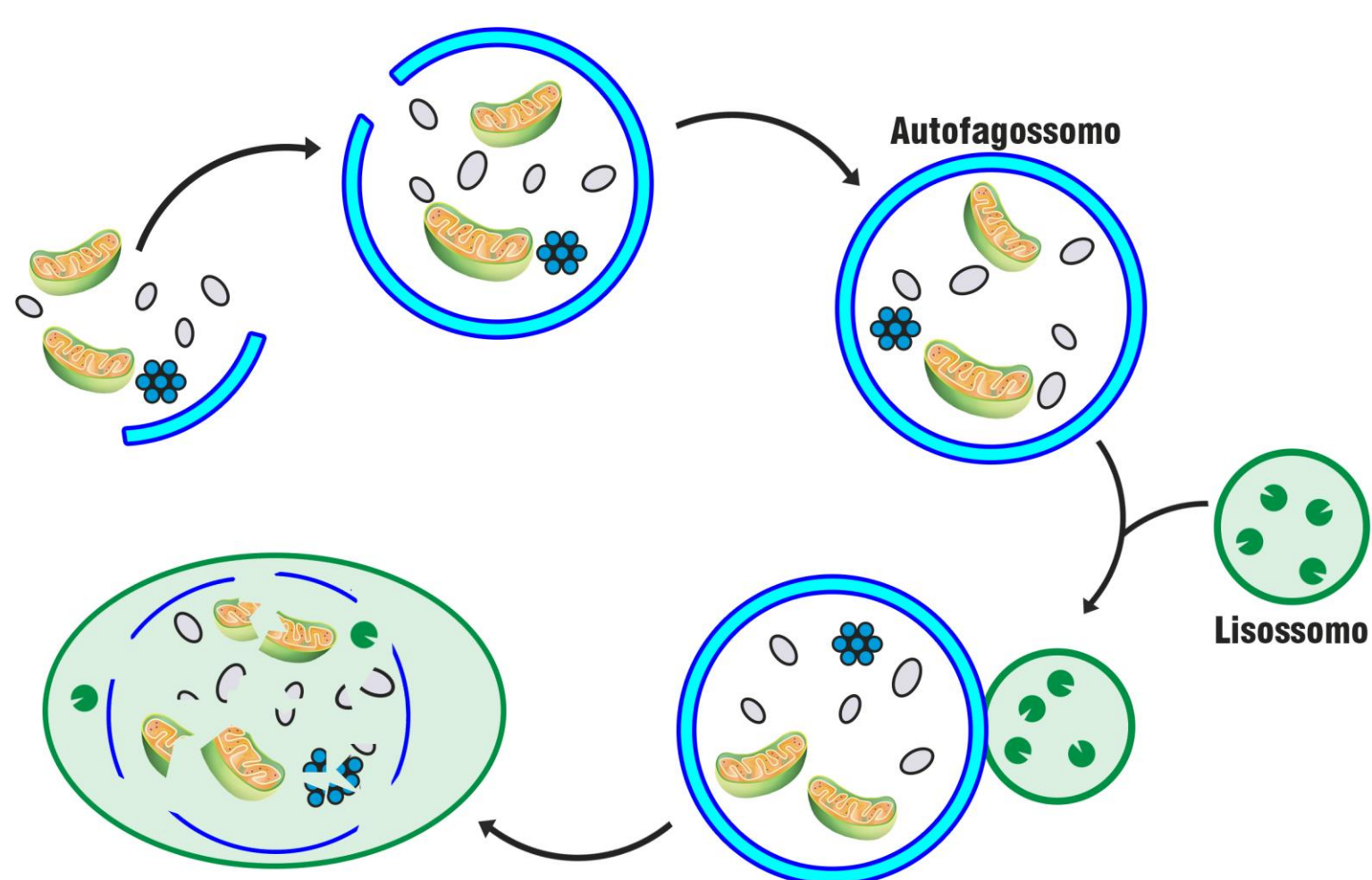


Introdução

Doenças causadas por mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) afetam cerca de uma em cada cinco mil pessoas³, acometem principalmente tecidos que demandam grande aporte energético e comumente são letais⁴. Tecidos somáticos possuem forte tendência em acumular mutações no mtDNA com o envelhecimento, sendo o tecido hepático alvo significativo desses acúmulos⁴. Diante deste contexto, a via autofágica desempenha importante papel na manutenção da qualidade mitocondrial por eliminação de organelas defeituosas no fígado⁵.

