

Medycyna mitochondrialna – od teorii do praktyki

Mitochondrial medicine – from theory to practice

Wojciech Witkiewicz¹, Alicja Kowalczyk², Zbigniew Dobrzański^{2,3}

¹ Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

² Wydział Biologii i Hodowli Zwierząt, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

³ Otwarty Uniwersytet Trzeciego Wieku, Uniwersytet Przyrodniczy we Wrocławiu

Streszczenie

Medycyna mitochondrialna wyodrębniła się z nauk medycznych dopiero w drugiej połowie XX w. Jej twórcą jest szwedzki endokrynolog prof. Rolf Luft z Uniwersytetu Medycznego w Sztokholmie (Karolinska Institutet), który w 1962 r. opisał jako pierwszy, przypadek nabytej mitochondriopatii. Do prekursorów medycyny mitochondrialnej należy zaliczyć dwóch lekarzy i naukowców niemieckich: dr Franza Enzmanna oraz dr Bodo Kuklinski. Medycyna mitochondrialna koncentruje się na aktywacji mitochondriów i naprawie zaburzeń w ich obrębie. Scharakteryzowano najważniejsze choroby mitochondrialne (mitochondriopatie), omówiono rolę syntetycznych i naturalnych mitokanów, substancji o zdolności celowania w mitochondria komórek rakowych. Przedstawiono listę substancji, które mogą wzmacniać potencjał biologiczny mitochondriów. (*Gerontol Pol* 2025; 33; 46-52) doi: 10.53139/GP.20253302

Słowa kluczowe: medycyna mitochondrialna, historia, mitochondriopatie, mitokany

Abstract

Mitochondrial medicine separated from medical sciences only in the second half of the twentieth century. Its creator is the Swedish endocrinologist Prof. Rolf Luft from the Medical University of Stockholm (Karolinska Institutet). He described in 1962 as the first a case of mitochondriopathy. The precursors of mitochondrial medicine include two German doctors and scientists: Dr. Franz Enzemann and Dr. Bodo Kuklinski. Mitochondrial medicine focuses on activating mitochondria and repairing mitochondrial disorders. The most important mitochondrial diseases (mitochondriopathies) are characterized, and mitocans, substances with the ability to target mitochondria in cancer cells, are also mentioned. A list of substances that can enhance the biological potential of mitochondria is presented. (*Gerontol Pol* 2025; 33; 46-52) doi: 10.53139/GP.20253302

Keywords: mitochondrial medicine, history, mitochondriopathies, mitocans

Wprowadzenie

Medycyna mitochondrialna to gałąź współczesnej medycyny, która zajmuje się profilaktyką i leczeniem chorób, których podłożem jest zaburzone funkcjonowanie mitochondriów (MtCh). Opiera się ona na obserwacji zjawisk biochemicznych zachodzących w MtCh oraz precyzyjnej diagnostyce. Jest to tzw. holistyczne podejście do zdrowia pacjenta, od rozpoznania choroby do terapii mitochondrialnej [1,2].

Dlaczego to jest ważne. Ponieważ DNA mitochondrialne (mtDNA) nie jest zabezpieczone błoną ochronną, przez co może zostać łatwo uszkodzone przez stres, leki, metale toksyczne, promieniowanie jonizujące i elektro-

magnetyczne, a przede wszystkim przez wolne rodniki (reaktywne formy tlenu, ang. ROS). Co ważne, w ich przypadku do uszkodzeń może dojść o wiele szybciej niż w przypadku DNA jądra komórki (nDNA), a co więcej, takie uszkodzenia mtDNA są nieodwracalne. Pojawia się wówczas stres oksydacyjny, ujemny bilans energetyczny, a organizm traci odporność, zaczyna chorować i szybciej się starzeć [3,4].

Zaburzenia funkcji mitochondriów są nie tylko powszechną cechą dziedzicznych chorób mitochondrialnych (mitochondriopatii), ale też wielu innych chorób zakaźnych i niezakaźnych, w tym infekcji wirusowych i bakteryjnych, bólu zapalnego i przewlekłego, chorób neurodegeneracyjnych, metabolicznych (cukrzyca, oty-

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Wojciech Witkiewicz Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu, ul. Kamińskiego 73a 51-124 Wrocław ☎ (+48 71) 327 01 00 📧 witkiewicz@wssk.wroc.pl

ORCID: Wojciech Witkiewicz: 0000-0002-4194-1160, Alicja Kowalczyk: 0000-0003-1908-2942, Zbigniew Dobrzański: 0009-0009-7593-1866

łość), chorób sercowo-naczyniowych itd. MtCh stają się zatem atrakcyjnym celem dla opracowywania nowych terapii [5-7].

