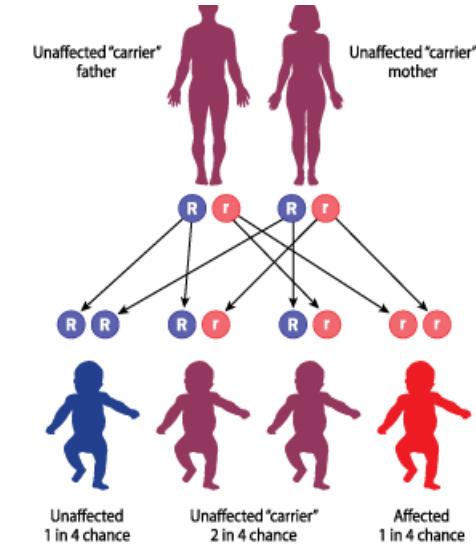


Importância da conscientização sobre doenças mitocondriais

Dra. Cristiane Beninca

University of California Los Angeles (UCLA)

Doenças genéticas raras

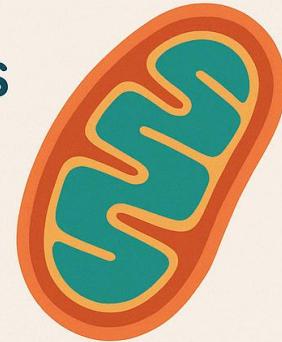


NOS EUA
1 EM
4.300
INDIVÍDUOS TÊM DOENÇA
MITOCONDRIAL



A CADA 30 MINUTOS
UMA CRIANÇA NASCE
COM UM DISTÚRIO
MITOCONDRIAL

AS MITOCÔNDRIAS
CRIAM 90% DA
ENERGIA QUE
VOCÊ PRECISA
PARA SOBREVIVER



FATOS IMPORTANTES SOBRE DOENÇAS MITOCONDRIAIS



Doenças Neurodegenerativas

Alterações mitocondriais contribuem para Alzheimer, Parkinson e esclerose lateral amiotrófica.



Envelhecimento

Acúmulo de mutações mitocondriais está associado ao declínio funcional relacionado à idade.



Câncer

A disfunção energética favorece crescimento celular descontrolado e resistência a tratamentos.



Doenças Metabólicas e Cardiovasculares

Mitocôndrias disfuncionais influenciam diabetes tipo 2, obesidade e insuficiência cardíaca.

Disfunção mitocondrial em outras doenças

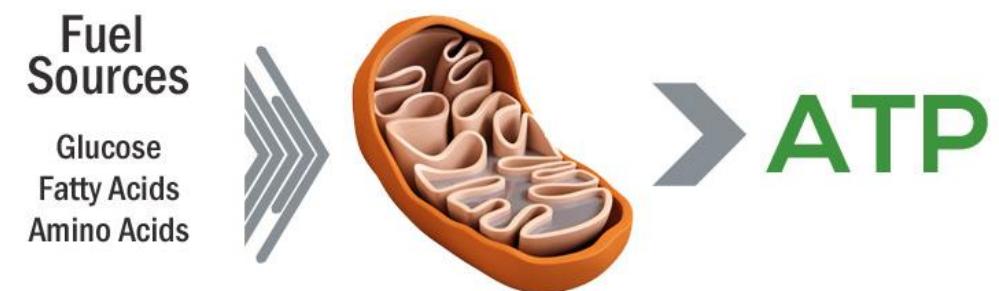
Implicações sistêmica além das doenças genéticas

O que são mitocôndrias?

