

MITOCHONDRIE A IMUNITA

Mitochondria and immunity

Katarína GAZDÍKOVÁ¹, Juraj DEGLOVIČ²

¹Katedra všeobecného lekárstva, Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, prednosta prof. MUDr. Mgr. K. Gazdíková, PhD., MPH

²Katedra zubného lekárstva, Lekárskej fakulty Slovenskej zdravotníckej univerzity, prednosta doc. MUDr. J. Deglovič, PhD., MPH

Abstrakt

Mitochondrie sú intracelulárne organely, ktoré majú významnú úlohu v tvorbe ATP cestou oxidačnej fosforylácie a signalizačných a tkanivovo-špecifických procesov s využitím redoxných reakcií prostredníctvom elektrónového transportného reťazca. Podieľajú sa aj na viacerých biologických dejoch, ako tvorba reaktívnych foriem kyslíka, integrácia metabolických a signálnych dráh, biosyntéza hemu, cyklus trikarboxylových kyselín a dráhy β -oxidácie mastných kyselín, homeostáza iónov vápnika, termogenéza, proliferácia a regulácia vnútornej apoptotickej dráhy. Mitochondrie majú významnú úlohu v živote bunky. Sú súčasťou vrodenej aj získanej imunity.

V súčasnosti je už nepochybné, že mitochondrie majú významnú úlohu pre fyziologické fungovanie vrodenej aj získanej imunity a ich dysfunkcia participuje v patogenéze rôznych ochorení, vrátane infekcií a zápalu (tab. 3, obr. 3, lit. 24). Text v PDF www.lekarsky.herba.sk.

KLÚČOVÉ SLOVÁ: mitochondrie, vrodená imunita, získaná imunita, oxidačný stres.

Lek Obz 2025, 74 (7): 268-273.

Abstract

Mitochondria (MITO) are intracellular organelles important for the formation of ATP through oxidative phosphorylation, signaling, and tissue-specific processes using redox reactions through the electron transport chain. They are also involved in several biological events, such as the formation of reactive oxygen species, integration of metabolic and signaling pathways, heme biosynthesis, the cycle of tricarboxylic acid pathways and β -oxidation of essential fats, effective ion homeostasis, thermogenesis, proliferation and regulation of the internal apoptotic pathway. MITOs play an important role in the life of cells and are also part of innate and acquired immunity.

It is now beyond doubt that MITO plays an important role in physiological functioning in innate and acquired immunity, and its dysfunction participates in the pathogenesis of various diseases, including infections and inflammation (Tab. 3, Fig. 3, Ref. 24). Text in PDF www.lekarsky.herba.sk.

KEY WORDS: mitochondria, innate immunity, acquired immunity, oxidative stress.

Lek Obz 2025, 74 (7): 268-273.

Mitochondrie (MITO) sú intracelulárne organely, ktoré majú významnú úlohu v tvorbe ATP cestou oxidačnej fosforylácie (OXPHOS) a signalizačných a tkanivovo-špecifických procesov s využitím redoxných reakcií prostredníctvom elektrónového transportného reťazca (electron transport chain – ETC). Podieľajú sa aj na viacerých biologických dejoch, ako tvorba reaktívnych foriem kyslíka (ROS), integrácia metabolických a signálnych dráh, ako je pyrimidín, biosyntéza hemu, cyklus trikarboxylových kyselín (TCA) a dráhy β -oxidácie mastných kyselín (MK), homeostáza iónov vápnika (Ca^{2+}), termogenéza, proliferácia a regulácia vnútornej apoptotickej dráhy. MITO majú významnú úlohu v živote bunky (1).

Pretože sú MITO heterogénne a dynamické organely, v bunkách sa vyskytujú rôznorodé, z hľadiska veľkosti, hmotnosti, metabolickej activity, ako aj membránového potenciálu. Okrem toho pri zabezpečovaní homeostázy podliehajú zmenám vedúcim k ich štiepeniu (fúzia), spájaniu (fúzia) a mitofágii (selektívna autofágia MITO) (2). Celulárny stres, prostredníctvom MITO dysfunkcie alebo porušenia integrity ich membrány, môže viesť k bunkovej smrti, cestou uvoľnenia apoptotických

molekúl (cytochróm C /cyt C/) a apoptozómov z MITO medzimembránových priestorov alebo aktiváciou MITO permeability, čím sa spúšťa disipácia (premena energie na teplo) potenciálu vnútornej MITO membrány ($\Delta\Psi_m$) nasledovaná stratou produkcie energie (3).

Na udržanie rovnováhy, MITO podliehajú procesom zabezpečujúcim selektívnu elimináciu dysfunkčných MITO a ich nahradením prostredníctvom biogenézy (koordinovaný proces medzi jadrovými a MITO genómami) vedúcej k zvýšeniu hmotnosti a počtu funkčných MITO ako formy kompenzácie za stratené alebo poškodené MITO (4).

