



GERO PROTETORES

Associações Eficazes no Combate ao Envelhecimento

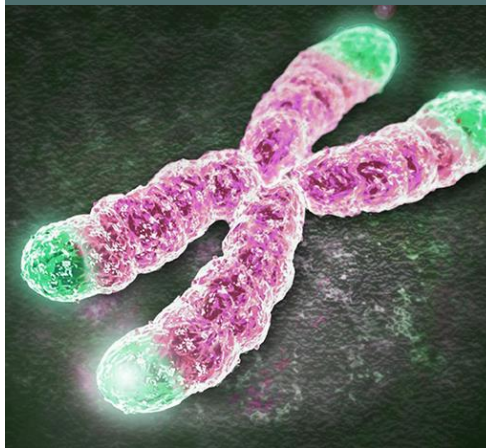
O envelhecimento é um processo biológico, universal, estocástico, dinâmico e progressivo, no qual ocorrem modificações morfológicas, funcionais, bioquímicas e psicológicas que reduzem a capacidade de adaptação do indivíduo pela metade, afetando sua integridade e permitindo o surgimento das doenças crônicas. Além do declínio funcional e cognitivo, o envelhecimento é caracterizado por alterações na expressão gênica e maior estresse oxidativo, que causa mutações e encurtamento dos telômeros. Os radicais livres danificam o DNA, sendo que o envelhecimento se caracteriza pelo aumento do acúmulo de danos genéticos e redução dos reparos genômicos.

Existem várias teorias biológicas que explicam algumas características do envelhecimento, muitas delas inter-relacionadas, mas os múltiplos mecanismos envolvidos no processo ainda não são completamente conhecidos, já que a complexidade etiológica ainda representa um desafio. Segue uma breve revisão das duas principais teorias do envelhecimento celular.





Teoria da Senescência Celular Encurtamento dos Telômeros



Leonard Hayflick, médico americano, professor de anatomia na Universidade da Califórnia e também professor de microbiologia médica na Universidade de Stanford, estudou o processo de envelhecimento por mais de trinta anos, tendo feito descobertas importantes a respeito da senescência celular e do encurtamento dos telômeros. Os telômeros são estruturas constituídas de uma sequência repetida de DNA, localizadas nas extremidades dos cromossomos, com a função de preservar a integridade dos genomas e evitar a fusão com outros cromossomos. Em 2009, Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider e Jack W. Szostak receberam o Prêmio Nobel de Medicina por sua descoberta dos mecanismos de proteção dos cromossomos por meio dos telômeros.

O tamanho dos telômeros é mantido por enzimas chamadas telomerases, que adicionam repetições de seis nucleotídeos na extremidade do cromossomo. A expressão da telomerase ocorre nas células de linhagem germinativa, nas células-tronco e nas células neoplásicas, havendo nessas

células uma regeneração dos telômeros e prevenção da senescência replicativa. No entanto, a maioria das células humanas somáticas normais apresenta pouca ou nenhuma atividade de telomerase.

Segundo Hayflick as células tem um momento certo para morrer, sendo o tempo de vida delas de acordo com o tamanho dos telômeros. Quando os telômeros chegam a um comprimento mínimo, específico para cada célula, ocorre a sinalização que determina a senescência e morte celular. Esse limite de encurtamento dos telômeros ficou conhecido como limite de Hayflick. Ele observou que as células cultivadas se dividiam aproximadamente cinquenta vezes antes de morrer. À medida que as células se aproximavam deste limite, apresentavam mais sinais de velhice.

Dessa forma, em 1965, Hayflick e Moorhead propuseram a hipótese da senescência celular: um processo que altera a fisiologia, limitando a capacidade de replicação das células normais em cultura. Acredita-se que, quanto mais próximas as nossas células estiverem do limite de Hayflick, mais envelhecidos estaremos. Portanto, se pudermos retardar o encurtamento dos telômeros, nos afastando deste limite, a expectativa de vida pode ser prolongada.

Sabe-se que uma boa alimentação, nível de atividade física, saúde mental e até as relações sociais influenciam no comprimento dos telômeros. Dito de outro modo, quem vive refém do estresse e dos maus hábitos tende a ficar com os telômeros mais curtos, algo capaz de comprometer a renovação celular e, por extensão, a qualidade e a expectativa de vida.

