








Mitocondrin

biogênese mitocondrial

DIFERENCIAIS DE MITOCONDRI[®]

-  Até 20% mais mitocôndrias
-  Promove os genes do metabolismo mitocondrial
-  Aumento da biogênese mitocondrial
-  Aumento da vitalidade e redução da fadiga
-  Prevenção de doenças crônicas
-  Promoção do envelhecimento saudável e qualidade de vida
-  Melhora o funcionamento dos órgãos vitais

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

MITOCONDRI[®] é um fitoativo exclusivo, obtido de *Angelica keiskei* (ashitaba) e de *Panax ginseng* (ginseng vermelho), destinado à melhora da função mitocondrial. Possui tripla padronização em 8% de chalconas, 10% de flavanonas e 0,9% de ginsenosídeos Rb1, Rg1, Rg3. Seus ativos agem sinergicamente e são responsáveis por uma ação multialvo sobre mecanismos epigenéticos, relacionados ao aumento da biogênese mitocondrial, que é

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

essencial para a produção de energia e promoção da longevidade e do envelhecimento saudável, além de apresentarem importante ação antioxidante.

INDICAÇÕES E AÇÕES FARMACOLÓGICAS

Disfunção mitocondrial

As mitocôndrias são organelas intracelulares presentes em todo o organismo, nas quais o metabolismo oxidativo ocorre para gerar a maior parte da energia celular, na forma química do trifosfato de adenosina (ATP). Há, aproximadamente, 1500 proteínas nas mitocôndrias e a maioria delas é codificada pelo genoma do DNA nuclear (nDNA), enquanto apenas treze, que são todas as subunidades estruturais principais dos complexos I, III, IV e V na via da fosforilação oxidativa (*oxphos*), são codificadas pelo genoma mitocondrial (mtDNA) (MCKORMICK et al., 2018).

Disfunção mitocondrial refere-se a um grupo heterogêneo de distúrbios, que resulta em produção defeituosa de energia celular devido à fosforilação oxidativa anormal (*oxphos*). A doença mitocondrial primária (DMP) é diagnosticada clínica e idealmente, mas nem sempre, confirmada por uma mutação conhecida ou indiscutivelmente patogênica no DNA mitocondrial (mtDNA) ou no DNA nuclear (nDNA). Os genes da DMP codificam proteínas *oxphos* diretamente ou afetam a função delas, ao impactar a produção do complexo maquinário necessário para executar o processo *oxphos*. No entanto, muitos distúrbios têm o fenótipo “mitocondrial”, sem uma mutação do mtDNA ou nDNA identificável ou têm uma variante de significado clínico desconhecido. A disfunção mitocondrial secundária (DMS) pode

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

ser causada por genes que não codificam a função e nem a produção das proteínas *oxphos* e acompanha muitas doenças hereditárias não mitocondriais. A DMS também pode ser devida a causas não genéticas, como fatores ambientais. Positivamente, os avanços nos testes moleculares foram eficazes, pelo menos em alguns casos, no estabelecimento de diagnósticos precisos para distinguir entre DMP e DMS. Isso é importante, pois seus tratamentos e prognósticos podem ser diferentes. No entanto, quando não há capacidade de distinguir entre PMD e SMD, o tratamento de DMS com tratamentos padrão para DMP pode ser eficaz (NIYAZOV et al., 2016).

Dessa forma, é de extrema importância a manutenção dos níveis mitocondriais no organismo e **MITOCONDRIIN**[®] é capaz de evitar os danos causados pelo déficit mitocondrial, restaurando o número de mitocôndrias por meio de mecanismo epigenético, que estimula o processo denominado biogênese mitocondrial.

O que é a biogênese mitocondrial?

