

# Informe Científico



 Valena®

## LONGEVICELL® SILAB / FRANÇA

## Longevicell® (Silab/França)

*Desafie os limites do envelhecimento celular*

**INCI Name:** *Water & Hydrolyzed myrtus communis leaf extract*

O envelhecimento é um processo inevitável que ocorre devido à perda progressiva das atividades celulares, sendo diretamente influenciado pelo exossoma e por fatores epigenéticos.

O exossoma nada mais é do que a influência que os fatores endógenos (genética, hormônios, atividade física, microbiota intestinal e inflamação, por exemplo) e exógenos (radiações, infecções, agentes químicos, dieta, estilo de vida e poluentes, entre outros) exercem sobre o organismo, agilizando ou retardando o processo de envelhecimento. Por ação do exossoma, por exemplo, um indivíduo com idade cronológica de 30 anos, porém, que fuma, apresenta disbiose intestinal, não pratica atividade física e se alimenta mal, pode aparentar ser 10 ou 20 anos mais velho. O contrário, por outro lado, também pode ocorrer. Ou seja, um indivíduo com idade cronológica de 30 anos, porém, que se alimenta corretamente, dorme bem, pratica atividades físicas regularmente, se protege contra a radiação solar e a poluição, pode aparentar ser 10 ou 20 anos mais jovem.

A epigenética, por sua vez, é a capacidade de utilizar o código genético individual a nosso favor. Assim, através da utilização de ativos específicos, podemos estimular genes benéficos ou silenciar genes que nos prejudicam ou que não nos beneficiam. Desse modo, ao utilizarmos um ativo que estimula a atividade de um gene relacionado ao controle da senescência celular (gene Klotho, por exemplo), estamos prolongando a atividade das células, e, conseqüentemente, a longevidade.

Além disso, estudos sobre a importância do metabolismo genético celular demonstram a sua direta ligação com o envelhecimento celular e sua conseqüente mortalidade. Assim, atuar sobre os mecanismos genéticos e sinalização celular são fundamentais para promover o equilíbrio e juventude celular.

Diante do exposto, podemos concluir, que a promoção da longevidade celular pode ser alcançada através do equilíbrio entre a influência do exossoma e a utilização da epigenética para favorecer mecanismos rejuvenescedores.

Nesse sentido, quanto maior o número de mecanismos de ação que um ativo possuir, maior será o número de fatores que influenciam no envelhecimento que este ativo vai abranger. **Longevicell®** é o exemplo de ativo que age de maneira global nos processos de envelhecimento, tratando não somente seus efeitos, mas também as causas básicas que desencadeiam o processo. **Longevicell®** age através de mecanismos epigenéticos, pois:

- Estimula as atividades da SIRT-1, prolongando o tempo de vida celular e protegendo os telômeros contra o encurtamento;
- Estimula a ação das caveolinas, relacionadas com a comunicação celular;
- Impede a glicação do colágeno, que leva à degradação das fibras colágenas devido à união do colágeno à glicose e proteínas glicadas provenientes da alimentação;
- Estimula o gene Klotho, relacionado à mecanismos de crescimento celular.

Por apresentar 4 mecanismos de ação elucidados, **Longevicell®** é considerado um ativo completo para o combate dos efeitos do tempo, somados à ação do exossoma e fatores epigenéticos sobre a pele.



## Definição do ativo

Rico em frações de açúcares contendo oligogalacturonanos obtidos das folhas da murta, **Longevicell**<sup>®</sup> é um ativo epigenético, que retarda a senescência celular, por limitar a degeneração tecidual, e aumentar o tempo de vida das células.

A murta ou *Myrtus communis*, é um arbusto cujas flores apresentam aroma característico, sendo nativa de regiões do Mediterrâneo. Na Grécia e Roma antigas, o óleo essencial de murta era utilizado no preparo da “água de anjo”, que tinha o poder de restabelecer o viço e jovialidade da pele.



## Mecanismo de ação

### Ação de Longevicell<sup>®</sup> sobre a SIRT-1 (Silent Information Regulator-1)

Estudos recentes enfatizam que o gene SIR2 (Silent Information Regulator 2) está envolvido em diferentes vias ou mecanismos que controlam a longevidade, sendo um regulador universal do envelhecimento com vários alvos em diferentes organismos. Sete homólogos de SIR2 foram identificados no genoma de mamíferos, dentre eles o SIRT-1.

Acredita-se que SIRT-1 estabiliza a cromatina pela desacetilação das histonas associadas ao DNA. Essa reação leva a inibição da transcrição dos genes envolvidos no processo de envelhecimento, ou silenciamento dos genes. Por meio desse mecanismo, SIRT-1 está envolvida, por exemplo, na regulação da proteína p53, um fator envolvido nas vias celulares de apoptose, que é ativada e desacetilada durante o estresse celular ou quando o DNA é danificado. SIRT-1 pode induzir desacetilação de p53 e bloquear a transcrição desse gene, estendendo a longevidade celular (CHENG et al., 2003).

Foi demonstrado que fibroblastos humanos, envelhecidos por replicações consecutivas, tiveram sua expressão endógena de SIRT-1 diminuída. Esse estudo apresentou achados que induzem a uma ligação entre o envelhecimento celular e as proteínas SIRT: a expressão da proteína endógena SIRT-1 progressivamente reduziu a taxa de envelhecimento por replicação em meio de cultura de fibroblastos humanos (MICHISHITA et al., 2005).