A **teoria dos radicais livres**, proposta em 1956 por Denham Harman, estabelece que o envelhecimento advém dos efeitos deletérios nas organelas celulares, causados pelas espécies reativas de oxigênio (EROS), como o oxigênio singlete (O_2), os radicais superóxido (O_2^-) e hidroxila (OH), que são geradas fisiologicamente nos organismos aeróbios.

Aproximadamente 90% das espécies reativas de oxigênio são produzidas por mitocôndrias em decorrência da fosforilação oxidativa que utiliza a oxidação controlada de NADH (nicotinamida-adenina-dinucleotídeo) e de FADH (flavina-adenina-dinucleotídeo) para a produção de energia potencial para fosforilar ADP em ATP.

Os elétrons derivados do NADH ou FADH podem reagir diretamente com o oxigênio ou com outros receptores de elétrons em vários

Teoria dos Radicais Livres DNA Mitocondrial





pontos da cadeia transportadora, gerando EROS, que podem ter efeitos cumulativos, causando alterações no número, na morfologia e na atividade enzimática das mitocôndrias. Em situações extremas, esses processos resultariam na perda de eficiência funcional dessas organelas e na morte celular. Há sistemas antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos que buscam preservar a integridade celular e neutralizar esses efeitos danosos. É provável, no entanto, que os erros na síntese de enzimas contribuam para aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio, levando a célula ao desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes, o que é chamado de estresse oxidativo.

A teoria dos radicais livres com base no DNA mitocondrial (mtDNA), denominada teoria mitocondrial do envelhecimento, postula que os mecanismos regulatórios da produção/eliminação de radicais livres vão se tornando ineficientes com o envelhecimento.

Diversos fatores podem contribuir para a redução do estresse oxidativo, como a hormese induzida pela prática regular de exercícios físicos, a restrição calórica, a ingestão de antioxidantes nutricionais e o aumento da produção de antioxidantes celulares. Em conjunto, estas ações promovem a expressão das sirtuínas e das proteínas do choque térmico, protegendo a integridade e funcionalidade mitocondriais, o que está associado à redução do envelhecimento e aumento da longevidade.

GEROPROTETORES

O conceito Geroproteção constitui-se na terapia de suplementação de ativos que atuam na modulação de rotas biológicas e bioquímicas específicas responsáveis por nos manter jovens e saudáveis.

MODUTIN™

Especificação Técnica: fitoterápico extrato seco das flores da *Rhus verniciflua* com padronização em Buteína.

Características Especiais

- Produto GMO-livre;
- Produto vegano;
- Produto de origem natural.

Propriedades:

- Estímulo do reparo telomérico via SIRT-1;
- Aumento da autofagia via inibição do mTOR;
- Antienvelhecimento celular via inibição no NF-kB;
- Inibidor de aromatase;
- Atividades antioxidantes e antitumorais.

Indicações:

- Prevenção de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas;
- Prevenção e tratamento de câncer hormônio-dependente;
- Geroproteção;
- Protetor celular. Atividades antioxidantes e antitumorais.

