



Provital
Do Care

Vitasource™

CareActives

Anti-edad



Vitasource™

INTRODUCCIÓN

El término senescencia proviene del latín "senectus", y es sinónimo de envejecimiento. Aplicado a la piel, la senescencia celular es el principal proceso de desgaste y pérdida de fibroblastos.

A medida que avanza la edad, los fibroblastos senescentes tienden a predominar sobre los jóvenes con lo que la piel pierde parte de las características funcionales de la piel joven.

VITASOURCE™ es un innovador activo purificado que retrasa la senescencia celular y recupera las características que tenían las células de la piel 10 años atrás.



DESCRIPCIÓN

Con el paso del tiempo, las células muestran una disminución en su capacidad metabólica y replicativa, lo que se traduce en una reducción de su número de duplicaciones. A este fenómeno de pérdida de la capacidad replicativa se le denomina **senescencia replicativa o celular**. Se sugiere la existencia de un reloj molecular, que marca el momento en que se detiene la capacidad de replicación celular y se entra en senescencia. Este marcador se situaría en las moléculas de ADN localizadas en los extremos de los cromosomas, denominados **telómeros**, término que proviene del griego «telos» (fin) y «meros» (parte). Cada vez que una célula se divide, sus telómeros se acortan, disminuyendo así su capacidad replicativa celular posterior. En los 90 se estableció que la entrada en la senescencia replicativa está gobernada por un acortamiento del telómero.

SENESCENCIA CELULAR EN FIBROBLASTOS Y ENVEJECIMIENTO DE LA PIEL

La piel está formada por una capa externa de células epiteliales en continua renovación llamada epidermis y por una capa interna de tejido conectivo, llamada dermis. El principal tipo celular de la dermis es el fibroblasto, célula que sintetiza productos proteicos tales como la matriz extracelular y las fibras propias del tejido conectivo como son colágeno, elastina y reticulina. Estas proteínas son las responsables de la correcta integridad y elasticidad de la piel como órgano.

La senescencia de los fibroblastos es el principal proceso de pérdida de fibroblastos en la piel y está muy ligada a su envejecimiento. Durante su vida, los fibroblastos sufren un proceso de enlentecimiento de su ciclo de duplicación celular hasta que, pasado un cierto número de divisiones celulares, entran en el estado de senescencia celular hasta que mueren. Las células senescentes sufren cambios morfológicos y metabólicos importantes, que afectan muy negativamente al tejido dérmico, provocando un envejecimiento de la piel.



Se ha demostrado que el número de duplicaciones celulares de los fibroblastos depende de la edad. Los fibroblastos fetales pueden duplicarse aproximadamente una media de 50 veces antes de entrar en senescencia, mientras que a partir de los 30 años el número de duplicaciones se reduce un 10% cada década aproximadamente, tal como puede observarse en la figura 1 (Schneider, El. et al., 1976)

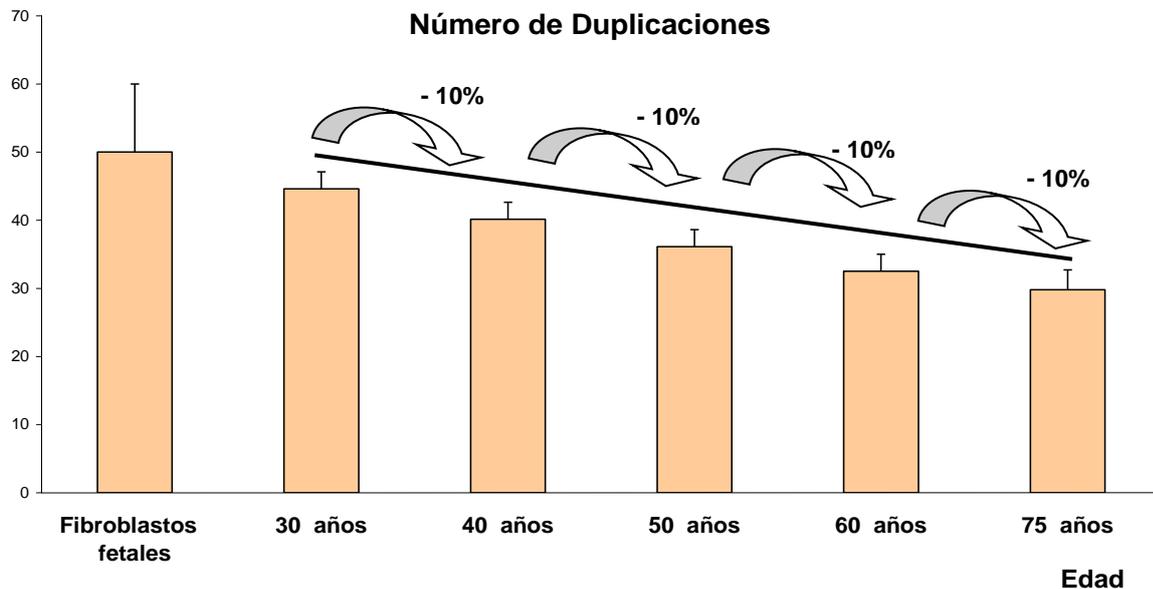


Figura 1. Relación entre número de duplicaciones celulares de los fibroblastos y la edad.

