

# PERSPEKTÍVA MITOCHONDRIÁLNEJ HEPATOLÓGIE

## Perspective of mitochondrial hepatology

Anna GVOZDJÁKOVÁ<sup>1</sup>, Monika GLEVICKÁ<sup>2</sup>, MÁRIA SZÁNTOVÁ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta a UNB, Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky, Bratislava, vedúca doc. MUDr. M. Szántová, PhD.

<sup>2</sup>Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta a UNB, III. interná klinika, Bratislava, prednosta doc. MUDr. V. Mojto, PhD.

### Abstrakt

Mitochondriálna hepatológia je súčasťou Mitochondriálnej medicíny. Hepatocyty sú bohaté na mitochondrie, majú kľúčovú úlohu v metabolických procesoch oxidácie sacharidov, lipidov a proteínov pre tvorbu energie, sú zahrnuté v anabolických aj v katabolických reakciách. Metabolické tukové ochorenie pečene predstavuje spektrum chorôb pečene, ktoré začínajú jednoduchou steatózou a môžu progredovať do pokročilých štádií steatohepatitídy, cirhózy a hepatocelulárneho karcinómu. K mitochondriálnym chorobám patria NAFLD (podľa novej terminológie MASLD - steatotická choroba pečene spojená s metabolickou dysfunkciou) a NASH (MASH - steatohepatitída spojená s metabolickou dysfunkciou). Diagnostické využitie neinvazívnej metódy HRR (High-resolution respirometry) v krvných bunkách a cieleňá terapia poškodených mitochondrií hepatocytov diétou, zvýšenou fyzickou aktivitou, antioxidantmi, koenzýmom Q<sub>10</sub> a transplantáciou zdravých mitochondrií, je perspektíva, nová cesta pre vývoj antifibrotických liečiv pre pacientov s MASLD/MASH. liečby (lit. 28). Text v PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KLÚČOVÉ SLOVÁ:** mitochondrie, hepatocyty, steatotická choroba pečene, diagnóza, terapia.

Lek Obz 2024, 73 (2): 54-59

### Abstract

Mitochondrial hepatology is part of Mitochondrial Medicine. Hepatocytes are rich in mitochondria, they have a key role in the metabolic processes of carbohydrate, fat and protein oxidation for energy production, they are involved in both anabolic and catabolic reactions. Metabolic fatty liver disease represents a spectrum of liver diseases that begin with simple steatosis and can progress to advanced stages of steatohepatitis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. Mitochondrial diseases include NAFLD (according to the new terminology MASLD - metabolic dysfunction associated with steatotic liver disease) and NASH (MASH - steatohepatitis associated with metabolic dysfunction). Diagnostic use of the noninvasive HRR (High-resolution respirometry) method in blood cells and targeted therapy of damaged hepatocyte mitochondria with diet, increased physical activity, antioxidants, coenzyme Q<sub>10</sub> and transplantation of healthy mitochondria, is a perspective, a new way for the development of antifibrotic drugs for patients with MASLD/MASH (lit. 28). Text in PDF [www.lekarsky.herba.sk](http://www.lekarsky.herba.sk).

**KEY WORDS:** mitochondria, hepatocytes, steatotic liver disease, diagnosis, therapy.

Lek Obz 2024, 73 (2): 54-59

Mitochondriálna hepatológia je súčasťou Mitochondriálnej medicíny. Pečeň je kľúčový, metabolicky aktívny orgán, v ktorom sú zahrnuté dôležité metabolické reakcie organizmu, participuje na procesoch trávenia, v energetickom metabolizme, detoxifikácii organizmu, v endokrinných funkciách, interaguje so všetkými tkanivami a orgánmi. Pečeň je zložená z viacerých typov buniek (endotelové a epitelové bunky, Kupfferove bunky), medzi ktoré patria hepatocyty. Hepatocyty tvoria 70 – 85 % celkovej hmoty pečene, každý hepatocyt je obohatený o 1000 – 2000 mitochondrií. Mitochondrie hepatocytov zohrávajú hlavnú úlohu v metabolizme sacharidov, lipidov a proteínov, v tvorbe energie a v regulácii signálnych dráh. Poškodenie hepatocytov pri chronických chorobách pečene je spojené s dysfunkciou mitochondrií (1).

