

© 2023 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

TIP Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas, 26: 1-11, 2023.

<https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2023.547>

Las mitocondrias: sus funciones, las relaciones con otros organelos, la supervivencia celular y la medicina mitocondrial

Sofía Olvera-Sánchez, Erika Gómez-Chang,
Oscar Flores-Herrera y *Federico Martínez

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, Apartado Postal 70-159, Alcaldía Coyoacán 04510, Ciudad de México, México. E-mail: *fedem@bq.unam.mx

RESUMEN

Durante años se consideró que la función más importante de las mitocondrias era la de proveer a la célula de energía en forma de ATP o incluso, fungir como amortiguadores de la concentración del calcio citosólico. Sin embargo, se ha demostrado que las mitocondrias tienen más atributos al ser una parte medular de las cascadas de señalización, y de compartir funciones con las estructuras intra y extracelulares que permiten mantener la homeostasis y la función celular. Además, hay reportes que muestran que las células sanas pueden transferir a las mitocondrias por el torrente circulatorio o directamente a las células dañadas con el objetivo de brindarles protección y mejorar su función bioenergética en condiciones específicas. Los mecanismos de señalización para el reconocimiento de moléculas marcadoras son determinantes para establecer la transferencia de las mitocondrias entre células y a través de las estructuras vesiculares o de los túneles (TNT), entre otros sistemas. Actualmente, se han desarrollado estrategias para el aislamiento de las mitocondrias, las cuales, a su vez, se inyectan en los tejidos permitiéndoles su recuperación funcional, a lo que se ha llamado la “medicina mitocondrial” o la “mitocuración”. Aunque estos hallazgos sugieren que las mitocondrias podrían ser un nuevo método de profilaxis para las enfermedades o trastornos metabólicos, es necesario considerar que la transferencia mitocondrial no es del todo una solución positiva en el tratamiento de algunos padecimientos.

Palabras clave: Mitocondrias, estructura mitocondrial, transferencia de mitocondrias, liberación celular de mitocondrias, medicina mitocondrial, regeneración funcional de las células.

Mitochondrion: their functions, relationships with cellular organelles, cell survival and mitochondrial medicine

ABSTRACT

For years, it was considered that the most important function of mitochondria was to provide the cell with energy in the form of ATP or even to function as a buffer of the cytosolic calcium concentration. However, it has been shown that mitochondria are a key part of signaling cascades or either, they establish shared functions with intra- and extracellular structures, allowing to maintain homeostasis and cell function. In addition, there are several reports showing that healthy cells are capable of transferring mitochondria to the bloodstream or to damaged cells with the aim of providing protection or to improve their bioenergetic condition under specific conditions. The signaling mechanisms for the recognition of marker molecules are decisive to establish the transfer of mitochondria between cells through vesicular structures or tunnels (TNT), among other systems. Currently, it has been developed strategies for mitochondrial isolation, which in turn, are injected into the tissues allowing their functional recovery, opening the door to what has been called “mitochondrial medicine” or “mitocure”. Although these findings suggest that mitochondria could be a new prophylactic method for diseases or metabolic disorders, it is also necessary to analyze mitochondrial transfer may not always be positive for the organism in certain ailments.

Keywords: Mitochondria, mitochondrial structure, mitochondrial transfer, mitochondrial cell release, mitochondrial medicine, functional cell regeneration.

Artículo recibido el 04 de octubre del 2022.

Artículo aceptado el 20 de abril del 2023.

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son estructuras que surgen como un proceso endosimbiótico en las células primitivas, las cuales, desde su descubrimiento, han recibido múltiples términos: blefaroblastos, condriokontos, condriomitas, condrioplastos, condriosomas, condrioesferas, gránulos fucsinófilos, Korner, Fadenkorper, mitogel, cuerpos parabasales, plasmosomas, plastocondrias, plastosomas, vermículas, sarcosomas, cuerpos intersticiales y bioblastos, entre otros (Scheffler, 2007). En la evolución, las mitocondrias trasladaron la mayoría de su DNA al núcleo y solo retuvieron la información para la síntesis de algunas proteínas, las más hidrofóbicas de la cadena de transporte de electrones y de la ATP sintasa (McLean, Cohn, Brandt & Simpson, 1958; Nass & Nass, 1963).

Entre las funciones de esta nueva estructura celular está la síntesis del ATP como la molécula energética que les permite a los organismos realizar muchas de sus funciones vitales. En el proceso evolutivo, las mitocondrias conservaron vías metabólicas que son necesarias para la producción de energía en forma de ATP, de tal modo que en su interior llevan a cabo el ciclo de Krebs y la oxidación de los ácidos grasos, entre otras (Thorsness & Weber, 1996; Nicholls & Ferguson, 2013; Martínez Montes, Pardo Vázquez & Riveros Rosas, 2018).

Estas vías sintetizan cantidades suficientes de equivalentes reductores (el NADH como coenzima soluble y el succinato como metabolito, entre otros), los cuales transfieren sus electrones a los complejos de la cadena respiratoria, liberando una cantidad elevada de energía que se conserva como un gradiente electroquímico gracias al bombeo vectorial de protones hacia el espacio intermembranal. La diferencia del potencial transmembranal se utiliza por la ATP sintasa, lo que permite que el retorno de los protones bombeados por la cadena de transporte de electrones sintetice el ATP (van der Blik, Sedensky & Morgan, 2017).

Este mecanismo para obtener la energía mitocondrial es prácticamente universal; sin embargo, de acuerdo con las actividades particulares de cada linaje celular, las funciones de este organelo se fueron modificando. Por ejemplo, en los tejidos esteroideogénicos, además de la síntesis del ATP, las mitocondrias se encargan de la síntesis de hormonas esteroideas transformando el colesterol en pregnenolona, el primer precursor del resto de las hormonas de este grupo (Martinez, Olvera-Sanchez, Esparza-Perusquia, Gomez-Chang & Flores-Herrera, 2015; Bassi, Sidhu & Mishra, 2021).

El objetivo de esta revisión es mostrar un panorama general de la importancia de las mitocondrias, más allá de su relevancia en el campo de la bioenergética; tomando en cuenta que estos organelos orquestan una variedad de procesos biológicos que van desde la producción del ATP, el anabolismo, la

transducción de señales, los procesos apoptóticos e incluso como potentes agonistas de la inmunidad innata. Se describen otras funciones recientemente descritas que sin duda abren la puerta para futuras investigaciones en donde la exportación y transferencia mitocondrial entre células (mitotransferencia) podría tener el potencial para participar en el tratamiento de diversas patologías (mitocuración).

ESTRUCTURA MITOCONDRIAL

Las mitocondrias son un organelo intracelular con una bicapa membranal, conformada por una membrana externa y otra interna, entre las cuales se encuentra el espacio intermembranal, además de una matriz limitada por la membrana interna.

La mitocondria contiene en su matriz varias copias del DNA circular (MtDNA) con la información para la síntesis de 13 proteínas que forman parte de los diferentes complejos de la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa (Tyler, 2010; Nicholls & Ferguson, 2013; Martínez Montes *et al.*, 2018).

Se han reportado varias alteraciones de la función mitocondrial relacionadas, de manera general, con defectos en el transporte y utilización de los sustratos del ciclo de Krebs; alteraciones en el acoplamiento de los complejos respiratorios (es decir, del consumo de oxígeno) y la fosforilación oxidativa (la síntesis de ATP), entre otros (Finsterer, 2004; Javadov, Kozlov & Camara, 2020).

Al conjunto de estas alteraciones funcionales se les conoce como enfermedades mitocondriales o mitocondriopatías, cuyo origen se asocia a la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial y de la síntesis del ATP, a la reducción en el número de mitocondrias y cambios en la capacidad oxidativa por un aumento y acumulación de especies reactivas del oxígeno (Bhatti, Bhatti & Reddy, 2017; Liskova *et al.*, 2021).

