

# DOENÇAS MITOCONDRIAIS

Acary Souza Bulle Oliveira



*Universidade Federal de São Paulo*  
*UNIFESP - EPM*

**Comissão de Defesa dos Direitos das Pessoas com Deficiência****REQUERIMENTO N° DE 2025**

(Da Sra. Erika Kokay)



Requer a realização de audiência Pública, no âmbito desta Comissão, a fim de discutir a criação da Semana Nacional de Conscientização sobre Doenças Mitochondriais.

- 1) Pedro Mendes Ferreira Neto - Presidente da Mitocon Brasil - Associação Brasileira de Genética Mitocondrial e Doenças Mitocondriais
- 2) Luciano Menezes - Criador do Grupo Amigos - Grupo de engajamento e acolhimento de pessoas com doenças mitocondriais
- 3) Dra. Juliana Sallum - Geneticista renomada nacional e internacionalmente, Professora da UNIFESP (atende pacientes com doenças mitocondriais)
- 4) Dr. Filipe Chicani - Neurooftalmologista renomado nacional e internacionalmente (atende pacientes com doenças mitocondriais)
- 5) Dr. Roberto Hirsch - Neurologista Clínico no Hospital Israelita Albert Einstein ((atende pacientes com doenças mitocondriais)
- 6) Dra. Cristiane Beninca - Professora da Universidade da Califórnia em Los Angeles - UCLA, Doutora em Genética Humana, Consultora em Doenças Raras e Mitocondriais BioRaras, Diretora do Centro de Microscopia Mitocondrial

# Acary Souza Bulle Oliveira



- Especialista em Neurologia.
- Mestrado e doutorado em Neurologia pela Escola Paulista de Medicina (EPM) - Universidade Federal São Paulo (UNIFESP).
- Professor Afiliado da Disciplina de Neurologia EPM - UNIFESP.
- Responsável pelo Setor de Investigação em Doenças Neuromusculares EPM - UNIFESP.
- Membro Titular da Academia Brasileira de Neurologia.

# Acary Souza Bulle Oliveira

## Conflitos de interesses – “disclosures”

NORMA CFM N° 1595, DE 18 DE MAIO DE 2000  
RESOLUÇÃO RDC 96/2008 DA AGÊNCIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

### ✓ CONFERENCISTA EM EVENTOS NACIONAIS E INTERNACIONAIS PATROCINADOS POR INDUSTRIA FARMACÊUTICA (IF)

ALEXION  
ALNYLAN  
ASTRAZENICA  
BAXTER  
BIOGEN  
DAICHI SANKYO  
GENZYME  
INVEL  
PFIZER  
SANOFI AVENTIS



### ✓ INVESTIGADOR EM ENSAIOS CLÍNICOS PATROCINADOS POR IF

BIOGEN  
IONIS  
PFIZER  
SANOFI AVENTIS



### ✓ PROJETOS FINANCIADOS POR ORGANISMOS DE FINANCIAMENTO

CAPES  
FAPESP

### ✓ COLABORADOR DE ASSOCIAÇÕES NÃO GOVERNAMENTAIS

ABrELA  
ABRAMI  
G 14  
VERDE VIDA SAÚDE

# Agradecimentos

- **Aos Mestres:**

- Prof. Dr. Alberto Alain Gabbai
- Prof. Dr. Beny Schmidt.
- Prof Dra Sissy Veloso Fontes
- Prof Dra Francis Meire Fávero

- **Equipe Neuromuscular – UNIFESP/EPM:**

ADMINISTRAÇÃO

- Luis Cláudio Marcelino Lima
- Márcia Silveira

LABORATÓRIO

- Vanessa Manchim Fávaro

MÉDICOS

- Prof Dr. Alex Baeta
- Dr. Fernando George Monteiro Naylor.
- Dr Igor Faria
- Dr. Luis Fernando Grossklauss
- Dr. Marcelo Annes
- Prof Dr Mácio Scorcio Bezerra
- Dra. Maria Fernanda Campos
- Dr. Marco Antônio Troccoli Chieia
- Dr Paulo Serrano
- Prof . Dr. Paulo Victor Sgobbi Souza
- Prof. Dr. Wladimir Bocca Vieira Rezende Pinto

- RESIDENTES

- PÓS-GRADUANDOS

- EQUIPE MULTIDISCIPLINAR E COLABORDORES

- PACIENTES

Rua Embaú, 67

VOLUNTÁRIOS



Anthropos

NUCI

NUMA

NUSE

NUMEPI



# BOM DIA



# PILARES DA CRIAÇÃO





# COMEÇO DO MUNDO

HÁ 13 BILHÕES DE ANOS

UNIVERSO ERA JOVEM E MONÓTONO

3 XÍCARAS DE HIDROGÊNIO / 1 DE HÉLIO

NUVENS IMENSAS DE HIDROGÊNIO SÃO DELICADAS

UMA PEQUENA PERTURBAÇÃO , DESABAM SOB O PRÓPIO PESO  
E AÍ O GÁS COMEÇA FICAR MUITO DENSO

DENSIDADE É SINÔNIMO DE CALOR

QUANDO O CALOR ATINGE CERTO PATAMAR, FUSÃO DE HIDROGÊNIO  
DE QUATRO EM QUATRO SE FUNDEM E FORMA HÉLIO

FUSÃO LIBERA UMA DOSE CAVALAR DE ENERGIA

NASCERÁ UMA ESTRELA

# COMEÇO DO MUNDO

## TRANSFORMAÇÃO DE UM ELEMENTO EM OUTRO

ÁTOMO INSTÁVEL

RADIAÇÃO BETA

TRANSFORMA UM NÊUTRON EM PRÓTON OU

UM PRÓTON EM NÊUTRON

O QUE FOR MAIS INDICADO PARA ESTABELECER O EQUIÍBRIO

POR EXEMPLO, UM CARBONO COM 6 PRÓTONS E 8 NÊUTRONS    UM NÊUTRON É  
TRANSFORMADO EM PRÓTON

MAIS ESTÁVEL

SETE PRÓTONS E SETE NÊUTRONS

NOVO ELEMENTO: NITROGÊNIO

TABELA PERIÓDICA CRESCE MAIS

TRANSFORMAÇÃO DE UM ELEMENTO EM OUTRO

FRAGILIDADE

# **CLASSIFICAÇÃO PERIÓDICA DOS ELEMENTOS.**

Com massas atómicas referidas ao isótopo 12 do Carbono

PERÍODO		IA	IIA
1.	1	1. 1.00797 H 1 Hidrogênio	
1.º (K)	-252,7 -259,2 0,071 $^{11}_1$		
2.º (L)	3 6.939 1 Li 1330 180,5 0,53 $^{13}_3$ Lítio	4 9.0122 2 Be 2770 1277 1,85 $^{13}_2$ Berílio	
3.º (M)	11 22.9898 1 Na 892 97,8 0,97 [Ne] 3 Sódio	12 24.312 2 Mg 1107 650 1,74 [Ne] 3 Magnésio	
4.º (N)	19 39.102 1 K 760 63,7 0,86 [Ar] 4 Potássio	20 40,08 2 Ca 1440 838 1,55 [Ar] 4 Cálcio	
5.º (O)	37 85,67 1 Rb 868 36,9 1,53 [Kr] 5 Rubídio	38 87,62 2 Sr 1380 768 2,6 [Kr] 5 Estrônio	
6.º (P)	55 132,905 1 Cs 890 28,7 1,90 [Xe] 6 Césio	56 137,34 2 Ba 1640 714 3,5 [Xe] 6 Bário	
7.º (Q)	87 (223) 1 Fr — [Rn] 7 Frâncio	88 (226) 2 Ra — 700 5,0 [Rn] 7 Rádio	

# TABELA PERIÓDICA DOS ELEMENTOS

**ATENÇÃO:**

- O carbono 12 serve como referência às massas atômicas.
  - Os elementos artificiais são apresentados em côn<sup>te</sup>r verde;
  - São chamados: — representativos ou não de transição os elementos dos grupos — A (todos) B ((somente 1B e 2B))

— transição simples: 3B até 8B

— transição interna: Terras-Raras Lantanídos (57 a 71)  
Actinídos (89 a 103)

## **ELEMENTOS DE TRANSIÇÃO**

(M)	0.97 [Ne]3s <sup>1</sup> Sódio	1.74 [Ne]3s <sup>2</sup> Magnésio	III B	MB	VB	VIB	VII B
4.º (N)	19 39.102 1 760 63.7 838 0.86 [Ar]3d <sup>1</sup> Potássio	20 40.08 2 1440 1539 1.55 [Ar]3d <sup>2</sup> Cálcio	21 44.956 3 2730 1668 3.0 [Ar]3d <sup>3</sup> 4s <sup>2</sup> Escândio	22 47.90 4.3 3260 1900 4.51 [Ar]3d <sup>4</sup> 4s <sup>2</sup> Titânio	23 50.942 5.4,3,2 3450 1900 6.1 [Ar]3d <sup>5</sup> 4s <sup>2</sup> Vanádio	24 51.986 6.3,2 2665 1875 7.19 [Ar]3d <sup>6</sup> 4s <sup>2</sup> Cromo	25 54.938 7.8,4.2,3 2150 1245 7.43 [Ar]3d <sup>7</sup> 4s <sup>2</sup> Manganês
5.º (O)	37 85.67 1 688 38.9 768 1.53 [Kr]4d <sup>1</sup> Rubídio	38 87.62 2 1380 768 2.6 [Kr]4d <sup>2</sup> Estrônio	39 88.905 3 2927 1500 4.47 [Kr]4d <sup>3</sup> 5s <sup>2</sup> Itúrio	40 91.22 4 3560 1852 6.49 [Kr]4d <sup>4</sup> 5s <sup>2</sup> Zircônio	41 92.906 5.3 3300 2468 8.4 [Kr]4d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Nióbio	42 95.94 6.5,4,3,2 5560 2610 10.2 [Kr]4d <sup>6</sup> 5s <sup>2</sup> Molibdénio	43 (98) 7 2140 11.5 [Kr]4d <sup>7</sup> 5s <sup>2</sup> Tecnécio
6.º (P)	55 132.905 1 690 28.7 714 1.90 [Xe]4s <sup>1</sup> Césio	56 137.34 2 1640 714 3.5 [Xe]4s <sup>2</sup> Bário	57 138.91 3 3470 920 6.17 [Xe]4d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Lantântio	72 178.49 4 5400 2222 13.1 [Xe]4f <sup>1</sup> 5d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Hálinio	73 180.948 5 5425 2906 16.8 [Xe]4f <sup>2</sup> 5d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Tântalo	74 183.85 5.5,4,3,2 5830 3410 19.3 [Xe]4f <sup>3</sup> 5d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Tungsténio	75 186.2 7.8,4.2,-1 5900 3180 21.0 [Xe]4f <sup>4</sup> 5d <sup>5</sup> 5s <sup>2</sup> Rênia
7.º (Q)	87 (223) 1 - (27) - [Rn]7s <sup>1</sup> Frâncio	88 (226) 2 700 5.0 - [Rn]7s <sup>2</sup> Rádio	89 (227) 3 2050 - [Rn]7d <sup>1</sup> 7s <sup>2</sup> Actínio	104 Ac <sup>★★</sup> Ku	105 [Rn]7d <sup>1</sup> 7s <sup>2</sup> Hálinio	106 [Rn]7d <sup>4</sup> 7s <sup>2</sup> Hálinio	107 [Rn]7d <sup>5</sup> 7s <sup>2</sup>

**CHAVE**

14,0057  
± 3,54,2

N

-195,8  
-210

0,81

**Nitrogênio**

**ESTADOS DE OXIDAÇÃO**  
(em negrito o mais estável)

**SÍMBOLO**

**ESTRUTURA ELETRÔNICA**

**POUNTO DE EBULIÇÃO °C**

**POUNTO DE °C FUSÃO**

**DENSIDADE DE (g/m³)**

**NAME**

★	58	140.12 3,4	59	140.907 3,4	60	144.24 3	61	(147) 1024	62	150,35 3,2	63	151,96 3,2	64	157,25 3	65	158,924 3,4	66	162,50 3	67	164,930 3	68	167,26 3	69	168,934 3,2	70	173,04 3,2	71	174,97 3	
	3468 796 6,67 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Cério	Ce	3027 1024 6,77 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Praseodímio	Pr	Nd	(1027) 7,00 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Neodímio	Pm	1092 1072 7,54 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Promécio	Sm	1439 826 5,26 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Samário	Eu	3000 1312 7,99 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Européio	Gd	2800 1366 8,27 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Gadolinio	Tb	2000 1407 8,54 [Xe]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Térbio	Dy	2600 1461 8,80 [Xe]Ar <sup>10</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Disprósio	Ho	2000 1467 9,05 [Xe]Ar <sup>11</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Hólmio	Er	1727 1545 9,33 [Xe]Ar <sup>12</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Erbio	Tm	1427 824 9,68 [Xe]Ar <sup>14</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Túlio	Yb	1662 984 10,00 [Xe]Ar <sup>16</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Lutécio			
★	90	232,036 4	91	(2,31) 5,4	92	238,03 6,5,4,3	93	(237) 6,5,4,3	94	(242) 6,5,4,3	95	(243) 6,5,4,3	96	(247) 3	97	(247) 4,3	98	(249) 3	99	(254) -	100	(253) -	101	(256) -	102	(254) -	103	(257)	
★	3860 1750 11,7 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Tório	Th	(1230) 16,4 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Protactínio	Pa	3818 1132 19,07 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Uraníno	U	637 19,5 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Netúnio	Np	3235 640 19,7 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Plutônio	Pu	Am	11,7 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Americo	Cm	Bk	11,7 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Cério	Cf	11,7 [Rn]Ar <sup>5</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Berquélio	Es	11,7 [Rn]Ar <sup>10</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Calafórnia	Fm	11,7 [Rn]Ar <sup>11</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Einstênia	Md	11,7 [Rn]Ar <sup>12</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Férmino	No	11,7 [Rn]Ar <sup>13</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Mendelévio	Lu	11,7 [Rn]Ar <sup>14</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Nobélio	W	11,7 [Rn]Ar <sup>16</sup> Br <sup>6</sup> S <sub>2</sub> Lawrénçio



Nosso Sistema Solar

Via Láctea

# COMEÇO DO MUNDO

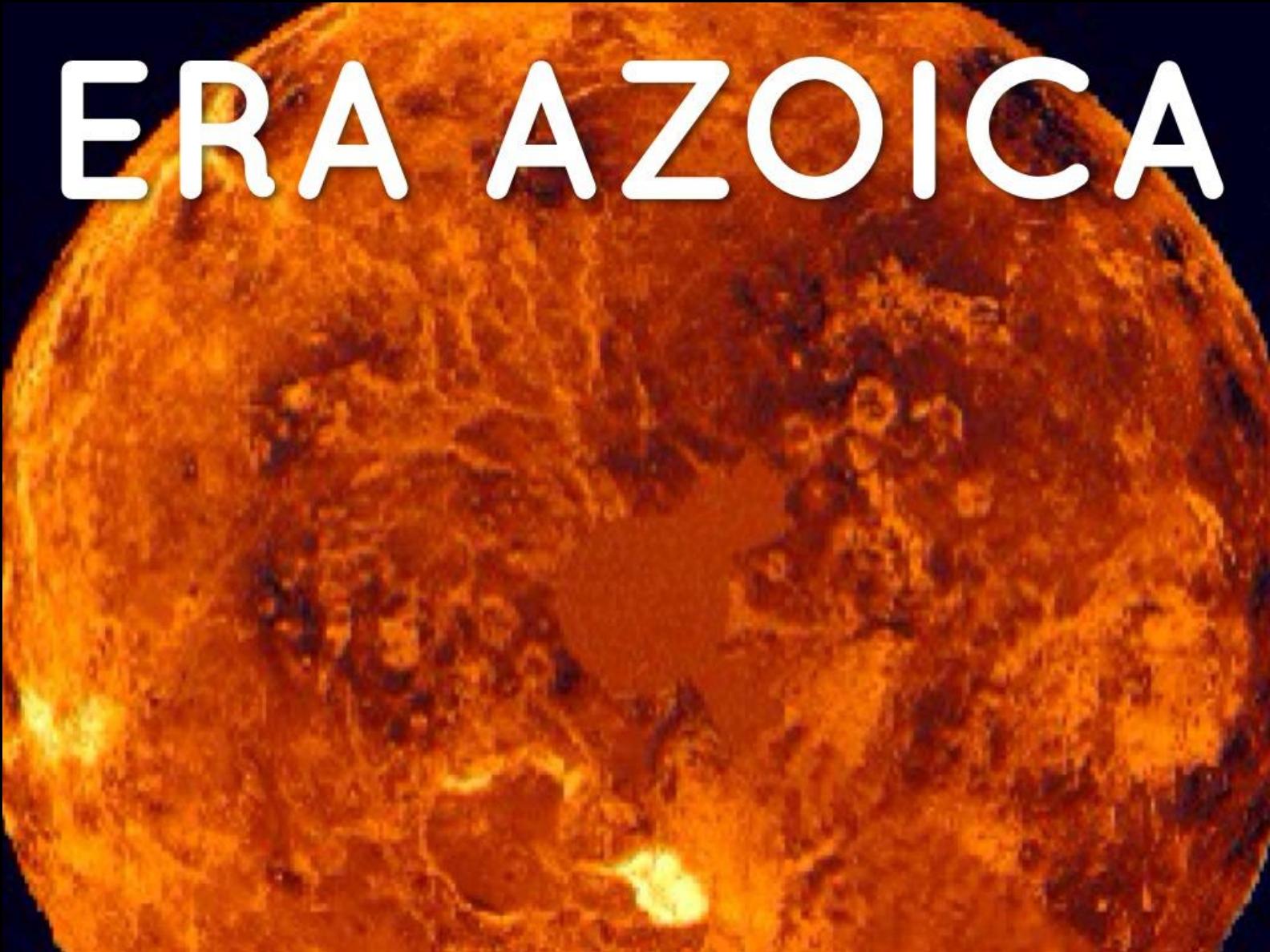
HÁ 5 BILHÕES DE ANOS

O NOSSO SOL

QUEIMA HIDROGÊNIO SOB PRESSÃO  
CONSUME 600 MILHÕES DE TONELADAS DE H / SEGUNDO  
COMBUSTÍVEL PARA MAIS 5 BILHÕES DE ANOS  
ESSA ENERGIA FLUI PARA FORA, COMPENSANDO A FORÇA PARA DENTRO  
É UM CABO DE GUERRA

