

Perspectives of mitochondrial cardiology

Perspektíva mitochondriálnej kardiológie

Gvozdzjaková A

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky, Bratislava, Slovenská republika

Gvozdzjakova A. **Perspectives of mitochondrial cardiology.** Cardiology Lett. 2022;31(4):229–235

Abstract. Mitochondria are small dynamic subcellular particles that, under physiological conditions, provide the required amount of energy for continuous heart muscle function. Dysfunction of mitochondria of the myocardium belongs among the basic molecular mechanisms of the origin and development of cardiovascular diseases. The application of the latest diagnostic procedures and targeted therapy of mitochondrial diseases is a perspective of mitochondrial cardiology. New, non-invasive, diagnostic markers of mitochondrial bioenergetics include high-resolution respirometric analysis of platelet mitochondria or peripheral blood mononuclear cells (PBMCs). Taking into account the clinical condition of the patient, the determination of blood cell bioenergetics may represent the mitochondrial health of individual organs. Mitochondrial transplantation is one of the most recent targeted therapies for damaged mitochondria, replacing dysfunctional mitochondria with healthy exogenous mitochondria. Mitochondrial transplantation has perspective therapeutic potential for the treatment of many, including cardiovascular, diseases. The efficacy and safety of mitochondrial transplantation requires additional studies. Fig. 2, Ref. 33, online full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: mitochondrial cardiology – diagnosis – therapy – high-resolution respirometric method – platelets – mitochondrial transplantation

Gvozdzjaková A. **Perspektíva mitochondriálnej kardiológie.** Cardiology Lett. 2022;31(4):229–235

Abstrakt. Mitochondrie sú malé dynamické subcelulárne častice, ktoré pri fyziologických podmienkach zabezpečujú požadované množstvo energie pre kontinuálnu činnosť srdcového svalu. Dysfunkcia mitochondrií myokardu patrí k základným molekulovým mechanizmom vzniku a vývoja kardiovaskulárnych chorôb. Aplikácia najnovších diagnostických postupov a cielená terapia mitochondriálnych chorôb je perspektívou mitochondriálnej kardiológie. K novým, neinvazívnym, diagnostickým markerom bioenergetiky mitochondrií patrí vysoko rozlišovacia respirometrická analýza mitochondrií trombocytov, prípadne periférnych mononukleárných krvných buniek (PBMCs). Pri zohľadnení klinického stavu pacienta určenie bioenergetiky krvných buniek môže reprezentovať zdravie mitochondrií jednotlivých orgánov. K najnovším cieleným terapeutickým postupom poškodených mitochondrií patrí mitochondriálna transplantácia, pri ktorej sa nahrádzajú dysfunkčné mitochondrie zdravými exogénnymi mitochondriami. Mitochondriálna transplantácia má perspektívny terapeutický potenciál liečenia

mnohých, vrátane kardiovaskulárnych chorôb. Efektivita a bezpečnosť mitochondriálnej transplantácie vyžadujú doplňujúce štúdie. Obr. 2, Lit. 33, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: mitochondriálna kardiológia – diagnóza – terapia – vysokorozlišovacia respirometrická metóda – trombocyty – mitochondriálna transplantácia

V predchádzajúcej prehľadovej práci z roka 2017 v časopise Cardiology Letters (1) sme sa zamerali na nezastupiteľný význam mitochondrií pre srdcový sval. Charakterizovali sme základné funkcie mitochondrií a význam koenzýmu Q_{10} vzhľadom na prevenciu a cieľenú terapiu poškodených mitochondrií srdcového svalu.

Za uplynulých päť rokov mitochondriálna kardiológia prináša nové poznatky pre perspektívnu diagnózu a cieľenú terapiu poškodených mitochondrií srdcového svalu, ktoré sú obsahom tohto prehľadu.

Mitochondrie sú malé subcelulárne dynamické organely, ktoré sa vyskytujú takmer vo všetkých eukaryotických bunkách, sú centrom mnohých metabolických funkcií. K hlavným funkciám mitochondrií patrí tvorba