Mitochondrie sa skladajú zo štyroch častí, pričom každá z nich má špecifické funkcie. Vonkajšia membrána mitochondrií (OMM - outer mitochondrial membrane) je hladká, oddeľuje mitochondrie od cytoplazmatického priestoru, je málo selektívna a priepustná pre

molekuly s molekulovou hmotnosťou < 10000. OMM je miestom transportu proteínov z cytozolu do mitochondrií. Transport proteínov z matrixu vyžaduje komplex proteínov TIM/TOM, ktorý je umiestnený v kontaktných miestach mitochondrií v MPTP (mitochondrial permeability transition pore). Vnútna membrána mitochondrií (IMM - inner mitochondrial membrane) oddeľuje medzimembránový priestor od matrixu. Kristy IMM zväčšujú povrch tejto membrány. V IMM je lokalizovaný respiračný systém, spojený s tvorbou adenozíntriřosfátu (ATP) prostredníctvom oxidačnej fosforylácie (OXPHOS). Respiračný reťazec tvorí päť komplexov (komplex I - NADH-CoQ reduktáza, komplex II - sukcinát-CoQ-reduktáza, komplex III - CoQ-cytochróm c reduktáza, komplex IV - cytochrómoxidáza, komplex V- ATP-syntáza), cyklus koenzýmu Q a cytochrómy c, c<sub>1</sub>. Cytochróm c a koenzým Q sú mobilné zložky respiračného reťazca mitochondrií (2). Koenzým Q<sub>10</sub> (CoQ<sub>10</sub>) prenáša elektróny z komplexu I (CI) a komplexu II (CII) na komplex III (CIII) pozdĺž respiračného reťazca smerom FET (forward electron transfer) alebo v patologic-

kých podmienkach spiatocným smerom RET (reverse electron transfer) ku CI (3).

Komplexy I, III a IV sú organizované v stabilnejšej forme v *superkomplexoch*, respirázómoch, v ktorých nosiče elektrónov (CoQ<sub>10</sub> a cytochróm c) majú kratšiu difúziu vzdialenosť. Predpokladá sa, že superkomplexy znižujú oxidačné poškodenie a zvyšujú bezpečnosť metabolizmu (4).

Mitochondrie sú jedným z hlavných zdrojov *reaktívnych foriem kyslíka* (ROS). Viac ako 90 % bunkových ROS sa tvorí v respiračnom reťazci. Sú to superoxidový radikál (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), peroxid vodíka (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a vysoko reaktívny hydroxylový radikál (·OH). Ďalšie reaktívne formy kyslíka zahŕňajú singletový kyslík (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) a peroxidusitan (ONOO<sup>-</sup>). Mitochondrie sú tiež zdrojom reaktívnych foriem dusíka (RNS) ako je oxid dusnatý (NO<sup>-</sup>) a oxid dusičitý (NOO<sup>-</sup>). Oxid dusnatý reguluje kardiovaskulárny systém, centrálny nervový systém a imunitný systém. Oxid dusnatý so superoxidovým radikálom vytvorí peroxidusitanový anión (ONOO<sup>-</sup>), s ubichinolom vytvára ubisemichinónový radikál, ktorý následne tvorí superoxidový radikál (5). Mitochondrie obsahujú vlastné *antioxidačné systémy*, ku ktorým patrí MnSOD (Mn superoxidddizmutáza), kataláza, glutatiónperoxidáza, cytochróm c a CoQ<sub>10</sub>. Antioxidačné systémy chránia bunky pred nekontrolovanou tvorbou ROS (6).

Mitochondrie sú *dynamické, flexibilné štruktúry*, riadené štyrmi procesmi: a/ *Biogenéza mitochondrií* – pri ktorej vznikajú nové mitochondrie a ich počet/alebo objem sa zvyšuje, b/ *Štiepenie mitochondrií* je viacstupňový proces, pri ktorom sa jedna mitochondria štiepi na dve dcérske mitochondrie. Štiepenie mitochondrií sa podieľa na vzniku a vývoji chorôb, c/ *Fúzia mitochondrií* je proces, pri ktorom sa spájajú dve susedné mitochondrie, vzniká malý počet veľkých a predĺžených mitochondrií, d/ *Mitofágia* – je selektívna degradácia poškodených mitochondrií. Strata flexibility mitochondrií participuje na metabolických ochoreniach (7).

Mitochondrie obsahujú NAD<sup>+</sup> závislé proteíny – deacetylázy – *sirtuíny*, ktoré zabezpečujú normálnu funkciu mitochondrií prostredníctvom interakcie a modifikácie množstva mitochondriálnych proteínov (8). V mitochondriách bola zistená prítomnosť troch sirtuínov: SIRT3, ktorý je súčasťou oxidácie mastných kyselín, ketogenézy, OXPHOS, antioxidačného účinku a metabolizmu aminokyselín, interaguje s CI a s CIII. SIRT4 viaže adenín nukleotid translokátor, ktorý transportuje ATP z mitochondrie do bunky. SIRT5 interaguje s cytochrómom c. Priaznivý účinok sirtuínov bol preukázaný v prevencii rôznych ochorení ako sú zápal, obezita, cukrovka, neurodegeneratívne, kardiovaskulárne a onkologické ochorenia (8). Sirtuíny sú senzory, ktoré sa podieľajú na regulácii metabolizmu počas stresu, starnutia, na regulácii tvorby ATP, apoptózy a bunkovej signalizácie.