O znaczeniu problematyki mitochondrialnej świadczą dane PubMed (największa na świecie baza danych bibliograficznych pochodzących z medycyny i nauk biologicznych). Dla hasła „mitochondria” liczba wyników (publikacji w latach 2010-2025) wynosi 131,7 tys., „medycyna mitochondrialna” – 100,8 tys., „choroby mitochondrialne” – 50,1 tys. i „mitokany” – 0,097 tys. Kilka dziesiąt z nich, szczególnie z ostatnich 10 lat wykorzystano w niniejszej przeglądowej pracy.

Celem artykułu jest poznanie historii medycyny mitochondrialnej, przegląd aktualnego stanu wiedzy o roli MtCh w etiologii wielu chorób o podłożu genetycznym i genetyczno-środowiskowym (mitochondriopatiach), o roli terapeutycznej mitokanów, a także o substancjach mogących wzmacniać potencjał MtCh. W polskiej literaturze gerontologicznej i geriatrycznej brakuje prac o tej ważnej tematyce z medycznego i społecznego punktu widzenia.

Rys historyczny

Medycyna mitochondrialna wyodrębniła się z nauk medycznych dopiero w drugiej połowie XX w. Jej twórcą jest szwedzki endokrynolog prof. Rolf Luft (1914-2007) z Uniwersytetu Medycznego w Sztokholmie (Instytut Karolinska) [8]. W 1962 r. opisał on jako pierwszy, przypadek nabytej mitochondriopatii [9], a w 1994 r. omówił związek między chorobami a stanem organelli komórkowych, tj. MtCh. Autor stwierdził, iż pierwotne defekty funkcji MtCh są związane z ponad 100 chorobami, a lista ta stale rośnie. Rozwój tej dziedziny medycyny był wynikiem poznania struktury i funkcji MtCh, wyjaśnienia procesów związanych z biosyntezą MtCh oraz odkryciem specyficznego mitochondrialnego DNA (mtDNA) [10].

Drugim uczonym zaangażowanym w rozwój medycyny mitochondrialnej jest dr n. med. Franz Enzmann (ur. 1938 r.) – niemiecki biochemik, specjalizujący się w dziedzinie neuroendokrynologii i diabetologii. Jest on prekursorem wiedzy o mitochondriach, stworzył unikalną linię preparatów dietetycznych, przeznaczonych do ochrony naszych MtCh. Słynne jest jego powiedzenie: *Mało kto wie, że nie jądro komórkowe rządzi komórką, lecz mitochondria. Innymi słowami: że to mitochondria decydują o życiu i śmierci komórki*. Jest ono wciąż aktualne i daje podstawy do rozwoju nauk o mitochondriach [11].

Trzecią osobą jest dr hab. n. med. Bodo Kuklinski (ur. 1944 r.). Jest on just niemieckim lekarzem i diagno-

stą schorzeń o podłożu mitochondrialnym, specjalistą chorób wewnętrznych i medycyny środowiskowej. Jest autorem wielu publikacji, w tym podręczników o medycynie mitochondrialnej, członkiem kilku stowarzyszeń naukowych i laureatem prestiżowych nagród. Jego motto naukowe i zawodowe: *Najwyższy czas, żeby zdrowie człowieka traktować jako oddziaływanie procesów całościowych, a nie według ściśle uporządkowanych dyscyplin medycznych*. Opracował on metody diagnostyki uszkodzeń mitochondrialnych i metody ich leczenia [2,12].

Warto dodać, iż od 2016 r. w Poznaniu są organizowane corocznie Międzynarodowe Konferencje Medycyny Mitochondrialnej, a Międzynarodowe Stowarzyszenie Medycyny Mitochondrialnej (IMMA) zrzesza coraz więcej lekarzy, toksykologów, fizjologów itp. W Bad Homburg i Gorzowie Wlkp. powołano centra dystrybucji suplementów mitochondrialnych, których produkcja odbywa się w Niemczech i Szwajcarii.

