

# MITOCONDRIA: DE LA CÉLULA A LA CLÍNICA, CASO DE LA SEPSIS

EMMANUEL SÁNCHEZ DÍAZ\*; DANIEL GALLEGO GONZÁLEZ\*\*; JUAN SEBASTIÁN MARÍN CÁRDENAS\*\*\*; CAMILO ANDRÉS AGUDELO VÉLEZ\*\*\*\*, MD. MSc.

Recibido para publicación: 26-06-2014 - Versión corregida: 26-10-2014 - Aprobado para publicación: 04-11-2014

## Resumen

*La mitocondria ha sido identificada como una organela clave en el proceso fisiopatológico de muchos trastornos clínicos, especialmente aquellos que involucran procesos metabólicos. Se han descrito múltiples mecanismos, tales como vías metabólicas de interacción biológica en los trastornos inflamatorios sistémicos severos como es el caso de la sepsis. Particularmente, el papel protagónico del estrés oxidativo como marcador de disfunción mitocondrial ha dilucidado blancos moleculares de interés clínico. A partir de estas consideraciones ha sido posible sintetizar moléculas con actividad terapéutica selectiva para contrarrestar el compromiso mitocondrial y mejorar con ello el pronóstico y la sobrevida de cuadros de alta morbilidad, constituyendo un escenario modelo de la evolución del conocimiento de la célula a la clínica en el paciente séptico.*

**Palabras clave:** Mitocondria; enfermedades mitocondriales; especies reactivas del oxígeno; apoptosis.

Sánchez-Díaz E, Gallego-González D; Marín-Cárdenas JS, Camilo Andrés Agudelo Vélez CA. Mitocondria: de la célula a la clínica, caso de la sepsis. Arch Med (Manizales) 2014; 14(2):285-96.

## Mitochondria: from the cell to the clinic, case of sepsis

## Summary

*Mitochondria has been identified as a key organelle in the pathophysiological process of several clinical disorders, especially those ones that involves metabolic processes.*

Archivos de Medicina (Manizales), Volumen 14 N° 2, Julio-Diciembre 2014, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874. Sánchez Díaz, E.; Gallego González, D.; Marín Cárdenas, J.S.; Agudelo Vélez, C.A.

\* Estudiante de medicina. Grupo de Investigación Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Correo electrónico: emmanuel.sanchez@alfa.upb.edu.co.

\*\* Estudiante de medicina. Grupo de Investigación Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Correo electrónico: daniel.gallego@alfa.upb.edu.co.

\*\*\* Estudiante de medicina. Grupo de Investigación Biología de Sistemas, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia. Correo electrónico: juan.marinca@alfa.upb.edu.co.

\*\*\*\* Magíster en Administración en Salud. Coordinador de Gestión Clínica. Clínica Universitaria Bolivariana. Correo electrónico: camilo.agudelo@upb.edu.co.

*Multiple mechanisms, such as metabolic pathways of biological interactions, have been described in severe systemic inflammatory disorders such as sepsis. Particularly, the mean role of the oxidative stress as a marker of mitochondrial dysfunction has elucidated molecular target of clinical interest. From these considerations, it has been possible to synthesize molecules with selective therapeutic activity to counteract the mitochondrial alterations and thereby improve the prognosis and survival of patients suffering from high morbidity and mortality diseases, providing a sample scenario of the knowledge evolution from the cell to the clinical situation in a septic patient.*

**Keywords:** Mitochondria; mitochondrial diseases, Reactive Oxygen Species; apoptosis.

## Introducción

La mitocondria es una organela esencial para todas las células eucariotas cuya función principal es la generación de energía<sup>1-3</sup>. Su estructura y función están íntimamente relacionadas. Posee dos membranas lipídicas y una pequeña porción de ácido desoxirribonucleico (ADN) que codifica para 13 polipéptidos<sup>1</sup>, 22 ácidos ribonucleicos de transferencia (ARNt) y 2 ribosomales (ARNr). Gran parte de las proteínas mitocondriales son codificadas por el genoma nuclear y sintetizadas en el citoplasma, las cuales son importadas después al interior de la organela por medio de un complejo mecanismo molecular.