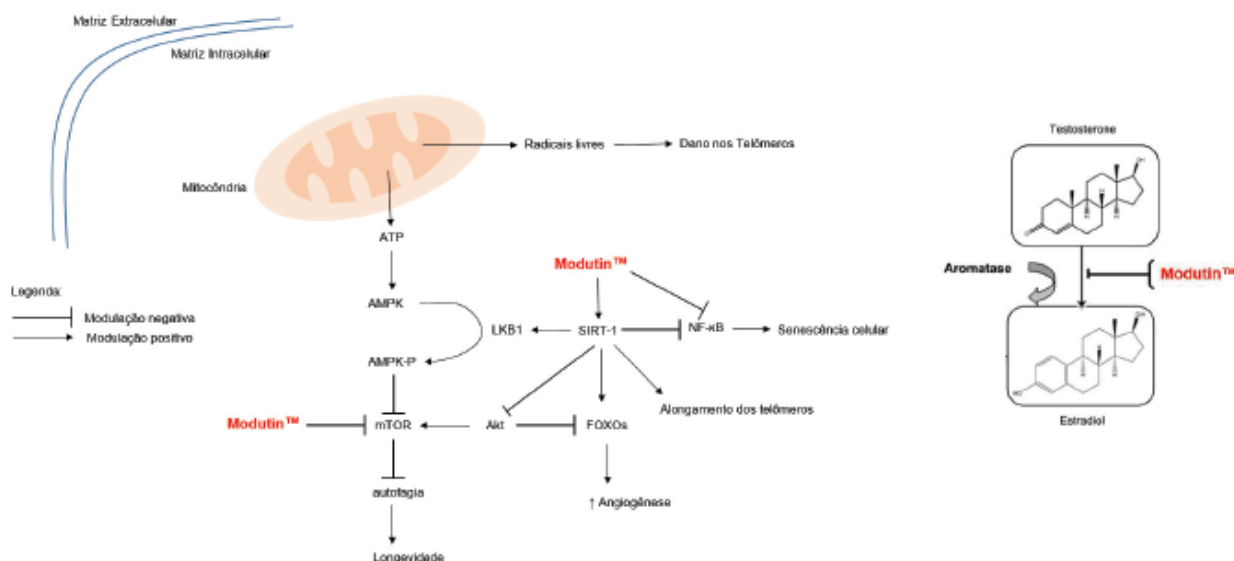
Dose Diária

450mg



Mecanismo de Ação do Modutin™:

Estímulo da SIRT-1, inibição do mTOR, NF-κB e aromatase.



Replicação dos Telômeros, Sirtuínas, Câncer e Modutin™:

As sirtuínas são proteínas relacionadas com os mecanismos de regulação epigenética, devido à sua característica inerente de desacetilação de proteínas histonas e não-histonas e sua participação na ativação de proteínas celulares relacionadas ao reparo do DNA. Constitui-se numa família de proteínas evolutivamente conservada, cujo homólogo, a proteína SIR2, foi primeiramente descrita em *Saccharomyces cerevisiae*, tendo sido caracterizada como um silenciador gênico. A SIRT1 é uma das principais Sirtuínas presentes em células de mamíferos. Assim como a maioria das sirtuínas, tem seu papel principal associado ao mecanismo de desacetilação de histonas, o que representa uma forma epigenética de regulação da transcrição de alguns genes, a exemplo do gene p53 e do regulador da via celular NF-κB2.

Dentre as inúmeras funções atribuídas, SIRT1 está relacionada com a regulação da via apoptótica, com o reparo do DNA, na fisiologia da diferenciação muscular e lipídica, com a neurogênese e a biogênese mitocondrial e com mecanismos de liberação de insulina. Em relação ao câncer, SIRT1 foi correlacionada com a inibição do crescimento de células neoplásicas associadas ao câncer de cólon, de próstata e no timo. Inúmeras outras funções são atribuídas à SIRT1, dentre elas:

- Redução do estresse oxidativo e aumento da longevidade celular;
- Controle do ritmo circadiano (reduzido com o envelhecimento);
- Redução do depósito das placas beta-amiloide (o que contribui para a plasticidade neuronal);
- Ação anti-inflamatória;
- Controle da secreção de insulina;
- Regulação da síntese de óxido nítrico (NO) nos vasos sanguíneos.



O papel potencial da SIRT1 nos telômeros ainda não é totalmente elucidado, porém a sua redução mostrou causar a depleção dos telômeros.

Modutin™ - Anti-inflamatório Natural e Inibidor de Aromatase

Um estudo in vitro avaliou a atividade anti-inflamatória e mecanismos moleculares do Modutin.

Os resultados mostraram uma redução significativa nas expressões do óxido nítrico sintase induzida (iNOS), ciclooxygenase-2 (COX-2), TNF- α e IL-1 β . Modutin também inibiu significativamente a ativação da cinase IKB β , suprimindo assim a atividade transcrricional d e NF- κ B.

Outra via importante para contornar a senescência celular é pela via mTOR, proteína cinase responsável por inibir a autofagia celular. Estudos evidenciam que Modutin suprime a atividade de mTOR, contribuindo na modulação da expressão de IL-6 e autofagia celular.