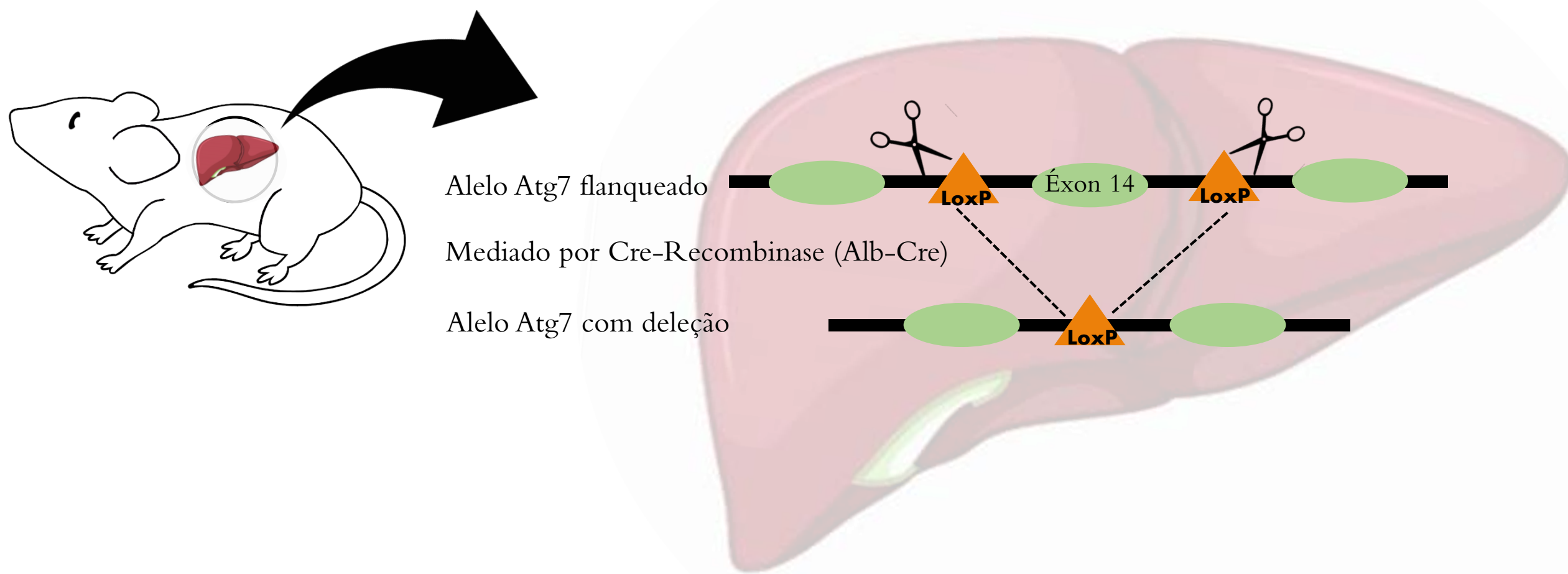


Objetivo

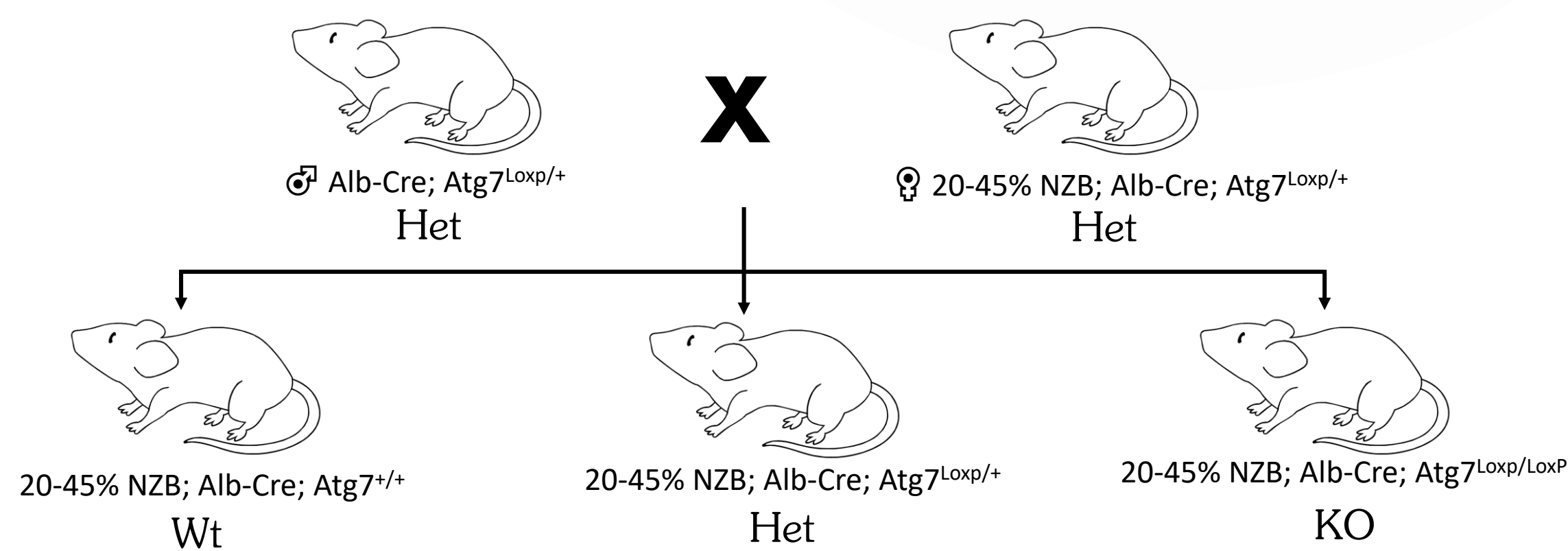
Analisar o impacto do nocaute condicional do *Atg7* sobre o acúmulo hepático de mtDNA NZB em camundongos heteroplásmicos.