A biogênese mitocondrial envolve a expressão coordenada dos genomas mitocondrial (mtDNA) e nuclear (nDNA), que produzem proteínas dessa organela. Entretanto, mitocôndrias não são resintetizadas. No processo de sua replicação, novas proteínas são recrutadas e, posteriormente, adicionadas a compartimentos pré-existentes ou complexos de proteínas. Esse processo promove crescimento da organela em volume, que sofre divisão subsequente por fissão. Este processo é influenciado pelo estresse ambiental, exercício físico, restrição calórica, baixa temperatura, estresse oxidativo, divisão celular e renovação e diferenciação. A

Vendas

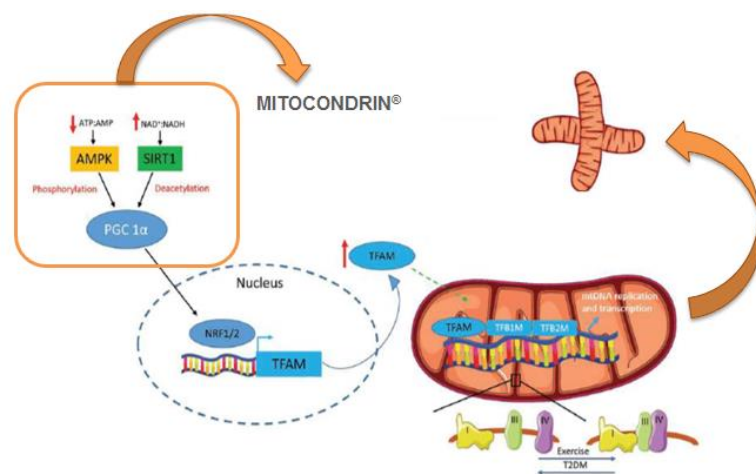
(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br



biogênese mitocondrial é acompanhada não apenas por variações em número, mas também em tamanho e massa. (PEREIRA, 2015; JORNAYVAZ, SHULMAN, 2010).

Os genes mitocondriais e nucleares estão envolvidos na biogênese mitocondrial, que é mediada principalmente pela ativação do PGC-1 α . PGC-1 α leva à ativação de vários fatores de transcrição, incluindo a fatores respiratórios nucleares (NRF-1 e 2), PPARs, fator A de transcrição mitocondrial (Tfam) e ERR α , para aumentar a transcrição de genes relacionados à biogênese mitocondrial e respectivas funções. NRF-1 e NRF-2 levam ao aumento da transcrição de enzimas mitocondriais essenciais, que demonstraram interagir com Tfam, que desencadeia a transcrição e replicação do mtDNA. De fato, foi observaram que PGC-1 α induz respiração e biogênese mitocondrial no tecido muscular por uma indução de UCP-2 e indução da expressão dos genes NRF-1 e NRF-2 (RIUS-PÉREZ et al., 2020). A figura 1 demonstra a sequência de etapas envolvidas no controle da biogênese mitocondrial e seus mediadores, que constituem os alvos de ação dos ativos de **MITOCONDRIIN**[®]. Na figura 2, em sequência, é demonstrado o balanço entre a biogênese mitocondrial e autofagia.



Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Figura 1. Processo da biogênese mitocondrial e alvo de ação dos ativos de MITOCONDRI[®]. A regulação do gene PGC1- α conduz a maior expressão dos fatores de transcrição NRF1 e/ou NRF2, resultando na maior expressão do Tfam, responsável por aumentar a replicação e transcrição do DNA mitocondrial (mtDNA), efetivando o aumento do número de mitocôndrias no citoplasma celular.

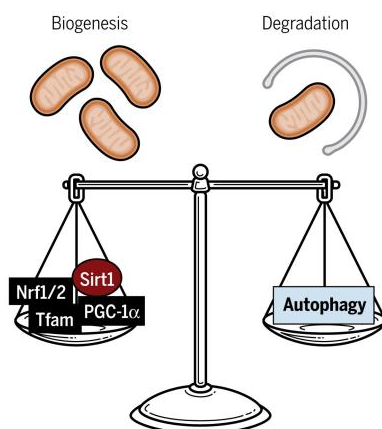


Figura 2. Regulação da dinâmica mitocondrial. O conteúdo mitocondrial é regulado pelo equilíbrio entre a biogênese e a degradação. Reguladores transcricionais de código nuclear, como PGC-1a, Nrf1 e Nrf2 (Nrf1 / 2) e Tfam, controlam a biogênese mitocondrial, enquanto a autofagia remove as mitocôndrias danificadas ou indesejadas.