Um estudo in vitro realizado com células cancerígenas mostrou que Modutin pode ser considerado um potente inibidor de aromatase, reafirmando a importância deste ativo na longevidade celular, já que é comprovado que níveis mais elevados de testosterona aumenta atividade da telomerase.

Vias de Sinalização do Modutin™

Sistema do corpo ou condição clínica	Via de sinalização	Impacto na saúde
Osso	↑ fosforilação de AMPK α Thr-172, TSC2Ser-1387 e ULK1Ser-317 Inibe a fosforilação de mTORSer-2448 Ativa a autofagia nos condrócitos da osteoartrite via AMPK / TSC2 / ULK1 / mTOR	Manejo da osteoartrite ↓ inflamação
Câncer	↑ expressão da via FOXO3a e p27kip1 ↓ expressão de HK-2 Indução da apoptose através da inibição da Akt em células cancerígenas. inibição do crescimento do tumoral	↓ proliferação celular de LLA ↓ proliferação de células de HCC
Cardiovascular	↓ citocinas inflamatórias	↓ risco de aterosclerose
Diabetes e Obesidade	suprimiu as citocinas inflamatórias ↓ NO	↓ parâmetros do perfil lipídico Prevenção da progressão do DM-I
Fígado e pâncreas	↓ ROS inibe a translocação de NF- κ B ↓ atividades de ALT e AST ↓ expressão protéica da iNOS	melhora da histologia do fígado hepatoproteção prevenção do dano nas células β
Neuroproteção	↓ Caspase-3	↓ apoptose neuronal

Legenda: ALT – Alanina transaminase; AST – Aspartato transaminase; DM-I – Diabetes mellitus tipo I; NO – Óxido nítrico; iNOS – óxido nítrico-sintase induzida; ROS – Espécies reativas de oxigênio; LLA – Leucemia linfoblástica aguda; HCC – Carcinoma hepatocelular.



CITOPROTEC™

Especificação Técnica: nutracêutico desenvolvido a partir de fitocomplexo composto por fitoquímicos isolados do extrato da casca de *Myrica cerifera* e do fruto da *Dimorphandra mollis*.

Características Especiais

- Produto GMO-livre;
- Produto vegano;
- Produto de origem natural.

Propriedades:

- Mitohormesis - homeostase na produção mitocondrial de radicais livres, recuperando a função mitocondrial;
- Geroprotetor;
- Senolítico;
- Prevenção de danos ao DNA e mitocôndria;
- Antioxidante;
- Redução do stress oxidativo mitocondrial;
- Regulação positiva sobre ILK (cinase acoplada a integrina).

Indicações:

- Prevenção e tratamento das patologias relacionadas ao stress oxidativo e disfunção mitocondrial;
- Suplementação e tratamento para geroproteção.