Metodologia

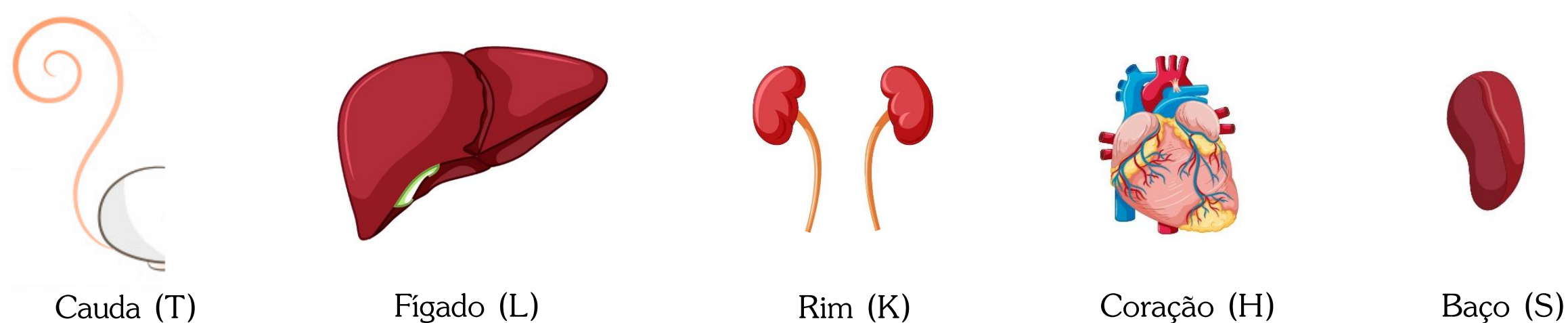
Modelo animal



Cruzamentos para obtenção dos animais nocautes



Coleta de tecidos

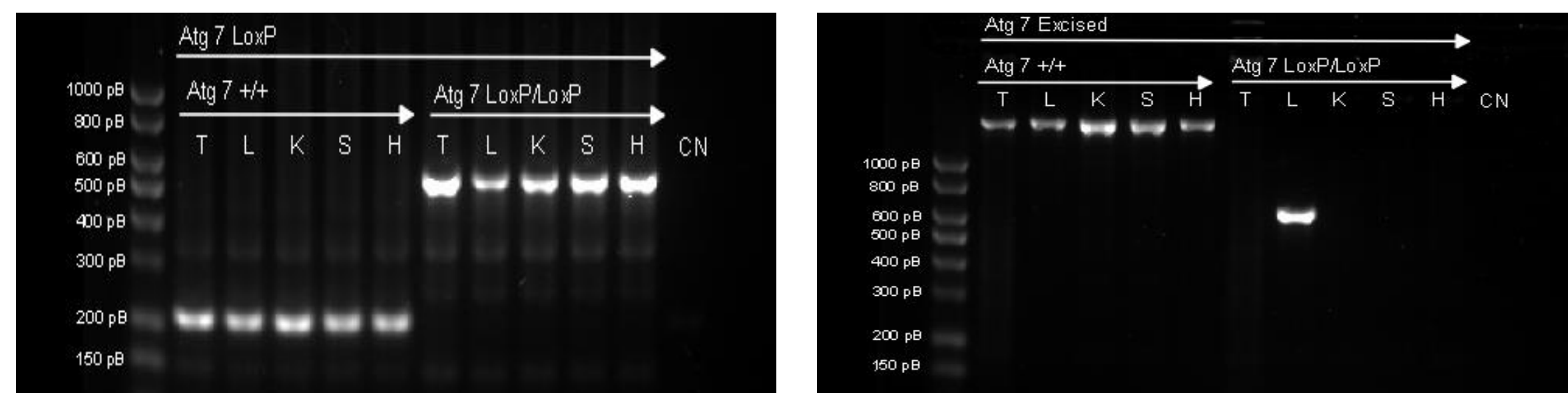


Análises após extração de DNA

