

CHRONIC

LITERATURA DO PRODUTO

Informações sobre o produto

Definição:

Chronic® é um extrato oleoso* fitocomplexo da *Bixa orellana L.* (Urucum), um fruto do bioma amazônico, fonte de geranilgeraniol e delta-tocotrienol, com alta biodisponibilidade e potente ação no sistema musculoesquelético, atuando como um modulador na expressão de alguns genes de forma eficiente.

*Disponível na forma de pó por microencapsulação da tecnologia patenteada Evolve®.

Dosagem usual:

375mg a 1000mg ao dia.

Possíveis interações/restrições:

- Indivíduos alérgicos a Urucum não devem consumir o produto.
- Pacientes em uso concomitante de lítio e Chronic® devem realizar acompanhamento periódico para avaliação de toxicidade do fármaco.

- Gestantes/Lactantes só devem consumir o produto com recomendação do obstetra/ginecologista de acompanhamento; ou após o término do período de aleitamento exclusivo.

Mecanismos de ação

1 Antioxidante:

O estresse oxidativo, incluindo os gerados pelo metabolismo fisiológico, contribuem para o envelhecimento e provocam danos no DNA. Com o avanço da idade, as células acumulam detritos e com isso sofrem mudanças drásticas na morfologia, tamanho ou volume, além de disfunção mitocondrial com declínio na bioenergética (ARMANIOS; BLACKBURN, 2012; BLACKBURN, 2010).

O desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de Oxigênio (ERO) e as respostas de defesas antioxidantes podem provocar perda da massa óssea, o que incluem diversas patologias como a osteoporose e osteopenia, e muscular, como a sarcopenia e outras mialgias. Na parte óssea as ERO geram um desbalanço na remodelação óssea atingindo principalmente o processo homeostático e dinâmico entre os osteoblastos e osteoclastos. Já na parte muscular as ERO podem provocar um catabolismo proteico amplificado e diminuição da viabilidade celular, uma vez que esse tecido demanda um alto consumo de oxigênio, e uma redução significativa do potencial regenerativo das fibras musculares, além de promover uma alteração no transporte de Ca^{2+} promovendo uma disfunção tanto óssea quanto muscular (HOWARD; MCNEIL; MCNEIL, 2011).

Toda a regulação antioxidante se dá em especial pelo uso dos tocotrienóis (TT), já que combatem o estresse oxidativo, ativam fatores gênicos, regulam a expressão de enzimas e a apoptose celular, promovendo aumento da deposição da matriz óssea e reparo da estrutura muscular (MEISTER et al., 2020; CASATI et al., 2019; WONG; CHIN.; IMA-NIRWANA, 2019, HOWARD; MCNEIL; MCNEIL, 2011; STEINHARDT; BI; ALDERTON, 1994).

Na parte óssea, o tocotrienol modula a formação e diferenciação dos osteoclastos e regula a apoptose dos osteócitos (MEISTER et al., 2020; CASATI et al., 2019; WONG; CHIN.; IMA-NIRWANA, 2019). Aumenta as superfícies osteoblásticas e osteóides, o volume osteóide e reduz a superfície osteoclástica e ainda preserva os níveis de Ca (WONG et al., 2020; NORAZLINA; CHUA; IMA-NIRWANA, 2004; CHIN et al., 2016; IMA-NIRWANA; SUHANIZA, 2004; DENG et al., 2014).

Já na parte músculo esquelética, os TT promovem uma diminuição da inflamação, e regula os fatores relacionados à apoptose e viabilidade celular, como as proteínas quinases, MAPKs, como a ERK 1/2, p90RSK, Mnk 1, p38 e JNK / SAPKAs, promovendo um equilíbrio na síntese e degradação de proteínas e na função mitocondrial, uma vez que o músculo senescente está num constante estado de estresse oxidativo, mesmo em repouso, levando à atrofia e perda de fibras e, eventualmente à sarcopenia. Outro aspecto que chama a atenção é que a cascata de sinalização gerada pela ligação do RANKL com o RANK leva a oscilação na produção de ERO e isso parece interferir na oscilação do cálcio intracelular que é importante para a diferenciação final dos osteoclastos e na regulação do mecanismo de excitação-contração muscular, com movimentação do Ca^{2+} para dentro e para fora do retículo sarcoplasmático (KIM et al., 2010; TAKAYANAGI et al., 2002; WONG et al., 2020; KEFALOYIANNI; GAITANAKI; BEIS, 2006; WILLIAMSON et al., 2003).

Além disso, os TT podem elevar os níveis de enzimas envolvidas na atividade antioxidante, a glutatona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) acompanhados por diminuições correspondentes nos níveis de proteína carboniladas e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um subproduto de peroxidação lipídica, sugerindo que o TT pode impedir a oxidação de proteínas e lipídios induzidas pelo estresse oxidativo (LEE; MAR; NG, 2009).

Já o Geranilgeraniol (GGOH) está relacionado a formação de ubiquinona (também chamada coenzima Q10 ou CoQ10), uma molécula antioxidante que transporta elétrons entre a NADH desidrogenase, promove fluxo de elétrons dentro da cadeia respiratória e promove, portanto, ação antioxidante. Desta forma, atua melhorando o metabolismo energético dos músculos e prevenindo danos musculares, já que as mitocôndrias desempenham funções vitais promovendo fornecimento de

energia, homeostase redox, regulação de várias vias catabólicas e de apoptose celular (CAMPIA et al., 2009; MARCOFF; THOMPSON, 2007; WANG; OXER; HEKIMI, 2015).

2 Anti-inflamatório:

A inflamação crônica é considerada um mecanismo subjacente do envelhecimento e de doenças relacionadas à idade, e pode servir como uma ponte entre o envelhecimento normal e os processos patológicos relacionados à idade (MENG; YU, 2010).

Os distúrbios ósseos ocorrem devido a falha em vários sistemas de regulação óssea, e um quadro de inflamação sistêmica parece ser peça chave para causar perturbação na homeostase, implicando na saúde óssea, muscular e articular. Tais processos, que em geral alteram a arquitetura dos ossos tornando-os frágeis e suscetíveis à fratura, podem ser decorrentes ao envelhecimento, menopausa e andropausa, ao uso de determinados medicamentos, exposição às radiações ou ainda processos hereditários. Dentre os casos mais comuns temos, por exemplo, a osteopenia e a osteoporose, osteonecrose mandibular, osteoartrose e processos decorrentes a metástases ósseas líticas e mieloma múltiplo (STARK; SAVARIRAYAN; 2009; BELLAN; PIRISI; SAINAGHI, 2015; RACHNER; KHOSLA; HOFBAUER, 2011; WHYNE et al., 2000).