QUANTO MAIOR A ESTRELA

MAIS RÁPIDO ACABA O COMBUSTÍVEL  
ESTRELA 25 VEZES > SOL, COMBUSTÍVEL PARA 7 MILHÕES DE ANOS

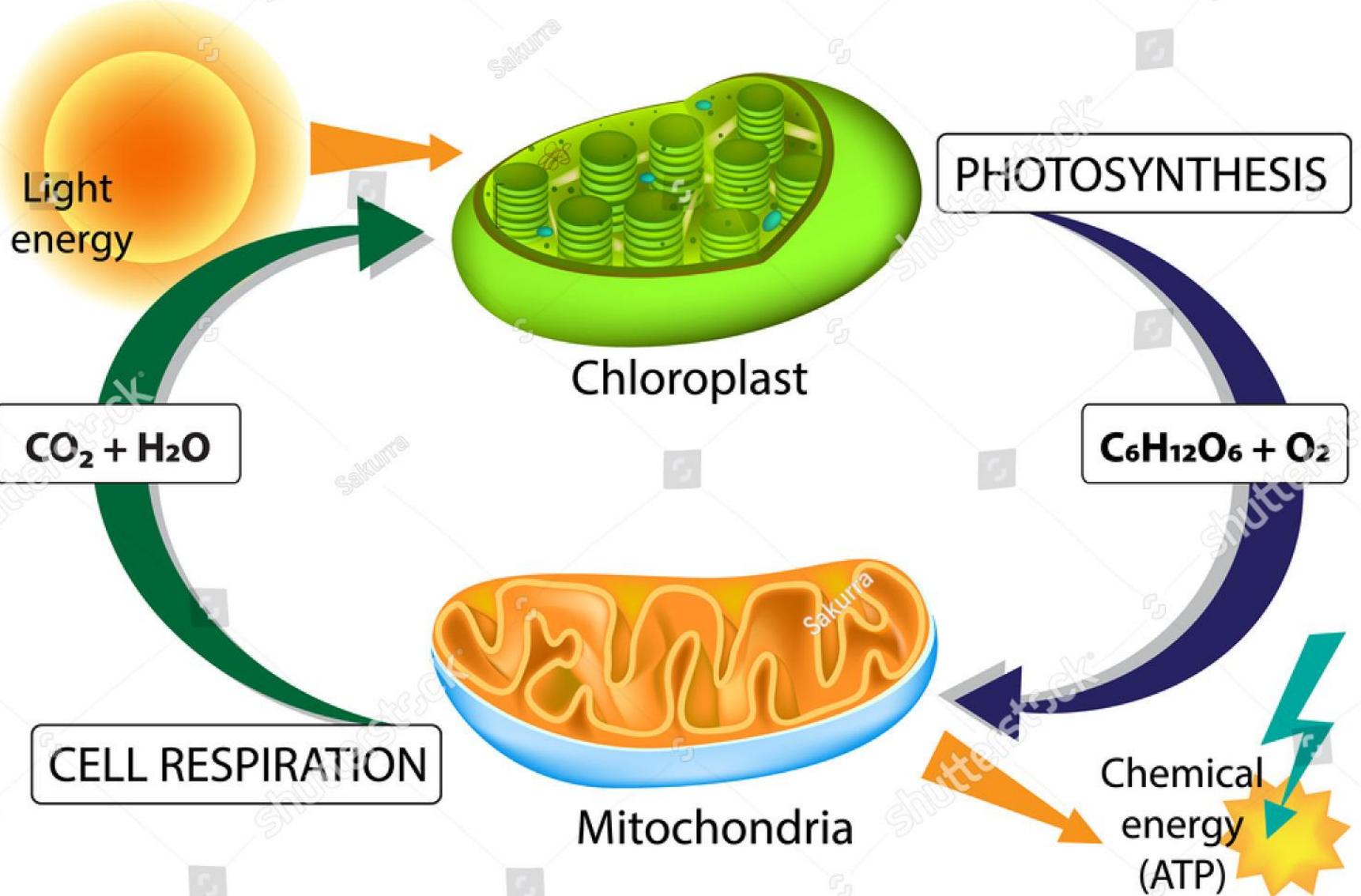


ERA AZOICA

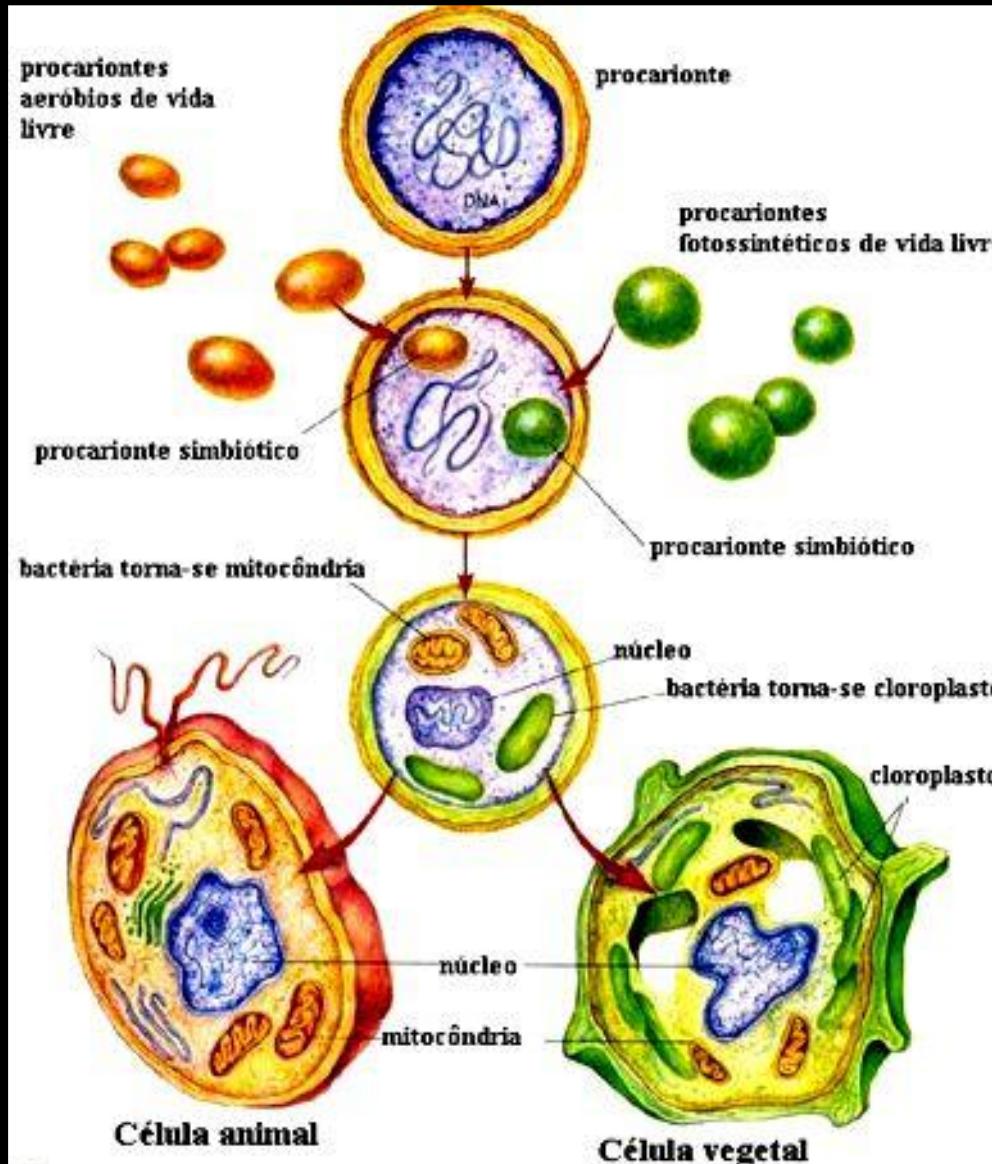
# INÍCIO DA “VIDA”



"chondrion" (grânulo)

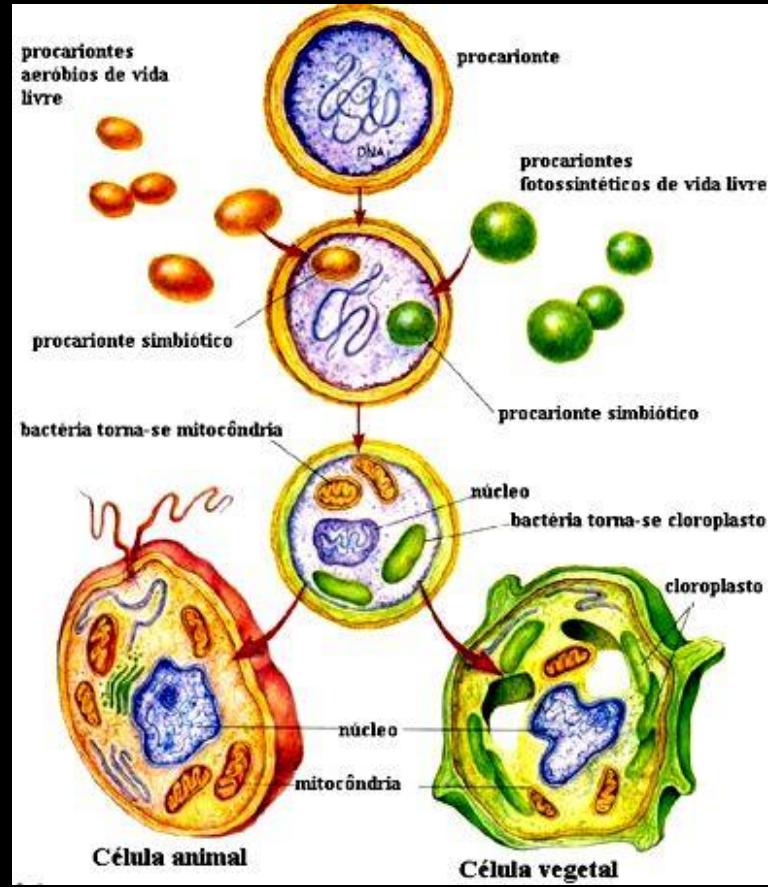


# ENDOSSIMBIOSE



Teoria da endossimbiose foi criada por Lynn Margulis, da universidade de Massachusetts - Amherst em 1981, e conhecida com a publicação do ensaio *symbiosis in cell evolution* ("símbiose na evolução das células")

# MITOCÔNDRIA PROCESSO EVOLUTIVO



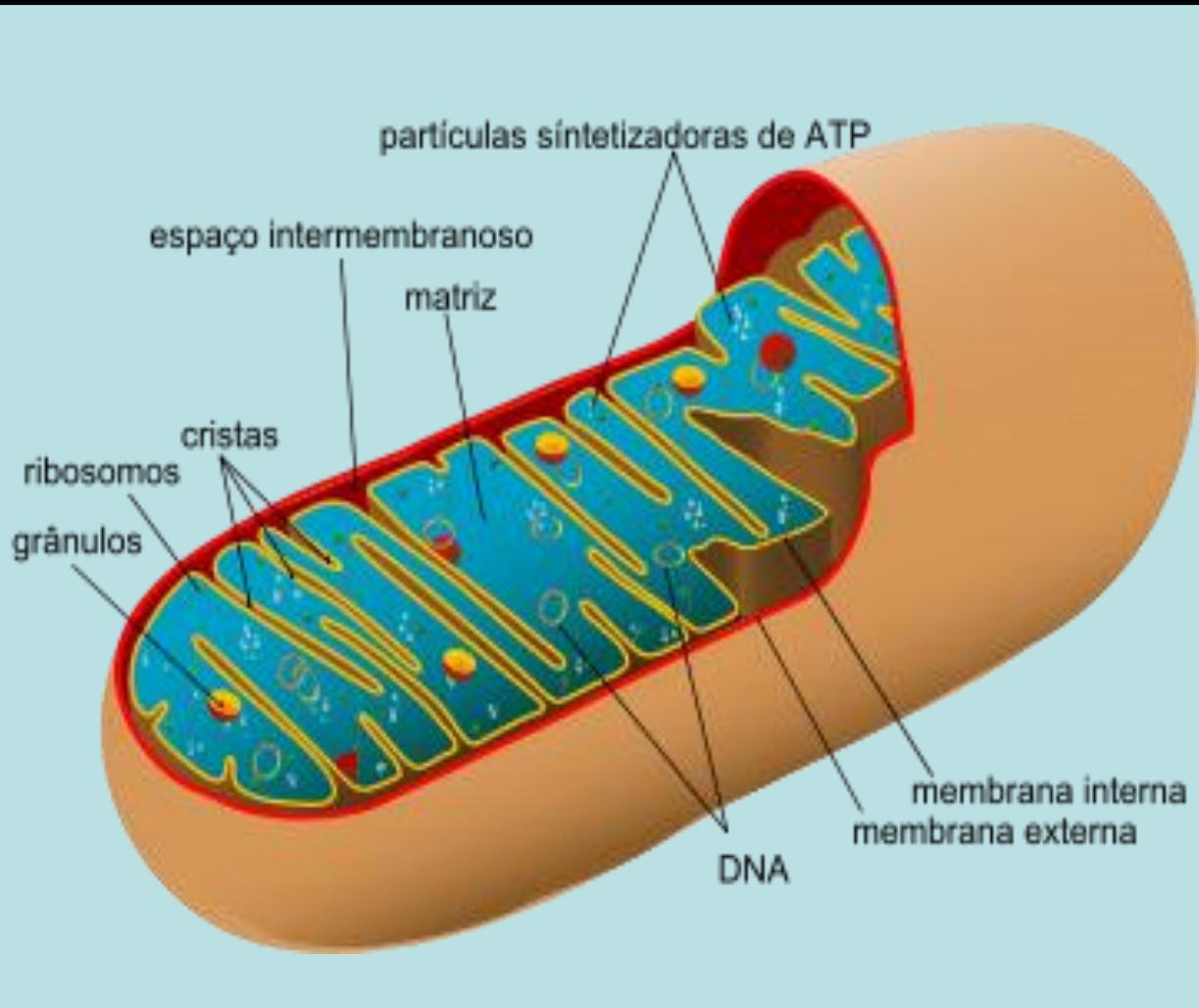
O mesmo ocorre com relação a maquinaria para a síntese de proteínas: os ribossomos mitocondriais são muito semelhantes aos das bactérias e bem diferentes dos ribossomos presentes no citoplasma das células eucariontes.

As mitocôndrias, evolutivamente, teriam origem em bactérias fagocitadas e que não driblaram o processo de digestão, preservando-se em simbiose com a célula hospedeira primitiva.

