MITOCONDRIN®

DIFERENCIAIS DE MITOCONDRIN®

Até 20% mais mitocôndrias

- Reduz em até 10% a área de gordura visceral
- Inibe o acúmulo e promove a queima de gordura
- 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 a qualidade de vida
- Melhora o funcionamento dos órgãos vitais

CONSIDERAÇÕES INICIAIS

MITOCONDRIN 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 além de ser essencial para a produção de energia e promoção da longevidade e do envelhecimento saudável, também é essencial para o emagrecimento – facilitando o gasto calórico, prevenindo o armazenamento de gordura e minimizando o processo inflamatório através da açãoantioxidante.

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 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 MITOCONDRIN® 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 ressintetizadas. 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 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-1α. PGC-1α 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 ERRα, 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-1α 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 **MITOCONDRIN®.** Na figura 2, em sequência, é demonstrado o balanço entre a biogênese mitocondrial e autofagia.

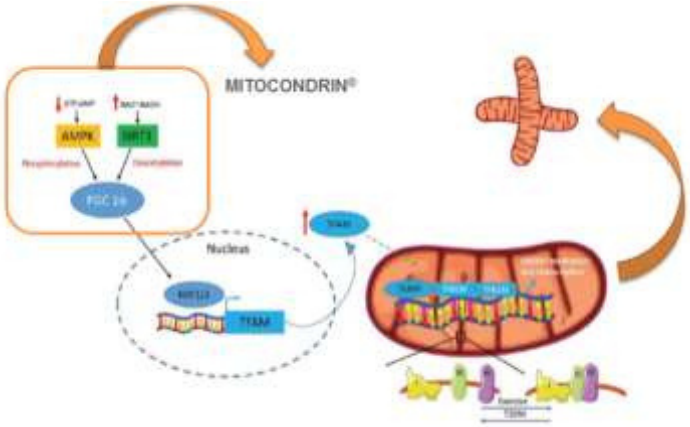

Figura 1. Processo da biogênese mitocondrial e alvo de ação dos ativos de **MITOCONDRIN®**. A regulação do gene PGC1-α conduz a maior expressão dos fatores de transcrição NRF1 e/ou NRF2, resultando na maior expressão do Tfam, responsável por aumentar a replicação e transcrição do DNA mitocondrial (mtDNA),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

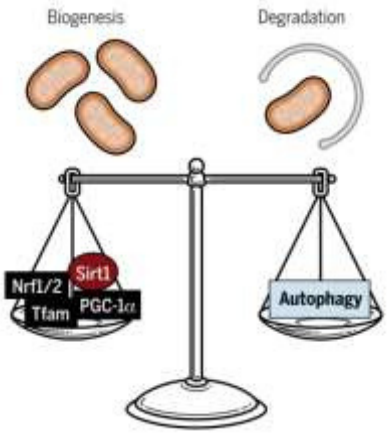

Figura2. Regulação da dinâmica mitocondrial. O conteúdo mitocondrial é regulado pelo equilíbrio entreabiogênese e a degradação. Reguladores transcricionais de código nuclear, como PGC-1a, Nrf1 e Nrf2(Nrf1 / 2) e Tfam, controlam a biogênese mitocondrial, enquanto a autofagia remove as mitocôndrias danificadas ou indesejadas.

ESTUDOS CIENTÍFICOS

Um estudo pré-clínico foi realizado com células musculares L6, no qual os ativos de **MITOCONDRIN®** 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).

