

ROLA MITOCHONDRIÓW W ETIOPATOGENEZIE CHOROÓB CZŁOWIEKA
THE ROLE OF MITOCHONDRIA IN THE ETIOPATHOGENESIS
OF HUMAN DISEASES

WALDEMAR BIADUŃ¹, RENATA KLECZKOWSKA-PĄŁKA^{2,3}

¹ WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH,
WYŻSZA SZKOŁA NAUK SPOŁECZNYCH Z SIEDZIBĄ W LUBLINIE,
UL. ZAMOJSKA 47, 20-102 LUBLIN

² ABSOLWENTKA KIERUNKU DIETETYKA, WYDZIAŁ NAUK MEDYCZNYCH,
WYŻSZA SZKOŁA NAUK SPOŁECZNYCH Z SIEDZIBĄ W LUBLINIE,
UL. ZAMOJSKA 47, 20-031 LUBLIN

³ DIETFIT – CENTRUM DIETETYCZNO-TRENINGOWE W HRUBIESZOWIE

Streszczenie

Mitochondria to jedne z najważniejszych organelli komórkowych. Odpowiadają przede wszystkim za syntezę ATP i metabolizm energetyczny, przez co odgrywają pierwszoplanową rolę w homeostazie ustroju. Od ich zdolności do prawidłowego działania zależy zatem nasze zdrowie i skłonność do chorób. Ostatnio w medycynie zaczęto poważnie traktować problem tzw. chorób mitochondrialnych, czyli mitochondriopatii pierwotnych (wrodzonych) i wtórnych (nabytych). Spojrzenie na etiopatogenezę różnych schorzeń przez pryzmat funkcjonowania mitochondriów pozwala na wprowadzenie zupełnie nowych terapii skoncentrowanych głównie na przyczynach dolegliwości, a nie ich objawach.

W terapii mitochondrialnej proponuje się holistyczne podejście do chorób, z uwzględnieniem zmian diety i stylu życia oraz – przede wszystkim – zastosowaniem suplementacji, np. mitoceutykami. Rozważa się również wprowadzenie leczenia opartego na fotobiomodulacji. Nowe podejście może przynieść znaczną poprawę skuteczności terapii chorób uznanych praktycznie za nieuleczalne, w tym neurodegeneracyjnych i metabolicznych.

Słowa kluczowe: mitochondria, mitochondriopatie, terapie mitochondrialne, mitoceutyki.

Abstract

Mitochondria are one of the most important cell organelles. They are primarily responsible for the synthesis of ATP and energy metabolism, therefore they play a leading role in the homeostasis of the system. Our health and susceptibility to diseases depend on their ability to function properly. Recently, the problem of the so-called mitochondrial diseases, i.e. primary (congenital) and secondary (acquired) mitochondriopathies, began to be treated seriously in medicine. Looking at the etiopathogenesis of various diseases through the prism of the functioning of the mitochondria allows for the introduction of completely new therapies focused mainly on the causes of ailments, not their symptoms.

In mitochondrial therapy, a holistic approach to diseases is proposed, taking into account diet and lifestyle changes and – above all – the use of supplementation, e.g. with mitoceutics. Treatment based on photobiomodulation is also being considered. The new approach may bring about a significant improvement in the effectiveness of the treatment of diseases considered practically incurable, including neurodegenerative and metabolic diseases.

Keywords: mitochondria, mitochondriopathies, mitochondrial therapies, mitoceutics.

WPROWADZENIE

Organizm człowieka to niezwykle precyzyjny mechanizm złożony z kilkudziesięciu bilionów komórek, które codziennie zużywają ATP w ilości porównywalnej z masą jego ciała. Zdecydowana większość adenozynotrifosforanu powstaje w mitochondriach, co czyni je najistotniejszym ogniwem odpowiedzialnym za gospodarkę energetyczną ustroju. U źródeł zaburzeń czynności mitochondriów mogą leżeć bardzo różne przyczyny, zaś pojawiający się w ich wyniku deficyt energetyczny komórek prowadzi do wielu różnych dysfunkcji organizmu.

Choroby mitochondrialne (mitochondriopatie) dzielimy na pierwotne (wrodzone) i wtórne (cytopatie mitochondrialne). Pierwsze to schorzenia dziedziczne przekazywane zasadniczo w linii żeńskiej. Cytopatie są natomiast konsekwencją trybu życia – złego odżywiania, nadmiernego stresu, braku aktywności fizycznej czy negatywnego wpływu czynników środowiska zewnętrznego, w tym ksenobiotyków. Skumulowane i przedłużające się działanie negatywnych czynników sprzyja przede wszystkim nadmiernej produkcji reaktywnych form tlenu, co prowadzi do stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego.

Nowoczesna terapia chorób mitochondrialnych opiera się głównie na zmianie diety i uzupełnianiu mitoceutyków – substancji niezbędnych do prawidłowego funkcjonowania organelli. Jej celem jest identyfikacja i usunięcie przyczyn dolegliwości, a nie hamowanie ich objawów. Zważywszy na fakt, że większość dotykających nas pozornie nieuleczalnych chorób ma swój początek w nieprawidłowym metabolizmie mitochondriów, takie podejście wydaje się być najbardziej optymalne.

Celem pracy jest opis funkcji mitochondriów w organizmie człowieka, czynników mających na nie niekorzystny wpływ oraz wskazanie działań, które mogą w znaczący sposób zapobiegać mitochondriopatiom i kompensować wynikające z nich dolegliwości.

MITOCHONDRIA (MT)

Mitochondria to organelle obecne w komórkach organizmów eukariotycznych. Ich liczebność pozostaje w ścisłym związku z aktywnością metaboliczną komórki i jej zapotrzebowaniem na energię, której większość (około 85%) pochodzi z mitochondrialnej fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS, oxidative phosphorylation). Liczba MT w komórce wynosi zwykle od kilkuset do paru tysięcy, a w całym organizmie sięga 10 milionów miliardów (10¹⁶). Stanowią one około 1/10 masy naszego ciała, przy czym np. w mięśniu sercowym wartość ta sięga aż 36% (Know, 2019).

Mitochondria posiadają własny materiał genetyczny, który występuje w postaci kolistego DNA (mtDNA). Jego wielkość jest dużo mniejsza (16×10³ bp) niż jądrowego (3×10⁹), lecz występuje on w wielu kopiach. Jeśli są one identyczne, mówimy o homo-, jeśli nie – o heteroplazmii (Friedman, Nunnari, 2014). Mitochondrialny genom ssaków zawiera 37 genów kodujących 13 białek związanych z fosforylacją oksydacyjną, 2 rodzaje rRNA i 22 – tRNA. Informację o większości, spośród około 1000, białek występujących

w mitochondriach zawiera genom jądrowy. Chodzi tu m.in. o enzymy cyklu Krebsa, glukoneogenezy, steroidogenezy, β -oksydacji, cyklu mocznikowego i metabolizmu aminokwasów oraz białka związane z replikacją mtDNA i ekspresją genów mitochondrialnych. Ich synteza wymaga udziału ok. 3000 genów zlokalizowanych w jądrowym DNA (Wojtczak, Zabłocki, 2008).

Kluczową funkcją mitochondriów jest produkcja energii w postaci ATP, co implikuje ich podstawowe znaczenie we wszystkich przemianach endoergicznych i termogenezie. Przemianom energetycznym towarzyszy powstawanie reaktywnych form tlenu (RFT, ROS, reactive oxygen species), które są szkodliwe dla błon biologicznych, enzymów i DNA. Mitochondria grają także znaczącą rolę w apoptozie, regulacji metabolizmu (źródło metabolitów pośrednich), homeostazie jonów Ca^{++} w cytozolu oraz utrzymaniu potencjału redoks i pH (Wojtczak, Zabłocki, 2008; de Moura i in. 2010; Schapira, 2012; Brodowiak, 2016; Know 2019, Kukliński, Schemionek 2017). Są również znacznie zaangażowane w mechanizmy odporności organizmu (Ganji, Reddy, 2021).

Pierwsza, beztlenowa, faza oddychania wewnątrzkomórkowego ma miejsce w cytozolu, gdzie energia jest pozyskiwana w procesie glikolizy. Druga, aerobowa, odbywa się już w mitochondriach i wymaga obecności tlenu (Traczyk, 2016). Najważniejszym jej etapem jest transport elektronów przez łańcuch oddechowy (ETC, electron transfer chain). Łańcuch składa się z 5 kompleksów enzymatycznych, utworzonych przez około 40 białek, które mają wytworzyć gradient stężenia protonów między błonami i matriks. W końcowym etapie dochodzi do egzoergicznej reakcji syntezy wody z elektronów, protonów i cząsteczkowego tlenu, której energia jest kumulowana w ATP (Know, 2019). Adenozynotrifosforan trzeba wytwarzać na bieżąco, gdyż z powodu krótkiego okresu półtrwania nie może być magazynowany. Przyjmuje się, że dziennie wytwarzamy go tyle, ile sami ważymy (Kraus, 2019). Energia skumulowana w ATP jest wykorzystywana w naszym organizmie bez zmiany postaci (anabolizm), bądź z zamianą na energię mechaniczną, elektryczną, cieplną i inne.

Mitochondria mają szczególną zdolność uwalniania energii w postaci ciepła (termogeneza). Jest to możliwe dzięki białkom rozprzegającym (UCPs, uncoupling proteins) zlokalizowanym w wewnętrznej błonie mitochondrialnej. Umożliwiają one kontrolowany „przeciek” protonów z przestrzeni międzymbłonowej do matriks, obniżając tym samym protonowy gradient elektrochemiczny i tempo syntezy ATP. Ich aktywacja, głównie termogeniny (UCP1), w mitochondriach brunatnej tkanki tłuszczowej prowadzi do uwalniania dużych ilości ciepła. Sugeruje to kluczową rolę UCPs w metabolizmie energetycznym komórki, prawdopodobnie poprzez kontrolę syntezy RFT i poziomu stresu oksydacyjnego. Dlatego też coraz częściej są one, jako swoiste przeciwutleniacze, brane pod uwagę przy opracowywaniu strategii terapeutycznych. Na działanie białek rozprzegających mają wpływ hormony tarczycy, katecholaminy i lektyny (Jarmuszkiewicz, Woyda-Płoszczyca, 2008; Woyda-Płoszczyca, Jarmuszkiewicz, 2008; Buist, 2017; Know, 2019).

Aerobowym przemianom mitochondrialnym towarzyszy synteza RFT – nadtlenku wodoru, rodników ponadtlenkowego i hydroksylowego oraz tlenu singletowego.

W warunkach fizjologicznych są one szybko unieczynniane i nie powodują zakłóceń. Nieprawidłowe funkcjonowanie łańcucha oddechowego prowadzi do nadmiernego wytwarzania RFT, co zmniejsza sprawność komórek, tkanek i całych narządów. Stanowi to punkt wyjściowy dla wielu procesów zwyrodnieniowych i patofizjologicznych, które są podłożem wielu chorób i starzenia się organizmu (Potargowicz i in., 2005; Woyda-Płoszczyca, Jarmuszkiewicz, 2008).

