

MITOCHONDRIÁLNA TRANSPLANTÁCIA – CIELENÁ TERAPIA MITOCHONDRIÁLNYCH CHORÔB

Mitochondrial transplantation – targeted therapy of mitochondrial diseases

Anna GVOZDJÁKOVÁ

Lekárska fakulta UK v Bratislave, Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky, Bratislava, vedúca pracoviska doc. MUDr. M. Szántová, PhD.

Abstrakt

Mitochondriálna transplantácia je invazívna terapeutická intervencia, pri ktorej sa nahrádzajú dysfunkčné mitochondrie zdravými exogénnymi mitochondriami schopnými fúzie s endogénnymi mitochondriami v bunkách príjemcu. Výsledkom je regenerácia mitochondrií, zlepšenie ich funkcií, zvýšená tvorba ATP a nahradenie poškodenej mtDNA v bunkách príjemcu. Mitochondriálna transplantácia otvára nové horizonty pre určenie diagnózy a cieľnú terapiu dysfunkčných mitochondrií mnohých orgánov (lit. 32). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: mitochondriálna transplantácia, mitochondriálne choroby, terapia.

Lek Obz 2024, 73 (6): 213-217

Abstract

Mitochondrial transplantation is an invasive therapeutic intervention in which dysfunctional mitochondria are replaced with healthy exogenous mitochondria that are capable of fusing with endogenous mitochondria in recipient cells. The result is regeneration of mitochondria, improvement of their functions, increased ATP production and replacement of damaged mtDNA in recipient cells. Mitochondrial transplantation opens new horizons for diagnosis and targeted therapy of dysfunctional mitochondria in many organs (Ref. 32). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: mitochondrial transplantation, mitochondrial diseases, therapy.

Lek Obz 2024, 73 (6): 213-217

Mitochondrie sú dynamické štruktúry lokalizované intracelulárne aj extracelulárne. Život mitochondrií, ich vznik a zánik je riadený štyrmi procesmi: *biogenéza mitochondrií* – pri ktorej vznikajú nové mitochondrie a ich počet/alebo objem sa zvyšuje; *štiepenie mitochondrií* (fission), pri ktorom sa materská mitochondria štiepi na dve dcérske mitochondrie; *fúzia mitochondrií* (fusion) sa spájajú dve susedné mitochondrie, vzniká malý počet veľkých a predĺžených mitochondrií a *mitofágia mitochondrií* je proces, pri ktorom sa selektívne odstraňujú poškodené mitochondrie z bunky. Počas života mitochondrií sa pohybuje v rozmedzí 10 – 25 dní (1). Mitochondrie, hlavné generátory energie pre bunky, sú zahrnuté v kľúčových metabolických reakciách, v regulácii bunkového metabolizmu, v procesoch Ca^{2+} signalizácie, v tvorbe reaktívnych foriem kyslíka, v apoptóze buniek (2).

Mitochondrie môžu meniť svoj tvar a veľkosť, môžu prechádzať z jednej bunky do druhej prostredníctvom nanotunelov (TNTs – tunneling nanotubes), prípadne extracelulárnych vezikúl (EVs) a spojovacích kanálov (GJCs – gap junction channels). Ľudské mezenchymálne kmeňové bunky kostnej drene patria k najvhodnej-

ším donorom mitochondrií pri ich prenose z jednej bunky do druhej, na zvýšenie imunitnej odpovede (3). Nanotunely TNTs spájajú membrány buniek, transportujú proteíny, RNA, mitochondrie a endoplazmatické retikulum. TNTs môžu byť jednosmerné (prenos mitochondrií zo zdravých do poškodených buniek), alebo obojsmerné, čo predstavuje prenos mitochondrií medzi rôznymi dvoma bunkami. TNTs sa podieľajú na regenerácii poškodených buniek a na zvýšení imunitnej odpovede. Druhým mechanizmom prenosu mitochondrií sú dvojvrstvové EVs, ktoré môžu prenášať rôzne lipidy, proteíny, RNA a mitochondrie. EVs sa podieľajú na komunikácii a migrácii buniek, angiogenéze a raste nádorových buniek. Tretím mechanizmom prenosu mitochondrií sú spojovacie kanály GJCs, pomocou ktorých sa priamo vymieňajú mitochondrie medzi dvoma susednými bunkami (4). Prenos zdravých mitochondrií k poškodeným bunkám zlepšuje biogenézu a bioenergetiku mitochondrií, zvyšuje antioxidačnú kapacitu buniek (4, 5).