Úlohu MITO v bunkách zobrazuje tabuľka 1 (5).

MITO sú súčasťou vrodenej aj získanej imunity. Pri aktivácii a diferenciácii imunitných buniek dochádza k zvýšeniu ich energetických nárokov. Okrem toho aj metabolizmus a kľúčové metabolity ovplyvňujú zápalový stav. Práve MITO majú dôležitú úlohu v imunometabolizme (6). Zmeny glykolýzy, pentózafosfátovej dráhy (PPP) a cyklu TCA v metabolických dráhach netvorí len kritické produkty zapojené do zápalového procesu, ale ich intermediárne metabolity môžu priamo aj nepriamo modulovať produkciu ROS, ktoré sú schopné prispieť

k patogenéze viacerých chorôb, vrátane infekcií (7). V regulácii imunitných buniek sa MITO zúčastňujú na signalizácii prostredníctvom produkcie ROS, dostupnosťou metabolitov, ako aj prenášačov počas interakcie proteínov. MITO signalizácia je nevyhnutná pre plnenie špecifických úloh buniek vrodenej a získanej imunitnej odpovede. Paradoxne orgány, evolučne bakteriálneho pôvodu, majú kľúčovú úlohu v ochrane organizmu pred cudzorodými agensmi, ako sú baktérie (8).

Tabuľka 1. Úloha mitochondrií v bunkách (5).
Table 1. Role of mitochondria in the cells (5).

Bioenergetické cesty	- aeróbna oxidácia glukózy – produkcia ATP oxidácnou fosforyláciou, Krebsov cyklus - β -oxidácia mastných kyselín
Starnutie	
Imunitné funkcie	diferenciácia a aktivácia imunitných buniek
Prežívanie	
Bunková signalizácia	- ROS - Ca^{2+}
Biosyntéza	- aminokyselín - nukleotidov - glutatiónu - oxid dusnatý (NO) - cholesterolu - porfyrínov
Regulácia iónov	- homeostáza vápnika
Udržanie redoxného potenciálu	- hladina NADH/NAD ⁺
Apoptóza	

Dokázal sa aj vzťah medzi imunodeficienciami a poruchou MITO funkcie. Úlohu MITO pre správne fungovanie imunitného systému (IS) potvrdzuje aj prítomnosť imunitnej dysfunkcie a nárast incidencie infekcií u pacientov s primárnymi MITO chorobami (9).

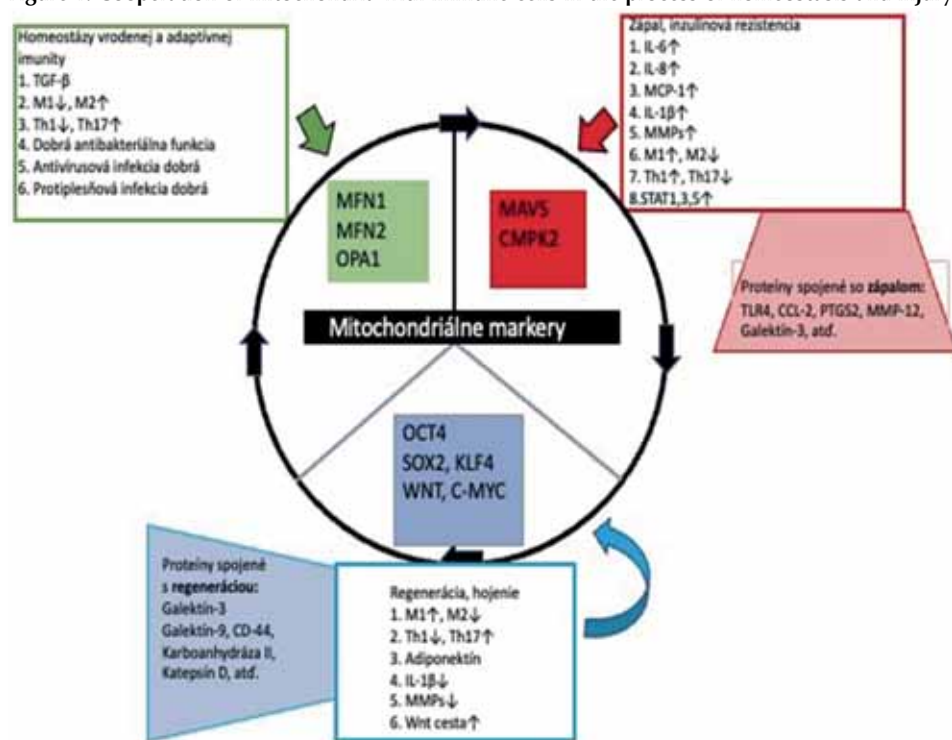
MITO sú považované za dôležité komponenty vrodenej imunitnej odpovede. Imunitný systém potrebuje veľké množstvo energie, závisí od špecifickej aktivity. ATP je potrebný pre činnosť neutrofilov a T-buniek, ako aj pre prezentáciu a spracovanie antigénov (Ag). V priebehu systémových infekcií IS potrebuje veľké množstvo ATP. Počas zápalovej reakcie dochádza ku katabolizmu s uvoľňovaním prozápalových cytokínov (IL-1 β , TNF- α , IL-6), čo vedie k únave a nevoľnosti. Vysokou spotrebou ATP môže dochádzať k sekundárnej MITO poruche, ktorá môže byť príčinou infekcie alebo patologickej imunitnej reakcii.