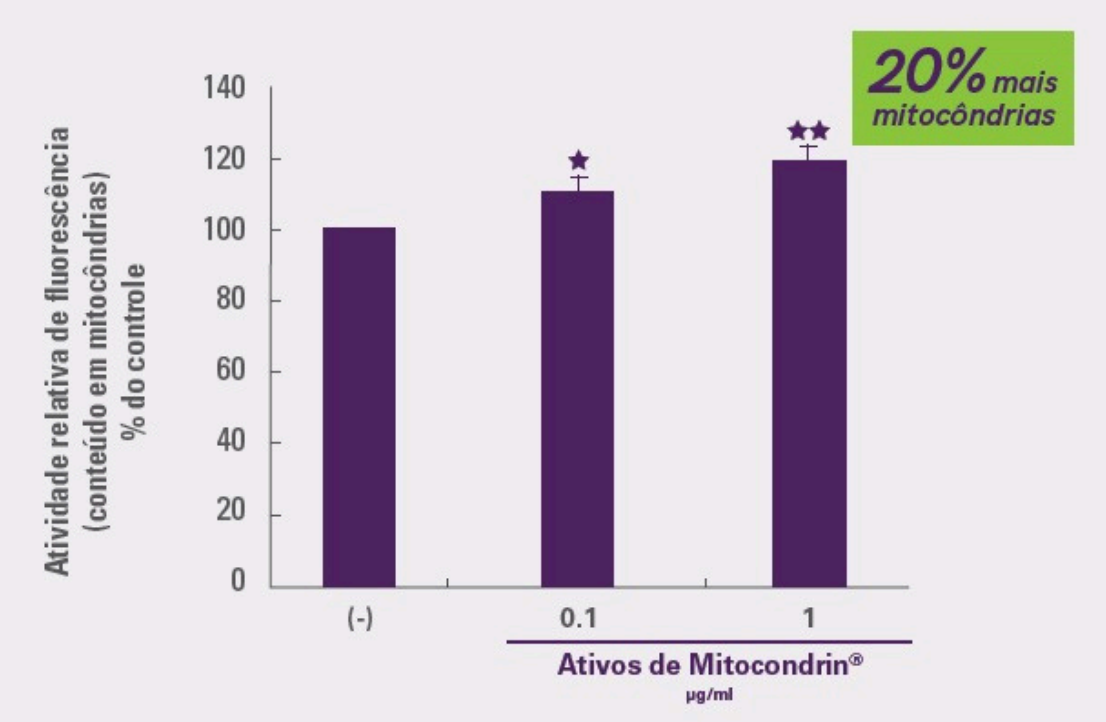

Figura 3: Medida do conteúdo mitocondrial em células tratadas com o controle e com os ativos de **MITOCONDRIN®** em diferentes concentrações. * p<0,05; ** p<0,01 - ANOVA, seguida do Teste de Scheffé (adaptado de KIM et al., 2017).

Tabela 1. Conteúdo de ATPde 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 **MITOCONDRIN**® (redginseng+ashitaba) 25µg/mL	141,40 ± 2,15% [d]	41,4