Dysfunkcia mitochondrií sa podieľa na vzniku a vývoji mitochondriálnych chorôb. Mitochondriálne choroby môžu byť primárne – geneticky podmienené, alebo sekundárne, získané, ktoré vznikajú vplyvom rôz-

ných vonkajších vplyvov. Na regeneráciu poškodených mitochondrií sa používajú rôzne vitamíny, antioxidanty, ku ktorým patrí aj koenzým Q₁₀. V súčasnosti nie je dostupná jednoznačná cieleňá terapia mitochondriálnych chorôb.

K najnovším, perspektívnym smerom cieleňej terapie poškodených mitochondrií patrí **mitochondriálna transplantácia**, ktorá otvára nové horizonty pre určenie diagnózy a cieleňú terapiu nefunkčných mitochondrií mnohých orgánov. Mitochondriálna transplantácia je invazívna terapeutická intervencia, pri ktorej sa nahrádzajú dysfunkčné mitochondrie zdravými exogénnymi mitochondriami, ktoré sú schopné fúzie s endogénnymi mitochondriami v bunkách príjemcu. Výsledkom je regenerácia mitochondrií, zlepšenie ich funkcií, zvýšená tvorba ATP a nahradenie mtDNA v bunkách príjemcu (6, 7).

Predbežné experimentálne a klinické výsledky mitochondriálnej transplantácie v rôznych orgánoch naznačujú, že transplantácia mitochondrií je perspektívny nový smer cieleňej terapie mitochondriálnych chorôb. Kvalita izolovaných mitochondrií musí vyhovovať niekoľkým požiadavkám: hodnotí sa počet mitochondrií, ich veľkosť, čistota, tvar, vitalita a zachovanie funkcií (2).

Medzibunková mitochondriálna transplantácia

Autori Gäbelein a kol. (2022) publikovali prelomové výsledky zamerané na medzibunkový prenos mitochondrií. Vyvinuli technológiu na extrakciu, injekciu a transplantáciu mitochondrií zo živej bunky – a do živej bunky so subcelulárnym priestorovým rozlíšením. Technológia je kombináciou mikroskopie na úrovni atómov, optickej mikroskopie a nanofluidiky. Autori vyvinuli špeciálne sondy na minimálne invazívny vstup do bunky, na extrakciu jednej alebo viacerých mitochondrií. Zistili, že po transplantácii mitochondrií z bunky do bunky sa transplantované mitochondrie sa dostávajú do hostiteľských buniek fúziou už počas 20 minút. Fúzia mitochondrií pokračuje počas ďalších viac ako 16 hodín. Jednobunkové chirurgické prístupy otvárajú nové perspektívy pre mitochondriálnu transplantáciu a terapiu mitochondriálnych chorôb, ako aj alternatívnu stratégiu mitochondriálnej substitučnej terapie (8).

Mitochondriálna transplantácia v kardiológii

K základným molekulovým mechanizmom vzniku a vývoja kardiovaskulárnych chorôb patrí dysfunkcia mitochondrií srdcového svalu. Cieleňá terapia mitochondriálnych chorôb transplantáciou mitochondrií má perspektívny terapeutický potenciál liečenia kardiovaskulárnych chorôb.