Em suma, SIRT-1 altera a estrutura de histonas e modula os fatores de transcrição que controlam o ciclo celular, os processos de apoptose (genes supressores de tumores), a diferenciação celular, o metabolismo celular e a sinalização neuroendócrina. Dessa maneira, SIRT-1 estabelece uma ligação e adapta as respostas transcricionais das células à sua disponibilidade energética (Anastasiou, 2006).

Visto que a SIRT-1 modula positivamente a expressão genética e a atividade proteica de diversos processos celulares, tais como metabolismo, reparação do DNA, apoptose, resposta ao estresse e proliferação celular, conclui-se sua atividade também relacionada com a proteção contra o encurtamento dos telômeros.

O telômero é uma estrutura que protege as extremidades dos cromossomos, sendo que situações que provocam o aumento do estresse oxidativo cutâneo, culminando na síntese de citocinas inflamatórias, favorecem a redução da atividade

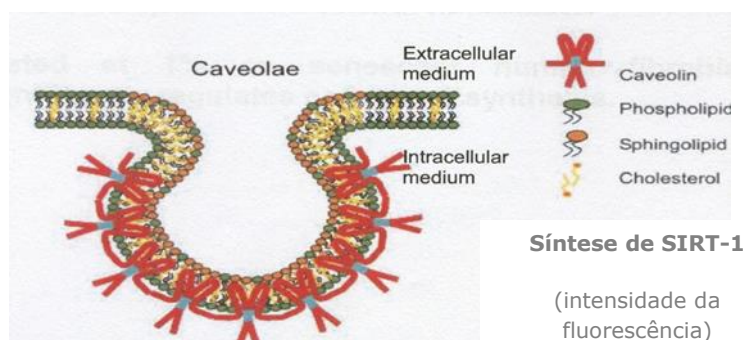
da enzima telomerase, envolvida na replicação dos telômeros. Quando isso ocorre, há o encurtamento do telômero e as células resultantes desta divisão celular tornam-se senescentes e reduzem o metabolismo celular, tendo como consequência a diminuição da síntese de macromoléculas da derme (colágeno, elastina e glicosaminoglicanos).

De maneira simples, podemos dizer que **Longevicell**<sup>®</sup> age nos mecanismos moleculares fortemente envolvidos na longevidade celular e tecidual, estimulando a expressão do gene da enzima Sirt-1, presente na regulação da proteína p53, que está envolvida no processo de apoptose das células, e na proteção contra o encurtamento dos telômeros, desta forma aumentando a longevidade celular.

## Atividade de Longevicell<sup>®</sup> sobre as Caveolinas

**Longevicell**<sup>®</sup> controla a sinalização celular pela modulação da síntese de caveolinas-1 (receptor de membrana), mecanismo essencial para a manutenção da capacidade proliferativa das células.

Os mecanismos de transporte intracelular regem o adequado funcionamento celular, já que eles habilitam a célula a reagir a vários estímulos que controlam suas funções (Basset, 2005). Os subdomínios de membrana otimizam a eficiência e a fidelidade da transmissão da informação por associar rapidamente o receptor a suas moléculas sinalizadoras (TSUNODA et al., 1998). As cavéolas são um exemplo disso, as mesmas são estruturas especializadas, enriquecidas em lipídeos, caracterizadas pela presença de proteínas denominadas caveolinas, que formam invaginações vesiculares na membrana plasmática. Essas invaginações habilitam a internalização de biomoléculas presentes no ambiente extracelular via receptores específicos, as caveolinas, a transmitir informações entre as células pelo mecanismo de endocitose (transdução de sinal). As caveolinas interagem diretamente com moléculas sinalizadoras tais como o receptor EGF (Endotelial Growth Factor), proteína G, IP3 (fosfatidil inositol) e proteína quinase C (PARK et al., 2000).



Representação da cavéola

As células senescentes não reagem mais a fatores de crescimento tais como EGF, levando a perda de sua capacidade proliferativa (PARK et al., 2000). Essa resposta limitada das células senescentes ao estresse extrínseco ou intrínseco é resultado da perda da função da cavéola. A caveolina-1 é detectada na membrana plasmática de células jovens, mas encontra-se dispersa no citoplasma de células senescentes. A concentração de caveolina na cavéola de fibroblastos senescentes é reduzida em comparação a fibroblastos jovens, indicando um desequilíbrio nas

quantidades e localização dessas proteínas. Dessa forma, os fibroblastos senescentes são aparentemente incapazes de organizar os constituintes da cavéola e transmitir eficientemente as informações através da membrana plasmática celular (WHEATON et al., 2001).

As cavéolas também podem interferir no processo de envelhecimento por estarem ligadas ao complexo enzimático formador de radicais NO<sup>-</sup> (nitrila) e O<sub>2</sub><sup>-</sup> (superóxido). O nocaute de genes de ratos em locais específicos, de maneira a impedir a expressão adequada de cavéolas ativas, causou um aumento na produção de radicais nitrila e superóxido, danosos aos tecidos e células (Liorens, 2002). No entanto, é possível reverter a senescência celular para um estado ativo funcional por restabelecer os componentes sinalizadores de membrana (PARK et al., 2002; YEO et al., 2002).

Foi demonstrado que reduzindo a expressão de caveolina-1 nas células senescentes, os mecanismos sinalizadores regulados por EGF são restabelecidos e a capacidade proliferativa das células volta a ser estimulada (CHO et al., 2003). Isso ocorre devido à redução dos níveis citoplasmáticos de caveolinas-1, que induzem ao retorno a um estado estável e, conseqüentemente, a reestruturação das cavéolas e sua funcionalidade.