Budowa i funkcje mitochondriów

Mitochondria to niewielkie organelle o wielkim znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania całego organizmu. Mają one różną wielkość, przeważnie od 2 do 8 µm, mogą też szybko zmieniać swój kształt i rozmiary. Lokalizacja MtCh w komórce nie jest stała. W wyniku ruchów cytoplazmy lub dzięki związaniu się z elementami cytoszkieletu, mitochondria mogą przemieszczać się w kierunku miejsca o zwiększonym zapotrzebowaniu na energię. Także liczba MtCh jest wprost proporcjonalna do aktywności metabolicznej komórki. MtCh mogą stanowić od 12 do 25% objętości komórki (czasem nawet więcej, np. w kardiomiocytach – 36 %). Dużą liczbę MtCh zawierają komórki wątroby – hepatocyty (od 1000 do 2500) i włókna szkieletowe (do 1600). Mała liczba tych organelli występuje w komórkach naskórka, komórkach starzejących się (*ang.* SnC) oraz trombocytach (od 2 do 6). Natomiast krwinki czerwone w ogóle nie posiadają MtCh, chociaż ostatnie badania wskazują, że biorą udział w procesach dojrzewania komórek erytroidalnych, enukleacji erytroblastów i produkcji erytrocytów. Organy, takie jak wątroba, mózg, mięsień sercowy czy mięśnie szkieletowe, wykazujące dużą aktywność metaboliczną, zawierają znacznie większą ilość mitochondriów niż pozostałe, z tego też powodu bardziej są podatne na mutacje genomu mitochondrialnego [13-15].

MtCh składają się z błony zewnętrznej, błony wewnętrznej, macierzy mitochondrialnej i układu wewnętrznych struktur, zwanych krysztalami mitochondrialnymi. Zewnętrzna błona mitochondrialna jest

przepuszczalna dla cząsteczek, takich jak woda i jony, a także dla niektórych białek. Wewnętrzna błona mitochondrialna ma skomplikowaną budowę, która umożliwia procesy oddychania komórkowego. Z kolei kryształki mitochondrialne służą do syntezy adenozynotryjofosforanu (*ang.* ATP). Uszkodzenie błony zewnętrznej MtCh grozi dostaniem się do cytozolu (płynny składnik cytoplazmy) substancji z przestrzeni międzybłonowej, co może prowadzić do śmierci komórki. Wnętrze MtCh wypełnione jest płynną substancją, zwaną macierzą mitochondrialną. W jej skład wchodzi głównie enzymy biorące udział w rozkładzie substancji organicznych oraz rybosomy odpowiedzialne za syntezę białek [5,14].

Mitochondria posiadają swój własny materiał genetyczny (mtDNA), znajdujący się w ich wnętrzu (macierzy). Niestety, nie posiada on żadnej ochrony, dlatego też jest podatny na uszkodzenia. Z kolei zdolności regeneracyjne MtCh są ograniczone, stąd częściej stwierdza się w nich mutacje, niż np. w DNA jądra komórkowego (nDNA). Na szczęście istnieją mechanizmy mitofagiczne. Mitofagia to wyspecjalizowana ścieżka autofagiczna, która usuwa i poddaje recyklingowi uszkodzone mitochondria oraz reguluje biogenezę nowych, w pełni funkcjonalnych i aktywnych MtCh [16]. Niestety, w stanach chorobowych procesy mitofagiczne zachodzą inaczej, szczególnie u osób z chorobami neurodegeneracyjnymi, jak i zaburzeniami sercowo-naczyniowymi [5,17].

Najważniejszą rolą MtCh jest wytwarzanie ATP poprzez oddychanie komórkowe oraz regulacja metabolizmu komórki. Główny szereg reakcji biochemicznych związany z produkcją ATP, zachodzący wyłącznie w mitochondriach, nazywany jest cyklem Krebsa. Poza nimi MtCh pełnią także inne funkcje, jak: łańcuch transportu elektronów, fosforylacja oksydacyjna i chemiosmoza, produkcja ciepła (bez wytwarzania ATP), synteza kwasów tłuszczowych, sterydów i hemu, magazynowanie jonów wapnia, regulacja stanu redoks komórki oraz apoptoza – programowana śmierć komórki. MtCh dziedziczone są niemal wyłącznie w linii matczynej, ponieważ prawie wszystkie pochodzą z oocyta, a bardzo nieliczne (jeśli w ogóle) są przekazywane w plemniku, zaś w zygocie te pochodzące od ojca są niszczone. Zatem choroby mitochondrialne (*ang.* MD) spowodowane mutacjami w mtDNA dziedziczą się po matce, natomiast zapada na nie potomstwo obu płci. Do tej pory zidentyfikowano ponad 350 genów powodujących MD [5,14].