Spolupráca MITO s imunitnými bunkami pri udržaní homeostázy, zápale a regenerácii je na obrázku 1 a v tabuľke 2 (10).

Úloha mitochondrií v imunitnej odpovedi

MITO sprostredkujú imunitné funkcie na viacerých úrovniach. Po prvé, aktivácia imunitných buniek je energeticky náročný proces závislý od MITO dodávky energie. Po druhé, MITO majú významnú úlohu v bunkových signálnych dráhach spojených s imunitnou odpoveďou. Po infekcii sú MITO zdrojom tzv. molekulových vzorcov spojených s endogénnym poranením

Obrázok 1. Kooperácia mitochondrií s imunitnými bunkami v procesoch homeostázy a poškodenia (upravené podľa 10).
Figure 1. Cooperation of mitochondria with immune cells in the process of homeostasis and injury (according to 10).



Legenda: Kooperácia MITO (centrálny kruh) s imunitnými bunkami pri homeostáze (zelený rámček), zápale (červený rámček) a regenerácii (modrý rámček). Imunitné bunky alebo tkanivové bunky v stave homeostázy (zelený rámček) a regenerácii (modrý rámček) majú rôzne fenotypy a MITO markery, ktoré predstavujú interakcie medzi samotnou bunkou a jej prostredím. MITO markery predstavujú rôznu aktiváciu mtDNA v každom stave, homeostáze (zelená), starnutí (červená) a regenerácii (modrá). Proteíny zobrazené vo vnútri boxov možno nájsť buď v regeneračnom stave, alebo v zápalovom stave.

Skratky: CMPK2 – cytidín/uridínmonofosfátkináza 2; OCT4 – oktamer-viažuci transkripčný faktor 4; SOX2 – transkripčný faktor 2 SRY-Box; KLF4 – Kruppel ako faktor 4; C-MYC – bunková myelocytomatóza; MCP-1 – monocytový chemoatraktant proteín-1; MMP – matricové metalopeptidázy; STAT – prevodník signálu a aktivátor transkripcie; CCL-2 – chemokínový (C-C motív) ligand 2; PTGS2 – prostaglandín-endoperoxid syntáza 2.

Tabuľka 2. Účasť imunitných buniek a molekúl pri rôznych mitochondriálnych stavoch (upravené podľa 10).
Table 2. Involvement of immune cells and molecules in different mitochondrial states (according to 10).

Rôzne fázy tkanivových stavov		Makrofág	T-bunka	B-bunka	Kombinované imunitné bunky alebo iné	MITO stav	
	Zápal	Polarizácia makrofágov pri zápalových ochoreniach	↓ regulácia aktivity T-lymfocytov chráni (NZB x NZW) myši pred ochorením podobným SLE	Plazmatická bunka indukujúca klinickú závažnosť MRL/lpr myši náchylných na SLE	Apoptóza leukocytov, autoAb a závažnosť ochorenia pri SLE		
		Glykolýza	Glykolýza	Glykolýza	↑ ROS		
	Oprava/Regenerácia	Makrofágy: bunky podporujúce obnovu a regeneráciu tkaniva	Imunitne sprostredkované úlohy Treg počas hojenia rán	Metabolické preprogramovanie spôsobuje diferenciáciu ľudských B buniek	Trendy v oprave a regenerácii tkanív, fagocytóza apoptotických buniek		
		Oxidácia MK	Oxidácia MK	↓ ROS	MITO štiepenie		
Sarnutie	Podobné epitelové fenotypy počas vývoja pľúc a fibrogenézy vyvolanej žiarením	DM 2. typu – spojený s akumuláciou senescentných T-buniek	Regulácia energetického metabolizmu počas skorého vývoja B-lymfocytov	Makrofágy s potenciálne prospešnou úlohou pri AS			

tkanív (damage-associated molecular patterns – DAMPS), ktoré sú rozpoznávané špecifickými receptormi (receptory na rozpoznávanie vzorov) na povrchu makrofágov, čo vedie k aktivácii týchto buniek. Ďalší príklad zapojenia MITO do signálnych dráh imunitných buniek zahŕňa proteín mitochondriálnej antivírusovej signalizácie (MAVS), ktorého aktivácia infekciou spúšťa uvoľňovanie cytokínov. Po tretie, kým produkcia voľných radikálov počas fagocytózy je primárne výsledkom pôsobenia NADPH (redukovaná forma nikotínamidadenín-dinukleotidfosfát) oxidázy NOX1, voľné radikály ako ROS produkované priamo MITO môžu prispieť k deštrukcii invazívnych mikroorganizmov (1).