## ENDOSSIMBIONTE

Teoria evolutiva para a organela, e que também aplica-se aos cloroplastos das células vegetais. Teoria mais aceita, atualmente, entre outras teorias existentes, justificando a origem da dupla membrana nestas organelas.

# A Mitocôndria



- mitocôndrias são as relíquias de protobactérias que povoaram células nucleadas anaeróbias e as dotou com o precioso

metabolismo oxidativo

# INÍCIO DA “VIDA”

## PROCARIONTES ANAERÓBIOS

3,5 BILHÕES DE ANOS

PRIMEIROS ORGANISMOS VIVOS

ENERGIA ATRAVÉS DE FERMENTAÇÃO

Ilustração do Planeta Terra há  
3 bilhões de anos atrás



## MOLÉCULA FUNCIONAL CHAMADA CLOROFILA

3 BILHÕES DE ANOS

CAPAZ DE CANALISAR ENERGIA DA LUZ SOLAR

FOTOSSÍNTESE

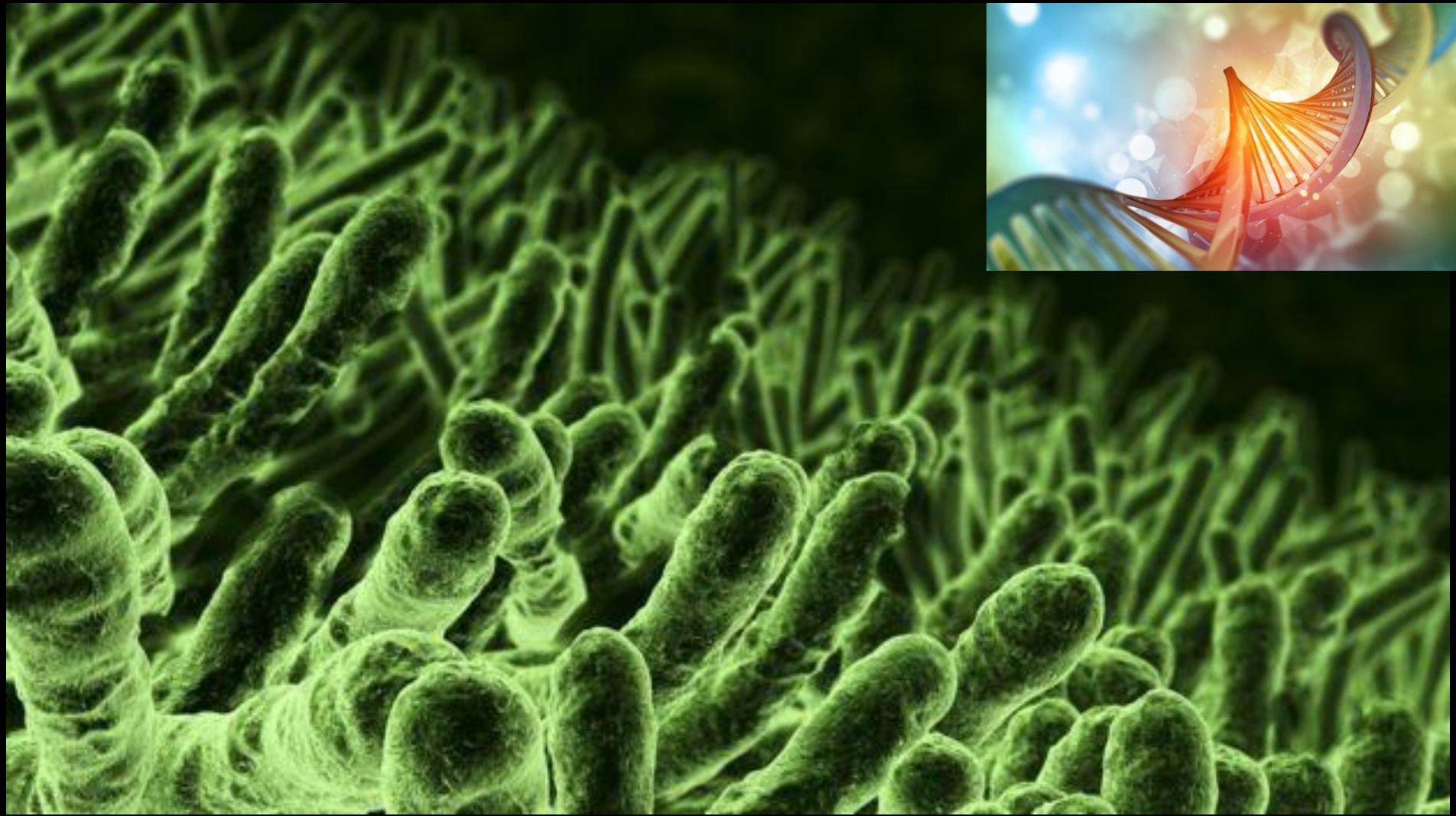
## PROCARIONTES FOTOSSINTETIZANTES

## OXIGÊNIO NO MEIO AMBIENTE

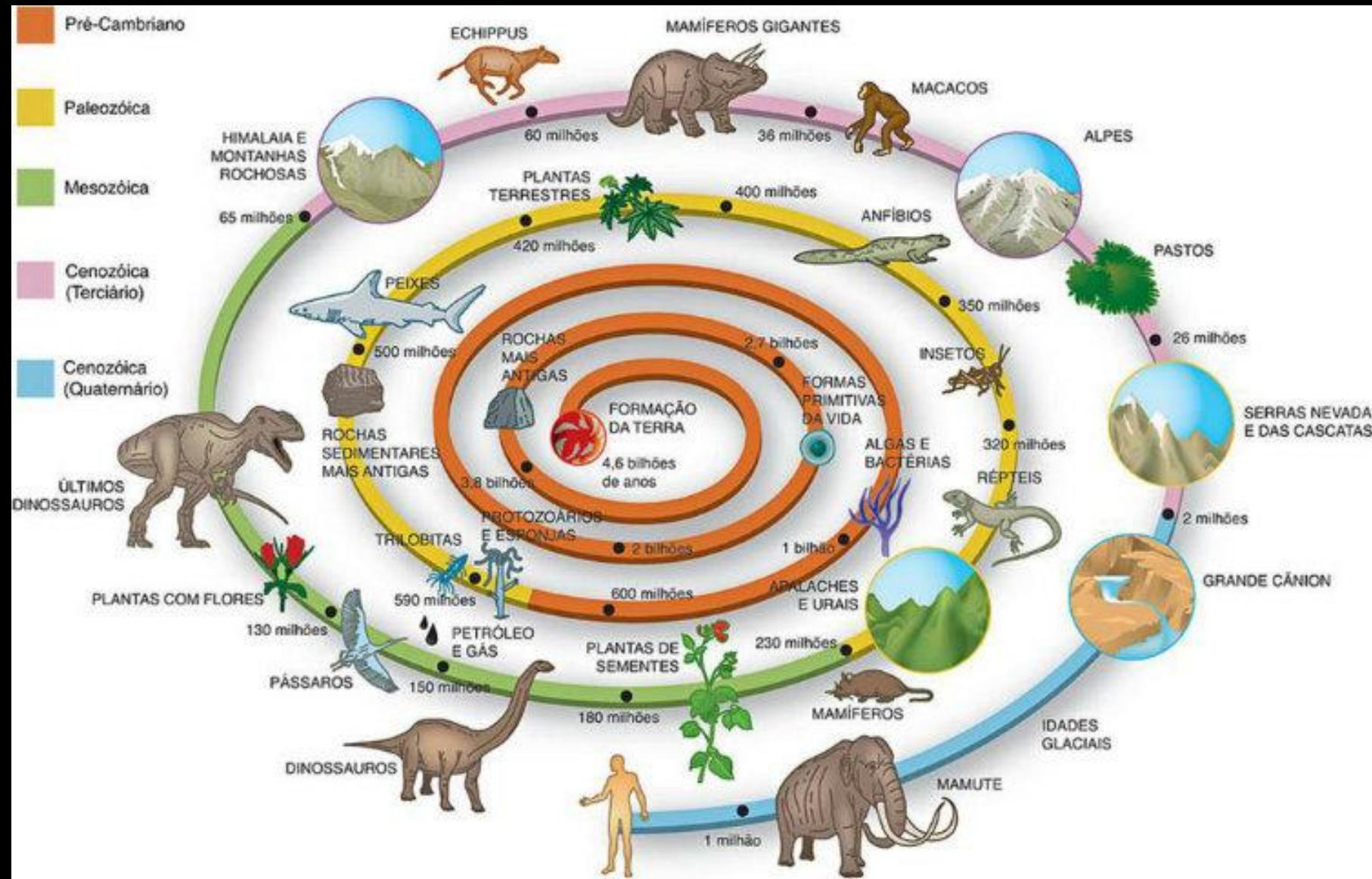
ALTERAÇÃO DA ATMOSFERA TERRESTRE

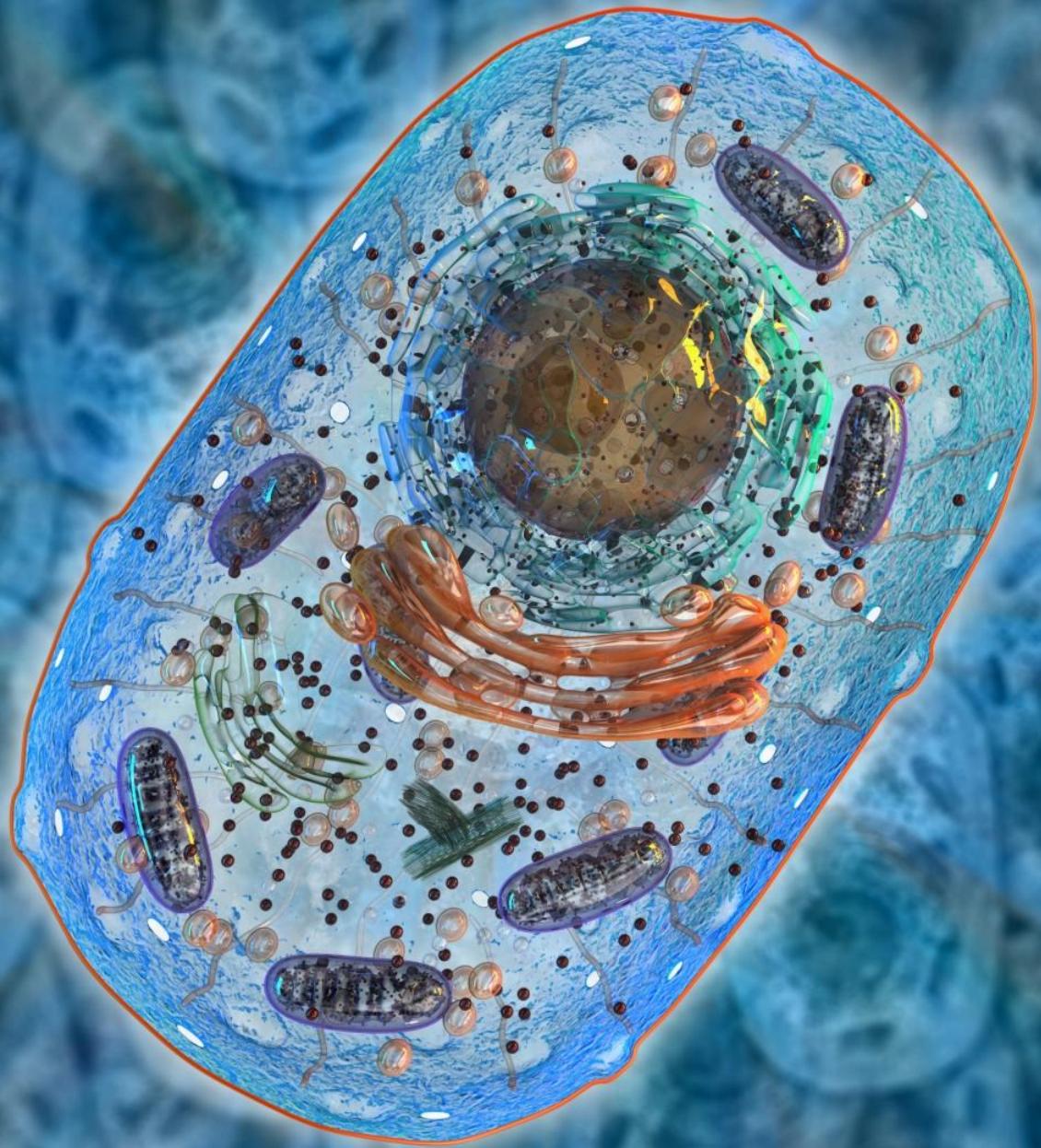
SURGIMENTO DA RESPIRAÇÃO AERÓBIA

## PROCARIONTES AERÓBIOS



LUCA: Last Universal Common Ancestor



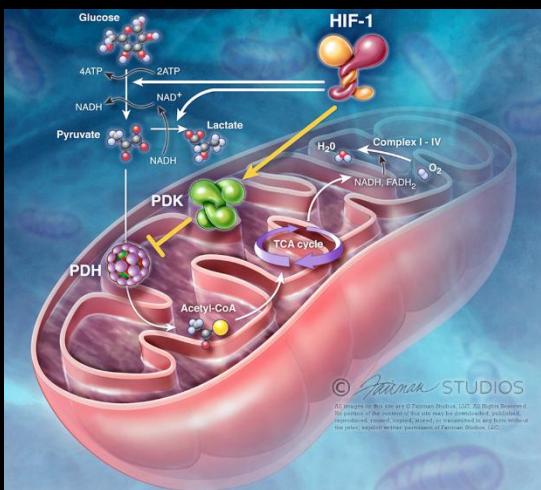


# MITOCÔNDRIA

(do Grego μίτος ou mitos (fio / linha) + χονδρίον ou "chondrion" (grânulo)).

## MITO

- Mito vem do Grego **MYTHÓS**, que tinha um grande número de significados dentro de uma ideia básica: “discurso, mensagem, palavra, assunto, invenção, lenda, relato imaginário”.
- “**Mistério**” vem do Grego **MÝEIN**, “fechar”, especialmente os olhos. Quando uma pessoa era iniciada em algum ritual que exigisse segredo, ela devia se comportar como se estivesse com os olhos fechados quando lhe foram apresentadas aquelas informações.



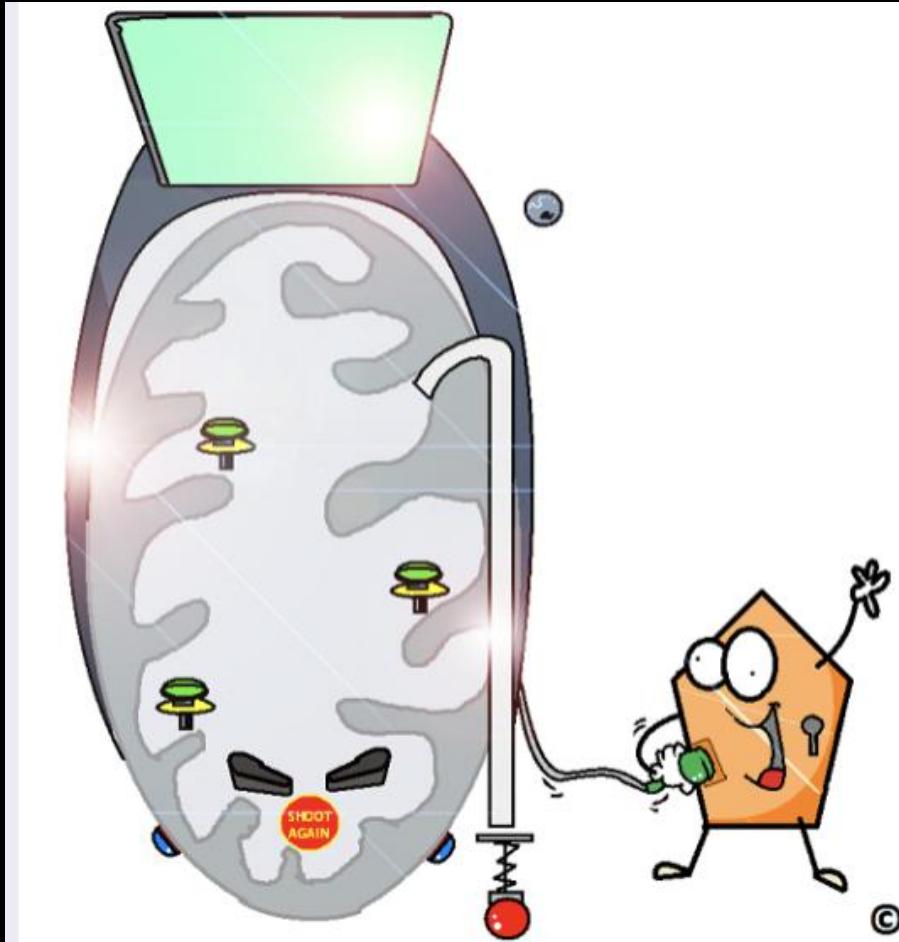
Seu significado atual gira em torno de “desconhecido, intrigante, não esclarecido”.