TELÓMEROS Y SENESCENCIA CELULAR

Los mecanismos moleculares responsables de la senescencia celular han sido ampliamente estudiados los últimos años (Stewart, SA., Weinberg, RA., 2002), y tal como se ha comentado anteriormente, una de las principales causas de transición del estado celular proliferativo a la senescencia es el acortamiento de los **telómeros** (figura 2).

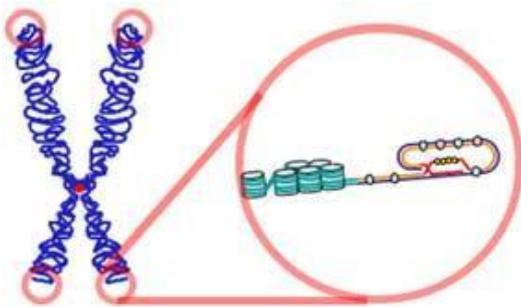


Figura 2. Localización de los telómeros

El telómero es una región de ADN no codificante que se encuentra en los extremos de los cromosomas. Los telómeros están implicados en numerosas funciones celulares relacionadas con la estabilidad de los cromosomas y la división celular.

La función de los telómeros es doble, por un lado, evitan que la doble cadena de ADN sea reconocida por la propia célula como una anomalía y se intente reparar, y por otro lado, hacen posible la replicación de los extremos de los cromosomas en cada ciclo de división celular.

A pesar de que el mecanismo exacto por el que los telómeros están relacionados con el estado de senescencia celular no está del todo definido, estudios experimentales demuestran que su progresivo acortamiento durante el proceso de división de células adultas resulta en unas tasas menores de proliferación celular y desencadena el proceso senescente.



Las células expresan el fenotipo senescente cuando uno o más de sus telómeros alcanzan una longitud crítica, que puede comprometer la integridad del cromosoma y ciertos daños al ADN también pueden causar senescencia celular.

Las células adultas acortan sus telómeros en cada división celular a excepción de las células madre embrionarias que mantienen la longitud de sus telómeros intacta, hecho que les permite adquirir una capacidad ilimitada de proliferación celular. Este fenómeno es debido a la actividad de un complejo ribonucleoproteico llamado **telomerasa**, cuya expresión está restringida a células madre. Así, la mayoría de células adultas, incluyendo los fibroblastos, no la expresan.

TELOMERASA: ESTRUCTURA, FUNCIÓN Y REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN

La telomerasa (figura 3) es una enzima de carácter ribonucleoproteico encargada de mantener la integridad de los fragmentos teloméricos terminales de los cromosomas lineales eucarióticos.

Se trata de una ADN polimerasa ARN dependiente que sintetiza secuencias de ADN telomérico, formada por dos unidades básicas.

Estudios *in vitro* han demostrado que estos dos componentes son esenciales para la actividad de la telomerasa; hTR (*human Telomerase RNA*) es una molécula de ARN que proporciona el molde para la síntesis de las repeticiones teloméricas y hTERT (*human Telomerase Reverse Transcriptase*) es la subunidad catalítica con actividad transcriptasa inversa. Dicha enzima permite mantener la longitud de los telómeros a través de las sucesivas repeticiones celulares.

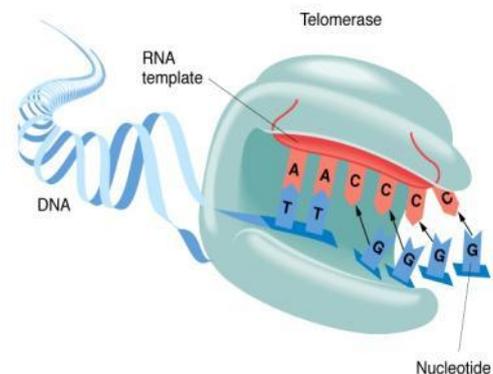


Figura 3. Estructura de la telomerasa

FISIOLOGÍA DE LA MADUREZ

La piel refleja el paso del tiempo pero algunos de estos cambios solamente pueden apreciarse desde muy cerca y están estrechamente relacionados con el **microrelieve cutáneo** (figura 4).

La superficie de la piel se encuentra surcada por líneas a modo de mapa topográfico lleno de valles y mesetas, que pueden ser clasificadas en 4 tipos en función de la orientación y su profundidad:

- **Líneas primarias:** son las más profundas (20-200 μm) y están influenciadas por la organización de la dermis superficial: forman figuras geométricas, principalmente triángulos y cuadriláteros.



- Líneas secundarias: son menos profundas que las primarias y su disposición viene determinada por la capa granulosa de la epidermis. Cruzan las figuras geométricas que forman las primarias.
- Líneas terciarias y cuaternarias: son las más finas y son debidas a la propia organización del estrato córneo (Vöros, E. et al., 1990; Quatresooz, P. et al., 2006).

