

# Mitochondriális diszfunkció okozta betegségek

Halmos Tamás dr.<sup>1</sup> ■ Suba Ilona dr.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MAZSIHISZ Szerettkórház, Metabolikus Ambulancia, Budapest

<sup>2</sup>Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, X. Tüdőgondozó, Budapest

A közel kétszáz éve ismert, valamennyi humán sejtben megtalálható mitochondriumok morfológiai leírását csak lassan követte működésük alaposabb megismerése ép és kóros viszonyok között. Az utóbbi évtizedekben felgyorsult ennek a kiterjedt hálózatnak a megismerése mind elméleti téren, mind a klinikai gyakorlatban. Célunk a mitochondriumok biogenezisének és a diszfunkciós működésük okozta megbetegedéseknek az áttekintése a jelenlegi legkorszerűbb ismeretek alapján. Az irodalom tanulmányozása során ismertetjük a mitochondriumok működésének fontosabb területeit, mint a szervezet energiaellátásában meghatározó fontosságú ATP termelését, kitérünk a piruvát és citromsavciklus, az elektronszállító lánc, az oxidatív foszforiláció és a ROS-képződés jelentőségére. Ismertetjük a szervezet védekezőképességéhez hozzájáruló mitohormesis működését. A mitochondriális diszfunkció ismertetése után rátérünk az egyes mitochondriális kórképek jellemzésére. A veleszületett, mitochondriális eredetű kórképek után kiemeljük az egyes parenchymás szervek, a szív, a máj, a vesék, a tüdők működését súlyosan károsító fibrosist. Hangsúlyozzuk a cardialis fibrosis, különösen a mitochondriális diszfunkcióval összefüggő szívritmuszavarok jelentőségét, röviden kitérve a legújabb terápiás ajánlásokra. Ebben az összefüggésben eredmény várható az SGLT2-, illetve a kombinált SGLT1/2-gátló alkalmazásáról. Érintjük e rendszer szerepét az 1-es típusú diabetes mellitusban, valamint az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes kialakulásában. Vázzuk a mitochondrium-diszfunkció szerepét a neurodegeneratív betegségek kialakulásában. E kórképek kezelésében kitérünk a testmozgás fontosságára, az antioxidáns terápiára, a kardiolipin-védelemre, a mitochondriális biogenezis fokozására, a nátrium-glükóz-kotranszporter-gátlók alkalmazására és – aláhúzva – a nemrégiben bevezetett, reményt keltő mitochondriális transzplantációra. A mitochondriális rendszer nemcsak energiaközpont, de valamennyi életfontos szervünk működését is szabályozza. Mitochondriális diszfunkció esetén életfontos szerveink működése kritikussá válik a kialakuló fibrosis következtében. Ugyanakkor nem foglalkozunk a mitochondriumok és a mitochondriális diszfunkció onkológiai vonatkozásaival, mert ez már meghaladná a cikk kereteit. Célunk e munkával elsősorban e szisztéma sokrétű összefüggéseinek feltárása, ismereteink elmélyítése és hasznosítása betegeink jobb ellátása érdekében. Egyesek úgy vélik, hogy a medicina jövőjét a mitochondriumok fogják meghatározni. *Orv Hetil.* 2022; 163(35): 1383–1393.

**Kulcsszavak:** mitochondriális biogenezis, mitochondriális diszfunkció okozta betegségek, terápia, mitochondriális transzplantáció

## Diseases caused by mitochondrial dysfunction

The morphological description of mitochondria has been known for nearly two hundred years. Mitochondria are found in all human cells, and a thorough understanding of their function in healthy and pathological conditions was a slow progress. In recent decades, the understanding of this extensive network has accelerated, both in the theoretical field and in clinical practice. Our aim was to review the biogenesis of mitochondria and the diseases caused by their dysfunction, based on the current state of the art. We review the literature to describe the major areas of mitochondrial function, such as ATP production, which is crucial for the energy supply of the body, and the importance of the pyruvate and citric acid cycles, the electron transport chain, oxidative phosphorylation and ROS formation. The function of mitohormesis, which contributes to the body's defences, is described. After a description of mitochondrial dysfunction, we turn to the characterisation of the different mitochondrial pathologies. Having discussed the congenital mitochondrial pathologies, we highlight the fibrosis that severely impairs the function of certain parenchymal organs, heart, liver, kidneys, lungs. We emphasize the importance of cardiac fibrosis, in particular cardiac arrhythmias associated with mitochondrial dysfunction, briefly mentioning the latest therapeutic recommendations. In this context, results are expected from the use of SGLT2 or combined SGLT1/2 inhibitor. The role of this system in type 1 diabetes mellitus and in the development of insulin resistance and type 2 diabetes is mentioned as well. We outline the role of mitochondrial dysfunction in the development of neurodegenerative diseases. The importance of exercise, antioxidant therapy, cardiolipin protection, enhancement of mitochondrial biogenesis, use of sodium-glu-

cose co-transporter inhibitors, and – underlined – the recently introduced hopeful mitochondrial transplantation in the management of these pathologies are highlighted. The mitochondrial system is not only an energy centre but also regulates the function of all our vital organs. We have shown that in the case of mitochondrial dysfunction, the function of our vital organs becomes critical due to the fibrosis that develops. However, we do not address the oncological aspects of mitochondria and mitochondrial dysfunction, as this is beyond the scope of this article. The aim of this work is primarily to explore the multiple interrelationships of this system, to deepen our knowledge and to use it for the better care of our patients. Some believe that mitochondria will determine the future of medicine.

**Keywords:** mitochondrial biogenesis, pathologies caused by mitochondrial dysfunction, therapy, mitochondrial transplantation

Halmos T, Suba I. [Diseases caused by mitochondrial dysfunction]. *Orv Hetil.* 2022; 163(35): 1383–1393.

(Beérkezett: 2022. április 6.; elfogadva: 2022. május 19.)

### Rövidítések

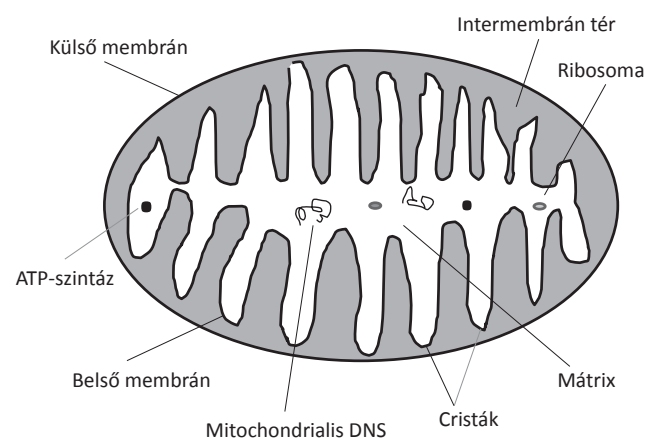
ADP = (adenosine diphosphate) adenzin-difoszfát; AMPK = (adenosine monophosphate-activated protein kinase) adenzin-monofoszfát aktiválta proteinkináz; ATP = (adenosine triphosphate) adenzin-trifoszfát; CAG = citozin, adenin, guanin; DNS = deoxiribonukleinsav; FADH = flavin-adenin-dinukleotid redukált formája; GDF15 = (growth differentiation factor 15) 15-ös növekedési differenciálódási faktor; GLP1 = (glucagon-like peptide-1) glukagonszerű peptid-1; HFpEF = (heart failure with preserved ejection fraction) megőrzött ejekciós frakcióval járó szívelégtelenség; IL = interleukin; MODY = (maturity onset diabetes in the young) érettkori cukorbetegség fiatalokban; mPTP = (mitochondrial permeability transition pore) mitochondriális átmeneti permeabilitási pórus; mtDNS = mitochondriális DNS; NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált formája; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmáj; nDNS = nukleáris DNS; PGC1 $\alpha$  = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma, koaktivátor-1-alfa; PPAR = peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor; RNS = ribonukleinsav; ROS = (reactive oxygen species) reaktívoxigén-fajták; SGLT = (sodium-glucose linked transporter) nátrium-glükóz-kotranszporter; T1DM = (type 1 diabetes mellitus) 1-es típusú diabetes mellitus; T2DM = (type 2 diabetes mellitus) 2-es típusú diabetes mellitus; TGF $\beta$  = (transforming growth factor beta) transzformáló növekedési faktor-béta; TNF $\alpha$  = tumornekrózisfaktor-alfa

A mitochondriumokat *Albert Kölliker* svájci élettan- és anatómiaprofesszor szeparálta elsőként rovarok „akaratlagos” izmaiból [1]. A mitochondrium a „sejt erőműve” kifejezést *Philip Siekevitz* alkalmazta először 1957-ben [2]. A mitochondriumok sokféle funkciója közül a legkiemelkedőbb az ATP előállítása a sejtanyagcseréjének energiával való ellátásához. Emellett a mitochondriumoknak kulcsfontosságú szerepük van a reaktívoxigén-fajták (ROS) által közvetített jelátvitelben, az apoptózisban, a szteroidszintézisben és a sejtek kalciumszabályozásában is [3]. A sejtenergia-anyagcserében a fent említett mitochondriális folyamatok hibái jelentős szöveti és szisztémás következményekkel járnak. A „mitochondriális diszfunkció” kifejezést először 1975-ben említették a glükóztolerancia kapcsán [4].