La diversidad de enfermedades relacionadas con las mitocondriopatías es amplia y depende de qué actividad mitocondrial está afectada (Finsterer, 2004), pero no es el motivo de esta revisión, por lo que se invita al lector a revisar los artículos de Finsterer (2004) y Herst, Rowe, Carson & Berridge (2017), quienes abordan el origen de varias mitocondriopatías así como la contribución del trasplante mitocondrial como un mecanismo que favorece la fosforilación oxidativa.

FUNCIONES MITOCONDRIALES

La historia y la evidencia de las funciones mitocondriales ha crecido de manera importante, en particular su participación en la integridad de las células. Las funciones que realizan incluyen su intervención en la transducción de señales, en los procesos de supervivencia celular y en la comunicación y actividad ante infecciones como ocurre en los procesos inmunológicos (Figura 1) (Chan, 2020; Riley & Tait, 2020).

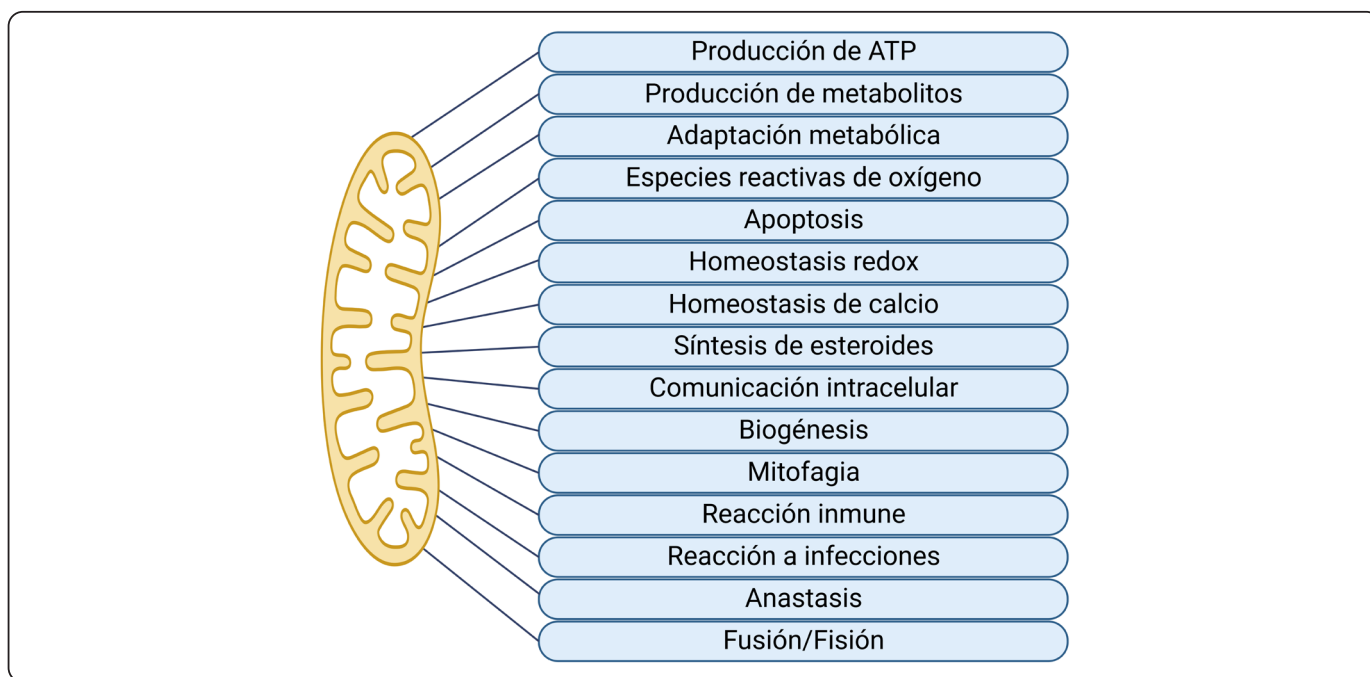


Figura 1. Funciones mitocondriales. Se muestra una parte de las funciones que desempeñan las mitocondrias, las cuales son cruciales para regular el metabolismo y la fisiología celular. Las actividades en las que participan las mitocondrias están en función de la estirpe celular en la que se encuentran, por lo que existen mecanismos universales, como es la síntesis de ATP, y otros particulares, como es el caso de los tejidos esteroidogénicos; de esta manera, las mitocondrias tienen un papel crítico en la homeostasis celular. Figura, creatividad personal.

Es importante resaltar que una parte de estas actividades se generan gracias a las relaciones que establecen las mitocondrias con otros organelos y con las estructuras celulares, como la membrana plasmática, el retículo endoplásmico, el núcleo, las gotas lipídicas, los endosomas y el aparato de Golgi, entre otros (Figura 2) (López-Crisosto *et al.*, 2015; Gordaliza-Alaguero, Cantó & Zorzano, 2019; Glancy, 2020). Estas asociaciones muestran el papel central que tienen en las funciones celulares, pues además de la síntesis del ATP, la generación de los equivalentes reductores, el equilibrio redox y la comunicación con otras estructuras, permite que las mitocondrias compartan y respondan para mantener la homeostasis requerida para el buen funcionamiento del organismo.

Es relevante que en algunos mecanismos de señalización celular la intervención de las mitocondrias favorezca la asociación de varias proteínas que transmiten información a través de diferentes mensajeros para modular las actividades celulares en función de sus necesidades, ya sea para sintetizar esteroides, mejorar la actividad energética o modular en parte los procesos de muerte celular vía apoptótica. Para establecer estas actividades coordinadas, las mitocondrias tienen asociada una proteína de anclaje denominada AKAP (por sus siglas en inglés, A-Kinase Anchoring Proteins), la cual pertenece a una familia de proteínas funcionalmente relacionadas y que cuenta con más de 50 miembros (Luconi, Cantini, Baldi & Forti, 2011). Las AKAPs tienen una estructura con múltiples sitios de unión para diferentes

proteínas, como son la PKA, fosfodiesterasas, fosfatasa o fosfotirosín-fosfatasa, por mencionar algunas, que en conjunto son componentes relevantes en las cascadas de transducción de señales que le permiten regular tanto para las funciones de las mitocondrias como de las células (Figura 3) (Merrill & Strack, 2014; Zhang, Zhang, Qi & Xu, 2016; Marin, 2020).

Otro ejemplo es la participación de las mitocondrias en los mecanismos para la eliminación programada de las células, la apoptosis. En este proceso se han observado cambios que se generan a nivel de la membrana plasmática con la participación mitocondrial, en donde la fosfatidilserina, que habitualmente se localiza en la cara interna o citosólica de la bicapa de los fosfolípidos, cambia su orientación hacia la cara extracelular, desencadenando una serie de señales para la eliminación celular. A este proceso se le ha denominado como “cómeme” (“eat me”) (Segawa & Nagata, 2015; Bevers & Williamson, 2016).