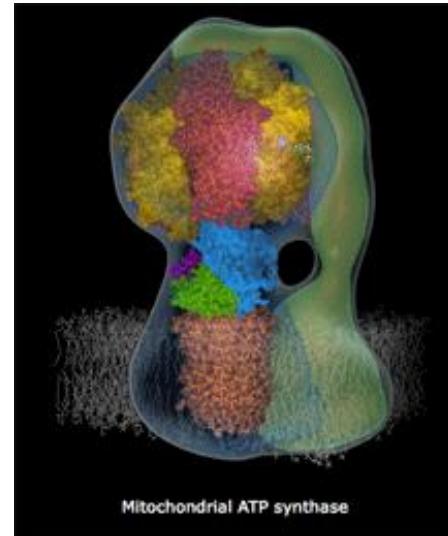
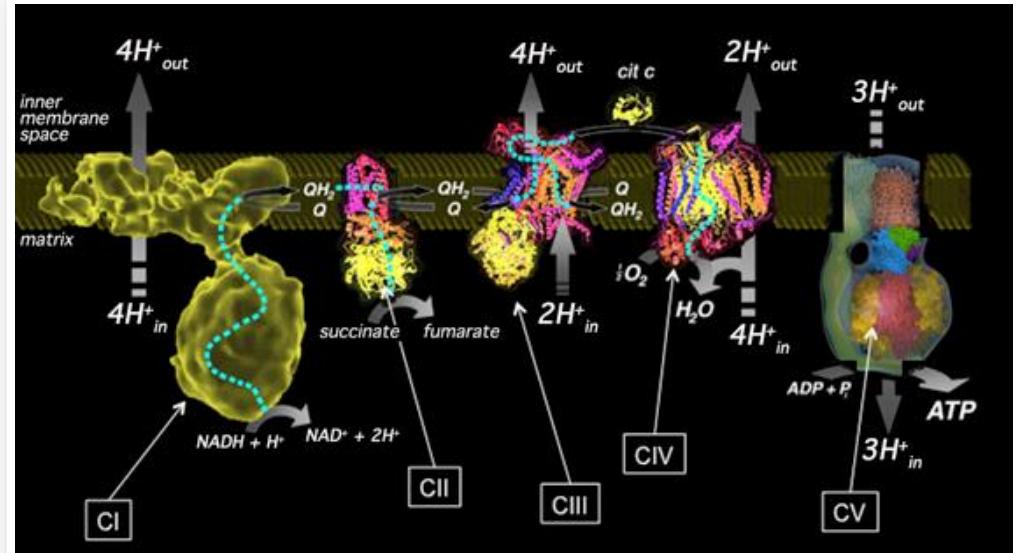


Usinas de Energia Celular

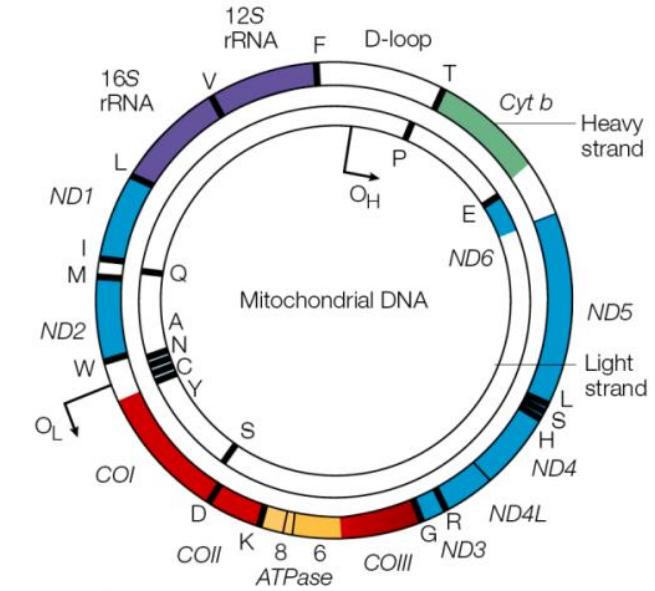
As mitocôndrias geram ATP por fosforilação oxidativa, alimentando atividades celulares essenciais.