A mitochondriumok a sejtek életképessége szempontjából kritikus sejtorganellák, egy külső és egy belső membránból állnak, amelyet az intermembrán tér választ el [5]. A cristák, a csavart belsőmembrán-redők magukban foglalják a mitochondriális mátrixot, amely az anyagcsere-folyamatokhoz szükséges enzimeket és a sejtmagtól elkülönített genomot tartalmazza [6]. A kardiolipin egy foszfolipid, amely a mitochondriális belső membránon expresszálódik. Fontos szerkezeti szerepet játszik a mitochondriális belső membrán görbületének modulálásában, ami cristák kialakulásához vezet, és az elektrontranszportlánc-komplexek szuperkomplexeiké szervezésében [7] (1. ábra).

A mitochondriális jelátvitel dinamikus és összetett folyamat, amely a legtöbb sejtfunkciót érinti.

**Energiaátalakítás:** a mitochondriumokban katabolikus folyamatok zajlanak; a glükózból vagy laktátból származó piruvát és a zsírsavak lebomlanak és oxidálódnak, hogy elektronokat nyerjenek a kémiai energia előállításához ATP formájában. Az elektronokat a NADH és a FADH<sub>2</sub> kofaktorok továbbítják a trikarbonsavciklusba [8].



1. ábra

A mitochondrium szerkezete

ATP = adenzin-trifoszfát; DNS = deoxiribonukleinsav

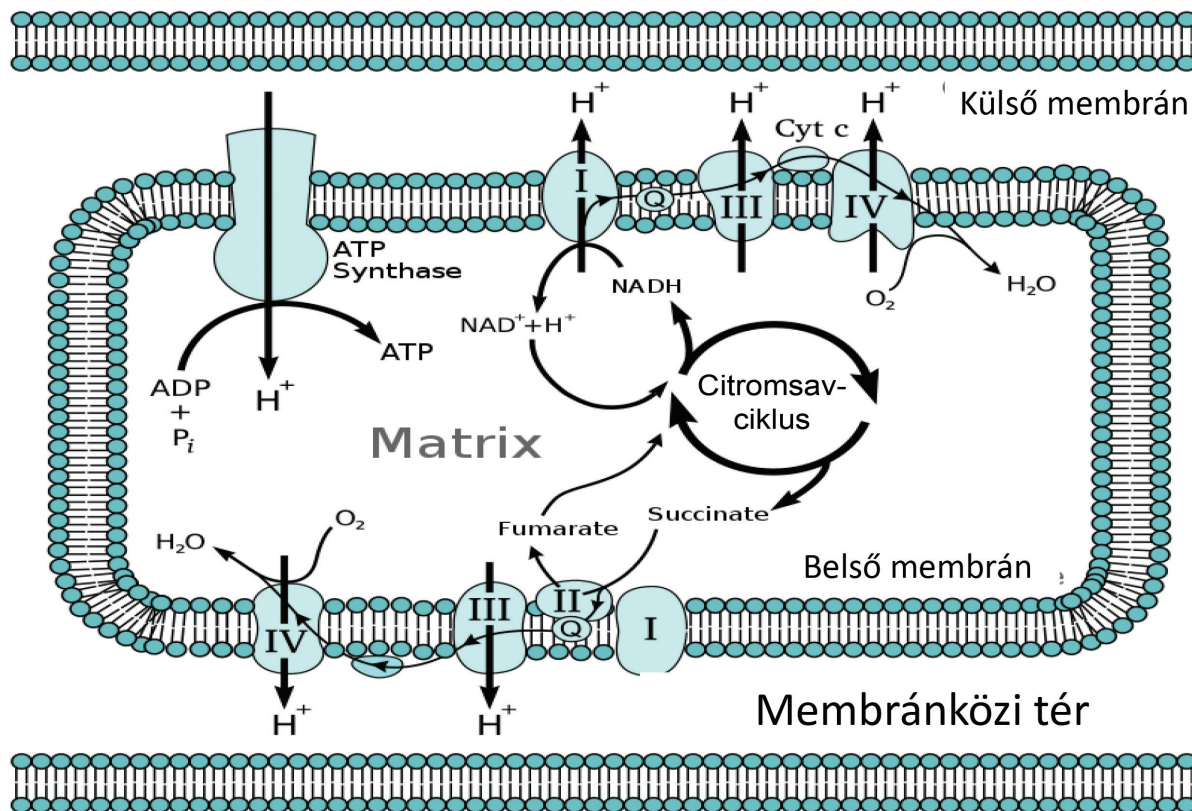
*Piruvát és citromsavciklus* (Szent-Györgyi–Krebs-ciklus, trikarbonsavciklus): alapvető anyagcsere-folyamat minden olyan élő sejtben, amely oxigént használ a sejt-légzés folyamatában. Az aerob organizmusokban a citromsavciklus annak az anyagcsere-útvonalnak a része, amelyben a szénhidrátok, zsírok és fehérjék CO<sub>2</sub>-dá és vízzé alakulnak, miközben energia termelődik. A szénhidrátlebontás (glycolysis és piruvátoxidáció) és a citrát-kör után az ATP-termelés folyamatában a következő anyagcsere-útvonal a légzési lánc.

*Elektron szállító lánc:* lényege, hogy az elektronok áramlása közben felszabaduló energia hatására az elektrontranszportlánc fehérjéi protonokat pumpálnak az alapállomány felől a külső kamrába. A folyamat többszöri lejátszódása során jelentős protonkoncentrációs különbség alakul ki a belső membrán két oldala között. A különbség kiegyenlítését az alapállomány felé néző enzimkomplex, az ATP-szintetáz végzi. Az enzimkomplexe átáramló protonok energiája ATP-szintézisre fordítódik. Amint az elektronokat a redukáltelektron-hordozók (NADH és FADH) az elektrontranszportláncra továbbítják, azokat a belső membránba ágyazott I–V. komplexek különböző alegységei irányítják [9]. A kardiolipin szerepet játszik a citokróm c (egy apoptotikus fehérje) belső membránhoz való rögzítésében is, elősegítve az elektronok átvitelét a III-as komplexből a IV-es komplexbe [7] (2. ábra).

Az ATP képződése az elektrontranszportláncon és a citrát-körön keresztül össze van kapcsolva a piruvát-dehidrogenáz komplex működésével (coupling). Ha nincs elég ADP (mert sok az ATP), nem működik az ATP-szintézis, a protonok nem tudnak visszajutni a mitochondrium mátrixába, megáll a transzportlánc, ami miatt leállhat a citrát-kör és az aerob glycolysis [10].

*Oxidatív foszforiláció:* a szervezet fő mechanizmusa, hogy elemi energiahordozót, ATP-t hozzon létre. A folyamat a sejtek szintjén, a mitochondrium belső membránjában játszódik. Az ehhez szükséges energia a terminális oxidációból származik. Az utóbbi lényege, hogy a szervezet elemi hidrogén- és elektron szállítója, a NAD<sup>+</sup> és a FAD, miután a glycolysisből és a citromsavciklusból redukálva kerül ki, a mitochondrium elektrontranszportláncának enzimjei segítségével újra oxidálódik. A terminális oxidációnak ez csak az egyik része, a másik a légzési oxigén vízzé alakítása, vagyis redukálása. Ez a folyamat energiefelszabadulással jár [11]. A terminális oxidáció „célja” az energiaszolgáltatás szubsztráthidrogének elégetésével [12].