PRESENCIA DE MITOCONDRIAS LIBRES EN SANGRE

A principios del año 2020 se reportó la presencia de mitocondrias funcionales y libres en el torrente circulatorio de los mamíferos (Al Amir Dache *et al.*, 2020). Se observó que en el medio de cultivo de algunas líneas celulares incubadas había DNA mitocondrial libre, así como mitocondrias intactas y funcionales. En otro estudio similar, se encontraron mitocondrias en el suero tanto de humanos como de bovinos. Incluso, en los bovinos, cuando se trataron las muestras del suero a 56 °C durante 30 min,

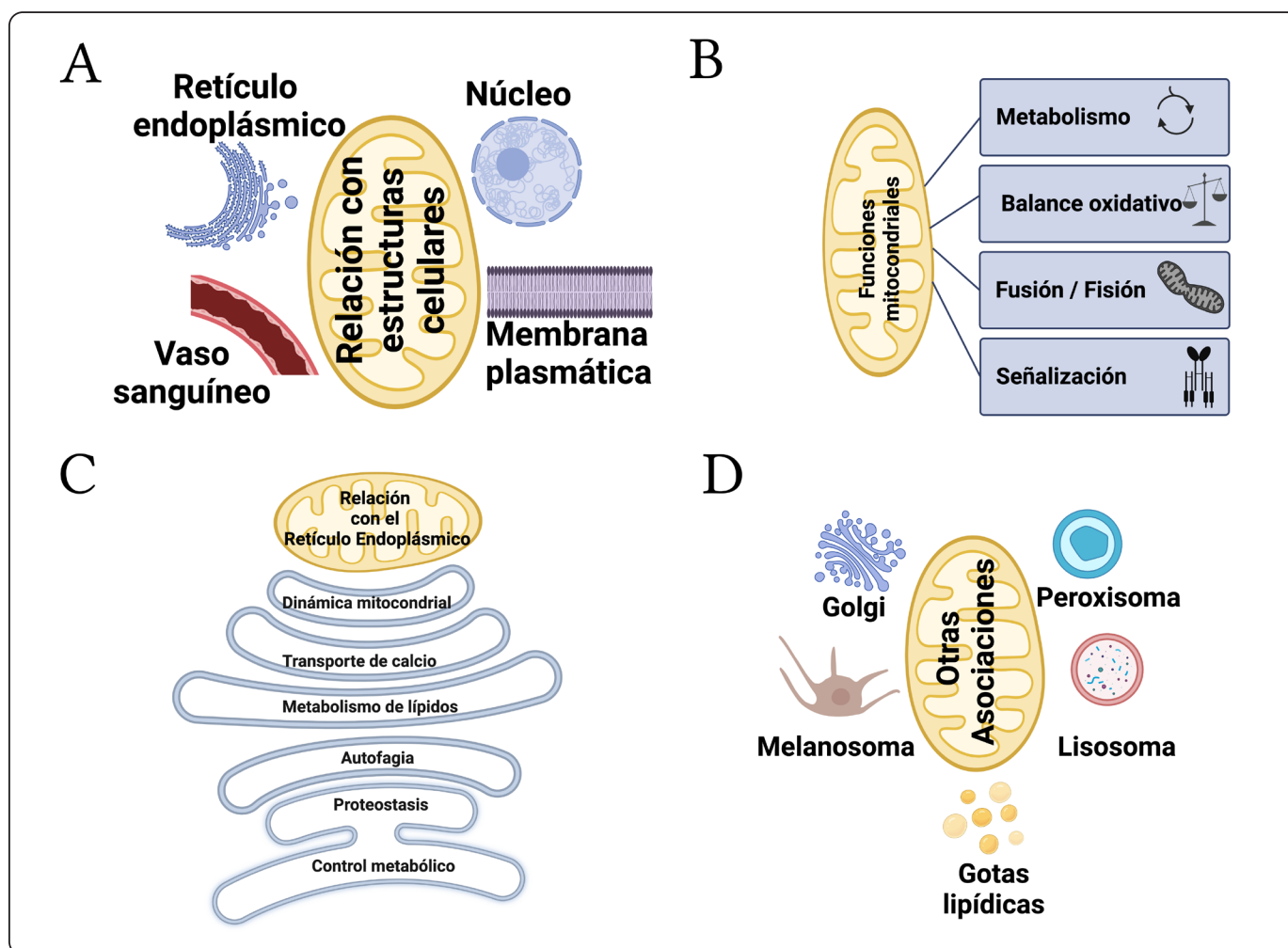


Figura 2. Esquema general de algunas interacciones de las mitocondrias. A) Las interacciones y comunicación de las mitocondrias con los organelos celulares y la circulación sanguínea, facilitan el transporte de metabolitos y coordinan la transducción de señales, entre otros procesos. B) Las mitocondrias son las responsables de producir la energía en forma de ATP y mantener un estado adecuado de óxido-reducción a través de las diferentes vías metabólicas. Al mismo tiempo, participan en la señalización recibiendo o liberando metabolitos que actúan como segundos mensajeros (AMPc, calcio). Como una respuesta celular a diversas condiciones fisiológicas o de agresión, las mitocondrias entran en un proceso de fisión-fusión o mitofagia, favoreciendo la supervivencia celular. C) En ciertas condiciones, la membrana externa mitocondrial se asocia al retículo endoplásmico a través de complejos proteicos llamados MAM's (membranas asociadas con la mitocondria), lo que le permite llevar a cabo diversos procesos relacionados con el control metabólico o el transporte de calcio, entre otros, manteniendo así la homeostasis intracelular. D) La compartimentalización permite mantener un control estricto de las funciones celulares. Sin embargo, para que se realicen de manera adecuada los diferentes procesos es necesaria la relación de las mitocondrias con otras estructuras, como por ejemplo las gotas lipídicas en la esteroidogénesis. Figura, creatividad personal.

las mitocondrias seguían siendo detectables y funcionales (Song *et al.*, 2020). También se reportó que las mitocondrias de las plaquetas tienen receptores a quimiocinas, proteínas que intervienen en una variedad de procesos inmunológicos. En este contexto, las mitocondrias responden a la modulación de la respuesta inmune reprogramando la diferenciación celular (Song *et al.*, 2020). Se propuso que las mitocondrias extracelulares podrían ayudar a restaurar la homeostasis celular al acumularse en los sitios de déficit de energía (Esch, Stefano, Ptacek & Kream, 2020) o bien, como una respuesta

inmunológica en algunos tejidos (Yin & O'Neill, 2021). Sin embargo, aunque las mitocondrias en la sangre ($1.4 \times 10^6/\text{mL}$) se reconocen por marcadores fluorescentes específicos como el MitoTracker (Stephens *et al.*, 2020), la actividad de la cadena de transporte de electrones no fue del todo funcional, por lo que se reconoce que el papel de las mitocondrias libres en la sangre debe ser evaluado a futuro (Stier, 2021). Por ejemplo, se propuso que la presencia de las mitocondrias en el líquido cefalorraquídeo podría funcionar como un marcador para algunas enfermedades neurológicas (Caicedo, Zambrano,