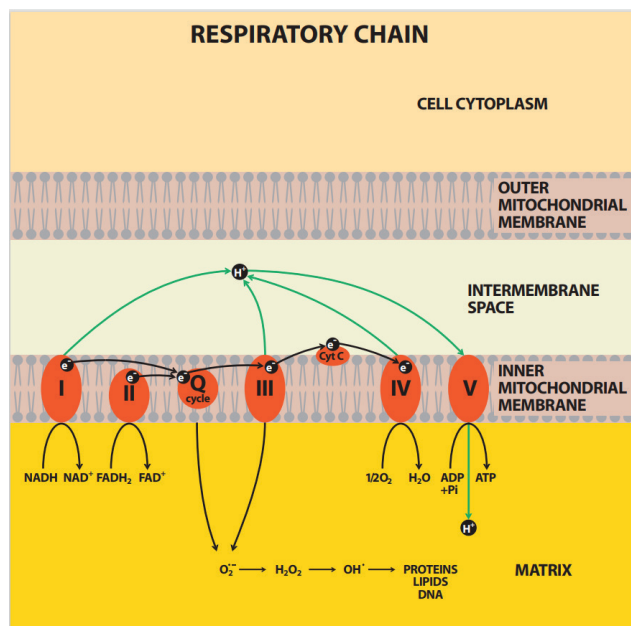
energie (ATP – adenosín trifosfát) pre jednotlivé orgány, sú miestom tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS), obsahujú vlastnú kruhovú mitochondriálnu deoxyribonukleovú kyselinu (mtDNA). Mitochondrie srdcového svalu zabezpečujú požadované množstvo energie pre kontinuálnu činnosť myokardu. Z celkového objemu kardiomyocytu mitochondrie tvoria približne 30 %. V ostatných rokoch bola dokázaná prítomnosť aj extracelulárnych, cirkulujúcich mitochondrií, ktoré regulujú komunikáciu medzi bunkami a sú aktivátormi imunitnej odpovede organizmu (2). Predpokladá sa, že napríklad v prípade COVID-19, extracelulárne mitochondrie v krvnom obehú môžu pochádzať z trombocytov, ktoré vírus SARS-CoV-2 unáša a manipuluje funkcie mitochondrií hostiteľskej bunky (3).

Mitochondriálna kardiológia je súčasťou Mitochondriálnej medicíny, ktorá je zameraná na fyziológiu mitochondrií, mitochondriálne choroby, ich diagnózu a cieľenú terapiu.

V prípade poškodenia dynamickej rovnováhy medzi antioxidačnou ochranou organizmu a nekontrolovanou tvorbou ROS vzniká oxidačný stres, môže dôjsť k poškodeniu bielkovín, lipidov, funkcií komplexov respiračného reťazca mitochondrií a oxidačnej fosforylácie (OXPHOS) (4). Respiračný reťazec mitochondrií a tvorbu ROS znázorňuje **obrázok 1**.

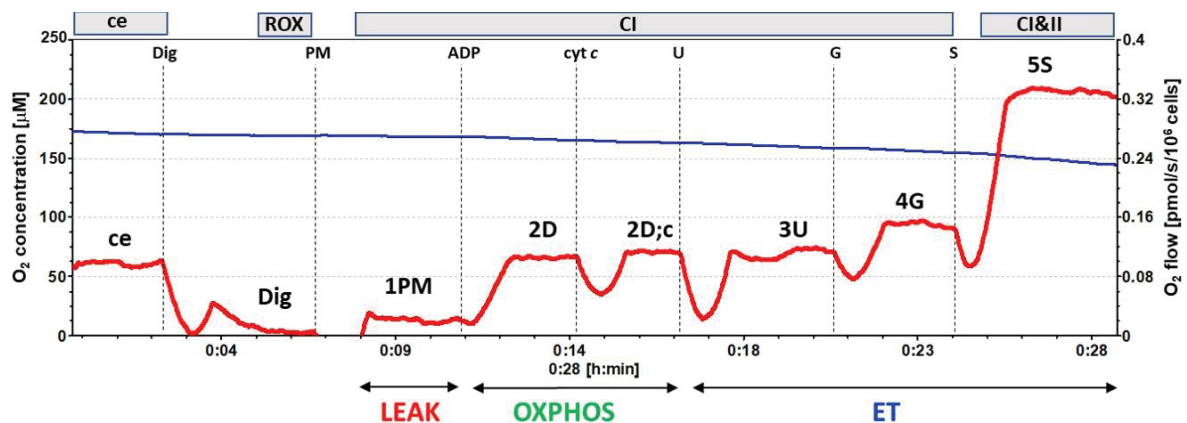
Na jednej strane – mitochondrie sú elektrárnou života buniek a imunity, hlavnými regulátormi signalizácie ROS a oxidačno-redukčnej rovnováhy, na druhej strane – sú tiež iniciátorom bunkovej smrti, apoptózy. Mitochondrie majú kľúčový význam pri syntéze nukleotidov, regulácii množstva železa, vápnika a pri modifikácii fosfolipidov membrány a vrodenej imunity. Dysfunkcia mitochondrií môže byť spojená s mnohými metabolickými procesmi vo vzťahu k starnutiu, obezite, dyslipidémii, oxidačnému stresu a zápalu. Nefunkčné, poškodené mitochondrie srdcového svalu majú kľúčovú úlohu v patogenéze kardiovaskulárnych chorôb, ako je zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, ateroskleróza a hypertenzia. Oxidačná kapacita respiračného reťazca mitochondrií závisí od závažnosti kardiovaskulárneho ochorenia a od zvýšenej tvorby ROS (5).

