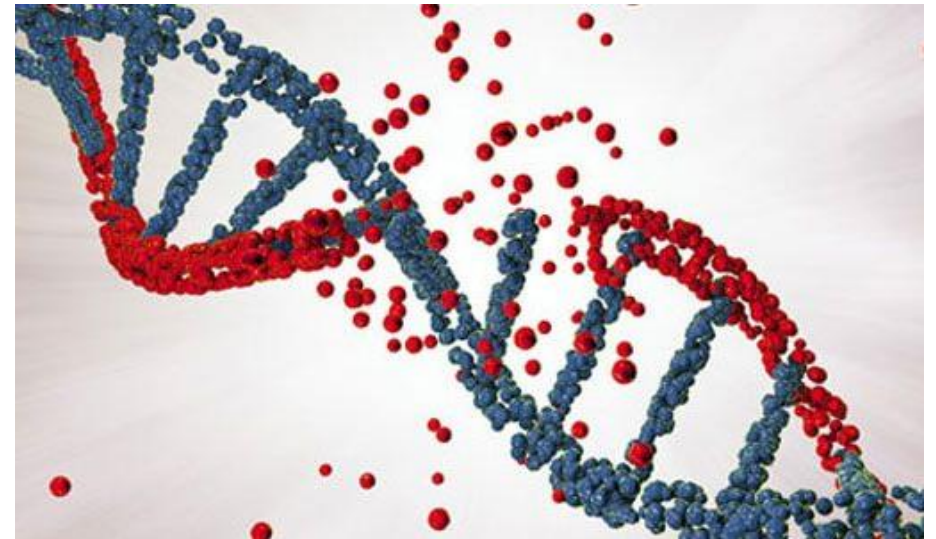
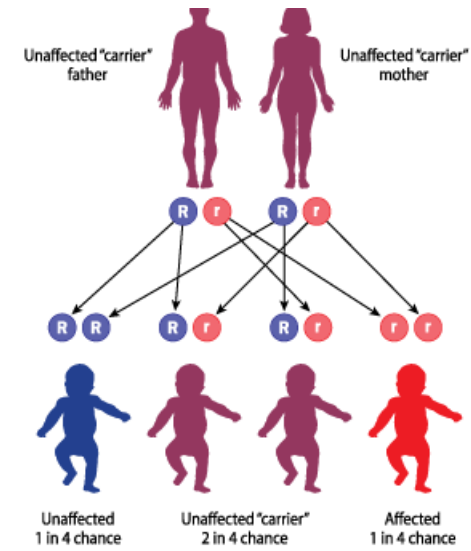


# Importância da conscientização sobre doenças mitocondriais

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 DISTÚRBIO  
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.