Mimo zaawansowanych badań nad budową i funkcjonowaniem mitochondriów, nadal odkrywane są „tajemnice” tych organelli, np. w ostatnich latach badacze chińscy określili znaczenie mitofogenezy w spermatogenezie [18] oraz rolę migrasomów (egzosomy funkcjo-

nalne) w procesie mitocytozy (usuwanie uszkodzonych MtCh) [19]. Z kolei amerykańscy uczeni [20] dokonali metaanalizy 519 publikacji dot. roli mitochondriów w różnych organizmach modelowych i biologii chorób człowieka. Stwierdzili, że MtCh pełnią bardzo wiele funkcji poza metabolizmem, a ich pełne poznanie pozwoli na opracowanie skutecznych terapii chorób mitochondrialnych, jak też strategii przeciwstarzeniowych.

Mitochondria pierwszy raz zostały zaobserwowane i opisane w 1857 r. przez szwajcarskiego anatoma i fizjologa Alberta Köllikera, jako struktury znajdujące się w komórkach mięśni szkieletowych i nazwał je „sarkosomami”. Nazwa współczesna pochodzi od greckiego słów „mitos” oznaczających „nić” i „chondro” oznaczających „ziarno” [13].

Choroby mitochondrialne

Choroby mitochondrialne (MD), zwane też mitochondriopatiami, to niejednorodna klinicznie i genetycznie grupa zaburzeń na poziomie komórkowym. Bliżej, jest to grupa genetycznie dziedziczonych chorób rzadkich, które dotyczą statystycznie ok. 20 osób na 100000 urodzeń, przy czym dotyczy mutacji zarówno w mtDNA jak i nDNA. Ta grupa zaburzeń obejmuje prawie 1500 różnych chorób. MD jako całość są prawdopodobnie najczęstszą chorobą genetyczną u dorosłych ludzi. Etiologia MD jest skomplikowana, wiąże się z mutacjami w mitochondrialnym lub/i jądrowym DNA. Częstotliwość powstawania mutacji w obrębie mtDNA jest wielokrotnie większa niż w nDNA, co prawdopodobnie jest związane z obecnością wolnych rodników (*ang.* ROS). Choroby mitochondrialne mają podłoże genetyczne (MD pierwotne) lub genetyczno-środowiskowe (MD wtórne) [13,21].

Najważniejsze choroby w tej pierwszej grupie to: zespół przewlekłej postępującej zewnętrznej oftalmoplegii (*ang.* CPEO), zespół mitochondrialnej encefalomiopatii dotyczącej układu nerwowego, żołądka i jelit (*ang.* MNGIE), dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera (*ang.* LHON), neurogenna miopatia z ataksją i zwyrodnieniem barwnikowym siatkówki (zespół NARP), zespół MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa, incydenty podobne do udarów), zespół Kearnsa-Sayre’a (*ang.* KSS).

Terapie pierwotnych MD są we wczesnej fazie badań i rozwoju, dlatego też nie ma jeszcze skutecznego leczenia ani lekarstwa. Hong i wsp [22] podają, że obecnie jest w USA sprawdzanych kilkanaście leków i suplementów diety (koenzym Q₁₀ i rybozyd nikotynamidu, NR), ale tylko w przypadku leku Raxone (Idebenone) zakończono IV fazę badań klinicznych. Lek ten nie jest

jeszcze zarejestrowany w amerykańskiej Agencji Leków i Żywności (*ang.* FDA), natomiast Europejska Agencja Medyczna (*ang.* EMA) dopuściła Raxone do leczenia neuropatii Lebera w krajach UE. Przykłady chorób mitochondrialnych u dzieci i dorosłych oraz aktualnie stosowane i potencjalne (przyszłościowe) metody leczenia przedstawili naukowcy amerykańscy [20].

Drugą grupę MD wywołują zaburzenia wieloczynnikowe, spowodowane są przez jednoczesny wpływ czynników genetycznych i środowiskowych. Mutacje w mtDNA nie są wystarczające do wystąpienia choroby. Natomiast odpowiadają one za genetyczną skłonność do wystąpienia danego schorzenia, które ujawnia się, gdy dodatkowo zadziałają jeszcze określone czynniki środowiskowe. Układy często dotknięte MD to: centralny układ nerwowy (leukoencefalopatia, zwapnienia, epizody podobne do udaru, atrofia z demencją, padaczka, objawy górnego neuronu ruchowego, ataksja, zespół pozapiramidowy, zmęczenie), obwodowy układ nerwowy (miopatia, polineuropatia, kwasica laktozowa), zaburzenia endokrynne (niski wzrost, nadmierna potliwość, cukrzyca, hiperlipidemia, hipogonadyzm, opóźnione dojrzewanie), serce (zaburzenia generowania impulsów lub przewodzenia, kardiomiopatia, brak zagęszczenia lewej komory, niewydolność serca), narząd wzroku (zaćma, jaskra, retinopatia barwnikowa, zanik nerwu wzrokowego), narząd słuchu (głuchota, szumy uszne, obwodowe zawroty głowy), układ pokarmowy (dysfagia, wymioty, biegunka, schorzenia wątroby, niedrożność rzekoma jelit, zapalenie trzustki, niewydolność trzustki), nerki (niewydolność nerek, torbiele) i szpik kostny (niedokrwistość syderoblastyczna) [23,24].