Mitochondriálna transplantácia sa používa najmä v rôznych experimentálnych modeloch poškodenia srdcového svalu. McCully so svojím tímom (9) injikoval autológne zdravé mitochondrie svalu pectoralis major muscle do 8 ischemických oblastí myokardu morského prasaťa. Injikované zdravé mitochondrie mali vplyv na znižovanie ložiska infarktu myokardu (10). V inom experimentálnom modeli ischemie srdcového svalu krá-

likov boli injikované funkčné mitochondrie kostrového svalu do ischemickej oblasti myokardu. Vplyvom injikovaných mitochondrií sa zmenšila veľkosť nekrotického ložiska kardiomyocytov, zlepšila sa funkcia myokardu, bez prítomnosti arytmií (11). Transplantácia zdravých mitochondrií obnovuje bunkovú činnosť, zlepšuje biogénezu mitochondrií, zvyšuje antioxidačnú kapacitu a znižuje apoptózu buniek, zvyšuje obsah ATP v bunkách cez zvýšenú respiráciu a OXPHOS mitochondrií, pričom dochádza k redukcii glykolýzy, ale aj k náhrade poškodených mitochondriálnej DNA.

Prvá úspešná transplantácia exogénnych mitochondrií v humánnej medicíne bola publikovaná v roku 2017 (12). Do štúdie bolo zahrnutých 5 detí v kritických stavoch, ktoré dýchali pomocou kyslíkového prístroja. Dvaja detskí pacienti s diagnózou dextrotranspozícia veľkých artérií (vo veku 4 dni a 25 dní), 6-dňové dieťa s hypoplastickým syndrómom ľavého srdca, 6-mesačné dieťa s obštrukciou odtoku ľavej komory a 2-ročný pacient s tricupid atresia 1B. Všetkým deťom transplantovali zo svalu získané vlastné mitochondrie priamo do ischemickej oblasti myokardu. Transplantáciu mitochondrií opakovali 10-krát, v dávkach po 100 µl mitochondrií. U všetkých pacientov sa signifikantne zlepšila systolická funkcia srdca v priebehu 4 – 6 dní po transplantácii vlastných mitochondrií – mitochondriálna autotransplantácia – zlepšila funkciu srdca u detí v kritických stavoch.

Mitochondriálna transplantácia ponúka efektívnu terapeutickú stratégiu kardiovaskulárnych chorôb. Hoci mnohé predklinické experimenty priniesli pokrok v mitochondriálnej transplantácii v rôznych modeloch kardiovaskulárnych chorôb, zostáva nedoriešené etické hľadisko mitochondriálnej transplantácie v humánnej medicíne. Efektivita a bezpečnosť transplantácie mitochondrií v kardiovaskulárnych chorobách vyžaduje dopĺňujúce klinické štúdie (5, 6).

Mitochondriálna transplantácia v hepatológii

Hepatocyty sú bohaté na mitochondrie, majú kľúčovú úlohu v metabolických procesoch oxidácie sacharidov, lipidov a proteínov na tvorbu energie, sú zahrnuté v anabolických aj v katabolických reakciách. Metabolické ochorenie pečene predstavuje spektrum chorôb, ktoré sú spojené s dysfunkciou mitochondrií.

K súčasne rozvíjajúcim sa smerom cieleňej terapie dysfunkčných mitochondrií hepatocytov patrí transplantácia zdravých mitochondrií exogénnych hepatocytov. Táto metóda môže poskytnúť nový smer pre terapiu rôznych chorôb (13). 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 (14).

Mitochondriálna transplantácia v neurológii

Neuróny, bohaté na obsah mitochondrií, sú závislé od ich oxidačného energetického metabolizmu. V nervových bunkách sa spontánne pohybuje 10 – 20 % prítomných mitochondrií. Medzibunkový prenos mitochondrií môže byť vyvolaný signálmi, ktoré spúšťa oxidačný stres a uvoľnenie cytochrómu c z mitochondrií. Uvedené signály môžu regulovať patologické procesy a participovať pri regenerácii poškodených buniek (4).

Dysfunkcia mitochondrií, zápal a demyelinizácia patria ku kľúčovým faktorom neurodegeneratívnych ochorení, k degenerácii axónov pri chorobe sclerosis multiplex. Dramatické zníženie počtu mitochondrií, mikrotubulov a opuch axónov boli dokázané u pacientov s ochorením sclerosis multiplex.