### **Câncer**

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



### **Envelhecimento**

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



### **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.

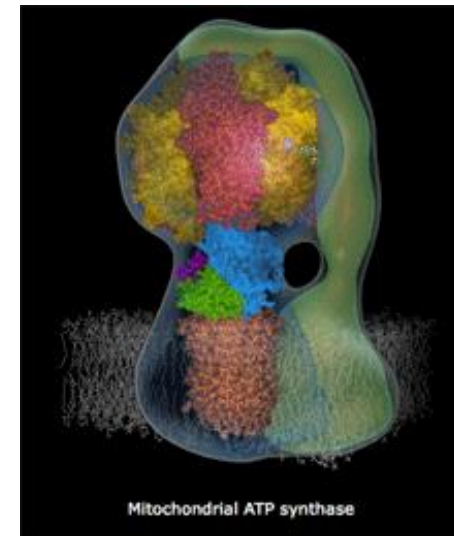
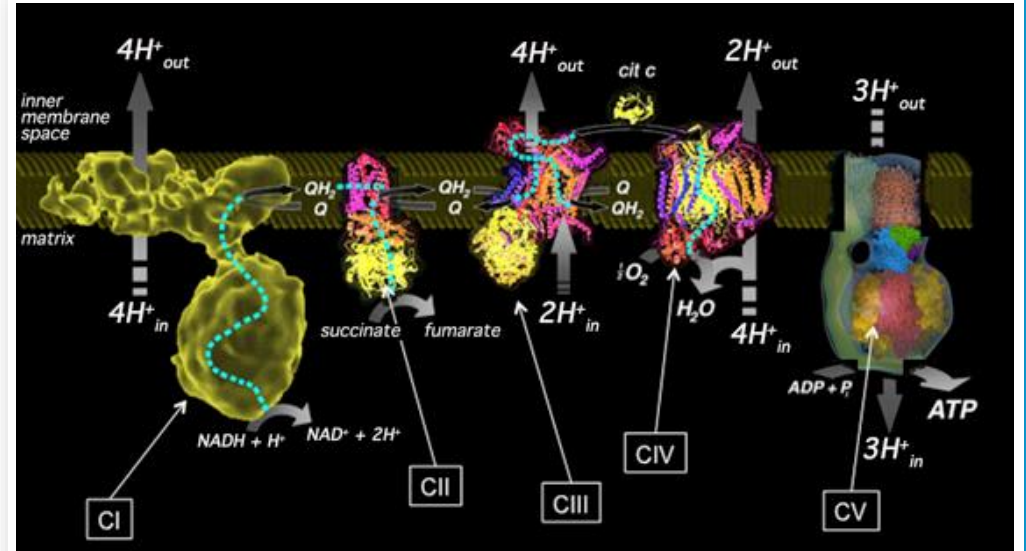
Fuel  
Sources

Glucose  
Fatty Acids  
Amino Acids

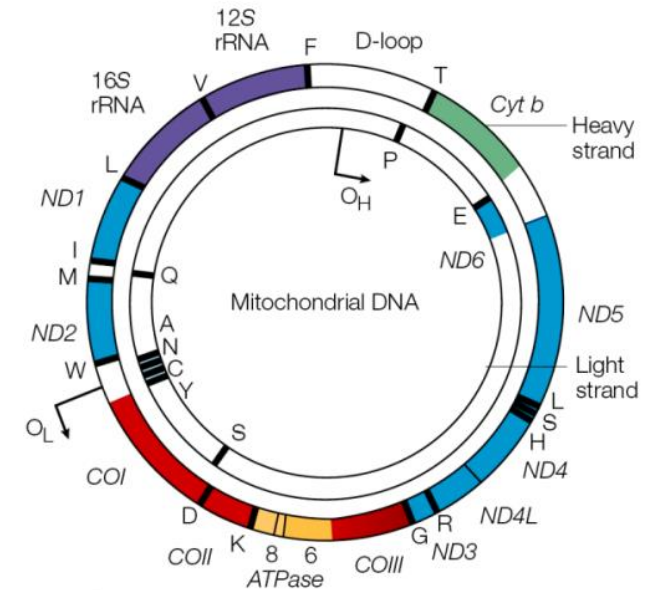


**ATP**

Função principal:  
produção de  
energia



# Coordenação de DNA nuclear e mitocondrial



## DNA Único

Contêm DNA circular próprio, herdado maternamente, que codifica proteínas vitais para produção de energia.