Estudos científicos

Um estudo pré-clínico foi realizado com células musculares L6, no qual os ativos de MITOCONDRI[®] aumentaram o conteúdo mitocondrial (Figura 3) e a produção de ATP (Tabela 1), bem como interferiram com a transcrição gênica e síntese de proteínas consideradas como marcadores importantes da biogênese mitocondrial, representadas por PGC1-a, SIRT-1, AMPK, NRF-1 e Tfam) (Figuras 4A e 4B) (KIM et al., 2017).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

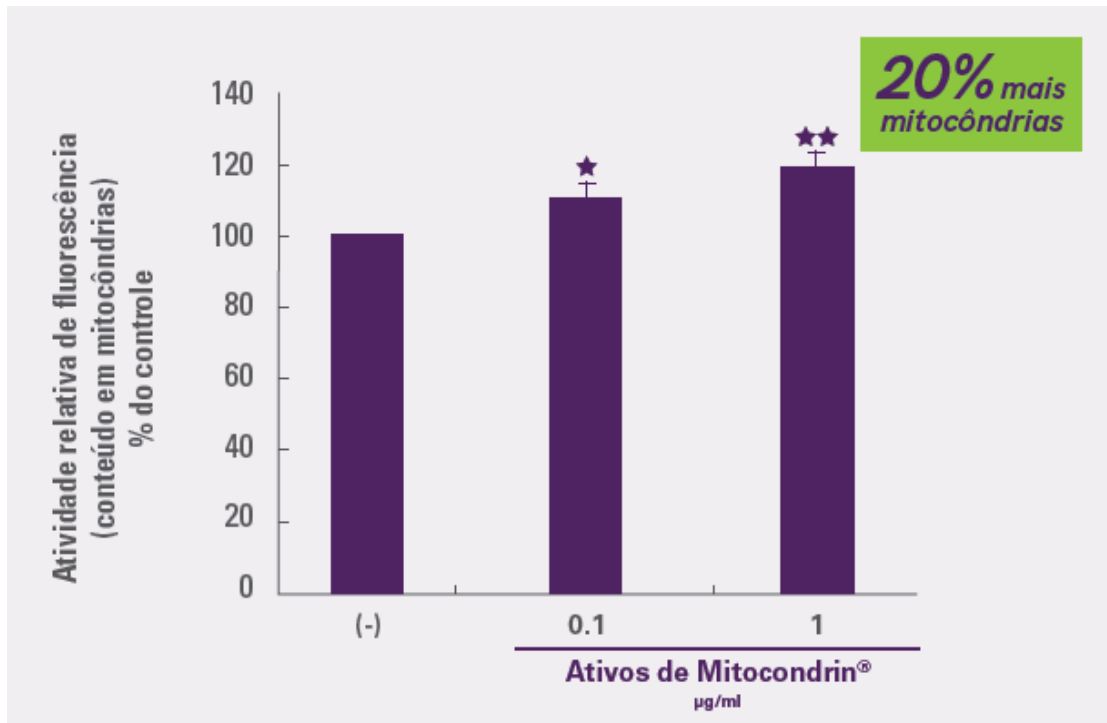


Figura 3: Medida do conteúdo mitocondrial em células tratadas com o controle e com os ativos de MITOCONDRIN® em diferentes concentrações. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ - ANOVA, seguida do Teste de Scheffé (adaptado de KIM et al., 2017).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Tabela 1. Conteúdo de ATP de células musculares do tipo L6, analisado por meio da atividade relativa de luminescência (adaptado de Kim et al., 2017).