Se cree que las mitocondrias han surgido a partir de la incorporación de organismos unicelulares dentro de otros organismos del mismo tipo hace millones de años, generando una relación de endosimbiosis que a través del proceso evolutivo se ha constituido indispensable para la supervivencia de ambos microorganismos, especialmente en el metabolismo energético, que hoy se evidencia en las células eucariotas<sup>2,4-6</sup>.

Es en la mitocondria donde se lleva a cabo, principalmente, la producción de adenosín trifosfato (ATP) a partir de la vía de la fosforilación oxidativa, la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos y el metabolismo de aminoácidos y carbohidratos<sup>7-9</sup>. Adicionalmente, participa de forma activa en diversos procesos biológicos, actuando como iniciadoras o transductoras de señales celulares, reguladoras de la muerte

celular programada, sensores de oxígeno y moderadoras de la homeostasis de iones y oxido-reducción celular<sup>7,8,10</sup>.

La aparición de la proteómica permitió investigar las proteínas mitocondriales de una manera más amplia y eficaz. Los resultados de estos estudios proporcionaron una mejor comprensión de la patogénesis y brindaron la posibilidad de determinar más fácilmente los objetivos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades mitocondriales<sup>7</sup>. Además, la utilización de biomarcadores proteómicos fue útil para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de enfermedades donde las mitocondrias están implicadas<sup>5</sup>.

En los últimos años, se ha estudiado cómo la mitocondria siendo una organela que puede variar de tamaño y número de célula a célula, está involucrada en gran número de vías metabólicas donde regula la dinámica de la señalización de calcio<sup>11</sup>, el estrés oxidativo, la supervivencia celular y las vías de muerte celular o apoptosis, que juegan un papel trascendental en la homeostasis de la célula y pueden desencadenar la muerte celular o la supervivencia de la misma, como respuesta a un estímulo propio o exógeno<sup>1,2</sup>.

El proceso de fisión/fusión que caracteriza a esta organela, así como el posicionamiento y desplazamiento de la misma, mediado por diversas proteínas y asociado al citoesqueleto, ha sido motivo de investigación en la última década. Las alteraciones en este proceso están implicadas en la apoptosis, ya que trae

como consecuencia diversas modificaciones perjudiciales para la morfología mitocondrial<sup>4,12</sup>, que terminan causando disfunción o muerte celular y pueden manifestarse clínicamente con patologías como la falla cardíaca<sup>2,13</sup>. Los procesos apoptóticos que ocurren en la célula, son desencadenados por diferentes mecanismos de señalización molecular en los que la interacción entre proteínas, principalmente las denominadas caspasas<sup>14</sup>, juegan un papel crucial al involucrar un conjunto de reacciones específicas que terminan en la muerte celular.

La sepsis está relacionada con estos procesos apoptóticos, en donde las caspasas (3, 8 y 9) que se expresan en la membrana mitocondrial desempeñan una función muy importante, pues son las responsables de la muerte de linfocitos y células dendríticas que en parte pueden determinar el evento séptico<sup>15</sup>.

Las alteraciones en el ADN mitocondrial (ADNmt), el cual representa cerca del 1% del genoma celular y es de herencia materna, producen disfunción mitocondrial y resultan en envejecimiento prematuro, cáncer y otras patologías funcionales y orgánicas<sup>16</sup>. Desafortunadamente, el número limitado de centros médicos alrededor del mundo que cuentan con laboratorios y experiencia clínica en medicina mitocondrial, además de la falta de conocimiento acerca de las enfermedades que son producidas por alteraciones en las mitocondrias, conlleva a que muchos pacientes permanezcan sin diagnóstico<sup>9,16</sup>.