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

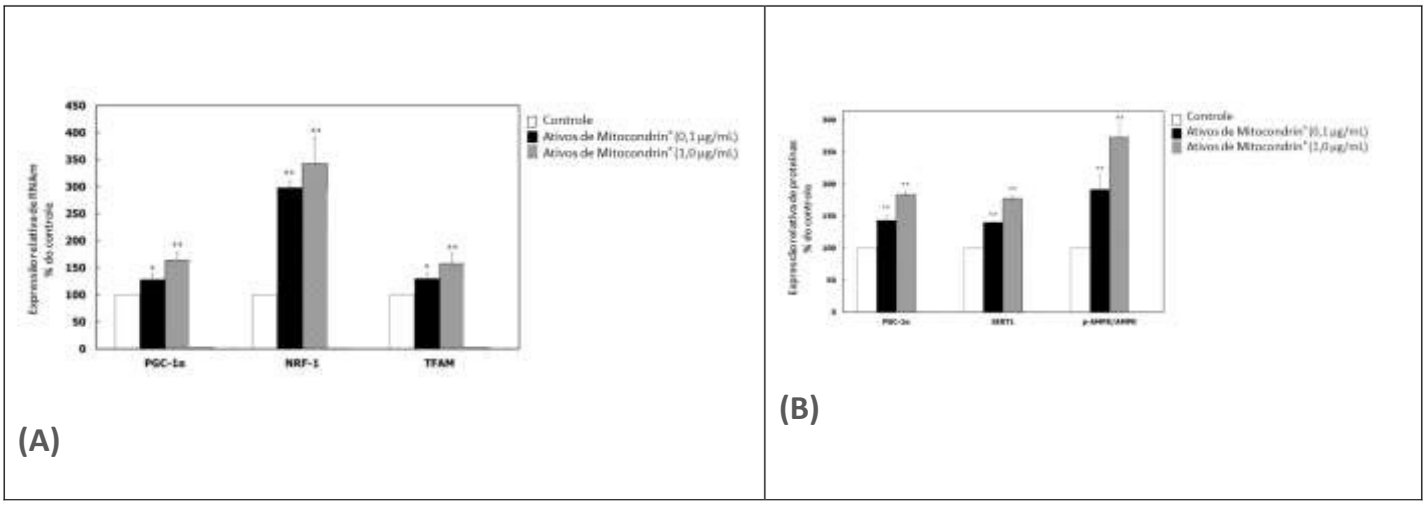

Figura 4. (A) Medida da expressão do RNA mensageiro de PGC-1α, NRF-1 e TFAM. (B) Medida dos níveis das proteínas de p-AMPK, SIRT1, and PGC-1α * p<0,05; ** p<0,01 (ANOVA, seguida do Teste de Scheffé) (adaptado de KIM et al., 2017).

Em estudo pré-clínico, foram avaliados os efeitos dos extratos das espécies vegetais individuais e do extrato com as duas espécies juntas (como em **MITOCONDRIN®)**, frente à resistência ao exercício físico e à ação antioxidante relacionada (atividades de catalase - CAT e glutationa 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 **MITOCONDRIN®**), 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).

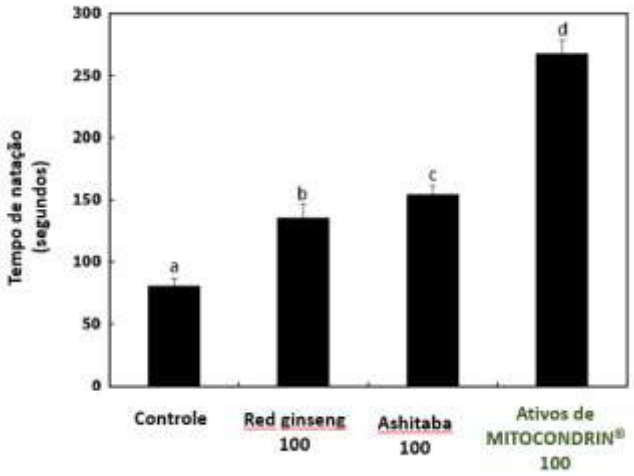

Figura 5. Efeitos dos diferentes tratamentos frente ao teste de natação forçada. Resultados expressos como média ± desvio padrão (n = 8). a-d - valores significativamente diferentes em p<0,05, pelo *Duncan's multiple range test* (adaptado de KIM et al., 2017)