W mitochondriach (głównie komórek wątroby) odbywają się glukoneogeneza oraz synteza i rozkład ciał ketonowych. Możliwość przekształcenia aminokwasów glukogenowych, mleczanu i glicerolu w glukozę skutecznie wspomaga utrzymanie stałego stężenia glukozy we krwi. Ketogeneza jest skutkiem nadmiernej podaży triglicerydów i kwasów tłuszczowych, która pojawia się w pewnych zaburzeniach metabolicznych, np. cukrzycy, oraz podczas stosowania diety ketogennej i głodzenia. Kondesacja nadmiaru reszt acetylowych powstałych w procesie β -oksydacji, prowadzi do syntezy kwasu acetylooctowego i jego pochodnych – acetonu (w wyniku dekarboksylacji) i beta-hydroksymaślanu (wskutek uwodornienia). Ciała ketonowe są wykorzystywane jako wydajne źródło energii w wielu tkankach, np. w mózgu.

Mitochondrium jest głównym organellem inicjującym przebieg wewnętrznego szlaku apoptozy – programowanej śmierci komórki, w której kluczową rolę odgrywa cytochrom c. W normalnych warunkach nie przenika on przez zewnętrzną błonę mitochondrialną. Jednak po uruchomieniu apoptozy w cytoplazmie dochodzi do ekspresji tzw. białek proapoptycznych, które ostatecznie wbudowują się w wewnętrzną błonę mitochondrialną, zmieniając jej przepuszczalność. W matriks pojawiają się również kationy wapnia. Właśnie pod ich wpływem cytochrom c przedostaje się do cytoplazmy. Tam, współdziałając z cytoplazmatycznym czynnikiem Apaf-1 i prokaspazą 9, uruchamia swoistą kaskadę odpowiednich białek, głównie kaspaz. To właśnie one odpowiadają za degradację poszczególnych składników komórki. Oprócz cytochromu c z mitochondrium może być uwalniane ponad 40 cząstek odgrywających rolę w apoptozie. W ostatniej fazie procesu formują się tzw. ciała apoptyczne, które są fagocytowane przez makrofagi (Łabędzka i in. 2006; Know, 2019).

Należy również podkreślić, że mitochondria pełnią inne ważne funkcje, począwszy od etapu oogenezy. Ich rola w komórkach żeńskiej linii płciowej jest bardzo złożona. Odpowiadają one za ich jakość, w tym zdolność do mejozy, zapłodnienia i aktywacji oocytu po zapłodnieniu oraz podtrzymanie rozwoju zarodka i utrzymanie ciąży (Gašior i in., 2017).

Mitochondria łączą się w kompleksy, tworząc skomplikowaną i dynamiczną sieć, która ulega ciągłym procesom fuzji i fragmentacji w zależności od warunków, w jakich znajduje się komórka. Procesy fuzji zapewniają dostęp do produktów ekspresji mtDNA dla całej sieci mitochondrialnej oraz naprawę uszkodzonych fragmentów sieci poprzez wymianę składników z innymi jej obszarami. Fragmentacja umożliwia swoistą kontrolę jakości mitochondriów poprzez odłączanie niefunkcjonalnych fragmentów sieci i ich eliminację na drodze mitofagii. Inicjuje apoptozę poprzez uwolnienie białek proapoptycznych z mitochondriów. Zapewnia także prawidłowy rozdział tych ostatnich do komórek

potomnych powstających w mitozie (Wojtczak, Zabłocki, 2008; Westermann, 2010; Yole, van der Blik, 2012; Ugarte-Urbe, Garcia-Sáez, 2014; Michalska i in., 2016).

Eliminacja uszkodzonych mitochondriów (mitofagia) jest wręcz kluczowa w zapobieganiu przewlekłym chorobom zapalnym. Ostatnio w badaniach na myszach wykazano, że w terapii takich chorób pomocna jest aktywacja inflamasomów, które pobudzają komórki do mitofagii. Inflamasomy to, nieaktywne w zdrowej komórce, wielobiałkowe kompleksy cytozolowe aktywowane przez drobnoustroje i cząsteczki powstałe wskutek zaburzeń metabolicznych czy uszkodzeń tkanek. Są one wytwarzane m.in. w monocytach, limfocytach i komórkach nabłonkowych (<https://kopalniawiedzy.pl/stan-zapalny-inflamasom-NLRP3-mitofagia-kinaza-cholinowa-inhibitor-Michael-Karin,29916>).

Zaburzenia procesów fuzji i fragmentacji mitochondriów mają istotne znaczenie m.in. w etiopatogenezie chorób neurodegeneracyjnych (Kandimalla, Hemachandra, 2015). Brak równowagi między tymi procesami został także powiązany z patofizjologią chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca i otyłość (Roy i in., 2015).

Wydaje się, że mitochondria są wkomponowane w niezwykle złożony i precyzyjnie działający mechanizm ogólnoustrojowy, w którym uczestniczą również elementy odpowiedzialne za glukostat, ciśnienie krwi i transport tlenu w organizmie. Najnowsze badania wskazują na związki między receptorami ACE2 odpowiedzialnymi za konwersję angiotensyny II (regulacja ciśnienia krwi), estrogenami i metabolizmem mitochondriów (Shi i in., 2018; Stelzig i in., 2020).

Rola enzymu konwertującego angiotensynę II w funkcjonowaniu mitochondriów jest nadal niejasna. Wykazano, że jego dezaktywacja prowadzi do zahamowania ekspresji genów związanych z utlenianiem komórkowym, co upośledza syntezę ATP. Z kolei nadekspresja przywraca wydzielanie insuliny i prawidłowe utlenianie mitochondrialne w komórkach β trzustki. Zwiększa także aktywność 67 genów związanych z mitochondriami (Lei i in. 2018). Ekspresja ACE2 zależy także od poziomu estrogenów, lecz konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia mechanizmów tej zależności (Stelzig i in., 2020).

Ostatnio opisano funkcjonalne zewnątrzkomórkowe mitochondria w egzosomach występujących we krwi. Ich liczba dochodzi do 3,7 mln/ml osocza. Wydaje się, że krążące mitochondria biorą udział w wielu procesach wymagających komunikacji między komórkami (<https://kopalniawiedzy.pl/krew-osocze-mitochondria-Alain-R-Thierry,31412>).

Mitochondria dzielą się co 5-10 dni. Czynnikiem inicjującym podział jest niski poziom syntezy ATP lub spadek potencjału błony mitochondrialnej (Osuch i in. 2019).

MITOCHONDRIOPATIE – ZABURZENIA FUNKCJI MITOCHONDRIÓW

Komunikacja między komórkami naszego ciała umożliwia im prawidłowe działanie, które jest konieczne dla zachowania homeostazy. Jednak nie zawsze udaje się tę równowagę zachować. Najlepszym tego dowodem są choćby zaburzenia funkcji mitochondriów.

Prawidłowa diagnoza mitochondriopatii wymaga holistycznego spojrzenia na organizm. Podstawą jest szczegółowa anamneza (wywiad lekarski) i jej interpretacja. Następny krok to diagnostyka, która pozwala dogłębnie ustalić przyczynę, a nie – jak to się zwykle dzieje – skutek choroby. Opiera się ona na możliwości precyzyjnej oceny metabolizmu mitochondrialnego. Badania laboratoryjne są doskonałym narzędziem do oceny niedoborów niezbędnych składników, dzięki którym praca naszych „elektrowni” przebiega bez zarzutu. Taka ocena stwarza możliwość zarówno uzupełniania niedoborów jak i eliminacji czynników szkodliwych.

W każdej diagnostyce najważniejszy jest prawidłowy wybór materiału i parametrów do badań. Rekomendowanym badaniem w diagnostyce mitochondriopatii jest określenie stężenia mleczanu i pirogronianu. Wzrost ich poziomu świadczy o zaburzeniu metabolizmu węglowodanów. To z kolei sygnalizuje niedobory witamin B1, B2, B3, B5 i kwasu alfa-liponowego oraz spadek aktywności dehydrogenazy pirogronianowej. Bardzo ważne są także ocena stężenia ATP we krwi i aktywności kinazy pirogronianowej, enzymu kluczowego dla glikolizy (<https://mito-med.pl/artukul/podstawowe-badania-mitochondrialne>).

Bardzo ważnym elementem w omawianej diagnostyce jest określenie poziomu stresu oksydacyjnego i nitrozacyjnego (świadczy o nim podwyższony poziom tlenu azotu w wydychanym powietrzu i stężenia cytruliny w moczu). Zaleca się też wykonanie badania krwi pod kątem obecności nitrotyrozyny, która informuje nas o dużym stężeniu nadtlenoazotynu w organizmie. Sugeruje się również ocenę poziomu witaminy B12 (surowica krwi) i kwasu metylomalonowego (mocz), który jest wczesnym markerem niedoboru kobalaminy w tkankach. Wskazany jest także pomiar dialdehydu malonowego (MDA) będącego – jako produkt peroksydacji lipidów – wskaźnikiem stresu oksydacyjnego. Niekiedy diagnozuje się stres oksydacyjny za pomocą spektroskopii EPR zwanej również elektronowym rezonansem spinowym (ESR). Jednak ze względu na duże koszty nie wykonuje się tego rutynowo.

Dodatkowo oznacza się poziom cystationiny, homocysteiny, kwasu foliowego i biotyny oraz wielu innych substancji, np. karnityny, aminokwasów, glutationu czy wielołańcuchowych kwasów omega-3. Warto również zwrócić uwagę na koenzym Q10, L-karnitynę, amoniak, aceton, etanol, metanol i aldehydy. Ponadto spektrum koniecznych badań może być rozszerzane, w zależności od podejrzeń zaburzeń w poszczególnych układach (Kukliński, Schemionek, 2017).

RODZAJE MITOCHONDRIOPATII

Nasza wiedza na temat dysfunkcji mitochondriów stale rośnie. Zaczynamy dostrzegać pewne powiązania i ich wpływ na mechanizmy kliniczne trapiących nas chorób. Najnowsze oceny sugerują, że 1 na 2500 osób cierpi z powodu zaburzeń metabolizmu mitochondriów. Szacuje się, że odsetek ten może niebawem wzrosnąć do 5, a nawet 10%.

W klasyfikacji chorób mitochondrialnych bierze się pod uwagę różne kryteria i czynniki, m.in. genetyczne, biochemiczne i kliniczne. Obecna definicja obejmuje wszystkie zaburzenia, które wynikają z nieprawidłowego funkcjonowania łańcucha oddechowego. Dotyczą one zaburzeń wielonarządowych, w których wiek pacjenta nie ma żadnego znaczenia, a objawy kliniczne manifestują się w bardzo zróżnicowany sposób (Mierzewska, 2017).

Generalnie wyróżniamy choroby jednogenowe, chromosomalne i wieloczynnikowe. Dwie pierwsze klasy to nieprawidłowości z dużym ryzykiem zachorowania i wysoką penetracją. Jednak występują one niezwykle rzadko. Najbardziej znane to zespoły MELAS (miopatia mitochondrialna, encefalopatia, kwasica mleczanowa i incydenty udaropodobne), MERRF (padaczka miokloniczna), LHON (dziedziczna neuropatia nerwu wzrokowego Lebera), Alpersa-Huttenlochera (AHS, epilepsje, niewydolność wątroby) i Kearnsa-Sayre'a (KSS, opadanie powiek, retinopatia). Zdecydowana większość mitochondrialnoci ma złożony, wieloczynnikowy charakter, a geny traktuje się w nich jedynie jako czynniki ryzyka. Zalicza się tu wiele chorób neurodegeneracyjnych, metabolicznych, nowotworowych i układu sercowo-naczyniowego. Z praktycznego punktu widzenia wyróżnia się mitochondrialnoci pierwotne (wrodzone), mające podłoże genetyczne, i wtórne (nabyte), których przyczyną są czynniki zewnętrzne (Bragoszewski, Ostrowski, 2009; Schapira, 2012; Piotrowska i in., 2016).