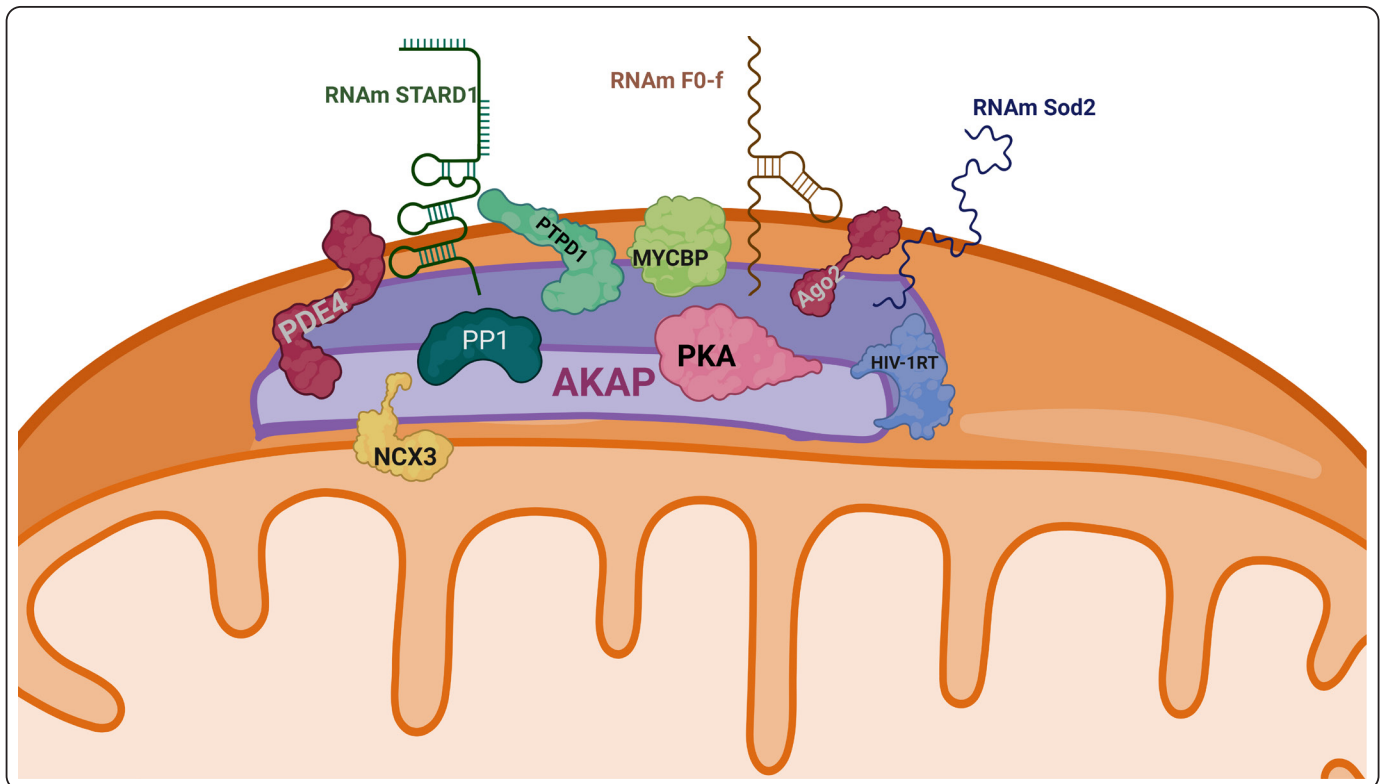


Figura 3. Las mitocondrias y la señalización celular. La interacción de diversas proteínas con la membrana externa mitocondrial está mediada por la proteína de anclaje AKAP, que forma un complejo multiproteico de señalización con la cinasa dependiente de AMPc (PKA), las fosfatasas PTPD1 y PP1, fosfodiesterasa PDE4, MYCBP, Ago2, HIV-1RT y NCX entre otras, para la fosforilación/desfosforilación de los sustratos. Algunas moléculas de RNAm (STARD1, F0-f, Sod2) se asocian y se fijan a la proteína AKAP para controlar la síntesis de proteínas requeridas en el metabolismo mitocondrial. Figura, creatividad personal.

Sanon & Gavilanes, 2021). Con base en estos resultados, es conveniente tener precaución con los experimentos en los que se utilice el suero fetal bovino, ya que la presencia de las mitocondrias podría tener implicaciones en los resultados (Figura 4) (Song *et al.*, 2020).

TRANSFERENCIA DE MITOCONDRIAS ENTRE CÉLULAS

Se ha demostrado que hay células, principalmente las células madre mesenquimales/estromales (MSC), con la capacidad de transferir mitocondrias a las células que están dañadas; aunque también otras líneas celulares lo hacen, son ejemplos: la médula ósea, el tejido adiposo, la pulpa dental y la gelatina de Wharton (Paliwal, Chaudhuri, Agrawal & Mohanty, 2018b). Los mecanismos de transferencia mitocondrial no deberían de sorprender, ya que podrían ser una especie de vestigio de la relación endosimbiótica que se generó en las células primitivas (Kitani *et al.*, 2014).

La transferencia mitocondrial intercelular implica tres acciones. Primero se requieren señales específicas de las células dañadas y/o factores del microambiente que desencadenen el proceso; segundo, la formación de una maquinaria/estructura

intercelular que facilite la transferencia y, tercero, que las mitocondrias que se transportan realicen y/o fortalezcan las funciones bioenergéticas de las células receptoras (Han *et al.*, 2020).

Las señales que inducen la transferencia mitocondrial entre células son varias y dependen en gran medida del tipo de tejido y de las condiciones fisiológicas en las que se encuentran las células afectadas; además de la intervención de varios factores como la isquemia que induce la presencia de la fosfatidilserina en la cara externa de las células; la metaloproteína-1 (MMP-1), la nestina y las citocinas proinflamatorias, (Burt *et al.*, 2016), el estrés inflamatorio (Liu *et al.*, 2014; Jiang *et al.*, 2016), las condiciones que se producen como respuesta a la quimioterapia (Feng *et al.*, 2019), así como un microambiente proinflamatorio (Zhang *et al.*, 2016).

También se ha descrito que el superóxido derivado de la NADPH oxidasa 2 (NOX2) en células con alteraciones funcionales estimula la generación de ROS en las células del estroma de la médula ósea, lo que conduce a un aumento en la donación mitocondrial hacia células alteradas de la leucemia mieloide

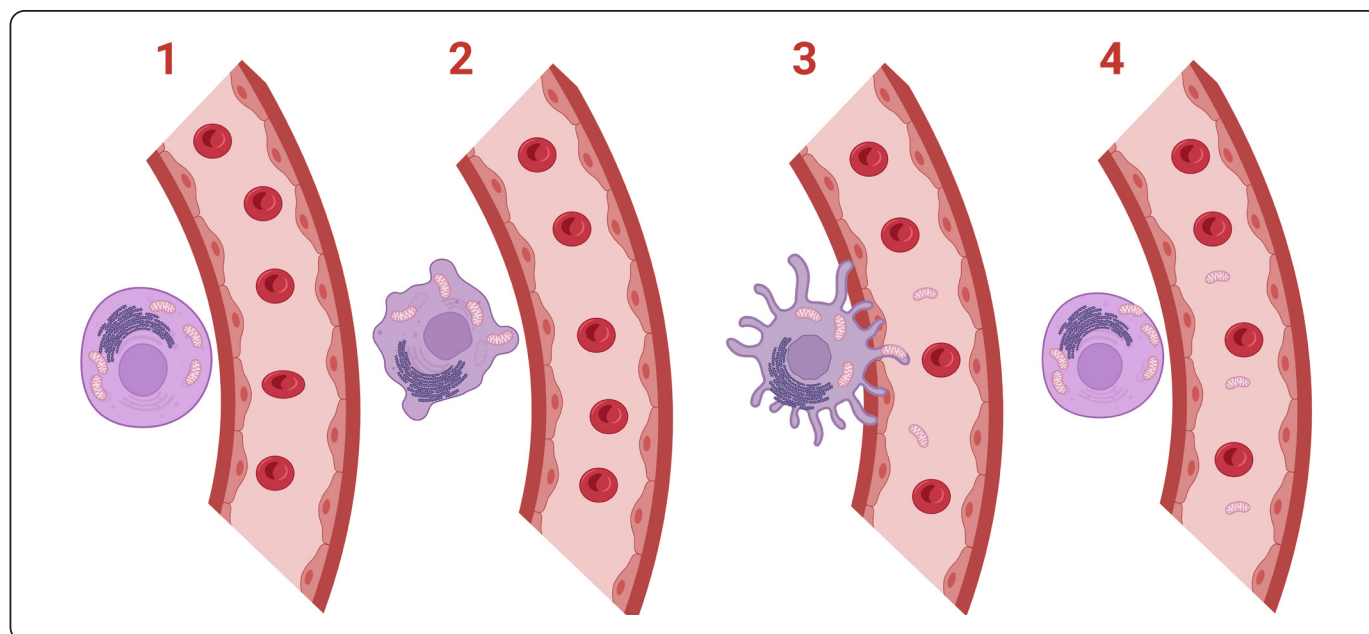


Figura 4. Liberación de las mitocondrias al torrente circulatorio. El esquema muestra en pasos secuenciales la liberación de las mitocondrias al torrente circulatorio. Las mitocondrias libres conservan su estructura, DNA y función respiratoria, con base en lo descrito en la literatura (Al Amir Dache *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Esch *et al.*, 2020; Stephens *et al.*, 2020; Caicedo *et al.*, 2021). Figura, creatividad personal.

aguda (Marlein *et al.*, 2017). Otros factores que se han asociado a la transferencia de las mitocondrias entre células está la CD38, una ectoenzima involucrada en la señalización transmembrana y la adhesión celular, la cual, a través de la modulación en los niveles de Ca^{2+} intracelular genera ADP-ribosa cíclica (Marlein *et al.*, 2019). Como se puede apreciar, los factores descritos son variados y dependen en gran medida de las condiciones en las que se encuentran las células dañadas y del estado del microambiente circundante.