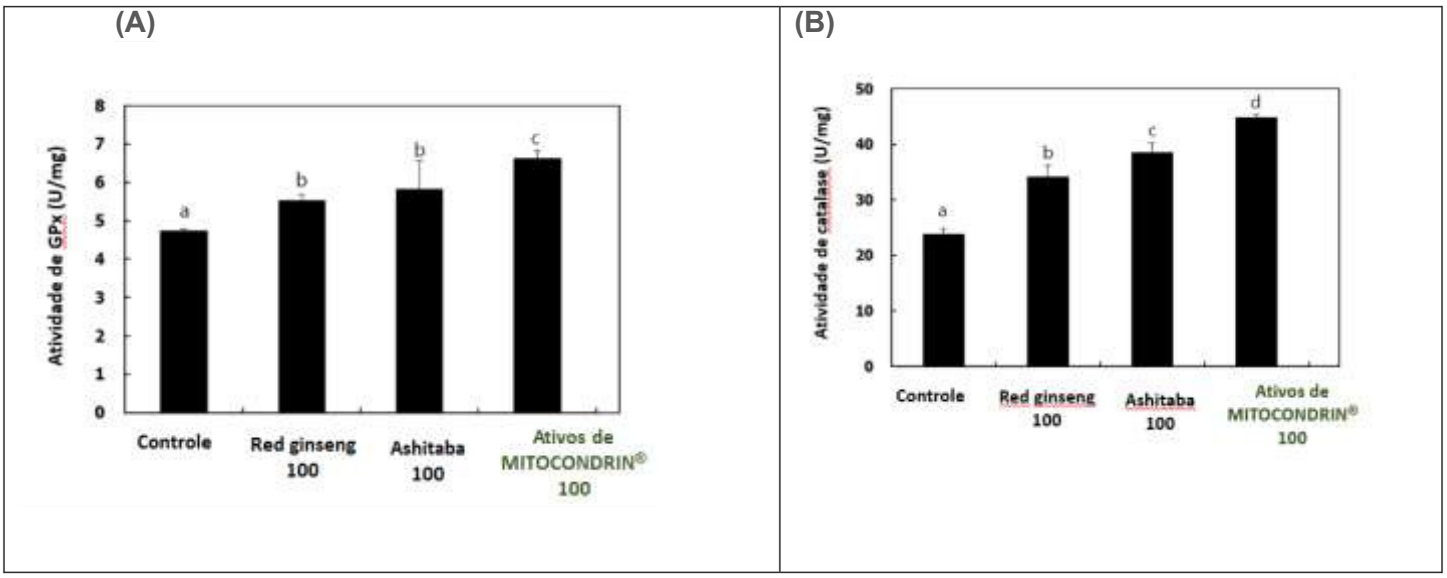

Figura 6. Efeitos dos diferentes tratamentos sobre a atividade antioxidante de GPx (A) e CAT (B), frente ao teste de natação forçada. Resultados expressos como média ± desvio padrão (n = 8). a-d - valores significativamente diferentes em p<0,05, pelo *Duncan's multiple range test* (adaptado de KIM et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

Além da atividade antioxidante ser essencial para indivíduos que realizam atividades físicas, é de conhecimento que a promoção da neutralização dos radicais livres também é crucial em indivíduos que apresentam excesso de peso.

Acredita-se que há três mecanismos pelos quais se medeia a produção excessiva de radicais livres em pacientes com excesso de peso. O primeiro motivo está relacionado com o aumento da necessidade metabólica. O peso elevado gera uma sobrecarga ao miocárdio, o qual necessita de mais oxigênio para realizar as suas funções vitais. O excesso de atividade da respiração mitocondrial, além de produzir energia, também libera espécies reativas de oxigênio, causando danos celulares ao paciente.

Outro motivo para que isso ocorra está relacionado ao excesso de massa corporal. Em excesso, a massa corporal pode causar uma pressão sobre as células, elevando os danos celulares. Esse dano é passível de aumentar a liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral, o qual é responsável pela liberação de ainda mais espécies reativas de oxigênio.

Por fim, temos a dieta rica em lipídeos, os quais são vulneráveis as reações oxidativas, podendo levar ao desenvolvimento da peroxidação lipídica, que ocasiona diversos danos à saúde do paciente. Portanto, **MITOCONDRIN®** é um grandealiado depacientesque apresentam excesso de peso, contribuindo para a minimização da ação dos radicais livres sobre o corpo, reduzindo a inflamação exacerbada, além de contribuir com a prevenção do desenvolvimento de doenças, principalmente aquelas problemáticas que afetam a saúde cardiovascular.