De **MÝEIN** se fez a palavra **MÝSTES**, “iniciado nos **mistérios**”, de onde derivou **MYSTÉRION**, “doutrina secreta, arcano, culto secreto”.

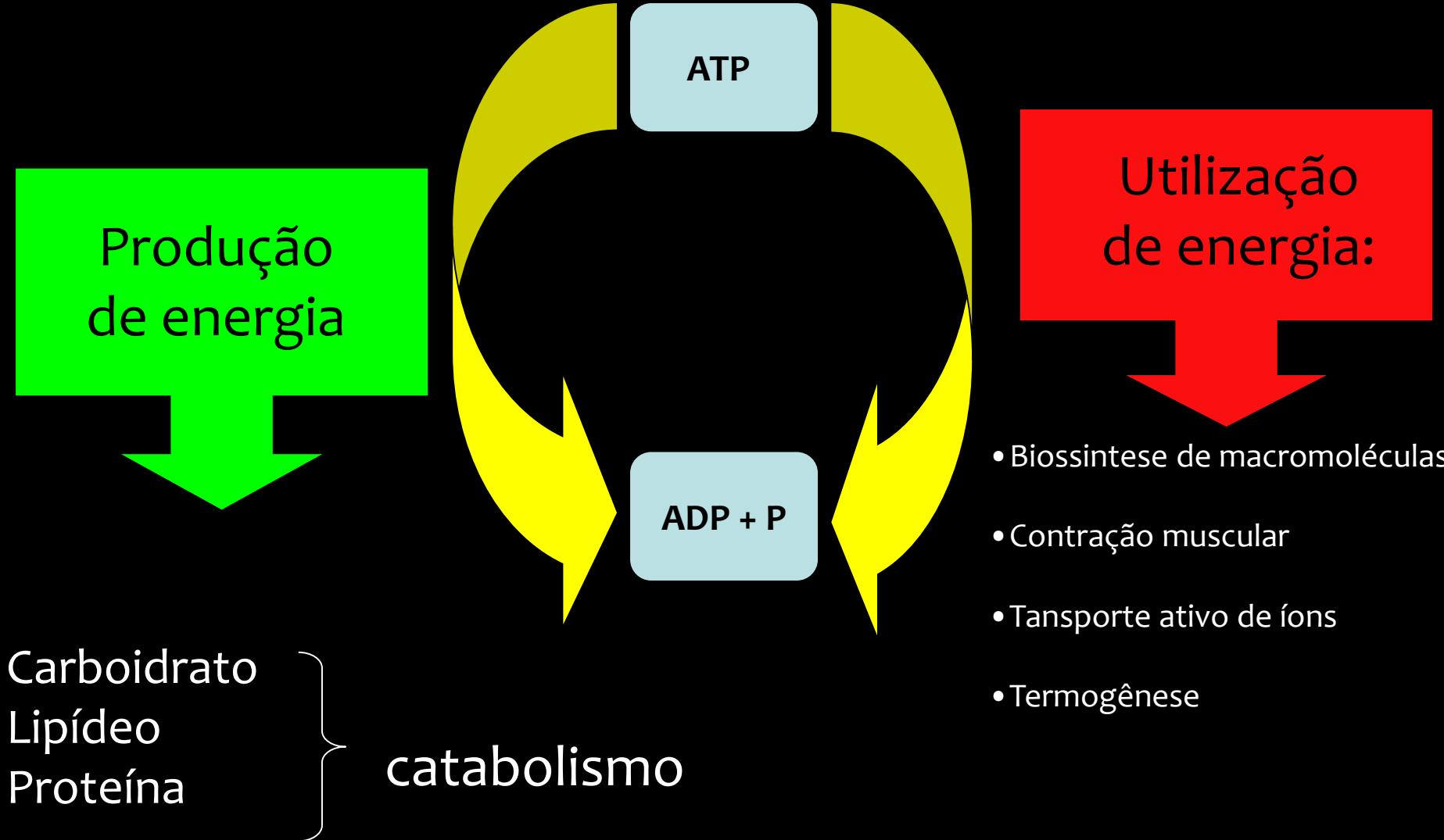
“**Místico**” deriva daí e tem o sentido de “obscuro, secreto, possuidor de propriedades mágicas, ligado a ritos esotéricos”.

# MITOCÔNDRIA

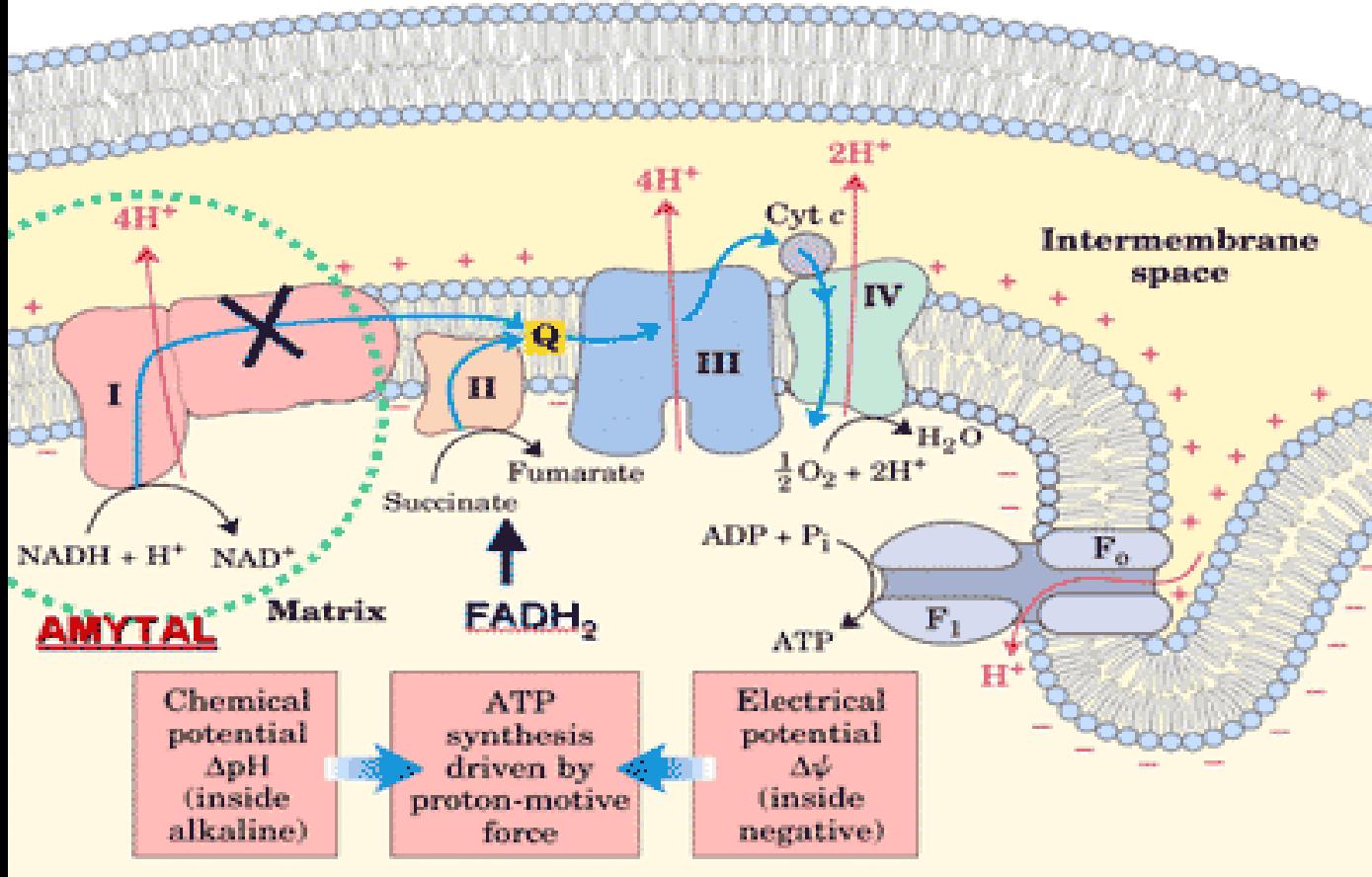
## A BATERIA DA CASA



**MITOCHONDRIA**  
THE CELL'S POWER HOUSE



**RELAÇÃO ENTRE PRODUÇÃO E UTILIZAÇÃO DE ENERGIA**



Cadeia de transporte de elétrons: **4 complexos (I a IV)**, mais dois de pequeno porte: **coenzima Q** (ou ubiquinona) e o **citocromo c**. A energia gerada por essas reações é utilizada para bombear prótons da matriz mitocondrial para o espaço entre as membranas interna e externa mitocondrial. Isso cria um gradiente de prótons eletroquímico, que é utilizado pelo **complexo V** (ou sintase ATP) para produzir ATP em um processo conhecido como fosforilação oxidativa.

# A CADEIA RESPIRATÓRIA TEM DUPLO CONTROLE GENÉTICO

## DNA MITOCONDRIAL (mtDNA)

Codifica 13 das cerca de 80 proteínas que compõem a cadeia respiratória.

## DNA NUCLEAR (nDNA)

Codifica todos os outros.

Expressão dos genes mitocondriais

Proteína contendo subunidades de ambas as origens

Núcleo

Transcrição nuclear

Gene

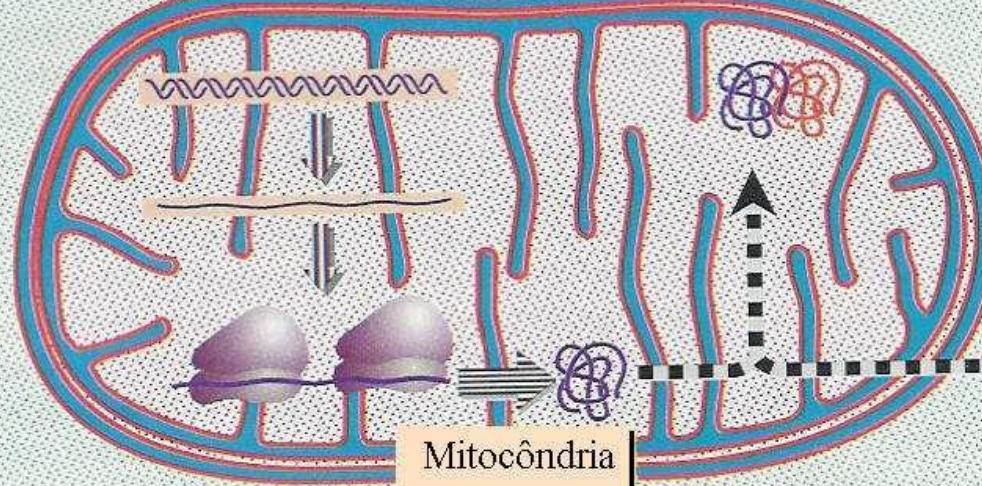
Tradução citoplasmática

mRNA

Poliribosoma

Proteína

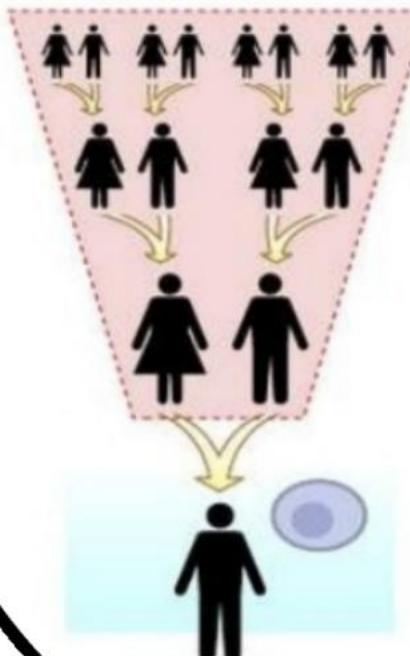
Transporte para a mitocôndria



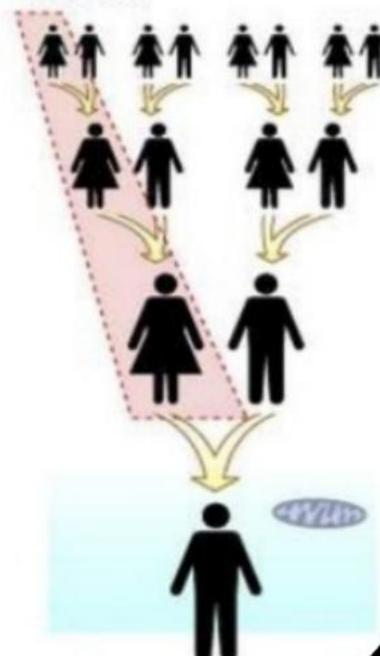
# Genoma Mitochondria...

## DNA mitocondrial

O DNA nuclear é herdado de todos os ancestrais



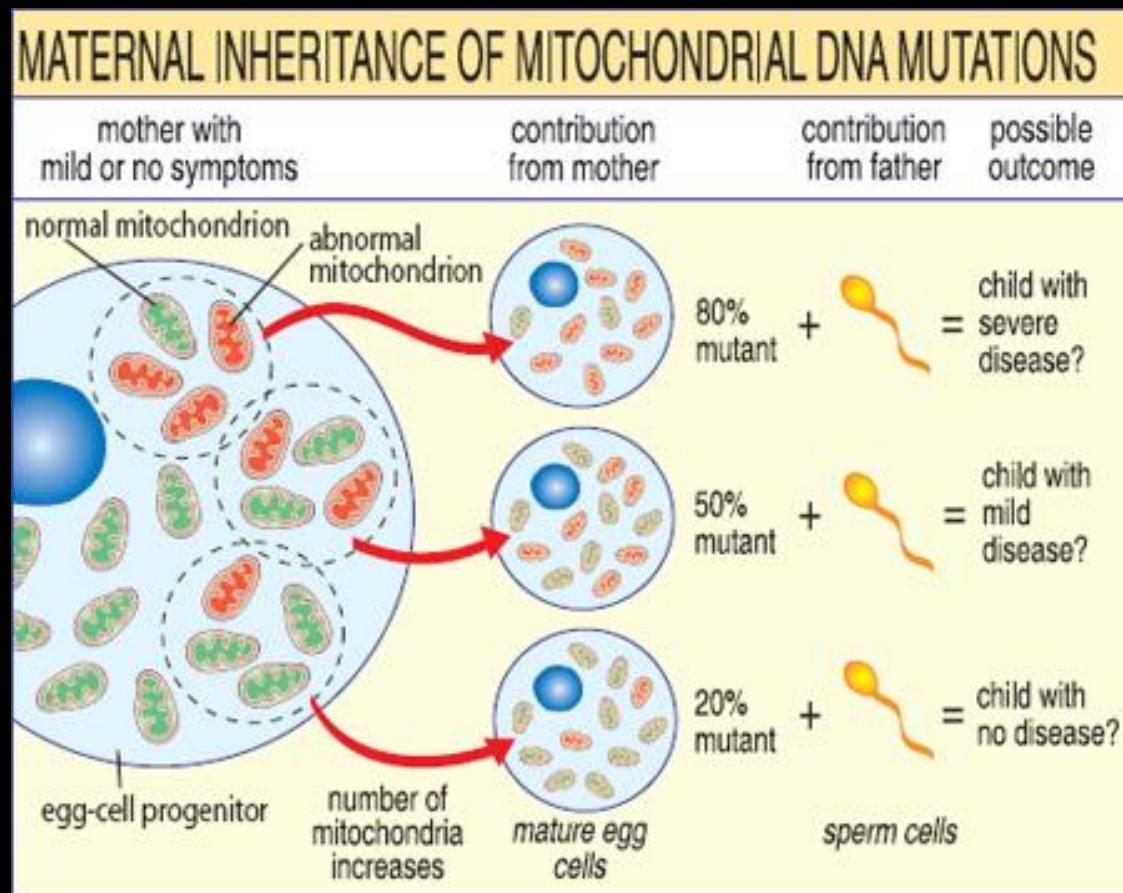
O DNA mitocondrial é herdado da linhagem materna



## HERANÇA MATERNA:

o momento da fertilização, os mtDNAs derivam do ovócito. Portanto, o modo de transmissão do mtDNA e de mutações pontuais do mtDNA difere da herança mendeliana.