Já nas unidades musculares, a inflamação agressiva que majoritariamente é induzida por infecção ou lesão tecidual induz a perda de massa, estimulando o catabolismo proteico e suprimindo a síntese muscular, promovendo a desorganização da micro e macro arquiteturas de toda a musculatura com prejuízo funcional, traduzido em comprometimento da força muscular e um risco muito maior de quedas (BANO et al., 2019).

O uso de δ e γ -TT se mostram benéficos também em pacientes com inflamações articulares. Estudos apontam redução nos níveis de TNF- α , ERO, inibição significativa de PCR e conseqüentemente, de seus mediadores inflamatórios como as interleucinas (IL) 1, IL-6 e IL-8, com diminuição na ativação de macrófagos e fibroblastos sinoviais, promovendo a prevenção da infiltração de células T (RADHAKRISHNAN et al., 2014; HALEAGRAHARA et al., 2014 ZAINAL et al., 2019).

Além de regular a expressão de enzimas e citocinas pró-inflamatórias, os δ e γ -TT atuam suprimindo a formação e diferenciação dos osteoclastos e regulando a apoptose dos osteócitos (MEISTER et al., 2020; CASATI et al., 2019; WONG; CHIN.; IMANIRWANA, 2019).

Foi demonstrado que o TT regula negativamente o receptor γ ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR γ) - o fator de transcrição crítico na diferenciação de adipócitos e pode impedir a ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B), interrompendo a inflamação do tecido (SUN et al., 2018; PANG; CHIN,

A suplementação também reduz os níveis de RANKL, esclerostina (SOST), da proteína relacionada a Dickkopf (DKK) -1 e do fator de crescimento de fibroblastos- 23 (FGF-23), que estão relacionados à formação e atividade de células ósseas (NAZRUN et al., 2008; MUHAMMAD et al., 2013).

O GGOH também diminui a inflamação por supressão da ativação de NF- κ B e mRNA, e da expressão de seus genes-alvo pró-inflamatórios. Ele regula negativamente a ativação da caspase-1. A caspase-1 processa as pró-IL-1 e pró-IL-18, e está relacionada à diferenciação e atividade dos osteoclastos, induzida por Rankl e na expressão induzida por LPS de genes associados à inflamação, e no músculo está associado à proteólise e a redução da atividade enzimática de GAPDH, gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase importante no processo de glicólise, em músculos esqueléticos. A diminuição do potencial glicolítico muscular especialmente associado ao NLRP3 mitiga tanto o declínio no tamanho da miofibra glicolítica quanto a atividade reduzida das enzimas glicolíticas no músculo durante o envelhecimento. E o GGOH tem o papel de diminuir a expressão do gene do inflamassoma (NLRP3) e morte celular programada relacionada à disfunção mitocondrial, que se traduz em reversão do quadro de sarcopenia e distúrbios ósseos (MCBRIDE et al., 2017; GIRIWONO et al., 2013; ROCHA et al., 2020; MONTERO et al., 2004).

3 Prevenção da Sarcopenia através da formação de músculos e melhora da contração muscular:

Os miócitos, também conhecidos como fibras musculares são as células que se aglomeram em feixes, compondo os tecidos musculares, e tem papel na contração, no

alongamento e encurtamento dos feixes. As células satélites também estão envolvidas nesse processo, já que são as células tronco do músculo esquelético e desempenham um papel importante na manutenção e regeneração da massa muscular, quando ativadas, em resposta a lesão muscular, proliferam extensivamente e depois diferenciam-se em mioblastos (MATSUBARA et al., 2018; IRWIN; FENNING; VELLA, 2020; WONG et al., 2020).

O GGOH e o TT podem promover e melhorar a diferenciação dos miócitos recuperando a morfologia das células jovens, melhorando a viabilidade celular e aumentando a capacidade de proliferação de mioblastos, revertendo e protegendo essas células do envelhecimento (MATSUBARA et al., 2018; MAKPOL et al., 2011; KHOR et al., 2016). Além disso, pode aumentar o desempenho e contração muscular, no relaxamento vascular e ainda previne fadiga, sem causar efeitos adversos no desempenho do músculo liso cardíaco ou vascular (IRWIN; FENNING; VELLA, 2020; FUJITA et al., 2000).

O consumo de GGOH tem participação fundamental em processos como a isoprenilação de proteínas G, dentre elas destacamos a regulação da expressão gênica pelas proteínas Ras, que promovem direcionamento, ancoragem, fusão e exocitose, e Rho, que regulam a formação de fibras de estresse da actina cortical e Rap, estimulam o crescimento muscular (MATSUBARA et al., 2018; BAKER., 2005; MONTARRAS; L'HONORÉ; BUCKINGHAM, 2013; NEE REZKALLAH et al., 2020; JAŚKIEWICZ et al., 2018).

Além da glicosilação ligada a N (processo ligado à proteção, reconhecimento celular, migração e viabilidade celular), e modulação de fatores reguladores miogênicos, MRFs, que estimulam interações proteicas e ligação ao DNA para ativar genes específicos do músculo, que inclui MyoD, Myf5, Myogenin e MRF4. MRFs são necessárias para evitar danos musculares, influenciando a morfologia e a migração celular (JAŚKIEWICZ et al., 2018; L'HONORÉ; BUCKINGHAM, 2013; KHOR et al., 2016).

Ele também promove aumento da viabilidade celular, correlacionada ao aumento da pré-alquilação da RTP GTPase, fosforilações elevadas de AKT 1 (S463) e GSK-3 β (S9), aumento nos níveis de marcadores de autofagia (Beclin 1, MAP LC-3IIb), proteção diante o declínio do MAP LC3-IIb em miotubos diferenciados, glicosilação ligada a N e regulação de Myf5 (JAŚKIEWICZ et al., 2018).

Já os TT podem modular a renovação de células satélites através da regulação da sinalização de p53, ciclo celular, via de sinalização Wnt e expressão de MRF. Além disso, podem prevenir senescência replicativa dos mioblastos através da sua ação antioxidante (WONG et al., 2020; LIM et al., 2019).