Sin embargo, desde principios de 1990, la secuenciación completa del ADNmt, seguida de la identificación de las mutaciones patogénicas de éste, produjeron un mayor interés en las enfermedades mitocondriales, lo que facilitó el desarrollo de estudios de epidemiología molecular que han demostrado que los trastornos en estas organelas están presentes entre las enfermedades hereditarias más comunes.<sup>17</sup> Dichas patologías abarcan un gran número de problemas clínicos, que involucran comúnmen-

te tejidos con altos requerimientos energéticos, tales como el cerebro, la retina, el corazón, músculo, hígado y el sistema inmune<sup>1</sup>.

## Epidemiología

Inicialmente se pensaba que los trastornos mitocondriales eran muy escasos. Sin embargo, hoy se sabe que son relativamente comunes a pesar de no ser fácil su diagnóstico debido a la variabilidad de síntomas y diversas presentaciones clínicas. La incidencia de las enfermedades causadas por mutaciones en el ADNmt no es muy bien conocida, sin embargo, diversos estudios alrededor del mundo han publicado algunos datos epidemiológicos relevantes<sup>1</sup>.

En el noreste de Inglaterra, 1 de cada 10.000 adultos es afectado clínicamente y 1 de cada 6.000 familiares de primer grado de consanguinidad de pacientes con mutaciones puntuales en el ADNmt tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades mitocondriales. Por otra parte, del 15 al 20% de los pacientes que sufren de enfermedades mitocondriales presentan mutaciones en el ADNmt; el resto son causados por defectos en genes nucleares<sup>1</sup>.

Para el año 2004 se estimaba que la prevalencia de enfermedades mitocondriales en niños y en adultos era de 1 en 5.000 aproximadamente<sup>17</sup>, mientras que en el año 2010 se publicaron datos que estimaron que 1 de cada 8.000 personas menores de 65 años tiene o está en riesgo de desarrollar algún trastorno mitocondrial<sup>9</sup>.

Por otra parte, estudios como el realizado en México y publicado en el año 2005 por González-Olhovich, et al., arrojan ciertos resultados interesantes sobre la prevalencia de alteraciones neurooftalmológicas en 23 pacientes con diagnóstico de citopatía mitocondrial. La oftalmoplejía externa progresiva (OPE) se presentó en el 26,1% de los pacientes involucrados en el estudio, 17,4% del total padecía síndrome de Kearns-Sayre (KSS), un 13% neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHNO) y finalmente 4,3%

de los pacientes presentaba encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios stroke-like (MELAS), síndrome de encefalomiopatía mitocondrial neurogastrointestinal (MMGIE) o enfermedad de Leigh. El otro 30,4% de los participantes no fueron diagnosticados con una enfermedad mitocondrial específica, debido a la complejidad de la identificación de esta clase de patologías. Así mismo, solo el 47,8% de los pacientes refirió presentar familiares con la misma alteración<sup>18</sup>.

Ahora bien, no se conocen datos epidemiológicos que asocien los cuadros sépticos a la disfunción mitocondrial. Sin embargo, una vez dilucidados los mecanismos intracelulares a partir del desequilibrio oxidativo de origen mitocondrial en los pacientes con sepsis severa, es posible inferir que su incidencia es muy elevada, 300 casos por cada 100.000 habitantes<sup>19</sup>, que constituyen la primera causa de mortalidad de Unidades de Terapia Intensiva en países desarrollados. Así pues, las alteraciones mitocondriales se han clasificado como uno de los trastornos metabólicos con mayor morbilidad y mortalidad a temprana edad, lo que implica la importancia del desarrollo de nuevos procesos investigativos en el área clínica que den cuenta de la prevalencia de estas alteraciones en distintas poblaciones<sup>20</sup>.