Nad rolą uszkodzonych MtCh w etiologii wymienionych chorób, jak innych (np. nowotworowych) trwają w świecie liczne badania. Wtórne MD są łatwiejsze do diagnozowania i leczenia niż pierwotne MD, ale efekty terapii zależą od wielu czynników. Rokowania w przypadku MD są trudne do określenia, ponieważ ma na nie wpływ wiek, w którym wystąpiły pierwsze objawy, rodzaj schorzenia i to, jakiego układu dotyczy. Płeć nie ma znaczenia [25-28].

Międzynarodowy zespół specjalistów w zakresie diagnostyki genetycznej i chorób rzadkich [29] ocenił stan obecny i perspektywy terapii MD. Twierdzą, że oprócz potrzeby zwiększenia skuteczności leczenia objawowego, podejmowane będą wysiłki w celu znalezienia nowej generacji leków, w tym zmiany przeznaczenia obecnych leków, stosowania nowych małych cząsteczek (nanonośniki) i terapii genowych. Te ostatnie polegałyby na zwiększeniu proporcji prawidłowych w stosunku do zmutowanych MtCh.

Niektórzy europejscy badacze [30] twierdzą, że MD mają charakter ogólnoustrojowy, dlatego też należy stosować środki z zakresu medycyny predykcyjnej, prewencyjnej i spersonalizowanej (*ang.* PPP lub 3P). Jako argument podają fakt, że MD stanowią ogromne obciążenie społeczno-ekonomiczne, zalecają więc zmianę paradygmatu z medycyny reaktywnej na strategię PPP, co ułatwiłoby rozwój polityki zdrowotnej w tej dziedzinie

Mitokany a nowotwory

Mitokany są środkami przeciwnowotworowymi, nazwa jest akronimem: mitochondria i rak (kancer) [31]. Wykazują one zdolność celowania w mitochondria komórek rakowych. Jest to duża grupa związków chemicznych, w tym leków, dlatego Neuzil i wsp. [32] podzielili mitokany na 8 klas, przyjmując kryterium ich działania molekularnego w chorobach nowotworowych. Klasa 1 obejmuje inhibitory heksokinazy; klasa 2: związki ukierunkowane na białka z rodziny Bcl-2; klasy 3 i 4 mitokanów: tiolowe inhibitory redoks oraz leki ukierunkowane na VDAC/ANT; klasa 5: łańcuch elektronów redoks ukierunkowany na leki; klasa 6: kationy lipofilowe ukierunkowane na błonę wewnętrzną; klasa 7: leki ukierunkowane na cykl kwasów trikarboksylowych i klasa 8: leki ukierunkowane na mtDNA. Z publikacji Mani i wsp.[33] wynika, że 12 mitokanów (związków syntetycznych należących do klas: 1 – 8), jak np. Benserozyd, Dichlorooctan, Metformina, Navitoclax, Sorafenib itd. są w różnych fazach badań klinicznych (I-IV), zaś innych 11 związków syntetycznych (m.in. Antymycyna A, Adafhostyna, Mito-Lnd, Rodamina-123 i in.) są w fazie badań przedklinicznych. Ponadto autorzy wykazali 14 substancji aktywnych pochodzących od 14 roślin o właściwościach „antynowotworowych” (mitokany roślinne), zaliczając je do klas mitokanów: 2, 3 i 6. Wśród nich wymieniają takie związki jak: berberyna, imbir, jasmonian metylu, izotiocjaniany, ksantony, kurkumina i in. Badania tych mitokanów są w toku, najczęściej w fazie przedklinicznej (*in vitro*, *in vivo*) [33].