Mitochondrialnoci pierwotne mają swe źródło w mutacjach genomu jądrowego i mitochondrialnego. Dziedziczą się jako zespoły autosomalne recesywne. Ich objawy zwykle pojawiają się już w pierwszych latach życia i dotyczą narządów o największym zapotrzebowaniu na energię – serca, mięśni szkieletowych i mózgu.

Materiał genetyczny mitochondriów jest bardzo podatny na uszkodzenia, czego skutkiem jest 10-krotnie większa częstość mutacji w porównaniu z DNA jądrowym. W komórce mogą występować obok siebie mitochondria z prawidłowym i zmutowanym DNA. Podczas mitozy trafiają one losowo do komórek potomnych, wskutek czego ich wzajemne proporcje mogą się zmieniać. Zjawisko to wyjaśnia, dlaczego u pacjentów z chorobami mitochondrialnymi wraz z wiekiem może zmieniać się zarówno rodzaj jak i nasilenie objawów klinicznych (Bragoszewski, Ostrowski 2009). Jednak choroby mitochondrialne spowodowane mutacjami w mtDNA stanowią tylko 10% wszystkich zaburzeń uwarunkowanych genetycznie. Pozostałe 90% jest skutkiem mutacji w genomie jądrowym. Mogą one dotyczyć także genów kodujących białka nie uczestniczące w fosforylacji oksydacyjnej, ale kluczowe dla prawidłowego działania mitochondriów (Wojtczak, Zabłocki, 2008).

Dziedziczone po matce mutacje w mtDNA powinny być wykrywalne we wszystkich tkankach organizmu. Mutacje nabyte w rozwoju embrionalnym i okresie postnatalnym dotyczą natomiast wybranych tkanek i narządów. Nie do końca zrozumiałe mechanizmy segregacji mitochondriów w trakcie oogenezy i odmienna wrażliwość komórek na zaburzenia fosforylacji oksydacyjnej sprawiają, że przewidywanie stopnia heteroplazmii w różnych tkankach organizmu i nasilenia objawów chorobowych jest utrudnione. Potwierdzeniem jest choćby fakt, że wśród należących do jednej rodziny nosicieli tej samej mutacji

występują niejednakowe objawy, a obraz choroby zmienia się wraz z upływem czasu. Na dodatek, mutacje w obrębie różnych genów mogą prowadzić do takich samych objawów chorobowych. Ważną cechą mitochondriopatii jest zatem brak wyraźnej zależności między zmianami genotypowymi i ich ekspresją fenotypową (Wojtczak, Zabłocki, 2008).

Anomalie występujące w mitochondrialnym DNA dzieli się na trzy kategorie. Są to: mutacje punktowe, przearanżowanie dużych fragmentów genów (delecje, duplikacje) i zmniejszenie liczby kopii (deplecje). Przearanżowania dużych fragmentów DNA następują zazwyczaj na bardzo wczesnym etapie rozwoju zarodkowego i rozprzestrzeniają się podczas embriogenezy. Zmniejszenie liczby kopii jest stosunkowo rzadką, letalną anomalią, która objawia się poważnymi zaburzeniami oddechowymi oraz dysfunkcją mięśni, wątroby i nerek. Jedną z cech chorób mitochondrialnych spowodowanych mutacjami w mtDNA jest nasilanie się lub wręcz pojawianie się objawów w miarę starzenia się organizmu. Wydaje się, że może być to spowodowane postępującymi uszkodzeniami DNA w wyniku nieuniknionej ekspozycji na reaktywne formy tlenu (Di Donato 2010, Piotrowska i in., 2016). Mutacje mtDNA często hamują fosforylację oksydacyjną, zwiększają produkcję ROS i sprzyjają proliferacji komórek nowotworowych (Pronicka i in., 2008; Greaves i in., 2012).

Efektom mutacji w genach jądrowych są choroby wieloukładowe, z miopatiami i encefalopatiami. Mutacje tych genów są zazwyczaj śmiertelne już w okresie niemowlęctwa lub wczesnego dzieciństwa. Nadto mogą one niekorzystnie wpływać na strukturę i zawartość mtDNA oraz utrzymanie kompleksów łańcucha oddechowego. Stwierdzono to w chorobie Alzheimera, Huntingtona i ALS (Schapira, 2012).

Mitochondriopatie wtórne (m. nabyte, cytopatie mitochondrialne) są wywołane przez czynniki zewnętrzne – niewłaściwą dietę, infekcje, leki, nadmierny stres czy chroniczny stan zapalny. Każdy z nich może prowadzić choćby do miopatii, z których większość jest pochodzenia mitochondrialnego. A one mają z kolei ścisły związek z cukrzycą typu 2, parkinsonizmem, zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, schizofrenią, zaburzeniami lękowymi, sarkopenią (utrata masy mięśniowej), fibromialgią, chorobami układu sercowo-naczyniowego, zespołem chronicznego męczenia i wypaleniem zawodowym (burnout). Są to choroby nabyte, spowodowane kumulacją patogennych czynników, które wieloetapowo zaburzają pracę mitochondriów.

Już podczas szczegółowej anamnezy dotyczącej pacjenta i członków jego rodziny, lekarz, stwierdzając schorzenia wielonarządowe (psychiczno-neurologiczne, metaboliczne, reumatologiczne, układu sercowo-naczyniowego i pokarmowego, alergię), może podejrzewać mitochondriopatię wtórną. Symptomy ogólne już w dzieciństwie mogą prowadzić do poważnych dysfunkcji jak choćby deficyt uwagi (ADD, attention-deficit disorder), ADHD (attention-deficit hyperactivity disorder) czy autyzm. Wiek dorosły to już pełne spektrum objawów: okresowe spadki energii, zmniejszona wydajność fizyczno-umysłowa, brak pamięci krótkotrwałej, stany niedocukrzenia, zmęczenie i senność po posiłku, zespół niespokojnych nóg, pocenie się, koszmary nocne, skurcze i bóle mięśni, chrapanie, bezdech, budzenie się między godziną 2.00 a 4.00 czy bóle stawów, ścięgien i więzadeł (Kukliński, 2017).

PRZYCZYNY MITOCHONDRIOPATII NABYTYCH

Szczególną rolę w etiologii mitochondriopatii nabytych odgrywają ksenobiotyki. Są zwykle pochodzenia antropogennego i ich wpływ na nasze zdrowie powoduje nieodwracalne skutki. Te, w większości szkodliwe, związki przedostają się do organizmu różnymi drogami – transdermalnie, per os i przez płuca. Wśród nich wyróżniamy leki, kosmetyki, chemię gospodarczą, farby, lakiery, środki ochrony roślin, konserwanty, mykotoksyny i...dodatki spotykane w pożywieniu. Woda, którą spożywamy, zawiera leki hormonalne, środki przeciwreumatyczne i przeciwbólowe oraz antybiotyki. Znajdują się w niej również azotany i prekursorzy tlenu azotu, które obniżają poziom witamin C i E. W żywności nie brakuje również czynników kancerogennych w postaci azotanów, biocydów, dioksyn czy sztucznych dodatków do żywności, szczególnie niebezpiecznych dla osób z zaburzeniami behawioralnymi. Ale bardzo często nie ma w niej witamin i pierwiastków śladowych, w tym miedzi, manganu, cynku, seleniu, żelaza, ferrytyny, molibdenu i chromu, co jest jedną z częstszych przyczyn mitochondriopatii wtórnych.

Do substancji, które stwarzają szczególne problemy zaliczamy tensydy (surfaktanty). Są to środki powierzchniowo czynne występujące m.in. w płynach do mycia naczyń, proszkach do prania i środkach higieny osobistej. Przedostają się one transdermalnie praktycznie do wszystkich komórek ciała, gdzie wnikają do mitochondriów, niszcząc nienasycone kwasy tłuszczowe wewnętrznej błony mitochondrialnej.

Powszechnie stosowane puszki i plastikowe pojemniki, w których przechowujemy żywność, zawierają bisfenole i ftalany – syntetyczne estrogeny należące do tzw. dysruptorów endokrynnych. Jako substancje lipofilne wpływają one, jak już wspomniano, w bezpośredni sposób na funkcje mitochondriów. Mogą zmieniać ekspresję genów, aktywność białek i syntezę reaktywnych form tlenu (Chmielewska i in., 2017).

Trzeba również wspomnieć o neuro- i immunotoksycznych gazach, takich jak chlor czy dichlorobromometan, używanych do dezynfekcji (owoce tropikalne, baseny, tekstylia, zabawki, wyroby skóropodobne). Czynnikiem patogennym są także halogenki (fluor, chlor, brom). Niedawno do związków o kancerogennych właściwościach zaliczono glifosat, substancję czynną randapu, powszechnie stosowanego herbicydu.

Do czynników zakłócających prawidłowe funkcjonowanie mitochondriów są zaliczane także środki farmakologiczne, w tym metformina (popularny lek przeciwcukrzycowy) oraz kwas salicylowy i jego pochodne (aspiryna), które rozprzegają mitochondria. Natomiast statyny (leki obniżające poziom cholesterolu), beta-blokery (leki regulujące ciśnienie krwi) i leki przeciwdepresyjne przyczyniają się do blokady syntezy koenzymu Q10 (Know, 2019). Lista niebezpiecznych substancji wydłuża się nieustannie.

Najnowsze badania nad etiopatogenezą infekcji covid-19 wykazały, że bardzo poważną przyczyną dysfunkcji mitochondriów może być wywołujący ją wirus SARS-CoV-2 (Ganji, Redy, 2021; Hu, Chen, Dong, 2021; Lei i in., 2021). Zakażenie to, jak się okazało, indukuje zapalenie śródbłonna naczyń krwionośnych. Rozpoczyna się ono połączeniem glikoproteiny Spike (białko S) z enzymem konwertującym angiotensynę 2 (ACE2 – receptor znajdujący się w błonach wielu komórek ciała). Hamuje to jego

ekspresję, co prowadzi do upośledzenia funkcji mitochondriów (z jednoczesnym wzrostem produkcji RFT), obniżenia aktywności syntazy tlenu azotu i wzrostu glikolizy. Związanie białka S w śródbłonku zakłóca sygnalizację molekularną między ACE2 a mitochondriami, doprowadzając do ich uszkodzenia i fragmentacji. Mechanizm zjawiska pozostaje jednak niejasny (Lei i in., 2021). Powyższe spostrzeżenie zostało potwierdzone w badaniach osób starszych, u których stwierdza się najwyższy wskaźnik śmiertelności z powodu covid-19. Wśród przyczyn takiego stanu rzeczy wymienia się niekorzystne zmiany w mitochondriach wywołane wiązaniem się białka S z receptorami ACE2 w mózgu i komórkach układu immunologicznego. Jest to tym groźniejsze, że w tej grupie wiekowej mitochondriopatie wtórne są o wiele częstsze, a białko kolcowe dodatkowo je pogłębia (Singh i in., 2020; Ganji, Reddy, 2021; Hu, Chen, Dong, 2021).