Včasná diagnóza poškodených mitochondrií srdcového svalu a ich **cieľená terapia** patria k regenerácii mito-



Obrázok 1 Respiračný reťazec mitochondrií a tvorba ROS (4)

Respiratory chain complexes – I, II, III, IV V – komplexy respiračného reťazca mitochondrií; Q-cycle – cyklus koenzýmu Q; cyt c – cytochróm c; e^- – elektrón; H^+ – protón; NADH – redukovaný nikotín adenín dinukleotid; NAD^+ – nikotín adenín dinukleotid; $FADH_2$ – redukovaný flavín adenín dinukleotid; FAD^+ – flavín adenín dinukleotid; O_2 – kyslík; H_2O – voda; ADP – adenosín difosfát; Pi – anorganický fosfor; ATP – adenosín trifosfát; $O_2^{\cdot -}$ – superoxidový radikál; H_2O_2 – peroxid vodíka; OH – hydroxylový radikál



Obrázok 2 Ilustračná krivka merania respirácie a OXPHOS mitochondrií v trombocytoch (9)

Modrá čiara predstavuje koncentráciu kyslíka (μM) a červená spotrebu kyslíka; ce – spotreba kyslíka intaktnými trombocyty; Pridaním digitonínu dochádza k permeabilizácii trombocytov a bazálna spotreba kyslíka (LEAK) sa meria v mitochondriách, v prítomnosti pridaných substrátov komplexu I respiračného reťazca (CI substráty: pyruvát + malát, 1PM). ROX – predstavuje zvyškovú spotrebu kyslíka po permeabilizácii trombocytov digitonínom. Pridaním ADP (2D) sa meria respirácia mitochondrií spojená s tvorbou ATP, čo predstavuje maximálnu kapacitu OXPHOS s danými substrátmi. Pre test integrity vonkajšej membrány mitochondrií sa používa cytochróm c (cyt c). Použitím odpojovača OXPHOS (FCCP) sa meria maximálna oxidačná kapacita mitochondrií so substrátmi CI (ET CI). Odpojená respirácia so substrátmi CI a CII (a pridaním substrátu sukcinát – 5S) sa meria kapacita konvergentného toku elektrónov z CI a CII na koenzým Q (ET CI&CII) (9).

chondrií myokardu. Na určenie diagnózy bioenergetiky poškodených mitochondrií sa používa bioptická vzorka kostrového, prípadne srdcového svalu – invazívna metóda (6). V súčasnom období sú vypracované nové neinvazívne metódy diagnózy mitochondriálnych porúch, ku ktorým patrí vysoko rozlišovacia respirometrická analýza (HRR) mitochondrií krvných buniek (7, 8), **obrázok 2**.

Pomocou O2k-Respirometra (Oroboros Instruments, Rakúsko) polarografickou metódou možno zmerať respiráciu mitochondrií a tvorbu ATP v mitochondriách trombocytov, prípadne v periférnych mononukleárnych krvných bunkách (PBMCs).

Uvedený metodický neinvazívny prístup stanovenia bioenergetiky mitochondrií trombocytov sa používa u pacientov s mnohými chorobami za účelom vypracovania diagnostického markera poškodenia respirácie a tvorby energie v mitochondriách. Metódou HRR možno zaregistrovať aj malé zmeny respirácie mitochondrií a tvorby ATP v mitochondriách trombocytov u pacientov s nefropatiami (10, 11), u pacientov s reumatoidnou artritídou (12), u onkologických pacientov (13), u pacientov s post-COVID-19 syndrómom (9, 14), ako aj u pacientov po prekonaní akútneho COVID-19 (15). U pacientov s post-COVID-19 syndrómom pretrvávajú viaceré klinické príznaky niekoľko týždňov až mesiacov po prekonaní COVID-19, vrátane kardiovaskulárnych. K hlavným príznakom ochorenia patrí celková únava,

slabosť, vyčerpanosť, búšenie srdca, zadýchavanie sa, bolesti hlavy, svalov, kĺbov, dusivý kašeľ, strata chuti a čuchu, poruchy spánku, depresie. U 36 pacientov s post-COVID-19 syndrómom (15 žien a 21 mužov), s priemerným vekom 58,7 rokov, BMI 36,67, tlakom 134/83 a pulzom 78, sme zistili dysfunkciu mitochondrií trombocytov a redukcii hladín koenzýmu Q_{10} (CoQ_{10}) v trombocytoch, v krvi a plazme (9, 14).