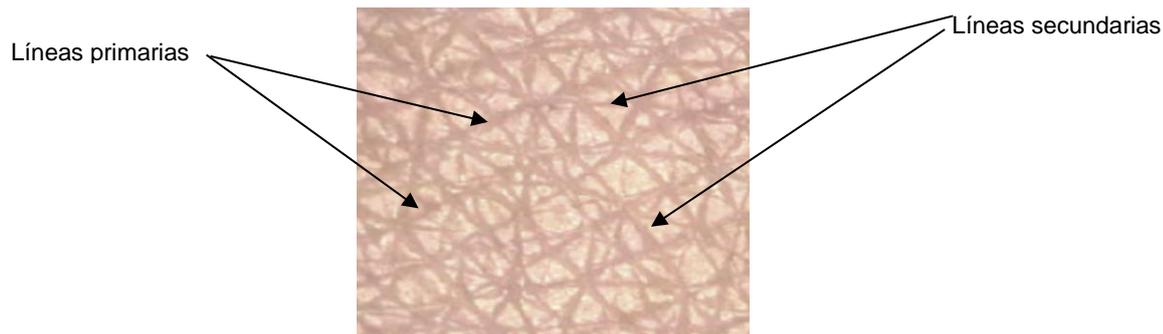


Figura 4. Imagen del microrelieve cutáneo

La piel de una persona de 20-25 años presenta una textura suave con líneas finas, delgadas y proyectadas en varias direcciones y la superficie de los polígonos es más bien pequeña (figura 6). Sin embargo, a partir de los 30-40, la textura de la piel se vuelve irregular, sus líneas son más gruesas, profundas y en una dirección, haciéndose más visibles e incrementándose progresivamente la superficie de los polígonos, que cuando se observan por microscopio disminuyen en número por área estudiada (Robert, C. et al., 2003).

Las características de las líneas primarias del microrelieve dependen de las estructuras de la dermis papilar. Su orientación y su profundidad dependen de su localización y cambian con el envejecimiento y bajo la influencia de ciertos factores medioambientales. Con la edad la estructura poligonal se vuelve más anisótropa (desordenada) y se incrementa el denominado índice de irregularidad. Estos cambios están asociados a una progresiva pérdida y atrofia de la dermis reticular, disminuyendo su flexibilidad, lo cual precede a la aparición de las arrugas propias de la vejez (Piérard, GE. et al., 2004). Se ha demostrado que alrededor de los 30 años, las fibras elásticas de la dermis papilar desaparecen progresivamente, hecho que está vinculado directamente con los cambios del microrelieve, el cual pierde la apariencia de red continua.

Por lo tanto, el microrelieve cutáneo constituye un indicador fiable del grado de envejecimiento de la piel.



BOTÁNICA Y QUÍMICA

VITASOURCE™ es una fracción purificada obtenida a partir de las raíces de *Scutellaria baicalensis Georgi* estandarizada en baicalina (figura 5). Este activo se ha obtenido de la investigación realizada a partir de un screening con más de 40 extractos vegetales, que ha permitido identificar la fracción responsable de la actividad cosmética.

El género *Scutellaria* incluye más de 350 especies distribuidas mundialmente desde Siberia hasta Sudamérica y Norteamérica, así como Japón y la mayor parte de Europa y Asia. Este género ha sido utilizado por los pobladores autóctonos para el tratamiento de una gran variedad de patologías incluyendo desórdenes neurológicos, enfermedades crónicas, hepatitis, cirrosis, ictericia y ansiedad.

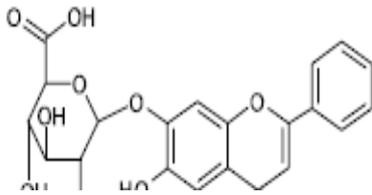


Figura 5. Estructura química de baicalina

Las especies del género *Scutellaria* son fuente de una amplia gama de compuestos activos y por esta razón han sido utilizadas en la medicina tradicional de los países de origen. *Scutellaria baicalensis Georgi*, comúnmente conocida como *Haung-qin* (= *Haungqqin*) o *wogon*, es la planta más prescrita en la Medicina Tradicional China y también extensamente utilizada en la medicina Kampo japonesa. En la actualidad, está registrada oficialmente en la Farmacopea Japonesa JPXIII y en la Farmacopea China.

Scutellaria baicalensis Georgi (= *Scutellaria macrantha Fisch. ex Rchb*; *Scutellaria adamsii A. Ham.*; *Scutellaria lanceolaria Miq.*; *Scutellaria speciosa Fisch. ex Turcz.*; *Scutellaria grandiflora MF*) pertenece a la familia Lamiaceae y se conoce como escutellaria asiática, chinese skullcap o baical skullcap.



Figura 6. *Scutellaria baicalensis* pardo

Esta planta perenne bianual puede alcanzar hasta 1,2 m de altura con una raíz ramificada y carnosa de 2 cm de diámetro y tallos cuadrangulares. Se encuentra principalmente en China, Corea, Mongolia y Rusia.