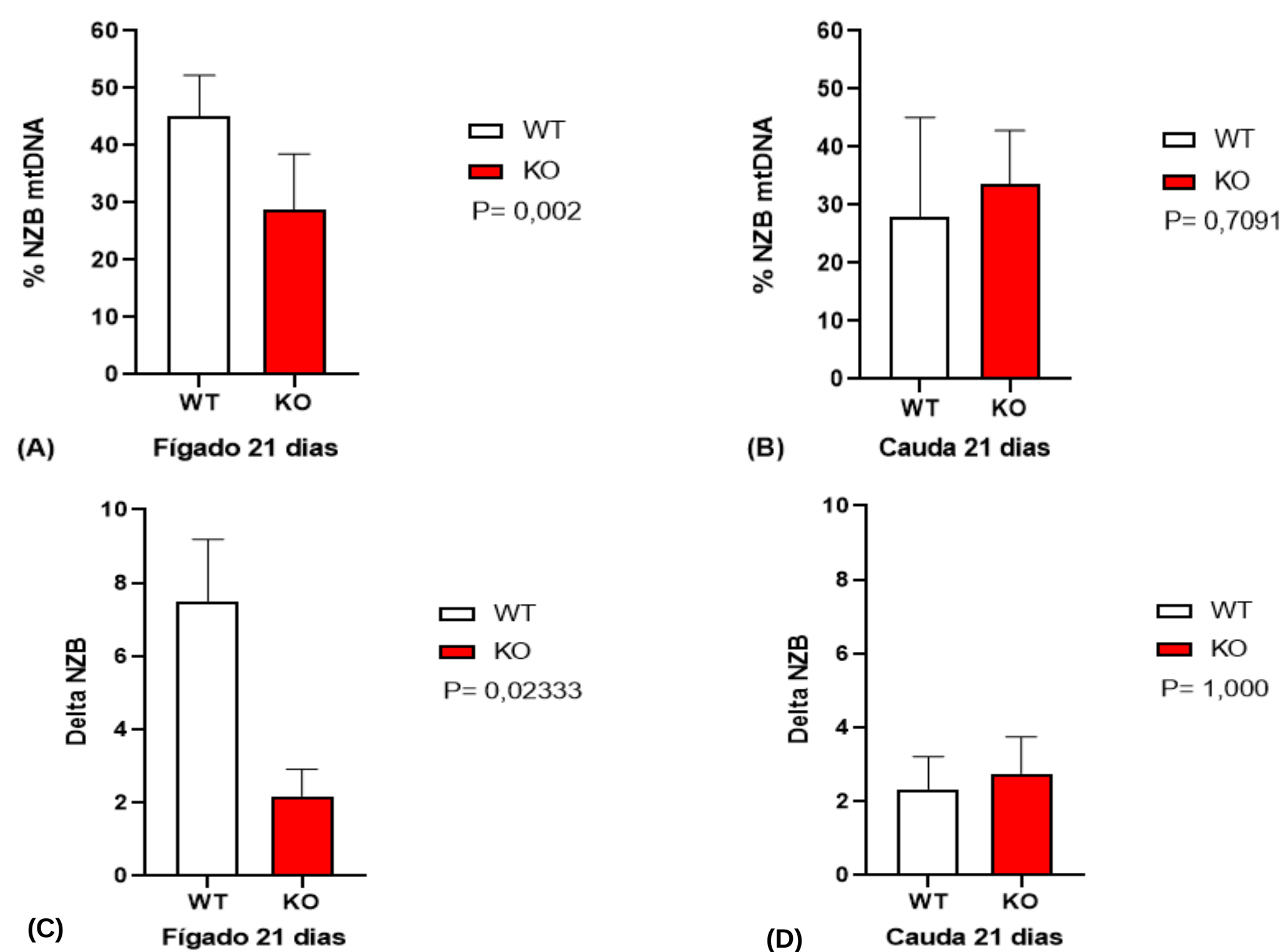
- Confirmação do nocaute tecido específico
- Nível de mtDNA NZB na cauda e no fígado com 21 dias
- Número total de cópias de mtDNA na cauda e no fígado com 21 dias