V kardiológii bola aplikovaná HRR metóda iba v homogenátoch myokardu u pacientov (16) a v homogenátoch myokardu experimentálnych zvierat (17). Aplikácia HRR metódy v krvných bunkách u pacientov s ochorením srdca je predmetom ďalších štúdií.

Perspektívna cieleňá terapia poškodených mitochondrií u pacientov s post-COVID-19 syndrómom a klinickými príznakmi ochorenia srdca

Okrem používanej cielenej terapie poškodených mitochondrií s CoQ_{10} , karnitínom a ďalšími vitamínmi s antioxidačnými vlastnosťami (vitamín C, vitamín E), sa vyvíjajú nové terapeutické postupy na regeneráciu dysfunkčných mitochondrií, ku ktorým patrí **kúpeľná rehabilitácia a mitochondriálna transplantácia**.

Kúpeľnú rehabilitáciu a cieleňú podpornú terapiu s ubichinolom (redukovaný koenzým Q_{10} , 2 x 100 mg denne) absolvovali pacienti s post-COVID-19 syndrómom počas 16 – 18 dní vo Vysokých Tatrách (Sanatórium Dr. Guhra, Tatranská Polianka, máj – jún 2021). Ubichinol poskytl KANEKA, Pharma Europe. Po ukončení kúpeľnej rehabilitácie sa zlepšili viaceré z klinických príznakov u pacientov s post-COVID-19 syndrómom, ako je búšenie srdca, suchý kašeľ, ťažkosti dýchania, celková únava, bolesť hlavy, hrudníka, chrbta, svalov a kĺbov. U 20 pacientov s post-COVID-19 syndrómom vplyvom kúpeľnej rehabilitácie a suplementácie s CoQ_{10} sa štatisticky významne zlepšila bioenergetika dysfunkčných mitochondrií trombocytov, zvýšila sa bazálna respirácia mitochondrií trombocytov o 48 % ($p = 0,003$), tvorba ATP (adenozín trifosfát) spojená so substrátmi komplexu I o 25 % ($p = 0,043$), zlepšila sa maximálna oxidačná kapacita mitochondrií so substrátmi komplexu I (pyruvát, malát, glutamát) o 24 % ($p = 0,029$) v porovnaní so zníženými hodnotami respirácie mitochondrií trombocytov pred nástupom pacientov na kúpeľnú rehabilitáciu. Súčasne sa štatisticky významne zvýšili koncentrácie CoQ_{10} v trombocytoch o 60 % ($p < 0,0001$), krvi o 185 % ($p = 0,000\ 003$), v plazme o 232 % ($p < 0,0001$) v porovnaní so vstupnými hodnotami. Bioenergetické funkcie mitochondrií trombocytov a stanovenie hladín CoQ_{10} môžeme považovať za biomarkery mitochondriálneho zdravia u pacientov s post-COVID-19 syndrómom (9, 14).

Mitochondriálna transplantácia – perspektívna cieleňá terapeutická stratégia v klinickej kardiológii

Mitochondrie sú semiautonómne dynamické organelly, ktoré môžu meniť svoj tvar a veľkosť: **biogenézou**, pri ktorej sa zvyšuje počet mitochondrií delením; **štiepením (fission)**, kedy sa tvorí veľký počet malých cirkulujúcich mitochondrií; **fúziou (fussion)**, pri ktorej sa tvorí malý počet veľkých a predĺžených mitochondrií a **mitofágiou**, ktorou sa odstraňujú poškodené mitochondrie (18).

V ostatných rokoch je predmetom záujmu mnohých výskumných pracovníkov **prenos mitochondrií** z jednej bunky do druhej, ako aj **transplantácia mitochondrií**.

Prenos mitochondrií predstavuje spontánny proces, pri ktorom sa mitochondrie voľne pohybujú, prechádzajú z jednej bunky do druhej. Pri fyziologických podmienkach iba 10 – 20 % mitochondrií sa pohybuje

v nervových bunkách, ostatné sú stacionárne (19). Avšak, pri patologických podmienkach, spúšťacie signály medzi bunkového prenosu mitochondrií sa aktivujú oxidačným stresom, uvoľnením cytochrómu c z mitochondrií, zápalom, hypoxiou a štrukturálnym poškodením bunky. Uvedené signály spúšťajú pohyb a prenos mitochondrií, ktoré môžu pomôcť obnove funkcií poškodených buniek (20).

