

AgascalTM



CareActives

Pieles Sensibles



La conexión mente-piel

Vivimos en una sociedad muy exigente que nos mantiene en continuo movimiento, donde la multitarea es algo esencial. El trabajo, el hogar, los niños, el deporte, el ocio, una gran cantidad de actividades que intentamos compaginar en nuestro día a día causándonos cansancio físico y psicológico. Nuestro cerebro se satura y puede llegar a provocar estrés, una situación que afecta a nuestra mente y al resto de órganos que forman nuestro cuerpo, entre ellos la piel. Piel y mente están conectados y, al igual que a través de la piel nos puede llegar dolor o placer, la mente puede transmitir a la piel situaciones de estrés que la deterioren.



La piel separa nuestro cuerpo del exterior funcionando como una barrera de protección contra agentes externos, pero también es un órgano vivo interconectado con el resto que puede ser alterado debido también a factores internos de nuestro cuerpo como el bienestar psíquico (Slominski 2007).

El estrés se puede convertir en síntoma crónico afectando a nuestro organismo y por lo tanto a nuestra piel. Como un espejo, a través de síntomas de la piel podemos darnos cuenta de desequilibrios internos con posible relación psicológica (Chen 2014).

En Provital Group hemos creado un producto que trata la hipersensibilidad en la piel actuando en los mecanismos bioquímicos que producen la inflamación y la aparición de rojeces debido especialmente a trastornos producidos por nuestra mente, como el estrés.

AgascalTM neutraliza los efectos negativos en la piel causados por el estrés psicológico como inflamación y enrojecimiento.



La inflamación neurogénica

La inflamación neurogénica es aquella producida por neuronas que liberan de forma local sustancias mediadoras de la inflamación como Substance P, Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP), neurokinin A (NKA), y endothelin-3 (ET-3) (Chen 2014) (Geppetti 2008). Substance P es responsable de iniciar la inflamación a través de la translocación y activación del NF-κB.

Este proceso parece jugar un papel importante en la patogénesis de numerosas enfermedades, incluyendo la psoriasis, (Schön 2005) eczema, la rosácea, distonía y la sensibilidad química múltiple (Bascom 1997).

Durante el estrés psicológico, el sistema neuroendocrino y los nervios sensoriales periféricos se activan liberando mediadores que a su vez activan a los mastocitos, células inflamatorias asociadas con los nervios sensoriales dispuestos en la piel (Slominski 2000). A su vez, los mastocitos liberan mediadores que pueden excitar y estimular a las fibras nerviosas C alimentando el estrés psicológico y por lo tanto potenciando la inflamación neurogénica entrando en un bucle que si es de larga duración puede afectar negativamente a la piel.

AgascalTM consigue una piel resiliente frente al estrés psicológico, protegiéndola de los deterioros que éste produce.

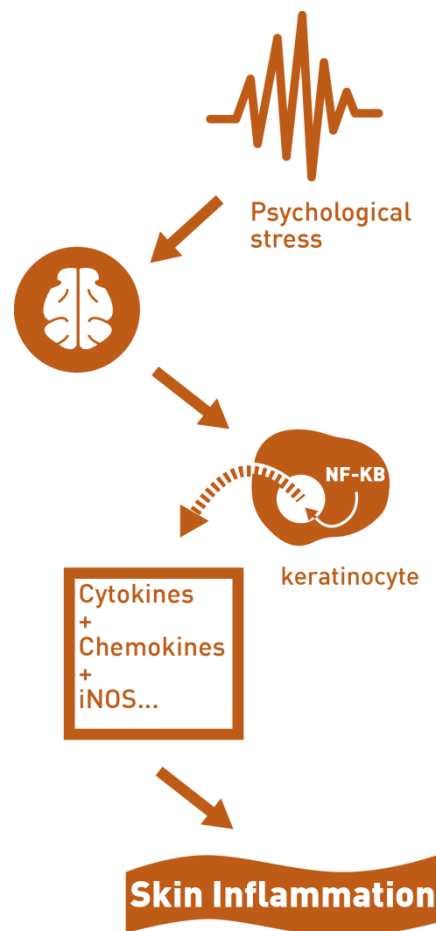


Mecanismo del estrés psicológico en la piel

La reacción pro-inflamatoria que desencadena el estrés psicológico es gestionada por el factor nuclear kappa B (NF- κ B). Se trata de un factor de transcripción de ADN que se encuentra en el citoplasma de casi todas las células y es capaz de regular la expresión de más de 150 genes, incluyendo los genes involucrados en la inmunidad y la inflamación, en procesos de anti-apoptosis, proliferación celular y también aquellos encargados de auto-limitar su propia actividad (Blas 2004; Aberg 2007; Moynagh 2005).

En células que se encuentran en condiciones normales, el NF- κ B se encuentra retenido en el citoplasma por la proteína I κ B. Esta proteína no le permite llegar al interior del núcleo impidiendo su acción de transcribir parte del ADN.

Cuando aparece el estrés, la proteína I κ B se degrada, liberando al NF- κ B y permitiéndole entrar en el núcleo para transcribir los genes del ADN que desencadenan la inflamación. (Blas 2004; Calixto 2003; Moynagh 2005; Aktan 2003). Esta reacción no es negativa, a no ser que se prolongue durante mucho tiempo generando una inflamación crónica que repercute en la piel y la deteriora.





Agascal[™], gracias a su contenido de acacetina y tilianina, es capaz de contrarrestar los efectos del estrés psicológico en la piel, reduciendo la degradación de la proteína IκB que retiene al NF-κB en el citoplasma y así frenando su desplazamiento al núcleo (Ha 2012). Al disminuir la cantidad de NF-κB que se desplaza al núcleo se reducirá la transcripción del ADN para la aparición de citoquinas, quemoquinas y otras sustancias relacionadas con la inflamación, que dañan la piel al expresarse de forma continuada en el tiempo.