Generalnie syntetyczne mitokany nie sprawdziły się w badaniach na liniach komórek rakowych, dlatego też kilka związków wycofano z dalszych badań. Wyjątkiem jest lek Tamoksyfen ukierunkowany na mitochondria (o nazwie Mito Tam), pierwszy w swojej klasie środek przeciwnowotworowy dla pacjentów z litymi guzami przerzutowymi. Badanie zostało zarejestrowane w EMA – nrEudraCT 2017-004441-25. Wynik tego klinicznego badania fazy I/Ib dostarczył dowodów na bezpieczeństwo MitoTam. Skuteczność była największa u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (*ang.*

RCC). Uzyskane wyniki są podstawą do planowania klinicznego badania fazy II [34]. Cytowany wcześniej Dang i wsp. [31] uważają, że mitochondrialne DNA odgrywa kluczową rolę w powstawaniu nowotworów, dlatego też celowanie w mtDNA otworzyło nowy kierunek terapii przeciwnowotworowej. Autorzy wymieniają następujące trzy koncepcje: celowanie w metabolizm MtCh (łańcuch transportu elektronów, cykl Krebsa, glikoliza, fosforylacja oksydacyjna); celowanie w mitochondrialne szlaki sygnalizacyjne redoks i homeostazę ROS (w tym rozszczepianie mitochondriów, celowanie w mtDNA itd.); dostarczanie leków przeciwnowotworowych specyficznych dla mitochondriów (bezpośrednie sprzężenie ligandów z lekami, nanonośniki ukierunkowane na mitochondria). Autorzy twierdzą, że przyszłe terapie przeciwnowotworowe będą uwzględnić strategię ukierunkowaną na mitochondria z wykorzystaniem mitokanów, aplikowanych w nowoczesny i skuteczny sposób. Czyżby to była nadzieja dla chorych na nowotwory. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (*ang.* IARC) podała, że w 2022 r. odnotowano blisko 20 mln nowych przypadków oraz 9,7 mln zgonów z powodu raka. Biorąc pod uwagę aktualne prognozy demograficzne, do 2050 r. liczba nowych przypadków raka osiągnie 35 mln [35]. Oby te prognozy się nie sprawdziły!

Dieta a mitochondria

Dla utrzymania prawidłowego funkcjonowania mitochondriów ważne są nie tylko odpowiednie warunki środowiskowe (wewnętrzne), jak właściwe pH, dostępność tlenu i odpowiednia ilość składników odżywczych. Istotny wpływ wywierają także czynniki zewnętrzne: jak stres, aktywność fizyczna czy dieta.

W Encyklopedii Neurofizjologii [13] są podane informacje nt. składników odżywczych, niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania mitochondriów. Należą do nich: białka, lipidy, glukoza, witaminy, składniki mineralne i antyoksydanty. Mają one istotny wpływ na metabolizm energetyczny komórki. Te trzy pierwsze składniki (białka, tłuszcze, glukoza) biorą udział w cyklu Krebsa. Wśród witamin wymienia się: B₁ (tiamina), B₂ (ryboflawina), B₃ (niacyna), B₅ (kwas pantotenowy), C (kwas askorbinowy), E (tokoferol), K (filochinon). Witaminy są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania mitochondriów i metabolizmu energetycznego komórek. Ich niedobór może prowadzić do zmniejszonej produkcji energii. Wśród makro- i mikroelementów najważniejsze to: magnez (Mg) i fosfor (P) oraz chrom (Cr), żelazo (Fe), mangan (Mn), selen (Se) i cynk (Zn). Pełnią one kluczową rolę w metabolizmie energetycznym komórek, w tym także pracy mitochondriów, a ich niedobór

może prowadzić do zaburzeń w funkcjonowaniu tych organelli i negatywnych następstw (mitochondriopatie). Wśród antyoksydantów, które są niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania mitochondriów (ochrona przed ROS) autorzy wspomnianej Encyklopedii [13] wymieniają glutation i koenzym Q10 (ubichinon). Są one syntetyzowane w organizmie, ale z wiekiem ich poziom ulega stopniowemu obniżeniu.

Twórcy praktycznej medycyny mitochondrialnej [2,11,12,36] dodatkowo do substancji odżywczych (zwanych przez nich „mitotropowych”) zaliczają trzy enzymy obronne (peroksydaza glutationowa, GPX; katalaza, KAT; dysmutaza ponadtlenkowa, SOD) oraz L-karnitynę, kwas liponowy, kreatynę, kwasy tłuszczowe wielonienasycone: ALA, EPA, DHA, witaminę D₃ i witaminę B₁₂. Z kolei Schniertschauer i wsp.[36] do substancji „mitotropowych” zaliczają przede wszystkim koenzym Q₁₀ (ubichinon) oraz NMN (mononukleotyd nikotynamidu). Cytowani autorzy niemieccy wymieniają także niektóre witaminy, jak: B₁, B₂, B₃ i B₆ oraz C i E, a z innych składników także magnez (Mg), resweratrol (stilben) i spermidynę (poliamina biogenna). Nie wiadomo jednak, w jakim stopniu, poza pewnymi wyjątkami, wymienione substancje wpływają na metabolizm MtCh i rozwój chorób mitochondrialnych. Po prostu brakuje zaawansowanych badań klinicznych, chociaż wiele z nich jest na etapie badań przedklinicznych. Tylko jedno randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (*ang.* RCT) niektórych suplementów diety (kreatyna, koenzym Q₁₀ i kwas alfa-liponowy) wykazało niewielką skuteczność kliniczną (łagodny wzrost siły zgięcia grzbietowego stawu skokowego) w kohorcie 16 pacjentów z heterogennymi chorobami mitochondriów. Ta niewielka poprawa była niewystarczająca, aby uzasadnić powszechne stosowanie tych suplementów u pacjentów z MD [38].