Prenos mitochondrií má veľký potenciál pri regulácii patologických procesov a pri terapii poškodených mitochondrií. Viaceré výskumné tímy vyvinuli metódy umelého prenosu mitochondrií – **mitochondriálnu transplantáciu**. Mitochondriálna transplantácia je terapeutická intervencia, pri ktorej sa poškodené mitochondrie nahrádzajú zdravými exogénnymi mitochondriami, zdravé mitochondrie sú transplantované do poškodených buniek (21, 22, 23, 24, 25). Transplantácia intaktných, zdravých mitochondrií zlepšuje funkciu mitochondrií v bunkách príjemcu.

Prenos mitochondrií medzi bunkami a medzi bunkovú komunikáciu zahŕňa niekoľko mechanizmov. Väčšina štúdií poukazuje na prenos a transplantáciu mitochondrií prostredníctvom nanotunelov (TNTs – tunneling nanotubes), extracelulárnych vezikúl (EVs – extracellular vesicles) a spojovacích kanálov (GJCs – gap junction channels). TNTs tvorí bunková membrána, F-aktín a myozín. TNTs spájajú membrány buniek, transportujú proteíny, RNA, mitochondrie a endoplazmatické retikulum. TNTs môžu byť jedno- alebo dvojsmerové. Jednosmerný TNTs sa pozoroval prevažne pri prenose mitochondrií zo zdravých do poškodených buniek (26, 27, 28), obojsmerný prenos mitochondrií sa zistil medzi rôznymi dvoma bunkami. Druhým mechanizmom prenosu mitochondrií sú dvojvrstvové EVs, ktoré môžu prenášať rôzne lipidy, proteíny, RNA a mitochondrie. EVs sa podieľajú na komunikácii a migrácii buniek, angiogenéze a raste nádorových buniek. Tretím mechanizmom prenosu mitochondrií sú spojovacie kanály GJCs, pomocou ktorých sa priamo vymieňajú mitochondrie medzi dvoma susednými bunkami. Prenos zdravých mitochondrií k poškodeným bunkám zlepšuje biogenézu mitochondrií, zvyšuje antioxidačnú kapacitu a znižuje apoptózu buniek. Prenos mitochondrií poskytuje ďalšie možnosti terapie (29, 30, 31).

K najnovším, perspektívnym smerom cieleňej terapie poškodených mitochondrií patrí **mitochondriálna transplantácia**, ktorá otvára nové horizonty na určenie diagnózy a cieleňú terapiu dysfunkcie mitochondrií mnohých orgánov. Výsledky predklinických štúdií mitochondriálnej transplantácie umožnili ich prvé aplikácie v humánnej medicíne.

Predklinické štúdie mitochondriálnej transplantácie. Predklinické štúdie mitochondriálnej transplantácie sa zameriavali na rôzne orgány, vrátane myokardu. Zdravé vyizolované mitochondrie boli transplantované injekčne priamo do postihnutej ischemickej miesta, prípadne intrakoronárne alebo intravenózne.

McCully so svojim tímom (27) injikoval autológne zdravé mitochondrie svalu pectoralis major muscle do ôsmich ischemických oblastí myokardu morského prasťa. Výsledkom bolo zmenšovanie ložiska infarktu myokardu. Po dvoch hodinách a po štyroch týždňoch transplantácie mitochondrií neboli zaznamenané žiadne fibrilácie (26). V experimentálnom modeli ischemie srdcového svalu králikov boli injikované funkčné mitochondrie kostrového svalu do ischemickej oblasti myokardu. Výsledkom bolo zmenšovanie veľkosti nekrotického ložiska kardiomyocytov a zlepšenie funkcie srdca. Arytmie neboli zaznamenané. Po 28 dňoch transplantácie mitochondrií sa znížila apoptóza buniek srdcového svalu (32).

Transplantácia zdravých mitochondrií obnovuje bunkovú činnosť, zlepšuje biogénu mitochondrií, zvyšuje antioxidačnú kapacitu a znižuje apoptózu buniek, zvyšuje obsah ATP v bunkách cez zvýšenú respiráciu a OXPHOS mitochondrií, pričom dochádza k redukcii glykolýzy, ale aj k náhrade poškodenej mitochondriálnej DNA (25).