MITO sú dôležitými organelami v regulácii vrodenej imunity, ako aj v zápalovej odpovedi proti infekčným patogénom a v patogenéze autoimunitných ochorení (11, 12). V tabuľke 3 sú uvedené úlohy MITO súčasťou v imunitnej odpovedi a autoimunitných ochoreniach (11).

Mitochondriálny oxidačný stres a imunita

V súčasnosti existujú jasné dôkazy o spojení medzi OS, MITO dysfunkciou a imunitnými/zápalovými reakciami (13). Poškodené/nefunkčné MITO uvoľňujú DAMP, ako aj mtROS a mtDNA. DAMP cez redoxné citlivé zápalové dráhy (t.j. NF-κB alebo aktivátor proteínu-1 /AP-1/) alebo priamou aktiváciou zápalových buniek, indukujú dozrievanie prozápalových cytokínov IL-1b a IL-18 a aktiváciou kaspázy 1 modulujú vrodenu imunitu (14). Najviac preskúmaným zápalovým receptorom je NLRP3, ktorý má významnú úlohu v patogenéze imunitného/sterilného zápalu napr. pri reumatoidnej artritíde (RA). Redoxne senzitivné zápalové dráhy, ako aj zápalové dráhy sú pri RA zvýšené, pričom obe môžu medzi sebou kooperovať, čím sa posilňuje zápalová odpoveď (15). MITO poškodenie môže senzibilizovať bunky, s následnou exacerbáciou zápalovej odpovede vyvolanej cytokínmi cez generovanie ROS a senzitivného redoxného transkripčného faktora NF-κB (16).

Tabuľka 3. Úloha komponentov mitochondrií v imunitnej odpovedi a pri autoimunitných ochoreniach (upravené podľa 11).
Table 3. Role of mitochondrial components in immune response and autoimmune diseases (according to 11).

Mitochondriálne komponenty	Úlohy v imunitnom systéme	Súvisiace autoimunitné choroby
mtDNA vylučované ako mtMP oxidovaná mtDNA	DAMPs detegované pomocou TLR9, induktory NETs, aktivácia NLRP3 inflamazómu a dráhy cGAS/STING	SLE, SAVI (STING mutácia)
mtROS	aktivácia NLRP3 inflamazómu, induktory NETs, oligomerizácia MAVS, aktivácia makrofágov, podpora rekombinácie a supresie prepínania tried na diferenciáciu plazmatických buniek	SLE (hlavne T bunky), dermatomyozitída, Sjögrenov syndróm
ATP, sukcinát, kardiopín, TFAM	DAMPs produkcia mitochondriami	
Kardiopín	Aktivácia NLRP3 inflamazómu	
MAVS	Nábor NLRP3 inflamazómu do MITO	
Pim-1	Dôležité pre ochranu MITO morfológie, súvisí s aktiváciou NLRP3 inflamazómu	Lupusová nefritída

MP – microparticle – mikročastice; NETs – neutrophil extracellular traps – neutrofilné extracelulárne pasce; SAVI – STING-associated vasculopathy with onset in infancy – so STING asociovaná vaskulopatia prejavujúca sa v detstve; aktivácia NLRP3 inflamazómu súvisí s reumatoidnou artritídou (RA), systémovou sklerózou, nešpecifickým zápalom čreva, mtDAMPs – molekulový vzor asociovaný s mitochondriálnym poškodením

Paralelne, OS zvyšuje mutácie mtDNA a ROS, čo prispieva k udržiavaniu začarovaného cyklu OS-MITO stresu. NLRP3 aktivuje široké spektrum stimulov, vrátane MITO pôvodu (DAMP), ako sú ATP, ROS, kardiopín alebo oxidované fragmenty mtDNA, ako aj bakteriálny toxín, LPS, vírusy alebo alkohol. Aktivácia NLRP3 si vyžaduje dva signály: indukovanú transkripciu génov pro-IL-1b a pro-IL-18 a extracelulárnymi alebo intracelu-

lárnymi stimulmi získanú molekulu ASC a kaspázy 1 (15).

Pri ochoreniach (neurodegeneratívne poruchy, rakovina, pľúcne ochorenia, DM, ochorenia pečene a KV ochorenia) prispievajú mtROS k špecifickým aspektom MITO zápalu. Terapeutickým znížením hladín mtROS možno ovplyvniť ochorenia súvisiace so zápalom (17). ROS generujú poškodenie DNA, imunitnú odpoveď, imunitný únik, reguláciu signálnej dráhy zapojenú do kontroly autofágie a apoptózy, angiogenézy a liekovej rezistencie, ktoré majú úlohu v patogenéze zápalu, ako aj tumorigenéze. Ich nadprodukciou je zápalový stav schopný zmeniť nádorové mikroprostredie (TME), podporovať poškodenie DNA, ako aj upreguláciu rastových faktorov, cytokínov a génov zapojených do prežívania buniek. V reakcii na rastové faktory a cytokíny môžu

ROS pôsobiť ako sekundárni poslovia pre špecifické signálne dráhy, ako aj regulačné molekuly pre génovú expresiu (18).