## **Longevicell<sup>®</sup> e a inibição da glicação**

A glicação, conhecida como Reação de Maillard, envolve um conjunto de reações não-enzimáticas que podem ocorrer quando o indivíduo se encontra em um estado hiperglicêmico ou pela elevada ingestão de alimentos ricos em carboidratos simples e/ou alimentos que já contenham proteínas glicosiladas, como o queijo parmesão. Essa reação entre os grupamentos amina de proteínas e açúcares redutores, como a glicose, é catalisada pelo acúmulo de radicais livres, como os superóxidos, e leva à produção de compostos conhecidos como Produtos de Glicação Avançada (AGEs). Estas glicotoxinas estão associadas a varias complicações, tais como diabetes, Alzheimer e o envelhecimento, uma das conseqüências que pode ser observada na perda de elasticidade e tonicidade da pele, apresentada através do aparecimento de rugas (SENEVIRATNE *et al*; 2012).

Então, a glicação é a reação ocorre quando uma molécula de glicose se liga a uma molécula de proteína, como o colágeno, sendo estimulada pela presença de radicais livres. O resultado desta união é a formação de AGEs, que alteram as estruturas moleculares das proteínas, impedindo o bom desempenho de seus papeis no organismo. Assim, as proteínas glicadas, como o colágeno, perdem sua função biológica, sendo que, neste caso, os tecidos se tornam rígidos e o envelhecimento tecidual é acelerado aumentando a flacidez cutânea.

Entre os 20 e 60 anos, os produtos de glicação avançada- AGEs - sofrem um acúmulo significativo por normalmente a taxa de formação exceder a capacidade do organismo em degradar essas glicotoxinas. Fatores como a composição e o processamento de um alimento, afetam diretamente o grau de formação das glicotoxinas no organismo. (BARBOSA, et al; 2009).

## **Estímulo do Gene Klotho pela ação de Longevicell<sup>®</sup>**



**Longevicell<sup>®</sup>** atua também sobre outro mecanismo epigenético, no qual estimula a expressão do gene Klotho, diminuindo os efeitos da senescência à partir da regulação de diversos fatores de crescimento.

De acordo com a literatura sabe-se que no período de senescência as células expressam em menor quantidade o Klotho, o que acaba facilitando e promovendo a morte celular devido ao envelhecimento.

O gene Klotho é conhecido por sua capacidade de promover a longevidade celular devido a sua propriedade *antiaging*, atuando sobre os mecanismos de crescimento celular. O Klotho expresso regula a atividade de múltiplos fatores de crescimento, e em especial, insulina / insulin-like growth factor-1 (IGF-1) (KUROSO et al.; 2005), Wnt (LIU et al.; 2007) e a sinalização do fator de crescimento (TGF) –  $\beta$ 1 (Avin et al.; 2014).

As propriedades antienvhecimento de Klotho decorrem da sua capacidade de suprimir a sinalização de insulina / IGF-1, pois uma vez que a supressão da via de sinalização da insulina / IGF-1 está adequada, a mesma conserva o mecanismo evolutivo para pronlogar a longevidade celular de forma segura e estável.

Estudos que utilizaram ratos transgênicos que sobre-expressam Klotho envelheceram tardiamente e apresentaram consequente expectativa de vida expandida.



## Estudos IN VITRO

### 1. Longevicell<sup>®</sup> restabelece a síntese de SIRT-1 (Silent Information Regulator-1).

Um estudo foi realizado pelos métodos de Western Blot (quantitativo) e imunocitologia (qualitativo) em fibroblastos humanos normais e envelhecidos por tratamentos sucessivos com peróxido de hidrogênio. O objetivo foi determinar o efeito de **Longevicell<sup>®</sup>** na síntese de SIRT-1, grupo de proteínas envolvidas na longevidade celular.

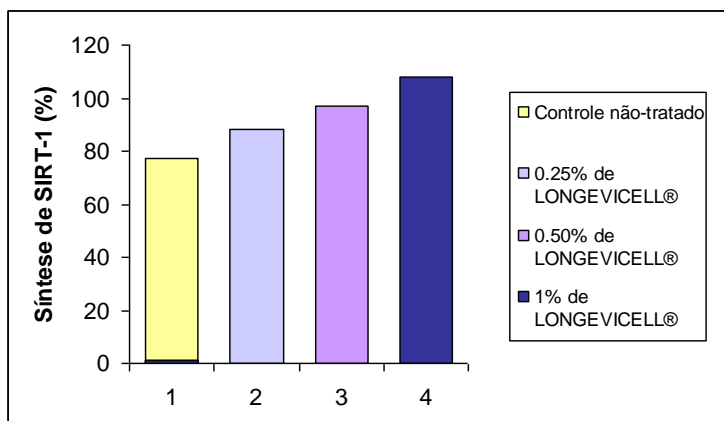
#### 1.1. Quantificação da síntese de SIRT-1 por Western Blot.

	Síntese de SIRT-1 (%)	
	Fibroblastos Normais	Fibroblastos senescentes
Controle não-tratado	100	77*
0.25% de <b>Longevicell<sup>®</sup></b>	102	88
0.50% de <b>Longevicell<sup>®</sup></b>	111	97**
1% de <b>Longevicell<sup>®</sup></b>	136*	108**

Efeito de Longevicell<sup>®</sup> na síntese de SIRT-1.

\* Resultados significantes de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos controle não-tratados (P<0.05)

\*\* Resultados significantes de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos senescentes não-tratados (P<0.05)



Efeito de **Longevicell®** na síntese de SIRT-1 em fibroblastos senescentes.

