

# Sirtuiny jako potencjalny cel molekularny składników kosmetycznych

Katarzyna Brezdeń<sup>1</sup>, Katarzyna Pańczyk-Straszak<sup>1</sup>, Anna Waszkielewicz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

## Adres do korespondencji

Katarzyna Pańczyk-Straszak, Zakład Chemii Bioorganicznej, Katedra Chemii Organicznej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków, Polska; e-mail: katarzyna.panczyk@uj.edu.pl

## Źródła finansowania

Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum finansowanie statutowe nr N42/DBS/000234

POB qLife – Uniwersytet Jagielloński nr U1C/P04/NO/02.04

## Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2022.02.11

Zaakceptowano: 2022.03.23

Opublikowano on-line: 2022.03.25

## DOI

10.32383/farmpol/147642

## ORCID

Katarzyna Brezdeń (ORCID id: 0000-0003-1365-0718)

Katarzyna Pańczyk-Straszak

(ORCID id: 0000-0003-4132-2877)

Anna Waszkielewicz

(ORCID id: 0000-0002-2871-9418)

## Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

## Sirtuins as a potential molecular target of cosmetic ingredients

Sirtuins are a group of enzymes belonging to histone deacetylases. However, they can also catalyze other deacylation reactions (including, for example, demallonylation, desuccinylation or deglutarylation), as well as ADP-ribosylation reactions. In addition to lysine residues localized within histones, a number of other proteins may also be the substrates of the enzymatic reactions catalyzed by sirtuins (including, among others, proteins involved in metabolic processes, the redox balance maintenance or the repair of genetic material). Among mammalian sirtuins, there are seven isoforms: SIRT1–SIRT7, differentiated in terms of localization, catalyzed types of reactions and protein substrates. SIRT1 and SIRT2 are located in the cytoplasm and cell nucleus, SIRT3, SIRT4 and SIRT5 are so-called mitochondrial sirtuins, SIRT6 is present in the nucleus and SIRT7 in the nucleolus. Sirtuins are an interesting molecular target, among others, in the context of cancer therapy and neurodegenerative diseases. In recent years, the issue of the potential use of sirtuin modulators has also been discussed in the cosmetics industry. Numerous studies prove the great importance of the activity of particular types of sirtuins in the processes taking place within the skin. These include processes related to intrinsic and extrinsic aging (primarily related to the harmful effects of UV radiation), proliferation and differentiation of keratinocytes, as well as processes taking place within the hair follicles and hair. At the molecular level, the participation of sirtuins is important, among others, in the regulation of metabolism, apoptosis and redox processes. Currently, the cosmetics industry uses active substances that increase the activity of sirtuins, e.g. resveratrol, astaxanthin, selected fatty acids, quercetin, luteolin, biopeptides obtained from *Kluyveromyces* yeast and ascorbyl glucoside. In most cases, however, sirtuin modulation is not the primary mechanism of action of these compounds. Another frequently used cosmetic ingredient is one of the sirtuin inhibitors – nicotinamide (niacinamide). However, the importance of this activity for its function in cosmetic products is still debatable. The sirtuin diet has also been gaining popularity in recent years. The so-called 'sirtfood' increases the activity of sirtuins and in this way may contribute to lifespan prolongation or obesity treatment.

**Keywords:** cosmetics, epidermis, hair, sirtuins, skin care.

© Farm Pol, 2022, 78(1): 19–28

## Wstęp

Sirtuiny (SIRT) stanowią grupę białek enzymatycznych tworzącą III klasę deacetylaz histonów, jednak mogą katalizować także inne typy reakcji. W obrębie sirtuin ssaczych wyróżnia się siedem enzymów (SIRT1 – SIRT7) (**rycina 1**), zróżnicowanych pod kątem lokalizacji w obrębie komórki, typu katalizowanych reakcji oraz substratów białkowych [1]. Wszystkie sirtuiny do aktywności katalitycznej wymagają obecności NAD<sup>+</sup> jako kofaktora.

Sirtuiny wykazują aktywność enzymatyczną w stosunku do histonów (przede wszystkim wybranych reszt lizynowych w obrębie histonów H3 i H4), ale także szeregu innych białkowych celów, wśród których można wymienić białka związane m.in. z procesami apoptozy, naprawy DNA i mechanizmami antyoksydacyjnymi. Z tego względu pełnią różnorodne funkcje fizjologiczne związane z transkrypcją, modyfikacją potranslacyjną białek, aktywacją mechanizmów naprawczych materiału genetycznego czy metabolizmem lipidów i węglowodanów. Stanowią także obiecujący cel molekularny dla nowych leków. Pierwotnie, aktywatory traktowanych kolektywnie sirtuin postrzegane były jako substancje o potencjalnym zastosowaniu w chorobach związanych z wiekiem – neurodegeneracji, chorób metabolicznych czy sercowo-naczyniowych, natomiast ich inhibitory kojarzone były z terapią nowotworów, zakażeń wirusem HIV i chorób mięśniowych.

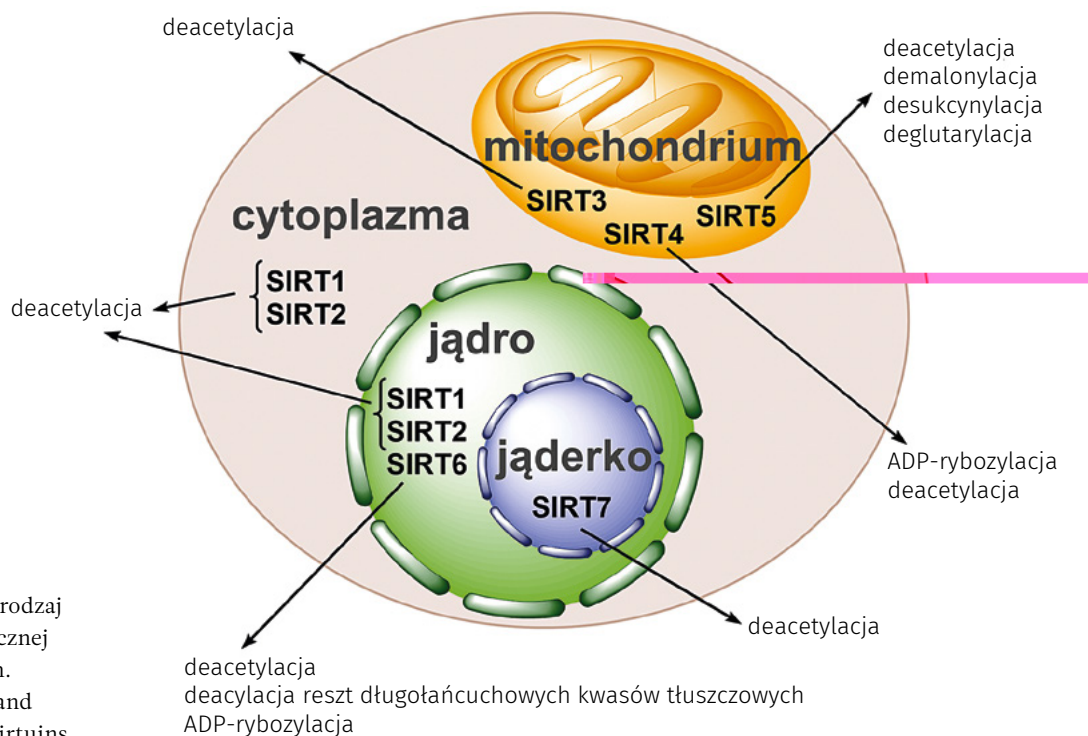
Jednakże, w miarę poznawania funkcji biologicznych poszczególnych izoform sirtuin, na znaczeniu zyskuje selektywność ich modulatorów [2].