Resultados e Discussões

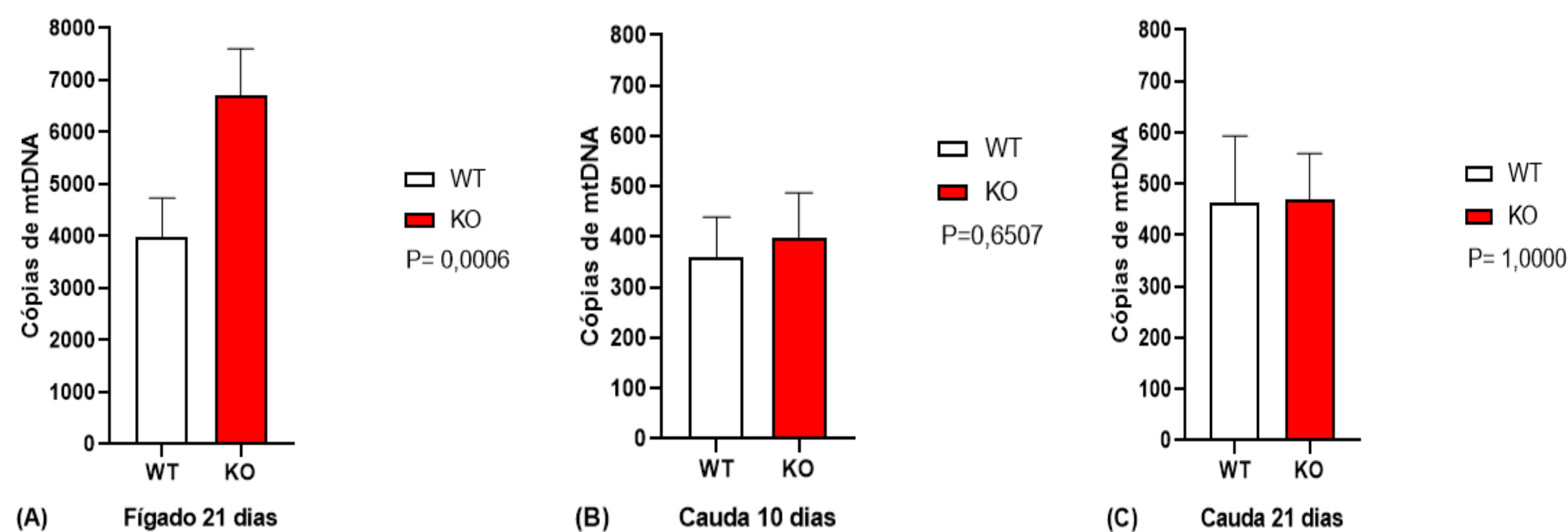
Confirmação do nocaute



Níveis de mtDNA NZB



Número total de cópias de mtDNA



Conclusões

- O *Atg7* é essencial para o acúmulo de mtDNA NZB no fígado
- O nocaute da ATG7 implicou aos 21 dias num aumento de ~1,7 vezes do conteúdo de mtDNA no fígado

Próximas etapas

- Análise da expressão do gene *Atg7* nos tecidos alvos
- Quantificação de mitocôndrias no fígado através da TOMM20
- Confirmação dos achados através da administração de cloroquina, indicando possíveis aplicações farmacológicas

Referências

- LIGHTOWLERS, R. N. et al. Mutations causing mitochondrial disease: What is new and what challenges remain? *Science*, v. 349, n. 6255, p. 499–503, 2015.
- LI, M. et al. Extensive tissue-relates and allele-related mtdNA heteroplasmy suggests positive selection for somatic mutations. *PNAS*, v. 112, n. 8, p. 2491–2496, 2015.
- KOMATSU, M. et al. Impairment of starvation-induced and constitutive autophagy in *Atg7*-deficient mice. *Journal of Cell Biology*, v. 169, n. 3, p. 425–434, 2005.

Agradecimentos