\* Resultados significantes de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos controle não-tratados ( $P < 0.05$ )

\*\* Resultados significantes de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos senescentes não-tratados ( $P < 0.05$ )

**Resultados:** O método Western Blot (quantitativo), testado a 1%, **Longevicell®** aumentou em 36% ( $p < 0,05$ ) a síntese de SIRT-1 nos fibroblastos controle e em 40% ( $p < 0,05$ ) a síntese de SIRT-1 nos fibroblastos envelhecidos pelo método de Western Blot. Esse efeito é dose-dependente.

## 1.2. Visualização da síntese de SIRT-1 por imunocitologia.

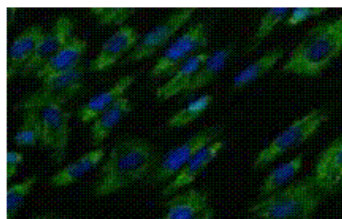
Método por imunocitologia (qualitativo): A intensidade da presença de SIRT-1 é proporcional à intensidade da fluorescência no citoplasma dos fibroblastos. Quanto maior a fluorescência, maior a síntese de SIRT-1, que foi comprovado quando **Longevicell®** foi testado a 0,5%.

Em virtude dos resultados da imunocitologia serem qualitativos, três níveis de expressão foram definidos:

- baixa detecção por imunoreatividade (baixa fluorescência) +
- detecção moderada por imunoreatividade (fluorescência média) ++
- alta detecção por imunoreatividade (fluorescência intensa) +++

	Síntese de SIRT-1
Células controle não-tratadas	++
Células senescentes não-tratadas	+
Células senescentes+ 0.50% <b>Longevicell®</b>	+++

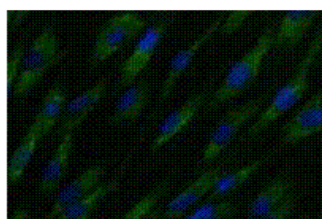
Visualização do efeito de **Longevicell®** na síntese de SIRT-1.



**(a) Células controle não-tratadas**

**Síntese de SIRT-1**  
(intensidade da fluorescência)

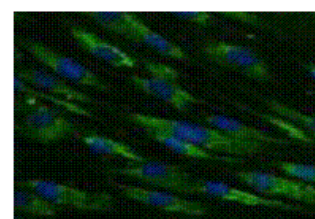
++



**(b) Células senescentes não-tratadas**

**Síntese de SIRT-1**  
(intensidade da fluorescência)

+



**(c) Células senescentes tratadas com 0.50% de LONGEVICELL®**

**Síntese de SIRT-1**  
(intensidade da fluorescência)

+++

Visualização do efeito **Longevicell®** na síntese de SIRT-1 por imunocitologia.

(a) Fibroblastos normais: aspecto disforme e fluorescência moderada;

(b) Fibroblastos senescentes: menor quantidade de células, fluorescência menos intensa;

(c) Fibroblastos tratados com **Longevicell®**: aspecto filiforme e organizado, com fluorescência intensa.

**Resultados:** A síntese de SIRT-1 pelos fibroblastos senescentes é significativamente reduzida em 23%, comparada aos fibroblastos controle.

Testado a 1%, **Longevicell®**:

- Aumentou significativamente a síntese de SIRT-1 nos fibroblastos controle em (36%);
- Restabeleceu significativamente a síntese de SIRT-1 em fibroblastos senescentes (40%).

Esse efeito também foi demonstrado por imunocitologia.

## 2. Longevicell® regula a comunicação celular

Realizou-se um estudo com o objetivo de determinar-se o efeito de **Longevicell®** a 0.25%, 0.50% e 1% (V/V) na síntese de caveolinas-1, proteínas envolvidas na sinalização intercelular. O estudo foi conduzido utilizando-se o método Western Blot em fibroblastos humanos senescentes, envelhecidos por tratamentos sucessivos com peróxido de hidrogênio.

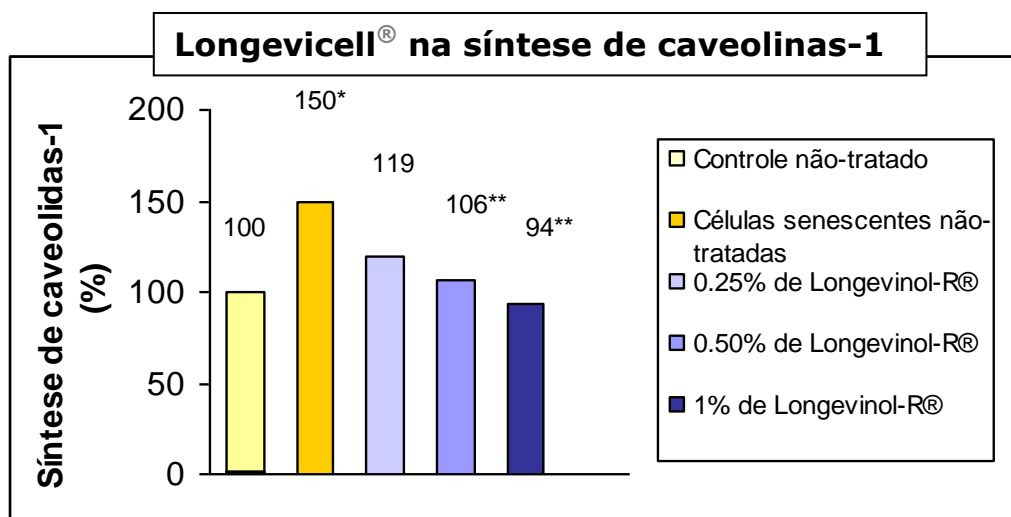
	<b>Síntese de caveolinas-1 (%)</b>
Células controle não-tratadas	100
Células senescentes não-tratadas	150*
Células senescentes + 0.25% de <b>Longevicell®</b>	119
Células senescentes + 0.50% de <b>Longevicell®</b>	106**
Células senescentes + 1% de <b>Longevicell®</b>	94**