Ciekawy kierunek badań stanowi biologiczna rola sirtuin w obrębie skóry. Sugerowane jest potencjalne zastosowanie ich modulatorów w terapii raka skóry oraz leczeniu ran. Ze względu na udokumentowany udział sirtuin m.in. w regulacji procesów starzenia, antyoksydacji czy prewencji fotouszkodzeń skóry, sirtuiny stanowią także interesujący cel molekularny dla surowców kosmetycznych [3]. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie wpływu sirtuin na skórę, w kontekście potencjalnego zastosowania ich modulatorów w kosmetologii.

## Udział sirtuin w wybranych procesach w obrębie skóry

### Procesy starzenia

Starzenie się skóry charakteryzuje się występowaniem takich cech jak: zmarszczki, utrata elastyczności, wiotkość i szorstkość. Procesowi starzenia towarzyszą zmiany fenotypowe w komórkach skóry, jak również zmiany strukturalne i funkcjonalne w obrębie składników macierzy zewnątrzkomórkowej, np. kolagenu, elastyny oraz glikozaminoglikanów (np. kwas hialuronowy), proteoglikanów i glikoprotein. Procesy starzenia się skóry możemy podzielić na dwa główne typy: starzenie wewnątrzpochodne i zewnątrzpochodne. Starzenie wewnątrzpochodne związane



**Rycina 1.** Lokalizacja i rodzaj aktywności enzymatycznej poszczególnych sirtuin.  
**Figure 1.** Localization and enzymatic activity of sirtuins.

jest z mechanizmami wrodzonymi, takimi jak spadek syntezy kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego wraz z wiekiem, osłabienie naczyń krwionośnych, zmiany hormonalne oraz ogólnoustrojowe starzenie związane z procesami apoptozy komórek. Natomiast starzenie zewnątrzpochodne jest związane z wpływem środowiska zewnętrznego, np. nadmiernym promieniowaniem ultrafioletowym (fotostarzenie), zanieczyszczeniem powietrza oraz negatywnym wpływem dymu papierosowego. Starzenie wewnątrzpochodne skóry charakteryzuje się obecnością drobnych zmarszczek, utratą jędrności i owalu twarzy, natomiast starzenie zewnątrzpochodne obecnością głębszych bruzd, poszarzałej skóry i teleangiektazji [4].

### **Znaczenie sirtuin w starzeniu wewnątrzpochodnym skóry**

Pierwsze doniesienia na temat znaczenia SIRT1 w procesach starzenia się skóry pochodzą z 2006 r. SIRT1 ulega ekspresji w dolnej części naskórka, górnej części skóry właściwej oraz na połączeniu skórno-naskórkowym. Badania na myszach transgenicznym charakteryzujących się konstytutywną nadekspresją izoformy  $\Delta$ Np63 (czynnik transkrypcyjny zaangażowany w proces różnicowania keratynocytów) wykazały zarówno fizyczną interakcję pomiędzy SIRT1 a  $\Delta$ Np63, jak i korelację pomiędzy ekspresją SIRT1 a fenotypem starzejących się komórek u gryzoni. Uzyskane wyniki sugerują udział szlaku SIRT1 w modelu starzenia indukowanego przez  $\Delta$ Np63. Dalsze badania z wykorzystaniem hodowli komórkowych i tkanek ludzkich potwierdziły zależne od wieku obniżenie ekspresji genu SIRT1. Seryjne pasażowanie ludzkich fibroblastów skórnych, które jest modelem starzenia replikacyjnego, wykazało spadek poziomu składników macierzy pozakomórkowej, któremu towarzyszyła redukcja aktywności SIRT1. W badaniu Kalfalah i wsp. [5] dotyczącym ekspresji SIRT1 w ludzkich biopsjach skóry pobranych od kobiet w wieku 20–67 lat, wykazano zależny od wieku spadek SIRT1 w fibroblastach skóry właściwej. Powiązane z tym badanie przeprowadzone przez Golubstova i wsp. [6] dotyczyło również analizy próbek tkanek pochodzących od płodów ludzkich oraz osób w wieku od 20 tygodnia ciąży do 85 lat. Najwyższą ekspresję SIRT1 stwierdzono w preparatach skóry płodu. W całej badanej populacji zaobserwowano dwa gwałtowne spadki ekspresji SIRT1: u osób poniżej 20 roku życia w porównaniu z płodami i po 40 roku życia. Ekspresja SIRT1 koreluje z całkowitą ilością fibroblastów, ich aktywnością proliferacyjną i może być odpowiedzialna za rozwój objawów starzenia się skóry. Starzejące się fibroblasty tracą aktywność metaboliczną i replikacyjną, co prowadzi do zaburzonej

przemiany macierzy zewnątrzkomórkowej wraz ze zmniejszoną zawartością kolagenu, elastyny i kwasu hialuronowego. Starzejąca się skóra charakteryzuje się zaburzoną funkcją bariery naskórkowej, częściowo z powodu zmniejszonej ekspresji filagryny, a ekspresja filagryny jest zależna od SIRT1 [7, 8]. Możemy zatem wysnuć wniosek, że ekspresja SIRT1 spada wraz z wiekiem.

SIRT1 wpływa również na komórki śródbłonka naczyń, prowadząc do ich uszczelnienia poprzez zahamowanie procesów zapalnych. Ulega wysokiej ekspresji w komórkach śródbłonka naczyń tętnic, żył i kapilar. Stwierdzono, że SIRT1 zwiększa ekspresję i aktywację śródbłonkowego enzymu syntazy tlenu azotu oraz produkcję tlenu azotu, a tym samym zapobiega indukowanemu stresem oksydacyjnym komórkowemu starzeniu ludzkich komórek śródbłonka naczyń tętniowych. Badania z wykorzystaniem fragmentów szczerzej aorty wykazały, że zahamowanie aktywności SIRT1 indukuje dysfunkcję śródbłonka związaną m.in. ze wzrostem naczyniowej produkcji anionorodnika ponadtlenkowego i aktywnością oksydazy NADPH. Ponadto, SIRT1 zapobiega uszkodzeniom DNA, zatrzymaniu cyklu komórkowego, stresowi oksydacyjnemu i starzeniu się tętnic poprzez hamowanie ścieżki białek FOXO (ang. *forkhead box O*), biorących udział m.in. w procesach wzrostu, różnicowania i utrzymania długowieczności komórek [9]. SIRT1 jest zatem ważnym regulatorem starzenia się śródbłonka naczyniowego.