### **Metabolické funkcie mitochondrií v pečeni**

Mitochondrie tvoria cca 18% celkového objemu hepatocytu. Majú kľúčovú bioenergetickú úlohu v metabolických procesoch oxidácie sacharidov, lipidov

a proteínov. Poškodenie ultraštruktúry mitochondrií, respiračného systému mitochondrií, nedostatok tvorby ATP a zvýšená permeabilita mitochondriálnych membrán sa podieľajú na vzniku a vývoji ochorení MASLD (steatotická choroba pečene spojená s metabolickou dysfunkciou) a MASH (steatohepatitída spojená s metabolickou dysfunkciou). Narušená dynamika mitochondrií (biogenéza, fúzia, štiepenie, mitofágia) môže viesť k apoptóze buniek.

Mitochondrie hepatocytov sú zahrnuté v *anabolických reakciách* (glukoneogenéza, de novo lipogenéza, glutaminogenéza a nešpecifický jedno-uhlíkový metabolizmus), aj v *katabolických reakciách* (Krebsov cyklus, močovinový cyklus, beta-oxidácia mastných kyselín, ketogenéza, respiračný systém mitochondrií, tvorba reaktívnych foriem kyslíka, glykolýza, lipolýza) (1, 9, 10).

### **Glukoneogenéza**

*Glukoneogenéza* je tvorba glukózy z kyseliny pyrohroznovej prípadne oxaloctovej. Vzniká po prolonoovanom hladovaní, pri pretrvávajúcom zastavení prívodu glukózy, po vyčerpaní zásob glykogénu. Hlavné prekursor glukoneogenézy v pečeni sú kyselina mliečna, glycerol a aminokyseliny (alanín alebo glycín). Účinkom laktátdehydrogenázy z kyseliny mliečnej vzniká kyselina pyrohroznová, ktorá môže prechádzať do mitochondrií. Z kyseliny pyrohroznovej vzniká oxaloctová kyselina účinkom pyruvátkarboxylázy. Katalytickým účinkom malátdehydrogenázy z oxaloctovej kyseliny vzniká kyselina mliečna, ktorá vstupuje do cytoplazmy. Pôsobením fosfoenolpyruvát karboxykinázy z kyseliny mliečnej vzniká fosfoenolpyrohroznová kyselina (11). Z glukogénnych aminokyselín vznikajú alfa-ketokyseliny, kyselina pyrohroznová a oxaloctová. Metabolizmom glycerolu vzniká glyceraldehyd-3-fosfát, ktorý je prekursorom glukoneogenézy. Následne vzniká glukózo-6-fosfát a z fosfoenolpyruvátu vzniká glukóza a glyceraldehyd-3-fosfát. Glukóza prechádza do cytoplazmy, odkiaľ voľne difunduje von z bunky. Tvorba glukózy glukoneogenézou je obrátenou cestou glykolýzy (12).

### **De novo lipogenéza**

De novo lipogenéza je metabolický proces syntézy mastných kyselín. V Krebsovom cykle sa tvorí acetyl-koenzým A (acetyl-CoA) v prípade nadbytku hlavných živín, glukózy, aminokyselín ako aj alkoholu. Nadbytok acetyl-CoA sa transportuje do cytoplazmy, vzniká kyselina citrónová a syntéza mastných kyselín je kompletná. Z kyseliny citrónovej vzniká acetyl-CoA, ktorý účinkom acetyl-CoA karboxylázy je konvertovaný na malonyl-CoA a účinkom syntázy mastných kyselín vzniká kyselina palmitová. Pôsobením stearoyl-CoA desaturázy je kyselina palmitová konvertovaná na mastné kyseliny (12).

### **Močovinový cyklus**

Močovinový cyklus (Krebs-Henseleit ornitínový cyklus), je syntéza močoviny z amoniaku. Močovinový cyk-

lus je iniciovaný v mitochondriách a ukončený v cytozole. V mitochondriách sa mení amoniak na karbamoyl-fosfát účinkom karbamoyl-fosfát-syntázy-1. Katalytickým pôsobením karbamoyltransferázy sa tvorí citrulín kondenzáciou karbamoyl-fosfátu a ornitínu. Citrulín je následne transportovaný do cytoplazmy, v ktorej spolu s aspartátom tvorí arginínosukcinát pôsobením arginínosukcinát-syntázy. Pôsobením arginínosukcinát-lyázy z arginínosukcinátu vzniká kyselina fumarová, arginín a koncové produkty ornitín a urea (13).