4 Formação e manutenção da massa óssea:

A diminuição da massa óssea acomete principalmente os indivíduos após os 50 anos e especialmente as mulheres na menopausa. Além disso, é altamente prevalente em portadores de doenças de Crohn e doença celíaca, que os deixam susceptíveis a problemas ósseos. Ademais, outros fatores como tabagismo, dieta, baixos níveis de vitamina D, alterações hormonais, elevado consumo de álcool e uso de alguns medicamentos também podem aumentar o risco dessas desordens (IOF, 2013; KLIBANSKI et al., 2001). De acordo com a Fundação Internacional de Osteoporose 1 a cada 3 mulheres e 1 em cada 5 homens de 50 anos sofreram fraturas ósseas devido a osteoporose (US; 2017).

Tanto o GGOH quanto os TT podem afetar positivamente a formação e as atividades das células ósseas, induzindo a formação de ossos e cartilagens, impedindo a progressão da perda óssea, através da supressão da reabsorção óssea, que podem ser mediados pela modulação gênica e pelas ações antioxidantes e anti-inflamatórias.

O GGHO entra na via do mevalonato para ser metabolizado pelo farnesil-pirofosfato (FPPS) e resgatar a escassez de isoprenoides intermediários, aumentando os níveis de fator nuclear kappa-B ligante (RANKL) e estimulando a osteoclastogênese (DE LEO et al., 2010; TOMOMURA; 2019). Além disso, ele melhora e restaura a capacidade migratória das células, a viabilidade, proliferação e diferenciação celular, pré-alquilação, pós-tradução de proteínas, facilitando as interações proteína-proteína e o tráfego de proteínas associado à membrana (ZIEBART et al., 2011).

O GGOH pode promover cicatrização, importante nos processos ósseos, e restaurar as glicoproteínas laminina e fibronectina, importantes em processos de diferenciação, migração e adesão celular e componentes da matriz óssea (DUNLOP; MUGGLI, 2000).

Os TT atuam na via do colesterol inibindo a sua biossíntese em dois mecanismos distintos. Eles catalisam a desfosforilação de difosfato de farnesil para formar farnesol, devido à sua cauda farnesil. O farnesol resultante acelera a degradação de HMG-CoA redutase, privando a via de biossíntese do colesterol. O outro mecanismo é a inibição direta da HMG-CoA redutase, pós-transcricional, bloqueando a tradução de o mRNA (RAMANATHAN, 2018). Tais ações levam ao aumento da osteoblastogênese e à diminuição da osteoclastogênese, resultando em aumento da massa óssea e da densidade mineral óssea, aumento da força óssea e risco reduzido de fratura óssea (SHEN et al., 2017).

O TT pode aumentar a expressão de BMP-2, fosfatase alcalina (ALP), β catenina, que estão relacionadas à formação óssea, bem como o fator de transcrição 2 relacionado à Runt (Runx-2) e osterix (OSX), colágeno tipo α I, fosfatase alcalina e osteocalcina, que desempenham papéis-chave na diferenciação dos osteoblastos (WONG; CHIN; IMA-NIRWANA, 2019). Ele também regula positivamente a expressão de proteína morfogenética óssea-2 (BMP-2), osteoprotegerina (OPG), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) - α (CHIN et al., 2017).

A sua suplementação também pode diminuir dos níveis de marcadores ósseos, como a fosfatase alcalina sérica específica do osso (BALP), telopeptídeo N-terminal da urina (NTX), razão RANKL e RANKL/OPG solúvel em soro, e oxidante biomarcador de estresse, portanto, suprimindo a reabsorção óssea e o estresse oxidativo (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) (SHEN et al., 2018), e promover efeito anabólico ósseo, preservando os níveis de Ca e evitando a perda óssea, aumentando a deposição da matriz óssea, das superfícies osteoblásticas e osteóides, do volume osteóide e reduzindo a superfície osteoclástica (WONG et al., 2020; NORAZLINA; CHUA; IMA-NIRWANA, 2004; CHIN et al., 2016; IMA-NIRWANA; SUHANIZA, 2004; DENG et al., 2014).

5 Juntas e articulações

A homeostase entre os tecidos articulares, particularmente entre a cartilagem e o osso subcondral subjacente, é de fundamental importância para a saúde das juntas e articulações. O desequilíbrio pode promover lesões ósseas condrais, ou seja, lesões isoladas da cartilagem, osteocondrais, degeneração, separação ou ruptura da

cartilagem, e subcondrais, acomete o tecido medular. Se não forem tratadas, essas lesões podem progredir a degeneração generalizada do tecido, juntamente com intensa dor nas articulações e rigidez, como é o caso da osteoartrite e da artrite reumatoide, doença auto-imune inflamatória crônica, associada a incapacidade progressiva e complicações sistêmicas (LEPAGE et al., 2019). (AR),

No geral, os tratamentos com fármacos de longo prazo, atualmente disponíveis, para indivíduos com osteoartrite oferecem benefício terapêutico limitado, e pode potencialmente aumentar o impacto negativo da doença (LONDON; MILLER; BLOKER, 2011; HENROTIN; MOBASHERI, 2018).

A administração de TT e GGOH podem promover efeitos benéficos e supressão da progressão em doenças que acometem juntas e articulações, através da inibição da inflamação crônica, diminuindo o acúmulo de radicais livres nas articulações e reduzindo a incidência de destruição da cartilagem. Podendo atuar como agente terapêutico anti-artrítico a longo prazo, na terapia da artrite reumatóide e potencialmente retardar a progressão da osteoartrite.

O TT retarda a progressão da osteoartrite e a degeneração das cartilagens, acompanhada de alterações das estruturas ósseas vizinhas, pois diminui os níveis de osteocalcina e superfície de osteoclasto do osso subcondral (CHIN et al., 2019). Ademais, os TT são capazes de inibir a proliferação de células T, reverter alterações histopatológicas e inibir a produção de citocinas pró-inflamatórias, esta promove a quebra da cartilagem, agravando a doença (CHIN et al., 2019; HALEAGRAHARA et al., 2014).

Além disso, seu uso pode inibir eficazmente o estresse oxidativo e a inflamação induzidos por tais doenças, com diminuição significativa de PCR, inibição da secreção de citocinas inflamatórias e da via NF- κ B, fator chave dos processos inflamatórios e, portanto, diminuindo significativamente a ativação de macrófagos e fibroblastos sinoviais, promovendo prevenção da infiltração de células T. Além disso, promove o aumento de SOD e nos níveis totais de GSH no sangue, diminuindo, portanto, o estresse oxidativo (RADHAKRISHNAN et al., 2014).