Grupo	% de controle dos níveis de ATP celular	% de aumento em relação ao controle
Controle	100,00 ± 0,57% ^a	
Extrato RGE (red ginseng) 25 µg/mL	132,90 ± 0,10% ^c	32,9
Extrato AE (ashitaba) 25 µg/mL	129,26 ± 1,06% ^b	29,3
Ativos de MITOCONDRI[®] (red ginseng +ashitaba) 25 µg/mL	141,40 ± 2,15% ^d	41,4

a, b, c, d - valores significativamente diferentes (p<0,05).

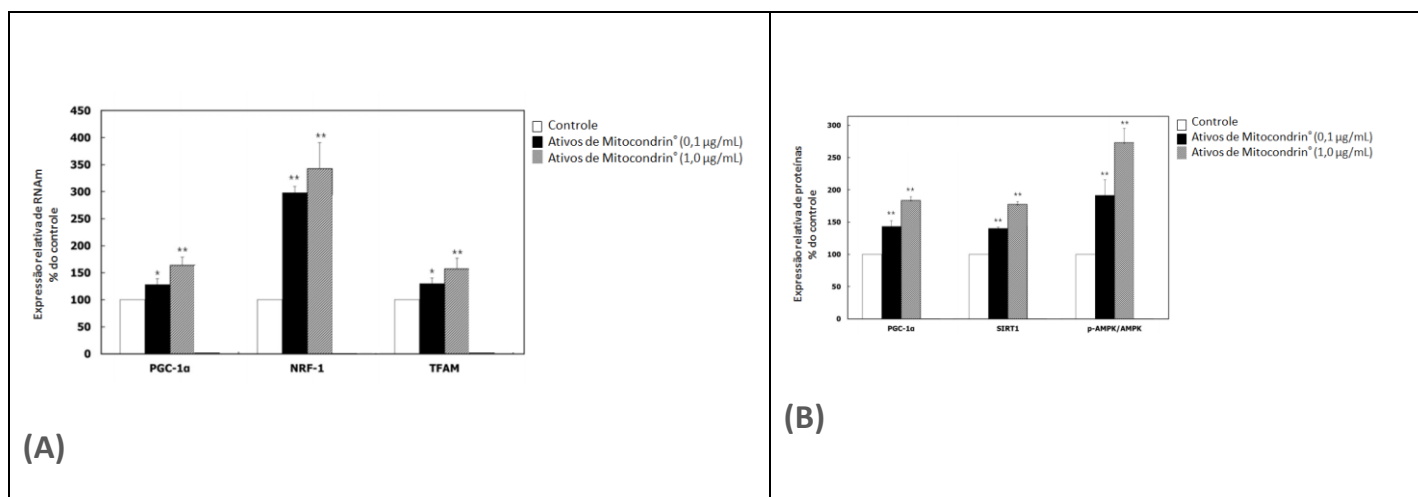


Figura 4. (A) Medida da expressão do RNA mensageiro de PGC-1α, NRF-1 e TFAM. (B) Medida dos níveis das proteínas de p-AMPK, SIRT1, and PGC-1α * p<0,05; ** p<0,01 (ANOVA, seguida do Teste de Scheffé) (adaptado de KIM et al., 2017).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Em estudo pré-clínico, foram avaliados os efeitos dos extratos das espécies vegetais individuais e do extrato com as duas espécies juntas (como em **MITOCONDRI[®]**), frente à resistência ao exercício físico e à ação antioxidante relacionada (atividades de catalase - CAT e glutaciona peroxidase - GPx). Os animais foram tratados com 100 mg/kg/dia por três semanas e os parâmetros foram avaliados frente ao teste de natação forçada. Houve um tempo maior de resistência ao exercício nas espécies individuais, porém quando administradas em conjunto (como em **MITOCONDRI[®]**), o tempo de natação suportado foi significativamente maior, tanto em comparação ao controle, quanto a cada um dos extratos individuais. A figura 5 demonstra os resultados obtidos. Os mesmos resultados superiores foram obtidos quando avaliadas as atividades de GPx e CAT (Figuras 6A e 6B) (KIM et al., 2017).