K novým terapeutickým metódam poškodenia mozgu v experimentálnych modeloch patrí transplantácia mitochondrií, ktorá predstavuje atraktívnu terapeutickú stratégiu neurodegeneratívnych ochorení. Vhodným zdrojom transplantovaných mitochondrií u mužov je brušný sval, kostrové svaly, svaly na krku, prípadne spermie (2).

V experimentálnom modeli potkanov boli injikované mitochondrie do poškodenej miechy. Prítomnosť transplantovaných mitochondrií v neurónoch miechy potkanov autori zistili po 24 a 48 hodinách po ich transplantácii (15). Intravenózne transplantované mitochondrie potkanom v experimentálnom modeli Parkinsonovej choroby zabránili progresu Parkinsonovej choroby. Funkcie mitochondrií sa regenerovali, redukoval sa oxidačný stres, apoptóza a nekroza buniek (16).

Transplantáciu mitochondrií možno aplikovať injekčne, infúziou, prípadne priamym vstrekaním do ischemickej časti mozgu.

Priame vstrekovanie mitochondrií do ischemickej oblasti mozgu bolo účinnejšie v porovnaní s infúziou izolovaných mitochondrií z obličiek mladých škrečkov do femorálnej artérie. Alternatívnou metódou transplantácie mitochondrií do mozgu je intranazálna aplikácia. Ukázalo sa, že táto metóda je bezpečnejšia ako injekcia do mozgu. Prítomnosť transplantovaných mitochondrií v bunkách bola potvrdená po 4 a 24 hodinách. Autori (2) v svojej hypotéze navrhujú mitochondriálnu transplantáciu ako nový, potenciálne použiteľný prístup na boj proti axonálnej degenerácii pri ochorení sclerosis multiplex.

Mitochondriálna transplantácia v nefrológii

Obličky sú párový orgán, ktorý sa podieľa na mnohých životne dôležitých funkciách organizmu. Obličky patria k metabolicky najaktívnejším orgánom s obsahom veľkého množstva mitochondrií, s vysokou požiadavkou na energiu, ktorú získavajú z mitochondrií. Akútne poškodenie obličiek a chronické ochorenie obličiek je spojené s poškodením respiračného systému mitochondrií, transportu elektrónov v respiračnom reťazci a s narušením membránového potenciálu mitochondrií. Výsledkom je znížená tvorba adenosíntrifosfátu (ATP) a oxidačný stres.

Akútne poškodenie obličiek, ktoré vzniká pri ischemii a následnej reperfúzií, je jednou z hlavných príčin morbidita a mortality v pooperačnom období. K novej terapeutickú stratégiu ischemicko-reperfúzneho poškodenia obličiek potkanov patrí mitochondriálna transplantácia. Na prasacom modeli renálno-ischemického reperfúzneho poškodenia sa znížilo poškodenie obličiek po injekcii autológnych mitochondrií do renálnych artérií (17). Injekčné mitochondrie chránili obličky pred ischemickým poškodením, zlepšili funkciu obličiek, znížili hladiny kreatinínu u potkanov (18). Transplantácia mitochondrií bola použitá pri poškodení obličiek kadmiumom a gentamicínom u experimentálnych zvierat (19, 20). Mitochondriálna transplantácia v humánnej mitochondriálnej nefrológii vyžaduje dodatočné štúdie (21).

Poškodené funkcie obličiek u experimentálnych zvierat gentamicínom možno obnoviť účinkom plazmaterapie bohatej na trombocyty (PRP). PRP terapia je intervenčná terapeutická metóda, ktorá využíva liečivý efekt vlastnej krvi. Plazma obsahuje 150 000 – 450 000 trombocytov/ μ l plazmy. Každý trombocyt obsahuje 5 – 8 mitochondrií, ktoré môžu mať kľúčovú úlohu pri regenerácii poškodených buniek. Priaznivý efekt terapie PRP závisí od dávky a frekvencie aplikácie. Plazma terapiu bohatú na trombocyty s vysokým obsahom mitochondrií možno zaradiť do inovatívnej terapeutickú metódy – mitochondriálnej transplantácie (21).