- ✓ Uma mãe carregando uma mutação pontual mtDNA vai passá-la para todos os seus filhos (meninos e meninas).
- ✓ Mas apenas suas filhas irão transmiti-la aos seus descendentes.



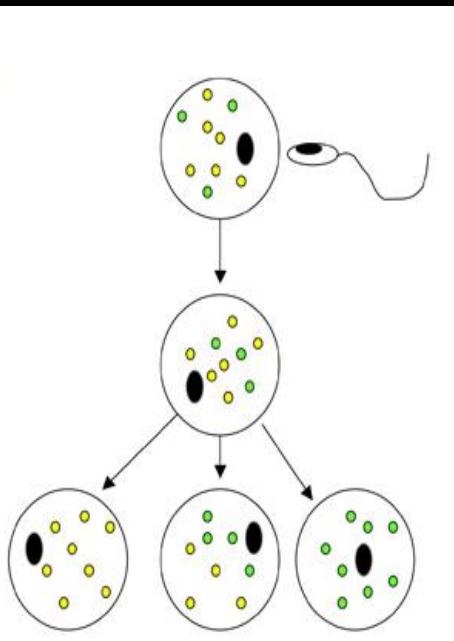
# Princípios da genética mitocondrial

Maternal inheritance

Heteroplasmy

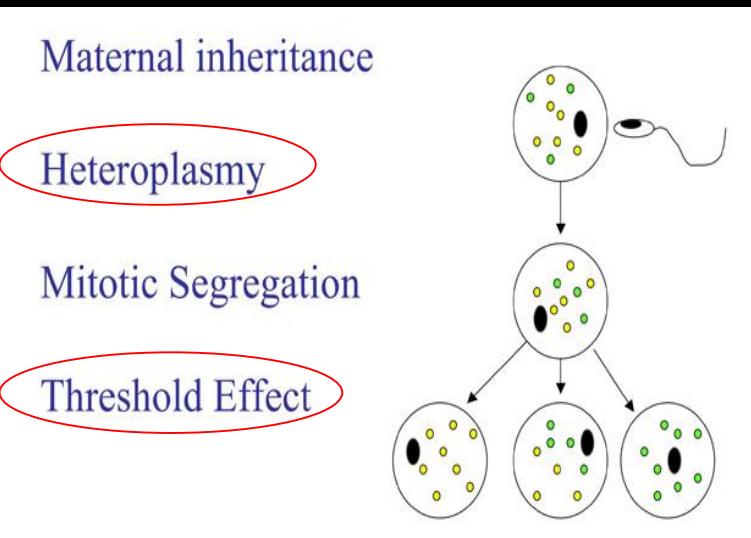
Mitotic Segregation

Threshold Effect



DNA<sub>mt</sub> perdeu muito de sua autonomia original e agora depende muito do genoma nuclear para a produção de fatores necessários para a sua transcrição, tradução e replicação.

- O mtDNA é repleto de mutações patogênicas.



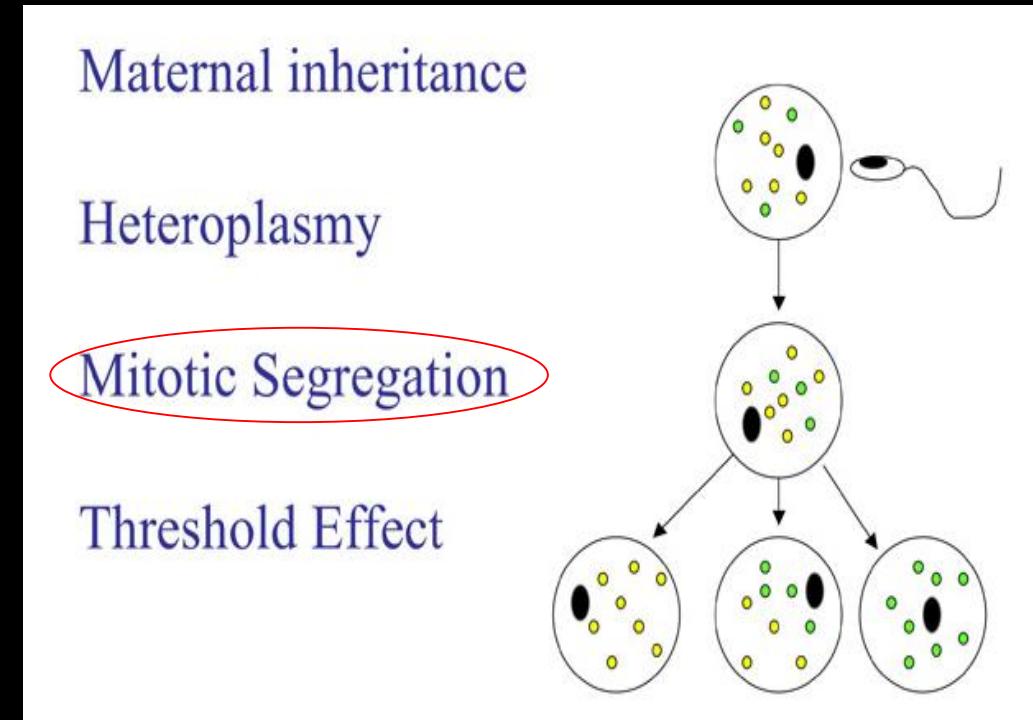
- Cada célula contém centenas ou milhares de cópias do mtDNA, que, na divisão celular são distribuídas aleatoriamente entre células filhas.
- Em tecidos normais, todas as moléculas de mtDNA são idênticos (**homoplasmia**).

Mutações deletérias de mtDNA geralmente (mas não sempre) afetam algumas mas não todas mtDNAs, e expressão clínica de uma mutação mtDNA é largamente determinada pela proporção relativa de genomas normais e mutantes nos diferentes tecidos.

Um número mínimo crítico de mutantes mtDNAs é necessário para causar disfunção mitocondrial em um determinado órgão ou tecido (**efeito limiar**).

## SEGREGAÇÃO MITÓTICA:

mtDNAs mutantes nas células-filhas pode mudar, e o fenótipo pode mudar de acordo.



Esse fenômeno, a "segregação mitótica", explica como o fenótipo clínico pode mudar em certos pacientes com à medida que envelhecem.

# A herança materna:

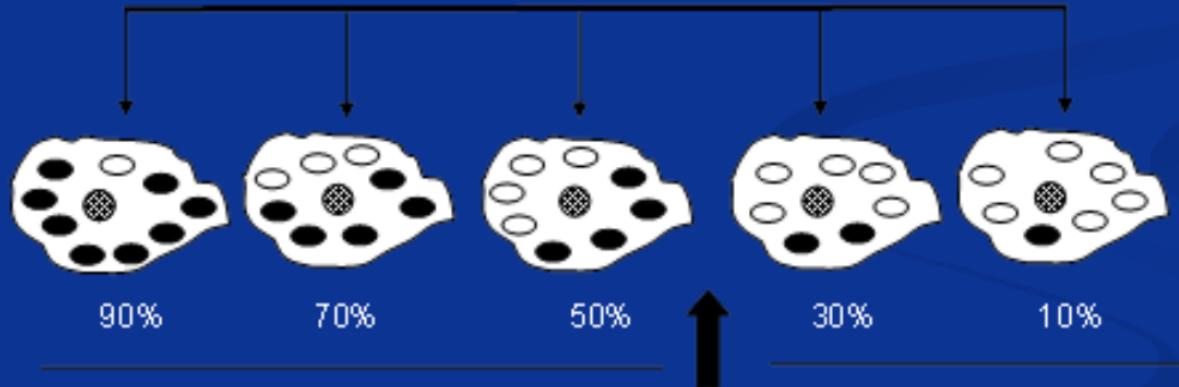
Cada célula humana contém 100 mitocôndrias e cada uma contém 2 a 10 cópias de mtDNA

## CÉLULA PROGENITORA



↓  
Proliferação mtDNA e Citocinese

## Segregação Randomizada



FENÓTIPO



FENÓTIPO

- Do ponto de vista genético, existem duas categorias principais: distúrbios devido a defeitos de mtDNA e distúrbios devido a defeitos de nDNA

## Mutações no mtDNA

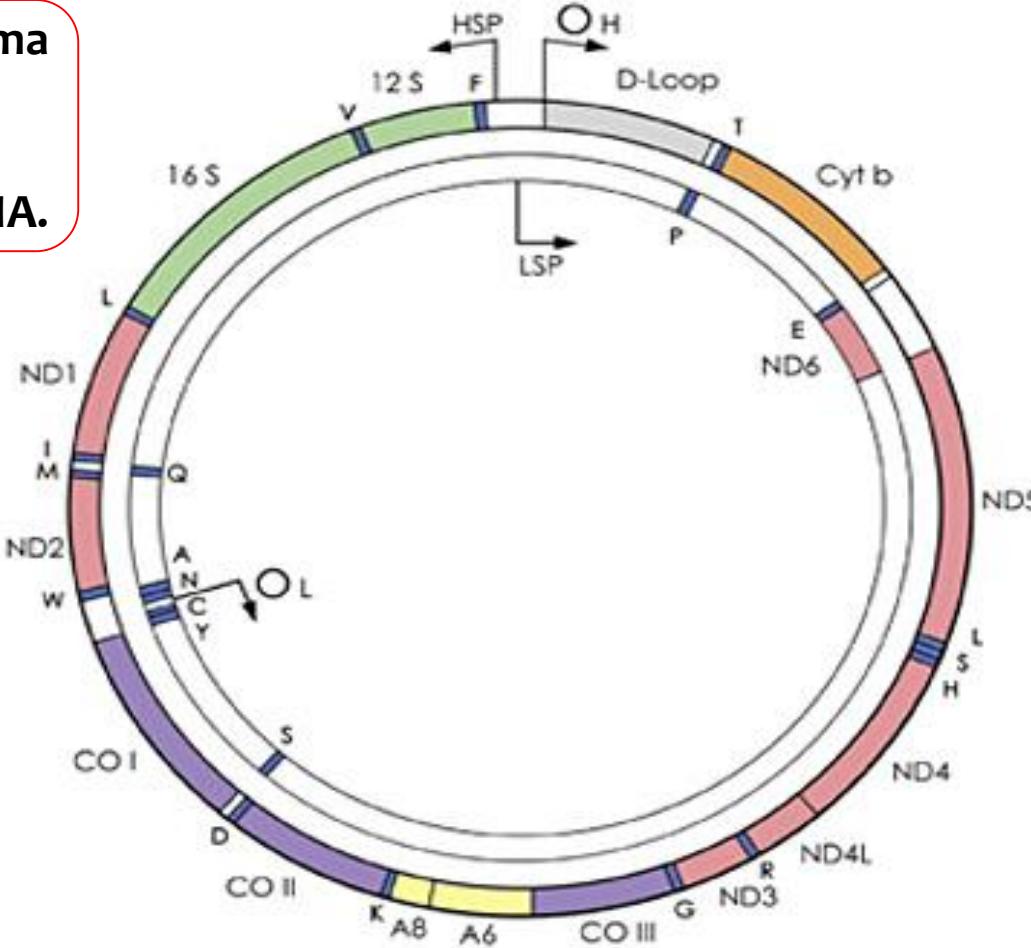
- rearranjos mtDNA  
(exclusões single)
- mutações de ponto do mtDNA
  - Síntese de genes de proteínas
  - Específica de proteína codificação de genes

## Mutações no nuDNA

- Genes que codificam subunidades da cadeia respiratória ou proteínas auxiliares.
- Defeitos de sinalização intergenomica
  - Qualitativa (deleções múltiplas do mtDNA)
  - Quantitativo (esgotamento mtDNA) .
- Defeitos da dinâmica mitocondrial
  - Fusão, cisão motilidade,
- Causas indiretas de disfunção da cadeia respiratória:
  - Alteração do meio de lipídios de membrana.
  - Defeito no transporte de proteínas.

**complexo II, coenzima Q e citocromo c são exclusivamente codificados por nDNA.**

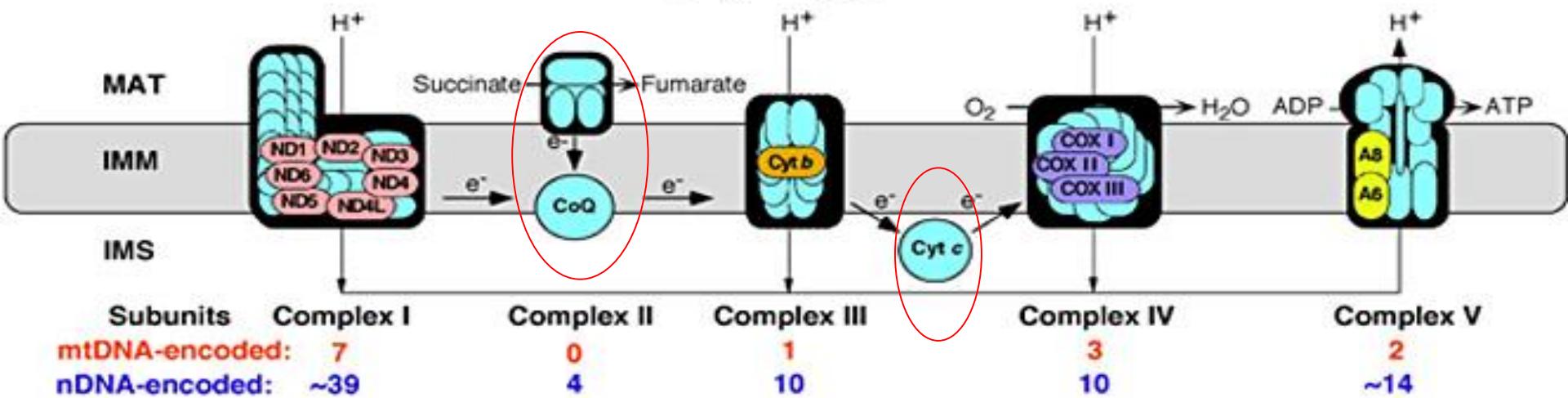
**complexos I, III, IV, V e contém algumas subunidades codificadas pelo mtDNA:** 7 para complexo I



1 para o complexo III (citocromo b),

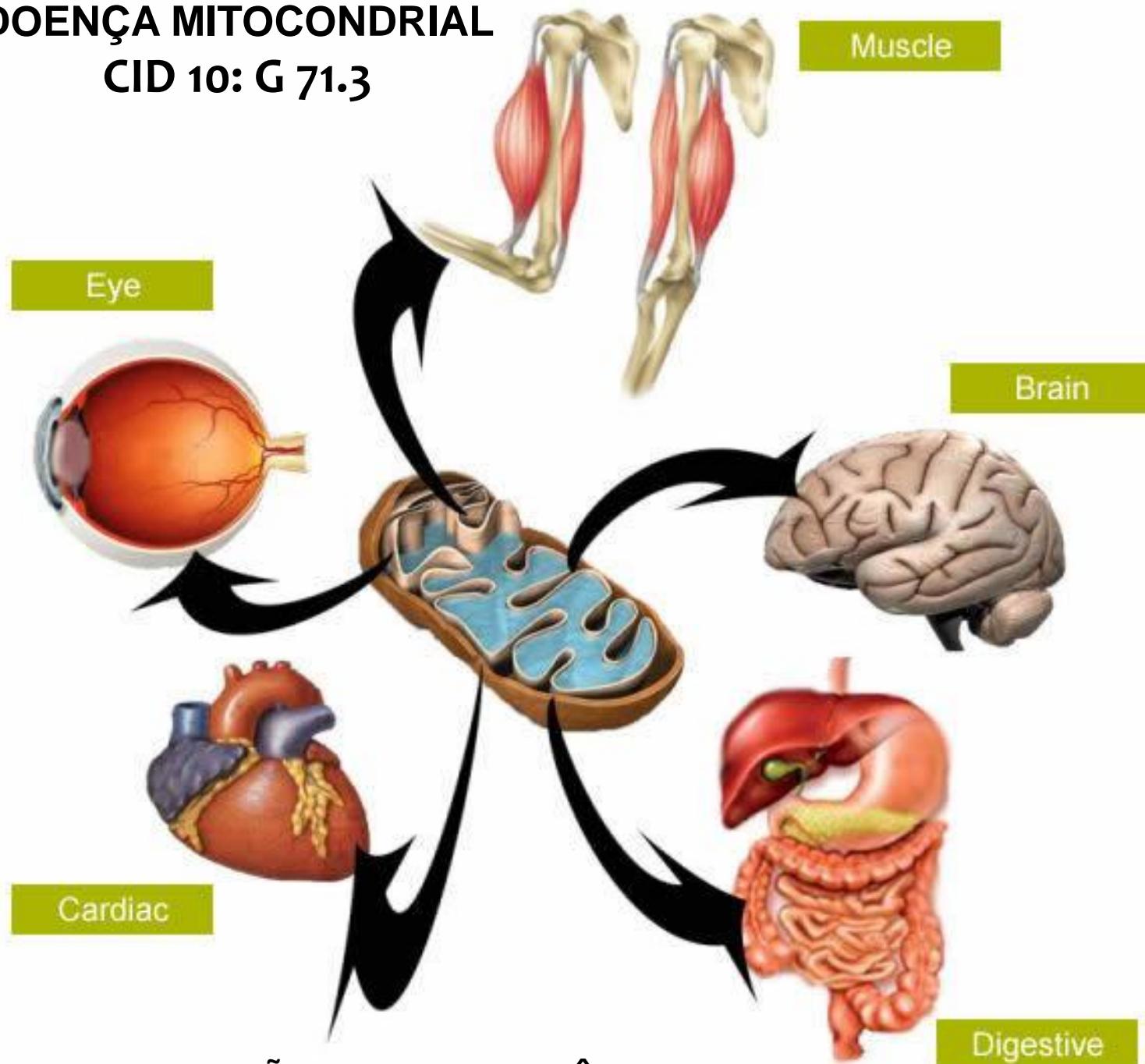
3 para o complexo IV (COX I, II COX, COX e III),

e 2 para o complexo V (ATPase 6 e ATPase 8)