Botánica y química

Agascal[™] es un activo natural derivado de la planta *Agastache mexicana* perteneciente a la familia Lamiaceae, originaria del sur de Norteamérica, Méjico. Puede alcanzar una altura de 1.5 metros. Sus tallos son cuadrados y sus hojas tienen forma de lanza, con bordes dentados. Sus flores están dispuestas en racimos, con forma tubular, de color rojo o rojopurpura y sus frutos son de color café. Está presente en climas cálidos, semicálidos y templados entre el nivel del mar y los 780 metros de altura. Está asociada a bosques tropicales y bosques espinosos.



Agastache mexicana es rica en acacetina y tilianina, flavonoides de marcada actividad anti-inflamatoria.

Usos tradicionales

Agastache mexicana es una planta medicinal muy usada en Méjico de forma tradicional para tratar enfermedades o síntomas relacionados con los nervios, como “el susto y el espanto”. Tradicionalmente esta planta se ha relacionado con el tratamiento del estrés psicológico que produce al individuo una situación de espanto, es por ello que Provitall se interesó en ella para desarrollar un activo de uso en cosméticos de cuidado de la piel, teniendo en cuenta las evidencias científicas que relacionan componentes flavonoides de esta planta con los mecanismos bioquímicos del estrés psicológico y su sintomatización en la piel.



Agascal[™] no evita el estrés psicológico de la persona pero sí bloquea sus efectos en la piel.



AgascalTM: valor social y medioambiental

El respeto por el medio ambiente es uno de los valores fundamentales de Pro Vital Group, ello incluye el valor social en el desarrollo de sus productos. Mediante un acuerdo con la Universidad de Querétaro (México) para el cultivo de la planta *Agastache mexicana*, de donde se obtiene el activo AgascalTM, se ha creado en la zona de la Carbonera un huerto ecológico que implica a familias de los alrededores. Actualmente son varias las mujeres de la zona que trabajan en el proyecto de construcción del centro de cultivo ecológico y en llevar a cabo la siembra y cultivo del *Agastache mexicana*.



AgascalTM es un activo sostenible, respetuoso con el medio ambiente y la biodiversidad, genera puestos de trabajo en el entorno geográfico del cultivo participando en un proyecto social universitario y en un contexto de comercio justo.

Eficacia de AgascalTM

Para comprobar la eficacia del AgascalTM en el tratamiento de inflamación y rojeces en la piel, se hicieron análisis *in vitro* e *in vivo* del activo.

Eficacia *in vitro*

Se llevaron a cabo 3 experimentos sobre queratinocitos para demostrar que AgascalTM es capaz de combatir los efectos del estrés psicológico en la piel y para conocer su mecanismo de acción a nivel molecular:

1. Se evaluó la capacidad del activo para **inhibir la translocación de NF-κB al núcleo**. El objetivo de esta prueba es comprobar que AgascalTM está funcionando por el mecanismo que le atribuimos.
2. Se estudió la modulación de la **expresión de genes dependientes de NF-κB**. Para verificar si la inhibición del factor de transcripción causada por el activo (y demostrada en el experimento anterior), conlleva una disminución en su actividad nuclear.



3. Se cuantificó la **inhibición a nivel de proteína**. Con esto se pretendió demostrar que la actividad se lleva a cabo tanto a nivel de mRNA como de proteína y por tanto tiene la actividad biológica final que pensamos.

1. Evaluación del efecto sobre la translocación de NF-κB al núcleo

Para estudiar la translocación del NF-κB al núcleo se eligió un modelo celular de queratinocitos normales epidérmicos humanos (NHEK) y se estimularon con TNF-α. Al estimularlos, el NF-κB se trasladará al núcleo de la célula para transcodificar en el ADN los compuestos que desencadena la inflamación. Para medir la cantidad de NF-κB en las células y así saber en que medida se ha inhibido a través de nuestro activo Agascal™ su movimiento al núcleo de la célula, se marcaron primero con un anticuerpo anti-NFκB que se une al NFκB y posteriormente se incluyó un segundo anticuerpo que se une al primero y emite una fluorescencia que se puede medir. Midiendo la fluorescencia podemos conocer la cantidad de NF-κB en la célula y la cantidad que se ha desplazado del citoplasma al núcleo.

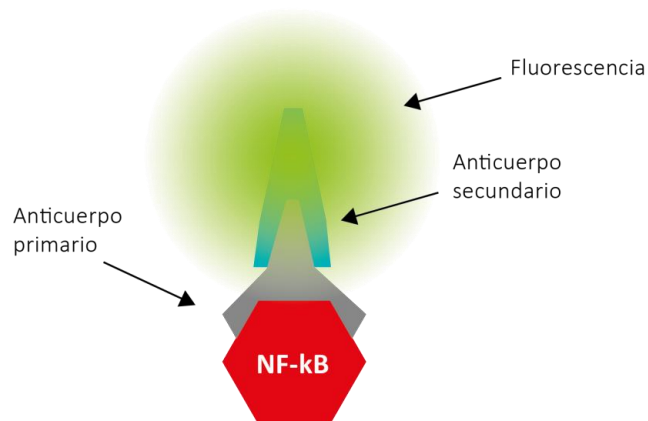
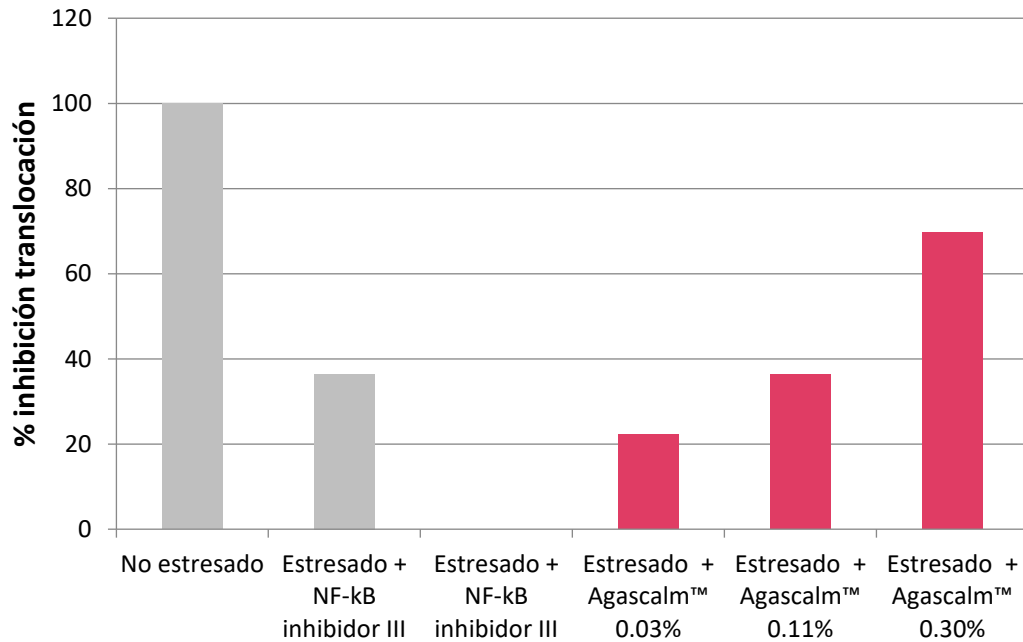