Efeito de **Longevicell®** na síntese de caveolinas-1

\* Resultado *significante de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos controle não-tratados (P<0.05)*

\*\* Resultados *significantes de acordo com Student's Test comparado aos fibroblastos senescentes não-tratados (P<0.05)*





Efeito de **Longevicell®** na síntese de caveolinas-1

**Resultados:** De acordo com os resultados obtidos a síntese de caveolinas-1 nos fibroblastos senescentes é significativamente aumentada em 50%, comparada aos fibroblastos controle humanos. Testado a 1% em fibroblastos senescentes humanos, **Longevicell®** reduziu significativamente a síntese de caveolinas-1 em 37%. Esse efeito é dose-dependente.

### 3. Longevicell® limita a reação de glicação das proteínas

Determinou-se a capacidade de **Longevicell®** em limitar a reação de glicação do colágeno, ou seja, atuar na desaceleração do envelhecimento celular. Foram preparados os seguintes ensaios:

\*colágeno controle não-glicado: contém somente colágeno;

\*colágeno controle glicado: colágeno e glicolaldeído (que induz a reação de glicação);

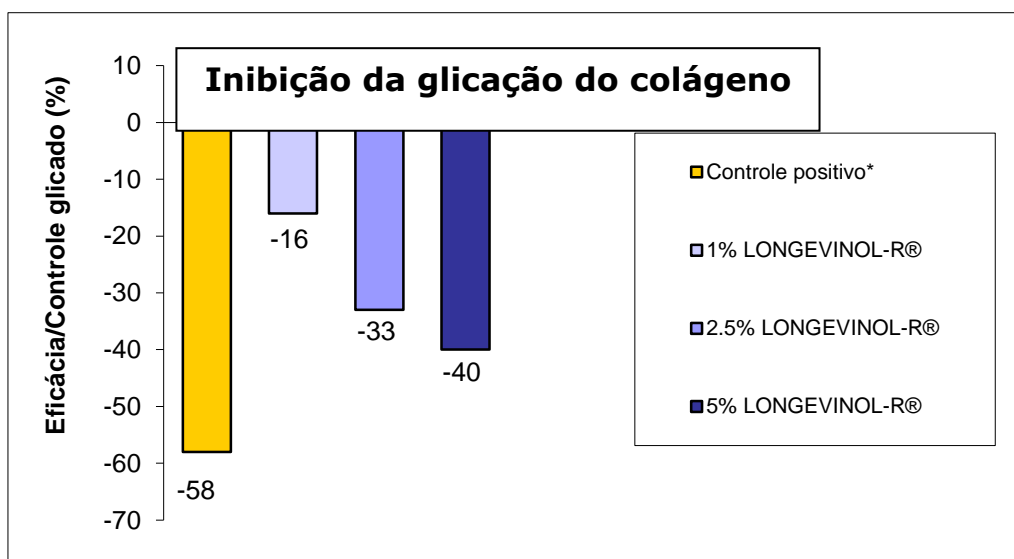
\*controle positivo: colágeno, glicolaldeído (que induz a reação de glicação) e aminoguanidina (é inibidora da reação de glicação);

\*teste do produto: colágeno, glicolaldeído (que induz a reação de glicação) e **Longevicell®** a 1%, 2.5% e 5%.

A fluorescência é proporcional à quantidade de colágeno glicado. Quanto maior a fluorescência, maior a glicação do colágeno.

	Valor de fluorescência	Eficácia/controlado glicado (%)
Colágeno controle não-glicado	0	
Colágeno controle glicado	449	
Controle positivo (aminoguanidina)	189	-58 ± 6
1% de <b>Longevicell®</b>	376	-16 ± 4
2.5% de <b>Longevicell®</b>	300	-33 ± 6
5% de <b>Longevicell®</b>	268	-40 ± 4

Efeito de **Longevicell®** na inibição da reação de glicação do colágeno.



Efeito de **Longevicell**<sup>®</sup> na inibição da reação de glicação do colágeno

**Obs.** Longevinol-R<sup>®</sup> foi atualizado para **Longevicell**<sup>®</sup>

**Resultados:** De acordo com os resultados obtidos **Longevicell**<sup>®</sup> a 5% limita a reação de glicação do colágeno em 40%. Esse efeito é dose-dependente.

#### 4. **Longevicell**<sup>®</sup> estimula a expressão do gene Klotho

Foi realizada a seguinte metodologia para se comprovar a eficiência de **Longevicell**<sup>®</sup> na promoção da expressão de Klotho em células senescentes, as quais apresentam menor expressão do gene.

O estudo foi conduzido em fibroblastos humanos senescentes tratados com uma solução de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), sendo os resultados aferidos pela técnica de qPCR-RT.

##### **Protocolo:**

**D0:** Fibroblastos humanos normais foram semeados e colocados a 37°C em incubação, em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>)

**D2,** tratamento das células: Os fibroblastos humanos cultivados foram tratados com uma solução de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a 60µM, por duas horas, afim de se promover a senescência celular. Este estado celular induzido foi verificado e validado por meio do ensaio de β-galactosidase.