Na zvýšenie odpovede organizmu pri prenose mitochondrií z jednej bunky do druhej sú najvhodnejšie ľudské mezenchymálne kmeňové bunky kostnej drene. V experimentálnom modeli poškodenia miechy potkanov boli injikované mitochondrie do poškodenej miechy. Prijatie transplantovaných mitochondrií bunkami sa pozorovalo v tkanivách potkanov, v neurónoch miechy už 24 a 48 hodín po ich transplantácii (22, 23). V experimentálnom modeli Parkinsonovej choroby potkanov boli intravenózne transplantované mitochondrie, ktoré zabránili progresu Parkinsonovej choroby, funkcie mitochondrií sa regenerovali, redukoval sa oxidačný stres, apoptóza a nekróza buniek (33). Do ischemickej vrstvy mozgu potkanov boli injikované mitochondrie z obličiek mladých škrečkov a infúziou aplikované do femorálnej artérie, avšak priame vstrekovanie izolovaných mitochondrií do ischemickej časti mozgu bolo účinnejšie cez artériu (23). Exogénne mitochondrie, pridané do kultúr rakovinových buniek, môžu byť vychytávané rakovinovými bunkami, môžu zvýšiť aeróbnú glykolýzu, inhibovať rast buniek a zvýšiť senzitivitu k liekom (25). Transplantované mitochondrie v kombinácii s imunoterapiou dvojnásobne zvýšili účinok imunoterapie proti rakovinovým bunkám (27). Po intrakoronárnej injekcii mitochondrií cez angiografický katéter sa zvýšil cievny prietok krvi % u ošipáných o 450 % (30).

Klinické štúdie mitochondriálnej transplantácie.

Pozoruhodné výsledky mitochondriálnej transplantácie sú zaznamenané aj v klinickej kardiológii. Prvá úspešná transplantácia exogénnych mitochondrií v humánnej medicíne bola publikovaná v roku 2017. Do štúdie bolo zahrnutých päť detí v kritických stavoch, ktorých nebolo možné odstaviť z kyslíkového prístroja: dvaja pacienti (vo veku 4 dni a 25 dní) s diagnózou dextro-transpozícia veľkých artérií, šesťdňové dieťa s hypoplastickým syndrómom ľavého srdca, šesťmesačné dieťa s obštrukciou odtoku ľavej komory a dvojročný pacient s tricuspid atresia 1B. Všetkým deťom transplantovali vlastné mitochondrie opakovanými 10 injekciami mitochondrií, získané zo svalu (a 100 mikrolitrov) priamo do postihnutej oblasti myokardu ischemiou. U všetkých pacientov sa významne zlepšila systolická funkcia srdca v priebehu 4 – 6 dní po transplantácii vlastných mitochondrií – autotransplantácia – zlepšila funkciu srdca u detí v kritických stavoch (31). Nová stratégia „mitochondriálnej autotransplantácie“ pomáha pacientom s ischemiou/reperfúziou srdca.

Prvý prípad mitochondriálnej transplantácie u 84-ročného pacienta s hypertenziou a s ochorením COVID-19 bol publikovaný v roku 2021. Začiatkové príznaky ochorenia COVID-19 u pacienta boli sprevádzané mierne zvýšenou teplotou a nádchou. Po 14 dňoch bol zistený zápal pľúc, počas ďalších týždňov sa zvyšovali požiadavky pacienta na kyslík. Terapia nebola úspešná. Pacientovi podali intravenózne 5 ml roztoku mitochondrií, izolovaných z 50 miliónov primárnych ľudských fibroblastov. Počas niekoľkých ďalších dní pacient dýchal spontánne, bez kyslíkovej terapie. Neskôr sa stav pacienta skomplikoval s pneumotoraxom, ktorý vyžadoval niekoľko hrudných katétrov a pacient zomrel na komplikácie COVID-19 (32).

Mitochondriálna transplantácia ponúka efektívnu terapeutickú stratégiu aj v liečbe kardiovaskulárnych chorôb. Hoci mnohé predklinické experimenty priniesli pokrok v mitochondriálnej transplantácii pri kardiovaskulárnych chorobách, treba riešiť etické hľadisko mitochondriálnej transplantácie v humánnej medicíne. Efektivita a bezpečnosť transplantácie mitochondrií v kardiovaskulárnych chorobách si vyžadujú doplňujúce klinické štúdie (21, 23, 27).

Úspešná transplantácia mitochondrií sa hodnotí zvýšenou respiráciou mitochondrií a tvorbou ATP, znížením hladín laktátu, zvýšeným počtom mitochondrií, zvýšeným vychytávaním Ca^{2+} mitochondriami a znížením oxidačného stresu (33). Internalizácia transplantovaných autogénnych mitochondrií je perspektívou cielenej liečby mitochondriálnych chorôb najmä pacientov, u ktorých nie je úspešná konvenčná terapia (19). Transplantácia mito-

chondrií ako terapia nie je úplne objasnená. K pochopeniu molekulových a bunkových mechanizmov transplantácie mitochondrií sú potrebné ďalšie klinické štúdie.