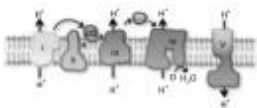








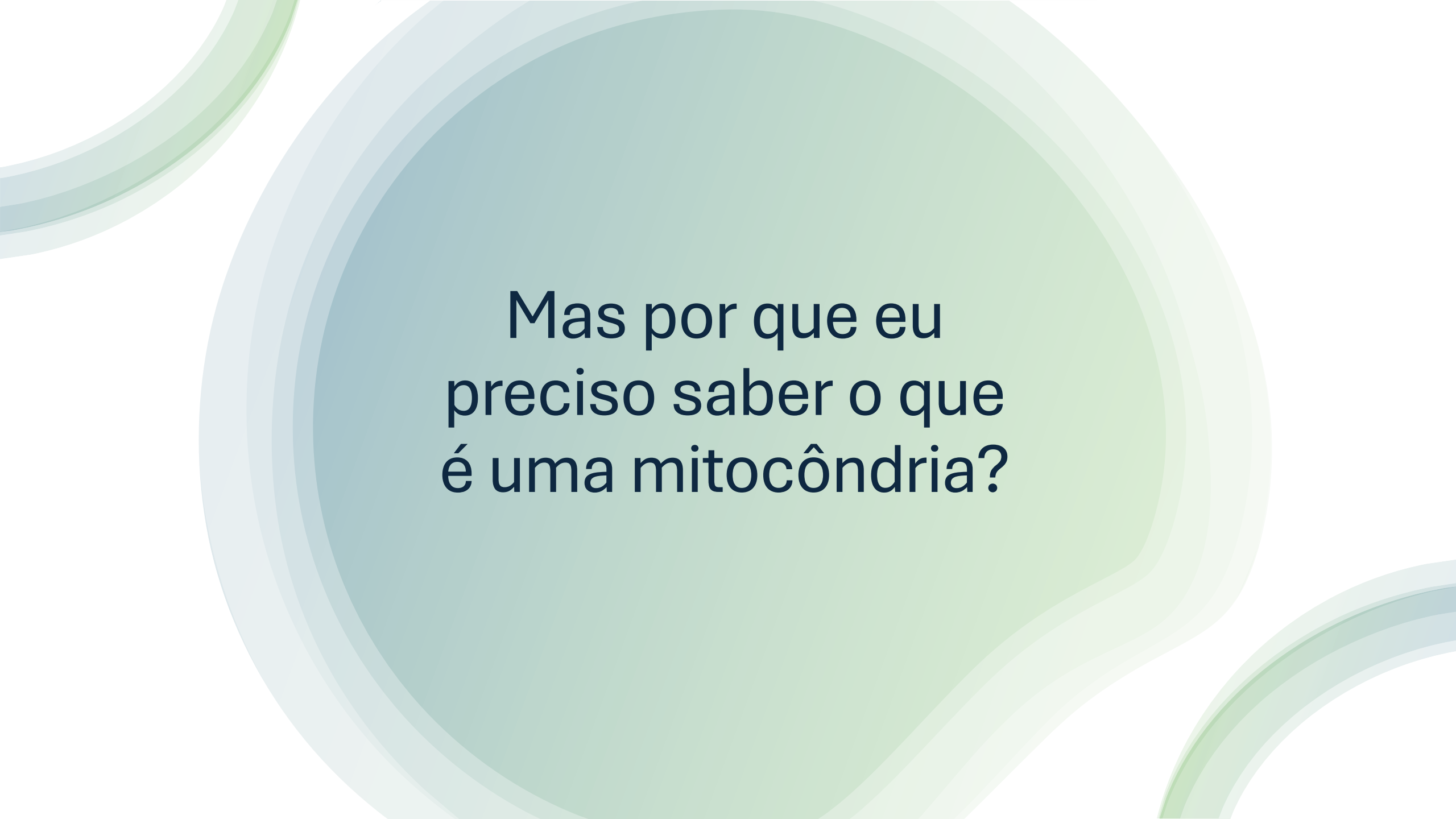
Mais funções além  
da produção de  
energia





# Doenças genéticas mitocondriais

Process	Disease (gene commonly mutated)
<b>OXPPOS</b> 	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)
<b>Transcription -translation</b> 	French-Canadian Leigh syndrome (LRPPC), LBSL (DARS2), MELAS (MTL1), MERRF (MTTK), MIDD (MTTL1), MLASA2 (YARS2)
<b>DNA replication</b> 	Alpers-Huttenlocher (POLG), DGUOK deficiency (DGUOK), IOSCA (Twinkle), Leigh syndrome (POLG), MNGIE (TYMP), MTDPS8AB (RRM2B), MTDPS11 (MGME1), PEO (POLG/Twinkle), TK2 deficiency (TK2)
<b>Fusion-fission</b> 	Autosomal dominant optic atrophy (OPA1), Charcot-Marie-Tooth type 2A2 (MFN2), Methylglutaconic aciduria type 3 (OPA3)
<b>ROS regulation</b> 	Abetalipoproteinemia (MTP), Ataxia with vitamin-E deficiency (TPPA), Amyotrophic lateral sclerosis (SOD2), Friedreich ataxia (FXN), Glutathione synthase deficiency (GSS), Wilson disease (ATP7B)
<b>DNA repair</b> 	AOA1 (APTX), Ataxia-telangiectasia (ATM), Cockayne syndrome (CSA/CSB), MCSZ (PNKP), PEO (DNA2), SCAN1 (TDP1)
<b>Mitophagy</b> 	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?