Mitochondriálna transplantácia v reumatológii

Reumatické choroby pohybového aparátu predstavujú závažný zdravotnícky a sociálny problém v celosvetovom meradle. K reumatickým chorobám patria reumatoidná artritída (RA) – choroby spojivového tkaniva, osteoartróza (OA) – degeneratívne choroby kĺbov, ako aj osteoporóza – choroby kostí a chrupky. V uvedených RA a OA boli dokázané poškodené mitochondrie chondrocytov.

Reumatoidná artritída (RA) je chronické zápalové autoimunitné ochorenie, ktoré sa prejavuje symetrickým zápalovým postihnutím kĺbov na rukách a na nohách, bolesťami, rannou stuhnutosťou kĺbov, s postupným vývojom deformít kĺbov, fyzickou i psychickou únavou pacienta. Indikáciou aktivity a progresie ochorenia sú zvýšené hladiny C-reaktívneho proteínu (CRP) a zvýšená rýchlosť sedimentácie erytrocytov (22). Cytokíny prispievajú k zápalu a dysregulácii trombocytov doštičiek pri RA. Na experimentálnom modeli reumatoidnej artritídy bola zistené poškodenie oxidačnej fosforylácie mitochondrií myokardu a kostrového svalu, znížené koncentrácie koenzýmu Q_{9-OX} v tkanive kostrového svalstva a v mitochondriách, pri súčasne zvýšených markeroch zápalu.

V patofyziológii RA majú rozhodujúcu úlohu trombocyty, ktoré obsahujú 5 – 8 mitochondrií v jednom trombocyte, ktoré sa tvoria z megakaryocytov v kostnej dreni. Z kostnej drene sa uvoľňujú do obehu, kde žijú 7 – 10 dní. Trombocyty sú metabolicky aktívne súčasti krvných buniek s vysokou spotrebou energie. V pokojovom stave mitochondrie trombocytov dodávajú 60 %

ATP z glykolýzy a 30 – 40 % z oxidačnej fosforylácie ATP je nevyhnutný pre funkciu trombocytov. Pri chronických zápalových ochoreniach RA dochádza k redukcii endogénnych hladín koenzýmu Q₁₀, ktoré vedie k dysfunkcii mitochondrií trombocytov (23).

K ďalším reumatoidným chorobám patrí *osteoartrída* (OA). OA je bežné degeneratívne ochorenie kĺbov charakterizované rozpadom kĺbovej chrupky. K prvým klinickým príznakom OA patrí slabosť a stuhnutosť postihnutého kĺbu. V chondrocytoch pacientov s OA bola zistená dysfunkcia komplexov respiračného reťazca a membránového potenciálu mitochondrií. Morfológia a štruktúra mitochondrií je narušená v OA chondrocytoch, mitochondrie sú opuchnuté a množstvo kríst je redukované. Dysfunkcia mitochondrií vedie k degenerácii chrupky znížením tvorby ATP, depolarizáciou membrány mitochondrií, zvýšením oxidačného stresu a zmenami mtDNA (24).

Prvá transplantácia mitochondrií, injikovanie mitochondrií do kolenného kĺbu u potkanov s OA ukázala zlepšenie rýchlosti spotreby kyslíka mitochondriami a zlepšenie progresie OA. Výsledky naznačujú terapeutický potenciál mitochondriálnej transplantácie pre OA (25). Transplantácia zdravých mitochondrií pacientom s reumatickými chorobami je perspektívnou cieľovou terapeutickou stratégiou dysfunkčných mitochondrií u reumatických pacientov.