### **Znaczenie sirtuin w starzeniu zewnątrzpochodnym skóry (ochrona przed szkodliwym działaniem promieniowania UV)**

Fotostarzenie jest silnie skorelowane z ekspozycją na słońce, przy czym zarówno promieniowanie UVA (320–400 nm), jak i UVB (290–320 nm) przyczyniają się do jego postępu. Fotostarzenie przypisywane jest jednak powszechnie promieniom UVA, które przenikają do skóry właściwej i są głównie odpowiedzialne za zmiany w ludzkich fibroblastach skórnych i macierzy pozakomórkowej. Chociaż fotostarzenie dotyczy wszystkich trzech warstw tkanki skórnej, zmiany związane z promieniowaniem UV w naskórku wydają się być wtórne do zmian w strukturze skóry. Macierz zewnątrzkomórkowa stanowi wysoce dynamiczną trójwymiarową strukturę wypełniającą przestrzenie międzykomórkowe, zbudowaną z białek strukturalnych i funkcjonalnych, glikoprotein i proteoglikanów. Ulega ona ciągłej przebudowie, wykazując istotne zmiany wraz z upływem czasu. Metaloproteiny macierzy (MMPs) reprezentują grupę 23 enzymów proteolitycznych, które odgrywają kluczową rolę w procesach fizjologicznych

i patologicznych w organizmie człowieka. Są one niezbędne do prawidłowej angiogenezy, apoptozy, gojenia ran i tworzenia blizn. Z drugiej strony ułatwiają proliferację komórek nowotworowych i przerzuty, czy też przyczyniają się do fotostarzenia. Spośród 19 MMP występujących w ludzkiej skórze, tylko trzy z nich są indukowane w odpowiedzi na promieniowanie UV: MMP-1, MMP-3, i MMP-9, z których MMP-1 odpowiada za inicjację degradacji kolagenu. Źródłem MMPs w skórze mogą być zarówno keratynocyty naskórka, jak i fibroblasty skóry właściwej. Związane z promieniowaniem UV uszkodzenie włókien kolagenu i elastyny jest przyczyną powstawania zmarszczek, a także wiotkości i utraty jędrności skóry. SIRT1 posiada udokumentowany udział w regulacji podstawowej i stymulowanej ekspresji MMP-1 i MMP-3, co wskazuje na jej znaczenie w procesach starzenia się skóry. Ponadto, SIRT1 wpływa na równowagę redox, istotną z punktu widzenia ochrony przed szkodliwym wpływem promieniowania UV. Nadekspresja SIRT1 zwiększa odporność na stres oksydacyjny poprzez promowaną przez FOXO3 $\alpha$  regulację dysmutazy ponadtlenkowej 2 i katalazy. Eksperymentalnie wykazano także znaczne zmniejszenie stężenia SIRT1 w ludzkich fibroblastach skóry właściwej narażonych na działanie nadtlenu wodoru. Protekcyjne znaczenie SIRT1 w kontekście promieniowania UV potwierdza także fakt, że ekspresja epidermalnej SIRT1 jest obniżona po ekspozycji na UVB. Skutkuje to zahamowaniem deacetylacji białka p53, które w formie acetylowanej aktywuje apoptotyczną śmierć komórek [8, 9]. Badania nad rolą pozostałych sirtuin w odpowiedzi na uszkodzenia wywołane promieniowaniem UV są ograniczone. Lang i wsp. [10] wykazali, że poziom SIRT4 wzrasta w fibroblastach narażonych na promieniowanie UVB *in vitro*, co koreluje z nasileniem procesu starzenia się komórek. Odkrycie to zostało potwierdzone *in vivo* przez obserwowane podwyższenie poziomu SIRT4 w naturalnie starzejących się próbkach ludzkiej skóry. Z kolei poziom SIRT6 wzrasta w ludzkich keratynocytach w odpowiedzi na ekspozycję na UVB, a wyciszenie ekspresji tej sirtuiny powoduje nasilenie apoptozy indukowanej UVB w tych komórkach. Można zatem wysnuć wniosek, że SIRT4 i SIRT6 odgrywają ochronną rolę w odpowiedzi na uszkodzenia wywołane przez UVB [8].

### **Wpływ na integralność bariery naskórkowej**

W skład bariery naskórkowej wchodzi korneocyty (martwe komórki warstwy rogowej naskórka powstające z keratynocytów w procesie ich różnicowania), płaszcz hydrolipidowy złożony w głównej mierze z ceramidów, cholesterolu i kwasów

tłuszczowych, a także mikrobiom naskórka. Zaburzenie jej integralności może być zarówno przyczyną, jak i wynikiem wystąpienia licznych chorób skóry, w tym atopowego i kontaktowego zapalenia skóry [11]. Naturalne procesy utrzymania integralności bariery naskórkowej mediowane są m.in. przez zmiany stężenia jonów Ca<sup>2+</sup> i reaktywnych form tlenu (wzrost ich stężenia promuje m.in. różnicowanie keratynocytów), a także aktywność licznych białek (w tym filagryny) [12]. Filagryna należy do białek wiążących filamenty pośrednie i jest uważana za jeden z markerów terminalnie zróżnicowanych keratynocytów. Obok innych białek (w tym m.in. lorikryny, inwolukryny i pośrednich filamentów keratynowych) wchodzi w skład tzw. „koperty rogowej” zlokalizowanej bezpośrednio pod błoną komórkową keratynocytu w końcowym stadium zróżnicowania. Deficyt filagryny łączy się z zaburzeniem integralności bariery naskórkowej obserwowanym np. w atopowym zapaleniu skóry [13]. Ze względu na udokumentowany udział wybranych typów sirtuin w procesach związanych z zachowaniem integralności bariery naskórkowej (w szczególności na proliferację i różnicowanie keratynocytów), prowadzone są badania nad zastosowaniem ich modulatorów w terapii i prewencji wybranych chorób skóry.

Zahamowanie aktywności SIRT1 w obrębie keratynocytów wzmaga proliferację i hamuje różnicowanie tych komórek (w przeciwieństwie do adipocytów i komórek mięśniowych, w których zahamowanie różnicowania powodowane jest wzrostem aktywności SIRT1). Wpływ SIRT1 na proliferację keratynocytów prawdopodobnie ma związek z hamowaniem czynnika transkrypcyjnego E2F1 [14], regulującego ekspresję licznych genów związanych z proliferacją oraz apoptozą [15]. Postulowane hipotezy mechanizmu regulacji różnicowania keratynocytów przez SIRT1 obejmują dwa typy aktywacji receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksosomów- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ): bezpośrednią (poprzez ich deacetylację) oraz pośrednią (poprzez aktywację czynnika transkrypcyjnego C/EBP $\alpha$ , który indukuje ekspresję PPAR- $\gamma$ ) [14]. Wpływ SIRT1 na proliferację i różnicowanie keratynocytów może również wynikać z pośredniej modulacji aktywności interleukiny-22 (Il-22) poprzez hamowanie fosforylacji białka STAT3. Il-22 jest odpowiedzialna m.in. za zmiany w proliferacji i różnicowaniu keratynocytów obserwowane w przebiegu łuszczyca, a jej aktywność jest kontrolowana przez białko STAT3. SIRT1 wpływa na aktywność STAT3, pośrednio hamując aktywność Il-22 [16]. Należy również podkreślić, że aktywność SIRT1 jest niezbędna do indukcji procesu różnicowania keratynocytów przez jony Ca<sup>2+</sup>, jeden z podstawowych induktorów

tego procesu. Mechanizmy leżące u podstaw tego efektu nie zostały jednak dokładnie poznane [14].