MITOCONDRIN® E O EMAGRECIMENTO

A sociedade moderna é regrada de hábitos de vida que vão contra os denominados saudáveis. O excesso de sedentarismo, a pouca prática de exercícios físicos, ou fatores genéticos acabam influenciando o ganho de peso corporal e o desenvolvimento da síndrome metabólica.

A síndrome metabólica é uma problemática estreitamente relacionada com a presença de gordura na região abdominal, atingindo também as regiões viscerais, podendo ocasionar patologias - resistência insulínica, hipertensão, dislipidemias e problemas cardiovasculares (FILHO et al., 2006).

Diversos fatores permitem a resolução do excesso de peso e a prevenção contra o desenvolvimento dessas patologias. Dentre eles a prática de exercícios físicos regulares e a alimentação saudável estão classificados como essenciais. Contudo, o metabolismo baixo e a expressão de alguns genes acabam influenciando negativamente esse processo.
Para a regulação do peso corporal muitas das vezes a suplementação torna-se algo essencial.

Assim, nos dias atuais as alternativas naturais estão entre as mais procuradas, visto que possuem efeito terapêutico e ocasionam menos efeitos colaterais que os fármacos sintéticos disponíveis no mercado.

MITOCONDRIN® é um produto natural e inovador por atuar sobre o processo de ganho e perda de peso corporal, prevenindo o acúmulo e facilitando a queima de gordura, principalmente aquela localizada na região abdominal. Sua ação ocorre em nível celular, onde atua modulando genes do metabolismo mitocondrial, e que consequentemente facilita a replicação das mitocôndrias. Nos tecidos as mitocôndrias são extremamentes essenciais, já que garantem energia vital para os órgãos que demandam um alto conteúdo energético. Por outro lado, no tecido adiposo um número maior de mitocôndrias é a garantia da redução do excesso de gordura armazenada, facilitando o emagrecimento.

Quando nascemos apresentamos um tecido adiposo rico em mitocôndrias (tecido adiposo marrom). Porém, conforme envelhecemos perdemos esse conteúdo mitocondrial, tranformado-o em tecido adiposo branco, um tecido com maior armazenamento de gordura e menor promoção do gasto calórico (HALPERN et al., 2014).

MITOCONDRIN® atua reestabelecendo o número de mitocôndrias no tecido adiposo branco, promovendo o acastanhamento desses tecidos. O maior número de mitocôndrias nas células de gordura estimula a beta-oxidação, um processo responsável por tranformar a gordura em energia, reduzindo seus estoques.

Em estudo clínico conduzido com a espécie de **MITOCONDRIN®** foi constatado que os polifenóis presentes em sua composição são eficazes para a promoção da perda de peso corporal. O uso da espécie (200mg por dia) durante o período de 8 semanas foi responsável por reduzir em até 10% área de gordura visceral (OTA).

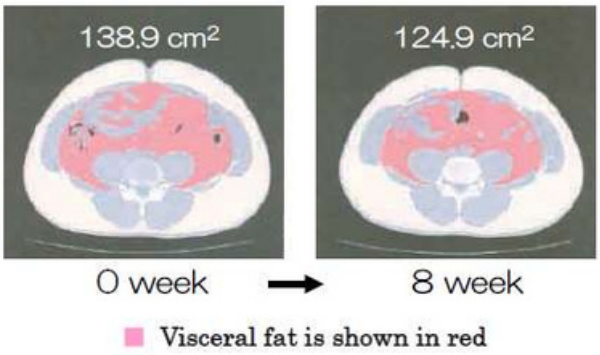

Figura 7. Ação de **MITOCONDRIN®** sobre a área de gordura visceral após 8 semanas de tratamento em imagem de tomografia computadorizada.

Esse efeito emagrecedor derivado da beta-oxidação e do maior gasto calórico se beneficia do efeito anti-adipogênico promovido pelas espécies, o qual é responsável por minimizar o acúmulo de gordura nos adipócitos.