O TT também promove síntese e manutenção do colágeno dos tipos I, essenciais para reparar a força nos tendões e fortalecer as articulações, e aparentemente manutenção do colágeno tipo II, componente maioritário das cartilagens que atua como amortecedor e lubrificante, impedindo o estresse oxidativo, modulando a expressão dos genes COL I (para colágeno tipo I) com um aumento concomitante na taxa de síntese de colágeno e ainda promovem inibição da degradação do colágeno através da supressão das metaloproteinases da matriz (MAKPOL et al., 2011; MAKPOL et al., 2013).

O GGOH também é favorável devido sua relação com a biossíntese de vitamina K. Estudos mostram que a vitamina K tem efeitos potenciais na cartilagem articular e no osso subcondral, atuando como moduladora da patogênese. Ela auxilia na função de Gas6, um gene de parada, através da γ -carboxilação e assim, aumenta a viabilidade das células presentes no tecido cartilaginoso, os condrócitos. E, portanto, diminui a prevalência de estreitamento do espaço articular e com menor prevalência de ocorrer osteoartrite (NEOGI et al., 2006; OKA et al., 2009; LOPEZ, 2012).

Ademais o GG diminui a inflamação por supressão da ativação de NF-KB e mRNA e da expressão de seus genes-alvo pró-inflamatórios. Ele regula negativamente a ativação da caspase-1. A caspase-1 processa as interleucinas pró-IL-1 e pró-IL-18 e está relacionada à diferenciação e atividade dos osteoclastos, induzida por Rankl e na expressão induzida por LPS de genes associados à inflamação (MCBRIDE et al., 2017; GIRIWONO et al., 2013; ROCHA et al., 2020; MONTERO et al., 2004), além de contribuir na síntese do colágeno do tipo I, essenciais para reparar a força nos tendões e fortalecer as articulações, via ativação de RhoA/ ROCK, (YE et al., 2015).

6 Produção e manutenção de colágeno (I, II e III):

O colágeno é uma proteína estrutural e o principal componente sólido da matriz extracelular (MEC) da cartilagem (cerca de 1/2 a 2/3 do peso seco da cartilagem articular). Nos humanos são encontrados mais de 28 tipos são encontrados em seres humanos. O colágeno tipo I é a principal proteína estrutural da MEC nos ligamentos e tendões, fibrocartilagem, pele, estando presente em quase todos os tecidos conjuntivos, inclusive no osso, compondo mais de 90% de sua massa orgânica (YANG XIA et al., 2016).

Com o envelhecimento há uma diminuição progressiva do colágeno tipo I concomitante com sua degradação. A produção e a reorientação do colágeno são essenciais para reparar a força nos tendões, além disso está relacionado a melhora da formação óssea nova, adesividade, elasticidade e resistência. Além disso, desempenha papel importante na diferenciação osteoblástica, melhorando a densidade mineral óssea, o conteúdo mineral ósseo (YANG XIA et al., 2016; GELSE, E. PÖSCHL, T. AIGNER, 2003; TAKEDA et al., 2013).

O colágeno tipo II está presente predominantemente na cartilagem, humor vítreo e cobre as extremidades dos ossos longos, atuando como amortecedor e lubrificante da articulação. Este e outros componentes da matriz celular da cartilagem são produzidos pelos condrócitos (YANG XIA et al., 2016; FUKUI et al., 2008; NETO et al., 2005; BENYA; PADILLA; NIMNI, 1978).

Já o tipo III apesar de estar presente em maior quantidade em recém-nascidos, em adultos sua presença é importante visto que está relacionada a cicatrização, na sustentação de órgãos expandíveis como os vasos sanguíneos, sendo encontrado na pele e ligamentos (BECKMAN; SHIELDS; DIEGELMANN, 2004).

O TT está relacionado a síntese e manutenção do colágeno dos tipos I e III e aparentemente manutenção do colágeno tipo II. Já que impede o estresse oxidativo, modulando a expressão dos genes COL I (para colágeno tipo I) e COL III (colágeno tipo III) com um aumento concomitante na taxa de síntese de colágeno e ainda promovem inibição da degradação do colágeno através da supressão das metaloproteinases da matriz (MAKPOL et al., 2011; MAKPOL et al., 2013). Já o GGOH pode contribuir na síntese do colágeno do tipo I e reverter o efeito inibitório na produção desse tipo de colágeno induzido por medicamentos (YE et al., 2015).

O mecanismo de ação dos TT se dá pela diminuição do estresse oxidativo protegendo os condrócitos impedindo a ativação do fator nuclear kappa da célula B ativada (NFκB), a fosfoinositida 3-quinase (PI3K) e a c-Jun N-terminal kinase (JNK), impedindo a senescência e apoptose dos condrócitos (CHIN; IMA-NIRWANA, 2018), o que impede a degradação do colágeno tipo II, já que esse é o principal tipo de colágeno produzido pelos condrócitos (FUKUI et al., 2008).

O TT também está atrelado ao aumento da lisil oxidase (LOX). Essa enzima extracelular tem papel chave na formação de ligações cruzadas de colágeno. Ela catalisa as ligações cruzadas das cadeias laterais de colágeno e elastina, aumentando a deposição de matriz insolúvel, a resistência à tração, estabilizando e promovendo elasticidade da conexão ao tecido esquelético, pulmonar e sistemas cardiovasculares (KOHNO et al., 2020; SAITO; KMSKM, 2010).

Além disso, ela tem papéis biológicos na supressão de tumor, afetando a adesão celular e controle do crescimento e função intracelular e intranuclear. Estudos mostraram que óleo rico em δ -TT extraído de urucum aumentou a expressão LOX, inibiu a ativação de JAK2, proteína que regula a expressão gênica e quando ativada regula negativamente a LOX, e diminuiu a expressão de Fli1, um fator de transcrição de DNA metiltransferase, o aumento da metilação também diminuiu a expressão de LOX (KOHNO et al., 2020; SAITO; KMSKM, 2010).

Enquanto o GGOH contribui na síntese do colágeno do tipo I via ativação de RhoA/ ROCK, cuja via de sinalização alternativa depende da geranilgeranilação na produção de colágeno I (YE et al., 2015).