### **Beta-oxidácia mastných kyselín v pečeni**

Beta-oxidácia mastných kyselín patrí k hlavným zdrojom energie pre srdce a kostrový sval. V pečeni dochádza k oxidácii mastných kyselín najmä počas dlhodobého pôstu, počas choroby a pri zvýšenej fyzickej aktivite. Oxidáciou mastných kyselín v pečeni dochádza k stimulácii tvorby *ketónových látok*: kyseliny beta-hydroxymaslovej, kyseliny acetoctovej a acetónu. V prípade nízkych hladín glukózy v krvi tieto ketónové látky sú alternatívnymi zdrojmi energie pre mozog.

Voľné mastné kyseliny s krátkym (<C8) a stredne dlhým (C8-C12) reťazcom voľne vstupujú do mitochondrií. Vstup voľných mastných kyselín s dlhým reťazcom (C12-C20) je regulovaný enzýmom karnitín-palmitoyl-transferázou I (CPT-I) – cez *karnitínový cyklus*. V prítomnosti karnitínu sa vytvorí acylkarnitín účinkom enzýmov karnitín-acyltransferázy I, II, a karnitín-acyltranslokázy je transportovaný cez obidve membrány mitochondrií do matrixu mitochondrií. Jedna molekula acyl-karnitínu prechádza do matrixu, druhá molekula karnitínu je späť translokovaná do cytozolu a acyl-karnitín je konvertovaný späť na acyl-CoA. Výsledkom karnitínového cyklu je tvorba NADH a FADH<sub>2</sub>. Acyl-CoA môže potom vstúpiť do metabolického procesu beta-oxidácie. NADH a FADH<sub>2</sub> koenzýmy sú schopné dodať protóny, ktoré sú potrebné na tvorbu ATP v Krebsovom cykle.

### **Oxidácia fosforylácia a respiračný systém mitochondrií**

Mitochondrie sú hlavným miestom tvorby energie, ktorá je potrebná pre funkciu pečenej buniek. Z prijatej potravy *glukóza* podlieha oxidácii v Krebsovom cykle a *tuky* podliehajú beta-oxidácii mastných kyselín. Za aeróbnych podmienok hlavný zdroj tvorby (ATP pre pečeň je OXPHOS. OXPHOS je metabolická cesta, pri ktorej oxidácia živín v respiračnom systéme mitochondrií je viazaná na fosforyláciu, pričom dochádza k uvoľneniu chemickej energie, potrebnej na tvorbu ATP. V Krebsovom cykle sa uvoľní energia z glukózy, vzniká oxid uhličitý a redukované NADH a FADH<sub>2</sub>. Redukované koenzýmy sú donormi elektrónov pre respiračný reťazec mitochondrií (6).

### **Mitochondrie regulujú tvorbu ROS a signalizáciu**

Mitochondrie sú jedným z najdôležitejších miest tvorby reaktívnych foriem kyslíka (ROS). Približne 80% superoxidového aniónu sa tvorí v respiračnom reťazci

mitochondrií. Superoxidový anión sa mení na H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> pôsobením mitochondriálnej superoxid-dismutázy (SOD). H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> môže difúziou prechádzať cez membrány a cytozol môže odpovedať *signalizáciu* (14). Z H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> môže vzniknúť voda (H<sub>2</sub>O) v prítomnosti redukovaného glutatiónu (GSH) alebo vzniká ·OH v prítomnosti Fe<sup>2+</sup>. Hydroxyl radikál môže oxidovať proteíny, mitochondriálnu deoxyribonukleovú kyselinu (mtDNA) alebo jadrovú deoxyribonukleovú kyselinu (nDNA) a indukovať peroxidáciu lipidov, oxidačné poškodenie. Mitochondrie pečenej buniek prispievajú k signalizácii buniek, môžu aktivovať cytozolické signálne cesty cez komplexy CI a CIII a niektoré enzýmy oxidácie mastných kyselín (15). Nadprodukcia ROS spôsobuje oxidačný stres, delecie mtDNA a poškodzuje beta-oxidáciu mastných kyselín (14). *Vrodená imunitná odpoveď* môže byť spustená stratou mtDNA z poškodených mitochondrií, ktoré môžu prispieť k zmenám vrodenej imunitnej odpovede. Pri uvoľnení nadbytku Ca<sup>2+</sup> z endoplazmatického retikula mitochondrie vychytávajú nadmerné množstvo Ca<sup>2+</sup>. V prípade zvýšenej permeability mitochondriálnej membrány dochádza k masívnemu uvoľneniu Ca<sup>2+</sup> a cytochrómu c do cytozolu, ktoré spôsobujú smrť bunky – apoptózu (16).