Mitochondriálna transplantácia v onkológii

Metabolizmus nádorových buniek je odlišný od zdravých buniek. Nádorové bunky majú väčšie energetické požiadavky pre svoj rast v porovnaní so zdravými bunkami. Malígne bunky získavajú energiu hlavne glykolýzou, oxidáciou glutamínu a vyšších karboxylových kyselín. K prvým autorom, ktorí zistili, že hlavným zdrojom energie pre malígne bunky je glykolýza, patrí Otto Warburg (26). V malígnych bunkách sa glykolýzou tvorí väčšie množstvo pyruvátu, ktorý nevstupuje do Krebsovho cyklu, vzniká vyššia koncentrácia laktátu a dochádza k reprogramovaniu metabolizmu buniek – Warburgov efekt. V malígnych bunkách je OXPHOS inhibovaná vplyvom mutácií nDNA a mtDNA, ktoré vedú k poškodeniu proteínov respiračného reťazca a k zvýšenej tvorbe voľných radikálov kyslíka. Reprogramovaním metabolizmu malígnych buniek sa zvýši tvorba ATP potrebná na proliferáciu nádoru (27).

Pri používaní liekov v onkológii často dochádza v ich vedľajším nežiaducim účinkom. Napríklad používanie cisplatiny je efektívne, k jeho nežiaducim účinkom však patrí poškodenie funkcií mitochondrií v srdci, mozgu, obličkách a v pečeni. K prvým informáciám o ochrane antineoplastickými liekmi poškodených tkanív patrí transplantácia mitochondrií, ktorá vedie k zlepšeniu metabolizmu dysfunkčných mitochondrií, k zvýšeniu tvorby ATP a k zníženiu oxidačného stresu (28).

Malígne bunky môžu vychytávať transplantované exogénne mitochondrie po pridaní do kultúr rakovinových buniek, s následným zvýšením aeróbnej glykolýzy, inhibíciou rastu buniek a zvýšením senzitivity k liekom.

Kombinácia imunoterapie a transplantácia mitochondrií zvyšujú účinok imunoterapie proti malígnym bunkám. Perspektívne využívanie transplantácie zdravých mitochondrií u onkologických pacientov vyžaduje ďalšie štúdie.

Mitochondriálna transplantácia u pacientov s post-COVID-19 syndrómom

U pacientov po prekonaní ochorenia COVID-19 bola zistená dysfunkcia mitochondrií (29, 30, 31). Prvý prípad mitochondriálnej transplantácie u 84-ročného pacienta s hypertenziou a s ochorením COVID-19 bol publikovaný v roku 2021. Počiatočné príznaky ochorenia COVID-19 u pacienta boli sprevádzané mierne zvýšenou teplotou a nádchou. Po 14 dňoch príznaky ochorenia progredovali, bol zistený zápal pľúc, počas ďalších týždňov sa zvyšovali požiadavky pacienta na kyslík, pacient bol závislý od ventilátora. Terapia nebola úspešná. Pacientovi podali intravenózne 5 ml roztoku mitochondrií izolovaných z 50 miliónov primárnych ľudských fibroblastov. Počas niekoľkých ďalších dní pacient dýchal spontánne, bez kyslíkovej terapie. Neskôr sa stav pacienta skomplikoval s pneumotoraxom, ktorý vyžadoval niekoľko hrudných katétrov a pacient zomrel na komplikácie COVID-19 (32). Transplantácia mitochondrií u pacientov s ochorením COVID-19 by mohla byť cieľená terapia poškodených mitochondrií.

Úspešná transplantácia mitochondrií sa hodnotí zvýšenou respiráciou mitochondrií a tvorbou ATP, zvýšeným počtom mitochondrií, znížením hladín laktátu, zvýšeným vychytávaním Ca²⁺ mitochondriami a znížením oxidačného stresu. Internalizácia transplantovaných autogénnych mitochondrií je perspektívou cieľenej liečby mitochondriálnych chorôb najmä pacientov, u ktorých nie je úspešná konvenčná terapia (9).

Transplantácia zdravých mitochondrií ako strategická terapia dysfunkčných mitochondrií v klinickej medicíne je perspektívou zlepšenia cieľenej terapie pacientov s viacerými chorobami. K objasneniu molekulových a bunkových mechanizmov transplantácie mitochondrií v klinickej medicíne sú potrebné ďalšie štúdie.*

*Autorka prehlasuje, že štúdia bola realizovaná v súlade s etickými štandardmi príslušnej komisie zodpovednej za klinické štúdie a Helsinskou deklaráciou z roku 1975, revidovanou v roku 2000.