OS je výsledkom poruchy bunkovej redukčno-oxidačnej rovnováhy. Vede k poškodeniu DNA, nekróze tkaniva a deštrukcii MITO. Reakciou na OS je stimulácia adaptívnych mechanizmov uvoľňovaním transkripčných faktorov, AO, feritínu, atď. Ich zlyhanie vedie k apoptóze, uvoľneniu toxínov z nekrotických buniek a indukcii zápalu (obr. 2) (19).

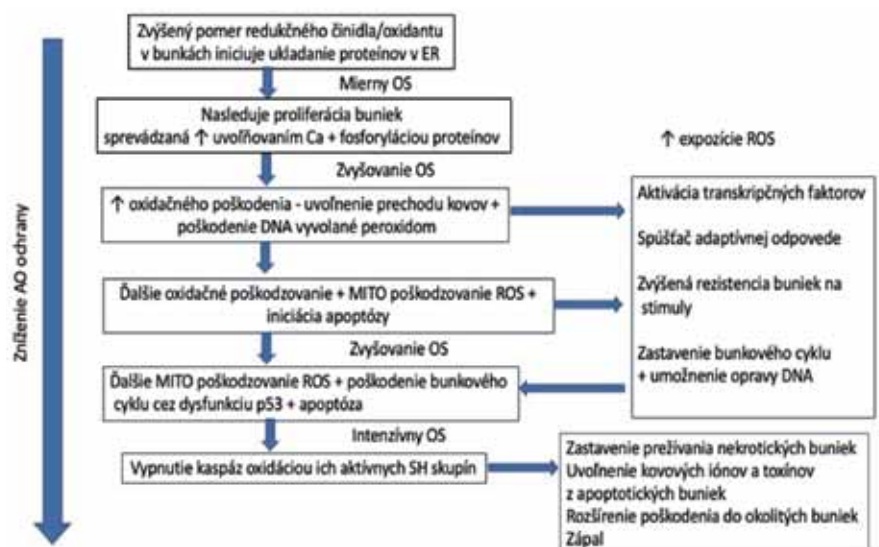
Zvýšené množstvo ROS a nedostatočná AO obrana indukujú poškodenie mtDNA a dysfunkciu

MITO s rozvojom OS, ktorý môže vyvolať poškodenie biomolekúl a buniek, apoptózu a zápal, ktoré spúšťajú rôzne patológie znázornené na obrázku 3 (20).

Obrázok 2. Reakcia buniek na oxidačný stres (upravené podľa 19).

Figure 2. Cellular response to oxidative stress (according to 19).

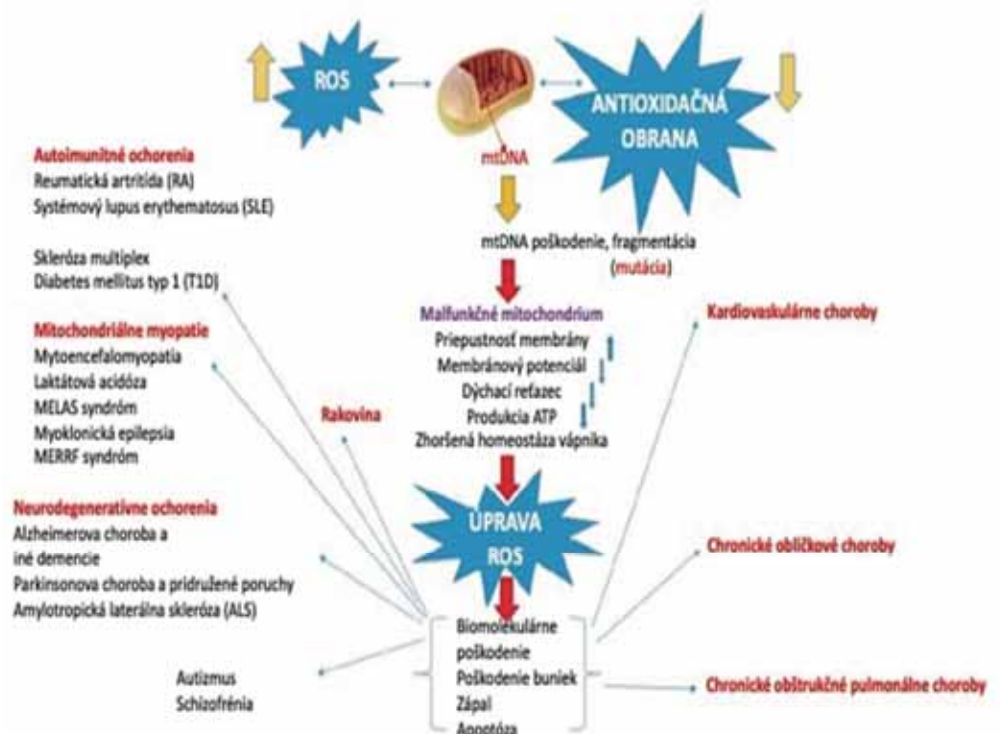
OS - oxidačný stres, ROS - reaktívne formy kyslíka, Ca - vápnik, AO - antioxidant, DNA - deoxyribonukleová kyselina, ER - endoplazmatické retikulum.