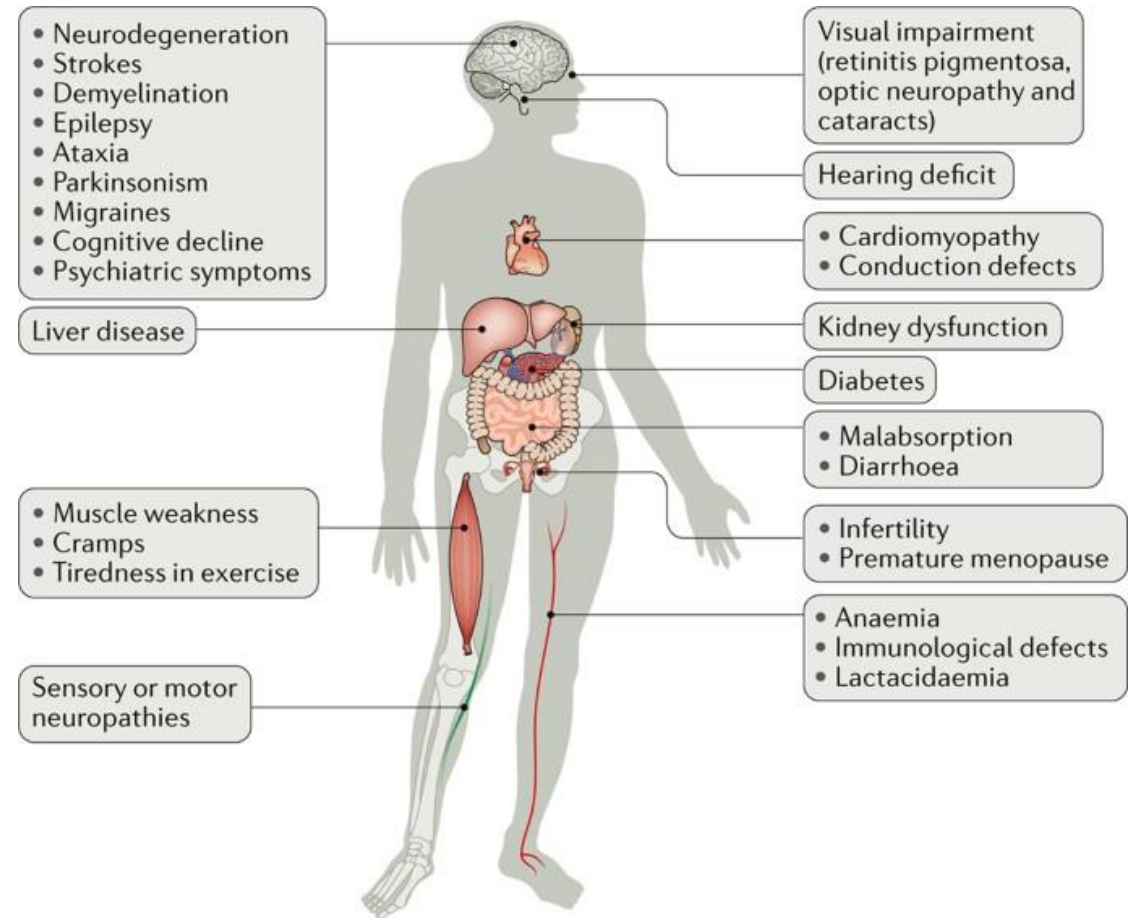
### Alta Variabilidade

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.