Dose Diária

100mg

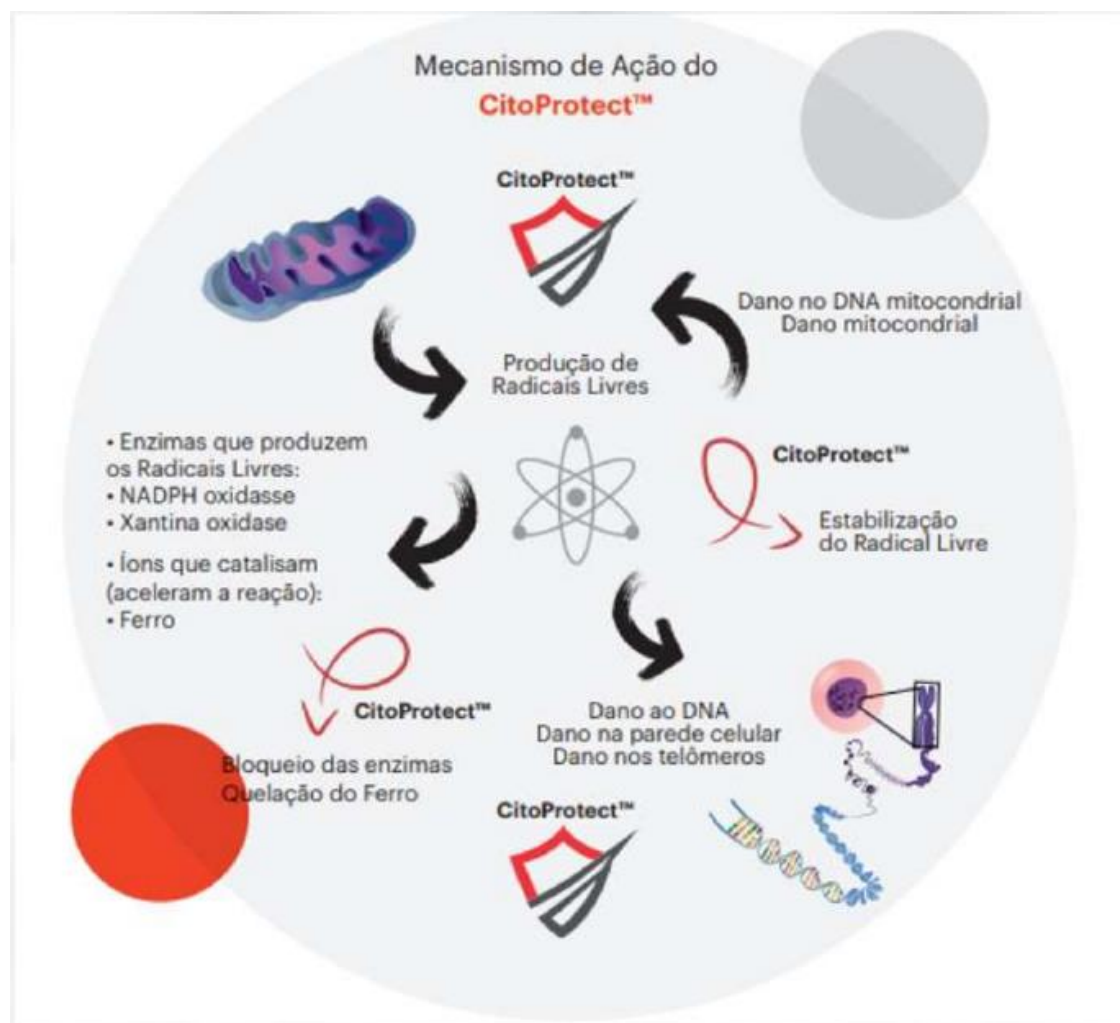
Mecanismo de Ação:

Pela teoria mitocondrial, a senescência celular ocorre por mutações acometidas no genoma mitocondrial que alteram o metabolismo, reduzindo assim a produção de ATP e predispondo a célula ao envelhecimento. A mitohormesis tem sido uma busca constante na medicina atual com intuito de aumentar a viabilidade celular, tecidual e saúde geral do organismo. A produção de radicais livres em proporções adequadas possibilita a produção de ATP, fertilização do óvulo, ativação de genes e participação do mecanismo de defesa durante uma infecção.

Citoprotec™ regula a família p38 MAPK, enzimas sinalizadoras sensíveis ao estresse oxidativo que são conhecidas por regular o envelhecimento em vários tecidos. Como exemplo, podemos citar a inibição das enzimas NADPH oxidase e xantina oxidase que geram radicais livres. Além disso, o Citoprotec™ é capaz de sequestrar radicais superóxido e hidroxila, inibir dano ao DNA induzido por peroxinitrito, quelar e estabilizar íons de ferro (responsáveis por



catalisar reações dos radicais livres), impedindo com isso, o dano oxidativo, peroxidação lipídica e morte celular.