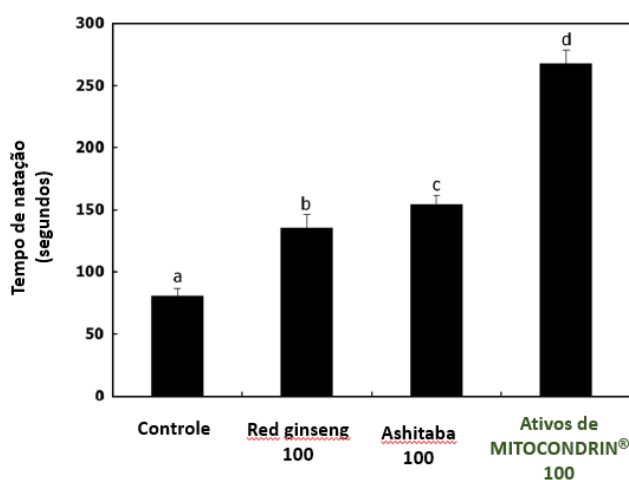


Figura 5. Efeitos dos diferentes tratamentos frente ao teste de natação forçada. Resultados expressos como média \pm desvio padrão (n = 8). a-d - valores significativamente diferentes em $p < 0,05$, pelo *Duncan's multiple range test* (adaptado de KIM et al., 2017)

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

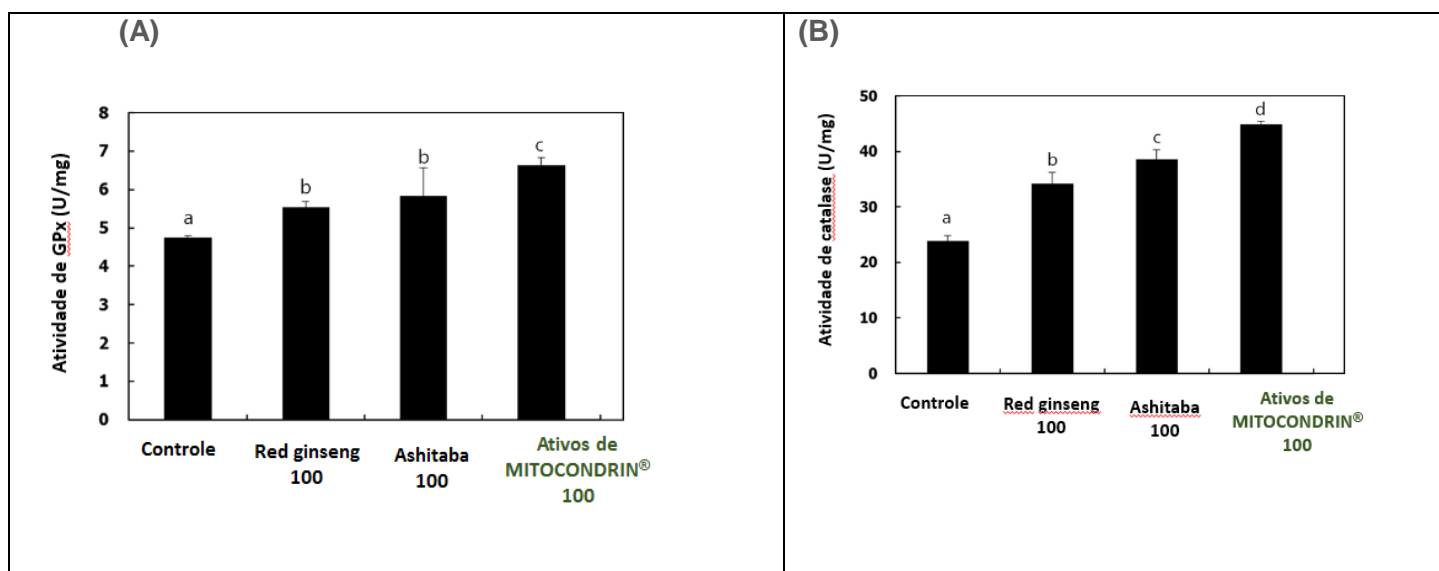


Figura 6. Efeitos dos diferentes tratamentos sobre a atividade antioxidante de GPx (A) e CAT (B), frente ao teste de natação forçada. Resultados expressos como média \pm desvio padrão (n = 8). a-d - valores significativamente diferentes em $p < 0,05$, pelo *Duncan's multiple range test* (adaptado de KIM et al., 2017)