Autorzy włoscy [39] twierdzą, że dieta śródziemnomorska (MedDiet) będąc bogatym źródłem polifenoli, może wpływać na funkcję mitochondriów, m.in. poprzez ograniczenie produkcji wolnych rodników, zmniejszenie produkcji mitochondrialnych reaktywnych form tlenu (mtROS) oraz łagodzenie uszkodzeń MtCh. MedDiet ma działanie przeciwzapalne, delfinidyna (flawonoid obecny w czerwonym winie i jagodach) przywraca podwyższony poziom oddychania mitochondrialnego i aktywność kompleksu dożylnego (*ang.* VCA). Podobnie resweratrol i likopen, obecne w grejpfrutach i pomidorach, wywierają działanie przeciwzapalne, modulujące enzymy mitochondrialne. Autorzy wyrażają pogląd, że kilka pozytywnych efektów MedDiet otwiera drogę dalszych badań na ludziach, aby ostatecznie potwierdzić te odkrycia.

Podsumowanie

W opinii twórców terapii mitochondrialnej holistyczne podejście do zdrowia, z wiedzą popartą badaniami naukowymi, może stanowić nowe i skuteczne narzędzie w leczeniu wielu cywilizacyjnych chorób w XXI wieku. Ważnym elementem w profilaktyce i terapii mitochondrialnej jest uzupełnienie niedoborów substancji odżywczych, które mogą wzmacniać potencjał biologiczny MtCh, co jest szczególnie ważne u starszych osób. Brakuje jednak potwierdzonych naukowych dowodów uzasadniających ich stosowanie, szczególnie w okresie

choroby (mitochondropatie). Natomiast ocena skuteczności naturalnych i syntetycznych mitokanów jest nadal w fazie badań klinicznych, ich szanse na ich rejestrację (FDA, EMA) jako skutecznych leków w chorobach nowotworowych, są trudne do przewidzenia, chociaż jest coraz więcej pozytywnych opinii nt. zastosowania terapii celowania w mtDNA z wykorzystaniem nowych technologii dostarczania leków (nanonośniki).

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/ None

Piśmiennictwo/References

1. Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Biochim Biophys Acta*. 1996;1271(1):1-6.
2. Kuklinski B, Schemionek A. *Medycyna mitochondrialna*. Białystok: Wyd. Vital 2024.
3. Annesley SJ, Fisher PR. Mitochondria in Health and Disease. *Cells*. 2019;8(7):680.
4. Dobrzański Z, Witkiewicz W, Kowalczyk A, Rogowska-Sobota K. Długowieczność człowieka – aktualny stan badań przeciw procesom starzenia. *Gerontol Pol*. 2024;32:183-90.
5. Bozi LHM, Campos JC, Zambelli VO, et al. Mitochondrially-targeted treatment strategies. *Mol Asp Med*. 2020;71:100836.
6. Tada S, Choudhury ME, Kubo M, et al. Zonisamide Ameliorates Microglial Mitochondriopathy in Parkinson's Disease Models. *Brain Sci*. 2022;12(2):268.
7. Koklesova L, Liskova A, Samec M, et al. Protective Effects of Flavonoids Against Mitochondriopathies and Associated Pathologies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8649.
8. Berggren PO, Brismar K. Professor Rolf Luft, 1914-2007. *Diabetology* 2008;51(5):697-9.
9. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, et al. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*. 1962; 41:1776–1804.
10. Luft R. The development of mitochondrial medicine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:8731-8.
11. Portal Medycyny Mitochondrialnej. Dr n. med. Franz Enzmann. Mito-Med 2024. Online (dostęp: 29.10.2024).
12. Kuklinski B. Mitochondria. Diagnostyka uszkodzeń mitochondrialnych i skuteczne metody terapii. Gorzów Wlkp.: Wyd. Mito-Pfarma 2018.
13. Neuroexpert. Encyklopedia Neurofizjologii. Mitochondria. NeuroExpert 2023. Online (dostęp: 30.10.2024).
14. Jenkins BC, Neikirk K, Katti P, et al. Mitochondria in disease: changes in shapes and dynamics. *Trends Biochem Sci*. 2024;49(4):346-60.
15. Menon V, Slavinsky M, Hermine O, Ghaffari S. Mitochondrial regulation of erythropoiesis in homeostasis and disease. *Br J Haematol*. 2024;205(2):429-39.
16. Picca A, Faitg J, Auwerx J, Ferrucci L, D'Amico D. Mitophagy in human health, ageing and disease. *Nat Metab*. 2023; 5(12):2047-61.
17. Luo H, Zhang R, Krigman J, et al. A Healthy Heart and a Healthy Brain: Looking at Mitophagy. *Front Cell Dev Biol*. 2020;6(8):294.
18. Liu P, Shi J, Sheng D, et al. Mitophagogenesis, a form of mitochondria-specific ectocytosis, regulates sperm mitochondrial quantity and fertility. *Nat Cell Biol*. 2023;25:1625-36.
19. Jiao H, Jiang D, Hu X, et al. Mitocytosis, a migrasome-mediated mitochondrial quality-control process. *Cell*. 2021;184(11):2896-2910.e13.
20. Rossmann MP, Dubois SM, Agarwal S, Zon LI. Mitochondrial function in development and disease. *Dis Model Mech*. 2021;14(6):dmm048912.
21. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16080.