Záver

K novým neinvazívnym diagnostickým metódam bioenergetiky mitochondrií krvných zložiek patrí vysokorozlišovacia respirometrická analýza. Perspektívna metóda cielenej terapie poškodených funkcií mitochondrií, buniek a orgánov je mitochondriálna transplantácia. Predpokladá sa, že techniky transplantácie exogénnych mitochondrií sa budú využívať pri liečení rôznych chorôb pacientov, pri ktorých nie je účinná konvenčná terapia, s nádejou predĺžiť vek a kvalitu života pacientov. Na objasnenie mechanizmov účinku mitochondriálnej transplantácie, etického hľadiska v humánnej medicíne, efektivity a bezpečnosti pri kardiovaskulárnych chorobách sú potrebné doplnujúce štúdie.

Poznámka: Vo Farmakobiochemickom laboratóriu pri III. internej klinike LF UK v Bratislave sa venujeme bioenergetike mitochondrií od roku 1970. Získané poznatky základného výskumu aplikujeme v klinickej medicíne. Na Lekárskej fakulte UK v Bratislave do pedagogického procesu je zaradený povinne voliteľný predmet: Mitochondriálna medicína. Poslucháči LF UK majú k dispozícii monografiu:

1. Gvozdzjaková Anna. Mitochondrial Medicine (Mitochondrial Metabolism, Diseases, Diagnosis and Therapy). Gvozdzjaková A, ed. Netherlands: Springer; 2008:409.
2. Gvozdzjaková Anna a kolektív. Mitochondriálna medicína a koenzým Q_{10} . Bratislava: HERBA; 2017:240.
3. Gvozdzjaková A, Cornélissen G, Singh RB (eds). Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q_{10} . USA: NOVA Science; 2018:418.
4. Gvozdzjaková A, Kucharská J, Sumbalová Z. Koenzým Q_{10} v zdraví a v chorobách. Gvozdzjaková A, ed. Bratislava: HERBA, s.r.o.; 2020:157. Vysokoškolská učebnica.

K napísaniu prehľadného článku nebola potrebná finančná podpora.

Literatúra

1. Gvozdzjaková A, Kucharská J, Cornélissen G, Singh RB, Šimko F. Mitochondriálna kardiológia. Cardiology Lett 2017;26:145–163.

2. Miliotis S, Nicolalde B, Ortega M, Yopez J, Caicedo A. Form of extracellular mitochondria and their impact in health. Mitochondrion 2019;48:16–30.
3. Singh KK, Chaubey G, Chen JY, Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. Am J Physiol Cell Physiol 2020;319:C259–C267. Doi.10.1152/ajpcell.00224.202048
4. Gvozdzjaková A. Mitochondrial physiology. In: Gvozdzjaková A, Cornélissen G, Singh RB, eds. Recent Advances in Mitochondrial medicine and Coenzyme Q_{10} . NY, USA, NOVA Science; 2018:13–30.
5. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of the heart failure. J Clin Invest 2018;128:3716–3726; <https://doi.org/10.1172/JCI120849>
6. Gvozdzjaková A, Kucharská J, Mizera S, Šnircová M, Schreinerová Z, Šchrámková E, et al. Metabolické štúdie mitochondrií v biopsiách myokardu u pacientov s kardiomyopatiami nejasného pôvodu. Bratisl lek Listy 1996;97:348–350.
7. Doerrier C, Sumbalova Z, Gnaiger E. SUIT reference protocol for OXPHOS analysis by high-resolution respirometry. Mitochondr. Physiol. Network 2016;21.06:1–12.
8. Sumbalova Z, Droscher S, Hiller E, Chang S, Garcia L, Calabria E, et al. Isolation of blood cells for HRR. Mitochondr. Physiol. Network 2016;21.17:1–15.
9. Sumbalová Z, Kucharská J, Rausová Z, Palacka P, Kovalčíková E, Takáčová T, et al. Ubiquinol with mountain spa rehabilitation contributes to the regeneration of platelet mitochondrial metabolism of patients with post COVID-19 Syndrome. Abstract book: 10th Conference of the International Coenzyme Q_{10} Association, 12–15 May 2022. Germany, Hamburg; 2022:101–103.
10. Gvozdzjaková A, Sumbalová Z, Kucharská J, Chládeková A, Rausová Z, Vančová O, et al. Platelet mitochondrial bioenergetic analysis in patients with nephropathies and non-communicable diseases: a new method. Bratisl Med J 2019;120:630–635.
11. Gvozdzjaková A, Sumbalová Z, Kucharská J, Komlósi M, Rausová Z, Vančová O, et al. Platelet mitochondrial respiration, endogenous coenzyme Q_{10} and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. Diagnostics, 2020;10,176; doi:10.3390/diagnostics10030176.
12. Gvozdzjaková A, Sumbalová Z, Kucharská J, Szamosová M, Čápková L, Rausová Z, et al. Platelet mitochondrial respiration and coenzyme Q_{10} could be used as new diagnostic strategy in rheumatoid diseases. PLOS ONE 2021;16/9:e0256135, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256135>
13. Palacka P, Gvozdzjaková A, Rausová Z, Kucharská J, Slopovský J, Obertová J, et al. Platelet mitochondrial bioenergetics reprogramming in patients with urothelial carcinoma. International Journal of Molecular Sciences 2022;23:388. <https://doi.org/10.3390/ijms23010388>
14. Gvozdzjaková A, Kucharská J, Rausová Z, Palacka P, Kovalčíková E, Takáčová T, et al. Nové možnosti regenerácie pacientov po prekonaní ochorenia COVID-19 kúpeľnou rehabilitáciou a koenzýmom Q_{10} . Monitor Medicíny SLS 2022;1–2:10–16.
15. Sumbalová Z, Kucharská J, Palacka P, Rausová Z, Langsjoen PH, Langsjoen AM, et al. Platelet mitochondrial function and endogenous coenzyme Q_{10} levels are reduced in patients