Figura 1. Cuantificación del NF-κB mediante fluorescencia.

Agascal™, testado al 0.03, 0.11 y 0.30%, consigue una clara inhibición de la translocación del 22, 36 y 70% respectivamente. A una concentración de 0.11%, se consigue la misma inhibición que con la sustancia de referencia.



Efecto de la translocación del NF-kB



Gráfica 1. Efecto inhibitor de la translocación.

A continuación, se muestran una serie de fotografías del estudio de translocación en queratinocitos humanos. En el cultivo no estresado se observa cómo el NF-kB, en verde, se reparte por el citoplasma de las células, dejando el núcleo vacío (viéndose negro). Por el contrario, en el cultivo estresado se observa cómo el verde predomina en el interior del núcleo, mientras que el citoplasma tiene menos intensidad. Al aplicar AgascalTM, se vuelve a apreciar prácticamente todo el núcleo en negro, por lo tanto demuestra que AgascalTM evita que el NF-kB viaje al núcleo y transcodifique los compuestos que desencadenan la inflamación.

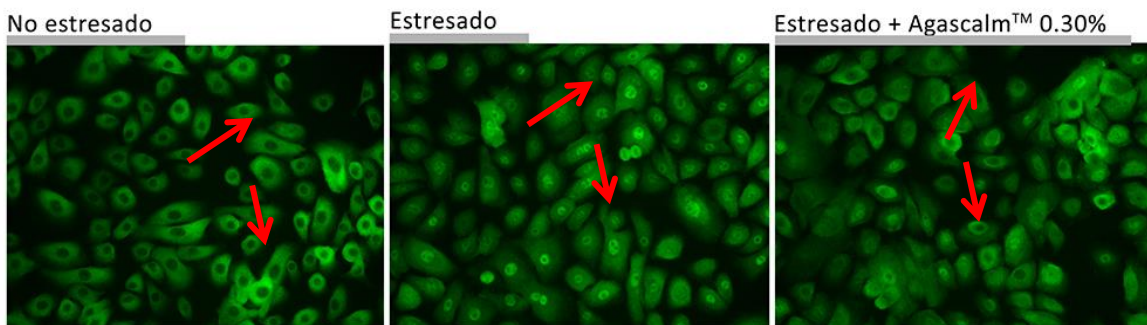


Figura 2. Visualización por fluorescencia de la ubicación del NF-kB.



2. Evaluación de los efectos transcripcionales del AgascalTM

Para estudiar la modulación de la expresión génica de AgascalTM se utilizó un modelo de queratinocitos normales epidérmicos humanos estimulados con Poly(I:C), sustancia sintética capaz de desencadenar una respuesta inmune y estimular la liberación de citoquinas, y que comparte algunos pasos de la cascada de eventos desencadenada por el estrés psicológico, como la activación de NF- κ B.

Se escogieron 15 genes relacionados con la inflamación y activados por NF- κ B para comprobar si el AgascalTM influye en su expresión: IFNB1, TSLP, IL6, TNF, CCL20, CCL3, CCL5, CCL27, IL8, CSF2, IL23A, IL1A, IL1B, IL1RN y TLR3.

Para realizar la cuantificación de la expresión de los genes escogidos, las células (queratinocitos) son pre-incubadas durante 24 horas en presencia o no de AgascalTM, del compuesto de referencia (Bafilomicina) o el solvente (DMSO). Entonces, se añade poly(I:C) o no, para estresar o no las células, durante 4 y 24 horas.

Tras analizar los resultados a las 4 horas, AgascalTM (al 0.30%) consigue disminuir intensamente la expresión de 7 de los genes seleccionados a estudiar, que tienen relación con la inflamación. 24 horas después, se observa una disminución de todos los marcadores analizados. AgascalTM prácticamente consigue revertir las condiciones celulares al estado de no estresado.

3. Evaluación de los efectos sobre la liberación de citoquinas

Cuantificando la cantidad de citoquinas liberadas por las células son directamente proporcionales al grado de inflamación.

Se ha medido la liberación de 4 citoquinas: IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α que se cuantifican con frecuencia en estudios relacionados con el estrés psicológico (Hansel 2010; Hawkey).

Para realizar el análisis, las células se pre-incuban durante 24 horas en un medio que contiene o no AgascalTM. Posteriormente se añade Poly(I:C) para estresar las células, o no se le añade para tener la referencia de no estímulo.



CITOQUINA	% INHIBICIÓN		
	0.11 % <i>Agascal^m</i> TM	0.23 % <i>Agascal^m</i> TM	0.30 % <i>Agascal^m</i> TM
IL-1 β	79	94	104
IL-6	71	93	99
IL-8	56	86	96
TNF- α	71	98	100

Tabla 1. Inhibición de citoquinas.