## Enfermedades relacionadas con las alteraciones mitocondriales

Si bien el rol de la disfunción mitocondrial hace parte de la patogénesis de la sepsis, las complejas interacciones biológicas que se suscitan<sup>4,5</sup> a partir de la actividad intracelular mitocondrial son corresponsables de mecanismos fisiopatológicos de múltiples enfermedades.

La teoría del envejecimiento a partir de los radicales libres, propuesta en 1956, postula que la producción intracelular de especies

reactivas de oxígeno (ROS) es el principal determinante de la duración de la vida<sup>8</sup>. Dichos radicales libres (ROS) son especies químicas con electrones desapareados que son producidos principalmente por las mitocondrias en el proceso que involucra la cadena de transporte de electrones, durante la fosforilación oxidativa y generación de ATP, por medio de la reducción del O<sub>2</sub> hasta la molécula de H<sub>2</sub>O<sup>21-23</sup>.

Estas especies interactúan con varios componentes mitocondriales, causando mutaciones en el ADNmt, daño en las enzimas de la respiración oxidativa y en la membrana de la mitocondria<sup>24</sup>. Lo anterior conduce a su vez a un aumento en la producción de ROS y conlleva a un daño y disfunción mitocondrial, lo que produce una mayor disminución de la función de las células implicadas y desencadena finalmente los procesos de enfermedad, envejecimiento y muerte<sup>8</sup>.

Diversos estudios han demostrado que los ROS mitocondriales están implicados en el envejecimiento cardiovascular, debido principalmente a una disminución de la función de los complejos mitocondriales I y IV, que aumenta la producción de radicales libres y afecta especialmente al corazón<sup>8</sup>, el cual es un órgano dinámico que necesita de un constante suministro energético. En la hipertrofia miocárdica, como respuesta a la sobrecarga de trabajo, se aumenta la tasa de hidrólisis de ATP, las concentraciones de algunos componentes mitocondriales como la proteína citocromo c oxidasa y varios constituyentes de la membrana mitocondrial interna fluctúan en el corazón, aumentando después de 24 horas y disminuyendo luego de tres días de sobrecarga miocárdica prolongada; esta alteración en la fisiología normal puede resultar en falla cardíaca<sup>25</sup>.

Por otra parte, la liberación del citocromo c es un evento clave durante la apoptosis, proceso que se ve estimulado por la reperfusión de tejidos isquémicos, lo que evidencia que la mitocondria, independiente del resto de la maquinaria celular, responde ante la terapia



de reoxigenación<sup>26-28</sup>. Este citocromo c liberado por la mitocondria está involucrado en la activación de la vía de señalización de las caspasas; lo particular de este proceso radica en que la mitocondria tiene la habilidad de liberar citocromo c sin sufrir ninguna clase de daño estructural o funcional, mecanismo que le garantiza a la célula la capacidad de recuperarse por medio de otras vías de señalización que interfieren con la vía de las caspasas<sup>26</sup>.

También se han identificado alteraciones mitocondriales de tipo estructural, presentes en diversas enfermedades hereditarias tales como la enfermedad de Wilson, la encefalomiopatía necrosante subaguda y la atrofia óptica hereditaria de Leber, las cuales preceden a las manifestaciones clínicas de esta condición. El daño oxidativo en la mitocondria tiene lugar en una etapa tardía y las alteraciones más comunes son la ampliación de los espacios intermembranales y la condensaciones entre las organelas<sup>29</sup>.

En cuanto a los trastornos neurológicos, se parte de que las neuronas se caracterizan por una alta demanda energética. El hecho de que estas células se basen principalmente en las mitocondrias como fuente de energía, a partir de la producción de ATP, y que no puedan depender totalmente de la glucólisis cuando la fosforilación oxidativa se deteriora, explica el predominio del cuadro neurológico de los pacientes con enfermedades asociadas a la disfunción mitocondrial<sup>30</sup>.