Após a incubação da promoção da senescência as culturas foram tratadas com **Longevicell**<sup>®</sup> nas concentrações de 0,05% e 0,50% (V/V). Em seguida as mesmas foram incubadas a 37°C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub>.

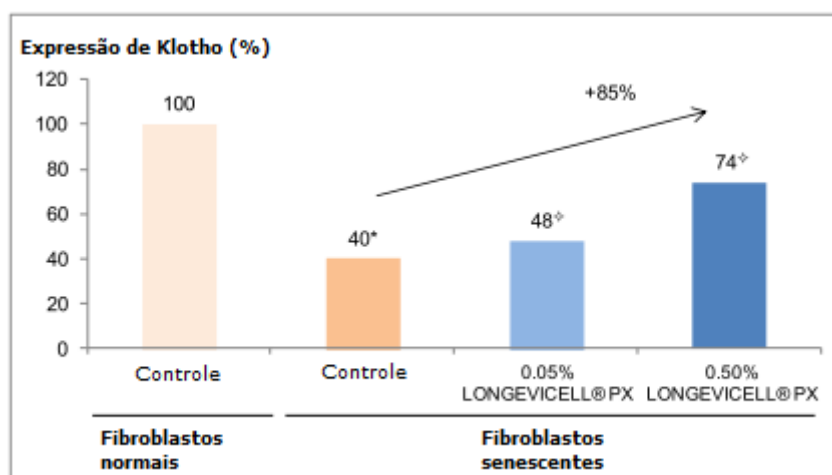
**D3,** análise das células: As células foram coletadas para a extração do RNA total, sendo o RNA mensageiro do Klotho quantificado por PCR, para a quantificação via PCR-RT utilizou-se fluorescência (SYBR Green), termociclador (Roche LC480 LightCycler) e LC480 software(Roche).

	Expressão de Klotho(%)	Capacidade de impulsionar a expressão de Klotho (%)
<b>Fibroblastos normais</b>		
Controle	100	
<b>Fibroblastos senescentes</b>		
Controle	40*	
0,05% <b>Longevicell®</b>	<b>Resultados:</b> 48**	+20
0,50% <b>Longevicell®</b>	74**	+85

Efeito do **Longevicell®** na expressão do gene Klotho em fibroblastos senescentes.

\* Resultado significativo de acordo com Student's teste/normal do grupo controle de fibroblastos ( $p < 0,05$ )

\*\* Resultado significativo de acordo com Student's teste/fibroblastos senescentes ( $p < 0,05$ ).



Efeito do **Longevicell®** na expressão de Klotho em fibroblastos senescentes.

\* Resultado significativo de acordo com Student's teste ( $p < 0,05$ )

**Resultados:** De acordo com os resultados obtidos **Longevicell®** aumenta a expressão do gene Klotho, sendo a proteína da longevidade sintetizada responsável por reduzir significativamente a senescência de fibroblastos humanos. **Longevicell®** quando testado à 0,50% impulsionou em 85% a expressão de Klotho em fibroblastos humanos senescentes. Portanto **Longevicell®** possui ação *antiaging*.

## Estudos IN VIVO

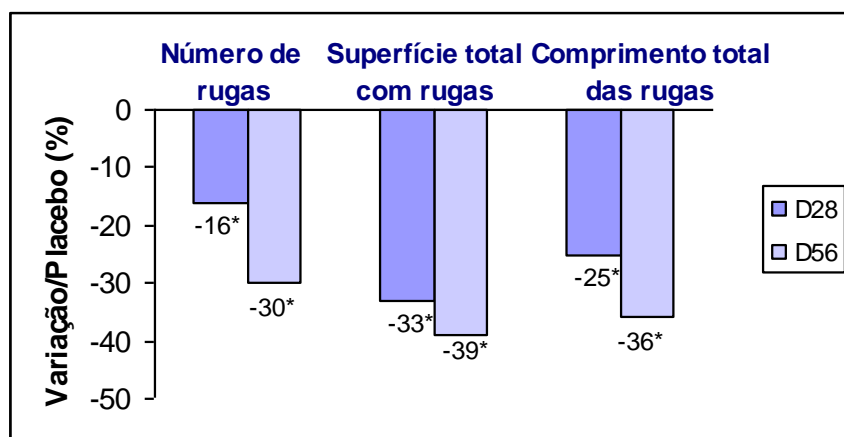
### 1. Estudo das propriedades antirrugas de Longevicell®

O objetivo do estudo foi quantificar *in vivo* a eficácia antirrugas de **Longevicell®** a 4% em emulsão, comparando com o placebo.

O estudo foi conduzido em 21 voluntárias saudáveis entre 43 e 69 anos (média entre 57 + 6 anos). Foram realizadas fotografias e réplicas da região periorbital antes e após duas aplicações diárias durante 28 e 56 dias.

	Variação/Placebo (%)	
	D28	D56
Número de rugas	-16 (P = 0,0194)	-30 (P = 0,0009)
Superfície total com rugas	-33 (P = 0,0003)	-39 (P = 0,0006)
Comprimento total das rugas	-25 (P = 0,0001)	-36 (P = 0,0004)

Efeito antirrugos de **Longevicell®** a 4%



Efeito antirrugos de **Longevicell®** a 4%

\* Resultados significantes de acordo com Student's Test ( $P < 0.05$ )

## **Fotografias** - Tratamento com **Longevicell®** a 4%.

(a)



(b)



(a) Efeito antirrugos de Longevicell® a 4%: aspecto da região periorbital nos dias D0, D28 e D56.

(b) aspecto utilizando um filtro otimizador da imagem.