*ROS-képződés:* az oxidatív foszforiláció melléktermeként a mitochondriumok az összes, sejtben belüli ROS több mint 90%-át hozzák létre. A mitochondriális antioxidáns rendszerek méregtelenítik a ROS-t, fenntartva az egyensúlyt a káros gyökök termelése és az antioxidáns védelem között. Ha egyensúlyhiány lép fel, az oxidatív



2. ábra

A citrát-kör és az elektron szállító lánc

ATP = adenosin-trifoszfát; NADH = nikotinamid-adenin-dinukleotid redukált formája

stressz fokozódik, és a mitochondriális szerkezet makromolekulái oxidatíván károsodnak. Amint az oxidatív stresszből származó károsodott makromolekulák felhalmozódnak a mitochondriumokban, az organellák működése megszakad [13].

**Mitohormesis:** olyan mitochondriális esemény, amelynek során a mérsékelt stressz megvédi a szervezetet a későbbi súlyosabb stressztől. A mitochondriális stresszválaszt egy potenciálisan károsító stimulus aktiválja. Kiderült, hogy a ROS átmeneti növekedése és a kapcsolódó mitochondriális válasz jótékonyan befolyásolja az élettartamot is. Számos stressz-szignál aktiválja a mitohormesist mint védőfolyamatot, a legjelentősebb a mitochondriális ROS mérsékelt növekedése [14]. A GDF15 egy olyan citokin, amelyet mitochondriális stressz és diszfunkció aktivál mint mitohormesis-mediátort. A GDF15 receptora a hátsó agyi neuronokban expresszálódik, és aktiválása a szimpatikus tónus fokozódásával és a hypothalamus–hypophysis–mellékvese stressztergely aktiválásával függ össze [15].

**Az élettartam és a mitochondriumok:** a hosszú élettartam szorosan összefügg a mitochondriális működéssel. Örökletesen károsodott mitochondriumok vannak jelen az ún. mitochondriális betegségekben szenvedő betegekben, akik a mitochondriális fehérjéket és RNS-molekulákat kódoló nukleáris vagy mitochondriális génekben mutációkat hordoznak. A diszfunkcionális mitochondriumok az életkor előrehaladtával felhalmozódnak a szervezetben, és korrelálnak később fellépő betegségekkel, mint például neurodegeneratív rendellenességekkel, szív- és érrendszeri betegségekkel és a rákkal [16]. Ez a mitochondriális DNS-en (mtDNS) a mutációk gyorsabb felhalmozódásának, a mutált mtDNS klonális expanziójának és az organellumspecifikus minőség-ellenőrzési mechanizmusok korfüggő hanyatlásának tulajdonítható. A mitochondriális funkció megőrzése az öregedés során régóta fennálló cél [17]. A mitochondriumok működésének csökkenése az öregedés egyik jellemzője. A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktor-1 szomatotrop hormonok, amelyek szabályozzák a sejtek homeosztázisát, és jelentős szerepet játszanak a sejtek differenciálódásában, működésében és túlélésében. A növekedési hormon és az inzulinszerű növekedési faktor-1 szabályozza a mitochondriumok tömegét és működését, és hozzájárul a sejtek öregedésének specifikus folyamataihoz [18].

### *Mitochondriális károsodások okozta betegségek*

A mitochondriális diszfunkció a mitochondriális szerkezet széttzilálódását jelenti, a respirátoros lánc, a biogenezis és az oxidatív proteinek aktivitásának csökkenésével a sejtekben és szövetekben. A ROS termelése és eltávolítása közötti egyenlőtlenség a ROS felhalmozódását jelenti, ez a mitochondriális fehérjék, DNS és lipidek oxidatív

károsodásához vezet. Mindezek a folyamatok a szövetekben és szervekben energiadeficitet idéznek elő, apoptotikus faktorok felszabadulását, különböző szervkárosodásokat és mitochondriális betegségeket okozva [19]. A mitochondriális fehérjék nagy részét a nukleáris DNS (nDNS) kódolja, míg egy nagyon kis hányadát az mtDNS. Az mtDNS- vagy a mitochondriummal kapcsolatos nDNS-gének mutációi mitochondriális diszfunkciót idézhetnek elő. A betegségek általában több szervet érintenek különböző súlyossággal, de vannak egyetlen szervet érintő kórfarmák is. A diagnózis klinikai, biokémiai és szövettani, funkcionális és molekuláris genetikai vizsgálatokon alapul [20].

### *Veleszületett kórfarmák*

A mitochondriális betegségek a rendellenességek különösen összetett csoportja, amelyet a mitochondriumban lévő elektrontranszportlánc (vagy légzési lánc) károsodása okoz. A fenotípusok a tiszta myopathiától a multisisztémás rendellenességekig terjedhetnek. A genetikai hiba a mitochondriális DNS-ben vagy a nukleáris genomban lokalizálható. Az mtDNS hibajavító apparátusa gyenge. Az mtDNS nagy léptékű egyedi deletiói szörványosak, és általában nem örökölhetők. Az mtDNS-pontmutációk a mitochondriális genetikai szabályai szerint öröklődnek (anyai öröklődés, mitotikus szegregáció, heteroplazma és küszöbhatás) (1. táblázat) [21].

Magunk 1980-ban látóideg-atrophiával járó diabetes mellitusról számoltunk be. Az eset további jellemzői voltak a sükettség, ataxia, nystagmus, obstruktív uropathia, a hólyag neurogen atóniája, diabetes insipidus és progresszív dementia. Ezeket a tüneteket jelenleg a Wolfram-szindróma összetevőiként tartják számon [22].

### *Autoimmun betegségek és mitochondriális diszfunkció*

A mitochondriumok olyan ősi baktériumoktól származnak, amelyeket régen az emberi sejtek kooptáltak, mert hatékonyan termeltek energiát. A *Paracoccus denitrificans* egy mai baktérium, amely a feltételezett szabadon élő ősré emlékeztet [23]. Az endoszimbiozis hipotézise széles körben elfogadott [24]. Mivel ezek a baktériumok immunválaszt váltanak ki, az evolúció során a sejtek belsejében membránrétegek vették körül őket. Az immunrendszerrel elkülönítve a baktériumok – mai mitochondriumok – szimbiotikus kapcsolatban állnak az emberiséggel. A mitochondriumok azonban megsérülhetnek, és a DNS-t és az RNS-t a sejt belsejébe ömleszthetik, ahol az immunérzékelők ezeket a molekulákat idegenként érzékelik. Az immunrendszer reagál, és elindítja az I-es típusú interferon termelését, ami gyulladást és autoimmunítást okoz [25].

1. táblázat | Örökletes mitochondriális szindrómák (Orsucci et al. nyomán)

Szindróma	Gyakoriság	Jellemzők	Öröklés		Genetikai leletek
Alpers-szindróma	Nagyon ritka	Gyermekkori myocerebrohepatopathia		Autoszomális recesszív	POLG-mutációk másodlagos mtDNS-kimertüléssel
Autoszomális domináns opticus atrophia (ADOA)	Ritka	Opticus neuropathia (vakság)		Autoszomális domináns	OPA1-mutációk
Kearns–Sayre-szindróma (KSS)	Gyakori	Szemmyopathia (ptosis, ophthalmoparesis)	Ataxia, szívvezetési zavarok	Szórványos	Az mtDNS egyszeri nagy léptékű törlése
Leber örökletes opticus neuropathia (LHON)	Nagyon gyakori	Opticus neuropathia (vakság)		Anyai, alacsony penetrancia	Különféle mtDNS-mutációk
Leigh-szindróma	Gyakori	Súlyos gyermekkori encephalopathia		Autoszomális recesszív, X-hez kötött vagy anyai	Különféle nukleáris vagy mtDNS-mutációk (például m.8993T>G)
Mitochondriális encephalopathia tejsavas acidosisal és stroke-szerű epizódokkal (MELAS)	Gyakori	Stroke-szerű epizódok	Szívbetegség, halláskárosodás, cukorbetegség	Anyai	m.3243A>G
Mitochondriális neurogastrointestinalis encephalomyopathia (MNGIE)	Nagyon ritka	Emésztőrendszeri dysmotilitas	Leukodystrophia, oculáris myopathia, perifériás neuropathia	Autoszomális recesszív	TYMP-mutációk
Neuropathia, ataxia, retinitis pigmentosa (NARP)	Ritka	Ataxia	Neuropathia, retinitis pigmentosa	Anyai	m.8993T>G
Wolfram-szindróma, ataxia, opticus atrophia diabetes mellitussal (mitochondriális típus)	Ritka	Diabetes mellitus, diabetes inspidus, vakság, uropathia	Ataxia, sükettség	Anyai, autoszomális recesszív	mtDNS-mutáció
Myoclonus encephalopathia rongyos-vörös rostokkal (MERRF)	Gyakori	Ataxia, myopathia, myoclonus		Anyai	m.8344A>G