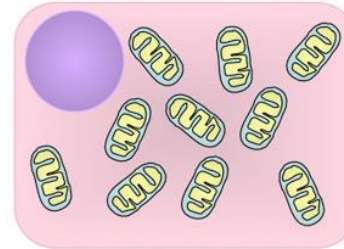


## Heteroplasmia

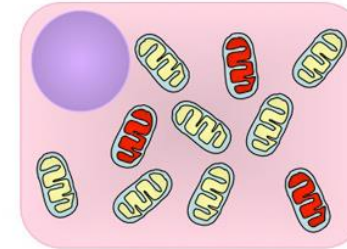
Variação na proporção de mitocôndrias normais e mutantes dificulta a identificação precisa.

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

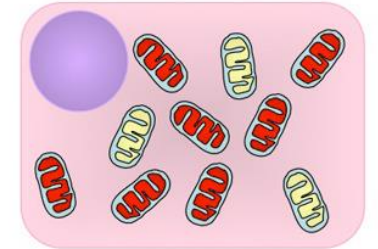
Homoplasmy:  
a single mtDNA type



Heteroplasmy:  
two or more mtDNA types



30% mutation  
load: **no disease**



70% mutation  
load: **disease**

# Desafios no diagnóstico de doenças mitocondriais

## Heteroplasmia





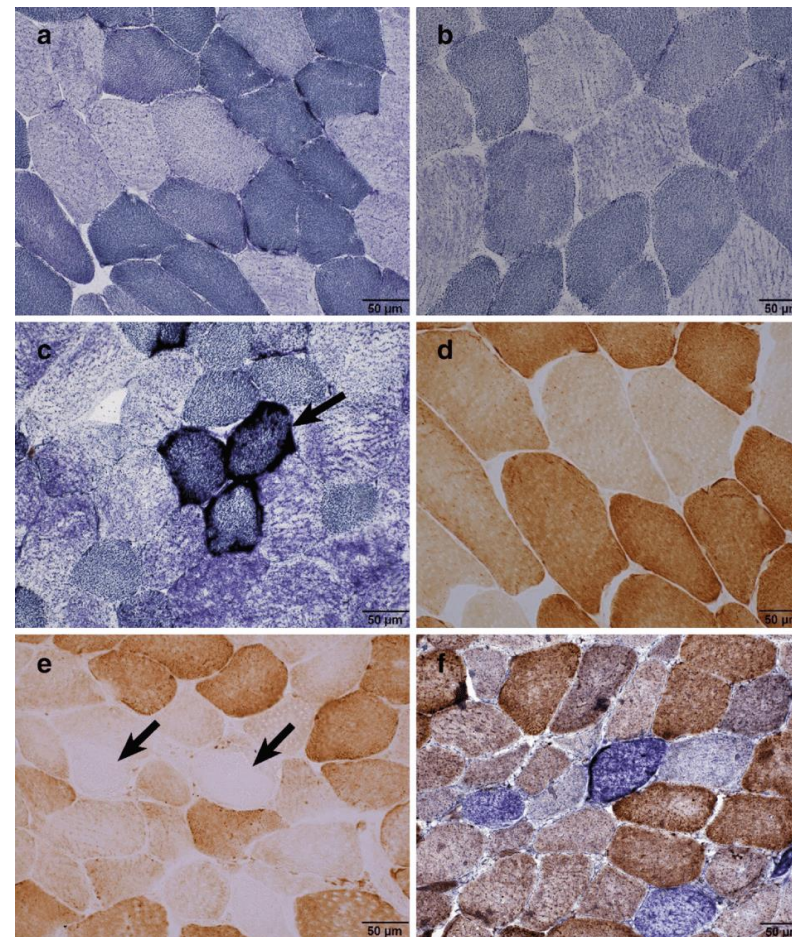
### Distribuição Tecidual

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