Sus hojas son opuestas y en forma de corazón en la base, pero al ascender se convierten en lanceoladas con pecíolos de 2 mm de longitud. Las flores son de color púrpura azulado y se agrupan en racimos terminales con brácteas basales similares a las hojas del tallo (figura 6). La floración es de mayo a agosto. El nombre inglés "skullcap" describe la forma del cáliz de las flores, que se asemeja a los cascos que se utilizaban en la época medieval. Los frutos aparecen a finales de agosto y son como pequeñas nueces ovoides de color

La composición química de las raíces de escutellaria asiática se caracteriza por su alto contenido en flavonoides. De un total de 26 flavonoides identificados, cinco de ellos son C-glicósidos, doce son O-glicósidos y los nueve restantes son aglicones (Han, J. et al., 2007). Los componentes característicos de esta raíz son baicalina (el derivado glucurónico de la familia de las flavonas (baicaleína), 6-9%), wogonina-7-O-glucurónido (wogonosido) (2-8%), baicaleína (0,1-1,6%) y wogonina (0,01-0,3%).

También se ha descrito la presencia de otros flavonoides en menor concentración como oroxylina A, visidulina, skullcapflavona II, neobaicaleína, acteosido, crisina y sus glucósidos correspondientes.

Tradicionalmente se ha utilizado el *Huangqin* (*Radix Scutellariae*), un preparado utilizado ampliamente por la medicina tradicional china obtenido de las raíces de *Scutellaria baicalensis Georgi*) para aliviar y detoxificar los procesos febriles.

MECANISMO INNOVADOR IN VITRO

Para valorar la acción de **VITASOURCE™** sobre la senescencia celular, se realizó un complejo estudio en colaboración con Unitat de Biologia Cel.lular i Molecular - IMIM (Hospital del Mar, Barcelona) y los resultados fueron publicados en el 25th IFSCC Congress celebrado en Octubre 2008 con el título:

Nueva metodología in-vitro para medir la expresión de telomerasa (hTERT) y su aplicación en la búsqueda de nuevos activos que retrasen la senescencia de los fibroblastos dérmicos



El objetivo de este estudio es la búsqueda de activos vegetales que inhiban la senescencia celular mediante la inducción de la expresión del gen humano de la telomerasa (TERT). Como parte de este estudio, Provital ha desarrollado una innovadora tecnología *in vitro* que permite realizar el cribaje de grupos de productos naturales para identificar sus principios activos.

The main conclusions of the study were:

- ✓ **VITASOURCE™ activa el promotor de telomerasa (TERT) en fibroblastos humanos primarios.**
- ✓ **VITASOURCE™ induce la expresión celular de telomerasa en fibroblastos humanos primarios IMR-90.**

RESULTADOS DE EFICACIA *IN VITRO*

VITASOURCE™ TIENE UN EFECTO REAL SOBRE LA TELOMERASA DE LOS FIBROBLASTOS.

Para estudiar si **VITASOURCE™** ejerce algún efecto sobre la senescencia celular, cultivos de IMR-90 fueron tratados continuamente con este activo a la concentración no tóxica de 3µM., empezando con cultivos que se encontraban en una fase exponencial de crecimiento hasta que éstos detuvieron su crecimiento al llegar a la senescencia.

Se calculó el número de duplicaciones de la población celular a lo largo del experimento y se demostró que las células tratadas realizaban **5 divisiones celulares adicionales** a partir del momento en que las células no tratadas entraban en senescencia, es decir, a partir de su duplicación número 50 aproximadamente (figura 7).

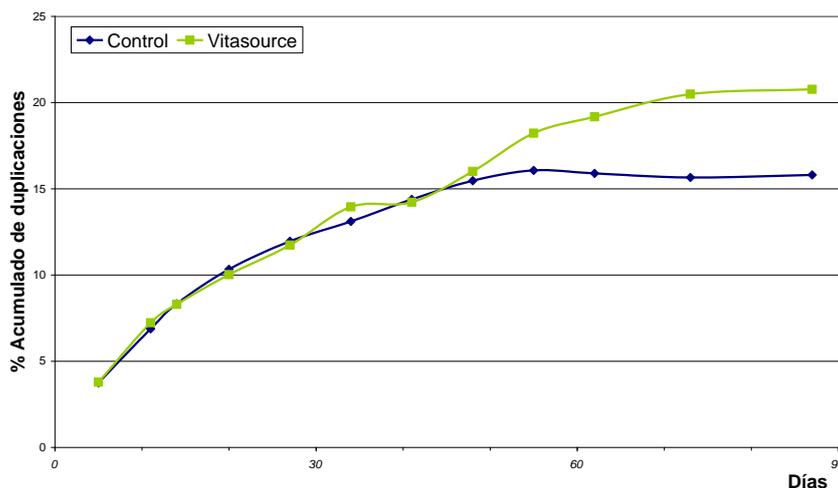


Figura 7. Número acumulado de duplicaciones para el tratamiento control y VITASOURCE™



Si tenemos en cuenta que el número total de replicaciones de un fibroblasto es 50, y son capaces de duplicarse 5 veces más con **VITASOURCE™**, esto significa un incremento del 10%.