mtDNS = mitochondriális dezoxiribonukleinsav

### Fibrosis és mitochondriális diszfunkció

A fibrosis a krónikus gyulladással járó folyamatok végső állapota számos szervben. Ha a szövetkárosodás súlyos vagy ismétlődő, meghaladja a környező parenchymasejtek regenerációs képességét, a szöveti helyreállítás túlzott mértékűvé válik, és az interstitialis rostos kötőszövet proliferációja a fibrosis kóros elváltozásait okozza. Végső soron az aktivált fibroblastok mint kulcssejtek működése vezet a fibrosishoz. Az aktivált fibroblastok (myofibroblastok) megnövelik a fibrokollagén- és más extracelluláris mátrix-makromolekulák expresszióját, és gátolják az extracelluláris mátrixbontó enzimet. A fibroblastok mitochondriumaiban a hypoxia megnövelheti a ROS-produkcióját, ami befolyásolja az extracelluláris mátrix szintézisét, szekrécióját és lebontását is [19].

**Mitochondriális diszfunkció pulmonalis fibrosisban:** az idiopathiás pulmonalis fibrosis a légzést súlyosan károsító idült tüdőbetegség, különböző, életkorral összefüggő patológiás folyamatok végállapota. Jellemzi a fibroblastok aktivációja és proliferációja szöveti károsodással, gyulladással és a mesenchymalis kollagén fokozott lerakódásával együtt. Az alveolaris macrophagok meghatározóan részt vesznek a pulmonalis fibrosis kialakulásá-

ban. A betegség klinikai képe az enyhe formáktól az extracelluláris mátrix-kollagén excesszív lerakódásával járó súlyos formáig terjed. Ebben a folyamatban a mitochondriális diszfunkció szerepet játszik. A kedvezőtlen változások a mitochondriumok számában, biogenezisében hozzájárulnak a fibroticus folyamatok progressziójához a tüdőkből [26, 27].

**Mitochondriális diszfunkció renalis fibrosisban:** a renalis fibrosis azt jelenti, hogy a parenchymában hegek alakulnak ki, amelyek végső állomást jelentenek csaknem minden krónikus és progresszív nephropathiában. A vesék nagy energiaigényű szervek, melyek mitochondriumokban gazdagok. Ennek következményeképpen a mitochondriális diszfunkció kritikus szerepet játszik a vesebetegségek patogenezisében. Glomerularis kórképek, tubularis károsodások és más renalis betegségek mind kapcsolatban állhatnak a mitochondriális diszfunkciókkal [28].

**Mitochondriális diszfunkció és cardialis fibrosis:** a cardialis fibrosist a cardialis fibroblastok mediálják, ezek differenciálódnak myofibroblastokká, válaszul a károsodásra [29]. A myofibroblast-formáció a heveny károsodásra adott fiziológiai válasz (például myocardialis infarktuszban), a myofibroblastok jelenléte a maladaptív

„remodeling”-hez és a funkció progresszív csökkenéséhez vezet. A mitochondrialis diszfunkció akadályozza az ATP termelését, és megnöveli a ROS produkcióját a szívben. Mindkét anyagcsere-változás érinti a cardialis elektromos vezetést, az intracelluláris kalciumbeáramlást és a fibrosisképződést [30].

*Nem alkoholos zsírmáj, májfibrosis és mitochondrialis diszfunkció:* a májsejtek gazdagon vannak ellátva mitochondriumokkal, ezek biztosítják számukra a megfelelő mennyiségű oxigént az ATP termeléséhez. A zsírmáj akkor keletkezik, amikor a glükóz és a zsírsavak hozzáférhetősége meghaladja a zsírszövet tárolási kapacitását és a májsejtek ATP-termelési készségét [31]. NAFLD-ben megnövekszik a zsírsavak áramlása a hepatocytákban, ami megnövekedett mitochondrialis zsírsavimporthoz és -oxidációhoz vezet. Megnövekszik a NADH és a FADH<sub>2</sub> képződése a zsírsav-oxidáción és trikarbonsavcikluson keresztül. A nagy energiájú elektronok kis része (kb. 2%) kiszivárog az elektrontranszportláncból, és közvetlenül reagálhat az oxigént termelő szuperoxidgyökökkel, így megnövekszik a ROS termelése a mitochondriumokon belül, ami oxidatív stresszt idéz elő. A ROS károsítja a mitochondrialis membránt és a mitochondrialis DNS-t. Az oxidatív stressz közvetlenül összefügg a hepatocytahalálal, a májgyulladás és a fibrosis patogenezisével. A ROS proinflammatoricus, mivel aktiválhatja a nukleárisfaktor- $\kappa$ B-t és az egyéb gyulladásos citokineket (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$ ). Így a perifériás vér monocytái és más immunközvetítő sejtek a májparenchymában gyűlnek össze, ami májgyulladást és az oxidatív stressz további potenciózását okozza. A proinflammatoricus citokinek hepatocytapoptosist indukálnak. A mitochondrialis diszfunkció a májgyulladás és a hepatocellularis necroptosis elsődleges hajtóereje. A hepatocyták és a Kupffer-sejtek által kiválasztott proinflammatoricus citokinek, különösen a TGF $\beta$ , aktiválják a hepaticus csillagsejteket, ami májfibrosist okoz [32].

### *Mitochondrialis diszfunkció 1-es típusú diabetesben*

*Monaco és mtsai* szerint T1DM-ben az izmok működési zavara gyorsabban jelentkezik, mint a normális öregedés, és ez az anyagcsere-betegség sarcopeniához hasonló fenotípust okoz, amely a T1DM-ben szenvedő fiatal személyeknél is megfigyelhető. Hipotézisük szerint a mitochondrialis diszfunkció az a közös kapocs, amely az öregedésben és a T1DM-ben egyaránt szabályozza az izomromlást. A mitochondrialis funkció elvesztése a T1DM-ben hasonló ahhoz, ami az öregedés során bekövetkezik, magában foglalja az emelkedett oxidatív stresszt, a csökkent mitochondrialis légzést és oxidatív kapacitást, ami a mitochondriumok által indukált apoptosishoz vezet [33].