7 Produção de Ubiquinona (CoQ10):

O estresse oxidativo de origem mitocondrial, ou seja, a produção elevada de superóxido mitocondrial, pertence aos principais fatores que determinam o envelhecimento e as doenças relacionadas ao estresse oxidativo. Um turnover negativo de proteína, dinâmica e funções mitocondriais prejudicadas, uma capacidade de regeneração muscular diminuída, bem como uma exacerbação da apoptose são geralmente considerados mecanismos celulares envolvidos na atrofia muscular que leva à sarcopenia. E em doenças como a osteoporose observamos uma diminuição da densidade mineral óssea e deterioração da microarquitetura óssea, devido a desregulação homeostática das células ósseas. Os antioxidantes, como a coenzima Q direcionada para a mitocôndria, MitoQ10, podem prevenir ou curar essas condições patológicas (BRIOCHE; LEMOINE-MOREL, 2016; SHAH et al., 2009; PLECITÁ-HLAVATÁ; JEŽEK; JEŽEK, 2009; ZHENG et al., 2018).

O GGOH pode diminuir o estresse oxidativo progressivo impedindo o dano oxidativo às proteínas e a peroxidação lipídica. Pois está relacionado à formação de CoQ10 através da via do mevalonato (CAMPIA et al., 2009; MARCOFF; THOMPSON, 2007).

A CoQ10 é uma substância semelhante a uma vitamina lipossolúvel, encontrada em todas as células e nas membranas de muitas organelas, que participa de diversos processos celulares, sendo utilizada no tratamento de uma variedade de doenças, incluindo a problemas musculares e ósseos, pois é um mediador chave da reação de transferência de elétrons na cadeia respiratória da mitocôndria com efeito de supressão dos radicais livres (ZHENG et al., 2018; ZHANG et al., 2015).

Na membrana interna da mitocôndria, a CoQ10 se difunde livremente e promove funcionamento da cadeia de transporte de elétrons, pois permite a transferência de elétrons dos complexos mitocondriais I e II para o complexo mitocondrial III. Sendo necessária para a geração de ATP mitocondrial, fluxo de elétrons dentro da cadeia respiratória e promoção de ação antioxidante. O que leva à um turnover positivo de proteína, caracterizado pelo aumento de síntese de proteínas miofibrilar (especialmente cadeia pesada de miosina) e mitocondrial, evitando o quadro de sarcopenia (BRIOCHE; LEMOINE-MOREL, 2016; SHAH et al., 2009; WANG; OXER; HEKIMI, 2015).

Na parte óssea, estudos mostram que a CoQ10 evita a perda óssea induzida, resgatando os níveis diminuídos de densidade mineral óssea e conteúdo mineral ósseo e diminuindo a reabsorção óssea, podendo atenuar doenças como a osteoporose. Isso se deve ao estímulo da proliferação e diferenciação de células do estroma da medula óssea, ação antioxidante e diminuição de citocinas inflamatórias, aliviando a lesão oxidativa induzida.

O mecanismo de ação se dá pela ativação da via PTEN / PI3K / AKT, que promove especialmente uma diminuição da reabsorção óssea, pela redução dos níveis de malondialdeído ósseo, com um aumento concomitante dos níveis de superóxido dismutase, regulação positiva do ativador do receptor de genes específicos para osteoclastos do ligante do fator nuclear kappa-B e catepsina K e regulação negativa do

fator de ligação ao núcleo do gene específico para osteoblastos alfa 1 (ZHENG et al., 2018; ZHANG et al., 2015).

8 Produção de testosterona e progesterona:

Os níveis de testosterona, especialmente, as frações livres ou biodisponíveis diminuem com o aumento da idade em homens e mulheres, provocando perda óssea, infertilidade e disfunção sexual em homens. Baixos níveis desse hormônio podem ainda antever o desenvolvimento de diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (MA; TONG, 2010; BEATRICE et al., 2014).

O crescimento e a manutenção óssea são significativamente influenciados pela testosterona, que possui fortes efeitos androgênicos e anabólicos, importantes para mulheres e homens, estes em maior quantidade. Ela participa da construção do esqueleto de jovens e ajuda a prevenir a perda óssea. Estudos demonstram que o hormônio regula positivamente a expressão de receptores de andrógenos (ARs) nos osteoblastos, nas células estromais (precursores de osteoblastos), megacariócitos e células endoteliais na medula óssea (MOHAMAD; SOELAIMAN; CHIN, 2016; TRACZ et al., 2006).

Estudos mostram que a progesterona também tem um papel importante na regulação óssea, já que este hormônio é o parceiro fisiológico do estradiol, que aumenta a formação óssea osteoblástica, uma vez que é mediada pelo receptor de progesterona. Portanto, o aumento de progesterona pode prevenir ou ainda tratar a osteoporose em mulheres na pós-menopausa (YANG; OWUSU-ABABIO, 2000; PRIOR, 2018; LEE, 1991).

O GGOH pode, portanto, auxiliar no aumento da progesterona e testosterona. Para as mulheres pode ser altamente benéfico, já que testosterona pode melhorar a saúde óssea e a progesterona pode aumentar o pico de densidade mineral óssea na adolescência e na idade adulta jovem, prevenindo a perda óssea durante as fases pré e perimenopausal. Beneficiando também aquelas que tem distúrbios hipotalâmicos de ciclos e ovulação, pode facilitar a recuperação reprodutiva, e melhorar a saúde óssea de mulheres idosas na menopausa, diminuindo o risco de fratura (PRIOR, 2018; SEIFERT-KLAUSS; PRIOR, 2010).

Já para os homens, o aumento da testosterona promove aumento libido, anabolismo das proteínas do músculo esquelético e a força muscular e promove diminuição da fatigabilidade. O que é um grande aliado na sarcopenia que acomete adultos mais velhos (FERRANDO et al., 2002).

O GGOH participa na síntese e melhora a produção hormonal como a testosterona e sua precursora, a progesterona. O processo de síntese se dá pelo estímulo a nível de mRNA e da proteína reguladora aguda esteroideogênica (StAR), modulando a sinalização de cAMP/ PKA, promovendo o transporte de colesterol para a membrana mitocondrial interna dessas células para iniciar a esteroideogênese. Em síntese, o GGOH aumenta os níveis de testosterona por meio da ativação da PKA (HO et al., 2016; HO et al., 2018).

Já o tocotrienol, estudos mostram que ele tem um impacto significativo na formação e reparo ósseo mesmo em modelos animais deficientes em testosterona (CHIN; IMA-NIRWANA, 2014).