**Resultados:** Conforme a metodologia do estudo, após duas aplicações diárias por 28 dias, **Longevicell**<sup>®</sup> a 4% em emulsão apresentou os seguintes resultados (comparativamente ao placebo):

- Redução no número de rugas (-16%, P = 0.0194);
- Redução da área total enrugada (-33%, P = 0.0003);
- Redução no comprimento total das rugas (-25%, P = 0.0001).

O efeito de **Longevicell**<sup>®</sup> foi contínuo depois de 56 dias com duas aplicações por dia:

- Redução no número de rugas (-30%, P = 0.0009);
- Redução da área total enrugada (-39%, P = 0.0006);
- Redução no comprimento total das rugas (-36%, P = 0.0004).

O estudo demonstrou que 89% das voluntárias apresentaram uma redução na área total enrugada ("pés de galinha") após 56 dias de tratamento com **Longevicell**<sup>®</sup>.



## Benefícios

- Longevidade celular por favorecer a síntese de SIRT-1, grupo de proteínas que atuam como reguladores dos processos de envelhecimento;
- Protege os telômeros contra o encurtamento, promovendo a longevidade das células;
- Retardamento dos efeitos da senescência por promover a expressão do gene Klotho, atuando sobre a regulação de diversos fatores de crescimento;
- Previne o enrijecimento da derme por bloquear a glicação do colágeno;
- Regula a síntese e reorganiza as caveolinas-1, principal grupo de proteínas envolvidas na comunicação celular;
- **Longevicell**<sup>®</sup> é totalmente livre de parabenos.



## Indicações e Aplicações

Por restabelecer as funções celulares, **Longevicell**<sup>®</sup> oferece à pele longevidade e jovialidade, sendo recomendado em todos os produtos *antiaging* facial e corporal para peles maduras e envelhecidas precocemente.

Pode ser usado com segurança por pessoas alérgicas à parabenos.



## Concentração de uso

Recomenda-se o uso de **Longevicell**<sup>®</sup> de 1,0% a 5,0%.

## **Recomendações Farmacotécnicas**

**Longevicell®** é estável em ampla faixa de pH, de 2,0 a 7,0.

É hidrossolúvel e facilmente incorporado a frio diretamente no final das formulações. Pode ser aquecido de 40°C e 80°C por até no máximo 2 horas, se for necessário.

## **Propriedades**

- Aspecto: líquido;
- Coloração: âmbar;
- Odor: característico.

## **Certificados e Premiações**

BSE  
FREE

ALLERGEN  
FREE

PARABEN  
FREE

100% NATURAL  
GMO FREE  
100% NATURAL



## **Sugestões de Formulações**

### **SÉRUM LINHA BUQUÊ**

Volunage	2%
<b>Longevicell®</b>	4%
Sérum Buquê qsp	30g
<i>Modo de uso: utilizar uma vez ao dia</i>	

### **PROTEÇÃO, EQUILÍBRIO E ENERGIA PARA A PELE**

<b>Longevicell®</b>	2%
Nikkol VC-IP®	3%
Filmexel®	1%
Serum de hidratação refrescante com Nikkomulse 41® qsp	30g
<i>Aplicar na face pela manhã.</i>	

### **GEL CREME ANTIRRUGAS DINÂMICAS E ESTÁTICAS**

<b>Longevicell®</b>	5%
Argireline®	5%
Nutripeptides	4%
Creme de Hidratação <i>Ultralight</i> com Nikkomulse WO® qsp	60g
<i>Aplicar na face pela manhã e à noite.</i>	



## GEL CREME ANTIAGING CONTROLADOR DA OLEOSIDADE MASCULINA

Longevicell®	4%
Sebonormine®	3%
Creme com Nikkomulse 41® qsp	30g

*Aplicar na face pela manhã.*

## CREME REJUVENESCEDOR PARA PELES MADURAS

Longevicell®	5%
Iris Iso®	4%
Nutripeptides®	4%
Creme Iogurte Grego com Nikkomulse LH qsp	30g

*Aplicar na face pela manhã e à noite.*

## CREME COM TRIPLA AÇÃO PARA LONGEVIDADE

Longevicell®	5%
Telosomyl®	3%
Juveleven™	2%
Creme com Nikkolipid 81S® qsp	30g

*Aplicar na face pela manhã.*

As formulações apresentadas são apenas sugestões e requerem testes preliminares. A Galena se exime de qualquer responsabilidade quanto a problemas que, eventualmente, possam ocorrer pela não realização de testes complementares com produtos finais.