### *Mitochondrialis diszfunkció inzulinrezisztenciában és 2-es típusú diabetesben*

A hypothalamus kulcsfontosságú agyterület a glükóz- és energia-homeosztázis fenntartásában, mivel a hypothalamus neuronjai képesek érzékelni és integrálni számos anyagcserejelet. A mitochondrialis funkció a glükóz- és energia-homeosztázist szabályozó hypothalamus-neuronok szabályozásának fontos összetevője. Új bizonyítékok arra utalnak, hogy a hypothalamus neuronjaiban a mitochondrialis diszfunkció hozzájárulhat különféle anyagcsere-betegségek, köztük az elhízás és a 2-es típusú diabetes mellitus (T2DM) kialakulásához [34]. A túlzott táplálékfelvétel mitochondrialis diszfunkciót idézhet elő, a ROS termelődésével és oxidatív stresszel. A mitochondrialis anyagcsere változásai, például a gyulladások, számos betegségben, különösen a degeneratív betegségekben, hozzájárulhatnak a microgliarendszer aktiválásához. Az aktiválódott microgliák citokineket, ROS-t és nitrogén-monoxidot szintetizálva és felszabadítva gyulladásos reakciókat váltanak ki [35]. A mitochondriumok fontos szerepet játszanak az oxidatív anyagcserében, a zsírsav-oxidációban és az inzulinrezisztenciában. A metabolikus szubsztrát oxidációjának csökkenése tűnik az első károsodásnak, amely akadályozza az inzulin-jelátvitelt, és elősegíti az inzulinrezisztenciát. Ezt a kapcsolatot a károsodott mitochondrialis oxidatív kapacitás és az inzulinrezisztencia között számos klinikai tanulmány adatai bizonyították [36]. Az inzulinrezisztens személyek vázizomzatának nyugalmi ATP-szintézise csökken az inzulinérzékeny személyekéhez képest, ami arra utal, hogy a mitochondrialis diszfunkció hozzájárul az inzulinrezisztenciához [37]. A mitochondriumok kritikus élettani folyamatok „metszéspontjában” találhatóak, mint az energiaszubsztrát-metabolizmus, a ROS képződése és az apoptosis. Ezeknek a folyamatoknak a felbomlása T2DM-ben a létfontosságú funkciók „downstream” deficitjéhez vezet, beleértve a hepatocytametabolizmust, a perctérfogatot, a vázizom összehúzódását, a  $\beta$ -sejtek inzulintermelését és a neuronok egészségét. A mitochondriumok számos genetikai és környezeti sérülésre érzékenyek. Az mtDNS-mutációk felhalmozódása és az mtDNS kimerülése magyarázza a mitochondrialis eredetű betegségek, például a T2DM kialakulását [38]. A hyperglykaemia olyan metabolikus változásokat indukál a  $\beta$ -sejtekben, amelyek jelentősen csökkentik a mitochondrialis anyagcserét és az ATP-szintézist. Lehetséges, hogy ez áll a  $\beta$ -sejtek cukorbetegségben bekövetkező progresszív károsodásának hátterében [39].

### *Mitochondrialis diabetes*

A mitochondrialis diabetes jellemzője a diabetes kifejezett familiáris halmozódása. A MODY-tól való elkülönítésben segít, hogy mitochondrialis diabetesben a materális transzmisszió többnyire halláskárosultsággal páro-

sul. Ellentétben a MODY-val, amely a cukorbetegség nem progresszív formája, a mitochondrialis cukorbetegség kifejezett életkorfüggő hasnyálmirigyfunkció-romlást mutat. Tökéletes mitochondrialis működés szükséges az adekvát, glükóz indukálta inzulinszekrécióhoz [40]. A mitochondrialis diabetes az összes diabetesesetnek mintegy a 3%-át teszi ki. A  $\beta$ -sejt szekretoros kapacitásától és a vázizomzat inzulinszenzitivitásától függően a mitochondrialis diabetes fenotípusa lehet 1-es vagy 2-es típusú. A mitochondrialis diabetes ritkán jár ketoacidosissal, és könnyen elkülöníthető a monogénes diabetes egyéb formáitól [41].

### Szívritmuszavarok

Szaporodnak a bizonyítékok, hogy a diabeteses cardiomyopathia megnöveli a cardialis arrhythmiák kialakulását és a hirtelen halált. A mitochondrialis diszfunkció nemcsak a csökkent ATP-termeléssel függ össze, hanem ionok akut változását idézi elő, és számos jelátviteli út expresszióját és a fibrosist is elősegíti. A mitochondrialis működések elvesztése, amit gyakran megfigyelnek diabetesben, a legfőbb patomechanizmusnak tűnik [42].

**Pitvari fibrilláció:** újabb megfigyelések kapcsolatot bizonyítottak a mitochondrialis diszfunkció és a pitvarfibrilláció között. Paroxismalis vagy rövid ideig tartó pitvarfibrillációban a mitochondriumok képesek az ATP szintézisét növelni, de idővel az ATP termelése csökken. Az alacsony ATP-szint befolyásolja az intracelluláris ionegyensúlyt, csökkenti valamennyi, energiát igénylő enzimreakciót, és rontja a kontrakciós készséget, a relaxációt és a sejtek ion-homeosztázisát. Az ATP-szint csökkenése a cytoplasma glycolyticus enzimjeinek redukciójához és a laktátszintézis növekedéséhez vezet. A sejt metabolikus stressz az ATP/AMP rációt csökkenti, ami viszont aktiválja az energiaérzékelő AMPK-t. Ennek az enzimnek az aktivációja eltolja az anyagcsere útját a glycolysis irányába, és gátolja az anabolikus folyamatokat. A diszfunkcionális mitochondriumok a nagy mennyiségű szabad gyökök hatására keletkeznek. Ezek közvetlenül befolyásolják a cardiomyocyták ingerlékenységét, forrásai a szuperoxid-anionnak ( $O_2^-$ ), amely oxidál számos intracelluláris célpontot [43]. A kalcium ( $Ca^{2+}$ ) a mitochondriumok működésének kulcsfontosságú szabályozója azáltal, hogy serkenti a Krebs-ciklust, amely NAD-ot termel az ATP előállításához az elektrontranszportláncban [44].

### Metabolikus szindróma és mitochondrium-diszfunkció

Számos megfigyelés igazolja, hogy széles skálájuk van a mitochondrialis genom-variációknak a metabolikus szindróma kialakulásában [9]. A metabolikus szindróma különböző komponenseinek (inzulinrezisztencia, T2DM, zsírmáj, cardiomyopathia) kapcsolatát a mitochondrialis

diszfunkcióval fentebb részletesen elemeztük. Ebből következik, hogy e komponensek összességének mint szindrómának a kialakulásában szerepet játszik a mitochondrialis működés elégtelensége. A metabolikus szindróma mint szindróma létét sokan megkérdőjelezték azzal az indokkal, hogy az inzulinrezisztencia nem magyarázza meg annak minden összetevőjét, és az inzulinrezisztencia meggyógyításával nem kezelhető. Lehetséges, hogy a mitochondrialis diszfunkció az a közös kórok, amely a különböző komponenseket mégis szindrómaként egységbe foglalja?

### Neurodegeneratív betegségek

A neuroinflammatoricus és neurodegeneratív betegségek etiológiáját és patofiziológiáját még mindig nem ismerjük teljes mértékben, de a mitochondrialis működés fontos szerepet játszik a központi idegrendszer homeosztázisában és a betegségekben. A Parkinson-kórban és az Alzheimer-betegségben a mitochondrialis  $Ca^{2+}$ -homeosztázis megváltozása által indukált, veleszületett immunutak neuroinflammációhoz vezetnek [45]. A neuronok különösen függenek a mitochondriumoktól a kalciumpufferelés és az ATP-termelés tekintetében, és ezért nagyon érzékenyek a mitochondrialis hibákra. A sejtkárosodásra válaszul túlzott  $Ca^{2+}$ -felhalmozódás következik be a mátrixban, és ez a fő kiváltó tényezője az mPTP megnyitásának. Az mPTP nagy vezetőképességű csatorna, megnyitása megváltoztatja a proton elektrokémiai gradienst és a membránpotenciált, valamint pH-gradiens-változásokat okoz. A megnövekedett membránpermeabilitás lehetővé teszi a ROS felhalmozódását, ami nagyobb oxidatív stresszt idéz elő, a membránlipidek megsemmisülését és szövetkárosodást okozva. Ez az ATP-generáció általános csökkenését váltja ki, ami végül az apoptosis-útvonal aktiválásához és a sejthalálhoz vezet [46]. Az agy közös neuropatológiai elváltozásait a fehér és a szürkeállomány különböző mértékű vakuolizációja, regionális neurodegeneráció reaktív astrogliosis, oligodendrociták elvesztése, macrophagok és microgliosis jelenléte, kapillárisproliferáció és az érfalak mineralizációja jellemzi [20].

**Alzheimer-kór:** a patomechanizmusa nem teljesen világos [47]. A csökkent anyagcsere, a  $Ca^{2+}$ -homeosztázis megzavarása, a ROS nagyobb mennyisége, a lipidperoxidáció és az apoptosis mind az Alzheimer-kór etiológiájának korai eseményei. A mitochondrialis kaskád hipotézise szerint a mitochondriumokhoz kapcsolódó endoplasmaticus reticulum membránok és az mPTP megváltozása az Alzheimer-kór patológiájának kulcsfontosságú elemei [48]. A környezeti és életmódbeli tényezőkkel kombinálva, ha a mitochondrialis diszfunkció egy bizonyos küszöböt elér, az kiváltja az A $\beta$ -aggregációt, a tau-foszforylációt, valamint a szinaptikus veszteséget és degenerációt.