### **Dysfunkcia mitochondrií pri metabolických chorobách pečene**

Metabolické tukové ochorenie pečene predstavuje spektrum chorôb pečene, ktoré začína nealkoholovou tukovou chorobou pečene MASLD (steatotická choroba pečene spojená s metabolickou dysfunkciou), s možnosťou progresie do pokročilých štádií steatohepatitídy spojenej s metabolickou dysfunkciou – MASH), do vzniku cirhózy až hepatocelulárneho karcinómu (9, 17).

### **Mitochondrie a MASLD/MASH**

*Steatóza pečene* je charakterizovaná hromadením kvapôčiek tuku v hepatocytoch. Podľa novej klasifikácie a terminológie z roku 2023 na základe Delphi dohody 224 expertov z celého sveta *steatóza pečene zahŕňa steatotickú chorobu pečene, spojenú s metabolickou dysfunkciou (MASLD)*, MASLD so zvýšenou konzumáciou alkoholu, alkoholovú chorobu pečene, špecifickú etiológiu (steatóza, ktorá vzniká účinkom liekov, monogénové choroby a iné) a kryptogénnu etiológiu (18). U väčšiny pacientov steatóza zostáva benígna, ale v mnohých prípadoch, zvlášť po rokoch trvania vedie k nekróze hepatocytov, k infiltrácii hepatocytov zápalovými bunkami s progresívnym rozvojom fibrózy so vznikom *steatohepatitídy, spojenej s metabolickou dysfunkciou (MASH)* a s progresiou do cirhózy. Dnes je druhou najčastejšou príčinou transplantácií pečene vo svete.

Hlavné faktory kardiometabolického rizika pri MASLD sú: BMI nad 25 alebo obvod pása nad 80/94 cm u žien/mužov, glykémia nalačno nad 5,6 mmol/l alebo diabetes mellitus, artériová hypertenzia, hypertriacylglycerolémia nad 1,7 mmol/l a nízky HDL cholesterol pod 1,3/1,0 mmol/l ženy/muži (18). MASLD so zvýšenou konzumáciou alkoholu ≥ 20 – 50 g/deň

pre ženu, resp.  $\geq 30 - 60$  g alkoholu/deň pre muža je označená ako Met-ALD (18). Steatotická choroba pečene pri konzumácii nad 50 g alkoholu/deň pre ženu, resp. 60 g alkoholu/deň pre muža alebo nad 350 g alkoholu/týždeň pre ženu, resp. nad 420 g alkoholu/týždeň pre muža je označovaná ako alkoholová choroba pečene (ALD) (18).

Hepatocyty sú hlavným miestom metabolizmu alkoholu. Z alkoholu vzniká toxický metabolický produkt acetaldehyd v cytoplazme pôsobením alkoholdehydrogenázy, ktorý môže poškodiť bielkoviny, nukleové kyseliny a lipidy vo vnútri bunky. V mitochondriách acetaldehyd podlieha metabolizmu pôsobením acetaldehyd-dehydrogenázy. Účinkom alkoholu sa zvyšuje syntéza mastných kyselín, dochádza k akumulácii tuku v pečeni a následnou tvorbou steatózy pečene. U pacientov s ALD boli zistené zmeny štruktúry mitochondrií, prítomnosť megamitochondrií. Pri aktívnom pití alkoholu ALD je spojená so zvýšenými deléciami a fragmentáciami mtDNA (19).

Voľné mastné kyseliny sú toxické pre hepatocyty, môžu indukovať apoptózu, napr. aktiváciou cytochrómu P450 2E1 a aktivovať NADPH oxidázu v pečeni, výsledkom je tvorba voľných radikálov. Zvýšenie oxidačného stresu v hepatocyte vedie k uvoľneniu cytochrómu c do cytoplazmy a k apoptóze. Voľné mastné kyseliny a voľné radikály môžu indukovať uvoľnenie  $\text{Ca}^{2+}$  z endoplazmatického retikula (ER). Spojenie ER s mitochondriami môže viesť k vychytávaniu  $\text{Ca}^{2+}$  mitochondriami, k zvyšovaniu permeability membrán a k tvorbe pórov MPTP, ktoré vedú k nekróze buniek (20).