En las tres diferentes concentraciones de *Agascal^m*TM se comprobó su acción como fuerte inhibidor de citoquinas en queratinocitos. A concentraciones altas, *Agascal^m*TM consigue una inhibición de síntesis de citoquinas entre el 96 y 104%, es decir, *Agascal^m*TM consigue bloquear totalmente los efectos del estrés en las células.

Eficacia in vivo

Son varias las consecuencias negativas en la piel que produce el estrés psicológico. Las más importantes son:

1. Función barrera de la piel alterada: Cuando las sustancias liberadas por el estrés, como las citoquinas inflamatorias y los glucocorticoides permanecen activas durante largos períodos de tiempo, se produce un aumento en la proliferación de queratinocitos. La diferenciación epidérmica se ve perjudicada y hay un descenso en la densidad y tamaño de los corneodesmosomas. La barrera de la piel se altera (Garg 2001; Altemus 2001), se incrementa la pérdida transepidérmica de agua y por tanto, aparece sequedad, piel áspera y más rugosa o incluso picor (Altemus 2001;. Choi 2005; Garg 2001)
2. Vasodilatación de los capilares cutáneos: NF- κ B es capaz de liberar iNOS, que produce NO, un conocido y potente agente vasodilatador. La vasodilatación continuada hace que surjan rojeces, extravasación y que los capilares no sean capaces de contraerse como deberían (Vila 2004; Elewa 2013), pudiendo incluso inducir a rosácea. Por otra parte, muchas enfermedades o desórdenes cutáneos relacionados con inflamación empeoran y/o se producen brotes por el estrés psicológico, como la dermatitis, la psoriasis o la rosácea. (Slominski; Altemus 2001).
3. Rojeces, consecuencia del incremento de una vasodilatación negativa de los capilares cutáneos (Calixto 2003).
4. Se piensa que IL-8 es capaz de disminuir la reorganización de colágeno de los fibroblastos a nivel dérmico, lo que producirá también una menor radiancia de la piel (Han et al 2001). Aunque la radiancia y en



general las propiedades ópticas de la piel se asocian muchas veces con la presencia de cromóforos como la melanina y la hemoglobina, se ha visto que el papel de las fibras de colágeno es también muy importante. Existe una relación entre la dispersión de la luz al entrar en contacto con la piel y el grosor y la alineación de las fibras de colágeno.

Para llevar a cabo el estudio se escogió un grupo de 45 voluntarias de sexo femenino, 30 que presentaban estrés psicológico y 15 con tendencia a rosácea, con edades entre 19 y 62 años. Las voluntarias se aplicaron 2 veces al día, durante 28 días, una crema con AgascalTM al 2% en la mitad de la cara, y en la otra mitad el placebo. Las medidas se realizaron en el día 0, antes de la primera aplicación, en el día 7 y en el 28.

Antes de incluir a los voluntarios con estrés se les realizó un cuestionario psicológico y una cuantificación de cortisol de la saliva, seleccionando sujetos con tasas mayores de 27 nmol/L.

1. Evaluación de la tonicidad microvascular

El sistema microvascular se midió de forma directa, a través de un láser monocromático de baja energía que penetra en el tejido e ilumina los vasos sanguíneos y las células sanguíneas en circulación; y de forma indirecta, mediante termografía. Con el láser se midió la flujometría doppler (LDF) y la concentración de células rojas en movimiento (CMBC), que se expresan en unidades arbitrarias (UA). Cuanto más disminuyan estos factores más disminuirá la dilatación microvascular.

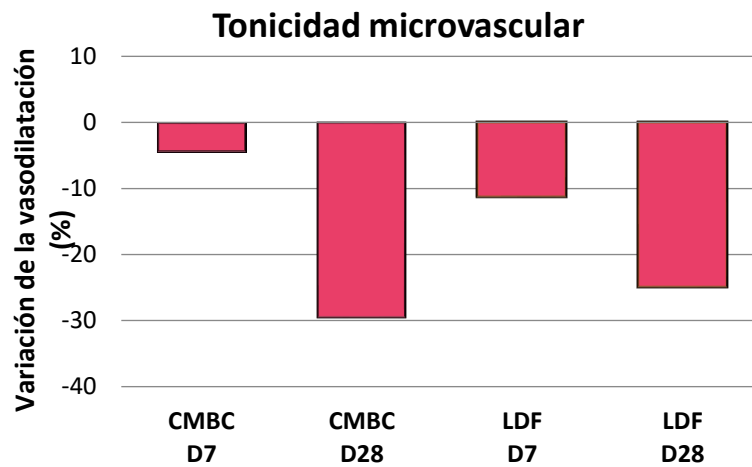
A través de la termografía, medida con radiación infrarroja, visualizamos las zonas con más calor que serán aquellas vasodilatadas e inflamadas y, por lo tanto, se verán más rojas.

1.1 Medidas directas (láser)

Tras 28 días de tratamiento con AgascalTM se consigue una clara disminución de los dos parámetros medidos respecto a la vasodilatación:

- Reducción en CMBC del **30%**
- Reducción en LDF del **25%**

Al final del tratamiento (D28) el activo muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto a la situación basal, mientras que el placebo no. Además, a D28 los resultados de AgascalTM también son estadísticamente mejores que los del placebo.