**Parkinson-kór:** a leggyakoribb mozgászavar és a második leggyakoribb neurodegeneratív betegség világszerte.

Ezt a jelenleg gyógyíthatatlan betegséget a dopaminerg neuronok progresszív degenerációja és elhalása jellemzi. A dopaminhatás elvesztése a bazális ganglionok áramkörének diszregulációját okozza, ami a mozgás lassúságának (bradykinesis), merevségnek és nyugalmi remegésnek a klasszikus hármását idézi elő. Tekintettel arra, hogy a mitochondriumok kulcsfontosságúak az energiaanyagcserében, a kalcium-homeosztázisban és a membrán ingerlékenységének szabályozásában, a mitochondriális diszfunkció kiváltó tényező a Parkinson-kór patológiájában is.

**Huntington-kór:** neurodegeneratív rendellenesség, amelyet a CAG- (citozin, adenin, guanin) ismétlődések kóros expanziója okoz a Huntington-géneken belül, és ez a kódolt fehérje poliglutaminjának expanziójához vezet. A degeneráció kezdetben a caudatumban és a striatumban fordul elő, és előrehalad az agykéreg bevonásával. A Huntington-kór klinikai jellemzői közé tartozik a progresszív motoros diszfunkció és a demencia. A betegség patogenezise multifaktoriális lehet. A Huntington-gén zavarja a mitochondriális génexpressziót moduláló transzkripciósi faktort, a PGC1 $\alpha$ -t. A PGC1 $\alpha$  egy transzkripciósi koaktivátor: kölcsönhatásba lép a transzkripciósi faktorokkal, amelyek szabályozzák a mitochondriális működésben és az energia-homeosztázisban szerepet játszó mitochondriális respiratorikus gének expresszióját [46].

### Mitochondriumok és a rák

A mitochondriumok fontos szerepet játszanak a carcinogenesisben a makromolekuláris szintézis és az energia-termelés révén. A rosszindulatú daganatok szelektíven megtartják a mitochondriális genomot és az elektrontranszportlánc-funkciót, míg a patogén mitochondriális DNS-mutációkkal rendelkező daganatok jóindulatúak, ami jelzi a légzés fontosságát a rák progressziójában. Ezzel szemben a mutáns trikarbonsavciklus-enzimek onkometabolitokat termelnek, amelyek elősegítik a daganatképződést. A mitochondriumok rákban betöltött szerepének megértése új megközelítéseket tár fel a célzott terápia terén [49]. Ennek a rendkívül fontos és izgalmas onkológiai területnek a részletes kifejtése sajnos meghaladná a jelen közlemény kereteit.

### Terápia

A mitochondriális betegségek kezelése többnyire szimpotomatikus, és nem változtatja meg lényegesen a kórkép lefolyását [50].

**Testmozgás:** javíthatja az elektrontranszportlánc-aktivitást. Ezenkívül a testmozgás proliferációt eredményezhet a PGC1 $\alpha$  indukálásával, amely a mitochondriális biogenezist serkentő fő transzkripciósi szabályozó.

**Elektrontranszfer növelése** az elektrontranszportlánc-komponensek funkciójának növelésével (Q<sub>10</sub> koenzim és analógja, az idebenon és riboflavin) és ezáltal az elekt-

rontranszfer vagy az elektrontranszportlánc-szubsztrát elérhetőségének növelésével (diklór-acetát és tiamin).

**Antioxidánsok:** enyhítik a túlzottan termelődő ROS toxikus hatását. A C-vitamint és az E-vitamint alkalmanként más szerekkel kombinálva alkalmazzák mitochondriális betegségekben, szerény eredménnyel. A liponsav erős antioxidáns, amely csökkentheti az oxidatívstressz-markereket. A glutation jelentős intracelluláris antioxidáns, és szintézise a cisztein elérhetőségétől függ. A ciszteindonorokkal történő kiegészítés potenciálisan helyreállíthatja a glutationszintet, ezáltal fokozhatja a ROS eliminációját. Az *n*-acetyl-cisztein növeli a cisztein hozzáférhetőségét és a glutationszintézist.

**Kardiolipin-védelem:** a kardiolipin különösen sebezhető az oxidatív károsodásokkal szemben, mivel magas a telítetlenzsírsav-tartalma, és a ROS-termelés helyének közelében található. A kardiolipin oxidációja károsítja az oxidatív foszforilációt és az energiatermelést. Az oxidált kardiolipin szinergizál a kalciummal, hogy kinyúljanak a mitochondriális permeabilitás átmeneti pórusai, ez citokróm *c* felszabadulásához vezet, ami kiváltja az apoptosist. Az elamipretid egy tetrapeptid, amely kötődik a kardiolipinhez, és megvédi azt az oxidációtól.

**A mitochondriális biogenezis fokozása:** a mitochondriális biogenezis révén a sejtek a megnövekedett energiaigényre válaszul növelik mitochondriális populációjukat. Ezt a PGC1 $\alpha$  aktiválása vezérli. A PGC1 $\alpha$  aktiválása számos módon célozható. Az AMP-aktivált proteinkináz (AMPK), amelyet az AMP megnövekedett szintje stimulál, foszforilációval aktiválja a PGC1 $\alpha$ -t. A *bezafibrát*, amelyet dyslipidaemia kezelésére használnak, egy PPAR-agonista, amely befolyásolja a PPAR–PGC1 $\alpha$  útvonalat, és indukálhatja a mitochondriális biogenezist. A rezveratrol egy természetes vegyület, amely képes aktiválni a szirtuinoikat. A szirtuinoik az anyagcsere szabályozásában részt vevő jelzőfehérjék családja. Ezek a szerek potenciálisan terápiásan használhatók lennének mitochondriális betegségekben [51].

**Mitochondriális transzplantáció:** az extracelluláris mitochondriumok sokfélesége és együttélése kulcsszerepet játszhat az egészség fenntartásában és a betegségek progressziójában. Aktív mitochondriumok fiziológiásan megtalálhatók a sejteken kívül, és a vérben keringenek anélkül, hogy gyulladási választ váltanának ki [52]. A mitochondriális transzplantáció olyan terápiás megközelítés, amely egészséges mitochondriumok befeccsendezését jelenti a sérült szervezetbe. A sérült mitochondriumok egészséges mitochondriumokkal való helyettesítése megvédheti a sejteket a további sérülésektől. Ezenkívül a mitochondriumok aktívan kiszabadulhatnak az extracelluláris térbe, és potenciálisan sejtről sejtre kerülhetnek át. A mitochondriális terápia iránti megnövekedett érdeklődés megköveteli a mitochondriális transzfer, felvétel és sejtvédelem mögött meghúzódó mechanizmusok mélyebb megértését [53]. *McCully és mtsai* 2016-ban írták le, hogy egészséges emberből származó mitochondriumokat a véráramba juttatva, bizonyos mi-



tochondriális kórképekben kedvező eredményt kaptak [54]. A kedvező terápiás eredmények ellenére a kutatók óvatosságra intenek a kezelés humán bevezetését illetően. A transzplantációval kapcsolatban számos alkalommal merült fel a kérdés: „barát vagy ellenség?” – ezt különösen daganatos betegségben érdemes feltenni. A mitochondrium-transzplantáció ugyanis daganatos szervezetbe juttatva a telomerek hosszát védi, így a daganatos sejt élettartamát is kedvezően befolyásolja.