Obrázok 3. Oxidačný stres a mitochondriálna dysfunkcia (upravené podľa 20).

Figure 3. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction (according to 20).

ROS - reaktívna forma kyslíka, ATP - adenzíntrifosfát, mtDNA - mitochondriálna deoxyribonukleová kyselina, MERRF - myoclonus + epilepsia + ragged red fibres.



Mitochondriálny oxidačný stres a MITOzápal pri zápalových ochoreniach

MITO sú energetickou elektrárnou, arbitrom osudu bunky, majú úlohu v zápale a predstavujú aj terapeutický cieľ pri modulovaní zápalovej odpovede a jej exacerbácii mtROS na aktiváciu zápalových kaspáz (kaspáza 1 a 12) a na podporu progresie nádoru aktivujú enzýmy konvertujúce TNF stimulujú redoxné senzitivné transkripčné faktory (hypoxiou indukovaný faktor (HIF-1), NF- κ B) a prozápalové cytokíny (18). Hlavnými miestami produkcie ROS sú MITO, ktoré sú hlavným miestom regulácie mechanizmov autofágie, ktorá má hlavnú úlohu v prvej línii obrany proti poškodeniu OS a reguluje bunkovú homeostázu elimináciou lyzozomálnej dráhy a recykláciou proteínov a organel v bunkách. ROS priamo aj nepriamo ovplyvňujú autofágiu. Priama regulácia nastáva pri poškodení autofagickej funkcie kľúčových proteínov Atg4, Atg5 a Beclin. Nepriama zahŕňa zmenu signálnych dráh JNK, p38, ktoré môžu indukovať autofágiu (18). Okrem toho môžu ROS priamo aktivovať redoxný senzor Nrf2, ktorý je primárnym regulátorom prežitia buniek a podieľa sa na kontrole AO mechanizmov, metabolizme liekov a protizápalovej detoxikácii. Podporuje progresiu nádorov, ale na druhej strane chráni bunky pred OS a DNA poškodením. V podstate Nrf2 slúži dvom účelom: zvýšením OS a dysfunkciou MITO podporuje zápal a tumorigenézu a na druhej strane potláča nádory a zápal posilnením AO systému (18).

OS sa znižuje expresiou AO regulovaných Nrf2 indukovanou dráhami Nrf2 / Keap1 (Kelch Like ECH Associated Protein 1) a SQSTM1 / p62. Dráha p62 zvyšuje väzbovú afinitu ku Keap1 a indukuje selektívnu autofágiu aktivujúcu Nrf2, s následnou aktiváciou AO enzýmov (kataláza (CAT), glutaatiónperoxidáza (Gpx), peroxire-doxín a glutatión (GSH)). OS je tiež regulovaný karbonylreduktázou 1 (CBR1), enzýmom, ktorý reguluje expresiu Nrf2, ktorého hyperaktivita môže chrániť normálne, ako aj malígne, bunky pred OS. V prítomnosti zvýšených ROS, delécia autofágových génov (ATG5, ATG7, BECLIN1) vedie k defektnej autofágii, alebo ju inhibuje, čo prostredníctvom chronického OS, zápalu a poškodenia tkaniva vedie k iniciácii a progresii nádorov (21).

Okrem dysfunkcie MITO vysoké hladiny ROS spúšťajú aj ich sebaodstraňovanie mitofágiou (18, 21). Mitofágiu môžu indukovať ROS aktiváciou PINK1/Parkinovej dráhy. Za fyziologických podmienok bunkový priónový proteín (PrPc) cez ubikvitínkinázu viaže PINK1 a vstupuje do vnútornej MITO membrány (IMM), kde ju degraduje. Pri OS môže PINK1 pôsobiť ako molekulový senzor poškodených MITO, interakciu s Parkinom a Beclinom1 uľahčuje agregáciu a odstraňovanie depolarizovaných MITO. Zapuzdrením všadeprítomných MITO vznikajú mitofagozómy, ktoré sú fúzované lyzozómami a redukované hydrolázami (22).