9 Síntese de Vitamina K2

A vitamina K2, também conhecida como menaquinona é um micronutriente essencial que está diretamente ligado à regulação da remodelação óssea. Estudos mostram que a vitamina K2 é mais eficaz que a vitamina K1 na melhoria da saúde óssea, evitando reduções na densidade mineral óssea femoral, perda de massa óssea trabecular e cortical e reduções no conteúdo mineral ósseo das vértebras lombares, além disso, tem efeitos potenciais na cartilagem articular e no osso subcondral. atuando como moduladora da patogênese (MYNENI; MEZEY; 2017; IWAMOTO; YEH; TAKEDA, 2003; NEOGI et al., 2006).

O GGOH é o componente da cadeia lateral da Vitamina K2 (menatetrenona, MK-4). A filoquinona (K1) é convertida em menaquinona por truncamento da cadeia lateral K1 e substituição por geranilgeraniol. Essa vitamina regula a remodelação óssea, mantendo a massa e a densidade óssea, através da transcrição de genes necessários para a expressão de marcadores osteoblásticos, para a montagem de colágeno e carboxilação das osteocalcinas, proteínas não colágenas mais abundantes no osso e

dependente de vitamina K (HIRUMA et al., 2004; TRAMBER; 2008; MYNENI; MEZEY; 2017).

A K2 promove a proliferação de células tronco da medula óssea, estimulando a diferenciação, protegendo contra a apoptose dos osteoblastos, inibindo a diferenciação de adipócitos, a formação de osteoclastos e a expressão de RANKL, e promovendo a apoptose de osteoclastos (MYNENI; MEZEY; 2017; IWAMOTO; YEH; TAKEDA, 2003). Estudos recentes mostram que a vitamina K exibe níveis variados de atividade anti-inflamatória, devido a estrutura do anel 2-metil-1,4-naftoquinona. Além disso, menaquinona-4, uma forma de vitamina K2, reduz a ativação do fator nuclear κ B (NF κ B) e inibe a fosforilação de IKK α / β após tratamento das células com LPS. Estes resultados mostram claramente que a atividade anti-inflamatória da vitamina K é mediada pela inativação da via de sinalização NF κ B (OHSAKI et al., 2010).

Estudos mostram que o GGOH e a MK4 atuam de modo não competitivo sobre o efeito anti-osteoporótico. Sendo o mecanismo de ação da MK4 independente, atuando na inibição da expressão da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e da produção de prostaglandina E2 (PGE2), ambas envolvidas na expressão de mediadores da osteoclastogênese e de genes envolvidos no metabolismo ósseo e na remodelação óssea (HIRUMA et al., 2004).

Ela também auxilia na função de Gas6, um gene de parada, através da γ -carboxilação e assim, aumenta a viabilidade das células presentes no tecido cartilaginoso, os condrócitos. E, portanto, diminui a prevalência de estreitamento do espaço articular e com menor prevalência de ocorrer osteoartrite (NEOGI et al., 2006; OKA et al., 2009; LOPEZ, 2012).

10 Restauração do comprimento dos telômeros:

Os telômeros são estruturas de DNA- proteína que protegem as extremidades dos cromossomos da degradação e fusão, sendo, portanto, essenciais para a manutenção da integridade genômica. O encurtamento de telômeros tem sido amplamente considerado como mecanismo importante para desencadear senescência replicativa em células do tecido conjuntivo, os fibroblastos. Além disso, a deficiência de telomerase promove defeitos osteoblásticos intrínsecos e criação de um

microambiente pró-inflamatório de ativação de osteoclastos (ARMANIOS; BLACKBURN, 2012; BLACKBURN, 2010).

Evidências emergentes indicam que a telomerase controla as principais funções celulares, incluindo expectativa de vida replicativa, diferenciação e proliferação celular. A perda da atividade da telomerase em mioblastos devido à senescência é bastante acentuada e sua diferenciação celular causa redução drástica da sua atividade, levando ao quadro de atrofia muscular (OGAWA et al., 2006; O'CONNOR; CARLSON; CONBOY, 2009; NOZAWA; MAEHARA; ISOBE, 2001).

O uso de TT é uma estratégia útil para a regeneração e reparo ósseo e muscular através da modulação da ação da telomerase, promovendo manutenção da população de células precursoras osteogênicas, estendendo o tempo de vida dessas células e aumentando sua capacidade de formação de tecido ósseo, promovendo hipertrofia e a saúde muscular, mantendo as propriedades fenotípicas e funcionais das células-tronco somáticas adultas e diminuindo o estresse oxidativo, portanto, aumentando a atividade da telomerase, e assim protegendo a função mitocondrial e diminuindo os danos no DNA (HAMDAN et al., 2017; MAKPOL et al., 2011; MAKPOL et al., 2002; YUDOH et al., 2001; SHI et al., 2002).

Tal mecanismo pode se dar pela modulação da atividade da proteína cinase C, resultando na regulação da expressão de c-myc e da transcriptase reversa da telomerase humana (hTERT) (EITSUKA; NAKAGAWA; MIYAZAWA; 2006). Ou ainda pela diminuição da expressão de beta-galactosidase associada à senescência (SA- β -gal), uma enzima hidrolase presente apenas em células senescentes, modulação dos MRFs, restauração do comprimento dos telômeros e a atividade da telomerase (MAKPOL et al., 2011; KHOR et al., 2016).

11 Anulação dos efeitos negativos dos Bifosfonatos

Os bisfosfonatos são uma classe medicamentosa utilizada comumente em casos de distúrbios ósseos, tais como osteoporose, doença de Paget e alguns cânceres metastáticos. No entanto, esses compostos promovem um desequilíbrio dos processos, com risco de fraturas subseqüentes, gerando microdanos e desordens ósseas, uma vez que impedem também a remodelação e a formação óssea, promovem a apoptose de

osteoclastos, alteração do tráfego intracelular de proteínas, bloqueio das vias de transdução de sinal intracelular, através do bloqueio a via do mevalonato, pelo meio da regulação negativa à nível da transcrição da enzima HMGR, enzima que regula o colesterol, e com isso impede que o farnesol e o geranylgeraniol, intermediários necessários para que haja ligação de pequenas proteínas à membrana celular, não são formados, e portanto, o processo de prenilação, necessário à remodelação óssea, fica então comprometido (DREYER; VIEIRA, 2010; MASHIBA et al., 2000; ZAFAR et al., 2016; HASAN et al., 2018; HASAN et al., 2020; ADLER et al., 2016).