Poza wpływem na proliferację i różnicowanie keratynocytów, SIRT1 wpływa na integralność bariery naskórkowej również poprzez promowanie ekspresji filagryny. Utrata aktywności SIRT1 u myszy prowadzi do podatności na prowokację alergenem i do rozwinięcia się późnego zapalenia skóry podobnego do atopowego zapalenia skóry. Regulacja ekspresji filagryny przez SIRT1 odbywa się najprawdopodobniej poprzez aktywujący wpływ tej sirtuiny na receptor węglowodorów aromatycznych (AhR), a w konsekwencji aktywację kinazy białkowej B (AKT). SIRT1 nie działa na AhR bezpośrednio – jego aktywacja mediowana jest prawdopodobnie przez aktywność deacetylującą SIRT1 w obrębie histonów. AhR jest jednym z krytycznych regulatorów integralności bariery skórnej, biorącym udział w detoksykacji ksenobiotyków jako cytoplazmatyczny czynnik transkrypcyjny. Po związaniu liganda AhR przemieszcza się do jądra i wiąże się z fragmentami DNA, znanymi jako elementy odpowiedzi na ksenobiotyki. Aktywacja AhR przez smołę węglową (jedna z najstarszych metod leczenia atopowego zapalenia skóry) indukuje ekspresję filagryny i naprawę bariery skórnej. Mechanizm promowania ekspresji filagryny przez SIRT1 może obejmować także deacetylację podjednostki czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B. Zahamowanie aktywności tego czynnika transkrypcyjnego poprawia kondycję skóry atopowej u myszy. Nie jest pewne, czy efekt ten jest związany z regulacją aktywności filagryny, jednak wskazuje na to fakt, że zahamowanie ekspresji filagryny powoduje również TNF- $\alpha$  – cytokina aktywująca NF- $\kappa$ B [17].

Analogiczny wpływ na keratynocyty wykazano dla SIRT2 – zwiększenie jej aktywności promuje proces różnicowania tych komórek. Podobnie jak w przypadku SIRT1, jest to efekt odwrotny w stosunku do tego, który występuje w innych tkankach. Postulowane są jednak inne mechanizmy leżące u jego podłoża, w tym m.in. down-regulację białka keratyny-19 [18].

Wśród sirtuin mitochondrialnych, funkcję regulatora różnicowania keratynocytów pełni przede wszystkim SIRT3. Zahamowanie aktywności tej sirtuiny prowadzi do podniesienia poziomu reaktywnych form tlenu w mitochondrium (w szczególności anionorodnika ponadtlenkowego), zaangażowanych w aktywację białek promujących różnicowanie (Notch i  $\beta$ -kateniny). Z kolei w warunkach nadekspresji SIRT3 dochodzi do obniżenia poziomu reaktywnych form tlenu i markerów różnicowania, takich jak filagryna, lorikryna, inwolukryna [19, 20]. Wpływ SIRT3 na różnicowanie keratynocytów jest więc

odwrotny do efektów obserwowanych pod wpływem SIRT1 i SIRT2. Udział pozostałych sirtuin mitochondrialnych (SIRT4 i SIRT5) jest prawdopodobny ze względu na istotne zmiany zachodzące w metabolizmie mitochondrialnym w trakcie różnicowania. Jednakże, ograniczone dane eksperymentalne pozwalają jedynie na potwierdzenie ich udziału w regulacji różnicowania innych typów komórek, w tym adipocytów [19].

W przypadku SIRT6, potwierdzono pozytywny wpływ jej aktywacji na wzmożenie proliferacji keratynocytów. Jednakże, badania w tym zakresie prowadzone są jedynie pod kątem wpływu na rozwój nowotworów skóry [21].

### Wpływ na włosy

Poniżej opisano główne mechanizmy i aspekty związane ze wzrostem włosa i ochronnym działaniem sirtuin, wspomagającym porost włosów bądź opóźniającym ich starzenie.

#### Aktywność przeciwstarzeniowa i wspomagająca wzrost włosa

Wraz z wiekiem spada ekspresja SIRT7, co powoduje zahamowanie cyklu włosowego. W komórkach macierzystych mieszków włosowych (HFSCs), SIRT7 deacetyluje jądrowy czynnik c1 aktywowanych limfocytów T (NAFTc1). Skutkuje to jego degradacją, która utrudnia przejście cyklu życiowego mieszków włosowych z fazy telogenu do fazy anagenu, powodując promocję wzrostu włosów. W trakcie badań na myszach zaobserwowano, że ekspresja SIRT7 zmniejsza się wraz z wiekiem w dorosłych komórkach macierzystych, co prowadzi do licznych procesów w obrębie genomu i mitochondrium, a także zmniejszenia odżywienia HFSCs i intensyfikacji procesów zapalnych. W konsekwencji, dochodzi do starzenia się mieszków włosowych. Ze względu na fakt, że zahamowanie aktywności SIRT7 prowadzi do zwiększonego spoczynku HFSCs, pojawiła się hipoteza, że wzrost aktywności SIRT7 mógłby prowadzić do odwrócenia dysfunkcji mieszków włosowych związanych ze starzeniem. Myszy z nadekspresją SIRT7 wykazują się zwiększoną gęstością mieszków włosowych i ich szybszą regeneracją w porównaniu z grupą kontrolną [22]. Dane te ujawniają, że SIRT7 aktywuje komórki macierzyste mieszków włosowych poprzez destabilizację NAFTc1 w celu zapewnienia inicjacji cyklu mieszków włosowych [23].

#### Aktywność ochronna na mieszek włosowy po transplantacji włosa

Terapia regeneracyjna oparta na komórkach macierzystych jest nowym i ważnym narzędziem w leczeniu oparzeń. W oparciu o liczne dowody *in vitro* i *in vivo*, zastosowanie HFSCs wspomaga

regenerację skóry i gojenie się ran po oparzeniach. Wykazano, że nadekspresja SIRT1 odwraca zmniejszenie żywotności, mobilności i proliferacji HFSCs, spowodowane stresem zapalnym wywołanym przez czynnik martwicy nowotworów TNF $\alpha$  wydzielany w odpowiedzi na transplantację. Na poziomie molekularnym, nadekspresja SIRT1 tłumi uszkodzenia mitochondriów wywołane przez TNF $\alpha$ , o czym świadczy zwiększony mitochondrialny metabolizm energetyczny, zmniejszona generacja mitochondrialnych ROS, ustabilizowany potencjał mitochondrialny i blokada mitochondrialnego szlaku apoptotycznego. Ponadto, SIRT1 moduluje homeostazę mitochondrialną poprzez aktywację osi MAPK-ERK-Mfn2, obejmującej kinazę białkową aktywowaną mitogenem (MAPK), kinazę regulowaną sygnałem zewnątrzkomórkowym (ERK) oraz gen mitofuzyny-2 niezbędną do fuzji mitochondriów (Mfn2). Jest to klasyczny szlak antyapoptotyczny, wykorzystywany przez komórki w odpowiedzi na różne warunki stresowe. Jego zahamowanie znosi ochronny wpływ SIRT1 na przeżycie, migrację i proliferację HFSCs. Zwiększenie ekspresji SIRT1 mogłoby zatem być skutecznym podejściem mającym na celu zwiększenie przeżywalności HFSC w mikrośrodku zapalnym oraz lepsze przyjęcie przeszczepu [24].

### Wybrane modulatory aktywności sirtuin o udokumentowanym wpływie na skórę

Modulacja sirtuin stanowi stosunkowo nowy cel molekularny w przypadku surowców kosmetycznych. Mimo to, już teraz w branży kosmetycznej wykorzystuje się substancje aktywne, które poza swoim podstawowym mechanizmem działania modulują również aktywność sirtuin. Znaczenie tego faktu dla ich funkcji w kosmetyku stanowi interesujące zagadnienie. Poniżej scharakteryzowano wybrane modulatory aktywności sirtuin o udokumentowanym wpływie na skórę (rycina 2). Poza nikotynamidem będącym inhibitorem sirtuin, są to substancje aktywujące te enzymy.

