GeleiaRealy®

DIFERENCIAIS DE GELEIA REALY®

- Atividade imunomoduladora
- Auxílio contra alergias e inflamações
- Padronização exclusiva de ativos

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

GELEIA REALY® é um exclusivo produto liofilizado a base da Geleia Real, com exclusiva dupla padronização dos componentes mais significativos do ponto de vista terapêutico: o ácido 10-hidroxi-2-decenóico (10-HDA) (5%) e as proteínas (30%). A geleia real é um componente orgânico ativo e produzido pelas abelhas operárias como forma exclusiva de alimentação da abelha-rainha. Frequentemente associada à fertilidade e longevidade da rainha, a geleia real desperta o interesse da comunidade científica quanto sua aplicabilidade em humanos. É atribuída popularmente ao consumo desta distinta geleia, a capacidade de combater o cansaço físico e mental, normalizar o apetite, promover as funções cerebrais/ cognição, além de melhorar a acuidade visual e aumentar a resistência frente a infecções virais bacterianas (KOSHIO, S. & MURADIAN, L. B. A. 2003). Considerando seus sugestivos usos populares, seus usos foram cientificamente pesquisados – em específico o 10-HDA e sua fração proteica MRJP1-9 – *Major royal jelly protein* (XUE X., et al. 2009), quanto a capacidade antioxidante (JAMNIK, P. et al. 2007), atividade anti-inflamatória (KOHNO, K. et al. 2004), antidislipidêmico (VITTEK, J. et al. 1995), antimicrobiana (FONTANA, R. et al. 2004), antialérgica (OKA, H. et al. 2001) e imunomoduladora (SVER, L. et al. 1996). O ácido 10-hidroxi-2-decenóico e sua contraparte saturada (10-HDA) são os principais componentes da fração lipídica e

considerados também os mais importantes ativos da geleia real, sendo sua presença indicativo da qualidade e legitimidade da geleia real (KOSHIO, S. & MURADIAN, L. B. A. 2003; SUGIYAMA, T. et al. 2012).

INDICAÇÕES E AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Grande parte das atividades biológicas sobre a geleia real, reveladas pelos pesquisadores, são concernentes à atividade imunomoduladora expressa em diferentes modelos experimentais com as mais diversas aplicações – Alergias, doenças autoimunes e inflamações:

Linfócitos do tipo T *helper* se dividem em dois principais subtipos com atuações diferentes: Th1 e Th2. Sua expressão é apontada pelos pesquisadores como um indicativo indireto em doenças alérgicas por ser mediada pela expressão de diversas citocinas relacionadas a este tipo de doença. A interleucina 12 (IL-12) induz a diferenciação do precursor destes subtipos de linfócitos Th0, para Th1. Enquanto a IL-4 induz a diferenciação de Th0 para Th2. Estas citocinas consequentemente modulam o tipo de resposta imunológica do organismo contra um insulto patogênico específico.

Linfócitos do tipo Th1 estão melhores associados à defesa por fagocitose e contra agentes infecciosos intracelulares graças à promoção de citocinas do tipo INF-γ e TNF-α. Enquanto o tipo Th2 medeia à produção de interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13), de anticorpos por plasmócitos e reações alérgicas conferidas por eosinófilos e mastócitos.

O próprio desenvolvimento destas subpopulações de linfócitos interage antagonicamente com a diferenciação da outra população. O INF-γ de Th1 diminui a diferenciação de Th2, enquanto o IL-10 produzida pela Th2 diminui o crescimento do subtipo Th1. Este mecanismo orienta qual tipo de defesa imunológica o organismo deve focar no momento, sendo um potencial alvo para terapias imunomoduladoras.

Em suma, promover a produção de citocinas do tipo IL-12, e/ou diminuir o antagonismo proposto pela interleucina IL-10 produzido pelas Th2, auxilia o organismo a menor expressão/diferenciação de linfócitos do tipo Th2, e consequentemente à reações alérgicas exacerbadas (VAZ, A. J., et al 2007).