# DOENÇA MITOCONDRIAL

## CID 10: G 71.3



MANIFESTAÇÕES MULTISSISTÊMICAS

# CID-11

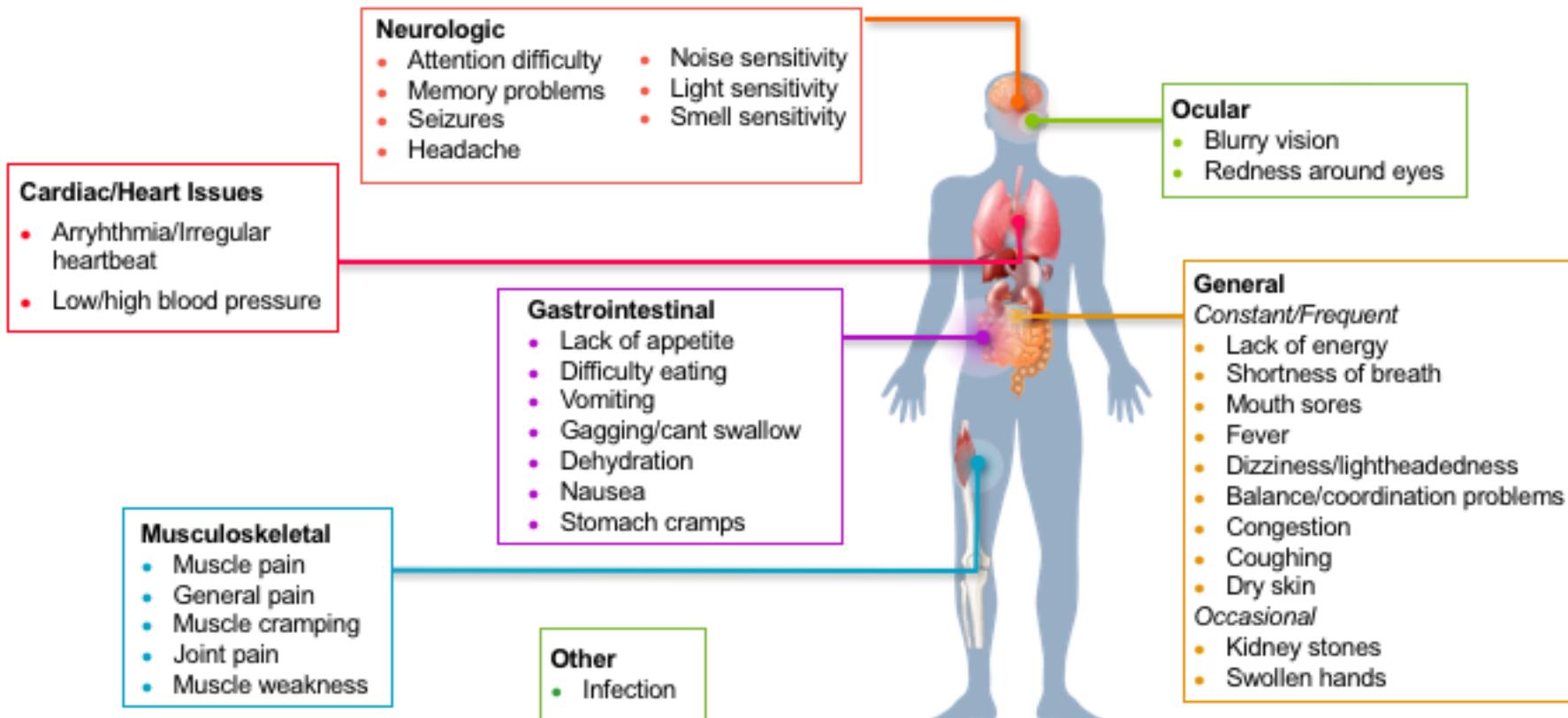
## JÁ ESTÁ VALENDO

- CID-10: G71.3
- CID-11: As doenças mitocondriais, causadas por defeitos na função mitocondrial, não possuem uma categoria específica na CID-11 com um código único.
- Elas são classificadas dentro de categorias mais amplas, como doenças genéticas, neuromusculares e outras condições relacionadas, incluindo aquelas classificadas como doenças raras.
- Link: Orphanet  
<https://www.orpha.net/pt/disease/detail/569290>  
é um site especializado em doenças raras que fornece informações detalhadas sobre doenças mitocondriais



# DOENÇAS MITOCONDRIAIS

## Clinical Features of Mitochondrial Myopathies by Organ System

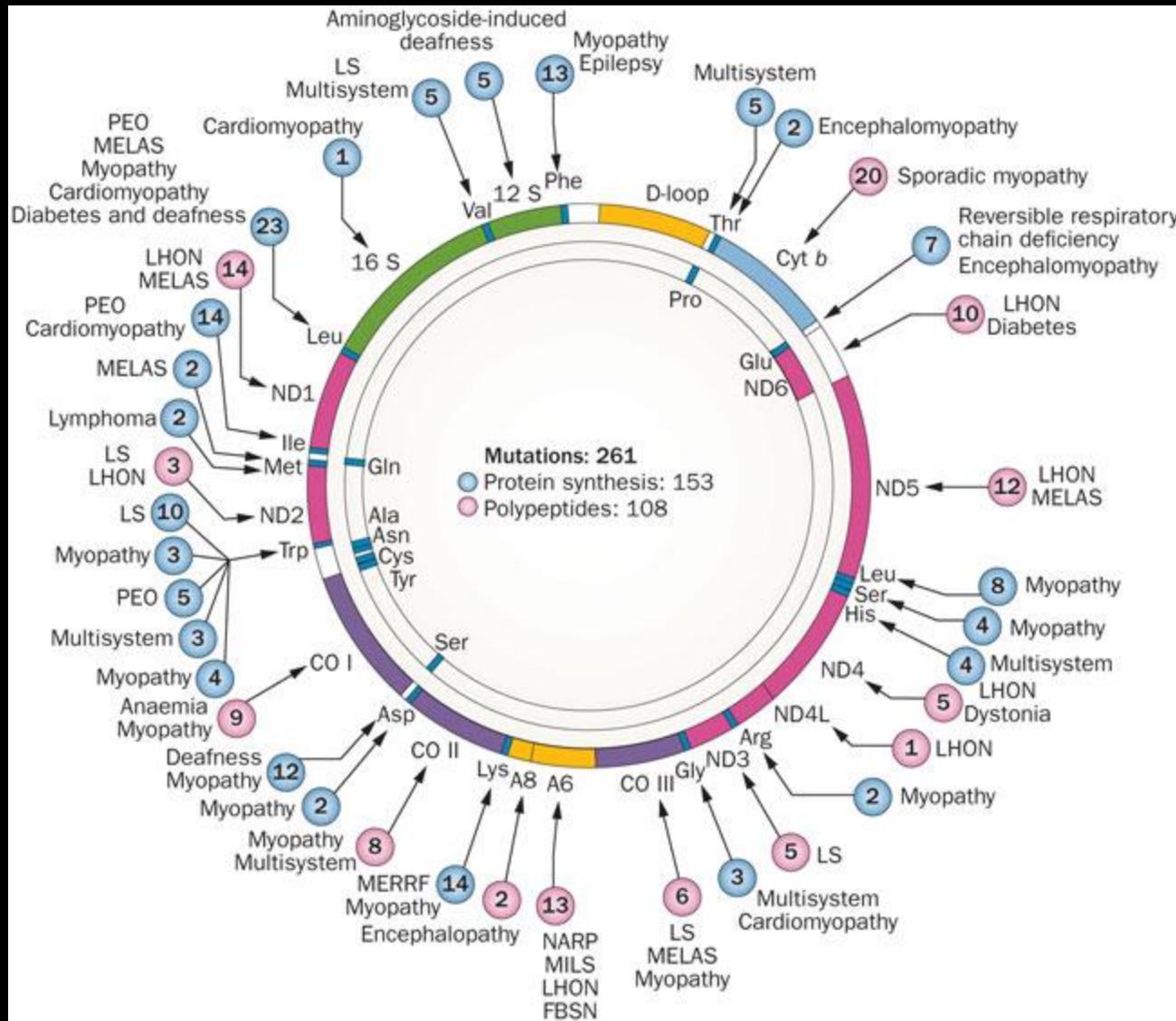


Adapted from Pfeffer G, Chinnery PF. Ann Med. 2013 Feb;45(1):4-16.

## PREVALÊNCIA

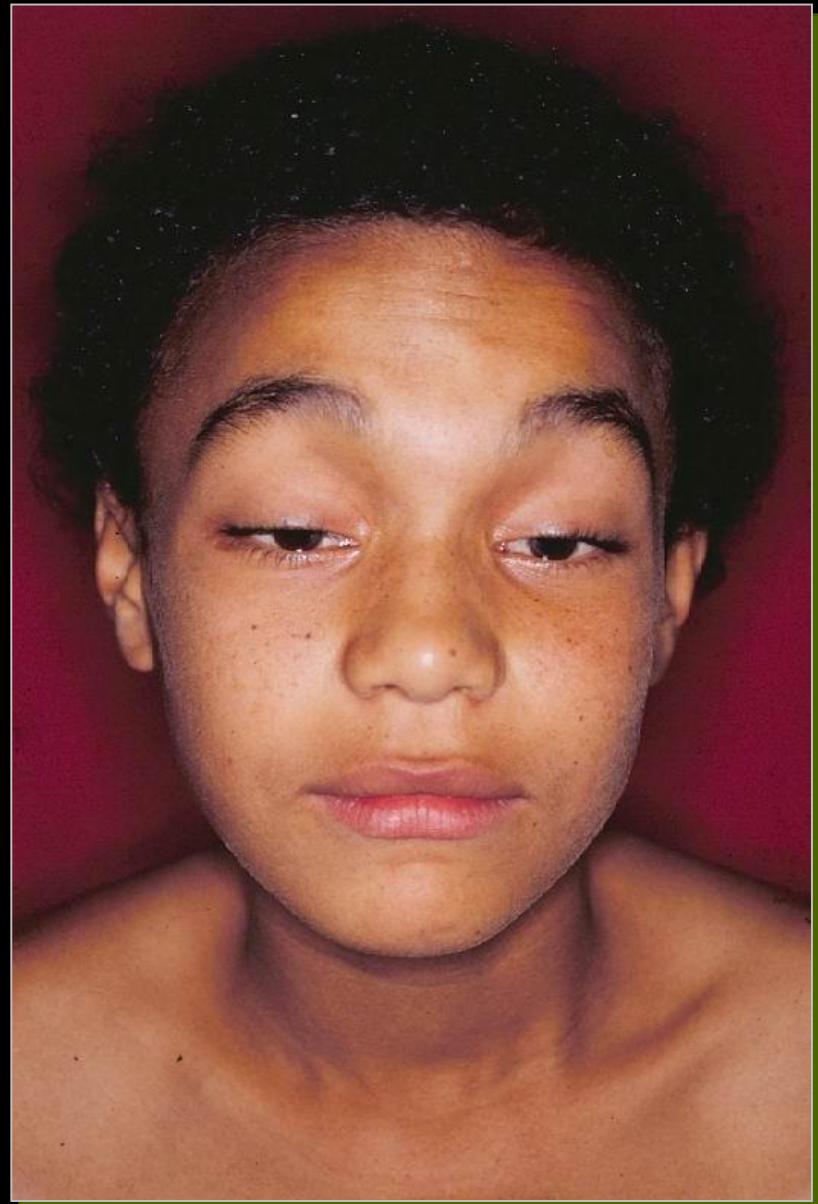
Prevalência mínima superior a 1 em 5 000 em adultos.