#### Resweratrol

Resweratrol (rycina 2) należy do grupy polifenoli pochodnych stilbenu. Naturalnie występuje w postaci izomeru *trans* w około 70 gatunkach roślin, w tym winogronach i owocach jagodowych. Najczęściej klasyfikowany jest jako antyoksydant, ale w kontekście chorób skóry wymieniana jest także jego aktywność przeciwzapalna, wybielająca, przeciwbakteryjna, przeciwnowotworowa i przeciwstarzeniowa [25]. Resweratrol stymuluje aktywność SIRT1 i SIRT5, a hamuje aktywność SIRT3. Dane literaturowe potwierdzają

znaczenie jego wpływu na SIRT1 przede wszystkim dla aktywności przeciwstarzeniowej i przeciwzapalnej [26].

#### Nikotynamid

W warunkach fizjologicznych podczas reakcji enzymatycznej deacetylacji białka z udziałem sirtuin i NAD<sup>+</sup> powstaje deacetylowane białko, O-acetylo-ADP-ryboza oraz nikotynamid (rycina 2). Związek ten może więc hamować aktywność sirtuin w stężeniu kilkudziesięciu  $\mu$ M, pozostaje jednak dyskusyjne czy możliwe jest osiągnięcie tak wysokiego jego stężenia wewnątrzkomórkowego. Nikotynamid jest metabolizowany zewnątrzkomórkowo do mononukleozydu nikotynamidu, substancji o potwierdzonym udziale w procesach regulacji starzenia, która transportowana jest do wnętrza komórki przy udziale transportera. Z tego względu obniżenie aktywności sirtuin pod wpływem nikotynamidu może wynikać również z działania jego metabolitu i być uzależniona od enzymu metabolizującego. Hamujący wpływ nikotynamidu na aktywność sirtuin, w tym przede wszystkim SIRT1, może przyczynić się do aktywności protekcyjnej tej substancji przed szkodliwym działaniem promieniowania UV [27].

#### Astaksantyna

Astaksantyna (rycina 2) należy do naturalnych barwników zwanych karotenoidami. Występuje przede wszystkim w glonach, drożdżach, łososiach, pstrągach, krylu, krewetkach i rakach, nadając im czerwoną barwę. Jest silnym antyoksydantem – jej struktura umożliwia zlokalizowanie w poprzek błony komórkowej, co sprawia, że może pełnić funkcję pomostu pomiędzy antyoksydantami działającymi w obrębie cytoplazmy i środowiska zewnątrzkomórkowego. Astaksantyna posiada udokumentowane właściwości hamujące peroksydację lipidów, przeciwzapalne, immunomodulujące, przeciwnowotworowe, kardioprotekcyjne i przeciwcukrzycowe [28].

W kosmetyce stosowana jest w kosmetykach przeciwstarzeniowych. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że astaksantyna przeciwdziała represyjnemu wpływowi etanolu na ekspresję SIRT1 w makrofagach. Zapobiegając spadkowi poziomu komórkowego NAD<sup>+</sup> pod wpływem etanolu prawdopodobnie zwiększa aktywność SIRT1. Efekty te mogą przyczynić się do działania przeciwzapalnego i przeciwutleniającego astaksantyny w obrębie makrofagów stymulowanych etanolem. Znaczenie wpływu astaksantyny na aktywność sirtuin w warunkach działania czynników szkodliwych w kontekście jej funkcji pełnionych w kosmetykach wymaga dalszych badań [29].

### Kwasy tłuszczowe

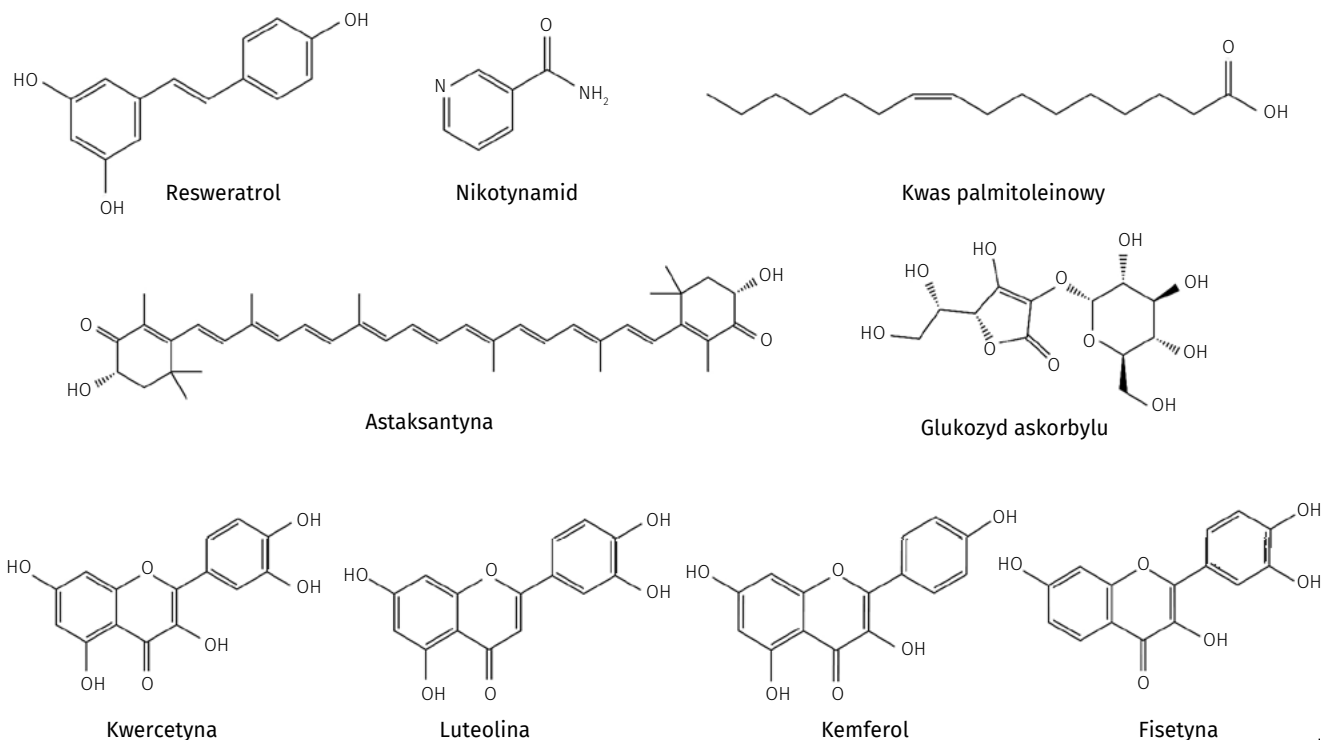
Kwasy tłuszczowe, w szczególności niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT) są powszechnie stosowane w kosmetyce jako substancje aktywne, np. w preparatach przeciwstarzeniowych i zmniejszających utratę wody. Rola sirtuin w metabolizmie tłuszczów jest powszechnie znana – prowadzone są m.in. badania nad aktywującym wpływem restrykcji kalorycznej na SIRT1 i procesy związane ze starzeniem, chorobami metabolicznymi czy neurodegeneracją. Zależność pomiędzy modulacją aktywności sirtuin przez kwasy tłuszczowe stosowane w kosmetykach a ich działaniem na skórę jest słabo poznana, a przeprowadzone badania dotyczą podania doustnego [30]. Postulowane jest zastosowanie kwasu palmitylowego (**rycina 2**) w postaci żywności funkcjonalnej, w celu uzyskania aktywności przeciwzapalnej i promującej syntezę kolagenu w obrębie skóry, mediowanych poprzez aktywację SIRT1 [31].