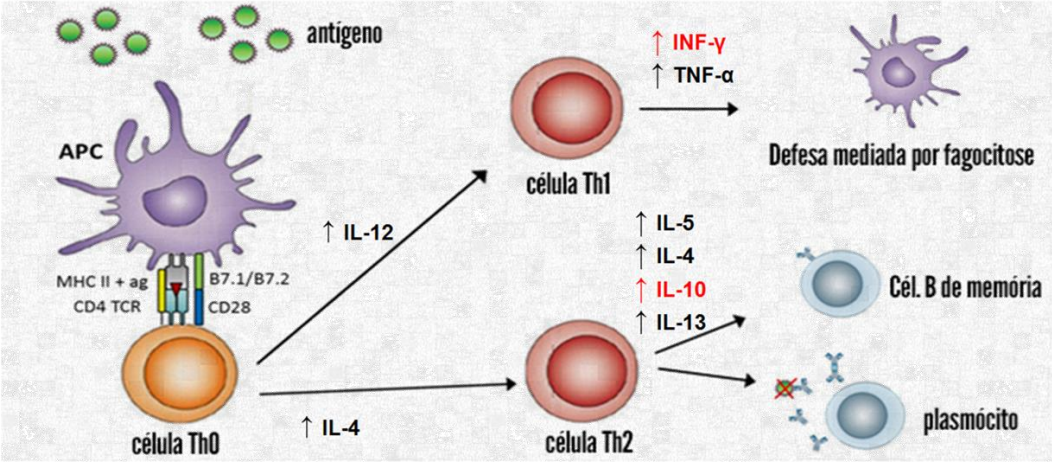

Fig.1 – Modelo esquemático da diferenciação/ amadurecimento de linfócitos Th0 em Th1 e Th2 e principais citocinas envolvidas no processo. Principais citocinas relacionadas ao antagonismo demarcado em vermelho. Adaptado de VAZ, A. J. et al 2007.

Em estudo pré-clínico *in vivo,* foi atribuído a um composto bioativo da fração proteica da geleia real (MRJP3) a redução da sensibilidade, e subsequente resposta alérgica, dos organismos destes animais (KURIMOTO, M. et al. 2003). Tal efeito parece derivar do melhoramento do reconhecimento e resposta de linfócitos do tipo T *Helper* [Th1/ Th2]. Este argumento se baseia no estudo anterior realizado por OKA, H. e colaboradores em 2001, onde se observou que a suplementação diária com geleia real foi capaz de suprimir a produção de IgE – antígeno específico, liberação de histamina pelos mastócitos e melhora da resposta macrofágica com consequente aumento da diferenciação celular do tipo Th1 em detrimento do tipo Th2.

GUENDOUZ, M. e colaboradores (2017) investigaram os efeitos preventivos da geleia real contra o desenvolvimento de resposta imunológica sistêmica e intestinal em camundongos imunossensibilizados às proteínas do leite de vaca. Os animais foram sensibilizados intraperitonealmente com a proteína do leite β-lactoglobulina, e após sete dias de suplementação com a geleia real. Desta forma, foi apontada uma diminuição significativa dos marcadores imunológicos dos grupos tratados: IgG sérica (43,78%) e IgE anti-b-Lg (66,6%) e reduziu efetivamente o nível plasmático de histamina (67,36%) (p

<0,001). Ademais, a geleia real foi capaz de reduzir significativamente (p <0,001) a disfunção intestinal pela diminuição da resposta secretora dos enterócitos (72,23%) induzida pela sensibilização, impedindo também as anormalidades evidenciadas no grupo controle sobre o comprimento das vilosidades jejunais em até 59,01% (p <0,001).

Outras avaliações como a de SUGIYAMA, T. e colaboradores (2012), revisam os múltiplos benefícios da geleia real, em especial sua fração lipídica rica em 10HDA e 10H2DA. Estes exclusivos ácidos graxos que garantem distinção a este tipo de mel são – conjuntamente com sua fração proteica, potenciais inibidores das sinalizações do sistema imunológico inato. A concentração necessária para este tipo de benefício terapêutico é apontada pelos pesquisadores como facilmente alcançável pela administração gastrointestinal. Tais estudos são particularmente interessantes, não apenas por reiterar o aspecto imunomodulador da geleia real e seus componentes bioativos, mas também apontar uma potencial linha de tratamento coadjuvante contra deficiências imunológicas, transtornos autoimunes, doença inflamatória intestinal, artrite reumatoide e alergias como a produtos de origem láctea (KOHNO, K. et al. 2004; GUENDOUZ, M. et al 2017).

GELEIA REALY® e a modulação dos fatores genéticos na obesidade

O excesso de gordura corporal na forma de triacilglicerol é o principal fator que caracteriza a obesidade – doença crônica complexa que afeta populações do mundo inteiro. O acúmulo de gordura ocorre nos adipócitos, tornando fator de risco para outras doenças, das quais se destacam as cardíacas e diabetes do tipo II.