Autorka vyhlasuje, že nemá žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

1. YAPA NMB, LISNYAK V, RELIJIC B, RYAN MT. Mitochondrial dynamics in health and disease. *FEBS Letters* 2021, 595: 1184 – 1204.
2. PICONE P, NUZZO D. Promising treatment for multiple sclerosis: Mitochondrial transplantation. *Int J Mol Sci* 2022, 23: 2245. [Doi: org/10.3390/ijms23042245](https://doi.org/10.3390/ijms23042245).
3. JACKSON MV, MORRISON TJ, DOHERTY DF, et al. Mitochondrial transfer via tunneling nanotubes is an important mechanism by which mesenchymal stem cells enhance macrophage phagocytosis in the in vitro and in vivo models of ARDS. *STEM cells* 2016, 34: 2210–2223.

4. LIU Z, SUN Y, QI Z, et al. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci* 2022, 12: 66.
5. GVOZDJÁKOVÁ A. Perspektíva mitochondriálnej kardiológie. *Cardiology Lett* 2022, 31 (4): 229 – 235. DOI: 10.4149/Cardiol_2022_4_3.
6. McCULLY JD, del NIDO PJ, EMANI SM. Mitochondrial transplantation: the advance to therapeutic application and molecular modulation. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10.1268814. DOI: 10.3389/fcvm.2023.1268814.
7. ZHANG T, KIAO C. Mitochondrial transplantation as a promising therapy for mitochondrial diseases. *Acta Pharmaceutica Sinica* 2023, 13 (3): 1028 – 1035.
8. GABEIN CG, FENG O, SARAJLIC E, et al. Mitochondria transplantation between living cells. *PLoS Biol* 2022, 20 (3): e3001576. Doi.org/10.1371/journal.pbio.3001576
9. EMANI SM, McCULLY JD. Mitochondrial transplantation: application for pediatric patients with congenital heart diseases. *Transl Pediatr* 2018, 7: 169.
10. KAZA AK, WAMALA I, FRIEHS I, et al. Myocardial rescue with autologous mitochondrial transplantation in a porcine model ischemia/reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2017, 153: 934 – 943.
11. MASUZAWA A, BLACK KM, PACAK CA, et al. Transplantation of autologously derived mitochondria protects the heart from ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013, 304: H966 – H982.
12. McCULLY JD, COWAN JD, EMANI SD, et al. Mitochondrial transplantation: from animal models to clinical use. *Mitochondrion* 2017, 34: 127 – 134. Doi.org/10.1016/j.mito.2017.03.004.
13. HEINEMAN BD, LIU X, WU GY. Targeted mitochondrial delivery to hepatocytes: A review. *J Clin Translational Hepatology* 2022, 10 (2): 321 – 328.
14. GVOZDJÁKOVÁ A, GLEVICKÁ M, SZÁNTOVÁ M. Perspektíva mitochondriálnej hepatológie. *Lek Obz* 2024, 73 (2): 56-61.
15. GOLLIHUE JI, PATEL SP, RABCHEVSKY AG. Mitochondrial transplantation strategies as a potential therapeutics for central nervous system trauma. *Neural Regen Res* 2018, 13 (2): 194 – 197. DOI: 10.4103/1673-5374.226382.
16. CHANG JC, WU SL, LIU KH, et al. Allogenic/xenogeneic transplantation of peptide-labeled mitochondria in Parkinson's disease: restoration of mitochondria functions and attenuation of 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Transl Res* 2016, 170 (40 – 56): e43.
17. DOULAMIS IP, GUARIENTO A, DUINGNAN T, et al. Mitochondrial transplantation by intra-arterial injection for acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020, 319: F403 – F413. DOI: 10.1152/ajprenal.00255.2020.