### Flawonoidy

Flawonoidy są to związki należące do grupy polifenoli występujące w roślinach, pełniące funkcję barwników ograniczających szkodliwy wpływ promieniowania ultrafioletowego, a także przeciwutleniający. Udowodniono działanie aktywujące sirtuiny dla czterech strukturalnie bardzo podobnych flawonoidów: luteoliny, kwercetyny, fisetyny i kemferolu (**rycina 2**).

Działanie ochronne luteoliny w stosunku do fotostarzenia wywołanego promieniowaniem UVB udowodniono w badaniach przy użyciu promieniowania UVB *in vivo* na gołą skórę grzbietu szczurów oraz *in vitro* na ludzkie fibroblasty skórne. Wyniki eksperymentów wykazały, że luteolina zmniejsza wywołany przez UVB rumień i tworzenie się zmarszczek *in vivo*, a także hamuje wywołany promieniowaniem UVB spadek żywotności komórek *in vitro*. Ponadto, przeprowadzone eksperymenty wykazały, że luteolina zmniejsza poziom stresu oksydacyjnego, obniża aktywację metaloproteinaz macierzy (MMP) i zwiększa ekspresję kolagenu. Mechanizm tej aktywności związany jest prawdopodobnie z promowaniem aktywności SIRT3. Luteolina jest zaangażowana w ochronę komórek skóry przed starzeniem wywołanym promieniowaniem UVB poprzez oś SIRT3/ROS/kinazy białkowe aktywowane mitogenem (MAPK) i może być obiecującym środkiem terapeutycznym w zapobieganiu fotostarzeniu wywołanemu promieniowaniem UVB [32].

Kwercetyna jest aktywatorem SIRT1. Posiada również zależny od stężenia wpływ na aktywność SIRT6 – działa jako inhibitor SIRT6 w niskich stężeniach, a aktywator SIRT6 w wysokich stężeniach, choć niektóre badania wskazują jedynie na jej funkcję hamującą aktywność tego enzymu. Aktywacja SIRT6 chroni przed chorobami związanymi z zaburzeniem metabolizmu i starzeniem się,



**Rycina 2.** Wybrane modulatory aktywności sirtuin stosowane w kosmetyce.  
**Figure 2.** Selected sirtuin modulators used in cosmetology.

a inhibicja SIRT6 uważana jest za potencjalną terapię przeciwnowotworową [33, 34].

Wyniki badań wykazały, że fisetyna może zwiększać ekspresję SIRT1 oraz aktywować mitochondria w komórkach ludzkich keratynocytów z linii HaCaT. Stwierdzono, że fisetyna aktywuje oś SIRT1-mitochondrialną i keratynocyty poprzez regulację ekspresji genów kodujących m.in. czynniki wydzielnicze, czynniki zaangażowane w proliferację komórek czy też regulację wzrostu mieszków włosowych (a zatem regulację cyklu włosowego). Ponieważ uważa się, że dysfunkcja mitochondriów w komórkach skóry powoduje wzrost poziomu reaktywnych form tlenu i może być przyczyną starzenia się skóry, aktywacja osi SIRT1-mitochondrialnej przez fisetynę może prowadzić do poprawy i aktywacji wzrostu keratynocytów [35].

W przypadku kemferolu, wykazano znaczący wpływ aktywujący tego związku na SIRT1 i SIRT3, które opóźniają starzenie się komórek, biorąc udział w gojeniu i regeneracji skóry [36].

#### **Biopeptydy otrzymywane z drożdży z rodzaju *Kluyveromyces***

Biopeptydy pozyskiwane z drożdży z rodzaju *Kluyveromyces* posiadają aktywność stymulującą działanie SIRT1 *in vitro* w hodowanych fibroblastach oraz *ex vivo* w komórkach naskórka kawałków skóry. Stwierdzono również korzystny wpływ stosowania preparatu zawierającego ten surowiec na skórę w badaniach *in vivo*, m.in. w zakresie redukcji zmarszczek, poziomu nawilżenia, zrównoważenia kolorytu skóry i jednorodności cery. Stymulacji ekspresji SIRT1 towarzyszył spadek enzymu  $\beta$ -galaktozydazy (markera starzenia obecnego w fibroblastach), co świadczy o spowolnieniu procesów starzenia komórek pod wpływem zastosowanych biopeptydów [37].

#### **Glukozyd askorbylu**

Glukozyd askorbylu (kwas 2-O-alfa-D-Glukopiranozylo-L-askorbinowy, AA-2G, **rycina 2**) jest stabilną pochodną witaminy C o zmniejszonej podatności na utlenianie. Tangiuchi i wsp. [38] zbadali wpływ witaminy C i AA-2G na ludzkie fibroblasty skóry właściwej, m.in. w kontekście zmian aktywności sirtuin. Zaobserwowano, że ekspozycja komórek fibroblastów skóry właściwej NHDF na nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ) powoduje redukcję ekspresji SIRT1, co wskazuje na inicjację procesów starzenia. Wstępne traktowanie komórek NHDF AA-2G blokowało wywołany stresem oksydacyjnym spadek ekspresji SIRT1, chociaż AA-2G nie wpływał na ekspresję SIRT1 w komórkach wcześniej poddanych działaniu  $H_2O_2$ . Wskazuje to na działanie tego związku w zakresie indukcji

tolerancji na stres oksydacyjny poprzez tłumienie degradacji i inaktywacji białka SIRT1. Prewencyjne działanie AA-2G przeciwko indukowanemu stresem oksydacyjnym starzeniu komórkowemu jest wydajniejsze niż w przypadku kwasu askorbinoowego. Na poziomie molekularnym, jedynie AA-2G zapobiegał obniżeniu ekspresji SIRT1 w warunkach stresu komórkowego [38].

#### **Fukoidany**

Fukoidany są złożoną, heterogeniczną grupą siarczanowych polisacharydów składających się w głównej mierze z L-fukozy. Występują m.in. w ekstraktach z brunatnic i wykazują silne działanie przeciwzapalne oraz antyproliferacyjne. Udowodniono, że fukoidany aktywują SIRT6 *in vitro*, a dokładnie potęgują jej aktywność deacetylującą histony [39].

#### **Dieta**

Kolejnym sposobem modulowania aktywności sirtuin jest spożywanie odpowiedniej ilości przeciwutleniaczy i stosowanie krótkich deficytów kalorycznych. Obydwa czynniki składają się na dietę sirtuinową, tzw. sirtfood. Dieta sirtfood łączy główne założenia diet azjatyckiej i śródziemnomorskiej, z dodatkiem krótkiego (około 3-dniowego) postu. W trakcie postu spożywa się około 600–800 kcal, a później dieta opiera się na owocach i warzywach, dostarczając tym samym dużych ilości bioaktywnych składników roślinnych, w tym polifenoli, glukozyzolanów i witamin antyoksydacyjnych. Ponadto, wprowadza się tłuste ryby bogate w kwasy tłuszczowe omega-3. Istnieją specyficzne bioaktywne składniki roślinne, które występują głównie w diecie śródziemnomorskiej (np. resweratrol z czerwonego wina, hydroksytyrozol i oleuropeina z oliwy z oliwek) oraz w diecie azjatyckiej (np. izoflawony z soi i galusan epigalokatechiny z zielonej herbaty), których spożycie również zaleca się w diecie sirtuinowej. Udowodniono, że tak zwana dieta sirtuinowa łącząca pokarmy aktywujące sirtuiny (= sirtfoods) z diety azjatyckiej i śródziemnomorskiej stanowi obiecującą strategię żywieniową i może zapobiegać chorobom przewlekłym, zapewniając w ten sposób zdrowie oraz opóźnienie molekularnego starzenia się [40].