Aplicando este factor a la piel humana real se puede decir que al ser el mismo porcentaje que se pierde cada década a partir de los 30 años, un 10%, **VITASOURCE™** retrasa la senescencia celular y rejuvenece la piel hasta un estado comparable al de una década menos (Schneider, EL. et al., 1976).

EFICACIA IN VIVO

El objetivo del ensayo es evaluar la eficacia *in vivo* de **VITASOURCE™** como activo cosmético rejuvenecedor para la piel. Para ello, se ha valorado objetivamente con medidas instrumentales el microrelieve cutáneo (Proyección de Franjas) y la elasticidad de la piel (Cutometría).

El ensayo se llevó a cabo en la zona del antebrazo de 1 grupo de 20 voluntarias, de entre 35 y 45 años. Las voluntarias se aplicaron la formulación activa con un 1,5% de **VITASOURCE™** en un antebrazo y la formulación placebo en el otro antebrazo. Se aplicaron los productos dos veces al día durante 56 días, y se realizaron medidas al iniciar el tratamiento (D0) y al finalizar la última aplicación (D56).



	Formulación activo	Formulación placebo
Aqua (Water)	c.s.p. 100%	c.s.p. 100%
Disodium EDTA	0,09	0,09
Alcohol Denat.	6,21	6,21
Isopropyl Alcohol	0,79	0,79
VITASOURCE™	1,50	---
Glycerin	3	3
Macadamia Ternifolia Seed Oil	2	2
BHT	0,05	0,05
Preservative	0,73	0,73
Parfum (Fragrance)	0,30	0,30
Polyacrylate-13	1,91	1,91
Hydroxyethyl Acrylate/Sodium Acryloyldimethyl Taurate Copolymer, Squalane, Polysorbate 60	0,28	0,28

Tabla 1. Formulaciones utilizadas en el estudio *in vivo*

EVALUACIÓN DEL MICRORELIEVE CUTÁNEO (PROYECCIÓN DE FRANJAS)

La evaluación del microrelieve cutáneo se realizó mediante una técnica de imagen 3D denominada proyección de franjas aplicada a réplicas de silicona de la piel.

El análisis de los resultados se efectúa por el sistema Toposurf y a partir de los datos obtenidos, se obtienen los valores de anisotropía (coeficiente de homogeneidad de la rugosidad de la piel en varias direcciones, mide la desestructuración de la piel).

Un incremento de este parámetro se relaciona con una desestructuración del relieve cutáneo.

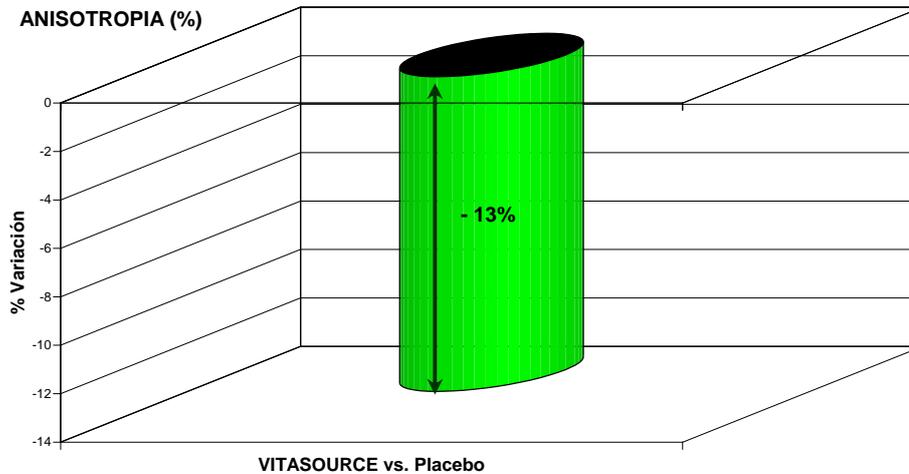


Figura 8. Porcentaje de variación de anisotropía en la piel del **VITASOURCE™** frente al tratamiento placebo.

Tal como se aprecia en la gráfica (figura 8), si se calcula la diferencia entre el valor del tratamiento placebo a T0 y T56 y se compara con el valor de la diferencia entre el valor de **VITASOURCE™** a T0 y T56, se observa una disminución de anisotropía del **13% debido a VITASOURCE™**.

Esto se traduce en una disminución de la desorganización del tejido cutáneo, e indica que se origina una reestructuración del relieve cutáneo después de aplicar **VITASOURCE™** a diferencia del resultado con placebo.

También se puede decir que la aplicación continuada de **VITASOURCE™** mejora sustancialmente el relieve cutáneo al mantener la tipología de las líneas cutáneas, y los modelos y tamaños de los polígonos superficiales, tal como se puede ver en las imágenes siguientes (figura 9).