MITOCONDRIN®, NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS CRÔNICAS E NA LONGEVIDADE

PGC-1 α é um regulador chave da biogênese mitocondrial, fosforilação oxidativa e defesa antioxidante, mantendo a homeostase metabólica. A regulação do PGC-1 α é um mecanismo de adaptação para garantir uma resposta adequada às exigências metabólicas e para evitar o efeito citotóxico da acumulação de EROs. Desregulação da expressão de PGC-1 α desencadeia distúrbios metabólicos que podem causar processos inflamatórios, com controle redox alterado e contribuindo para a etiologia e desenvolvimento de síndrome metabólica. Embora

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br



ainda haja muito a ser entendido sobre os mecanismos moleculares integrativos envolvidos tanto na regulação quanto no modo de ação, a modulação de PGC-1 α pode ser uma meta terapêutica interessante, para trazer benefícios significativos às doenças metabólicas e, conseqüentemente, para a longevidade. A figura 7 demonstra as conseqüências da redução de PGC-1, em diferentes órgãos relacionados à síndrome metabólica (RIUZ-PÉREZ et al., 2020).

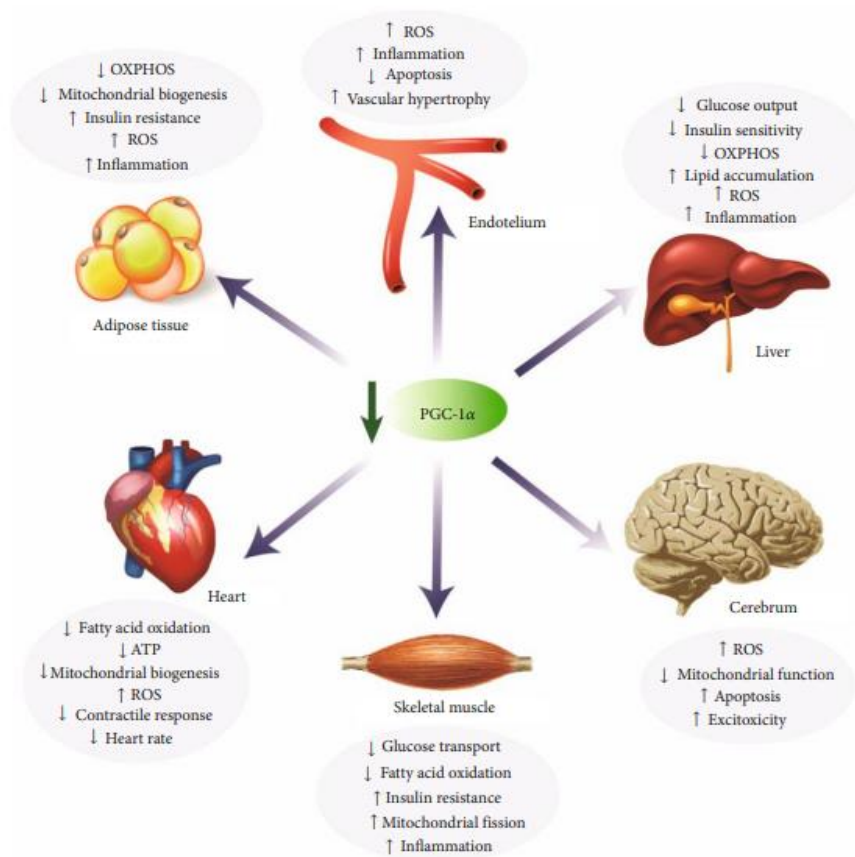


Figura 7. Redução (*down-regulation*) de PGC-1 em diferentes órgãos relacionados à síndrome metabólica (RIUZ-PÉREZ et al., 2020).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