O efeito anti-adipogênico promovido pelas espécies de **MITOCONDRIN®** é conduzido pela fosforilação do AMPK (AMP-activated protein kinase), o qual permite a redução da expressão de genes que desencadeiam a maturação dos pré-adipócitos (pobres em gordura) em adipócitos (ricos em gordura), como o PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor), C/EBPα (CCAAT/enhancer-binding protein α) e o SREBP1 (sterol regulatory element-binding

protein 1) (CAESAR; CECH, 2016). Esse efeito é crucial para evitar o acúmulo de gordura nos adipócitos, prevenindo o ganho de peso.

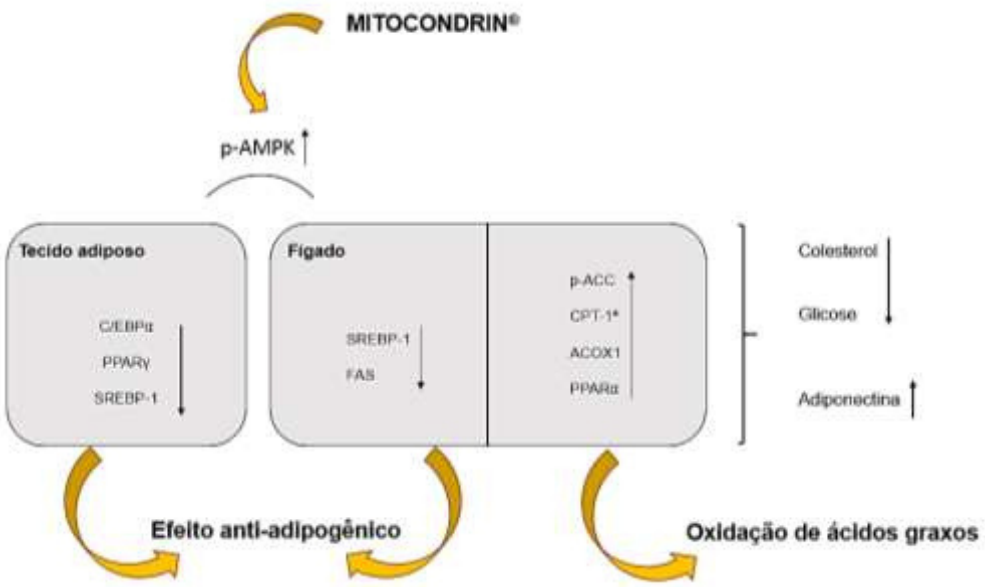

Figura 8. Ação de **MITOCONDRIN®** sobre o tecido adiposo/fígado e a regulação de fatores que influenciam a adipogênese e a oxidação de ácidos graxos.

Além dos efeitos aqui apresentados, as espécies de **MITOCONDRIN®** também atuam sobre a regulação dos níveis glicidícos e lipídicos, influenciando positivamente a prevenção contra o desenvolvimento de doenças crônicas desencadeadas durante a presença da síndrome metabólica (Caesar; Cech, 2016).

Assim, **MITOCONDRIN®** é um booster energético com ação emagrecedora, estimulando o gasto calórico através do aumento do número de mitocôndrias e prevenindo o armazenamento de gordura no tecido adiposo através do efeito anti-adipogênico, efeitos que combinados auxiliam na perda e no controle do peso corporal.

MITOCONDRIN® E A LONGEVIDADE

PGC-1α é um regulador chave da biogênese mitocondrial, fosforilação oxidativa e defesa antioxidante, mantendo a homeostase metabólica. A regulação do PGC-1α 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-1α desencadeia distúrbios metabólicos que podem causar processos inflamatórios, com controle redox alterado e contribuindo para a etiologia e desenvolvimento de síndrome metabólica. Embora ainda haja muito a ser entendido sobre os mecanismos moleculares integrativos envolvidos tanto na regulação quanto no modo de ação, a modulação de PGC-1α pode ser uma meta terapêutica interessante, para trazer benefícios significativos às doenças metabólicas e, consequentemente, para a longevidade. A figura 7 demonstra as consequências da redução de PGC-1, em diferentes órgãos relacionados à síndrome metabólica (RIUZ-PÉREZ et al., 2020).