Singh i in. (2020) zasugerowali jednocześnie, że RNA wirusa przenika, poza cytoplazmą, również do mitochondriów. Jednym z efektów jest pojawienie się DNA w cytozolu i aktywacja inflamasomów, które indukują mitofagię. W tym kontekście na uwagę zasługuje – znany od dawna – fakt obecności w mitochondriach odwrotnej transkryptazy, co wskazuje na możliwość włączenia elementów genomu SARS-CoV-2 do mtDNA (Moenne i in. 1996). Czy podobne właściwości mogą mieć także inne wirusy?

Dotychczas za niezwykle groźne dla mitochondriów uważano fale elektromagnetyczne (wi-fi, telefony komórkowe, sieć 5G), które zwiększają stres oksydacyjny, uszkadzają tkanki mózgowe (m.in. mgła mózgowa) i ograniczają zdolności intelektualne. Tymczasem ostatnio pojawiły się bardzo interesujące doniesienia, w których opisano pozytywny wpływ pulsującego pola magnetycznego (PEMF) na miogenezę, mitochondriogenezę i mitohormezę oraz ogólną wydolność oddechową. Ma to szczególne znaczenie wobec obserwowanej w większości chorób mitochondrialnych miopatii (Yap i in., 2019, Kurth i in., 2020).

Fundamentalne znaczenie w chorobach mitochondrialnych mają czynniki endogenne, wywołujące stres oksydacyjny, stany zapalne i starzenie się. Stres oksydacyjny jest efektem zaburzonej równowagi między utleniaczami (RFT) i przeciwutleniaczami (zmiatacze wolnych rodników, antyoksydanty). Charakteryzuje się nadmierną produkcją wolnych rodników, które niszczą błony komórkowe, enzymy i inne białka oraz DNA.

Każdego dnia jesteśmy narażeni na stres. Przyczyn jego powstawania jest wiele, jednak do kluczowych należą :

- stale pogarszająca się jakość spożywanych pokarmów, co zubaża dietę i prowadzi do poważnych niedoborów niezbędnych makro- i mikrośladników,
- złe przyzwyczajenia konsumenckie, np. sięganie po używki,
- trujący środowiskowe, w tym metale ciężkie (rtęć, kadm, ołów),
- kwaśność gleb,
- ekstremalny styl życia,
- elektrosmog.

Stres o niewielkim nasileniu ma charakter pozytywny, gdyż wzmacnia nasz układ antyoksydacyjny i odpornościowy. W sytuacji gdy wzrasta się i ma charakter przewlekły, zapotrzebowanie na antyoksydanty i substancje odżywcze zwiększa się. Jeśli nie

zostanie ono w odpowiednim czasie zrealizowane, pojawiają się uszkodzenia wtórne, które prowadzą do choroby. Wszystko to sprzyja problemom ze snem, co prowadzi do nadmiernej aktywności układu współczulnego. Gdy potencjał mitochondriów ulega wyczerpaniu pojawiają się depresja oraz zespół wypalenia zawodowego lub przewlekłego zmęczenia.

Stres nitrozacyjny, wywołany nadmierną syntezą tlenku azotu, hamuje przemiany aerobowe, inaktywując m.in. enzymy zawierające żelazo i siarkę, co znacząco zaburza działanie łańcucha oddechowego. Skutkiem jest trwałe zahamowanie syntezy ATP. Aktywuje również mechanizmy zapalne (głównie stawów, lecz także kręgosłupa), autoimmunopatie oraz zaburzenia metaboliczne o charakterze ogólnym, włącznie ze stresem oksydacyjnym. Wszystko to prowadzi do wtórnych miopatii. Tlenek azotu odpowiada za zdolność kurczenia i rozkurczania się tętnic, jelit i oskrzeli. Ma istotne znaczenie w rozwoju miażdżycy, która – wbrew powszechnie uznanym stereotypom – nie jest efektem odkładania się cholesterolu w ścianach tętnic, lecz przewlekłym stanem zapalnym. Powszechnie stosowane statyny hamują tylko jego syntezę poprzez uszkodzanie mitochondriów w wątrobie, prowadząc do stresu nitrozacyjnego, którego następstwem jest m.in. artroza (choroba zwyrodnieniowa stawów). Badaniem potwierdzającym istnienie stanów zapalnych jest podwyższony poziom CRP – białka C-reaktywnego (Kukliński, Luntern, 2017, Krajewska 2018).

Starzenie się nie jest chorobą. Naturalnym procesem jest więc to, że – wraz ze wzrostem długości życia – komórki i mitochondria posiadają coraz więcej uszkodzeń, a ich aktywność spada. Osłabienie systemu odpornościowego wzmacnia ryzyko nowotworów i chorób autoimmunologicznych. Nie bez znaczenia jest też fakt nadmiernej glikozylacji białek, dzięki czemu wytwarza się dziesięciokrotnie więcej interferonu. Notuje się również zaburzenia w działaniu gruczołów dokrewnych i hormonów. Kluczowym czynnikiem decydującym o tempie starzenia się jest jakość pokarmu, będącego głównym źródłem cząsteczek obcego pochodzenia. Niestety, medycyna klasyczna dyskredytuje terapię mikroelementami, spychając ją – zupełnie niesłusznie – w niszę terapii alternatywnych (Kukliński, Schemionek, 2017, Seignalet, 2017).

MITOCHONDRIOPATIE JAKO PODŁOŻE CHORÓB

Defekty mitochondrialnego i jądrowego DNA są przyczyną wielu chorób dziedzicznych, nowotworowych, neurodegeneracyjnych i metabolicznych oraz tych o nieznanym dotychczas etiologii (Graves i in., 2012; Schapira, 2012).

Udowodniono, że w patogenezie chorób neurodegeneracyjnych zarówno o przebiegu ostrym (niedokrwienny udar mózgu, urazy mechaniczne rdzenia kręgowego i mózgu), jak i chronicznym (alzheimer, parkinsonizm, płasawica Huntingtona, ALS, SM, migrena, ADD, ADHD, autyzm, zespół Aspergera), wspólnym mianownikiem są zaburzenia mitochondrialne. Neurony są bardzo wrażliwe na zmiany stężenia tlenu. Następstwem niedotlenienia mózgu są reakcje biochemiczne zwane kaskadą niedokrwien-

na. Obejmuje ona bardzo złożone procesy, które odbywają się jednocześnie i wzajemnie na siebie oddziałują. Podstawowe znaczenie w odpowiedzi neuronów na hipoksję mają zmiany związane z zaburzeniem pracy mitochondriów występujące tuż po niedotlenieniu, na początku kaskady. Ma to szczególne znaczenie właśnie dla komórek nerwowych (Castellani i in., 2002; Walczak, Szczepanowska, 2015; Bose, Beal, 2016; Lenart, 2017; Oliver, Reddy, 2019).

Głównymi objawami nieprawidłowego funkcjonowania mitochondriów są niewydolność energetyczna zmienionej tkanki, spadek aktywności łańcucha oddechowego, nadprodukcja RFT, zaburzenia komórkowej homeostazy jonów Ca^{++} i procesów biogenezy mitochondriów oraz uwolnienie czynników proapoptotycznych. W zaburzeniach neurodegeneracyjnych pierwszoplanową rolę pełnią interakcje mitochondriów ze zmutowanymi białkami. Przykładem są m.in. β -amyloid i białko tau (ch. Alzheimera), α -synukleina (parkinsonizm) czy zmutowana huntingtyna (choroba Huntingtona) bądź dysmutaza ponadtlenkowa (ALS) (Gręda, Jantas, 2012).

Jedna z najczęściej dyskutowanych hipotez dotyczących etiologii ch. Alzheimera wskazuje na dysfunkcję mitochondriów i stres oksydacyjny jako jedno z głównych zdarzeń w jej przebiegu (Maruszak, Żekanowski, 2011). Z jednej strony sugeruje się patogenną rolę akumulacji somatycznych delecji mtDNA, z drugiej – interakcje z β -amyloidem. Wykazano, że peptyd ten stopniowo gromadzi się w matriks. W ślad za tym pojawiają się upośledzenie zużycia tlenu, zmniejszona aktywność kompleksów III i IV łańcucha oddechowego i wzrost syntezy RFT (Chen i in., 2006). Dysfunkcja mitochondriów jest przede wszystkim efektem przewlekłej hipoperfuzji. To właśnie zmniejszony przepływ krwi w mózgu prowadzi do niewydolności energetycznej w śródbłonku naczyń i związanym z nim mięszu mózgu, objawiającej się uszkodzeniem ultrastruktury mitochondrialnej (Aliev i in., 2009).

Niektórzy badacze (Moreira i in., 2007) uważają, że zmiany w mitochondriach mózgu wskazują na związek omawianej choroby z cukrzycą. Argumentują, że w ch. Alzheimera o późnym początku zakłócenia mózgowego metabolizmu glukozy w następstwie upośledzenia funkcji insuliny przypominają te, które są obserwowane w cukrzycy typu 2 w innych tkankach. Wychodzą z założenia, że mitochondria są głównym źródłem i celem RFT. Związany z tym stres oksydacyjny wywołuje uszkodzenia mitochondriów, które są odpowiedzialne i za alzheimera, i za cukrzycę.

Jest oczywiste, że cukrzyca typu 2 wiąże się z zaburzeniami czynności mózgu, gdyż niewystarczająca ilość glukozy w znacznym stopniu upośledza ten organ. Zjawisko to nasila się wraz z postępującą nadwagą, a dodatkowo towarzyszy temu niedobór witamin B1 i B12. Tkanka tłuszczowa uwalnia cytokiny i aktywuje syntezę tlenku azotu, co wywołuje stres nitrozacyjny naruszający rezerwy kobalaminy. Prowadzi to do polineuropatii, a u większości badanych stwierdza się dodatkowo zaburzenia tolerancji glukozy. Tym bardziej, że wspomniany stres skutecznie hamuje metabolizm energetyczny węglowodanów. Skutkiem jest nadmierne ich gromadzenie w postaci tkanki tłuszczowej. Prowadzi to do niealkoholowego stłuszczenia wątroby i – w konsekwencji – do jej zapalenia. Skutkiem wtórnym są zawsze insulinooporność, hiperinsulinemia i nadciśnienie tętnicze. Po-

jawiająca się hiperglikemia blokuje syntezę ATP w mitochondriach komórek β trzustki, jednocześnie utrudniając przebieg fosforylacji glukozy i aktywując kaspazę 3. Prowadzi to do uwolnienia cytochromu c, który – jak już wspomniano – inicjuje apoptozę komórek. Ale nadal pokutuje mit o wyjątkowej szkodliwości tłuszczu w diecie. Tymczasem udowodniono, że dieta niskotłuszczowa powoduje spadek poziomu cholesterolu HDL, co prowadzi do upośledzenia funkcji tlenku azotu – czynnika rozszerzającego naczynia (EDRF, endothelium-derived relaxing factor). Wskazane jest więc spożycie tłuszczu na poziomie 40-60% ogólnego zapotrzebowania energetycznego, z pominięciem tłuszczów trans. Kluczową rolę odgrywa tu witamina A, dzięki której pojawia się więcej tkanki tłuszczowej brunatnej (Kukliński, 2017). Problemy z nadmierną konsumpcją węglowodanów to bardzo poważny problem. Jest to główną przyczyną nadwagi i chorób współistniejących, które mają wpływ na stan mitochondriów.