A disfunção mitocondrial é característica do envelhecimento e de, praticamente, todas as doenças crônicas, dos tipos neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Huntington, esclerose lateral amiotrófica e ataxia de Friedreich); cardiovasculares (aterosclerose e outras); diabetes e síndrome metabólica; doenças autoimunes (esclerose múltipla, lúpus eritematoso sistêmico e diabetes tipo 1), além de doenças neurocomportamentais e psiquiátricas (espectro do autismo, esquizofrenia e distúrbios do humor); gastrointestinais; síndrome da fadiga crônica; doenças musculoesqueléticas (fibromialgia hipertrofia/atrofia muscular esquelética) e câncer (NICOLSON, 2014);

Ainda sobre a longevidade, destaca-se que as mitocôndrias são organelas que coevoluíram com seus hospedeiros celulares, desenvolvendo um arranjo mutuamente benéfico. Além de gerar energia, as mitocôndrias são multifacetadas e estão envolvidas na produção de calor, armazenamento de cálcio, apoptose, sinalização celular, biossíntese e envelhecimento. Muitas dessas funções mitocondriais declinam com a idade e são a base para muitas doenças do envelhecimento. Há uma relação entre o envelhecimento das mitocôndrias e a função imunológica, discutida a partir de três questões principais: 1) *inflamm-aging* (“envelhecimento inflamatório”); (2) suscetibilidade à infecção e (3) declínio da função das células T. Essas questões são reavaliadas pela óptica da disfunção mitocondrial que ocorre com o envelhecimento.. Com base nessa recente acumulação de conhecimento em imunometabolismo, ganha força a hipótese de que o declínio da imunidade e patologias associadas são parcialmente relacionado à progressão natural da disfunção mitocondrial com o envelhecimento (MCGUIRE, 2019).

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

Posologia e modo de usar

Ingerir uma dose de 200 mg de MITOCONDRI[®], uma vez ao dia, após às 20h.

Contraindicações

A administração oral de **MITOCONDRI[®]**, nas doses recomendadas, apresenta boa tolerabilidade. Não deve ser usado em crianças, gestantes e lactantes.

Referências

JORNAYVAZ FR; SHULMAN GI. Regulation of mitochondrial biogenesis. **Essays Biochem.** 2010; 47:69-84.

KIM c et al. Ashitaba and red ginseng complex stimulates exercise capacity by increasing mitochondrial biogenesis. **Korean J Food Sci Technol.** 2017; 49(6): 685-692.

MCCORMIK EM et al. Mitochondrial disease genetics update: recent insights into the molecular diagnosis and expanding phenotype of primary mitochondrial disease. **Curr Opin Pediatr.** 2018; 30(6): 714-724.

MCGUIRE PJ. Mitochondrial dysfunction and the aging immune system. **Biology.** 2019; 8(2): 26; doi:10.3390/biology8020026

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br

NICOLSON GL. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. **Altern Ther Health Med.** 2014; 20 Suppl 1:18-25.

NIYAZOV DM et al. Primary mitochondrial disease and secondary mitochondrial dysfunction: importance of distinction for diagnosis and treatment. **Mol Syndromol.** 2016; 7(3): 122–137.

PEREIRA B. Biogênese mitocondrial e exercício físico: hipótese do acoplamento elétrico-transcripcional. **Rev Bras Educ Fís Esporte.** 2015; 9(4): 687-703.

RIUS-PÉREZ S et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism. **Oxid Med Cell Longev.** 2020; 2020: ID 1452696. doi: 10.1155/2020/1452696.

Vendas

(19) 3429 1199
Estrada Vicente Bellini, 175

vendas@florien.com.br
www.florien.com.br