### **MASLD a MASH patria k mitochondriálnym chorobám**

**Dysfunkcia mitochondrií pri MASLD.** Najčastejším ochorením mitochondrií pečene je steatotická choroba pečene spojená s dysfunkciou mitochondrií. MASLD je charakterizovaná akumuláciou tuku v pečeni viac ako 5% hmotnosti pečene (21). K rizikovým faktorom narastajúcej globálnej pandémie MASLD patrí sedavý spôsob života, nadváha a obezita, diabetes mellitus 2. typu, hypertriacylglycerolemia a nízke hladiny HDL cholesterolu. Dysfunkcia mitochondrií a oxidačný stres sú hlavnými faktormi rozvoja a progresie MASLD. Odpojenie oxidácie a fosforylácie, zvýšená tvorba voľných radikálov a peroxidácia lipidov spôsobuje poškodenie buniek (22). Mitochondriálna MASLD je charakterizovaná rôznymi stupňami poškodenia ultraštruktúry mitochondrií, abnormálnymi zmenami morfológie mitochondrií, znížením aktivity respiračného reťazca, znížením tvorby ATP v mitochondriách, zvýšenou permeabilitou OMM, deléciami mtDNA. Presný mechanizmus, ktorým dysfunkcia mitochondrií prispieva k MASLD, nie je celkom objasnený (13). Pacienti s MASLD majú zvýšené riziko vývoja steatohepatitídy (MASH) a fibrózy, ktorá vedie k cirhóze a jej komplikáciám ako je portálna hypertenzia až potreba transplantácie pečene. Je to multisystémové ochorenie, ktoré postihuje viaceré orgány a prispieva k zvýšeniu morbidita a mortality u pacientov s MASLD/MASH (22).

**Dysfunkcia mitochondrií pri MASH.** U pacientov s MASH bola zistená prítomnosť predĺžených nabobtnaných mitochondrií so stratou kříst, s redukovanou aktivitou komplexov respiračného systému mitochondrií. U týchto pacientov bolo zistené menej mtDNA delécii v porovnaní s ochorením, ktoré vzniká vplyvom alkoholu u pacientov pri ALD. Hoci mechanizmy, ktoré sú zodpovedné za stukovatenie pečene, nie sú celkom objasnené, v patogenéze MASLD má významnú úlohu znížená kapacita oxidácie mastných kyselín, zvýšená syntéza mastných kyselín v pečeni. MASLD aj MASH sú považované za mitochondriálne ochorenia. Ultraštruktúralne zmeny mitochondrií – deplécia mtDNA, znížený počet veľkých mitochondrií, znížená aktivita komplexov respiračného reťazca a zhoršená beta-oxidácia mastných kyselín boli pozorované u pacientov s MASH, aj u pacientov s MASLD (22). Metabolická dysfunkcia spojená so steatotickou chorobou pečene – MASLD, je často spojená s obezitou, inzulínovou rezistenciou a diabetom mellitus typu 2, so zníženou respiráciou mitochondrií, s redukciou tvorby ATP, so zníženým celkovým obsahom mtDNA a bielkovín respiračného reťazca v tukových bunkách, vo svaloch a v pečeni. Deplécia mtDNA v hepatocytoch zhoršuje funkciu mitochondrií a spôsobuje steatózu pečene.

### **Komplikácie MASLD a mitochondrie**

Metabolická dysfunkcia spojená so steatotickou chorobou pečene (MASLD) patrí k najrozšírenejším metabolickým chorobám. Ochorenie je spojené s komplikáciami, ako je inzulínová rezistencia a diabetes (23). Funkcia pečene sa znižuje v súvislosti s dysfunkciou mitochondrií. Dysfunkcia mitochondrií sa prejavuje redukciou beta-oxidácie mastných kyselín a výsledkom je akumulácia triacylglycerolov v hepatocytoch. U obezných a MASLD pacientov sa akumuluje malonyl-CoA, ktorý inhibuje CPT-1 a tak redukuje beta-oxidáciu mastných kyselín. Dysfunkcia mitochondrií u pacientov s MASLD je spojená s – abnormalitami v elektrón transportnom reťazci a OXPHOS mitochondrií, so zvýšenou frekvenciou mutácií mtDNA.