Contraindicações / Interações Medicamentosa:

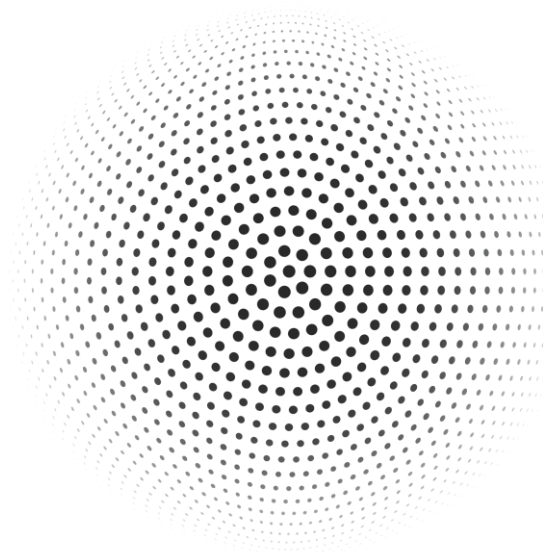
Possível interação com medicamentos metabolizados pela CYP1A, CYP3A4, CYP1A2, CYP2A6 – enzimas do citocromo P450. Deve-se ter atenção devido a inibição da glicoproteína-P e aumento da atividade da N-Acetiltransferase.



CitoProtect™		
Sistema do corpo ou condição	Via de sinalização	Impacto na saúde
Osso Alvo: Diminuição da osteoporose por ↑ Formação óssea e / ou ↓ Reabsorção óssea	↑ P38-MAPK ↓ MMP (enzimas de fusão de proteínas)	↑ osteoblastos ↓ osteoclastos
Câncer Alvo: Reduzir a incidência e a severidade	↑ Antioxidante ↑ P38-MAPK ↓ VEGF ↓ Akt	Morte de células cancerígenas ↓ Replicação ↓ Transformação maligna ↓ Novos vasos sanguíneos ↓ Vaso Constrrição
Cardiovascular Alvo: Aterosclerose Lenta	↑ Antioxidante ↑ Auto reparo ↓ Atividade dos canais de cálcio	
Diabetes e Obesidade Alvos: ↓ Peso e gordura corporal, glicose lipídica, ↓ dano tecidual, inflamação	↓ marcadores inflamatórios ou inflamação PI PI3-quinase associada a IRS-1 ↑ GLUT4 ↓ NFkB, STAT1, NrF2 ↓ CCAAT / estimulante de proteína de ligação PPAR-gama	↑ Sensibilidade à insulina e Absorção de glicose ↓ Insulina ↓ Maturação de células gordurosas ↓ Peso corporal ↓ Armazenamento de gordura
Fígado e pâncreas Alvos: ↓ Gordura hepática, ↓ Inflamação, ↑ Função hepática, ↓ Risco de câncer, ↓ Fibrose	↓ Oxidação, inflamação ↑ Enzimas de desintoxicação ↓ Danos ao DNA ↓ JAK1-STAT, CDK1, PAK1	↓ Doença hepática gordurosa ↓ Fibrose ↓ Formação de câncer de fígado ↑ Morte de células cancerosas
Neuroproteção Alvos: Cognição, Memória, ↓ Alzheimer, Parkinson Proteção contra derrame	↓ Excitotoxicidade por ↓ sobrecarga de cálcio, ↓ estimulação com glutamato, ↓ capase-3 ↓ Liberação de glutamato ↓ Depósitos de proteína beta-amilóide tóxica ↑ vias de proteção GABA	↓ Deficiência cognitiva, ↓ comportamento depressivo ↑ Aprendizagem e memória
Rim Alvos: ↓ insuficiência renal, formação de cálculos, ↑ função renal	↑ Antioxidante ↓ SREBP, VEGF ↑ PPAR	↓ Espessamento glomerular (↑ função filtrante renal) ↓ Dano renal diabético



PROTOCOLO GERO PROTETOR



*Valores sujeitos a alterações
conforme aquisição de novos lotes.

USO ORAL ASSOCIADO

Fórmula 1- Proteção Telomérica e Mitocondrial

Citoprotec 100mg

Modutin 300mg

Astragalus 200mg

Quercetina 150mg

Cápsulas Vegetais Hygrocaps

Tomar 1 dose ao dia.

30 doses – R\$ 196,00*

Fórmula 2 - Estímulo de Telomerase (Ativador Sirt1)

Tras Resveratrol 200mg

Pastilha sublingual

30 doses – R\$ 93,00*

Fórmula 3 - Modulação de AMPK

Gynostema pentaphyllum 100mg

Metformina 500mg

Cápsulas vegetais de liberação prolongada.