Tanto los cambios en la fusión y fisión mitocondrial, como las alteraciones en el transporte de esta organela a través de los axones<sup>30</sup>, han sido identificados como causas relacionadas con la disfunción neuronal y el aumento de la susceptibilidad a la muerte de neuronas en pacientes con enfermedad de Huntington, en quienes se ha reportado una disfunción mitocondrial en los complejos de la cadena respiratoria y en las enzimas del ciclo del ácido tricarboxílico del cerebro<sup>30</sup>.

A su vez, se ha documentado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer, presentan

una alteración en la morfología y funcionamiento de sus mitocondrias, las cuales difieren de la población general<sup>32,33</sup>. Estas alteraciones incluyen al menos el compromiso funcional y estructural de dihidroorotato-CoQ oxidoreductasa, enzima fundamental en la cadena respiratoria mitocondrial. De igual forma, la flavoproteína transportadora de electrones, sufre una disfunción acumulativa durante la historia natural del Alzheimer, generando alteraciones dinámicas en los procesos metabólicos mitocondriales que aumentan el estrés oxidativo. Otras enfermedades neurodegenerativas que se han investigado por cursar con alteraciones mitocondriales son la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica<sup>34,35</sup>. En el caso de la primera, la proteína PINK1 (siglas de su nombre inglés *PTEN-INDuced Kinase 1*) cursa con mutaciones responsables de algunas manifestaciones clínicas. Esta enzima, localizada en la membrana externa de la mitocondria tiene un papel determinante en el complejo proceso de recambio mitocondrial, evitando la eliminación de células con mitocondrias alteradas y posibilitando las alteraciones del metabolismo energético derivado de la disfunción mitocondrial acumulada. Por su parte, las alteraciones funcionales mitocondriales en la fisiopatología de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, explican el desbalance oxidativo celular con fuente mitocondrial no sólo en el sistema nervioso, como se conocía hasta hace unos años, sino que cursa con anormalidades funcionales del metabolismo mitocondrial de tejidos periféricos como el hígado, el músculo estriado, la piel y órganos con función endocrina.

En situaciones de hiperoxia, a nivel pulmonar se producen especies reactivas de oxígeno que producen un daño en el epitelio y en el endotelio de los capilares alveolares, lo que contribuye al desarrollo de diversas patologías<sup>22,36</sup>. Las concentraciones elevadas de oxígeno inhiben la proliferación de células in vitro y el crecimiento de los pulmones por medio de un cambio en el metabolismo y respiración mitocondrial, además de causar un daño en el

ADN. La hiperoxia a su vez altera la producción de ATP al inhibir rápidamente la aconitasa, enzima que participa en el paso inicial del ciclo de ácido tricarboxílico. Cuando se presenta esta inhibición, ocurre una acumulación sistemática de citrato, un alcohol terciario de difícil oxidación y evita la conversión a isocitrato, alcohol secundario fácilmente oxidable<sup>24</sup>.

Adicionalmente, dado a que las mitocondrias se encuentran directamente relacionadas con el proceso de apoptosis, están en estrecha relación con la regulación de la proliferación celular y por lo tanto, con el proceso de carcinogénesis<sup>37</sup>. Incluso se ha demostrado que diversos promotores tumorales alteran la función mitocondrial, aumentando la producción de ROS, disminuyendo la fosforilación oxidativa y aumentando la glucólisis<sup>38</sup>. En los años 20, se demostró que los tumores con diferenciación maligna, cursaban con un significativo consumo de glucosa en presencia de oxígeno identificando entonces el efecto Warburg. Es así como se identificaron oncogenes como el *Myc*, la inactivación de genes supresores de tumores como el p53 y la proteína IFI, el promotor tumoral mitocondrial, presente en carcinoma mamario, colónico y pulmonar.<sup>38</sup>