### SGLT1- és SGLT2-gátlók

Mitochondriális diabetesben a terápiát illetően vannak sikeres próbálkozások GLP1-, illetve SGLT2-gátló kezeléssel [55]. *Lee és mtsai* patkányokban koszorúér-lekötéssel szívizominfarktust idéztek elő, ami után a szívizom ROS-szintje szignifikánsan megemelkedett. Dapagliflozin (SGLT2-gátló) adására a programozott elektromos stimuláció során az arrhythmia súlyossága szignifikánsan javult [56]. Az SGLT2 gátlása a glykaemiás kontrolltól függetlenül csökkenti a szív- és érrendszeri mortalitást szívelégtelenségben, és megakadályozza a pitvari arrhythmia kialakulását. Az e hatások mögött meghúzódó mechanizmus nem teljesen ismert. *Bode és mtsai* vizsgálták a kettős SGLT1/2-inhibitor szotagliflozinnal végzett krónikus kezelés hatását a bal pitvari remodelingre és a celluláris arrhythmogenezisre a HFpEF metabolikus szindrómás patkánymodellben. Az SGLT1/2-inhibitor szotagliflozin javította a bal pitvari remodelinget a metabolikus HFpEF-ben. Javította a  $Ca^{2+}$  által közvetített celluláris arrhythmogenezist is *in vitro*. A kombinált SGLT1/2-gátlás biztonságosságát és hatékonyságát a pitvari cardiomyopathiával összefüggő arrhythmia kezelésére és/vagy megelőzésére a klinikai vizsgálatok során tovább kell értékelni [57].

### Megbeszélés

2000 és 2020 között se szeri, se száma a mitochondriális témával foglalkozó közleményeknek. A kb. 150 éve ismert mitochondriumoknak sokféle funkciójuk van, amelyekre csak jóval később, fokozatosan derült fény. Ezek közül a legkiemelkedőbb az ATP előállítás a sejtfolyamatok energiaellátásához. Aerob organizmusokban ennek az anyagcsereútnak a lépcsőfokai a piruvát-citromsav (Szent-Györgyi–Krebs)-ciklus, az elektronszállító lánc, valamint a terminális foszforiláció és oxidáció, melynek során a szénhidrátok, zsírok és fehérjék  $CO_2$ -dá és vízzel alakulnak, miközben energia (ATP) termelődik. Jelenleg is érvényes a régi megállapítás, hogy a mitochondrium a szervezet „energetikai központja”. A *Szent-Györgyi–Krebs-ciklus* felfedezése mindkét kutatónak Nobel-díjat eredményezett. A mitochondriumok ezenkívül szerepet játszanak a ROS által közvetített jelátvitelben, az apoptózisban, a sejtek kalciumszabályozásában. Ép mitochondriális működés esetén a szervezet elhárítómechanizmusa a mitohormesis, mely megvédi a szervezetet

a súlyos stressztől. Újabb kutatások szerint a mitochondriumok előnyösen befolyásolják az élettartamot és az életminőséget is emberben.

Ma már általánosan elismert, hogy alig van humán betegség, amelynek etiológiájában vagy patomechanizmusában ne szerepelne mitochondriális károsodás. A mitochondriális diszfunkció lényege a sejtek és szervek energiadeficitje és oxidatív stressz okozta károsodása.

Egy sor veleszületett betegségről, szindrómáról derült ki, hogy kialakulásukban a mitochondriális DNS genetikai hibái szerepelnek.

A klinikumból jól ismertek a parenchymás szervek progrediáló, degeneratív folyamatai, a pulmonalis fibrosis, vesekárosodások, akár a glomerularis, akár a tubularis területen. Kiemelt figyelmet érdemel a NAFLD. A tüdő, a vesék, a máj és a szív fibroticus elváltozásaiban a mitochondriális rendszer diszfunkciója fontos szereplő.

Kiemelkedő fontosságú a klinikum számára a cardialis fibrosis kialakulása. E komplex kórképben külön figyelmet érdemelnek a ritmuszavarok, elsősorban a gyakori pitvarfibrilláció. Előrehaladó életkorban e ritmuszavar gyakorisága elérheti a 30%-ot is. E kórkép kóreléttani kialakulásában számos biokémiai, elektrokémiai kóros folyamat áll, melyek összességükben pitvarfibrillációhoz (kisebb mértékben kamrafibrillációhoz) vezethetnek. A diabetes kezelésébe újabban egyre nagyobb mértékben bevezetett SGLT2- és SGLT1/2-gátlók biztató terápiás ígéretet jelenthetnek.

A mitochondriális diszfunkció, az inzulinrezisztencia és a T2DM kapcsolatát is többen igazolták. Ismertté vált a „mitochondriális diabetes” kórképe is, amely ugyan az összes diabeteses betegnek csak mintegy a 3%-át teszi ki, de elméleti, patomechanisztikus jelentősége nem elhanyagolható. Eltekintve a speciális, mitochondriális diabetes kórformájától, úgy tűnik, hogy mind T1DM-ben, mind T2DM-ben szóba jöhet a mitochondriumokra irányuló célzott kezelés. Lehetséges, hogy a metabolikus szindrómát az egyes komponenseit érintő mitochondriális diszfunkció foglalja egységbe. Külön fejezetet képeznek a neurodegeneratív kórképek, a leggyakoribb az Alzheimer-kór, a Parkinson-kór és a Huntington-betegség. Kialakulásukban mitochondriális elégtelenség, energia-deficit, Ca-ion-zavar játszhat szerepet.

A mitochondriális funkció onkológiai vonatkozásaival nem foglalkozunk, mert ez meghaladná e közlemény kereteit.

A mitochondrium diszfunkciójának kedvező befolyásolása jelenleg még aligha nevezhető sikertörténetnek. Bizonyos, hogy a rendszeres testmozgás, az obesitas megelőzése, az egészséges étrend sokat segíthet e rendszer integritásának fenntartásában. A legjelentősebb sikert eddig ép mitochondriumok transzplantációja jelentette. Mind humán, mind experimentális alkalmazása eredményesnek bizonyult, de jelenleg a biztonsági szabályok még nem engedik alkalmazni ezt az eljárást. A mitochondriumok terápiás szerepét újabban a microglia működését tekintve is vizsgálták. Lehetséges, hogy a

microglia mint a metabolikus folyamatok szabályozója további új célpont lehet a mitochondriális diszfunkció kezelésében.

Egyesek úgy vélik, hogy a medicina jövőjét a mitochondriumok fogják meghatározni. Ezen organellumok élettani és kórélettani szerepének tisztázása várhatóan jelentősen hozzájárul majd az egészségesebb és hosszabb élettartamhoz is.

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

*Szerzői munkamegosztás:* Az irodalomkutatás, az adatbevitel és az adatelemzés, a kézirat átnézése és szövegezése a szerzők között 50-50%-ban oszlott meg. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