Najcięższą postacią wtórnej cytopatii mitochondrialnej jest zespół przewlekłego zmęczenia (CFS). Schorzeniami współistniejącymi są fibromialgia (FMS), zespół wrażliwości na różne substancje chemiczne (MCS, multiple chemical sensitivity) i zespół wypalenia zawodowego (burnout syndrom) .

CFS to uporczywe, fizyczne i psychiczne, zmęczenie utrzymujące się co najmniej sześć miesięcy. Utrudnia ono codzienne funkcjonowanie i nie ustępuje nawet po odpoczynku. Zwykle pojawia się podczas choroby zakaźnej, np. mononukleozy zakaźnej czy boreliozy. Zespołowi towarzyszą zaburzenia pamięci i koncentracji, bóle gardła, węzłów chłonnych, głowy, stawów i mięśni. Objawy łudząco przypominają grypę, jednak po ich ustąpieniu zmęczenie utrzymuje się nadal. Zaawansowanemu CFS towarzyszą patologiczne reakcje ze strony układu immunologicznego, które wynikają z niedoboru ATP i długotrwałego stresu nitrozacyjnego i oksydacyjnego. Wiąże się to z aktywnością układu współczulnego. U chorych czynnikiem indukującym rzut choroby może być infekcja, nagłe zdarzenie, szczepienie, a nawet odczulanie.

W obrazie klinicznym FMS (90% przypadków dotyczy kobiet) stwierdza się nieprawidłową metylację DNA. To niespecyficzne schorzenie rozwija się powoli i wieloetapowo, jest bardzo trudne w diagnostyce i obecnie nadal uchodzi za chorobę nieuleczalną. Początkowe symptomy fibromialgii wskazują na problemy żołądkowo-jelitowe, zakłócenia w układzie moczowo-płciowym oraz zaburzenia snu, oddychania i pracy serca. W fazie końcowej dochodzą bóle kręgosłupa oraz – typowe dla FMS – bóle rąk i nóg. Choroba niemal zawsze, wskutek stanu zapalnego i błędów terapeutycznych, prowadzi do kwasicy mleczanowej i zwiększonego rozkładu serotoniny, skąd już tylko krok do depresji. Badania jednoznacznie wskazują na niedobór koenzymu Q10 (Kukliński, Schemionek, 2017).

ny jest bardzo zróżnicowany i dlatego schorzenie jest bardzo trudne w diagnostyce. Za objawy w dużym stopniu odpowiada błona śluzowa układu oddechowego i pokarmowego, która jest bezpośrednio narażona na atak czynników patogennych. Pojawiają się złe samopoczucie, zmęczenie, reakcje zapalne (błona śluzowa nosa, zatoki i spojówka), świąd skóry oraz bóle stawów, mięśni i ścięgien. Prowadzi to w efekcie do problemów trawiennych, oddechowych i neuropsychicznych. Istnieją udokumentowane

przesłanki, aby leczyć tę przypadłość dietą i korektą deficytów metabolicznych (Kukliński, 2017).

Zespół wypalenia zawodowego pojawia się u osób narażonych na przewlekły stres, który przeradza się w CFS i depresję. Dotyczy on ludzi cierpiących na choroby wielonarządowe, niedobór mikrośladników odżywczych i niestabilność stawu szyjnego. Pośredni etap rozwoju schorzenia wiąże się z przeciążeniem pracą, chronicznym brakiem sukcesów, mobbingiem i konfliktami. Prowadzi to do niewydolności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, upośledzenia aktywności i zwiększonej produkcji RFT. Hamowana jest również kinaza pirogronianowa, co skutecznie osłabia syntezę ATP. Wpływa to bezpośrednio na układ nerwowy. Wspólnym mianownikiem omawianych dolegliwości jest encefalopatia mięśniowa i miażdżnica (Marchant, 2016, Kukliński, 2017, Seignalet, 2017).

TERAPIE MITOCHONDRIALNE

Regulacja funkcjonowania mitochondriów powinna stać się jednym z ważniejszych celów współczesnego podejścia terapeutycznego w medycynie. Mimo, że są one przedmiotem interwencji terapeutycznych, oferując możliwości leczenia różnych chorób, nadal medycyna w niewielkim stopniu wykorzystuje ten potencjał. Jednak jest bardzo prawdopodobne, że już w niedalekiej przyszłości pojawią się nowatorskie metody leczenia, które być może przyczynią się do zwalczania otyłości, cukrzycy typu 2, przedwczesnego nowotworzenia czy starzenia się. Przykładem jest choćby wykorzystanie w terapii białek rozprzegających, których syntezę i aktywność można kontrolować (Woyda-Płoszczyca, Jarmuszkiewicz, 2008; Schapira, 2012).

Dla optymalnego działania i minimalizacji ryzyka uszkodzeń mitochondriów decydujące są aktywność fizyczna, odpoczynek, właściwe wybory żywieniowe, w tym suplementy, dobrostan psychiczny i świadomość zagrożeń.

Ruch to filar terapii mitochondrialnej. Aktywność fizyczna przynosi bowiem wymierne pozytywne efekty, a jej ograniczanie znacznie zwiększa ryzyko chorób. Efekty terapeutyczne są zawsze zależne od jej rodzaju, intensywności i czasu trwania. Zaleca się przy tym indywidualne modyfikacje, zależnie od wydolności i stanu zdrowia (Śliż, Mamcarz, 2018).

WHO rekomenduje 150 minut umiarkowanego lub 75 minut intensywnego wysiłku tygodniowo. Obciążenie mięśni aktywuje układ parasympatyczny. Aktywność fizyczna hamuje stres nitrozacyjny i odwraca procesy starzenia. Ruch zwiększa syntezę NO, co przyczynia się do poprawy ukrwienia. Obecne w mięśniach cząsteczki tlenu azotu przyłączają się do nitrozotoli, a następnie z hemoglobiną, albuminami, peptydami i aminokwasami są rozprowadzane po całym organizmie. W ich uwolnieniu pomagają cysteina i glutation, co ma ogromne znaczenie w chronicznym nawracającym niedokrwieniu. Aktywność mięśni pobudza także neurogenezę, co dowodzi, że ruch istotnie wpływa na nasze możliwości intelektualne.

Należy jednak pamiętać, aby osoby z osłabioną funkcją mitochondriów zachowały podczas wysiłku fizycznego ostrożność (Kukliński, 2017). Tak jest choćby w przypadku ALS, gdzie rola aktywności fizycznej w terapii budzi wiele kontrowersji. W badaniach na zwierzętach dowiedziono jednak, że bardzo efektywny jest na przykład trening pływacki, który istotnie wydłuża życie, opóźnia pojawienie się objawów choroby oraz hamuje degradację mięśni i redukcję masy ciała. Poprawia także metabolizm mitochondriów przez, jak się wydaje, zmniejszenie stresu oksydacyjnego (Ziółkowski i in., 2020).

Zapotrzebowanie na sen jest potrzebą indywidualną, a jego niedobór prowadzi do niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych. Dzieci i nastolatki (do lat 17) potrzebują do 10, natomiast dorośli – do 8 h snu na dobę. Najważniejsza jest jego jakość. Zaburzenia snu nie są chorobą lecz jedynie jej objawem, dlatego środki farmaceutyczne zawierające silne toksyny nie gwarantują poprawy. Trzeba wybrać inną drogę. Sztuczne światło narusza naturalny cykl, powodując słabsze wydzielanie melatoniny i serotoniny. Oczywiście wydaje się zatem ograniczenie jego źródła w sypialni, podobnie jak i wpływu emitujących silne pole elektromagnetyczne urządzeń elektronicznych. Również temperatura w pomieszczeniu nie powinna być wyższa niż 20°C. Zalecane jest udanie się na spoczynek nie później niż o 23.00. Pomocne w takich sytuacjach będą również ziołowe preparaty na bazie chmielu i waleriany oraz przyjmowanie L-tryptofanu (materiał budulcowy dla melatoniny i serotoniny) i glutaminy (Kukliński, 2017, Safuta, 2020).

Stres fizjologiczny sam w sobie nie jest zagrożeniem dla naszego zdrowia pod warunkiem, że jest krótkotrwały. Gdy jest to stan permanentny, pojawiają się stany zapalne oraz zwiększa ilość ROS i NO. Wtedy organizm reaguje nawet na najmniejszy bodziec (światło, hałas, dźwięki, szybkie zmiany obrazu, tłum, zapachy). Pojawiają się kłopoty ze snem, zaburzenia rytmu serca i wzrost ciśnienia krwi. Na obciążenia reagujemy utratą opanowania, zapominalstwem i nieustannymi pomyłkami. Wzrasta zapotrzebowanie na witaminę C, kwasy tłuszczowe omega-3, cynk, magnez i potas. Zrozumiałe zatem staje się, że w sytuacji ich niedoboru lub braku, skala zagrożenia mitochondriopatią wtórną niebezpiecznie wzrasta. Wtedy nawet zrównoważona dieta nie przyniesie skutku, choćby dlatego że ciągła aktywacja układu współczulnego prowadzi do znacznych strat ATP i magnezu. Taki deficyt ma negatywny wpływ na wszystkie narządy w organizmie (Kukliński, 2017; Śliż, Mamcarz, 2018).

Dieta ma pierwszorzędne znaczenie w prewencji i terapii chorób. Zalety prawidłowego odżywiania zaczynają być coraz bardziej zauważalne i doceniane, zarówno przez specjalistów, jak i przez społeczeństwo. Oprócz diety normalnej (podstawowej), przeznaczonej dla ludzi zdrowych, istnieją diety alternatywne (np. wegetariańska) i lecznicze (terapeutyczne) stosowane okresowo w różnych chorobach (Grzymisławski, 2019).

Pacjenci dotknięci dysfunkcjami mitochondrialnymi mogą mieć zmienione potrzeby kaloryczne, dlatego bardzo ważna jest ich optymalizacja. Niezwykle przydatna staje się więc ocena tempa metabolizmu spoczynkowego, sposobu żywienia i ewentualnych niedoborów. Niektórzy pacjenci mogą potrzebować ograniczenia węglowodanów, tłuszczów lub białek, inni – z powodu osłabienia odporności – muszą jeść częściej.

Wśród dodatkowych możliwości terapeutycznych są suplementacja, ograniczony post, a w skrajnych przypadkach – żywienie dożylnie lub dojelitowe (Parikh i in., 2009).

Warto w tym miejscu wspomnieć o roli nutrigenomiki. Jest to nowoczesna dziedzina nauki zajmująca się wpływem wywołanych dietą modyfikacji epigenetycznych, które zmieniając strukturę chromatyny i aktywność genów, przyczyniają się do prewencji wielu schorzeń. Ogromną rolę mają tu naturalne związki bioaktywne zawarte w pożywieniu (witaminy i polifenole w postaci flawonoidów), które efektywnie wspomagają terapię farmakologiczną. Udowodniono, że spożywanie produktów bogatych w katechiny (zielona i biała herbata, winogrona, jagody, jabłka), proantocyjanidyny (kakao, jabłka, jagody, czerwone winogrona), foliany, witaminy z grupy B, cholinę i polifenole znacząco wpływa na proces metylacji DNA. Przyczynia się tym samym do obniżenia „wieku epigenetycznego” oraz zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób nowotworowych i neurodegeneracyjnych (Kaufman-Szymczyk i in., 2020).