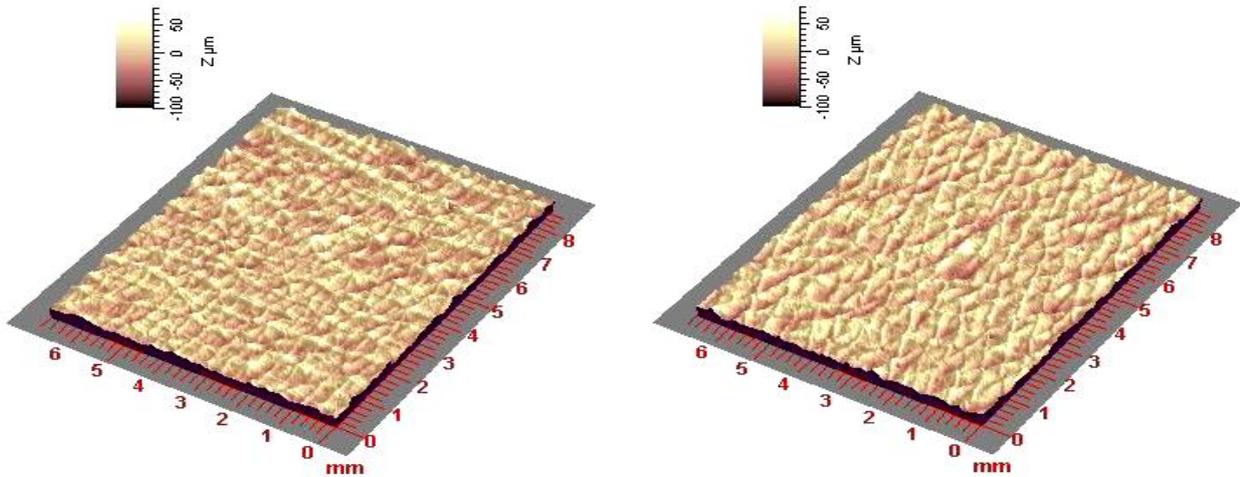


Figura 9.

Aspecto del relieve cutáneo a T0 y a T56 respectivamente.

ELASTICIDAD DE LA PIEL

La evaluación de la elasticidad cutánea se llevó a cabo con el Cutometer 575[®] (Courage & Khazaka). El principio de esta técnica se basa en la creación de una presión negativa de 300mbar. sobre la superficie cutánea y la medición de la deformación vertical que se origina.

La resistencia de la piel a la absorción por la presión negativa (U_f , U_v) y su capacidad de volver a su posición original (U_r , U_e) se muestra en forma de curvas al final de cada medición, lo que nos permite obtener parámetros de gran interés (figura 10).

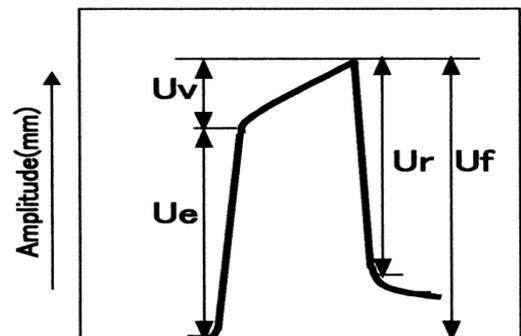


Figura 10. Parámetros obtenidos por Cutometer 575[®].

Firmeza

U_f : extensibilidad máxima total de la piel (mm)

U_v : extensibilidad viscoelástica (mm) y retardada

Elasticidad

U_e : extensibilidad inmediata (mm)

U_r : recuperación de la elasticidad inmediata (mm)



Las figuras 11 y 12 ilustran los resultados obtenidos tras la aplicación de una presión negativa sobre la piel por un tiempo limitado y la respuesta de la misma tras un tratamiento de 56 días con **VITASOURCE™**. Los resultados expresan el porcentaje de la diferencia entre el tratamiento con **VITASOURCE™** y con placebo, una vez calculadas sus diferencias individuales a T0 y T56.

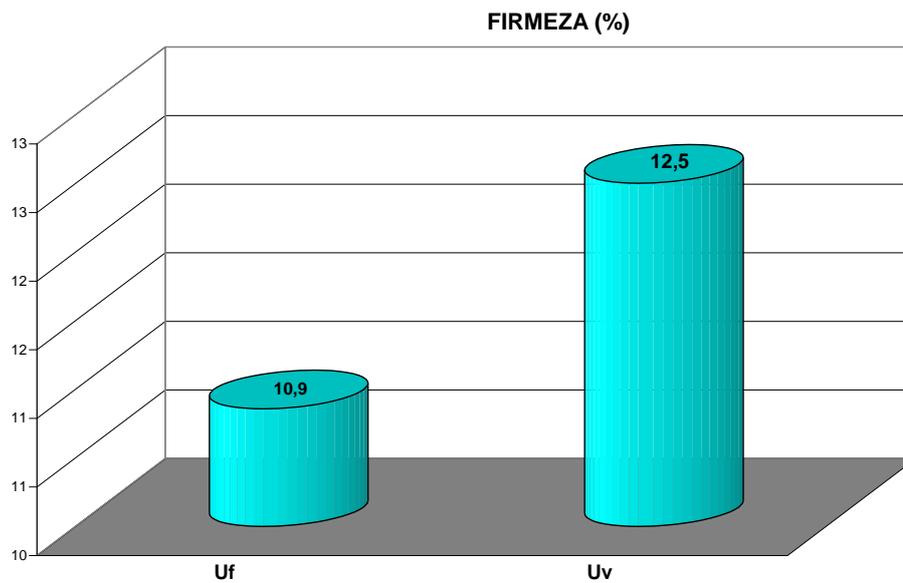


Figura 11. Resultados de firmeza, variación entre **VITASOURCE™** y placebo considerando T0 y T56.