MECANISMO DE TRANSFERENCIA DE LAS MITOCONDRIAS ENTRE CÉLULAS

Para llevar a cabo la transferencia de mitocondrias entre las células se han reportado varios mecanismos, como son las uniones comunicantes, las vesículas extracelulares, las propias mitocondrias extracelulares libres, la fusión citoplasmática y la formación de nanotubos formadores de túneles (TNT, por sus siglas en inglés, Tunneling NanoTubes) (de Rooij, Polak, Stalpers, Pieters & den Boer, 2017; Rodriguez, Nakhle, Griessinger & Vignais, 2018).

Considerando que la información relacionada con varios de los mecanismos reportados es abundante y, como se mencionó, depende de la estirpe celular y de las condiciones particulares del entorno celular. El mecanismo estudiado con mayor profundidad es aquel donde participan los TNT, los cuales se identifican como nanotubos que pueden transportar proteínas, gotas de lípidos, iones, ARN (incluidos los microARN), orgánulos, virus y citosol en ambas direcciones (Rustom, Saffrich, Markovic,

Walther & Gerdes, 2004), es decir, desde una célula donadora a una receptora y viceversa.

Se han reportado dos tipos de TNT: los gruesos, que al parecer se usan preferentemente en la transferencia mitocondrial, conforman canales largos y grandes (600-700 nm de diámetro) que contienen microfilamentos, microtúbulos y actina F y los delgados que solo contienen actina F (Plotnikov, Khryapenkova, Galkina, Sukhikh & Zorov, 2010; Sahinbegovic *et al.*, 2020). Se puede decir que estos TNT son el andamio que sustenta la asociación de otras proteínas que directamente desplazan a las estructuras mitocondriales de una célula a otra. Así, a los TNT se acoplan una serie de proteínas, como son: la Miro1 (Rho-GTPasa mitocondrial), Miro2, TRAK1, TRAK2, Myo19 y Kif5c, entre otras (Zhang *et al.*, 2016) (Figura 5). Las micrografías han resultado ser un medio útil para mostrar con claridad la formación de los TNT en las células (ver la Figura 1 del artículo de Luchetti, Carloni, Nasoni, Reiter & Balduini, 2022).

En algunos sistemas biológicos en condiciones de estrés o en un proceso isquémico o tumoral se ha observado el paso de mitocondrias de las células sanas a las células comprometidas (Liu, Sun, Qi, Cao & Ding, 2022; Qin *et al.*, 2021; Mohammadalipour, Dumbali & Wenzel, 2020). La cantidad de información que se ha generado en torno al transporte mitocondrial entre células, permiten el estudio de otras funciones inimaginables y desconocidas de las mitocondrias dentro y fuera de las células; sin embargo, no se debe perder de vista que si bien hay reportes de la ayuda que proporciona la transferencia

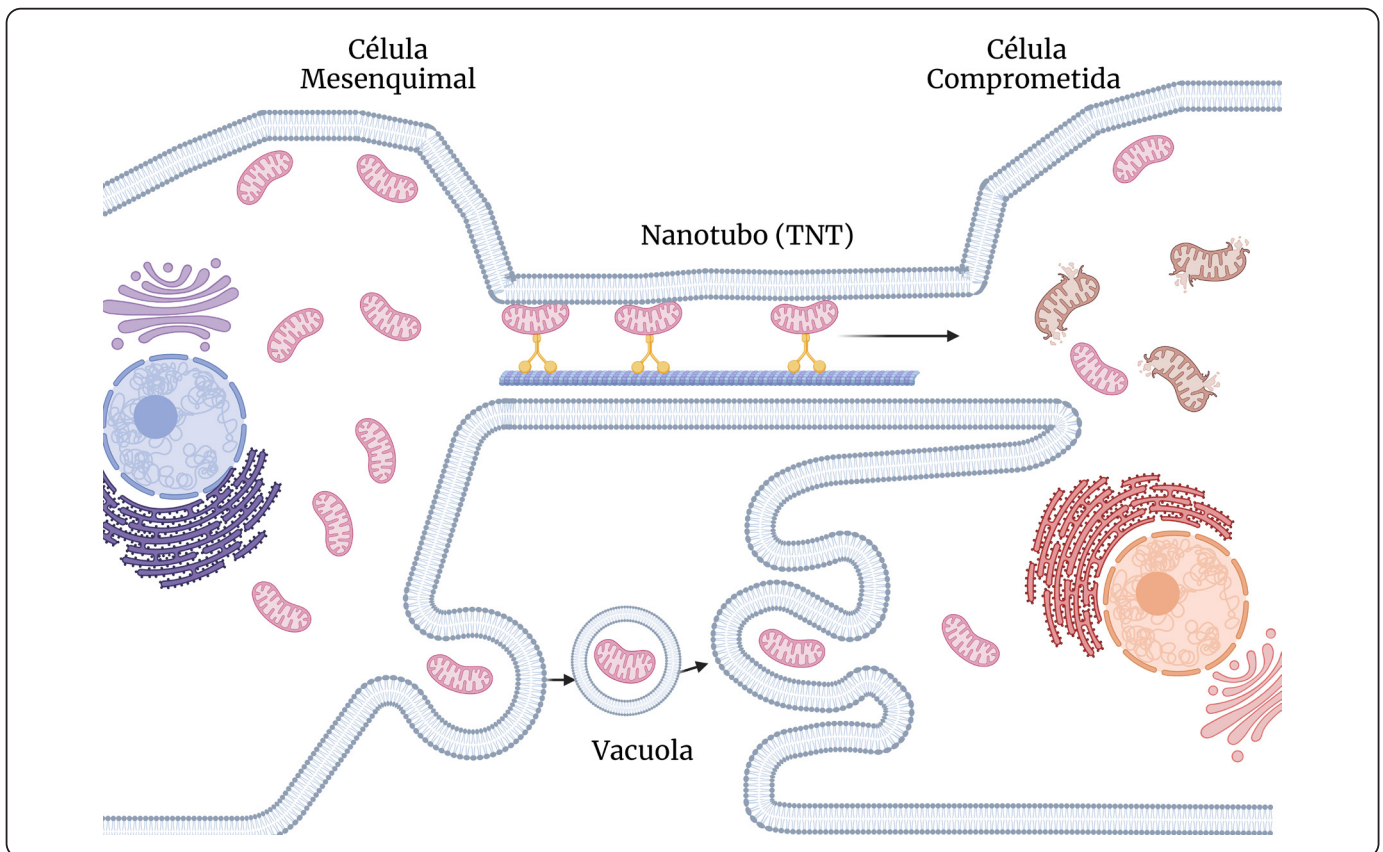


Figura 5. Mecanismos de transferencia de mitocondrias. Las células mesenquimales transfieren mitocondrias intactas a células con mitocondrias no funcionales. Se muestra la formación de vesículas extracelulares y nanotubos (túneles) para la transferencia mitocondrial, cuando las células sanas reconocen moléculas específicas como señal de peligro o daño provenientes de células adyacentes que están en peligro y requieren de una mayor actividad bioenergética. Figura, creatividad personal.

de mitocondrias entre células, no se conoce con detalle si la donación de mitocondrias sanas a células comprometidas es completamente benéfica o si podría ser incluso perjudicial en algunos casos.