22. Hong S, Kim S, Kim K, Lee H. Clinical Approaches for Mitochondrial Diseases. *Cells*. 2023;12(20):2494.
23. La Morgia C, Maresca A, Caporali L, Valentino ML, Carelli V. Mitochondrial diseases in adults. *J Intern Med*. 2020; 287(6): 592-608.
24. Finsterer J. Mitochondriopathies. *Europ. J Neurol*. 2004; 11 (3):163-186.
25. Liu Y, Sun Y, Guo Y, et al. An Overview: The Diversified Role of Mitochondria in Cancer Metabolism. *Int J Biol Sci*. 2023;16(3):897-915.
26. Wang W, Zhao F, Ma X, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*. 2020;15(1):30.
27. Pecoraro M, Pinto A, Popolo A. Mitochondria and Cardiovascular Disease: A Brief Account. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2019;29(4):295-304.
28. Moorthy R, Bhattamisra SK, Pandey M, et al. Mitochondria and diabetes: insights and potential therapies. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2024;19(2):141-54.
29. Ng YS, Bindoff LA, Gorman GS, et al. Mitochondrial disease in adults: recent advances and future promise. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):573-84.
30. Liskova A, Samec M, Koklesova L, et al. Mitochondriopathies as a Clue to Systemic Disorders-Analytical Tools and Mitigating Measures in Context of Predictive, Preventive, and Personalized (3P) Medicine. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):2007.
31. Dong L, Gopalan V, Holland O, Neuzil J. Mitocans Revisited: Mitochondrial Targeting as Efficient Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21):7941.
32. Neuzil J, Dong LF, Rohlena J, Truksa J, Ralph SJ. Classification of mitocans, anti-cancer drugs acting on mitochondria, *Mitochondrion*, 2013;13(3):199-208.
33. Mani S, Swargiary G, Singh KK. Natural Agents Targeting Mitochondria in Cancer. *Int J Mol Sci*. 2020;21(19):6992.
34. Bielikova Z, Stursa J, Krizova L, et al. Mitochondrially targeted tamoxifen in patients with metastatic solid tumours: an open-label, phase I/Ib single-centre trial. *EClinicalMedicine*. 2023;57:101873.
35. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-63.
36. Kuklinski B., Von Lunteren I. *Odżywianie mitochondrialne. Jak powstrzymać wolne rodniki, choroby cywilizacyjne i starzenie się*. Białystok: Wyd. Vital 2017.
37. Schniertshauer D, Wespel S, Bergemann J. Natural Mitochondria Targeting Substances and Their Effect on Cellular Antioxidant System as a Potential Benefit in Mitochondrial Medicine for Prevention and Remediation of Mitochondrial Dysfunctions. *Curr Issues Mol Biol*. 2023;45(5):3911-32.
38. Camp KM, Krotoski D, Melissa M, et al. Nutritional interventions in primary mitochondrial disorders: Developing an evidence base, *Mol Gen Met*. 2016;119(3):187-206.
39. Pollicino F, Veronese N, Dominguez LJ, Barbagallo M. Mediterranean diet and mitochondria: New findings. *Exp Gerontol*. 2023;176:112165.