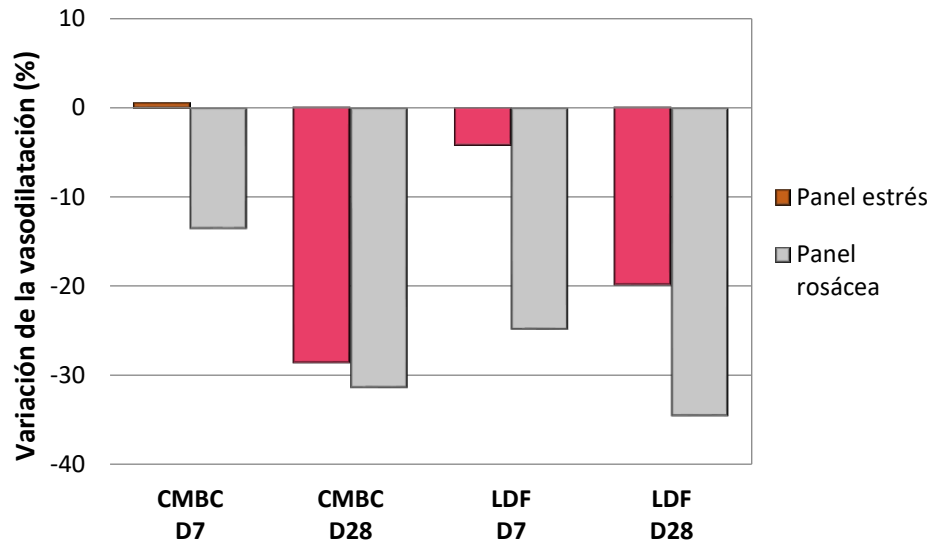
Gráfica 2. Medición tonicidad del panel conjunto.

Si consideramos los paneles por separado, es decir, los resultados obtenidos a través de los voluntarios que presentaban estrés psicológico, por un lado, y por el otro lado los obtenidos por los voluntarios con rosácea:

Panel estresado	Panel con tendencia a rosácea
Reducción en CMBC → 29%	Reducción en CMBC → 31%
Reducción en LDF → 20%	Reducción en LDF → 35%



Tonicidad microvascular (estrés y rosacea separados)



Gráfica 3. Medición de la tonicidad de los dos paneles por separado.

AgascalTM muestra efectos muy positivos en los voluntarios que presentaban rosácea.

AgascalTM reduce la vasodilatación continuada entre un 25 y un 30%, y permite a los capilares, vénulas y arteriolas recobrar su capacidad de contracción y mejorar su resistencia e integridad, disminuyendo la coloración rojiza de la piel.

1.2 Medidas indirectas (termografía)

Cuando la microvasculatura se dilata aumenta el paso de sangre subiendo la temperatura de la zona de la piel. La diferencia térmica, medible a través de una cámara térmica, nos puede mostrar la temperatura de las diferentes zonas de la piel a analizar, en este caso la cara, y medir el efecto beneficioso de AgascalTM.

AgascalTM redujo 0.4 grados la temperatura de la piel de personas estresadas y/o con piel con tendencia a rosácea. En las siguientes imágenes, tomadas el día 28, se puede comprobar el cambio de color entre el lado



de la cara tratado con AgascalTM y el tratado con Placebo. Cuanto más morado y menos amarillo, menor será la temperatura de la piel y menos estresada estará.

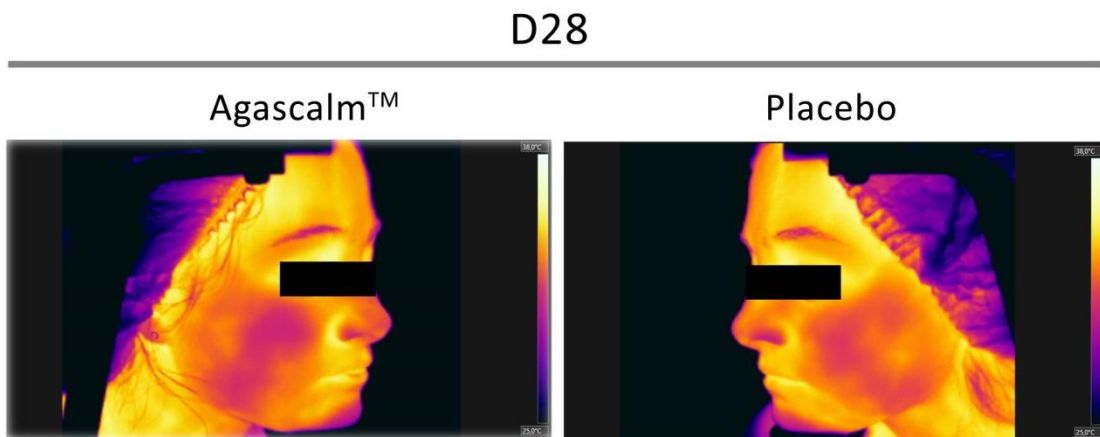


Figura 3.

Reducción de la temperatura cutánea en panel estresado.

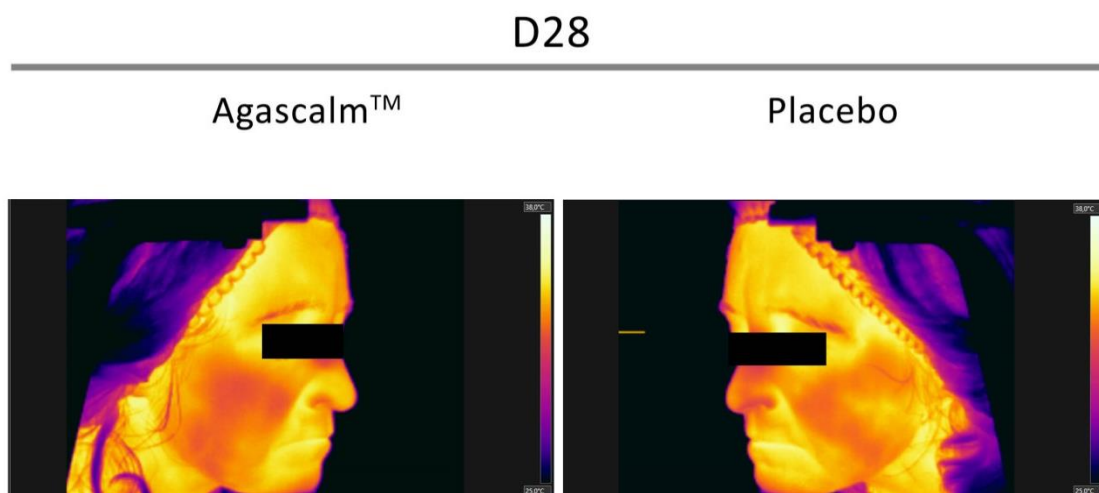


Figura 4. Reducción de la temperatura cutánea en panel con rosácea.