Filarem medycyny mitochondrialnej jest zmiana sposobu odżywiania i sięgnięcie po mikroskładniki odżywcze. Zapewnia to skuteczną profilaktykę i terapię mitochondriopatii. Niskowęglowodanowe diety bogate w tłuszcze chronią mitochondria, zapewniając im budulec dla wymagających ciągłej regeneracji błon uszkodzanych przez wolne rodniki.

Takimi założeniami kieruje się dieta LOGI (Low Glycemic Index) o niskim indeksie glikemicznym (IG). Opiera się ona na zróżnicowanej żywności, której spożywanie zapobiega wahanom poziomu glukozy we krwi. Dzięki temu możemy zapanować nad apetytem, napadami wilczego głodu i sięganiem po wysokokaloryczne przekąski. Dieta promuje produkty z najniższą wartością IG (<50). Dzięki nim poziom cukru zmienia się nieznacznie, co zapobiega zmęczeniu, osłabieniu i senności. Odciąża to metabolizm oraz zapobiega nadwadze, nadciśnieniu tętniczemu, cukrzycy i hiperlipidemii. Wpływa również na redukcję poziomu wapnia i hemoglobiny glikowanej, działa przeciwzapalnie, stymuluje odporność i pobudza pracę układu trawiennego. Wokół diety narosło wiele kontrowersji. Jest to niezrozumiałe, gdyż ponad wszelką wątpliwość dowiedziono, że to węglowodany, a nie tłuszcze, sprzyjają miażdżycy (Kukliński, 2017).

Dieta ketogenna (KD, ketogenic diet) to dieta terapeutyczna opierająca się na produktach wysokotłuszczowych przy maksymalnie zredukowanej ilości węglowodanów. Stosuje się ją od ponad 90 lat (po raz pierwszy w terapii epilepsji). Tłuszcze stają się podstawowym źródłem energii, co prowadzi także do powstawania ciał. Ich wysoki poziom wywiera bardzo korzystny wpływ na układ nerwowy i mózg, który – przy znacznym ograniczeniu podaży glukozy – wykorzystuje je do syntezy ATP. Ketoza powoduje także zmniejszenie apetytu. Wydaje się, że dieta ta wydatnie wspomaga mitochondria, wzmacniając w istotny sposób mechanizmy mitohormozy i zapobiegając szkodliwym skutkom stresu oksydacyjnego (Fife, 2017; Roszak, Jankowska, 2017; Walsh, Adamson, 2019).

Głównym źródłem energii w diecie ketogennej powinny być tłuszcze nasycone w postaci masła, tłustego mięsa, żółtek jaj, oleju kokosowego, oliwy z oliwek, oleju konopnego, awokado czy orzechów (Więckowski, Przygoda, 2019). Podczas stosowania diety istotny jest stały kontakt z lekarzem, diagnostą i dietetykiem (monitoring ciał

ketonowych), gdyż niekiedy jej niekontrolowane skutki uboczne mogą być nieodwracalne (Shanahan, Shanahan, 2019). Obiecujące wydaje się zastosowanie diety ketogennej w deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, chorobie Alzheimerera, ALS i autyzmie i guzach mózgu. Jest natomiast przeciwwskazana u pacjentów ze zdiagnozowanymi zaburzeniami utleniania kwasów tłuszczowych i niedoborem karboksylazy pirogronianowej (Parikh i in., 2009).

Dieta paleo jest inspirowana stylem żywienia naszych przodków z okresu paleolitu. Jest to dieta o wysokiej gęstości odżywczej. Składa się głównie z warzyw, grzybów, jaj, mięsa i podrobów (najlepiej ze zwierząt wypasanych na pastwiskach), ryb i owoców morza, zdrowych tłuszczów, orzechów, pestek i owoców. Eliminuje natomiast żywność przetworzoną, zboża glutenowe, rośliny strączkowe (ze względu na obecność lektyn i kwasu fitynowego) i nabiał. Cenią ją zarówno naukowcy, jak i dietetycy, ponieważ poprawia trawienie i wchłanianie oraz usprawnia pracę mózgu. Zmniejsza ryzyko wystąpienia stanów zapalnych, alergii i osteoporozy, sprzyja detoksykacji oraz zapewnia optymalną podaż witamin i minerałów. W obrazie diagnostycznym u osób stosujących dietę daje się zauważyć spadek białka C-reaktywnego, hemoglobiny glikowanej, ciśnienia krwi, polepszenie profilu lipidowego oraz zwiększenie tolerancji glukozy i wrażliwości na insulinę (Kreft, 2017).

Od wielu dekad ludzie intuicyjnie wyczuwali niedobory, ale przez suplementacja była marginalizowana przez medycynę konwencjonalną. Dopiero specjaliści medycyny holistycznej udowodnili, że uzupełnianie niedoborów jest skuteczne w profilaktyce i terapii wielu schorzeń. Choćby z tego powodu, że tylko 20% z nas przyjmuje zalecaną dzienną dawkę owoców i warzyw. Jeśli dodamy do tego szkodliwe czynniki środowiskowe, przetworzoną żywność i zanieczyszczenia, problem niedoborów staje się powszechny (Stengler i in., 2016). W prewencji mitochondriopatii niezbędne są suplementy, które zawierają substancje mitotropowe wspomagające funkcjonowanie mitochondriów, prozdrowotne lipidy i antyoksydanty. Zalecane są również witaminy, minerały, aminokwasy, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, błonnik pokarmowy i wyciągi z substancji naturalnych. Właściwie ułożona suplementacja daje wymierne efekty już po trzech miesiącach od zastosowania (Gertig, Przysławski, 2015).

Substancje mitochondrialne (mitoceutyki, substancje mitotropowe) to fizjologiczne (endogenne) składniki odżywcze występujące w każdej komórce naszego organizmu, przede wszystkim w mitochondriach. Stosowanie każdej spośród kilkudziesięciu z nich ma swe uzasadnienie, a ich skuteczność jest poparta badaniami naukowymi. Ich rolą jest bezpośredni udział w procesie produkcji energii i ochronie mitochondriów przed szkodliwymi czynnikami.

Koenzym Q10 jest jedną z najważniejszych substancji odpowiadających za syntezę ATP. Odgrywa on podstawową rolę w przebiegu wielu chorób i zaburzeń funkcji układów i narządów, m.in. chorobach neurodegeneracyjnych i nowotworowych, procesach starzenia, miopatiach, zespole metabolicznym, CFS, fibromialgii, procesach zapalnych, cukrzycy oraz schorzeniach serca i układu krążenia. Występuje w formie aktywnej (ubichinol) i utlenionej (ubichinon). Jest syntetyzowany przez organizm, a z dietą pozysku-

jemy zaledwie 25% całkowitej puli. Magazynujemy go w wątrobie, jednak ilość wraz z wiekiem (już po 25 r. życia) maleje. Wraz z tym drastycznie spada nasze możliwości energetyczne.

Najlepszymi źródłami naturalnymi ubichinonu są ryby morskie, serce i wątroba wołowa oraz orzechy i oleje roślinne. Rekomendowaną postacią ubichinonu jako suplementu jest jego płynna forma w postaci nanocząsteczek pozyskiwanych z drożdży piekarskich. Suplementacja jest szczególnie potrzebna w przypadku przyjmowania statyn i antybiotyków. Niewskazane jest jednoczesne przyjmowanie koenzymu z witaminą E, ponieważ hamuje ona jego absorpcję. Natomiast zaleca się uzupełniać ubichinon razem z selenem i witaminą B1 (Wawer, 2016, Kukliński, 2017, Kukliński, Luntern, 2017, Know, 2019, Witek, 2020).

Glutation (GSH), jako główny kofaktor peroksydazy glutationowej i S-transferazy glutationowej, jest bardzo silnym, endogennym, naturalnym antyoksydantem. Unieszkodliwia on agresywne wolne rodniki i nadtlenek wodoru, neutralizuje aldehydy, wspiera naprawę DNA, chroni przed starzeniem, eliminuje szkodliwe substancje i toksyny oraz wzmacnia odporność. Odgrywa też ważną rolę w apoptozie. Do spełnienia swoich fizjologicznych funkcji wymaga odpowiedniej dawki selenu i cynku, które aktywują niezbędne enzymy. Jego optymalne działanie wspomagają również witaminy B12, C i E oraz kwas foliowy i mangan. Paracetamol, stres oksydacyjny i biocydy znacznie osłabiają działanie glutationu. Bogatymi źródłami tego peptydu są awokado, warzywa kapustne i krzyżowe oraz grzyby (Stengler i in., 2016; Kukliński, 2017; Kukliński, Luntern, 2017; Witek, 2020).

L-karnityna to antyoksydant, który powstaje z metioniny i lizyny, z udziałem α -ketoglutaranu, witaminy C i żelaza. Jest odpowiedzialna za transport kwasów tłuszczowych do mitochondrium. Poprzez aktywację spalania tłuszczów zwiększa produkcję energii, stabilizuje układ odpornościowy i zapobiega starzeniu się. Wykazuje pozytywny wpływ na pracę serca i obniża poziom triglicerydów. Zapotrzebowanie na karnitynę rośnie w przypadku nowotworów, chorób mięśni i epilepsji. Zaleca się ją stosować u chorych na CFS, w kardiomiopatii, cukrzycy i hipercholesterolemii. Najbogatszymi źródłami karnityny są czerwone mięso, drób, ryby i nabiał (Stengler i in., 2016; Kukliński, 2017; Kukliński, Luntern, 2017).

Kwas alfa-liponowy (ALA, kwas tiooktanowy) to przeciwutleniacz, który zapobiega skutkom stresu oksydacyjnego. Chelatuje on jony metali przejściowych, aktywuje enzymy, moduluje szlaki metaboliczne i zwiększa potencjał antyoksydacyjny w komórkach. Pokonując barierę krew-mózg spowalnia demielinizację osłonek komórek nerwowych oraz zapobiega schorzeniom neurodegeneracyjnym, nowotworom i powikłaniom cukrzycowym (nefropatie, retinopatie i polineuropatie). Jest kofaktorem enzymów uczestniczących w glikolizie i dekarboksylacji kwasu pirogronowego. Zwiększa stężenie wolnego NAD⁺, obniżając jednocześnie poziom formy zredukowanej dinukleotydu (NADH), co uaktywnia działanie sirtuin. W warunkach optymalnych organizm potrafi wytworzyć wystarczające jego ilości. Najlepszymi jego źródłami są wątroba, drożdże,

ziemniaki, szpinak i czerwone mięso (Stengler i in., 2016; Dangel, 2017; Kukliński, Luntern, 2017; Know, 2019).

Pirolochinolochinon (PQQ) to substancja znana od niedawna. Występuje praktycznie w każdym organizmie, lecz w niewielkich ilościach. Ma właściwości zbliżone do koenzymu Q10 i witaminy K. Jest kofaktorem kluczowych enzymów, szczególnie uczestniczących w syntezie ATP. W znaczący sposób sprzyja powstawaniu i wzrostowi mitochondriów. Zapobiega ich dysfunkcjom, chroniąc przed stresem oksydacyjnym. Jest to szczególnie ważne w profilaktyce chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Ma także bardzo silne działanie neuroprotekcyjne, zauważalnie poprawiając pamięć i koncentrację. Chroni serce, zmniejsza napięcie, lęk i intensywność stanu zapalnego. W niewielkich ilościach znajduje się m.in. w kakao, selerze, ziemniakach, kiwi, winie i fermentowanej soi i w owocach kiwi. W odróżnieniu od innych antyoksydantów jest bardzo trwały. Istnieją przesłanki do stosowania PQQ z koenzymem Q10, co pozwala osiągnąć lepsze efekty terapeutyczne (Kukliński, 2017; Kukliński, Schemionek, 2017).