Niektóre badania wskazują, że najbardziej wartościową niefarmakologiczną interwencją poprawiającą długość życia jest restrykcja kaloryczna (CR), a jej korzystne efekty są mediowane przez podwyższony poziom SIRT1. Korzystny wpływ deficytu kalorycznego tłumaczy się zjawiskiem hormezy. Hipoteza ta zakłada, że stresor o małej intensywności stymuluje procesy komórkowe do zwiększenia zdolności obronnych,



natomiast stresor o dużej intensywności, przekraczający dawkę progową, prowadzi do szkodliwych efektów biologicznych. Dawki mieszczące się w strefie hormonalnej indukują adaptacyjne odpowiedzi komórkowe, które dodatkowo zwiększają tolerancję na czynniki o wysokiej dawce. Komórkowa odpowiedź na stres, stymulowana postem lub jego polifenolowymi mimetkami, zwiększa ekspresję genów kodujących białka szoku cieplnego (HSPs), systemy tioredoksyny, sirtuin i dysmutazy ponadtlenkowej. Równowaga między długoterminowymi korzyściami z postu a szkodami wynikającymi z niedostatecznego spożycia kalorii może być różna w różnych populacjach, a dokładne zalecenia dotyczące ograniczenia spożycia energii prawdopodobnie trudno ustalić. SIRT1 „przełącza” źródło energii z glukozy na lipidy podczas postu. Zahamowanie glikolizy zwiększa stosunek NAD<sup>+</sup>/NADH, a aktywność SIRT1 w keratynocytach i fibroblastach skóry właściwej przekłada się na zwiększone różnicowanie keratynocytów i wydłużenie życia fibroblastów. Dotychczas nie przeprowadzono bezpośredniej oceny wpływu CR na skórę ludzką, jednak długotrwała CR zmniejsza glikację białek pozakomórkowych u gryzoni [7]. Dodatkowo, w badaniach na myszach udowodniono, że deficyt kaloryczny na poziomie 30–40% i wynikająca z niego aktywacja SIRT1 wpływa na białą tkankę tłuszczową – poprzez deacetylację i inhibicję PPAR- $\gamma$  powoduje utratę masy ciała [40].

### Podsumowanie

Sirtuiny biorą udział w licznych procesach zachodzących w skórze i włosach, w tym procesach starzenia, ochronie przed szkodliwym działaniem promieniowania UV czy zachowaniu integralności bariery naskórkowej. W przypadku procesów starzenia, zarówno wewnątrz- jak i zewnątrzpochodnego, rolę odgrywa modulacja SIRT1 oraz SIRT3. Ochrona przed szkodliwym działaniem promieniowania UV związana jest głównie z modulacją SIRT1, SIRT4 oraz SIRT6, a zachowanie integralności bariery naskórkowej z modulacją SIRT4 i SIRT6. Wpływ modulacji SIRT1 i SIRT7 został udowodniony dla wzrostu oraz odżywienia włosów.

Pomimo że sirtuiny nie stanowią obecnie typowego celu molekularnego dla substancji aktywnych kosmetyków, wiele obecnych na rynku surowców posiada dodatkową aktywność modulującą ich funkcjonowanie. Kwestia znaczenia tej aktywności dla wpływu danego surowca na skórę jest ciekawym zagadnieniem. Jednocześnie, poszukiwanie nowych substancji aktywnych kosmetyków wśród modulatorów aktywności sirtuin stanowi obiecujący kierunek badań. W publikacji przedstawiono

potencjalne modulatory sirtuin najważniejsze z punktu widzenia kosmetologii, w tym resweratrol, nikotynamid, kwas omega-7 (palmitoleinowy), astaksantynę, cukrową pochodną kwasu askorbinowego, peptydy pozyskiwane z grzybów, fukoidany obecne w ekstraktach z brunatnic oraz wybrane flawonoidy: kwercetynę, luteolinę, kemferol oraz fisetynę.

### Piśmiennictwo

- Carafa V, Rotili D, Forgione M, Cuomo F, Serrettiello E, Hailu GS, et al. Sirtuin functions and modulation: from chemistry to the clinic. *Clinical Epigenetics* 2016; 8. <https://doi.org/10.1186/s13148-016-0224-3>.
- Mautone N, Zwergel C, Mai A, Rotili D. Sirtuin modulators: where are we now? A review of patents from 2015 to 2019. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2020; 30: 389–407. <https://doi.org/10.1080/13543776.2020.1749264>.
- Su S, Ndiaye M, Singh CK, Ahmad N. Mitochondrial Sirtuins in Skin and Skin Cancers. *Photochem Photobiol.* 2020; 96: 973–980. <https://doi.org/10.1111/php.13254>.
- Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant.* 2018; 27: 729. <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>.
- Kalfalah F, Sobek S, Bornholz B, Götz-Rösch C, Tigges J, Fritsche E, et al. Inadequate mito-biogenesis in primary dermal fibroblasts from old humans is associated with impairment of PGC1A-independent stimulation. *Exp Gerontol.* 2014; 56: 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.03.017>.
- Golubtsova NN, Filippov FN, Gunin AG. Age-Related Changes in the Content of Sirtuin 1 in Human Dermal Fibroblasts. *Advances in Gerontology* 2017; 7: 4 2018; 7: 302–306. <https://doi.org/10.1134/S207905701704004X>.
- Bielach-Bazyłuk A, Zbroch E, Mysliwiec H, Rydzewska-Rosolowska A, Kakareko K, Flisiak I, et al. Sirtuin 1 and Skin: Implications in Intrinsic and Extrinsic Aging – A Systematic Review. *Cells* 2021; 10. <https://doi.org/10.3390/CELLS10040813>.
- García-Peterson LM, Wilking-Busch MJ, Ndiaye MA, Philippe CGA, Setaluri V, Ahmad N. Sirtuins in Skin and Skin Cancers. *Skin Pharmacology and Physiology* 2017; 30: 216–224. <https://doi.org/10.1159/000477417>.
- Jia G, Aroor AR, Jia C, Sowers JR. Endothelial cell senescence in aging-related vascular dysfunction. *Biochimica et Biophysica Acta Molecular Basis of Disease* 2019; 1865: 1802–1809. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2018.08.008>.
- Lang A, Grether-Beck S, Singh M, Kuck F, Jakob S, Kefalas A, et al. MicroRNA-15b regulates mitochondrial ROS production and the senescence-associated secretory phenotype through sirtuin 4/SIRT4. *Aging* 2016; 8: 484–505. <https://doi.org/10.18632/AGING.100905>.
- Lee AY. Molecular mechanism of epidermal barrier dysfunction as primary abnormalities. *International Journal of Molecular Sciences* 2020; 21. <https://doi.org/10.3390/ijms21041194>.
- Kim Y, Lim KM. Skin barrier dysfunction and filaggrin. *Archives of Pharmacal Research* 2021; 44: 36–48. <https://doi.org/10.1007/S12272-021-01305-X/TABLES/1>.
- Kurowski M, Kowalski ML. Filagryna i jej rola w patomechanizmie chorób alergicznych. *Alergia Astma Immunologia* 2009; 15: 95–100.
- Blander G, Bhimavarapu A, Mammone T, Maes D, Elliston K, Reich C, et al. SIRT1 promotes differentiation of normal human keratinocytes. *The Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 41–49. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.179>.
- Ertosun MG, Hapil FZ, Osman Nidai OZES. E2F1 transcription factor and its impact on growth factor and cytokine signaling. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 31: 17–25. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2016.02.001>.
- Sestito R, Madonna S, Scarponi C, Cianfarani F, Failla CM, Cavani A, et al. STAT3 dependent effects of IL 22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *The FASEB Journal* 2011; 25: 916–927. <https://doi.org/10.1096/fj.10-172288>.
- Ming M, Zhao B, Shea CR, Shah P, Qiang L, White SR, et al. Loss of sirtuin 1 (SIRT1) disrupts skin barrier integrity and sensitizes mice to epicutaneous allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol.* 2015; 135: 936–945.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.09.035>.