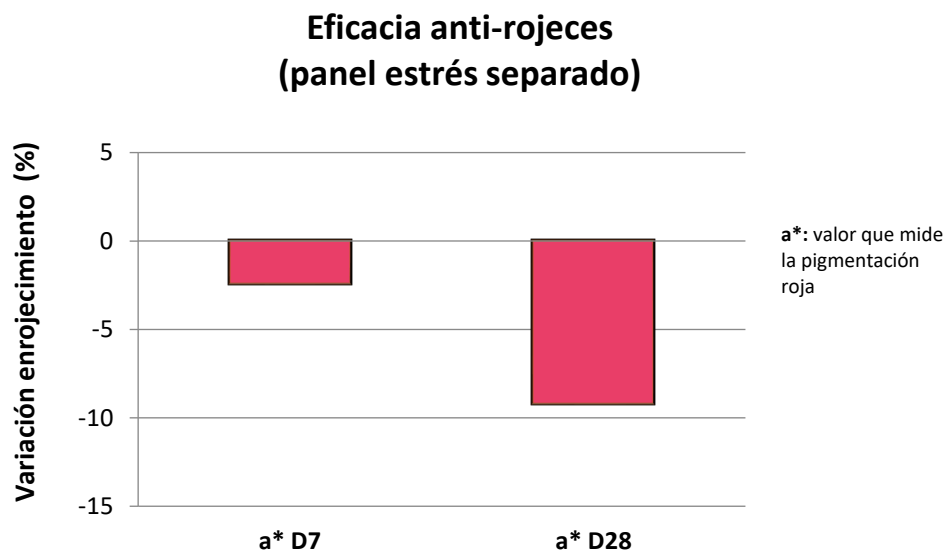


2. Evaluación del enrojecimiento facial

Cuando se produce una dilatación microvascular el paso de sangre aumenta, enrojeciendo la piel. Para medir el enrojecimiento se utilizan dos técnicas, la cromatometría y el análisis de imagen VISIA, esta última capaz de cuantificar los puntos y rojeces, una técnica más apta para medir pieles con rosácea ya que esta puede mostrarse en forma de puntos dispersos y no como una única mancha roja.

2.1 Cromatometría

A través de un Chromameter que mide la luz reflejada en la piel, se comprobó que Agascal™ consiguió disminuir el enrojecimiento un 9%.

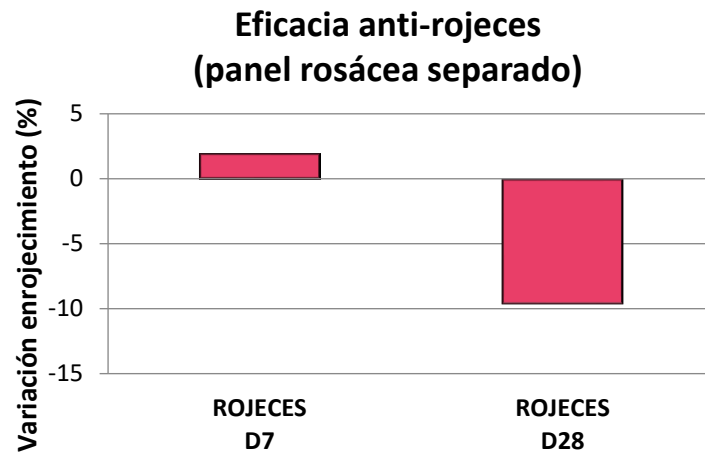


Gráfica 4. Evaluación de la rojez en panel estresado.

2.2 Análisis de imagen

Las imágenes se toman con el aparato VISIA-CA usando un flash de luz polarizada cruzada. El equipo visualiza fácilmente la rosácea, arañas vasculares y rojeces en general.

Como resultado, Agascal™ consiguió disminuir un 10% las rojeces.



Gráfica 5. Evaluación de la rojez en panel rosácea.

En las siguientes imágenes se puede observar claramente la capacidad de AgascalTM de reducir el enrojecimiento.

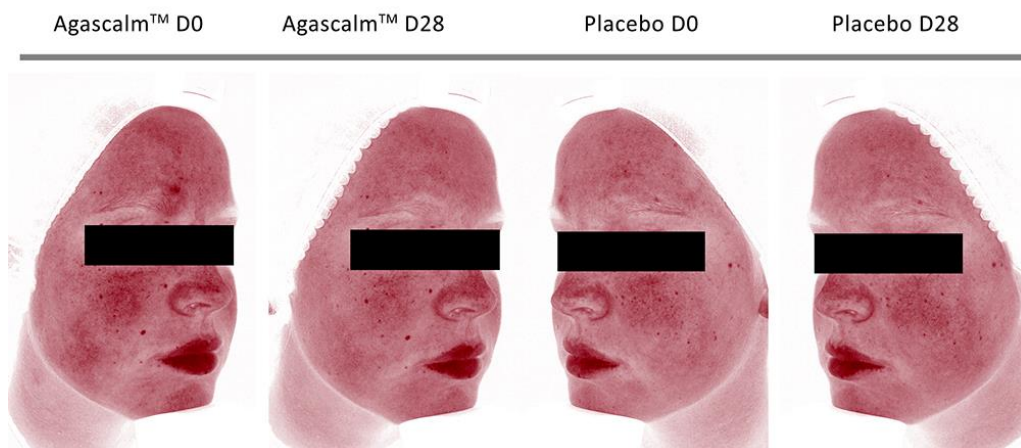


Figura 5. Reducción del enrojecimiento en piel con tendencia a rosácea.