O armazenamento de gordura nas células (responsável pela formação dos adipócitos) se dá através do processo de adipogênese. Dividido em duas fases, inicialmente ocorre a transformação das células-tronco mesenquimais multipotentes em pré-adipócitos - tecido adiposo marrom, especializado na dissipação de energia através da termogênese. A segunda fase compreende a diferenciação dos pré-adipócitos em adipócitos (tecido adiposo branco), ocorrendo o acúmulo lipídico e maior resposta a hormônios como insulina.

Diversos genes estão envolvidos no processo da adipogênese, em destaque os genes dos receptores ativados por proliferadores peroxissomais (PPARα, PPARβ e PPARγ) e a expressão de genes das proteínas ligantes ao amplificador CCAAT (C/EBP-β e C/EBP-δ). Essas proteínas controlam a expressão gênica pela ligação nos PPREs, localizados na região promotora do gene, modulando a regulação da homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e inflamação. PPARγ e C/EBP-α são os dois reguladores centrais do processo adipogênico. O PPARγ, expresso preferencialmente pelas células adiposas, induz enzimas lipogênicas, aumenta a ação da insulina e reduz os níveis de glicose plasmática.

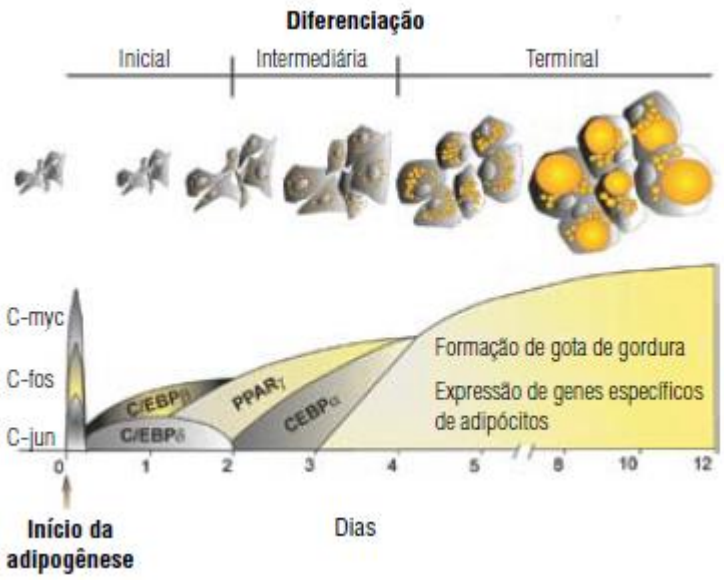

Fig.2 – Modelo esquemático do processo da adipogênese (diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos), em destaque os principais genes envolvidos nesse processo - C/EBP-β, C/EBP-δ , C/EBP-α e PPARγ (QUEIROZ et al., 2009).

A administração de GELEIA REALY® em ratos durante o período de quatro semanas mostrou-se eficiente na modulação dos fatores genéticos na obesidade, responsável por reduzir significativamente a hipertrofia dos adipócitos, evidenciando seu efeito inibitório no processo de adipogênese. Além disso, obteve-se melhora na regulação dos níveis

glicídicos. Esses fatores corroboram que a administração de GELEIA REALY® promove a expressão dos genes das principais proteínas do processo da adipogênese, resultando na melhora do perfil lipídico e de glicose plasmática, combatendo as principais complicações do excesso de peso corporal (QUEIROZ et al., 2009; YOSHIDA et al., 2016).

GELEIA REALY® na prevenção de infecções do trato respiratório em crianças

A geleia real é uma mistura produzida pelas abelhas operárias para fornecer um alimento principal para a abelha rainha. Estudos mostraram que se trata de uma secreção nutritiva rica em minerais, vitaminas, carboidratos e proteínas. Além disso, muitos dos benefícios importantes da geleia real têm sido atribuídas ao seu conteúdo ativo, o ácido 10-hidroxi-2-decenóico (10-HDA) (YUKSEL; AKYOL, 2016).

Um estudo isolou quatro peptídeos antimicrobianos da geleia real, e notaram que alguns deles possuem propriedades antimicrobianas contra leveduras, bactérias Gram-negativas e Gram-positivas (FONTANA et al., 2004; BRUDZYNSKI et al., 2015).