18. Wang M, Yue Z, Paus R, Ramot Y. SIRT2 as a new player in epigenetic programming of keratinocyte differentiation and a candidate tumor suppressor. *Exp Dermatol*. 2014; 23: 636–638. <https://doi.org/10.1111/exd.12434>.
19. Su S, Ndiaye M, Singh CK, Ahmad N. Mitochondrial Sirtuins in Skin and Skin Cancers. *Photochem Photobiol*. 2020; 96: 973–980. <https://doi.org/10.1111/php.13254>.
20. Storder J, Renard P, Arnould T. Update on the role of Sirtuin 3 in cell differentiation: A major metabolic target that can be pharmacologically controlled. *Biochem Pharmacol*. 2019; 169: 113621. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.08.023>.
21. Garcia-Peterson LM, Guzmán-Pérez G, Krier CR, Ahmad N. The sirtuin 6: An overture in skin cancer. *Exp Dermatol*. 2020; 29: 124–135. <https://doi.org/10.1111/EXD.14057>.
22. Simon M, Emmrich S, Seluanov A, Gorbunova V. A hairy tale: SIRT7 safeguards skin stem cells during aging. *The EMBO Journal* 2020; 39. <https://doi.org/10.15252/EMBJ.2020106294>.
23. Li G, Tang X, Zhang S, Jin M, Wang M, Deng Z, et al. SIRT7 activates quiescent hair follicle stem cells to ensure hair growth in mice. *The EMBO Journal* 2020; 39. <https://doi.org/10.15252/EMBJ.2019104365>.
24. Liu J, Xu Y, Wu Q, Ding Q, Fan W. Sirtuin-1 protects hair follicle stem cells from TNF  $\alpha$ -mediated inflammatory stress via activating the MAPK-ERK-Mfn2 pathway. *Life Sci*. 2018; 212: 213–224. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.003>.
25. Lin MH, Hung CF, Sung HC, Yang SC, Yu HP, Fang JY. The bioactivities of resveratrol and its naturally occurring derivatives on skin. *Journal of Food and Drug Analysis* 2021; 29: 15–38. <https://doi.org/10.38212/2224-6614.1151>.
26. Gertz M, Nguyen GTT, Fischer F, Suenkel B, Schlicker C, Fränzel B, et al. A Molecular Mechanism for Direct Sirtuin Activation by Resveratrol. *PLoS ONE* 2012; 7: 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049761>.
27. Boo YC. Mechanistic basis and clinical evidence for the applications of nicotinamide (Niacinamide) to control skin aging and pigmentation. *Antioxidants* 2021; 10. <https://doi.org/10.3390/antiox10081315>.
28. Ambati RR, Moi PS, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications – A review. *Marine Drugs* 2014; 12: 128–152. <https://doi.org/10.3390/md12010128>.
29. Kang H, Lee Y, Bae M, Park YK, Lee JY. Astaxanthin inhibits alcohol-induced inflammation and oxidative stress in macrophages in a sirtuin 1-dependent manner. *Journal of Nutritional Biochemistry* 2020; 85: 108477. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2020.108477>.
30. Caldas APS, Rocha DMUP, Bressan J, Hermsdorff HHM. Dietary fatty acids as nutritional modulators of sirtuins: A systematic review. *Nutr Rev*. 2021; 79: 235–246. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa007>.
31. Song IB, Gu H, Han HJ, Lee NY, Cha JY, Son YK, et al. Omega-7 inhibits inflammation and promotes collagen synthesis through SIRT1 activation. *Applied Biological Chemistry* 2018; 61:433–439. <https://doi.org/10.1007/s13765-018-0377-1>.
32. Mu J, Ma H, Chen H, Zhang X, Ye M. Luteolin Prevents UVB-Induced Skin Photoaging Damage by Modulating SIRT3/ROS/MAPK Signaling: An in vitro and in vivo Studies. *Frontiers in Pharmacology* 2021; 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.728261>.
33. Heger V, Tyni J, Hunyadi A, Horáková L, Lahtela-Kakkonen M, Rahnasto-Rilla M. Quercetin based derivatives as sirtuin inhibitors. *Biomed Pharmacother* 2019; 111: 1326–1333. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.035>.
34. You W, Zheng W, Weiss S, Chua KF, Steegborn C. Structural basis for the activation and inhibition of Sirtuin 6 by quercetin and its derivatives. *Scientific Reports* 2019; 9. <https://doi.org/10.1038/S41598-019-55654-1>.
35. Ogawa M, Udono M, Teruya K, Uehara N, Katakura Y. Exosomes Derived from Fisetin-Treated Keratinocytes Mediate Hair Growth Promotion. *Nutrients* 2021; 13. <https://doi.org/10.3390/NU13062087>.
36. Zefzoufi M, Fdil R, Bouamama H, Gadhi C, Katakura Y, Mouzda-hir A, et al. Effect of extracts and isolated compounds derived from Retama monosperma (L.) Boiss. on anti-aging gene expression in human keratinocytes and antioxidant activity. *J Ethnopharmacol*. 2021; 280. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114451>.
37. Moreau M, Neveu M, Stéphan S, Noblesse E, Nizard C, Sadick NS, et al. Enhancing cell longevity for cosmetic application: a complementary approach. *Journal of Drugs in Dermatology* 2007; 6: 14–19.
38. Taniguchi M, Arai N, Kohno K, Ushio S, Fukuda S. Anti-oxidative and anti-aging activities of 2-O- $\beta$ -glucopyranosyl-L-ascorbic acid on human dermal fibroblasts. *Eur J Pharmacol*. 2012; 674: 126–131. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2011.11.013>.
39. Rahnasto-Rilla MK, McLoughlin P, Kulikowicz T, Doyle M, Bohr VA, Lahtela-Kakkonen M, et al. The Identification of a SIRT6 Activator from Brown Algae Fucus distichus. *Marine Drugs* 2017;15. <https://doi.org/10.3390/MD15060190>.
40. Pallauf K, Giller K, Huebbe P, Rimbach G. Nutrition and Healthy Ageing: Calorie Restriction or Polyphenol-Rich “Mediterranean” Diet? *Oxid. Med. Cell Longev*. 2013; 2013: 14. <https://doi.org/10.1155/2013/707421>.