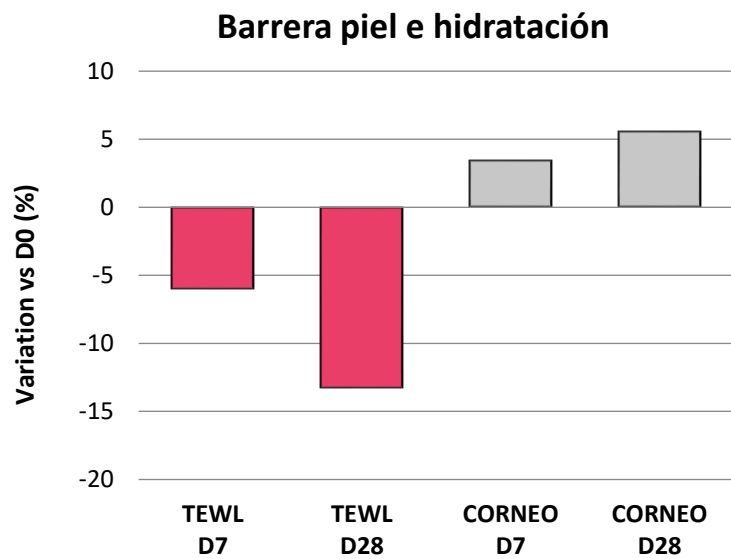
Figura 6. Piel con tendencia a rosácea. Disminuyen las rojeces e incrementa la luminosidad.

3. Evaluación de la función barrera de la piel

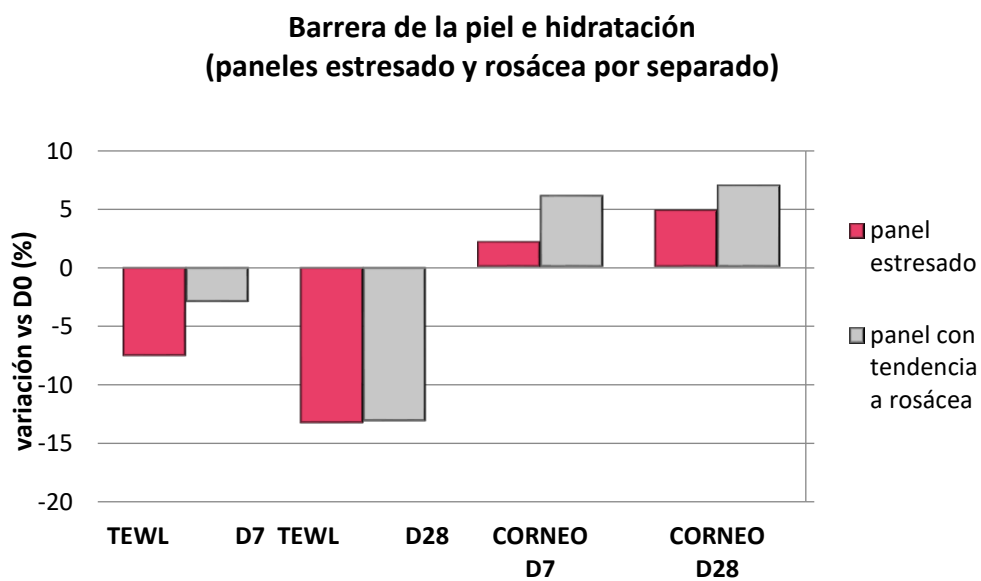
Para cuantificar el efecto de Agascal™ sobre esas la función barrera y la hidratación se utilizaron dos técnicas:

- Tewametría (TEWL) para evaluar la función barrera al medir la pérdida transepidérmica de agua.
- Corneometría (CORNEO) para evaluar la cantidad de agua en las capas más externas de la piel.

Después de 28 días de aplicación de Agascal™ se consigue medir una reducción del 13% de pérdida de agua en la piel, a través de la técnica TEWL, y un aumento de la hidratación del 6%, con la técnica CORNEO.



Gráfica 6. Medición de valores relacionados con la hidratación.



Gráfica 7. Medición de valores relacionados con la hidratación en los dos paneles por separado.

AgascalTM evita el deterioro de la función barrera y mantiene el nivel de hidratación cutánea.



4. Mejora de la radiancia y complejión general de la piel.

Este estudio se llevó a cabo a través de la observación de las fotografías tomadas a los voluntarios en el día 0 y 28 de la aplicación de AgascalTM.



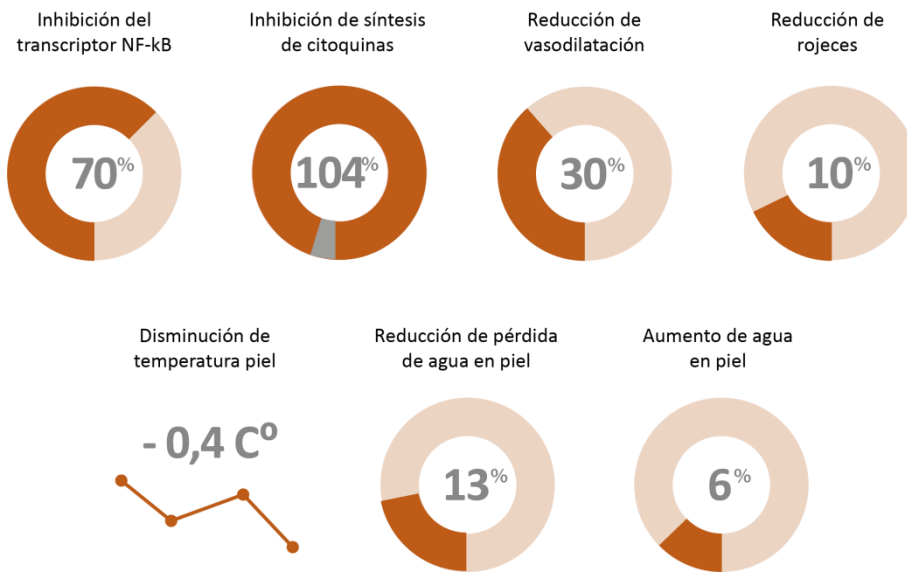
Figura 7. Panel estresado. Menos rojeces y más luminosidad.