Mitozápal je kompartmentalizovaná zápalová reakcia súvisiaca s MITO, ktoré pôsobia v intracelulárnych signálnych dráhach spúšťaných s exogénnym patogé-

nom asociovaným molekulovým vzorom (pathogen-associated molecular patterns (PAMP)) a molekulovými vzormi spojenými s poškodením MITO (mtDAMP). Počas mitozápalu sú mtROS, mtDNA, ATP, kardiopolipín a MITO Ca^{2+} v cytosóle alebo v extracelulárnom prostredí, čo vedie k indukcii expresie a uvoľňovaniu prozápalových mediátorov. mtDAMP umožňuje priame pôsobenie mtROS v MITO, čo podporuje oxidačné poškodenie intraorganelových molekúl a mtDNA, alebo sa môže voľne pohybovať cez vonkajšiu MITO membránu (OMM). mtROS v cytosóle spúšťa aktiváciu prozápalových signálnych dráh. Indukuje aktiváciu redox-senzitívnych transkripčných faktorov (NF- κ B, HIF, AP-1), ktoré prispievajú k produkcii prozápalových cytokínov, vrátane IL-1 a IL-8 (17).

Oxidačné poškodenie mtDNA a MITO proteínov mení aktivitu OXPHOS. Úloha mtROS v zápale je ovplyvnená stavom MITO. Hladiny mtROS sa zvyšujú hlavne počas porušenia funkcie MITO, vyskytujúcej sa pri viacerých abnormalitách. V nízkych koncentráciách mtROS majú fyziologickú úlohu signálnych molekúl, v stredných sú aktivátorom zápalovej reakcie, pri veľmi vysokých zodpovedajú za bunkové poškodenia. MITO AO systémy a MITO stresové reakcie, ktoré spúšťajú obnovenie MITO homeostázy predchádzajú poškodeniu buniek navodenému mtROS. Funkčná fúzia, mitofágia a MITO rozložená proteínová odpoveď (UPRmt) zabezpečujú obnovu a zachovanie MITO homeostázy, ktorá zabezpečuje reguláciu metabolizmu, správnu funkciu vrodenej imunitnej odpovede, ako aj životaschopnosť buniek. MITO fúziou sa optimalizuje ich funkčnosť v stresových podmienkach výmenou súčastí medzi čiastočne poškodenými MITO. Mitofágiou sa neutralizuje nadbytok mtROS, oxidovanej mtDNA a iných mtDAMP relevantných pre zápal (17).

Nadbytok MITO hladín Ca^{2+} je kritický pre OS a zápal. Porušenie MITO signalizácie Ca^{2+} zvyšuje produkciu mtROS s následnou MITO stresovou reakciou a aktiváciu zápalu s uvoľňovaním prozápalových mediátorov. Produkcia mtROS koreluje s rýchlosťou MITO metabolizmu, ktorý zas ovplyvňuje koncentráciu mtROS (23). MITO Ca^{2+} signalizácia môže podporovať produkciu mtROS priamo stimuláciou MITO rezidentných enzýmov (ketoglutarát, glycerol-3-fosfátdehydrogenáza) generujúcich ROS alebo nepriamo, Ca^{2+} -závislou aktiváciou syntázy NO, ktorá sprostredkúva blokádu MITO komplexu IV NO; alebo prostredníctvom reverzného transportu elektrónov indukovaného depolarizáciou MITO membrány závislej od Ca^{2+} (24).

Na druhej strane, mtROS prispievajú k narušeniu signalizácie Ca^{2+} tým, že ovplyvňujú aktivitu receptorov, Ca^{2+} efektorov a molekúl zapojených do signalizačných dráh Ca^{2+} , ktoré menia intracelulárne a kompartmentalizované signály Ca^{2+} (23).

Záver

V súčasnosti je nepochybné, že MITO majú významnú úlohu pre fyziologické fungovanie vrodenej, ako aj získanej imunity a ich dysfunkcia participuje

v patogenéze rôznych ochorení, vrátane infekcií a zápalu.*

*Autori prehlasujú, 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.

Konflikt záujmov: Autori vyhlasujú, že nemajú žiaden konflikt záujmov.