30 doses – R\$ 45,00*

USO ORAL ISOLADO

Formula 1 - Composto Geroprotetor (sinalização múltipla)

Citoprotec 50mg

Modutin 200mg

Astragalus 100mg

Quercetina 50mg

Ubiquinol 50mg

Tras Resveratrol 100mg

Gynostema 80mg

Curcuma 98% 100mg

Berberina 50mg

Cápsula vegetal Hygrocaps

Tomar 1 dose ao dia.

30 doses – R\$ 245,00*



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- YANG, Pei yu et al. Butein induces apoptotic cell death of human cervical cancer cells. Oncology Letters, set. 2018. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2018.9426>.
- ZHOU, Yuanfeng et al. Butein suppresses hepatocellular carcinoma growth via modulating Aurora B kinase activity. International Journal Of Biological Sciences, [s.l.], v. 14, n. 11, 2018. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijbs.25334>.
- ALSHAMMARI, G.M. et al. Butein protects the nonalcoholic fatty liver through mitochondrial reactive oxygen species attenuation in rats. Biofactors. 2018 May; 44(3):289-298.
- AMANO et al. Telomere Dysfunction Induces Sirtuin Repression that Drives Telomere-dependent Disease, Cell Metabolism, 2019.
- ANSARI, M. Y. et al. Butein Activates Autophagy Through AMPK/TSC2/ULK1/mTOR Pathway to inhibit IL-6 Expression in IL-1 β Stimulated Human Chondrocytes. Cell Physiol Biochem. 2018;49(3):932-946.
- BÄR C. et al. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse of aplastic anemia produced by short telomeres. Haematologica. 2015 Oct;100(10):1267-74.
- CHEN, J. et al. Androgen Treatment Mitigates Hematopoietic Cell Telomere Attrition In Vivo. Blood 2012 120:516.
- CHO, S. G. et al. Butein suppresses breast câncer growth by reducing a production of intracellular reactive oxygen species. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 2014, 33:51.
- MOREL, Isabelle et al. Repair of oxidized DNA by the flavonoid myricetin. Methods In Enzymology, [s.l.], 2001.
- ALIPER, Alexander et al. In search for geroprotectors: in silico screening and in vitro validation of signalome-level mimetics of young healthy state. Aging, [s.l.], v. 8, n. 9, 24 set. 2016. Impact Journals, LLC.
- ANGELONE, T. et al. Distinct signalling mechanisms are involved in the dissimilar myocardial and coronary effects elicited by quercetin and myricetin, two red wine flavonols. Nutrition, Metabolism And Cardiovascular Diseases, [s.l.], v. 21, n. 5, maio 2011.
- BARBOSA, Kiriaque Barra Ferreira et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. Revista de Nutrição, [s.l.], v. 23, n. 4, ago. 2010. FapUNIFESP (SciELO).
- BÁRCENA, Clea; MAYORAL, Pablo; QUIRÓS, Pedro M.. Mitohormesis, an Antiaging Paradigm. International Review Of Cell And Molecular Biology, [s.l.], p.35-77, 2018.
- BRITO A. F. et al. Ação Anticancerígena da Quercetina no Carcinoma Hepatocelular. O Papel do GLUT-1. Revista Portuguesa de Cirurgia (2013) (25):23-30.
- TEIXEIRA, Ilka Nicéia D'aquino Oliveira; GUARIENTO, Maria Elena. Biologia do envelhecimento: teorias, mecanismos e perspectivas. Ciência & Saúde Coletiva, [s.l.], v. 15, n. 6, set. 2010. FapUNIFESP (SciELO).

Para dúvidas ou mais informações, fale conosco:

Laisa Celso

Proprietária e Farmacêutica Responsável
Especialista em Manipulação Magistral Alopática e
Manipulação Estética | CRF/SC - 3833
laisaariela@gmail.com

Idinei Soares

Proprietário
idineisoares@gmail.com
 (48) 98801-1100

Acompanhe mais novidades através das nossas redes sociais:



[/farmaciaemporium](https://www.instagram.com/farmaciaemporium)



[/farmaciaemporium](https://www.facebook.com/farmaciaemporium)