Função principal: produção de energia



Coordenação de DNA nuclear e mitocondrial



DNA Único

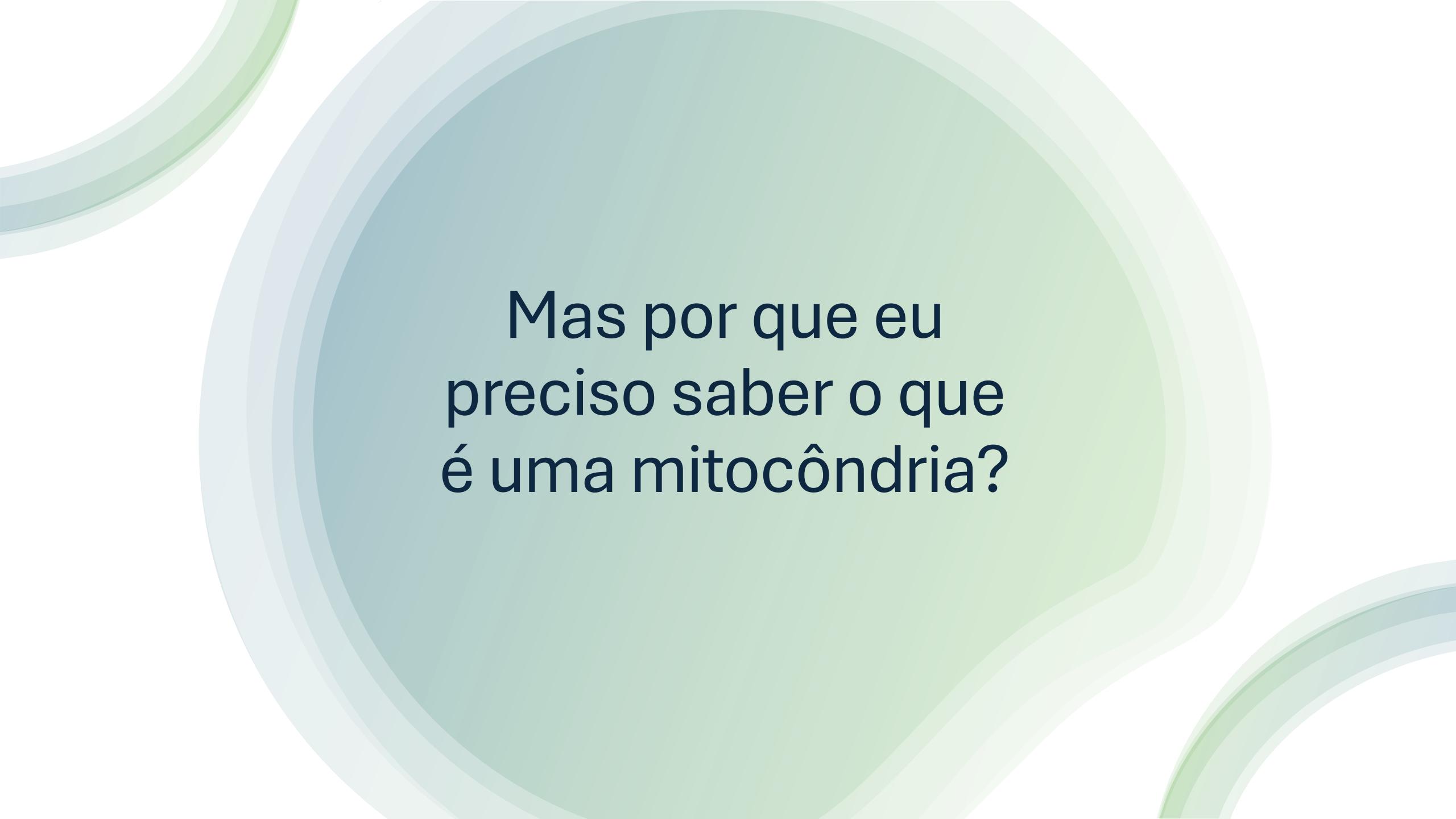
Contém DNA circular próprio, herdado maternalmente, que codifica proteínas vitais para produção de energia.

Mais funções além da produção de energia



Doenças genéticas mitocondriais

Process	Disease (gene commonly mutated)
OXPHOS	CoQ10 deficiency (COQ2), Kearns-Sayre syndrome (mtDNA del), Leber optic atrophy (MTND1/4/6), Leigh syndrome (multiple), NARP (MTATP6P), Pearson syndrome (mtDNA del), Pyruvate dehydrogenase deficiency (PDHA1), Succinate dehydrogenase deficiency (SDHA)
Transcription -translation	French-Canadian Leigh syndrome (LRPPC), LBSL (DARS2), MELAS (MTL1), MERRF (MTTK), MIDD (MTTL1), MLASA2 (YARS2)
DNA replication	Alpers-Huttenlocher (POLG), DGUOK deficiency (DGUOK), IOSCA (Twinkle), Leigh syndrome (POLG), MNGIE (TYMP), MTDPS8AB (RRM2B), MTDPS11 (MGME1), PEO (POLG/Twinkle), TK2 deficiency (TK2)
Fusion-fission	Autosomal dominant optic atrophy (OPA1), Charcot-Marie-Tooth type 2A2 (MFN2), Methylglutaconic aciduria type 3 (OPA3)
ROS regulation	Abetalipoproteinemia (MTP), Ataxia with vitamin-E deficiency (TPPA), Amyotrophic lateral sclerosis (SOD2), Friedreich ataxia (FXN), Glutathione synthase deficiency (GSS), Wilson disease (ATP7B)
DNA repair	AOA1 (APTX), Ataxia-telangiectasia (ATM), Cockayne syndrome (CSA/CSB), MCSZ (PNKP), PEO (DNA2), SCAN1 (TDP1)
Mitophagy	Danon disease (LAMP2), Multiple sulfatase deficiency (SUMF1), Parkinson's disease (PINK1/Parkin), Pompe disease (GAA), Vici disease (EPG5)



Mas por que eu
preciso saber o que
é uma mitocôndria?