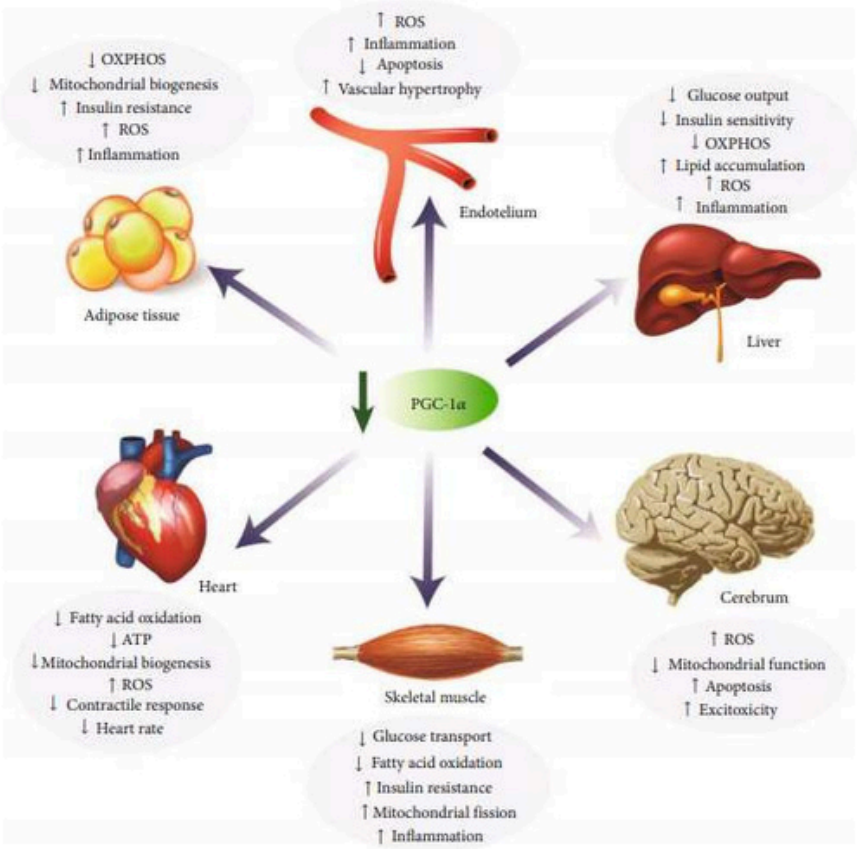

Figura 9. Redução (*down-regulation*) de PGC-1 em diferentes órgãos relacionados à síndrome metabólica (RIUZ-PÉREZ et al., 2020).

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 óptiva 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).

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ingerir uma dose de 200 mg de **MITOCONDRIN®**, uma vez ao dia, após às 20h.

CONTRAINDICAÇÕES

A administração oral de **MITOCONDRIN®,** nas doses recomendadas, tolerabilidade. Não deve ser usado em crianças, gestantes e lactantes.

REFERÊNCIAS

CAESAR L K; CECH N B. A Review of the Medicinal Uses and Pharmacology of Ashitaba. **Planta Med**. 2016; 82: 1236–1245.

FILHO F F R et al. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais que uma simples associação. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50(2): 230-238.

HALPERN, B; MANCINI, MC; HALPERN, A. Brown adipose tissue: what have we learned since its recent identification in human adults. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(9): 889-899.

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.

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

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

OTA M. Anti-metabolic-syndrome effect of “Ashitaba Polyphenol CHALSAP” Human Study. Kobe Pharmaceutical University.