A reposição GGOH e o uso de TT podem ajudar a mitigar tais efeitos colaterais prejudiciais. Promovendo diminuição da inflamação, melhorando e restaurando a capacidade migratória das células, a viabilidade, proliferação e diferenciação celular, cicatrização, pré-alquilação, pós-tradução de proteínas, facilitando as interações proteína-proteína e o tráfego de proteínas associado à membrana (ZIEBART et al., 2011; ZAFAR et al., 2016; KONESKI et al., 2018).

O GGOH exógeno é capaz de entrar na via do mevalonato para ser metabolizado pelo farnesil-pirofosfato (FPPS) e resgatar a escassez de isoprenoides intermediários, aumentando os níveis de fator nuclear kappa-B ligante (RANKL) e estimulando a osteoclastogênese (DE LEO et al., 2010; TOMOMURA; 2019). Além disso, ele restaurar as glicoproteínas laminina e fibronectina, importantes em processos de diferenciação, migração e adesão celular e componentes da matriz óssea (DUNLOP; MUGGLI, 2000).

Apesar dos TT terem um mecanismo de ação similar aos bisfosfonatos, através da inibição da via do mevalonato (MEISTER et al., 2020), os estudos mostram que eles podem beneficiar a saúde óssea estimulando a osteoblastogênese e suprimindo osteoclastogênese através de ações antioxidantes e anti-inflamatórias (MEISTER et al., 2020; CASATI et al., 2019; WONG; CHIN.; IMA-NIRWANA, 2019), diferentemente dos Bisfosfonatos que possuem ação inflamatória (PABST et al., 2017).

Estudos mostram que outros isoprenoides que não o GGOH, como farnesol, eugenol, R-, limoneno, mentol, e esqualeno, não conseguiram reverter o efeito das células tratadas com bifosfonatos (HAGELAUER et al., 2014).

12 Anulação dos efeitos negativos das Estatinas

As Estatinas são fármacos mais comumente prescritos para o tratamento da hipercolesterolemia e também para estimular a formação óssea. Elas inibem a HMG-CoA redutase competitivamente, reduzindo os níveis de LDL-c e triglicerídeos, promovendo efeitos pleiotrópicos diversos, dentre eles a perda óssea e lesão muscular (MARON; FAZIO; LINTON, 2000; LIAO; LAUFS, 2005; RAMANATHAN et al., 2018).

O GGOH é essencial para restaurar, anular seus efeitos e reverter totalmente a viabilidade celular mediada por estatina nos mioblastos em proliferação, promovendo atividade citoprotetora, ou seja, ele preserva a função normal do músculo esquelético durante o tratamento, sendo capaz de melhorar o processo de regeneração e cicatrização do músculo lesionado, além de promover hipertrofia e aumento da força, sem comprometer o desempenho do músculo liso cardíaco ou vascular (JAŚKIEWICZ et al., 2018; MATSUBARA et al., 2018; MAS; MORI, 2010).

Isso ocorre pois o GGOH exógeno entra na cascata intrínseca do mevalonato promovendo ativação das moléculas de sinalização intracelular de Rho, Rac e Cdc42, proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular (MARON; FAZIO; LINTON, 2000; LIAO; LAUFS, 2005; RAMANATHAN et al., 2018).

As proteínas Rac e Rho regulam a formação de estruturas distintas baseadas em filamentos de actina e são importantes para regulação da migração celular, particularmente a Rho induz a formação de uma rede de filamentos de actomiosina contrátil, já a Cdc42 e Rac são necessárias para a montagem de locais de adesão à matriz extracelular, induzindo a formação de novos complexos focais contendo integrina (BEM-AMI et al., 1998; ALEN et al., 1997).

Além disso, o GGOH promove a prenilação e glicosilação normal de proteínas, com comitente aumento da CoQ10, envolvida no transporte de elétrons mitocondriais e proteção antioxidante, evitando efeitos secundários como miopatia e lesões musculares esqueléticas como mialgia, miosite e rabdomiólise com risco de vida (ROSENSON, 2004; BELTOWSKI; WOJCICKA; JAMROZ-WISNIEWSKA, 2009).

JÁ o tocotrienol diminui o estresse oxidativo e os níveis de citocinas pró-inflamatórias (TIWARI; KUHAD; CHOPRA, 2009; ZINGG; AZZI, 2004).

13 Imunomodulador

Os imunomoduladores são substâncias naturais ou sintéticas que promovem ação supressora ou estimuladora do sistema imune. Os agravos e o comprometimento da saúde se dão em especial aos processos inflamatórios, como o aumento do estresse oxidativo e de citocinas pró-inflamatórias, sejam eles crônicos ou agudos. A modulação da resposta imune promove homeostase orgânica, o que significa uma preservação dos tecidos contra danos e injúrias.

O GGOH tem efeitos anti-inflamatórios por meio da inibição da ativação do fator nuclear kappa B (NFκB). No entanto, estudos recentes revelaram que ele pode modular moléculas de sinalização em respostas imunes inatas diminuindo a expressão de genes inflamatórios induzidos por lipopolissacarídeo (LPS), de modo semelhante aos macrófagos humanos (GIRIWONO et al., 2019).

Além disso, ele pode modular (ativando e inibindo) as proteínas de sinalização fator nuclear-kappa B (NFκB), em particular quinase 1 associada ao receptor de interleucina-1 (IRAK1) e fator 6 associado ao receptor de fator de necrose tumoral (TRAF6). O NFκB é um fator de transcrição responsivo ao estresse envolvido em vários eventos celulares, incluindo proliferação celular, diferenciação, carcinogênese, autofagia, neurodegeneração e inflamação aguda e crônica (GIRIWONO et al., 2019; DE MOURA ESPÍNDOLA et al., 2005).

O aumento da expressão de mRNA de genes alvo de NFκB é fisiologicamente necessário como uma resposta a vários tipos de estresse; entretanto, a expressão contínua e excessiva desses mRNAs está associada a várias doenças, já que é mediada pelo receptor toll-like 4 (TLR4). O TLR4 está envolvido não apenas em uma resposta inflamatória aguda, mas também na inflamação crônica de baixo grau que pode induzir diversas doenças (GIRIWONO et al., 2019).