# MUTAÇÃO



# **DOENÇA**

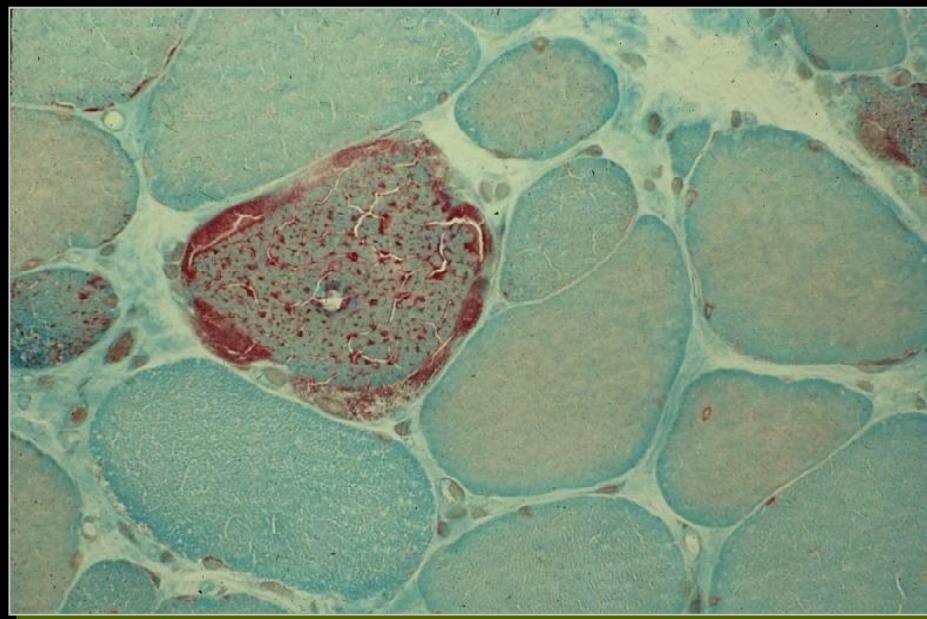
# **MITOCONDRIAL**



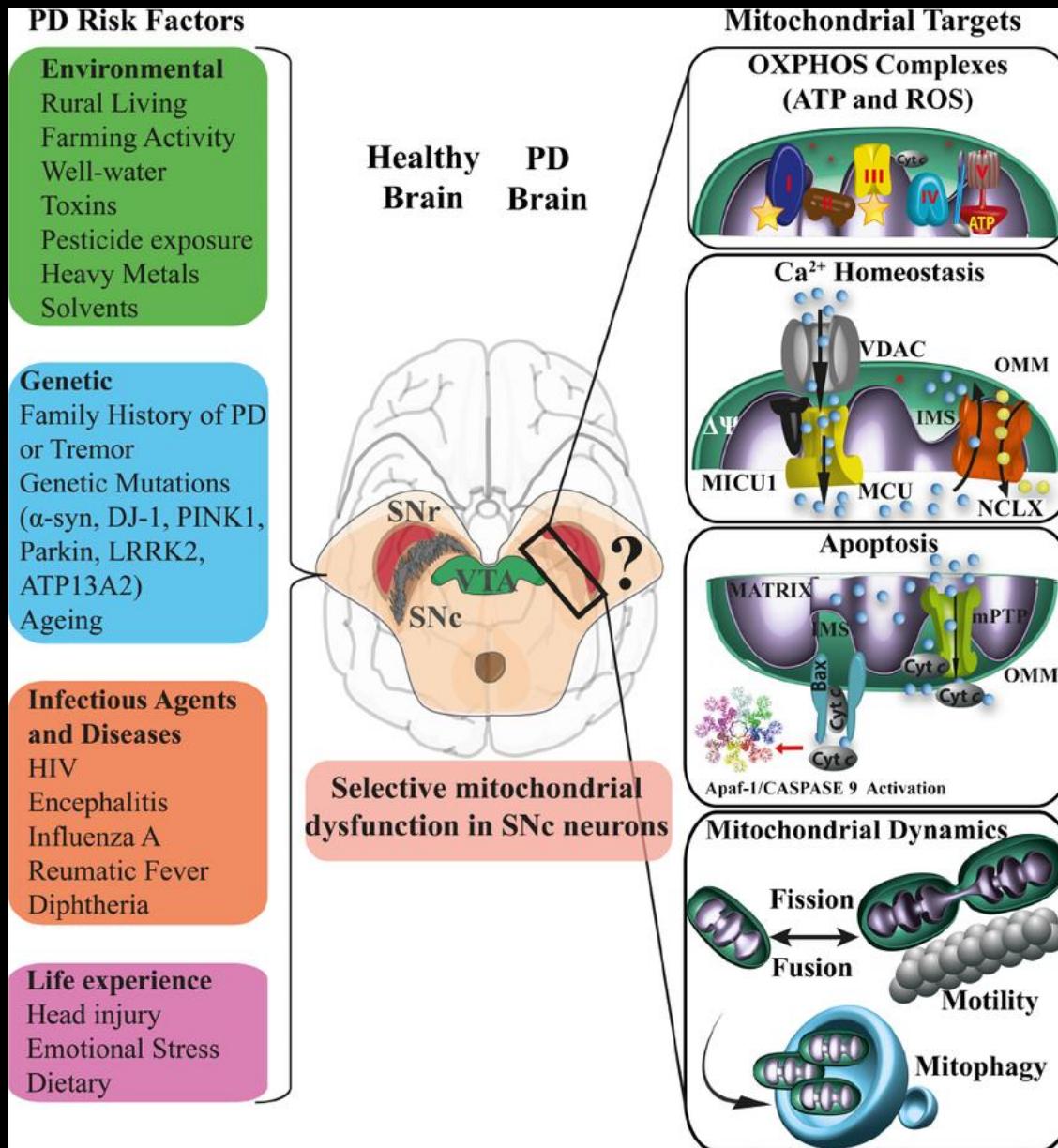
# **SÍNDROME DE KEARNS-SAYRE**



## *RAGGED – RED – FIBER*



# DOENÇA DE PARKINSON



# ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

**ABSTRACT:** We investigated the relationship between the most common 4977-bp deleted mitochondrial DNA (mtDNA) mutations and the occurrence of sporadic amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Primer-shift and quantitative polymerase chain reaction (PCR) were used to determine the 4977-bp deleted mtDNA in the muscle specimens from 36 patients with sporadic ALS and 69 age-matched controls with other neuromuscular disorders. We found that the 4977-bp deleted mtDNA mutations were significantly higher in the ALS patients than controls in both frequency (50.0% vs. 8.7%,  $P < 0.01$ ) and amount ( $0.35 \pm 0.53\%$  vs.  $0.085 \pm 0.35\%$ ,  $P < 0.05$ ). Subjects with, rather than without, deleted mtDNA were at a significantly higher risk for having ALS after adjustment for age and sex. Moreover, male subjects had a higher risk than female subjects of having sporadic ALS. This study suggested that 4977-bp deleted mtDNA is significantly associated with the occurrence of sporadic ALS.

*Muscle Nerve* 28: 737–743, 2003

---

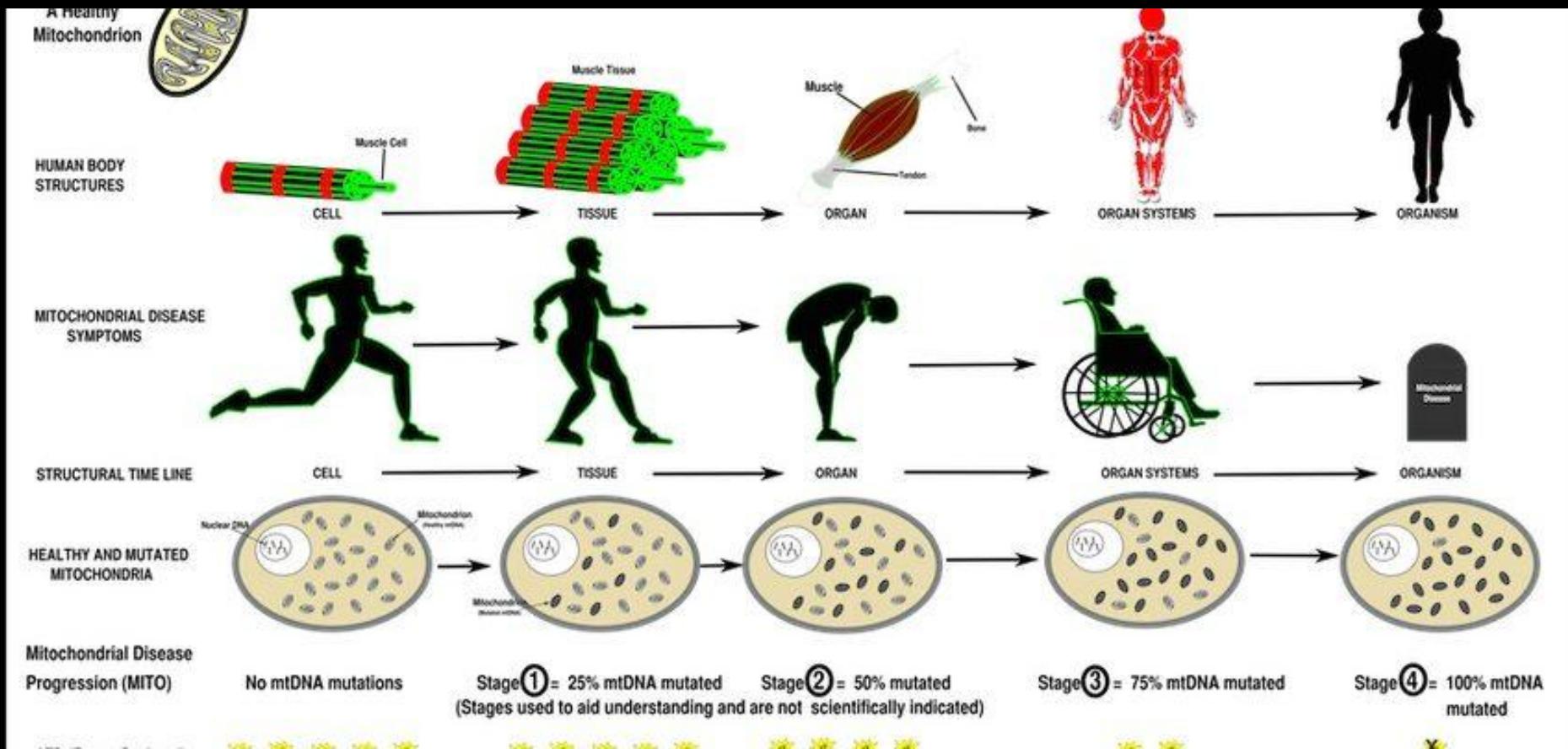
## **DELETED 4977-bp MITOCHONDRIAL DNA MUTATION IS ASSOCIATED WITH SPORADIC AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A HOSPITAL-BASED CASE-CONTROL STUDY**

LONG-SUN RO, MD, PhD,<sup>1</sup> SHIAO-LIN LAI, MD,<sup>1</sup> CHIUNG-MEI CHEN, MD, PhD,<sup>1</sup> and  
SIEN-TSONG CHEN, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Chang Gung Memorial Hospital and Chang Gung University,  
199 Tung Hwa North Road, Taipei, Taiwan 10591, ROC

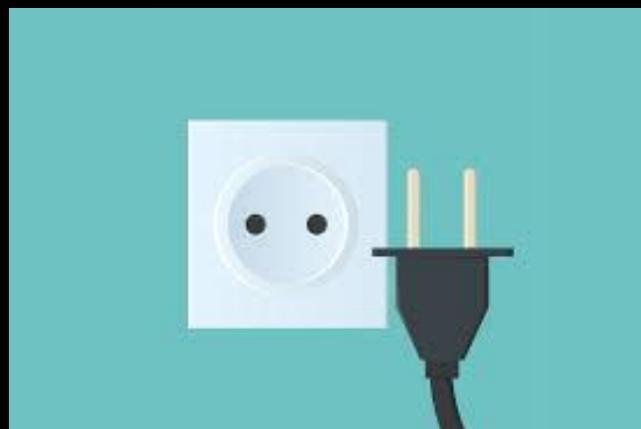
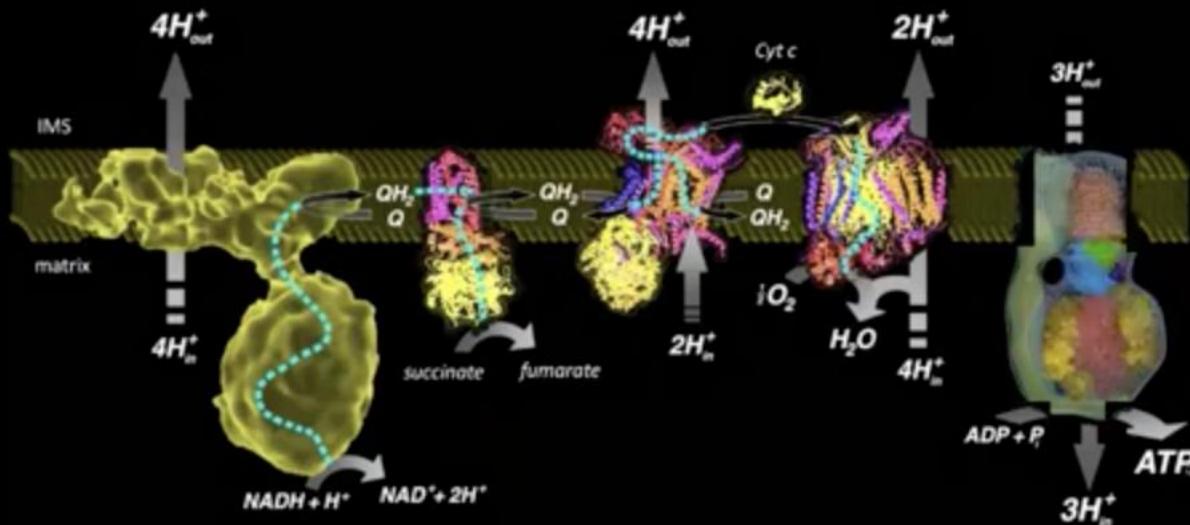
*Accepted 31 July 2003*

# EM SÍNTSE



✓ TODAS AS DOENÇAS PODEM SER CONSIDERADAS COMO SECUNDÁRIAS A ALTERAÇÃO MITOCONDRIAL.

# The Oxidative Phosphorylation System



**LOJA DE CONSUMO!**

# TRATAMENTO



**CONSUMO  
CONSCIENTE**

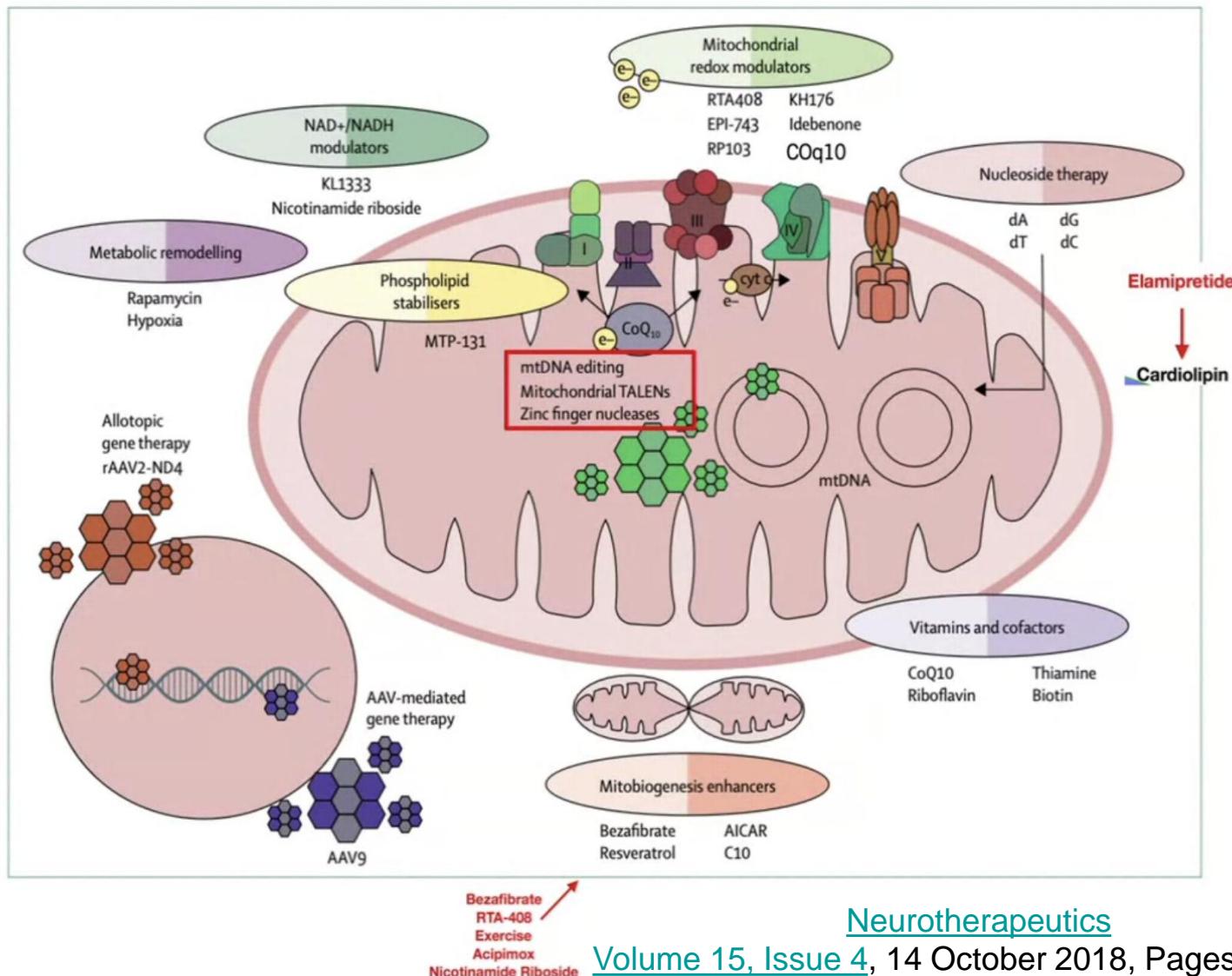
- Acompanhamento multidisciplinar: neuro, oftalmo, endócrino, cardíaco, nefro, gastro, etc.
- Exercício físico regular individualizado e respeitando limites.
- Evitar estresse físico e mental, frio, calor, uso de álcool, nicotina, substâncias tóxicas, certos medicamentos (ácido valprônico, barbitúricos, tetraciclina, etc) e outros fatores relacionados à disfunção mitocondrial (jejum prolongado, etc).
- Dieta regular, rica em carboidrato, ácido graxo de cadeia média.