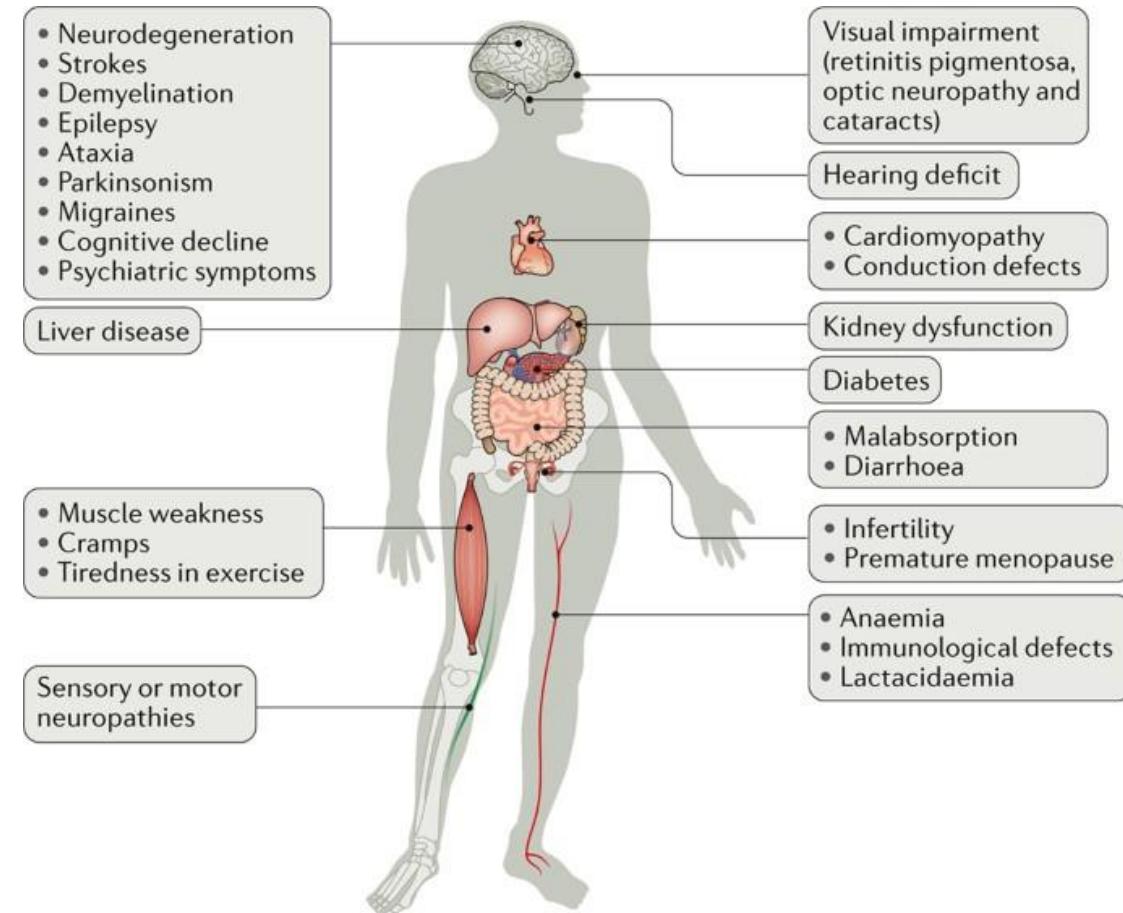
Alta Variabilidade

Afetam múltiplos órgãos, com sintomas variados e intensidade influenciada por heteroplasmia.



Sintomas Não Específicos

Apresentações clínicas sobrepostas com outras doenças complicam o diagnóstico diferencial.



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

Desafios no diagnóstico de doenças mitocondriais



Herança Materna

Transmitidas exclusivamente pela mãe, já que apenas os óvulos contribuem com mitocôndrias ao embrião.