Los parámetros de firmeza Uf y Uv dieron mejoras del 10,9% y del 12,5%, respectivamente, y los incrementos de elasticidad Ue y Ur fueron de 10,4% y del 12,4%, respectivamente. Así pues, todos los indicadores biomecánicos de la piel muestran valores positivos superiores al 10% respecto al placebo.

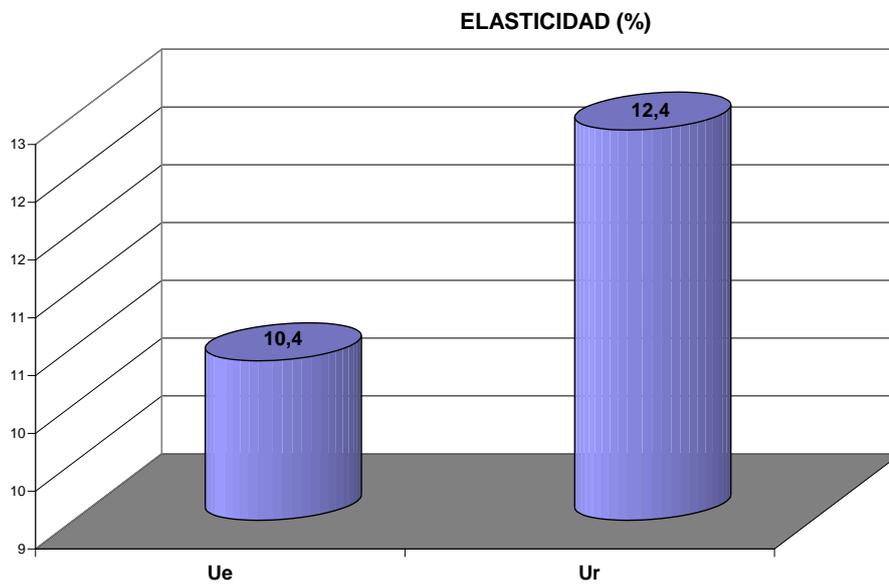


Figura 12. Resultados de elasticidad, variación entre **VITASOURCE™** y placebo considerando T0 y T56.

Está descrito que con el paso del tiempo la piel pierde la capacidad de estiramiento temporal y también su capacidad de recuperación. Los resultados muestran claramente que **VITASOURCE™** aumenta los valores de elasticidad y firmeza de la piel y por lo tanto mantiene las características de una piel joven, máxima extensibilidad y rápida capacidad de recuperación. El tratamiento con **VITASOURCE™** permite mantener la juventud de la piel y su calidad, al mejorar los indicadores biomecánicos.



PROPIEDADES Y APLICACIONES COSMÉTICAS

En la tabla 2, se muestran las propiedades cosméticas de **VITASOURCE™**, teniendo en cuenta los resultados de los ensayos de eficacia realizados.

PROPIEDAD	EFICACIA	APLICACIONES COSMETICAS
Rejuvenecedor celular 10 años	Retrasa la senescencia fibroblastos, +10% etapa proliferativa	Cosméticos rejuvenecedores faciales
Micro-relieve cutáneo	Anisotropía: -13%	Reactivador celular cutáneo
Firmeza	Uf: +10,9% Uv: +12,5%	Cosmética preventiva antiedad
Elasticidad	Ur: +12,4% Ue: +10,4%	Regenerador celular Tratamientos faciales intensivos

Tabla 2. Propiedades cosméticas de **VITASOURCE™**.

DOSIFICACIÓN RECOMENDADA

La dosificación recomendada de **VITASOURCE™** es del 1-5%.

BIBLIOGRAFÍA

Alani RM, Hasskarl J, Grace M, Hernandez MC, Israel MA, Munger K. *Immortalization of primary human keratinocytes by the helix-loop-helix protein, Id-1*. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999;96(17):9637-41.

Cole IB, Cao J, A AR, Saxena PK, Murch SJ. *Comparisons of Scutellaria baicalensis, Scutellaria lateriflora and Scutellaria racemosa: genome size, antioxidant potential and phytochemistry*. Plant Méd 2008; 74: 474-481.

Collado M; Blasco MA, Serrano M. *Cellular senescence in cancer and aging*. Cell 2007; 130 (2): 223-233.

Gao J, Sanchez-Medina A, Pendry BA, Hughes MJ, Webb GP, Corcoran O. *Validation of a HPLC method for flavonoid biomarkers in skullcap (Scutellaria) an its use to illustrate wide variability in the quality of commercial tinctures*. J Pharm Pharmaceut Sci 2008; 11 (1): 77-87.