- after COVID-19. Bratisl Med J 2022;123:9-15. doi: 10.4149/BLL_2022_002.
16. Krajčová A, Urban T, Megvint D, Waldauf P, Balík P, Hlavička J, et al. High resolution respirometry assess function of mitochondria in native homogenates of human heart muscle. PLOS ONE 2020; <https://doi.org/10.1371/journal.pone0226142>
17. Liang L, Zhang G, Hen C, Li H, Jin T, Su C, et al. High-resolution respirometry for evaluation of mitochondrial function on brain and heart homogenates in a rat model of cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation. Biomedicine & Pharmacotherapy 2021;142:111935. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111935>
18. Gottlieb RA, Bernstein D. Mitochondrial remodeling: Rearranging, recycling, and reprogramming. Cell Calcium 2016;60:88-101.
19. Gollihue JJ, Patel SP, Rabchevsky AG: Mitochondrial transplantation strategies as a potential therapeutics for central nervous system trauma. Neural Regen Res 2018; 13:194-197. doi:10.4103/1673-5374.226382
20. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. Cell & Bioscience 2022;12:66 <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
21. Chen J, Zhong J, Wang L, Chen Y. Mitochondrial transfer in cardiovascular disease: from mechanisms to therapeutic implications. Front Cardiovasc Med 2021;8:771298. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.771298>
22. Gollihue JL, Rabchevsky AG. Prospects for therapeutic mitochondrial transplantation. Mitochondrion, 2017;35:70-79.
23. Chang JC, Wu SL, Liu KH, Chen YH, Chuang CS, Cheng FC, et al. Allogenic/xenogeneic transplantation of peptide-labeled mitochondria in Parkinson's disease: restoration of mitochondria functions as an attenuation of 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. Transl Res 2016;170:40-56:e43.
24. Elliot R, Jiang X, Head J. Mitochondria organelle transplantation: a potential cellular biotherapy for cancer. J Surg 2015;S(2):9.
25. Kim MJ, Hwang JW, Yun C-K, Lee Y, Choi Y-S. Delivery of exogenous mitochondria via centrifugation enhances cellular metabolic function. Sci Rep 2018;8:3330.
26. Hosseinian S, Pour PA, Kheradvar A. Prospect of mitochondrial transplantation in clinical medicine: Aspirations and challenges. Mitochondrion 2022;65:33-44. <https://doi.org/j.mito.2022.04.006>
27. McCully JD, Del Nido PJ, Emani SM. Mitochondrial transplantation for organ rescue. Mitochondrion 2022;64:27-33. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.02.007>
28. McCully JD, Cowan JD, Emani SD, et al. Mitochondrial transplantation: from animal models to clinical use. Mitochondrion, 2017;34:127-134. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.03.004>
29. Masuzawa A, Black KM, Pacak CA, Ericsson M, Barnett RJ, Drumm C, et al. Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury. Am J Physiol heart Circ Physiol 2013;304:5:H966-H982.
30. Kaza AK, Wamala I, Friehs I, Kuebler JD, Rathod RH, Berra I, et al. Myocardial rescue with autologous mitochondrial transplantation in a porcine model ischemia/reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 2017;153:934-943.
31. Emani SM, McCully JD. Mitochondrial transplantation: application for pediatric patients with congenital heart diseases. Transl Pediatr 2018;7:169.
32. Baucom CC, Jiang XP. Mitochondrial organelle transplantation is a potential therapeutic for mitochondria dysfunction in severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus diseases. Advances in Infectious Diseases 2021;11:298-309. <https://www.sxirp.org/journal/aid>.
33. Pitt JM, Kroemer G, Zitvogel L. Extracellular vesicles: masters of intercellular communication and potential clinical interventions. J Clin Invest 2019;126:1139-1143.