A geleia real parece exibir atividade antibactericidas e antimicrobianas, apenas pelo conteúdo ácido, ácidos orgânicos e proteínas (conhecidas principalmente como royalisina) que possui, parecendo haver evidências de um possível papel da geleia real em crianças com infecções do trato respiratório (I·VER et al., 1996).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

2 a 11 anos: Ingerir uma dose de 100 mg, duas vezes ao dia de GELEIA REALY® por dia.

Acima de 12 anos: Ingerir uma dose de 100 a 300 mg de GELEIA REALY® por dia.

CONTRAINDICAÇÕES

A administração oral de GELEIA REALY®, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. A indicação para gestantes, lactantes e crianças deve ser avaliada pelo profissional de saúde.

***Material destinado ao profissional da saúde (médico, nutricionista ou farmacêutico).**

REFERÊNCIAS

BRUDZYNSKI, Katrina et al. **Honey Glycoproteins Containing Antimicrobial Peptides, Jelleins of the Major Royal Jelly Protein 1, Are Responsible for the Cell Wall Lytic and Bactericidal Activities of Honey**. Plos One, [S.L.], v. 10, n. 4, 1 abr. 2015. Public Library of Science (PLoS). http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0120238.

FONTANA, R. et al. **Jelleines: a family of antimicrobial peptides from the Royal Jelly of honeybees (Apis mellifera).** Peptides 25, pp. 919‑928, (2004).

GUENDOUZ, M. et al. **Preventive effects of royal jelly against anaphylactic response in a murine model of cow's milk allergy,** VOL. 55, NO. 1, pp. 2145–2152 PHARMACEUTICAL BIOLOGY, (2017).

I·VER, Lidija et al. A royal jelly as a new potential immunomodulator in rats and mice. Comparative Immunology, Microbiology And Infectious Diseases, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 31-38, jan. 1996. Elsevier BV. http://dx.doi.org/10.1016/0147-9571(95)00020-8.

JAMNIK, P. et al. **Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell.** Exp Gerontol 42, pp. 594‑600, (2007).

KOHNO, K. et al. Royal jelly inhibits the production of proinflammatory cytokines by activated macrophages. Biosci Biotechnol Biochem. 68: 138‑145, (2004).

KOSHIO, S. & MURADIAN, L. B. A. **Aplicação da CLAE Para Determinação do Ácido 10-Hidróxi-2-Decenóico (10-HDA) em Geléia Real Pura e Adicionada ao Mel Brasileiro,** Quim. Nova, Vol. 26, No. 5, pp. 670-673, (2003).

KURIMOTO, M. et al. **Major royal jelly protein 3 modulates immune responses in vitro and in vivo.** Life Sci 73, pp. 2029‑2045, (2003).

OKA, H. et al. **Suppression of allergic reactions by royal jelly in association with the restoration of macrophage function and the improvement of Th1rTh2 cell responses,** International Immunopharmacology 1, pp. 521–532, (2001).

QUEIROZ J C F et al. **Controle da adipogênese por ácidos graxos. Arq Bras Endocrinol Metab**. Vol. 53, No., 5, (2009).

SUGIYAMA, T. et al. **Royal Jelly Acid, 10-Hydroxy-trans-2-Decenoic Acid, as a Modulator of the Innate Immune Responses,** Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 12, pp. 368-376, (2012).

SVER, L. et al. **A Royal Jelly as a New Potential Immunomodulator in Rats and Mice,** Comp. Immun. MicrobioL infect. Dis. Vol. 19, No, 1, pp. 31-38, (1996).

VAZ, A. J., et al. **Imunoensaios: fundamentos e aplicações**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, (2007).

VITTEK, J. **Effect of Royal Jelly on serum lipids in experimental animals and humans with Atherosclerosis,** Experientia 51, (1995).

XUE X., et al. **Chemical Composition of Royal Jelly**. Bee Products - Chemical and Biological Properties. Springer, Cham, (2017).

YOSHIDA et al. **Royal jelly improves hyperglycemia in obese/diabetic KK-Ay mice**. The Journal of Veterinary Medical Science. Vol. 79, No, 2, pp. 299–307, (2016).

YUKSEL, Sevda; AKYOL, Sumeyya. **The consumption of propolis and royal jelly in preventing upper respiratory tract infections and as dietary supplementation in children.** Journal Of Intercultural Ethnopharmacology, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 308, 2016. ScopeMed. http://dx.doi.org/10.5455/jice.20160331064836.