En las imágenes se puede comprobar que a los 28 días de aplicación de AgascalTM aumenta la radiancia propia de la piel, además de mejorar y unificar su complejión.

Conclusión

AgascalTM es un activo de gran actividad antiinflamatoria que interfiere en los mecanismos bioquímicos que relacionan el estrés psicológico con el deterioro de la piel:

- disminuye las rojeces
- hidrata
- devuelve la luminosidad y un tono más uniforme a la piel.



Aplicaciones cosméticas

AgascalM™ se puede aplicar en cualquier producto cosmético que sirva para reparar y proteger la piel, de cualquier parte del cuerpo, de las consecuencias negativas causadas por el estrés psicológico. Sería muy recomendable para productos de la línea cosmética “pieles sensibles” utilizados para la mejora de pieles con tendencia a dermatitis atópica, psoriasis y rosácea.

Dosificación recomendada

La dosis recomendada de AgascalM™ es de entre un 1 y un 3%.

Bibliografía

Aberg KM, Radek KA, Choi EH, Kim DK, Demerjian M, Hupe, M, Kerbleski J, Gallo RL, Ganz T, Mauro T, Feingold KR, Elias PM (2007). Psychological stress downregulates epidermal antimicrobial peptide expression and increases severity of cutaneous infections in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 117(11) 3339–3349.

Aktan F (2004). iNOS-mediated nitric oxide production and its regulation. *Life Sciences* 75 (2004) 639–653.

Altemus M, Rao B, Dhabhar FS, Ding W, and Granstein RD (2001). Stress-Induced Changes in Skin Barrier Function in Healthy Women. *The Journal of Investigative Dermatology* 117(2), 309-317



- Bascom, R; Meggs, WJ; Frampton, M; Hudnell, K; Killburn, K; Kobal, G; Medinsky, M; Rea, W (1997). "Neurogenic inflammation: with additional discussion of central and perceptual integration of nonneurogenic inflammation". *Environmental health perspectives*. 105 Suppl 2: 531–7
- Blas R (2004). El factor nuclear-kb como un blanco terapéutico en artritis. *Revista Peruana de Reumatología*. 10(3): 43-48.
- Calixto JB, Otuki MF and Santos ARS (2003). Anti-Inflammatory Compounds of Plant Origin. Part I. Action on Arachidonic Acid Pathway, Nitric Oxide and Nuclear Factor kB (NF-kB). *Planta Med*. 69: 973-983.
- Chen, Y; Lyga, J (2014). "Brain-Skin Connection: Stress, Inflammation and Skin Aging". *Inflamm Allergy Drug Targets*. 13(3): 177–190.
- Choi EH, Brown BE, Crumrine D, Chang S, Man MQ, Elias PM, and Feingold KR (2005). Mechanisms by which psychologic stress alters cutaneous permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity. *J Invest Dermatol* 124, 587 –595.
- Elewa R, Makrantonaki E and Zouboulis CC (2013). Neuropeptides and skin aging. *Horm Mol Biol Clin Invest*; 16(1): 29–33.
- Garg A, Chren MM, Sands LP, Matsui MS, Marenus KD, Feingold KR, Elias PM, MD. (2001). Psychological Stress Perturbs Epidermal Permeability Barrier Homeostasis. *Arch Dermatol*. 137, 53-59.
- Geppetti P, Nassini R, Materazzi S, Benemei S (2008). "The concept of neurogenic inflammation". *BJU Int*. 101 Suppl 3: 2–6
- Han YP, Tuan TL, Wu H, Hughes M, Garner WL(2001). TNF- α stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF- κ B mediated induction of MT1-MMP. *J Cell Sci*; 114(Pt 1): 131–139.
- Hänsel A, Hong S, Cámara RJA, von Känel R (2010). Inflammation as a psychophysiological biomarker in chronic psychosocial stress. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 35, 115–121.
- Hawkey LC, Bosch JA, Engeland CG, Marucha PT and Cacioppo JT (2007) Loneliness, dysphoria, stress and immunity: A role for cytokines. Chapter 5 In *Cytokines: Stress and Immunity*, Second Edition, CRC Press.
- Moynagh PN (2005). The NF-kB pathway. *Journal of Cell Science* 118, 4389-4392.
- Saint-Martory C, Roguedas-Contios AM, Sibaud V, Degouy A, Schmitt AM and Misery L. (2008) *Sensitive skin is not limited to the face*. *British Journal of Dermatology*. 158(1):130-133.
- Schön MP and Boehncke WH (2005) Psoriasis: Neurogenic inflammation and other mechanisms *N Engl J Med* 352:1899-1912,
- Slominski A (2007). A nervous breakdown in the skin: stress and the epidermal barrier. *The Journal of Clinical Investigation* 117(11) 3166-3169.
- Slominski A; Wortsman J (2000). Neuroendocrinology of the Skin. *Endocrine Reviews* 21(5): 457–487.



Slominski A, Zbyteka B, Nikolakisd G, Mannae PR, Skobowiata C, Zmijewskif M, Lig W, Janjetovica Z, Postlethwaitec A, Zouboulisd CC, Tuckey RC (2013). Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 137, 107– 123.

Vila, Salaices (2004). Cytokines and vascular reactivity in resistance arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1016-H1021.

Slominski, et. al (2013). Steroidogenesis in the skin: Implications for local immune functions. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 137, 107– 123.

Blas R (2004). El factor nuclear-kb como un blanco terapéutico en artrifis. *Revista Peruana de Reumatología*. 10(3): 43-48



Provital
Do Care

weareprovital.com