Greenberg RA, O'Hagan RC, Deng H, Xiao Q, Hann SR, Adams RR, Lichtsteiner S, Chin L, Morin GB, DePinho RA. *Telomerase reverse transcriptase gene is a direct target of c-Myc but is not functionally equivalent in cellular transformation*. *Oncogene*. 1999;18(5):1219-26.

Han J, Ye M, X Man, Sun J, Wang B, Guo D. *Characterization of flavonoids in the traditional Chinese herbal medicine-Huangqin by liquid chromatography coupled with electrospray ionization mass spectrometry*. *Journal of Chromatography B* 2007; 848: 355-362.

Hiyama, E, and Hiyama, K. *Telomere and telomerase in stem cells*. *British Journal of Cancer* (2007) 96, 1020–1024. doi:10.1038/sj.bjc.6603671

Hou M, Wang X, Popov N, Zhang A, Zhao X, Zhou R, Zetterberg A, Bjorkholm M, Henriksson M, Gruber A, Xu D. *The histone deacetylase inhibitor trichostatin A derepresses the telomerase reverse transcriptase (hTERT) gene in human cells*. *Exp Cell Res*. 2002; 274(1):25-34.

Lagarde JM, Rouvrais C, Black D. *Topography and anisotropy of the skin surface with ageing*. *Skin Research and Technology* 2005; 11: 110-119.

Li H-B, Jiang Y, Chen F. *Separation methods used for Scutellaria baicalensis active components*. *Journal of Chromatography B* 2004; 812: 277.290.

Lin SY, Elledge SJ. *Multiple tumor suppressor pathways negatively regulate telomerase*. *Cell* 2003;113 (7):881-9.

Makino T, Hishida A, Goda Y, Mizukami H. *Comparison of the major flavonoid content of S. baicalensis, S. lateriflora, and their commercial products*. *J Nat Med* 2008; 62: 294-299.

Murakami J, Asaumi J, Kawai N, Tsujigiwa H, Yanagi Y, Nagatsuka H, Inoue T, Koikeguchi S, Kawasaki S, Kuroda M, Tanaka N, Matsubara N, Kishi K. *Effects of histone deacetylase inhibitor FR901228 on the expression level of telomerase reverse transcriptase in oral cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005; 56(1):22-8.

Piérard GE, Uhoda I, Piérard-Franchimont. *From skin microrelief to wrinkles. An area ripe for investigation*. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2004; 2: 21-28.

Quatresooz P, Thirion L, Piérard-Franchimont C, Piérard GE. *The riddle of genuine skin microrelief and wrinkles*. *International Journal of Cosmetic Science* 2006; 28 (6): 389-395.

Randall Wickett R. *Stretching the skin surface: Skin elasticity*. *Cosmetics & Toiletries* 2001; 116 (3): 47-54.



- Robert C, Robert AM, Robert L. *Effect of a fucose-rich polysaccharide preparation on the age-dependent evolution of the skin surface micro-relief*. Pathologie Biologie 2003; 51: 586-590.
- Schneider EL, Mitsui Y. *The relationship between in vitro cellular aging and in vivo human age*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1976; 73 (10): 3584-3588.
- Schwaiger L. *To be forever young?*. International Journal of Ageing and Later Life 2006; 1 (1): 11-41.
- Sonoda M, Nishiyama T, Matsukawa Y, Moriyasu M. *Cytotoxic activities of flavonoids from two Scutellaria plants in Chinese medicine*. Journal of Ethnopharmacology 2004; 91: 65-68.
- Stewart SA, Weinberg RA. *Senescence: does it all happen at the ends?* Oncogene 2002; 21(4): 627-30.
- Takakura M, Kyo S, Sowa Y, Wang Z, Yatabe N, Maida Y, Tanaka M, Inoue M. *Telomerase activation by histone deacetylase inhibitor in normal cells*. Nucleic Acids Res. 2001; 29(14):3006-11.
- Vörös E, Robert C, Robert AM. *Age-related changes of the human skin surface microrelief*. Gerontology 1990; 36: 276-285.
- Wu KJ, Grandori C, Amacker M, Simon-Vermot N, Polack A, Lingner J, Dalla-Favera R. *Direct activation of TERT transcription by c-MYC*. Nat Genet. 1999; 21(2):220-4.
- Wulf HC, Sandby-Moller J, Kobayasi T, Gniadecki R. *Skin aging and natural photoprotection*. Micron. 2004; 35 (3): 185-91.
- Xu D, Popov N, Hou M, Wang Q, Bjorkholm M, Gruber A, Menkel AR, Henriksson M. *Switch from Myc/Max to Mad1/Max binding and decrease in histone acetylation at the telomerase reverse transcriptase promoter during differentiation of HL60 cells*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001; 98(7):3826-31.
- Yago M, Ohki R, Hatakeyama S, Fujita T, Ishikawa F. *Variant forms of upstream stimulatory factors (USFs) control the promoter activity of hTERT, the human gene encoding the catalytic subunit of telomerase*. FEBS Lett. 2002; 520(1-3):40-6.



Provital
Do Care

weareprovital.com