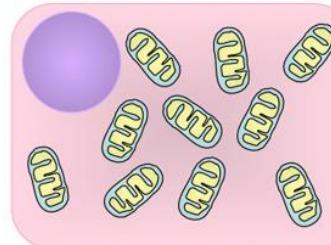


Heteroplasmia

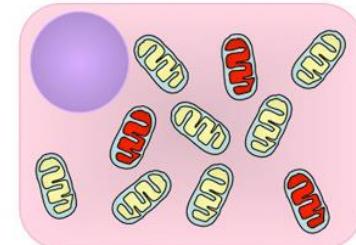
Variação na proporção de mitocôndrias normais mutantes dificulta a identificação precisa.

In normal conditions mtDNA is **HOMOPLASMIC**
Many pathogenic mutations are **HETEROPLASMIC**

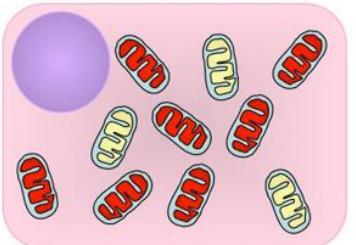
Homoplasmy:
a single mtDNA type



Heteroplasmy:
two or more mtDNA types



30% mutation
load: **no disease**



70% mutation
load: **disease**

Desafios no diagnóstico de doenças mitocondriais Heteroplasmia



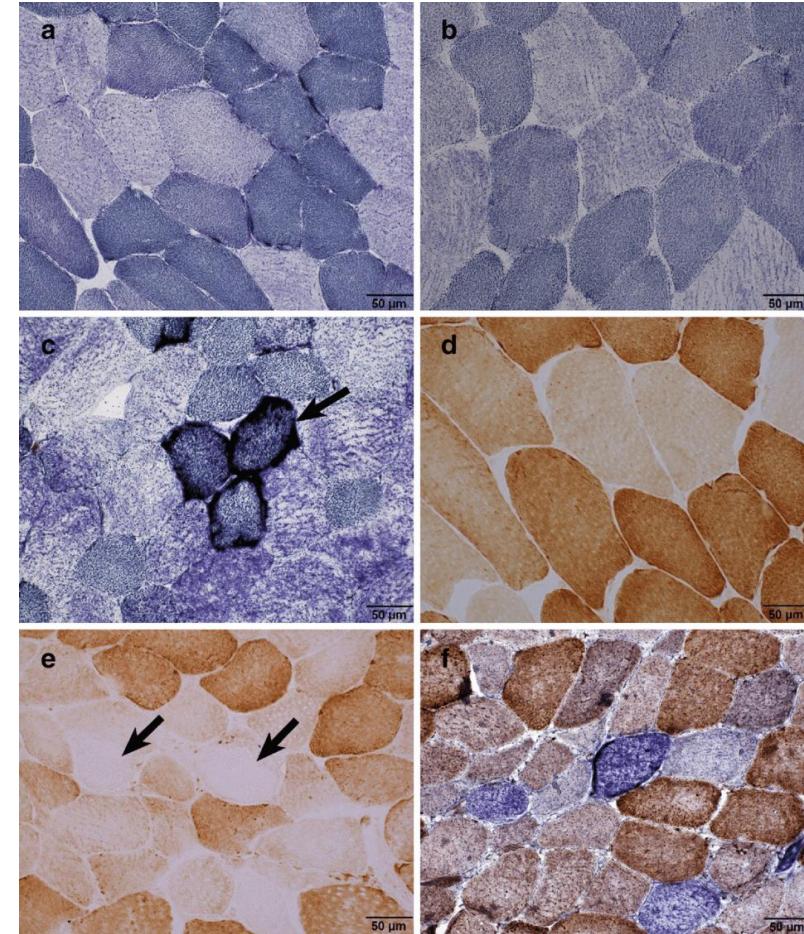
Distribuição Tecidual

Mutação pode não estar presente em amostras de sangue, exigindo biópsias de outros tecidos.



Testes Limitados

Disponibilidade restrita e alto custo de testes genéticos especializados.



Desafios no diagnóstico de doenças mitocondriais Heterogeneidade tecidual



Ausência de Cura

Não existem terapias curativas; foco é manejo clínico e melhora da qualidade de vida.



Tratamentos de Suporte

Uso de vitaminas, antioxidantes e fisioterapia para atenuar sintomas e retardar progressão.



Medicamentos Proibidos

Erros no diagnóstico podem resultar em uso de drogas tóxicas, agravando rapidamente o quadro.

Desafios no tratamento

Importância do diagnóstico e suporte terapêutico