Pri MASLD mitochondrie akumulujú mastné kyseliny hepatocytov. Beta-oxidáciou mastných kyselín a v Krebsovom cykle sa zvýši tvorba redukovaných koenzýmov – NADH a  $\text{FADH}_2$ . Tieto molekuly sú donormi elektrónov pre elektrón transportný systém v mitochondriách. Asi 2% elektrónov uniká z respiračného reťazca mitochondrií, ktoré môžu priamo reagovať s kyslíkom a vytvoriť superoxidový radikál vo vnútri mitochondrie. Zvýšená tvorba ROS sa priamo podieľa na zápale a fibróze pečene, na apoptóze hepatocytu (17). V klinickej štúdiu u pacientov s chronickou hepatitídou B a s pokročilou fibrózou, respektíve cirhózou (F3-F4) bola zistená dysfunkcia mitochondrií, oxidačný stres, porucha biogenézy, mitofágie a kaskádovej proteínovej odpovede, oxidačné poškodenie a mnohopočetné delécie mtDNA v porovnaní s pacientmi s nevýznamnou fibrózou (F0-F2) (24). U pacientov s mnohopočetnými deléciami

mtDNA sa tvorí viac radikálov kyslíka, je poškodená antioxidačná kapacita mitochondrií, čo vedie k nahromadeniu produktov peroxidácie lipidov, k aktivácii hviezdícových buniek, k akumulácii kolagénu a indukcii fibrogenézy (24). Presný mechanizmus MASLD nie je celkom objasnený (22).

### Perspektívna diagnóza dysfunkčných mitochondrií pri ochorení pečene

Funkcia mitochondrií v krvných bunkách sa považuje za reprezentanta zdravia mitochondrií v organizme. U pacientov s MASLD bola zistená zvýšená bazálna respirácia mitochondrií trombocytov a znížená kapacita OXPHOS spojená s CI (25). Diagnostické využitie neinvazívnej metódy HRR (High-resolution respirometry) na stanovenie respirácie a bioenergetiky mitochondrií v krvných bunkách a cieleňá terapia mitochondrií predstavuje perspektívu, novú cestu vo vývoji liekov pre pacientov s MASLD.

### Cieleňá terapia dysfunkčných mitochondrií pečene

Cieleňá terapia mitochondrií diétou, zvýšenou fyzickou aktivitou, molekulovým vodíkom, antioxidantmi a s CoQ<sub>10</sub> patrí k perspektívnym smerom mitochondriálnej hepatológie (25, 26). K súčasne rozvíjajúcim sa smerom cieleňej terapie dysfunkčných mitochondrií hepatocytov patrí *transplantácia zdravých mitochondrií*, izolovaných z exogénnych hepatocytov. Transplantácia mitochondrií je metóda, pri ktorej donorom sú zdravé mitochondrie, ktoré sa transplantujú do buniek hepatocytov s dysfunkčnými mitochondriami. Táto metóda môže poskytnúť nový smer pre terapiu rôznych chorôb (27). Experimentálne štúdie poukazujú na možnosť aplikovania exogénnych mitochondrií intravenózne, ktoré môžu byť transportované krvnou cestou do rôznych orgánov ako je mozog, pľúca, pečeň, sval a obličky. Vplyvom transplantácie exogénnych mitochondrií hepatocytov dochádza k redukcii tukových zásob, k prevencii poškodenia buniek, k zvýšeniu tvorby energie v hepatocytoch. Objasnenie presného mechanizmu transplantácie exogénnych mitochondrií hepatocytov vyžaduje ďalšie štúdie (28).