Od dłuższego czasu przedmiotem zainteresowania dietetyków jest resweratrol (RSV). Okazuje się, że wpływa on także na funkcje mitochondriów i homeostazę metaboliczną. Terapia myszy tym związkiem znacznie zwiększyła ich wydolność tlenową. Bezpośrednie efekty dotyczyły indukcji genów odpowiedzialnych za fosforylację oksydacyjną i biogenezę mitochondriów. Suplementacja chroniła także myszy przed otyłością wywołaną dietą i insulinoopornością (Lagouge i in., 2006). Pozytywne działanie resweratrolu dotyczy również mitochondriów komórek nerwowych, co jest szczególnie ważne w ewentualnej terapii chorób neurodegeneracyjnych. Jednak mechanizm jego wpływu nie są do końca poznane. Konieczne są zatem dalsze badania, choćby dlatego, że resweratrol może wywołać także efekty cytotoksyczne (Jardim i in., 2018).

Niezwykle obiecująco wyglądają badania, które analizują wpływ konopi leczniczych (*Cannabis sativa*) na mitochondria. W ostatnich dziesięcioleciach dowody wskazują na rolę CBD w modulacji oddychania mitochondrialnego, mechanizmów epigenetycznych wobec mitochondrialnego DNA, apoptozy, oraz fragmentacji, fuzji i biogenezy mitochondriów (Chan, Duncan, 2021).

Układ endokannabinoidowy (ECS) został wykryty w 1990 r. To on jest spoiwem homeostazy, promując samoregulację i stabilność zrównoważonego środowiska. Działa przez wpływ na podwzgórze, trzustkę oraz czynność adipocytów i hepatocytów. Na układ ECS składają się receptory CB1 (w układzie nerwowym) i CB2 (w układzie dokrewnym), kannabinoidy i endokannabinoidy oraz enzymy regulujące syntezę i degradację jego endogennych ligandów. Organizm jest w stanie sam wyprodukować kannabinoidy (anandamid i 2-arachidonoglicerol). Są one bardzo podobne do naturalnych fitokannabinoidów (kannabidiol – CBD i tetrahydrokannabidiol – THC) występujących w konopiach (Kozłowski i in., 2017; Kukliński, 2017; Mirosz, 2019). W 2012 r. odkryto obecność kannabinoidów w błonach mitochondrialnych, co sugeruje, że bezpośrednio i pośrednio wpływają one na mitochondria. Wkrótce potem okazało się, że wiele procesów związanych z mitochondriami jest faktycznie sterowanych przez te związki (Kukliński, 2017).

Stres zaburza sprawną pracę układu endokannabinoidowego. Niskie stężenie kannabinoidów notuje się u osób cierpiących na chroniczne migreny, bóle głowy, fibromialgię i zespół metaboliczny. Kannabidol działa przeciwzapalnie w chorobach nowotworowych i kardiomiopatii związanej z cukrzycą. Włączenie do diety oleju zawierającego CBD może zatem złagodzić objawy zaburzeń ECS (Siudem i in., 2015). Olej konopny zawiera także kwas gammalinolenowy GLA. Jest to trójnienasycony kwas tłuszczowy omega-6, który jest elementem błony komórkowej i bierze udział w procesie oddychania komórkowego. Znajdziemy w nim również inne cenne związki stymulujące korzystne działanie kwasów tłuszczowych. Są to sitosterole, tokoferole, fosfolipidy, karotenoidy, terpeny i salicylany. Olej konopny tłoczony na zimno zaleca się stosować jak dodatek do potraw (Dangel, 2017).

Chlorella to jednokomórkowy glon zaliczany do produktów superfoods. Wytwarza bardzo duże ilości antyoksydantów, witamin, mikroelementów, kwasu liponowego i wtórnych substancji roślinnych. Zawiera komplet aminokwasów, żelazo i wiele czynnych związków, np. karotenoidów, o prozdrowotnych właściwościach. Działa immunostymulująco wobec wirusów, bakterii i nowotworów, łagodzi stany zapalne, obniża poziom glukozy, usuwa ksenobiotyki oraz zwiększa syntezę DNA i RNA, spowalniając tym samym procesy starzenia. Poprawia jakość życia osób z ch. Alzheimera, fibromialgią, SM i zespołem przewlekłego zmęczenia (Stengler i in., 2016; Wierzbicka, 2016; Kukliński, Luntern, 2017; Pitchford, 2017).

Ciekawą propozycją, która może stać się ważnym elementem terapii mitochondrialnej jest fotobiomodulacja (PBM), z wykorzystaniem światła czerwonego i podczerwieni. Ten zakres fal jest absorbowany przez mitochondria, co wzmaga syntezę ATP przez stymulację kompleksu IV łańcucha oddechowego. PBM została wprowadzona u pacjentów z demencją, parkinsonizmem, udarami i urazami mózgu oraz depresją. Rozważa się także jej zastosowanie w zakażeniu covid-19. Poważnym utrudnieniem jest mało efektywny przeczaszkowy sposób dostarczenia odpowiedniej dawki fal (Salehpour i in., 2018; Fernandes i in., 2020).

PODSUMOWANIE

Medycyna klasyczna skupia się zwykle na leczeniu objawów chorób, nie sięgając do źródła problemu – przyczyn tkwiących głęboko we wnętrzu naszych komórek. Często zapomina też o tym, że organizm należy traktować jako całość. I dlatego wobec schorzeń przewlekłych pozostaje zwykle bezradna. Głównym założeniem medycyny mitochondrialnej jest ustalenie przyczyn choroby, holistyczne podejście do leczenia i ustalenie indywidualnej terapii. Mitochondria mają fundamentalne znaczenie dla życia komórki i utrzymania jej prawidłowych funkcji fizjologicznych. Nic więc dziwnego, że zaburzenia ich funkcji powodują choroby, a niekiedy śmierć. Gdy zaczynamy poznawać mechanizmy leżące u podstaw dysfunkcji mitochondriów w różnych chorobach, ujawniają się nowe potencjalne cele terapeutyczne i perspektywy opracowania nowatorskich strategii lecze-

nia. Medycyna mitochondrialna może poprawić jakość i długość życia. Jej fundamentami są odpowiednia dieta, zmiana stylu życia i przemyślane strategie suplementacyjne.

BIBLIOGRAFIA

1. Aliev G., Palacios H. H., Walrafen B., Lipsitt, A. E., Obrenovich, M. E., Morales, L. (2009), *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41, 1989-2004.
2. Bose A., Beal M. F. (2016), Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Journal of Neurochemistry*, 139, Supplement 1, s. 216-231.
3. Brągoszewski P., Ostrowski J. (2009), Medycyna mitochondrialna, *Postępy Nauk Medycznych* 2, s. 138-148. Dostępny pod adresem: <http://ksiaznica.home.pl/pnm/spnma.php?ktory=423>, [dostęp 7.05.2021].
4. Brodowiak A. (2016), Odżywianie na poziomie komórkowym, *Food Forum*, 4, s. 6, Forum Media Polska, Poznań.
5. Buist R. A. (2017), Głód tlenowy, Vital, Białystok, s. 21.
6. Castellani R., Hirai K., Aliev G., Drew K. L., Nunomura A., Takeda A., Cash A. D., Obrenovich M. E., Perry G., Smith M. A. (2002), Role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease, *Journal of Neuroscience Research*, 70 (3), s. 357-60.
7. Chan J. Z., Duncan R. E. (2021), Regulatory Effects of Cannabidiol on Mitochondrial Functions: A Review, *Cells*, 10, 1251. doi: 10.3390/cells10051251.
8. Chen X., Stern D., Yan S. D. (2006), Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 3 (5), s. 515-520.
9. Chmielewska M., Skibińska I., Kotwicka M. (2017), Mitochondria jako organelle docelowe dla działania estrogenów. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 71, s. 454-465.
10. Dangel T. (2017), Żywnienie niskowęglowodanowe i suplementacja w ciąży. Wydawnictwo Tomasz Dangel, Warszawa, s. 110.
11. Di Donato S. (2010), Wieloukładowe objawy chorób mitochondrialnych, *Neurologia po Dyplomie*, 5, 6, s. 24-29.
12. Fernandes A. B., de Lima C. J., Balbin Villaverde A. G. J., Pereira P. C., Carvalho H. C., Zângaro R. A., (2020), Photobiomodulation: Shining Light on COVID-19, *Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery*, 38, 7, s. 395-397.
13. Fife B. (2017), Dieta ketogeniczna. Jak odzyskać zdrowie dzięki tłuszczom, Vital, Białystok, s. 164-180.
14. Friedman J. R., Nunnari J. (2014), Mitochondrial form and function, *Nature* 505, s. 335-343.
15. Ganji R., Reddy P. H. (2021), Impact of COVID-19 on Mitochondrial-Based Immunity in Aging and Age-Related Diseases, *Frontiers in Aging Neurosciences*, 12 January, 614650, doi.org/10.3389/fnagi.2020.614650, [dostęp: 7.05.2021].
16. Gąsior Ł., Daszkiewicz R., Ogórek M., Polański Z. (2017), Funkcja mitochondriów w utrzymaniu płodności żeńskiej, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 71, s. 690-702.
17. Gertig H., Przysławski J. (2015), *Bromatologia. Zarys nauki o żywności i żywieniu*, PZWŁ, Warszawa, s.385-386.
18. Greaves L. C., Reeve A. K., Taylor R. W., Turnbull D. M. (2012), Mitochondrial DNA and disease, *The Journal of Pathology*, 226 (2), s. 274-286.
19. Gręda A., Jantas D. (2012), Dysfunkcje mitochondriów w chorobach neurodegeneracyjnych: potencjalny punkt uchwytu dla leków neuroprotektoryjnych. *Postępy Biologii Komórki*, 39, 3, s. 321-344.
20. Grzymisławski M. (red.) (2019), *Dietetyka kliniczna*, PZWŁ, Warszawa, s. 1.
21. Hu Ch., Chen C., Dong X.-P. (2021), Impact of COVID-19 Pandemic on Patients With Neurodegenerative Diseases, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, s. 1-6.