# Feeding Your Mitochondria



# DOENÇA MITOCONDRIAL

## TRATAMENTO

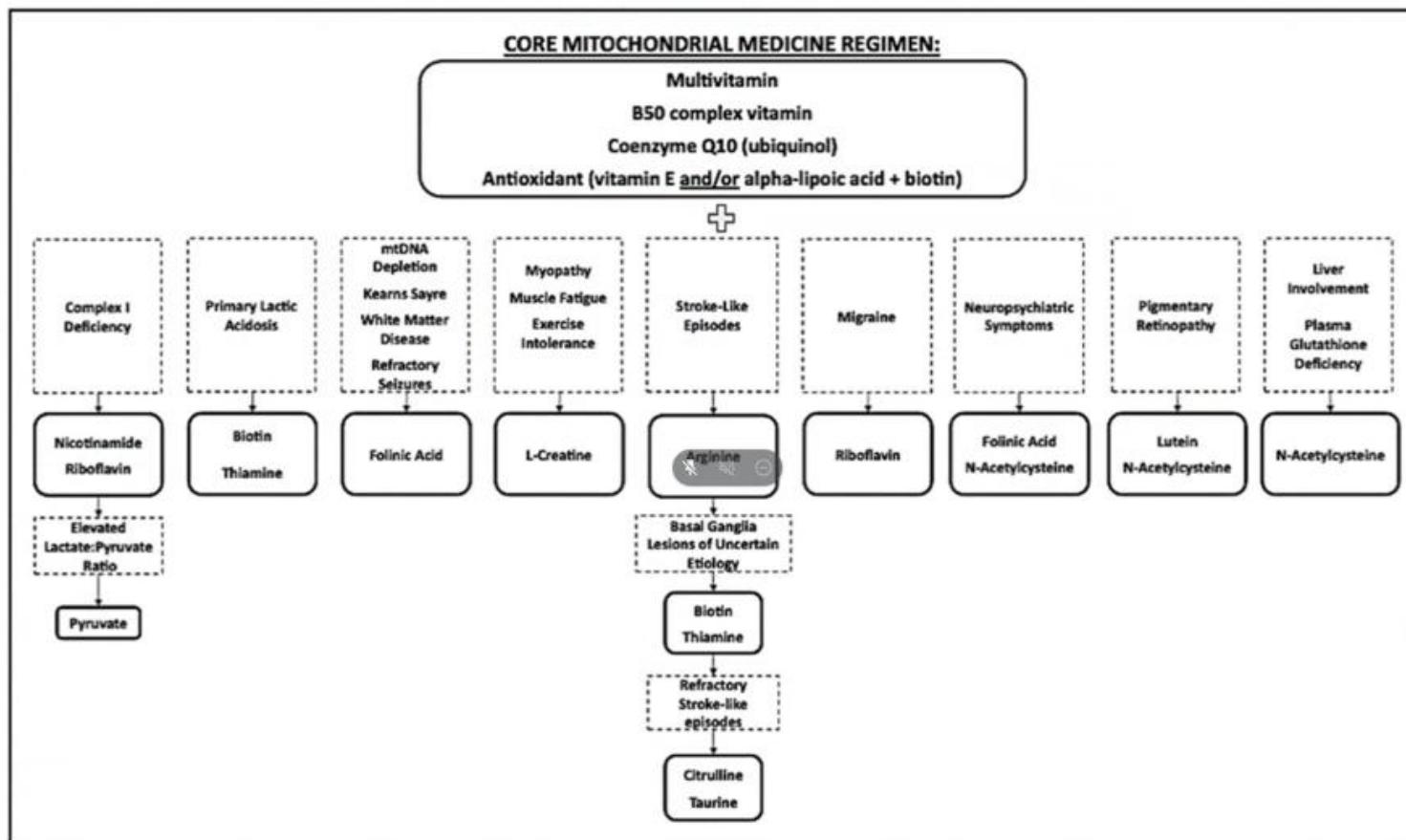


Neurotherapeutics

Volume 15, Issue 4, 14 October 2018, Pages 943-9

# DOENÇA MITOCONDRIAL

# TRATAMENTO

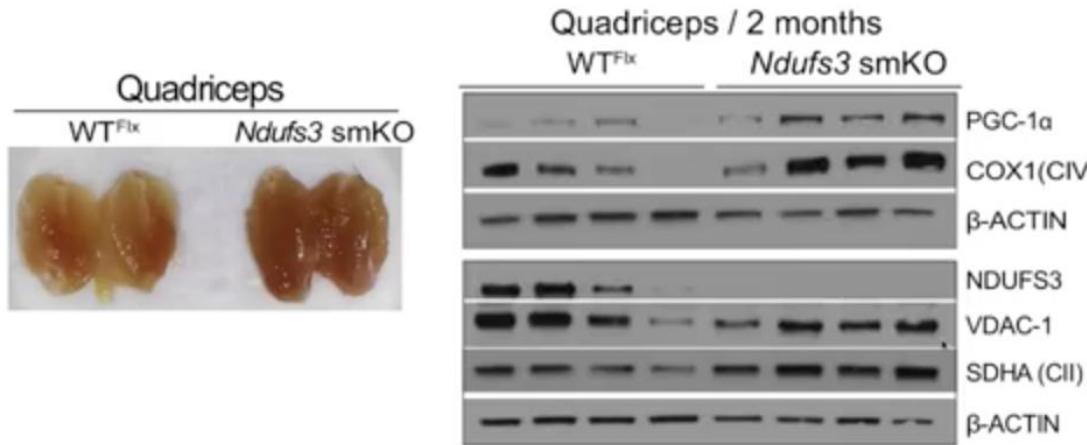


**FIGURE 1.** Personalized prescribing of mitochondrial supplements. This figure represents the recommended approach to prescribing mitochondrial medicines. (Elevated lactate:pyruvate ratio indicates elevated NADH/NAD<sup>+</sup> ratio.).

# TERAPIA GÊNICA

## ALTERAÇÕES EM DNA nuclear

Creation and characterization of skeletal muscle specific *Ndufs3* KO (smKO) mice.



EMBO Mol Med, 2020 Feb 7;12(2):e10674.

doi: 10.15252/emmm.201910674. Epub 2020 Jan 9.

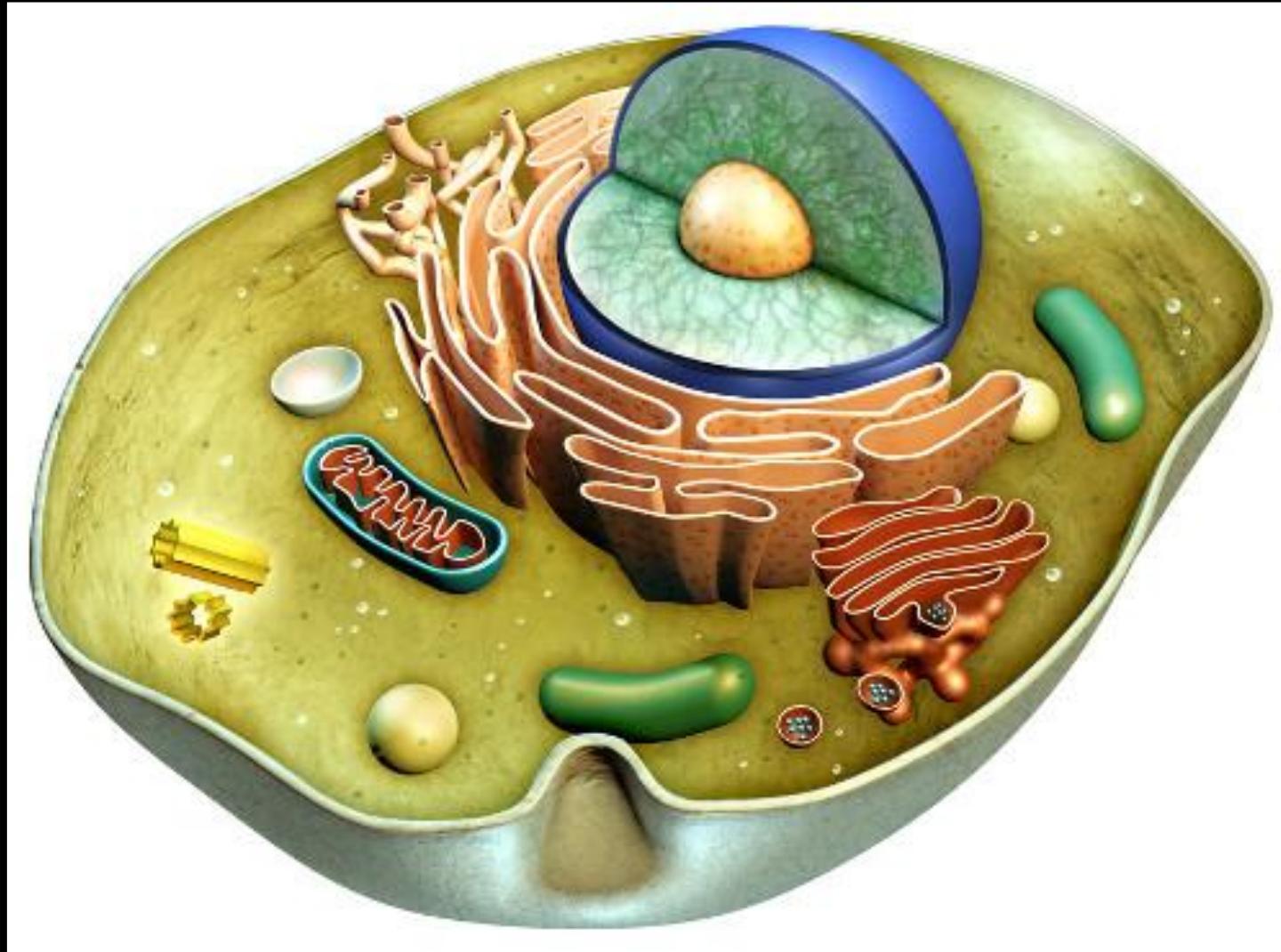
Recolocando o gene da NDUFS3 em músculo com rAAV9, reverte-se a miopatia em um modelo de camundongo.

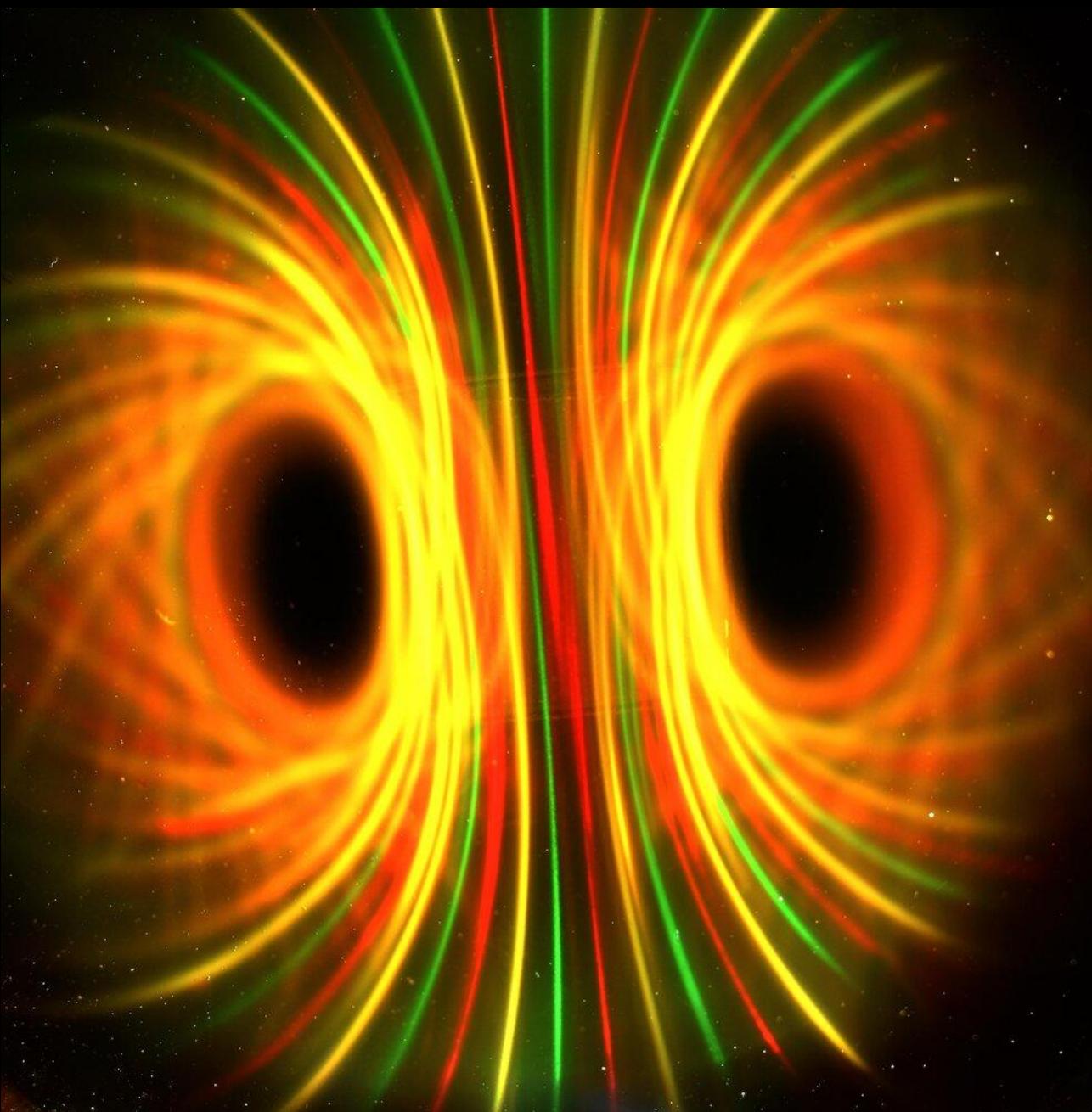
O músculo sobrevive por meses sem atividade do Complexo I, e tem a capacidade de se recuperar uma vez que o gene é suplementado.

NÓS SOMOS FÁBRICAS COM  
VIDAS ILUMINADAS!

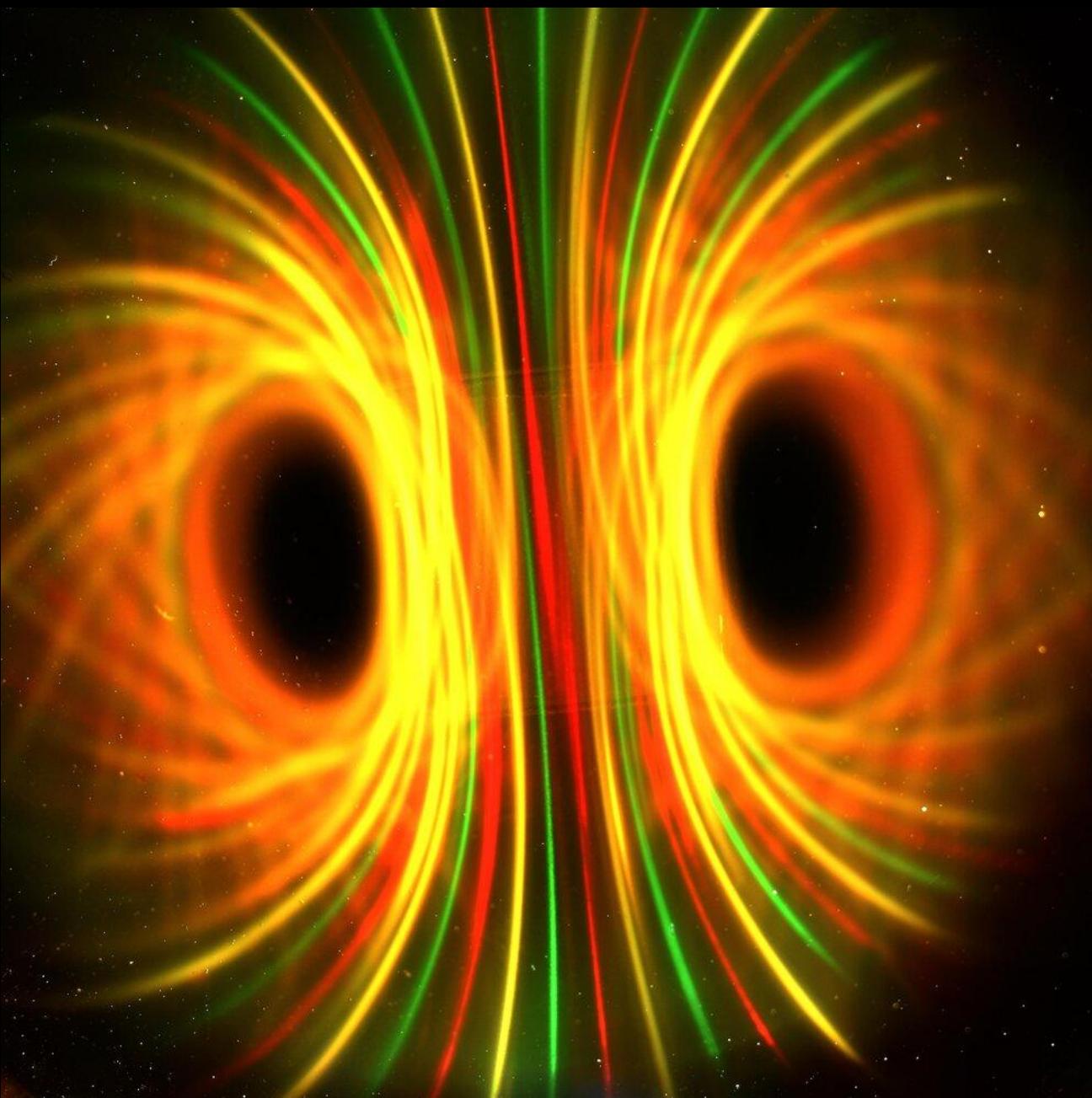


# ILUMINADO PELA ESSÊNCIA DA MITOCÔNDRIA FÁBRICA DE VIDAS!





MISTÉRIO AINDA A SER DESVENDADO



MUITO OBRIGADO!