Literatúra

- GAZDÍKOVÁ K. Mitochondriálna imunológia. Bratislav: Herba, 2023, 147 s. ISBN 9788082290335.
- BHATIA D, CAPILI A, CHOI ME. Mitochondrial dysfunction in kidney injury, inflammation, and disease: potential therapeutic approaches. *Kidney Res Clin Pract* 2020; 39(3): 244 – 258. <https://doi.org/10.23876/j.krcp.20.082>. (citované 12.9.2022).
- KROEMER G, GALLUZZI L, BRENNER C. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev* 2007; 87(1): 99 – 163.
- WEINBERG JM. Mitochondrial biogenesis in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(3): 431 – 436.
- KOKLESOVA L, SAMEC M, LISKOVA A et al: Mitochondrial impairments in aetiopathology of multifactorial diseases: common origin but individual outcomes in context of 3P medicine. *EPMA Journal* 2021; 12: 27 – 40. <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00237-2>
- TRINCHESE G, CIMMINO F, CATAPANO A et al: Mitochondria: the gatekeepers between metabolism and immunity. *Front Immunol* 2024; 15: 1334006. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1334006
- ERLICH JR, TO EE, LIONG S et al: Targeting Evolutionary Conserved Oxidative Stress and Immunometabolic Pathways for the Treatment of Respiratory Infectious Diseases. *Antioxid Redox Signal* 2020; 32(13): 993 – 1013. DOI: 10.1089/ars.2020.8028. (citované 23.12.2022).
- WEINBERG SE, SINGER BD, STEINERT EM et al. Mitochondrial complex III is essential for suppressive function of regulatory T cells. *Nature* 2019; 565(7740): 495 – 499.
- WALKER MA, SLATE N, ALEJOS A et al. Predisposition to infection and SIRS in mitochondrial disorders: 8 years' experience in an academic center. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 2(4): 465 – 468.
- SU Y-J, WANG P-W, WENG S-W. The Role of Mitochondria in Immune-Cell-Mediated Tissue Regeneration and Ageing. *Int J Mol Sci* 2021; 2: 2668. <https://doi.org/10.3390/ijms22052668>. (citované 20.11.2024).
- DONG Z, WU L, HONG H. Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis and Treatment of Oral Inflammatory Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 15483. <https://doi.org/10.3390/ijms242015483>
- IWASAKI Y, TAKESHIMA Y, FUJIO K. Basic mechanism of immune system activation by mitochondria. *Immunol Med* 2020; 43(4): 142 – 147. DOI: 10.1080/25785826.2020.1756609. (citované 15.1.2023).
- RILEY JS, TAIT SW. Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Rep* 2020; 21: e49799. DOI: 10.15252/embr.201949799. (citované 25.1.2025).
- GUO C, FU R, WANG S et al. NLRP3 inflammasome activation contributes to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol* 2018; 194: 231 – 243.
- LÓPEZ-ARMADA MJ, FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ JA, BLANCO FJ. Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Rheumatoid Arthritis. *Antioxidants* 2022; 11: 1151. <https://doi.org/10.3390/antiox11061151>. (citované 29.12.2024).
- VAAMONDE-GARCÍA C, LÓPEZ-ARMADA MJ. Role of mitochondrial dysfunction on rheumatic diseases. *Biochem Pharmacol* 2019; 165: 181 – 195.
- PATREGNANI S, VITO VAN, PINTON P, RIMESSI A. Mitochondrial Stress Responses and “Mito-Inflammation” in Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 2020; 11: 581114. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.581114>. (citované 25.1.2025).
- ALBANO GD, GAGLIARDO RP, MONTALBANO AM, PROFITA, M. Overview of the Mechanisms of Oxidative Stress: Impact in Inflammation of the Airway Diseases. *Antioxidants* 2022; 11: 2237. <https://doi.org/10.3390/antiox11112237> (citované 25.1.2025).
- IKEKPEAZU JEI, ORJI OC, UCHENDU IK, EZENYIKA LUS. Mitochondrial and oxidative impacts of short and long-term administration of HAART on HIV patients. *Cur Clin Pharmacol* 2020; 15: 110 – 124.
- KOWALCZYK P, SULEJCZAK D, KLECZKOWSKA P et al. Mitochondrial Oxidative Stress—A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 13384. <https://doi.org/10.3390/ijms222413384>. (citované 25.1.2025).
- CHAVDA V, CHAURASIA, B, GARG K et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer. *Brain Disord* 2022; 5: 100029. <https://doi.org/10.1016/j.dscb.2021.100029>. (citované 25.1.2025).
- ONISHI M, YAMANO K, SATO M et al. Molecular mechanisms and physiological functions of mitophagy. *EMBO J* 2021; 40: e104705. <https://doi.org/10.15252/embj.2020104705>. (citované 25.1.2025).
- FENO S, BUTERA G, VECCELLIO REANE D et al. Cross talk between Calcium and ROS in Pathophysiological Conditions. *Oxid Med Cell Longev* 2019; ID9324018. <https://doi.org/10.1155/2019/9324018>. (citované 25.1.2025).
- BIASUTTO L, AZZOLINI M, SZABO I, ZORATTI M. The mitochondrial permeability transition pore in AD 2016: An update. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1863: 2515 – 2530.

Do redakcie došlo 28. 3. 2025.

Korešpondujúci autori:

Prof. MUDr. Mgr. Katarína Gazdíková, PhD., MPH
Katedra všeobecného lekárstva
Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity
Limbová 12
833 03 Bratislava
e-mail: katarina.gazdikova@szu.sk

Doc. MUDr. Juraj Deglovič, PhD., MPH

Katedra zubného lekárstva
Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity
Limbová 12
833 03 Bratislava
e-mail: juraj.deglovic@szu.sk