Outro mecanismo é pela modulação da NFκB por meio da K2, sendo o GGOH, componente essencial nesse processo, uma vez que participa da biossíntese da vitamina K2, compondo sua cadeia lateral (OHSAKI et al., 2010).

Já o γ -tocotrienol, promove modulação através da regulação negativa inibindo efetivamente a ativação do NF κ B ao bloquear TAK1 e outras proteínas de sinalização a jusante durante a inflamação estimulada pelo TNF, sem afetar a ligação ao DNA (KAILEH; SEM, 2010; NAZRUN et al., 2008). Além disso, ele promove amplo efeito antioxidante, ao elevar os níveis de glutathiona peroxidase (GPx), superóxido dismutase (SOD) e catalase (CAT) acompanhados por diminuições correspondentes nos níveis de proteína carbonil e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) (LEE; MAR; NG, 2009).

Referências:

BANO, Giulia et al. Inflammation and sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, v. 96, p. 10-15, 2017.

BRIOCHE, Thomas; LEMOINE-MOREL, Sophie. Oxidative stress, sarcopenia, antioxidant strategies and exercise: molecular aspects. **Current pharmaceutical design**, v. 22, n. 18, p. 2664-2678, 2016.

CHIN, Kok-Yong; IMA-NIRWANA, Soelaiman. Effects of annatto-derived tocotrienol supplementation on osteoporosis induced by testosterone deficiency in rats. **Clinical interventions in aging**, v. 9, p. 1247, 2014.

DE MOURA ESPÍNDOLA, Roseli et al. Geranylgeraniol and β -ionone inhibit hepatic preneoplastic lesions, cell proliferation, total plasma cholesterol and DNA damage during the initial phases of hepatocarcinogenesis, but only the former inhibits NF- κ B activation. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 6, p. 1091-1099, 2005.

DE SOUSA, Thamirys Gimenes Coutinho; VIEIRA, Leda Quercia; SILVA, Marcelo José Barbosa. AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA INIBIÇÃO DE PRODUÇÃO DAS ESPÉCIES REATIVAS DE OXIGÊNIO NA OSTEOLASTOGÊNESE.

GIRIWONO, Puspo E. et al. Dietary supplementation with geranylgeraniol suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation via inhibition of nuclear factor- κ B activation in rats. **European journal of nutrition**, v. 52, n. 3, p. 1191-1199, 2013.

GIRIWONO, Puspo E. et al. Geranylgeraniol Suppresses the Expression of IRAK1 and TRAF6 to Inhibit NF κ B Activation in Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in Human Macrophage-Like Cells. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 9, p. 2320, 2019.

KAILEH, Mary; SEN, Ranjan. Role of NF- κ B in the anti-inflammatory effects of tocotrienols. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 29, n. sup3, p. 334S-339S, 2010.

MAKPOL, Suzana et al. γ -Tocotrienol prevents oxidative stress-induced telomere shortening in human fibroblasts derived from different aged individuals. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 3, n. 1, p. 35-43, 2010. SHI, Songtao et al. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. **Nature biotechnology**, v. 20, n. 6, p. 587-591, 2002.

MCBRIDE, Marin Jane et al. The NLRP3 inflammasome contributes to sarcopenia and lower muscle glycolytic potential in old mice. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 313, n. 2, p. E222-E232, 2017.

MENG, Si-Jin; YU, Long-Jiang. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 4, p. 1509-1526, 2010.

MENG, Si-Jin; YU, Long-Jiang. Oxidative stress, molecular inflammation and sarcopenia. **International journal of molecular sciences**, v. 11, n. 4, p. 1509-1526, 2010.

MONTERO, María T. et al. Geranylgeraniol regulates negatively caspase-1 autoprocessing: implication in the Th1 response against Mycobacterium tuberculosis. **The Journal of Immunology**, v. 173, n. 8, p. 4936-4944, 2004.

NOZAWA, Katsura; MAEHARA, Kayoko; ISOBE, Ken-ichi. Mechanism for the reduction of telomerase expression during muscle cell differentiation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 25, p. 22016-22023, 2001.

O'CONNOR, Matthew S.; CARLSON, Morgan E.; CONBOY, Irina M. Differentiation rather than aging of muscle stem cells abolishes their telomerase activity. **Biotechnology progress**, v. 25, n. 4, p. 1130-1137, 2009.

OGAWA, Daisuke et al. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ suppresses telomerase activity in vascular smooth muscle cells. **Circulation research**, v. 98, n. 7, p. e50-e59, 2006.

OHSAKI, Yusuke et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 21, n. 11, p. 1120-1126, 2010.

PLECITÁ-HLAVATÁ, Lydie; JEŽEK, Jan; JEŽEK, Petr. Pro-oxidant mitochondrial matrix-targeted ubiquinone MitoQ10 acts as anti-oxidant at retarded electron transport or proton pumping within Complex I. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 41, n. 8-9, p. 1697-1707, 2009.

ROCHA, Fernanda R. G. et al. Relevance of Caspase-1 and Nlrp3 Inflammasome on Inflammatory Bone Resorption in A Murine Model of Periodontitis. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-11, 2020.

SHAH, Vallabh O. et al. Mitochondrial DNA deletion and sarcopenia. **Genetics in Medicine**, v. 11, n. 3, p. 147-152, 2009.

SHI, Songtao et al. Bone formation by human postnatal bone marrow stromal stem cells is enhanced by telomerase expression. **Nature biotechnology**, v. 20, n. 6, p. 587-591, 2002.

WANG, Ying; OXER, Daniella; HEKIMI, Siegfried. Mitochondrial function and lifespan of mice with controlled ubiquinone biosynthesis. **Nature communications**, v. 6, n. 1, p. 1-14, 2015.

YUDOH, Kazuo et al. Reconstituting telomerase activity using the telomerase catalytic subunit prevents the telomere shorting and replicative senescence in human osteoblasts. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 16, n. 8, p. 1453-1464, 2001.

ZHANG, Xue-Xue et al. Efficacy of coenzyme Q10 in mitigating spinal cord injury-induced osteoporosis. **Molecular Medicine Reports**, v. 12, n. 3, p. 3909-3915, 2015.

ZHENG, Delu et al. Coenzyme Q10 promotes osteoblast proliferation and differentiation and protects against ovariectomy-induced osteoporosis. **Molecular Medicine Reports**, v. 17, n. 1, p. 400-407, 2018.