag M., Jourdan E., Adermocosmetic containing bakuchiol, Ginkgo biloba extract and mannitol improves the efficacy of adapalene in patients with acne vulgaris: Result from a controlled randomized trial, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2015, 8, s. 187–191.
- [28] Trompezinski S., Weber S., Cadars B., Larue F., Ardiet N., Chavagnac-Bonneville M., Sayag M., Jourdan E., Assessment of a new biological complex efficacy on dysseborrhea, inflammation, and Propionibacterium acnes proliferation, *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2016, 9, s. 233–239.
- [29] Chaudhuri R., Marchio F., Bakuchiol in the management of acne-affected Skin, *Cosmetics & Toiletries*, 2011, 126, s. 502–510.
- [31] Bacqueville D., Maret, A., Noizet M., Duprat L., Coutanceau C., Georgescu V., Bessou-Touya, S., Duplan, H., Efficacy of a Dermocosmetic Serum Combining Bakuchiol and Vanilla Tahitensis Extract to Prevent Skin Photoaging in vitro and to Improve Clinical Outcomes for Naturally Aged Skin. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 2020, 13, s. 359–370.

Do cytowania:

Grzelecki M., Tyburc N., Paradowska K., Bakuchiol: następca retinolu, *Herbalism*, 2021 1(7), s. 130–142.