MEDICINA MITOCONDRIAL

La transferencia mitocondrial se ha realizado en animales en experimentación, en tejidos con diferentes enfermedades, procedimiento al que se le ha denominado “medicina mitocondrial” o “mitocuración”. Inclusive, en algunos países se han aprobado estas estrategias de trasplante mitocondrial para aplicarse en ciertos padecimientos, incluidos los problemas de fertilización de ovocitos en la biología reproductiva (Gollihue & Rabchevsky, 2017; Sahinbegovic *et al.*, 2020; van der Vlist *et al.*, 2022).

Los estudios han mostrado que las mitocondrias de una célula sana se transfieren a una célula que está bajo condiciones no favorables, como en un proceso cancerígeno o, como se mencionó, en estrés oxidante (Chen, Zhong, Wang & Chen, 2021; Zhou *et al.*, 2022; Hosseinian, Ali Pour & Kheradvar, 2022).

Particularmente, se ha sugerido que este sistema de transferencia mitocondrial podría favorecer la terapia contra el cáncer, ya que las mitocondrias adquiridas por el tejido tumoral cambian sus condiciones bioenergéticas. Sin embargo, existe la opinión contraria, pues se ha observado que algunas células tumorales, al capturar mitocondrias sanas de otras células, favorecen su crecimiento e incrementan la resistencia a los tratamientos anticancerosos, generando así una especie de quimioresistencia (Paliwal, Chaudhuri, Agrawal & Mohanty, 2018a; Li *et al.*, 2019), por lo que la transferencia de las mitocondrias debería de ser analizada de manera particular cuando se pretenda emplear como un método para favorecer la recuperación del paciente y acorde a la patología que presenta.

De igual manera, se ha reportado que en co-cultivo, algunas células pueden incorporar mitocondrias aisladas como otro método de recuperación de las células dañadas (Herst, Dawson & Berridge, 2018; Han *et al.*, 2016). En este sentido, se han diseñado nuevas estrategias para el aislamiento de las mitocondrias que puedan emplearse en la terapia mitocondrial (Gollihue *et al.*, 2017).

Experimentalmente, se ha realizado con éxito la transferencia mitocondrial en animales con diabetes o con daño isquémico, mejorando la protección cardíaca (Ali Pour *et al.*, 2021). Después de la aplicación de la transferencia mitocondrial en modelos animales (ratas, conejos y cerdos), ésta se está convirtiendo en un mecanismo de tratamiento de algunas enfermedades en humanos. Por ejemplo, se realizó un autotrasplante mitocondrial en 5 pacientes pediátricos que presentaron problemas de isquemia cardíaca. Los resultados mostraron que 4 de los 5 pacientes mejoraron el funcionamiento ventricular y se les retiró del protocolo de “oxigenación por membrana extracorpórea” (ECMO, por sus siglas en inglés, Extracorporeal Membrane Oxygenation) (Emani, Piekarski, Harrild, Del Nido & McCully, 2017). En un estudio similar, 10 pacientes pediátricos que requerían ECMO por problemas cardíacos o respiratorios, se le realizó el trasplante mitocondrial intracardiaco, logrando una recuperación del 80% en comparación al grupo control que fue del 29% (Guariento *et al.*, 2021).

Con estos antecedentes se concluye que es probable que en un tiempo relativamente corto se implemente esta terapia para mejorar el estado de salud de los pacientes con enfermedades que hasta ahora son difíciles de tratar. (Hayashida *et al.*, 2021; McCully, del Nido & Emani, 2022; Mokhtari, Yavari, Badalzadeh & Mahmoodpoor, 2022). No obstante, es necesario incrementar el conocimiento sobre estas técnicas en donde las mitocondrias adquieren una relevancia que hasta el momento no se había considerado.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado de manera parcial por los proyectos IN211715; IN215518 e IN200521 de la Dirección General de Apoyo al Personal Académico y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Los autores agradecen el trabajo artístico de la Dra. Norma Lilia Morales García por elaborar las Figuras para este artículo.

REFERENCIAS

Al Amir Dache, Z., Otandault, A., Tanos, R., Pastor, B., Meddeb, R., Sanchez, C., Arena, G., Lasorsa, L., Bennett, A., Grange, T., El Messaoudi, S., Mazard, T., Prevostel, C. & Thierry, A. R. (2020). Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB Journal*, **34**(3), 3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917RR>

Ali Pour, P., Hosseinian, S. & Kheradvar, A. (2021). Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, **321**(3), C489–C503. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00152.2021>

Bassi, G., Sidhu, S. K. & Mishra, S. (2021). The expanding role of mitochondria, autophagy and lipophagy in steroidogenesis. *Cells*, **10**(8), 1851. <https://doi.org/10.3390/cells10081851>

Bevers, E. M. & Williamson, P. L. (2016). Getting to the outer leaflet: physiology of phosphatidylserine exposure at the

plasma membrane. *Physiological Reviews*, **96**(2), 605–645. <https://doi.org/10.1152/physrev.00020.2015>

Bhatti, J. S., Bhatti, G. K. & Reddy, P. H. (2017). Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochimica Et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*, **1863**(5), 1066–1077. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.11.010>

Burt, R., Dey, A., Aref, S., Aguiar, M., Akarca, A., Bailey, K., Day, W., Hooper, S., Kirkwood, A., Kirschner, K., Lee, S. W., Lo Celso, C., Manji, J., Mansour, M. R., Marafioti, T., Mitchell, R. J., Muirhead, R. C., Cheuk Yan Ng, K., Pospori, C., Puccio, I., Zuborne-Alapi, K., Sahai, E. & Fielding A. K. (2019). Activated stromal cells transfer mitochondria to rescue acute lymphoblastic leukemia cells from oxidative stress. *Blood*, **134**(17), 1415–1429. <https://doi.org/10.1182/blood.2019001398>

Caicedo, A., Zambrano, K., Sanon, S. & Gavilanes, A. W. D. (2021). Extracellular mitochondria in the cerebrospinal fluid (CSF): Potential types and key roles in central nervous system (CNS) physiology and pathogenesis. *Mitochondrion*, **58**, 255–269. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2021.02.006>

Chan, D. C. (2020). Mitochondrial Dynamics and Its Involvement in Disease. *Annual Review of Pathology*, **15**, 235–259. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032711>

Chen, J., Zhong, J., Wang, L. L. & Chen, Y. Y. (2021). Mitochondrial transfer in cardiovascular disease: From mechanisms to therapeutic implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, 771298. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.771298>

de Rooij, B., Polak, R., Stalpers, F., Pieters, R. & den Boer, M. L. (2017). Tunneling nanotubes facilitate autophagosome transfer in the leukemic niche. *Leukemia*, **31**(7), 1651–1654. <https://doi.org/10.1038/leu.2017.117>

Emani, S. M., Piekarski, B. L., Harrild, D., Del Nido, P. J. & McCully, J. D. (2017). Autologous mitochondrial transplantation for dysfunction after ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **154**(1), 286–289. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2017.02.018>

Esch, T., Stefano, G. B., Ptacek, R. & Kream, R. M. (2020). Emerging Roles of Blood-Borne Intact and Respiring Mitochondria as Bidirectional Mediators of Pro- and Anti-Inflammatory Processes. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, **26**, e924337. <https://doi.org/10.12659/MSM.924337>