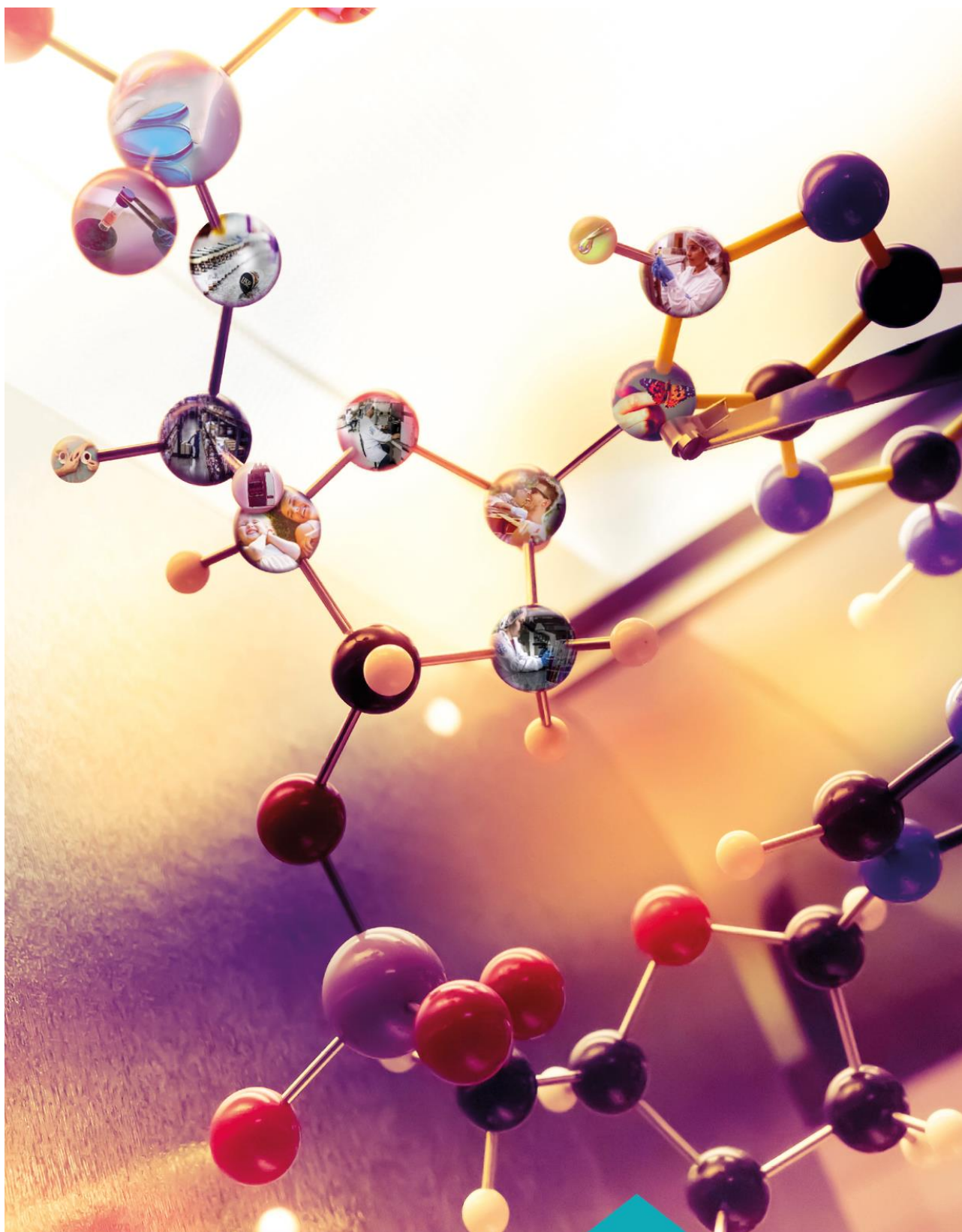
## Referências Bibliográficas

- Literatura do fabricante – SILAB – França, 2015.
- Anastasiou D, Krek W. Review: SIRT1: linking adaptive cellular responses to aging-associated changes in organismal physiology. *Physiology*, 21:404-410 (2006).
- Avin K, Coen P, Huang W, Stolz D, Sowa G, Dubé J, Goodpaster B, O'Doherty, Ambrosio F. Skeletal muscle as a regulator of the longevity protein, Klotho. *Frontiers in Physiology* 5 : 189. (2014)
- Basset F. Forte implication de LVMH em Ansie. *Parfums Cosmétiques Actualités*, 182, 62-74 (2005).
- Cho KA, Ryu SJ, Park JS, Jang IS, Ahn JS, Kim KT, Park SC. Senescent phenotype can be reversed by reduction of caveolin status. *J Biol Chem*, 278(30):27789-95 (2003).
- Kenyon C. The plasticity of aging: insights from long-lived mutants. *Cell*. 2005;120:449-460.
- Kuro-o M. Klotho and the aging process. *Korean J Internacional Med*. 2011; 113-122

- Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho. Science. 2005;309:1829–1833.
- Liu H, Fergusson MM, Castilho RM, et al. Augmented Wnt signaling in a mammalian model of accelerated aging. Science. 2007;317:803–806.
- Michishita E, Park JY, Burneskis JM, Barrett JC, Horikawa I. Evolutionarily conserved and nonconserved cellular localizations and functions of human SIRT proteins. Mol Biol Cell, 16(10):4623-35 (2005).
- Park WY, Park JS, Cho KA, Kim DI, Yo YG, Seo JS, Park SC. Up regulation of caveolin attenuates epidermal growth factor signaling in senescent cells. J Biol Chem, 275(27):20847-52 (2000).
- SILAB – França, 2015.
- Tsunoda S, Sierralta J, Zuker CS. Specificity in signaling pathways: assembly into multimolecular signaling complexes. Curr Opin Genet Dev, 8(4): 419-22 (1998).
- Wheaton K, Sampsel K, Boivert FM, Davy A, Robbins S, Riabowol K. Loss of functional caveolae during senescence of human fibroblasts. J Cell Physiol, 187,2, 226-235 (2001).

***Propaganda exclusiva para profissionais da Saúde***

***Atualização 18.03.2020/GG & SD & GRB & CS & RF & FS & MF***



Remetente:  
**Galena Química Farmacêutica Ltda.**  
Rua Pedro Stancato, 860 - Campo dos Amarais  
13082-050 | Campinas | SP.



[galena.com.br](http://galena.com.br)

 /galenafarmaceutica  
 @galenafarmaceutica  
 Galena Química e Farmacêutica