18. PABLA N, BAJWA A. Role of mitochondrial therapy for ischemic-reperfusion injury and acute kidney injury. *Nephron* 2022, 146: 253 – 258. DOI: 10.1159/000520698.
19. HERNANDEZ-CRUZ EY, AMADOR-MARTINEZ I, ARANDA-RIVERA AK, et al. Renal damage by cadmium and its possible therapy by mitochondrial transplantation. *Chemico-Biological Interactions* 2022, 361, 109961. Doi.org/10.1016/j.cbi.2022.109961.
20. ARJMAND A, SHIRANIRAD S, AMARITORZANI F, et al. Mitochondrial transplantation against gentamicin-induced toxicity on rat renal proximal tubular cells: the higher activity of female rat mitochondria. *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal* 2023. Doi.org/10.1007/s11626-022-00743-1.
21. GVOZDJÁKOVÁ A, KUCHARSKÁ J, SUMBALOVÁ Z. Perspectives of mitochondrial nephrology. *Lek Obz* 2023, 72 (6): 244 – 250.
22. BRZUSTEWICZ E, HENC I, DACA A, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent Eur J Immunol* 2017, 42: 259 – 268.
23. GVOZDJAKOVA A, SUMBALOVA Z, KUCHARSKA J, et al. Platelet mitochondrial respiration and coenzyme Q₁₀ could be used as new diagnostic strategy in rheumatoid diseases. *PLoS ONE* 2021, 16 (9): e0256135. Doi.org/10.1371/journal.pone.0256135.
24. SUN K, JING X, GUO J, et al. Mitophagy in degenerative joint diseases. *Autophagy* 2021, 17: 2082 – 2092.
25. LEE AR, WOO JS, LEE SY, et al. Mitochondrial transplantation ameliorates the development and progression of osteoarthritis. *Immune Netw* 2022, 22 (2): e14. Doi.org/10.4110/in.2022.22.e14
26. WARBURG O, WIND F, NEGELEIN E. The metabolism of tumors in the body. *J Gen Physiol* 1927, 8 (6): 519 – 530.
27. PALACKA P, GVOZDJÁKOVÁ A, RAUSOVÁ Z, KUCHARSKÁ J, et al. Platelet mitochondrial bioenergetics reprogramming in patients with urothelial carcinoma. *International J Mol Sci* 2022, 23: 388. Doi.org/10.3390/ijms23010388.
28. AMADOR-MARTINEZ I, HERNÁNDEZ-CRUZ EY, JIMÉNEZ-URIBE AP, et al. Mitochondrial transplantation: Is it a feasible therapy to prevent the cardiorenal side effects of cisplatin? *Future Pharmacology* 2021, 1: 3 – 26. Doi.org/10.3390/futurepharmacol1010002
29. GVOZDJÁKOVÁ A, KUCHARSKÁ J, RAUSOVÁ Z, et al. Effect of vaccination on platelet mitochondrial bioenergy function of patients with post-acute COVID-19. *Viruses* 2023, 15: 1085. Doi.org/10.3390/v15051085
30. SUMBALOVÁ Z, KUCHARSKÁ J, RAUSOVÁS Z, PALACKA P, et al. Reduced platelet mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation in patients with post COVID-19 syndrome are regenerated after spa rehabilitation and targeted ubiquinol therapy. *Frontiers Mol Biosci* 2022. Doi: 10.3389/fmolb.2022.1016352.
31. KUCHARSKÁ J, SUMBALOVÁ Z, RAUSOVÁ Z, et al. Benefit of mountain spa rehabilitation and ubiquinol treatment in patients with post-COVID-19 syndrome. *Bratisl Med J* 2023, 124 (2): 89 – 96.
32. GVOZDJÁKOVÁ A, KUCHARSKÁ J, SUMBALOVÁ Z. Prevention and targeted therapy of mitochondrial bioenergetics dysfunction of patients with post-COVID-19. *Lek Obz* 2023, 72 (3): 152 – 157.

Do redakcie došlo 5. 2. 2024.

Adresa pre korešpondenciu:
Prof. RNDr. Anna Gvozdjaková, DrSc.
Univerzita Komenského v Bratislave
Lekárska fakulta
Farmakobiochemické laboratórium III. internej kliniky
Sasinkova 4
811 08 Bratislava
E-mail: anna.gvozdjakova@fmed.uniba.sk