Feng, Y., Zhu, R., Shen, J., Wu, J., Lu, W., Zhang, J., Zhang, J. & Liu, K. (2019). Human bone marrow mesenchymal stem cells rescue endothelial cells experiencing chemotherapy stress by mitochondrial transfer via tunneling nanotubes. *Stem Cells and Development*, **28**(10), 674–682. <https://doi.org/10.1089/scd.2018.0248>

Finsterer, J. (2004). Mitochondriopathies. *European Journal of*

- Neurology*, **11(3)**, 163–186. <https://doi.org/10.1046/j.1351-5101.2003.00728.x>
- Glancy, B. (2020). Visualizing mitochondrial form and function within the cell. *Trends in Molecular Medicine*, **26(1)**, 58–70. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2019.09.009>
- Gollihue, J. L. & Rabchevsky, A. G. (2017). Prospects for therapeutic mitochondrial transplantation. *Mitochondrion*, **35**, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.05.007>
- Gollihue, J. L., Patel, S. P., Mashburn, C., Eldahan, K. C., Sullivan, P. G. & Rabchevsky, A. G. (2017). Optimization of mitochondrial isolation techniques for intraspinal transplantation procedures. *Journal of Neuroscience Methods*, **287**, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2017.05.023>
- Gordaliza-Alaguero, I., Cantó, C. & Zorzano, A. (2019). Metabolic implications of organelle-mitochondria communication. *EMBO Reports*, **20(9)**, e47928. <https://doi.org/10.15252/embr.201947928>
- Guariento, A., Piekarski, B. L., Doulamis, I. P., Blitzer, D., Ferraro, A. M., Harrild, D. M., Zurakowski, D., Del Nido, P. J., McCully, J. D. & Emani, S. M. (2021). Autologous mitochondrial transplantation for cardiogenic shock in pediatric patients following ischemia-reperfusion injury. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **162(3)**, 992–1001. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2020.10.151>
- Han, D., Zheng, X., Wang, X., Jin, T., Cui, L. & Chen, Z. (2020). Mesenchymal stem/stromal cell-mediated mitochondrial transfer and the therapeutic potential in treatment of neurological diseases. *Stem Cells International*, **2020**, 8838046. <https://doi.org/10.1155/2020/8838046>
- Han, H., Hu, J., Yan, Q., Zhu, J., Zhu, Z., Chen, Y., Sun, J. & Zhang, R. (2016). Bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue injured H9c2 cells via transferring intact mitochondria through tunneling nanotubes in an in vitro simulated ischemia/reperfusion model. *Molecular Medicine Reports*, **13(2)**, 1517–1524. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4726>
- Hayashida, K., Takegawa, R., Shoaib, M., Aoki, T., Choudhary, R. C., Kuschner, C. E., Nishikimi, M., Miyara, S. J., Rolston, D. M., Guevara, S., Kim, J., Shinozaki, K., Molmenti, E. P. & Becker, L. B. (2021). Mitochondrial transplantation therapy for ischemia reperfusion injury: a systematic review of animal and human studies. *Journal of Translational Medicine*, **19(1)**, 214. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02878-3>
- Herst, P. M., Dawson, R. H. & Berridge, M. V. (2018). Intercellular communication in tumor biology: A role for mitochondrial transfer. *Frontiers in Oncology*, **8**, 344. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00344>
- Herst, P. M., Rowe, M. R., Carson, G. M. & Berridge, M. V. (2017). Functional Mitochondria in Health and Disease. *Frontiers in Endocrinology*, **8**, 296. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00296>
- Hosseinian, S., Ali Pour, P. & Kheradvar, A. (2022). Prospects of mitochondrial transplantation in clinical medicine: Aspirations and challenges. *Mitochondrion*, **65**, 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.006>
- Javadov, S., Kozlov, A. V. & Camara, A. K. S. (2020). Mitochondria in Health and Diseases. *Cells*, **9(5)**, 1177. <https://doi.org/10.3390/cells9051177>
- Jiang, D., Gao, F., Zhang, Y., Wong, D. S., Li, Q., Tse, H. F., Xu, G., Yu, Z. & Lian, Q. (2016). Mitochondrial transfer of mesenchymal stem cells effectively protects corneal epithelial cells from mitochondrial damage. *Cell Death & Disease*, **7(11)**, e2467. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.358>
- Kitani, T., Kami, D., Kawasaki, T., Nakata, M., Matoba, S. & Gojo, S. (2014). Direct human mitochondrial transfer: a novel concept based on the endosymbiotic theory. *Transplantation Proceedings*, **46(4)**, 1233–1236. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.133>
- Li, C., Cheung, M., Han, S., Zhang, Z., Chen, L., Chen, J., Zeng, H. & Qiu, J. (2019). Mesenchymal stem cells and their mitochondrial transfer: a double-edged sword. *Bioscience Reports*, **39(5)**, BSR20182417. <https://doi.org/10.1042/BSR20182417>
- Liskova, A., Samec, M., Koklesova, L., Kudela, E., Kubatka, P. & Golubnitschaja, O. (2021). Mitochondriopathies as a Clue to Systemic Disorders-Analytical Tools and Mitigating Measures in Context of Predictive, Preventive, and Personalized (3P) Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, **22(4)**, 2007. <https://doi.org/10.3390/ijms22042007>
- Liu, K., Ji, K., Guo, L., Wu, W., Lu, H., Shan, P. & Yan, C. (2014). Mesenchymal stem cells rescue injured endothelial cells in an in vitro ischemia-reperfusion model via tunneling nanotube like structure-mediated mitochondrial transfer. *Microvascular Research*, **92**, 10–18. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2014.01.008>
- Liu, Z., Sun, Y., Qi, Z., Cao, L. & Ding, S. (2022). Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell & Bioscience*, **12(1)**, 66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
- López-Crisosto, C., Bravo-Sagua, R., Rodríguez-Peña, M., Mera, C., Castro, P. F., Quest, A. F., Rothermel, B. A., Cifuentes, M. & Lavandero, S. (2015). ER-to-mitochondria miscommunication and metabolic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1852(10 Pt A)**, 2096–2105. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2015.07.011>
- Luchetti, F., Carloni, S., Nasoni, M. G., Reiter, R. J. & Balduini, W. (2022). Tunneling nanotubes and mesenchymal stem cells: New insights into the role of melatonin in neuronal recovery. *Journal of Pineal Research*, **73(1)**, e12800. <https://doi.org/10.1111/jpi.12800>
- Luconi, M., Cantini, G., Baldi, E. & Forti, G. (2011). Role of a-kinase anchoring proteins (AKAPs) in reproduction. *Frontiers in Bioscience (Landmark edition)*, **16(4)**, 1315–1330. <https://doi.org/10.2741/3791>