### Literatúra

1. TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN DH. The liver. *Curr Biol* 2017, 27: R1147-R1151.
2. GVOZDJÁKOVÁ A. Mitochondrial physiology. In: *Recent Advances in Mitochondrial Medicine and Coenzyme Q<sub>10</sub>*. A. Gvozdjaková, G. Cornélissen, RB Singh (eds.) NOVA Sciences: NY, USA, 2018: 13-36.
3. HIRST J, ROESSLER MM. Energy conversion, redox catalysis and generation of reactive oxygen species by respiratory complex I. *Biochem Biophys Acta* 2016, 1857: 872-883. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2015.12.009>
4. HIDALGO-GUTIERREZ A, GONZALES-GARCIA P, DIAZ-CASADO ME, et al. Metabolic targets of coenzyme Q10 in mitochondria. *Antioxidants* 2021, 10. <https://doi.org/10.3390/antiox10040520>
5. SCHAFFER E, DENCHER NA, VONCK J, PARCEJ DN. Three-dimensional structure of the respiratory chain supercomplex II III2 IV1 from bovine heart mitochondria. *Biochemistry* 2007, 46/44: 12579-12585.
6. GVOZDJÁKOVÁ A. Mitochondrial free radicals and antioxidants. In: *Mitochondrial Medicine*. A. Gvozdjaková (ed.). Springer: Netherlands, 2008, 50- 54.
7. YAPA NMB, LISNYAK V, RELJIC B, RYAN MT. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Letters* 2021, 595:1184-1204.
8. OSBORNE B, BENTLEY NL, MONTGOMERY MK, TURNER N. The role of mitochondrial sirtuins in health and disease. *Free Rad Biol Med* 2016, <https://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiol.2016.04.197>.
9. MORIO B, PANTHU B, BASSOT A, RIEUSSET J. Role of mitochondria in liver metabolic health and diseases. *Cell Calcium* 2021, 94:102336
10. FROMENTY B, RODEN M. Mitochondrial alterations in fatty liver diseases. *J Hepatol* 2023, 78: 415-429.
11. SHEP, SHIOTA M, SHELTON KD, et al. Phosphoenolcarboxypyruvate carboxykinase is necessary for the integration of hepatic energy metabolism. *Mol Cell Biol* 2000, 20: 6508-6517.
12. RUI L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol* 2014, 4: 177-197.
13. MIHAJLOVIC M, VINKEN M. Mitochondria as the target of hepatotoxicity and drug-induced liver injury: Molecular mechanism and detection methods. *IJMS* 2022, 23, 3315. <https://doi.org/10.3390/ijms23063315>
14. MANSOURI A, GATTOLLIAT CH, ASSELAH T. Mitochondrial dysfunction and signaling in chronic liver diseases. *Gastroenterology* 2018, 155: 629-647
15. DEWUDAR B, KAHL S, PAFILI K, RODEN M. Metabolic liver disease in diabetes – from mechanisms to clinical trial. *Metabolism* 2000, 111S: 154299.
16. ROSSI A, PIZZO P, FILADI R. Calcium, mitochondria and cell metabolism: a functional triangle in bioenergetics. *Biochim Biophys Acta* 2019, 1866: 1068-1078.
17. PRASUN P, GINEVIC I, OISHI K. Mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease and alcohol related liver disease. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2021, 6:4, <http://dx.doi.org/10.21037/tgh-20-125>
18. RINELLA ME, LAZARUS JV, RATZIU V, et al. On behalf of the NAFLD Nomenclature consensus group. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023, 78, 6: 1966-1986, DOI: 10.1097/HEP.0000000000000520
19. OSNA NA, DONOHUE TM, KHARBANDA KK. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and current management. *Alcohol Res* 2017, 38: 147-161.
20. CUI W, MA J, WANG X, et al. Free fatty acid induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis of  $\beta$ -cells by Ca<sup>2+</sup>/calpain-2 pathways. *PLoS One* 2013, 8: e59921.
21. FABRINI E, SULIVAN S, KLEIN S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: Biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010, 51: 679-689.
22. RAMANATHAN R, ALI AH, IBDIAH JA. Mitochondrial dysfunction plays central role in nonalcoholic fatty liver disease. *IJMS* 2022, 23: 7280. <https://doi.org/10.3390/ijms23137280>
23. MENDÉZ-SÁNCHEZ N, BUGAIANESI E, GISH RG, et al. Global multi-stakeholder endorsement of the MAFLD definition. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022, 7: 388-390.
24. LOUREIRO D, TOUT I, NARGUET S, et al. Mitochondrial stress in advanced fibrosis and cirrhosis associated with chronic hepatitis B,

- 
- chronic hepatitis C, or nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2023,77: 1348-1365.
25. SUMBALOVÁ Z, KUCHARSKÁ J, RAUSOVÁ Z, GVOZDJÁKOVÁ A, SZÁNTOVÁ M, KURA B, MOJTO V, SLEZÁK J. The effect of adjuvant therapy with molecular hydrogen on endogenous coenzyme Q10 levels and platelet mitochondrial bioenergetics in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *IJMS* 2023, 24, 12477. <https://doi.org/10.3390/ijms241512477>
26. SHI J, DUNCAN B, KUANG X. Hydrogen treatment: a novel option in liver diseases. *Clin Med* 2021, 21/2:e223-7. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0370.
27. HEINEMAN BD, LIU X, WU GY: Targeted mitochondrial delivery to hepatocytes: A review. *J Clin Translational Hepatology* 2022, 10/2: 321-328.
28. FU A, SHI X, ZHANG H, FU B. Mitotherapy for fatty liver by intravenous administration of exogenous mitochondria in male mice. *Front Pharmacol* 2017, 8: 241.

Do redakcie došlo 4. 1. 2024.

**Adresa pre korešpondenciu:**

**Prof. RNDr. Anna Gvozdjaková, DrSc.**

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta a UNB  
Farmakobiochemické laboratórium III. Internej kliniky  
Sasinkova 4, 811 08 Bratislava  
E-mail: [anna.gvozdjakova@fmed.uniba.sk](mailto:anna.gvozdjakova@fmed.uniba.sk)