22. Jardim, F., R., de Rossi, F., T., Nascimento, M., X., da Silva Barros, R., G., Borges, P., A., Prescilio, I., C., de Oliveira, M., R., (2018), Resveratrol and Brain Mitochondria: a Review, *Molecular Neurobiology*, 55, 3, s. 2085-2101.
23. Jarmuszkiewicz W., Woyda-Płoszczyca A. (2008), Mitochondrialne białka rozprzegające: regulacja i rola fizjologiczna, *Postępy Biochemii*, 54 (2), s. 179-187.
24. Kandimalla R, Hemachandra R. P. (2015), Multiple Faces of Dynamin-related Protein 1 and Its Role in Alzheimer's Disease Pathogenesis, *Biochimica and Biophysica Acta*, 1862, s. 814-828.
25. Kaufman-Szymczyk A., Kaczmarek W., Lubecka K. (2020), Nutriepigenetyka: jak dieta może wpływać na nasz wiek epigenetyczny? , *Współczesna dietetyka*, nr 29, Grupa Wydawnicza Semantika, Poznań s. 40-46.
26. Know L. (2019), Mądre mitochondria. Jak opóźnić procesy starzenia i żyć zdrowiej, Wydawnictwo Kobiece, Białystok 2019.
27. Kozłowski R., Jankowiak J., Banach J. (2017), Konopie – kwiat zakazany czy wskazany, *Food Forum*, 4 (20), s. 111-114.
28. Krajewska O. (2018), Holistyczne ścieżki zdrowia. Bądź, Helion Gliwice, s.164.
29. Kraus H. (red.) (2019), Fizjologia żywienia, PZWŁ, Warszawa, s.117-118.
30. Kreft W. (2017), Dieta Samuraja – wszystko, co musisz o niej wiedzieć, *Food Forum*, 1 (17), Food Forum Media Polska, Poznań, s.78-81.
31. Kukliński B. (2017), Mitochondria. Diagnostyka uszkodzeń mitochondrialnych i skuteczne metody terapii, MitoPharma, Gorzów Wielkopolski.
32. Kukliński B., Luntern I. (2017), Odżywianie mitochondrialne. Jak powstrzymać wolne rodniki, choroby cywilizacyjne i starzenie się. Vital, Białystok.
33. Kukliński B., Schemionek A. (2017), Medycyna mitochondrialna. Nowatorska metoda na pozornie nieuleczalne choroby, Vital, Białystok.
34. Kurth F., Kit T. Y., Parate D., van Oostrum M., Schmid Y. R. F., Toh S. J., Yap J. L. Y., Wollscheid B., Othman A., Dittrich P. S., and Franco-Obregón A. (2020), Cell-Derived Vesicles as TRPC1 Channel Delivery Systems for the Recovery of Cellular Respiratory and Proliferative Capacities, *Advances Biosystems*, 4, 2000146.
35. Lagouge, M., Argmann, C., Gerhart-Hines, Z., Meziane, H., Lerin, C., Daussin, F., Messadeq, N., Milne, J., Lambert, P., Elliott, P., Geny, B., Laakso, M., Puigserver, P., Auwerx, J. (2006), Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1alpha, *Cell*, 127, 6, s. 1109-1122.
36. Lei Y., Zhang J., Schiavon C. R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q., Cho Y., Andrade L., Shadel G. S., Hepokoski M., Lei T., Wang H., Zhang J., Yuan J., Malhotra A., Manor U., Wang S., Yuan Z.-X., Shyy J. X.-Z. (2021), SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Down-regulation of ACE 2, *Circulation Research*, 128, s. 1323–1326.
37. Lei Y., Zhang J., Schiavon C. R., He M., Chen L., Shen H., Zhang Y., Yin Q., Cho Y., Andrade L., Shadel G. S., Shi T.-T., Yang F.-Y., Liu Ch., Cao X., Lu J., Zhang X.-L., Yuan M.-X., Chen Ch., Yang J.-K. (2018), Angiotensin-converting enzyme 2 regulates mitochondrial function in pancreatic β -cells, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495, 1, s. 860-866.
38. Lenart J. (2017), Mitochondria w niedotlenieniu mózgu, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 71, s. 118-128.
39. Łabędzka K., Grzanka A., Izdebska M. (2006), Mitochondrium a śmierć komórki, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 60, s. 439-446.
40. Marchant J. (2016), Lek. Jak umysł wpływa na ciało, Galaktyka, Łódź, s. 89-98.
41. Maruszak A., Żekanowski C. (2011), Mitochondrial dysfunction and Alzheimer's disease, *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 35 (2), s. 320-330.
42. Michalska B., Duszyński J., Szymański J. (2016), Mechanizm fragmentacji mitochondriów – struktura i funkcja białka Drp1, *Postępy Biochemii*, 62, 2, s. 127-137.

43. Mierzewska H. B. (2017), Choroby mitochondrialne – diagnostyka i postępowanie, *Neurologia po Dyplomie*. Dostępny pod adresem doi: <https://podyplomie.pl/neurologia/24568,choroby-mitochondrialne-diagnostyka-i-postepowanie> [dostęp 19.05.2020].
44. Mirosz P. (2019), Konopie i CBD: superżywność czy lek? *Współczesna dietetyka*, 23, s. 74-80.
45. Moenne A., Bégu D., Jordana X. (1996), A reverse transcriptase activity in potato mitochondria, *Plant Molecular Biology*, 31, s. 365-372.
46. Moreira P. I., Santos M. S., Seica R., Oliveira C. R. (2007), Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes, *Journal of the Neurological Sciences*, 257 (1-2), s. 206-14.
47. de Moura M. B., dos Santos L. S., Van Houten B.c(2010), Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer, *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 51 (5), s. 391-405.
48. NeΩ Safuta J. (2020), Mit chorób nieuleczalnych i wielki biznes + Kuchnia Neo, Wydawnictwo Neo Jacek Safuta, s. 397-400.
49. Oliver D. M. A., Reddy P. H. (2019), Molecular Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Mitochondria. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72, s. 95-116.
50. Osuch B., Kucharska T., Chmielewska N., Maciejak P., Szyndler J., Płażnik A. (2019), Rola mitofagii w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych, *Advances in Psychiatry and Neurology*, 28 (2), s. 154-161.
51. Parikh S., Saneto R., Falk M., J., Anselm I., Cohen B., H., Haas R. (2009), A modern approach to the treatment of mitochondrial disease, *Current Treatment Options in Neurology*, 11 (6) s. 414-430.
52. Piotrowska A., Jankauskaitė E., Bartnik E. (2016), Choroby mitochondrialne, *Postępy Biochemii*, 62 (2), s. 111-115.
53. Pitchford P. (2017), Odżywianie dla zdrowia. Tradycje wschodnie i nowoczesna wiedza o żywieniu. Galaktyka, Łódź, s. 278-280.
54. Podstawowe badania mitochondrialne. Dostępny pod adresem: <https://mito-med.pl/artukul/podstawowe-badania-mitochondrialne>, [dostęp 7.05.2021].
55. Potargowicz E., Szerszenowicz E., Staniszevska M., Nowak D. (2005), Mitochondria jako źródła reaktywnych form tlenu, *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*, 59, s. 259-266.
56. Pronicka E., Piekutowska-Abramczuk D., Pronicki M. (2008), Choroby mitochondrialne u dzieci – podłoże biochemiczne i molekularne, ze szczególnym uwzględnieniem zespołu Leigha, *Postępy Biochemii*, 54 (2), s. 161-168.
57. Roszak D., Jankowska D. (2017), Dieta ketogenna – nefarmakologiczna metoda leczenia padaczki, *Food Forum*, 6 (22), Food Forum Media Polska, Poznań, s. 53-54.
58. Roy M, Reddy P. H., Iijima M, Sesaki H. (2015), Mitochondrial division and fusion in metabolism, *Current Opinion in Cell Biology*, 33, s. 111-118.
59. Salehpour F, Mahmoudi J., Kamari F, Sadigh-Eteghad S., Rasta S. H., Hamblin M. R. (2018), Brain Photobiomodulation Therapy: A Narrative Review, *Molecular Neurobiology*, 55 (8), s. 6601-6636.
60. Schapira A. H. V. (2012), Mitochondrial diseases, *Lancet*, 379, 9828, s. 1825-1834.
61. Seignalet J. (2017), Odżywianie czyli trzecia droga medycyny. 100 chorób, które można pokonać dietą, Vital, Białystok.
62. Shanahan C., Shanahan L. (2019), DNA żywienia. Dlaczego twoje geny kochają tradycyjne pożywienie. Galaktyka, Łódź, s. 345.
63. Singh K. K., Chaubey G., Chen J. Y., Suravajhala P. (2020), Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis, *American Journal of Physiology – Cell Physiology*, 319 (2), s. 258-267.
64. Siudem P., Wawer I., Paradowska K. (2015), Konopie i kannabinoidy, *Farmacja*, 8, s. 1-8.
65. Sprytny ruch wyprzedzający pozwala „przechytrzyć” choroby zapalne <https://kopalniawiedzy.pl/stan-zapalny-inflamasom-NLRP3-mitofagia-kinaza-cholinowa-inhibitor-Michael-Karin,29916>. [dostęp: 30.04.2021]
66. Stelzig K. E., Canepa-Escaro F, Schiliro M., Berdnikovs S., Prakash Y. S., Chiarella S. E. (2020), Estrogen regulates the expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in differentiated airway epithelial cells, *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 318, s. 1280-1281.

67. Stengler M., Balch J. F., Young Balch R. (2016), *Recepta na leki naturalne*, ABA, Warszawa.
68. Śliż D., Mamcarz A. (red.) (2018), *Medycyna stylu życia*, PZWŁ, Warszawa 2018, s. 17-18.
69. Traczyk W. Z. (2016), *Fizjologia człowieka w zarysie*, PZWŁ, Warszawa, s. 43-44.
70. Ujawniono nowy składnik krwi; <https://kopalniawiedzy.pl/krew-osocze-mitochondria-Alain-R-Thierry>, 31412 [dostęp: 30.04.2021].
71. Walczak J., Szczepanowska J. (2015), Zaburzenia dynamiki i dystrybucji mitochondriów w komórkach w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS), *Postępy Biochemii*, 61 (2), s. 183-190.
72. Wawer I., (2016), Koenzym Q10 a energia organizmu, *Food Forum*, 3 (13), s. 28-31.
73. Westermann B. (2010), Mitochondrial fusion and fission in cell life and death, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 11, s. 872-84.
74. Wierzbicka I. (2016), Chlorella-panaceum na wszystkie choroby? *Food Forum*, 2 (12), s. 99-104.
75. Więckowski A., Przygoda A. (2019), *Odwracanie procesów nowotworowych. Lekarze praktycy dla pacjentów i lekarzy*. Egida Consulting, Warszawa, s. 177-182.
76. Witek A. (2020), Siła przemilczanych terapii. Czas na integrację medycyny, Mediacom Press, Łódź.
77. Wojtczak L., Zabłocki K. (2008), Mitochondria w życiu, chorobie i śmierci komórki. *Postępy Biochemii*, 54 (2), s. 129-141.
78. Woyda-Płoszczyca A., Jarmuszkiewicz W. (2008), Udział białek rozprzegających w modulacji funkcji mitochondriów – perspektywy terapeutyczne, *Postępy Biochemii*, 54 (2), s. 188-197.
79. Yap J. L. Y., Tai Y. K., Frohlich J., Fong C. H. H., Yin J. N., Foo Z. L., Ramanan S., Beyer C., Toh S. J., Casarosa M., Bharathy N., Kala M. P., Egli M., Taneja R., Lee C. N., Franco-Obregon A. (2019), Ambient and supplemental magnetic fields promote myogenesis via a TRPC1-mitochondrial axis: evidence of a magnetic mitohormetic mechanism, *FASEB Journal*, 33, s. 12853–12872.
80. Youle R. J., van der Bliek A. M. (2012), Mitochondrial Fission, Fusion, and Stress, *Science*, 337, s. 1062-1065.
81. Ugarte-Urbe B., García-Sáez A. J. (2014), Membranes in motion: Mitochondrial dynamics and their role in apoptosis, *Biological Chemistry*, 395, s. 297-311.
82. Ziółkowski W., Ciemiński K., Flis D. J. (2020), Aktywność fizyczna oraz „trening mitochondriów” w stwardnieniu zanikowym bocznym, *Kosmos*, 69, 4, s. 639-654.