## Irodalom

- [1] Kölliker A. Memories from my life. [Erinnerungen aus meinem Leben.] Verlag Wilhelm Engelmann, Leipzig, 1899. [German]
- [2] Siekevitz P. Powerhouse of the cell. *Sci Am.* 1957; 197: 131–140.
- [3] Rizzuto R, De Stefani D, Raffaello A, et al. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; 13: 566–578.
- [4] Montgomery MK. Mitochondrial dysfunction and diabetes: is mitochondrial transfer a friend or foe? *Biology (Basel)* 2019; 8: 33.
- [5] Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol.* 2015; 13: 89.
- [6] Frey TG, Mannella CA. The internal structure of mitochondria. *Trends Biochem Sci.* 2000; 25: 319–324.
- [7] Schlame M, Ren M. The role of cardiolipin in the structural organization of mitochondrial membranes. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 2080–2083.
- [8] Osellame LD, Blacker TS, Duchon MR. Cellular and molecular mechanisms of mitochondrial function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012; 26: 711–723.
- [9] Prasun P. Mitochondrial dysfunction in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020; 1866: 165838.
- [10] Wunderlich L, Szarka A. Electron transport chain and power generation. Chapter 8. In: *The basics of biochemistry.* [Elektrontranszport-lánc és energiatermelés. 8. fejezet. In: *A biokémia alapjai.*] Typotex Kiadó, Budapest, 2014; pp. 138–150. [Hungarian]
- [11] Ndi M, Marin-Buera L, Salvatori R, et al. Biogenesis of the bc1 complex of the mitochondrial respiratory chain. *J Mol Biol.* 2018; 430: 3892–3905.
- [12] Schmidt-Rohr K. Oxygen is the high-energy molecule powering complex multicellular life: fundamental corrections to traditional bioenergetics. *ACS Omega* 2020; 5: 2221–2233.
- [13] Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J.* 2009; 417: 1–13.
- [14] Kung HC, Lin KJ, Kung CT, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroprotection of polyphenols with respect to resveratrol in Parkinson's disease. *Biomedicines* 2021; 9: 918.
- [15] Johann K, Kleinert M, Klaus S. The role of GDF15 as a myomiotokine. *Cells* 2021; 10: 2990.
- [16] Sun X, Zhan L, Chen Y, et al. Increased mtDNA copy number promotes cancer progression by enhancing mitochondrial oxidative phosphorylation in microsatellite-stable colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2018; 3: 8.
- [17] Lionaki E, Gkikas I, Daskalaki I, et al. Mitochondrial protein import determines lifespan through metabolic reprogramming and *de novo* serine biosynthesis. *Nat Commun.* 2022; 13: 651.
- [18] Poudel SB, Dixit M, Neginskaya M, et al. Effects of GH/IGF on the aging mitochondria. *Cells* 2020; 9: 1384.
- [19] Li X, Zhang W, Cao Q, et al. Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell Death Discov.* 2020; 6: 80.
- [20] Molnar MJ, Kovacs GG. Mitochondrial diseases. *Handb Clin Neurol.* 2017; 145: 147–155.
- [21] Orsucci D, Caldarazzo Ienco E, Rossi A, et al. Mitochondrial syndromes revisited. *J Clin Med.* 2021; 10: 1249.
- [22] Halmos T, Suba I, Barta L. Optic nerve atrophy and diabetes mellitus. [Zum Syndrom "Optikusatrophy" mit Diabetes mellitus.] *Wien Klin Wochenschr.* 1980; 92: 279–282. [German]
- [23] John P, Whatley FR. Paracoccus denitrificans and the evolutionary origin of the mitochondrion. *Nature* 1975; 254: 495–498.
- [24] Martin WF, Garg S, Zimorski V. Endosymbiotic theories for eukaryote origin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370: 20140330.
- [25] Rai P, Janardhan KS, Meacham J, et al. IRGM1 links mitochondrial quality control to autoimmunity. *Nat Immunol.* 2021; 22: 312–321.
- [26] Somogyi V, Chaudhuri N, Torrisi SE, et al. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Europ Respir Rev.* 2019; 28: 190021. Erratum: *Eur Respir Rev.* 2019; 28: 195021.
- [27] Bueno M, Calyeca J, Rojas M, et al. Mitochondria dysfunction and metabolic reprogramming as drivers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Redox Biol.* 2020; 33: 101509.
- [28] Che R, Yuan Y, Huang S, et al. Mitochondrial dysfunction in the pathophysiology of renal diseases. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2014; 306: F367–F378.
- [29] Gibb AA, Lazaropoulos MP, Elrod JW. Myofibroblasts and fibrosis mitochondrial and metabolic control of cellular differentiation. *Circ Res.* 2020; 127: 427–447.
- [30] van Opbergen CJ, den Braven L, Delmar M, et al. Mitochondrial dysfunction as substrate for arrhythmogenic cardiomyopathy: a search for new disease mechanisms. *Front Physiol.* 2019; 10: 1496.
- [31] Shum M, Ngo J, Shirihai OS, et al. Mitochondrial oxidative function in NAFLD: friend or foe? *Mol Metab.* 2021; 50: 101134.
- [32] Prasun P, Ginevic I, Oishi K. Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 4.
- [33] Monaco CM, Gingrich MA, Hawke T. Considering type 1 diabetes, as a form of accelerated muscle aging. *Exerc Sport Sci Rev.* 2019; 47: 98–107.
- [34] Jin S, Diano S. Mitochondrial dynamics and hypothalamic regulation of metabolism. *Endocrinology* 2018; 159: 3596–3604.
- [35] Chiurazzi M, Di Maro M, Cozzolino M, et al. Mitochondrial dynamics and microglia as new targets in metabolism regulation. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 3450.
- [36] Sergi D, Naumovski N, Heilbronn LK, et al. Mitochondrial (dys) function and insulin resistance: from pathophysiological molecular mechanisms to the impact of diet. *Front Physiol.* 2019; 10: 532.
- [37] Sangwung P, Petersen KF, Shulman GI, et al. Mitochondrial dysfunction, insulin resistance, and potential genetic implications: potential role of alterations in mitochondrial function in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocrinology* 2020; 161: bqaa017.
- [38] Pinti MV, Fink GK, Hathaway QA, et al. Mitochondrial dysfunction in type 2 diabetes mellitus: an organ-based analysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 316: E268–E285.
- [39] Haythorne E, Rohm M, van de Bunt M. Diabetes causes marked inhibition of mitochondrial metabolism in pancreatic beta-cells. *Nat Commun.* 2019; 10: 2474.

- [40] Maassen JA, 'T Hart LM, van Essen E, et al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentations. *Diabetes* 2004; 53(Suppl 1): S103–S109.
- [41] Yeung RO, Al Jundi MA, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *J Diabetes Complications* 2021; 35: 107584.
- [42] Song J, Yang R, Yang J, et al. Mitochondrial dysfunction-associated arrhythmogenic substrates in diabetes mellitus. *Front Physiol.* 2018; 9: 1670.
- [43] Musziński P, Bonda TA. Mitochondrial dysfunction in atrial fibrillation – mechanisms and pharmacological interventions. *J Clin Med.* 2021; 10: 2385.
- [44] Mason FE, Pronto JR, Alhussini K, et al. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol.* 2020; 115: 72.
- [45] de Oliveira LG, Angelo YS, Iglesias AH, et al. Unraveling the link between mitochondrial dynamics and neuroinflammation. *Front Immunol.* 2021; 12: 624919.
- [46] Norat P, Soldozy S, Sokolowski JD, et al. Mitochondrial dysfunction in neurological disorders: exploring mitochondrial transplantation. *NPJ Regen Med.* 2020; 5: 22. Erratum: *NPJ Regen Med.* 2021; 6: 13.
- [47] Halmos T, Suba I. Alzheimer's disease and diabetes – the common pathogenesis. [Alzheimer kór és diabétesz mellitusz – a közös patomechanizmus.] *Neuropsychopharmacol Hung.* 2016; 18: 5–19.
- [48] Swerdlow RH, Khan SM. The Alzheimer's disease mitochondrial cascade hypothesis: an update. *Exp Neurol.* 2009; 218: 308–315.
- [49] Zong WX, Rabinowitz JD, White E. Mitochondria and cancer. *Mol Cell.* 2016; 61: 667–676.
- [50] Zhang L, Zhang Z, Khan A, et al. Advances in drug therapy for mitochondrial diseases. *Ann Transl Med.* 2020; 8: 17. Retraction: *Ann Transl Med.* 2020; 8: 1206.
- [51] El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, et al. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab.* 2017; 122: 1–9.
- [52] Caicedo A, Zambrano K, Sanon S, et al. The diversity and coexistence of extracellular mitochondria in circulation: a friend or foe of the immune system. *Mitochondrion* 2021; 58: 270–284.
- [53] Hayashida K, Takegawa R, Shoaib M, et al. Mitochondrial transplantation therapy for ischemic reperfusion injury: a systematic review of animal and human studies. *J Transl Med.* 2021; 19: 214.
- [54] McCully JD, Levitsky S, del Nido JP, et al. Mitochondrial transplantation for therapeutic use. *Clin Transl Med.* 2016; 5: 16.
- [55] Yeung RO, Al Jundi M, Gubbi S, et al. Management of mitochondrial diabetes in the era of novel therapies. *J Diabetes Complications* 2021; 35: 107584.
- [56] Lee CC, Chen WT, Chen SY, et al. Dapagliflozin attenuates arrhythmic vulnerabilities by regulating connexin43 expression *via* the AMPK pathway in post-infarcted rat hearts. *Biochem Pharmacol.* 2021; 192: 114674.
- [57] Bode D, Semmler L, Wakula P, et al. Dual SGLT-1 and SGLT-2 inhibition improves left atrial dysfunction in HFpEF. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 7.

(Halmos Tamás dr.,  
Budapest, Kikelet u. 43/b, 1125  
e-mail: fishwash@t-online.hu)

(Suba Ilona dr.,  
Budapest, Retek u. 33–35., 1024  
e-mail: suba.ilona@gmail.com)

„*Homo vitae commodatus non donatus est.*”  
(Csak kölcsönbe kaptuk az életet, nem ajándékba.)