- Marin, W. (2020). A-kinase anchoring protein 1 (AKAP1) and its role in some cardiovascular diseases. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, **138**, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2019.11.154>
- Marlein, C. R., Piddock, R. E., Mistry, J. J., Zaitseva, L., Hellmich, C., Horton, R. H., Zhou, Z., Auger, M. J., Bowles, K. M. & Rushworth, S. A. (2019). CD38-driven mitochondrial trafficking promotes bioenergetic plasticity in multiple myeloma. *Cancer Research*, **79(9)**, 2285–2297. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0773>
- Marlein, C. R., Zaitseva, L., Piddock, R. E., Robinson, S. D., Edwards, D. R., Shafat, M. S., Zhou, Z., Lawes, M., Bowles, K. M. & Rushworth, S. A. (2017). NADPH oxidase-2 derived superoxide drives mitochondrial transfer from bone marrow stromal cells to leukemic blasts. *Blood*, **130(14)**, 1649–1660. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-772939>
- Martínez Montes, F., Pardo Vázquez, J. P. & Riveros Rosas, H. (2018). *Bioquímica de Laguna y Piña*. Ciudad de México: Manual Moderno. ISBN 9786073004411 (impreso). ISBN 9786073005210 (electrónico).
- Martinez, F., Olvera-Sanchez, S., Esparza-Perusquia, M., Gomez-Chang, E. & Flores-Herrera, O. (2015). Multiple functions of syncytiotrophoblast mitochondria. *Steroids*, **103**, 11–22. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.09.006>
- McCully, J. D., del Nido, P. J. & Emani, S. M. (2022). Therapeutic mitochondrial transplantation, *Current Opinion in Physiology*, (2022); **27**:100558, <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2022.100558>.
- McLean, J. R., Cohn, G. L., Brandt, I. K. & Simpson, M. V. (1958). Incorporation of labeled amino acids into the protein of muscle and liver mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry*, **233(3)**, 657–663. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)64722-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)64722-2)
- Merrill, R. A. & Strack, S. (2014). Mitochondria: a kinase anchoring protein 1, a signaling platform for mitochondrial form and function. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, **48**, 92–96. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.12.012>
- Mohammadali, A., Dumbali, S. P. & Wenzel, P. L. (2020). Mitochondrial transfer and regulators of mesenchymal stromal cell function and therapeutic efficacy. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, 603292. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.603292>
- Mokhtari, B., Yavari, R., Badalzadeh, R. & Mahmoodpoor, A. (2022). An Overview on mitochondrial-based therapies in sepsis-related myocardial dysfunction: mitochondrial transplantation as a promising approach. *The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology*, **2022**, 3277274. <https://doi.org/10.1155/2022/3277274>
- Nass, S. & Nass, M. M. (1963). Intramitochondrial fibers with DNA characteristics. II. Enzymatic and other hydrolytic treatments. *The Journal of Cell Biology*, **19(3)**, 613–629. <https://doi.org/10.1083/jcb.19.3.613>
- Nicholls, D. G. & Ferguson, S. J. (2013). Bioenergetics. San Diego: Academic Press, Elsevier. ISBN: 9780123884251 (Paperback). ISBN: 9780123884312 (eBook).
- Paliwal, S., Chaudhuri, R., Agrawal, A. & Mohanty, S. (2018a). Human tissue-specific MSCs demonstrate differential mitochondria transfer abilities that may determine their regenerative abilities. *Stem Cell Research & Therapy*, **9(1)**, 298. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-1012-0>
- Paliwal, S., Chaudhuri, R., Agrawal, A. & Mohanty, S. (2018b). Regenerative abilities of mesenchymal stem cells through mitochondrial transfer. *Journal of Biomedical Science*, **25(1)**, 31. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0429-1>
- Plotnikov, E. Y., Khryapenkova, T. G., Galkina, S. I., Sukhikh, G. T. & Zorov, D. B. (2010). Cytoplasm and organelle transfer between mesenchymal multipotent stromal cells and renal tubular cells in co-culture. *Experimental Cell Research*, **316(15)**, 2447–2455. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2010.06.009>
- Qin, Y., Jiang, X., Yang, Q., Zhao, J., Zhou, Q. & Zhou, Y. (2021). The functions, methods, and mobility of mitochondrial transfer between cells. *Frontiers in Oncology*, **11**, 672781. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.672781>
- Riley, J. S. & Tait, S. W. (2020). Mitochondrial DNA in inflammation and immunity. *EMBO Reports*, **21(4)**, e49799. <https://doi.org/10.15252/embr.201949799>
- Rodriguez, A. M., Nakhle, J., Griessinger, E. & Vignais, M. L. (2018). Intercellular mitochondria trafficking highlighting the dual role of mesenchymal stem cells as both sensors and rescuers of tissue injury. *Cell Cycle (Georgetown, Tex.)*, **17(6)**, 712–721. <https://doi.org/10.1080/15384101.2018.1445906>
- Rustom, A., Saffrich, R., Markovic, I., Walther, P. & Gerdes, H. H. (2004). Nanotubular highways for intercellular organelle transport. *Science*, **303(5660)**, 1007–1010. <https://doi.org/10.1126/science.1093133>
- Sahinbegovic, H., Jelinek, T., Hrdinka, M., Bago, J. R., Turi, M., Sevcikova, T., Kurtovic-Kozaric, A., Hajek, R. & Simicek, M. (2020). Intercellular mitochondrial transfer in the tumor microenvironment. *Cancers*, **12(7)**, 1787. <https://doi.org/10.3390/cancers12071787>
- Scheffler, I. E., (2007). Mitochondria, 2ed. A John Wiley & Sons, Inc., Publication, ISBN 978-0-470-04073-7, 2008.
- Segawa, K. & Nagata, S. (2015). An apoptotic ‘Eat Me’ signal: Phosphatidylserine exposure. *Trends in Cell Biology*, **25(11)**, 639–650. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2015.08.003>
- Song, X., Hu, W., Yu, H., Wang, H., Zhao, Y., Korngold, R. & Zhao, Y. (2020). Existence of circulating mitochondria in human and animal peripheral blood. *International Journal of Molecular Sciences*, **21(6)**, 2122. <https://doi.org/10.3390/ijms21062122>
- Stephens, O. R., Grant, D., Frimel, M., Wanner, N., Yin, M., Willard, B., Erzurum, S. C. & Asosingh, K. (2020). Characterization and origins of cell-free mitochondria in healthy murine and human blood. *Mitochondrion*, **54**, 102–112. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.08.002>

- Stier, A. (2021). Human blood contains circulating cell-free mitochondria, but are they really functional? American journal of physiology. *Endocrinology and Metabolism*, **320(5)**, E859–E863. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00054.2021>
- Thorsness, P. E. & Weber, E. R. (1996). Escape and migration of nucleic acids between chloroplasts, mitochondria, and the nucleus. *International Review of Cytology*, **165**, 207–234. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(08\)62223-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(08)62223-8)
- Tyler, D. (2010). *The Mitochondrion in Health and Disease*. New York: VCH. <https://doi.org/10.1002/cbf.290110411>
- van der Blik, A. M., Sedensky, M. M. & Morgan, P. G. (2017). Cell biology of the mitochondrion. *Genetics*, **207(3)**, 843–871. <https://doi.org/10.1534/genetics.117.300262>
- van der Vlist, M., Raouf, R., Willemen, H., Prado, J., Versteeg, S., Martin Gil, C., Vos, M., Lokhorst, R. E., Pasterkamp, R. J., Kojima, T., Karasuyama, H., Khoury-Hanold, W., Meyaard, L. & Eijkelkamp, N. (2022). Macrophages transfer mitochondria to sensory neurons to resolve inflammatory pain. *Neuron*, **110(4)**, 613–626.e9. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.11.020>
- Yin, M. & O’Neill, L. (2021). The role of the electron transport chain in immunity. *FASEB Journal*, **35(12)**, e21974. <https://doi.org/10.1096/fj.202101161R>
- Zhang, F., Zhang, L., Qi, Y. & Xu, H. (2016). Mitochondrial cAMP signaling. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **73(24)**, 4577–4590. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2282-2>
- Zhang, Y., Yu, Z., Jiang, D., Liang, X., Liao, S., Zhang, Z., Yue, W., Li, X., Chiu, S. M., Chai, Y. H., Liang, Y., Chow, Y., Han, S., Xu, A., Tse, H. F. & Lian, Q. (2016). iPSC-MSCs with high intrinsic MIRO1 and sensitivity to TNF- α yield efficacious mitochondrial transfer to rescue anthracycline-induced cardiomyopathy. *Stem Cell Reports*, **7(4)**, 749–763. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2016.08.009>
- Zhou, M., Yu, Y., Luo, Y., Luo, X., Zhang, Y., Zhou, X., Hu, Y. & Jian, W. (2022). Mitochondrial transplantation: A unique treatment strategy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, **79(6)**, 759–768. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001247>