## Mitocondrias, apoptosis y sepsis

La disfunción mitocondrial, especialmente la inducción de la permeabilidad de la membrana de esta organela, ha sido implicada en una cascada de eventos que inducen a la apoptosis, la cual está regulada en gran parte por la mitocondria y más específicamente por las caspasas<sup>14</sup>. En este complejo proceso celular se activan enzimas endógenas que degradan los componentes citosólicos con el fin de perder la integridad de la membrana plasmática y producir una serie de eventos característicos tales como: reducción del tamaño de la célula, colapso del núcleo por condensación de la cromatina y fragmentación nuclear, redistribución

aleatoria de las organelas en el citoplasma y finalmente, pérdida de la membrana celular y formación de vesículas; resultando finalmente en la destrucción irreversible de la célula<sup>8, 38</sup>.

A pesar de que la mitocondria juega un papel tan importante como inductora y reguladora del proceso de apoptosis, se ha evidenciado que la morfología y función mitocondrial no sufren modificación alguna en las etapas iniciales del proceso apoptótico, sin embargo, en las etapas más avanzadas de la muerte celular programada las células cursan con un desacoplamiento de la cadena transportadora de electrones, generando alteraciones en la producción de citocromo c y la subsecuente afectación de la vía de las caspasas<sup>39</sup>.

La afectación de las vías apoptóticas puede reflejarse clínicamente en procesos complejos sistémicos como la sepsis. Definimos sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en presencia de infección confirmada o sospechada, en el que está implicada tanto una fase pro inflamatoria que tiene como objetivo eliminar los patógenos, como una fase antiinflamatoria que busca controlar y atenuar el daño tisular que se puede generar por el proceso inflamatorio<sup>40</sup>. Esta respuesta inmunológica se encuentra relacionada con los procesos apoptóticos en donde las caspasas 3, 8 y 9 que se expresan en la membrana mitocondrial juegan un papel muy importante, pues son las responsables de la muerte de linfocitos y células dendríticas que terminan en el evento séptico<sup>15</sup>.

Múltiples procesos celulares durante la sepsis pueden inducir la apoptosis celular, tal como lo es la interacción ligando-receptor. Se ha demostrado tras procesos experimentales que la interacción del receptor de membrana CD95 perteneciente a la superfamilia del factor de necrosis tumoral (FNT) con su ligando, induce la activación de una cascada molecular intracelular que activa las caspasas 8, 9 y 10, que conducen finalmente a la muerte de la célula<sup>41</sup>. Otro importante protagonista durante

el proceso apoptótico es la proteína citocromo c oxidasa, que juega un papel crucial durante la fosforilación oxidativa y la muerte celular dado que es necesario en la transferencia de electrones entre el complejo 3 y 4 de la cadena respiratoria<sup>26, 27</sup>.

Adicionalmente, se ha evidenciado la importancia de la cardiolipina, un fosfolípido que se encuentra en la membrana mitocondrial interna, pues su oxidación y baja concentración en ésta, conduce al desprendimiento del citocromo c oxidasa que como se mencionó anteriormente es muy importante en la cascada de señalización molecular que termina en la apoptosis. Otra proteína citosólica implicada en este proceso de desprendimiento del citocromo c oxidasa es la proteína Bid<sup>7</sup>, que junto con la cardiolipina también se ve involucrada en alteraciones de la fosforilación oxidativa y vías mitocondriales relacionadas con la apoptosis<sup>38,42</sup>. Estas vías a su vez, afectan la bio dinámica de la protón ATP sintasa, enzima reguladora del programa de muerte celular inducida por la mitocondria. Al inactivarse la enzima protón ATP sintasa se genera gran cantidad de ROS que desencadena muerte celular<sup>42</sup>.

Otros mecanismos biológicos de origen mitocondrial se relacionan con la potenciación de micromabientes que favorecen o limitan la actividad apoptótica celular. Adicional a la actividad de las caspasas, el papel de citocromo c y la protón ATP sintasa, la disminución del potencial de membrana de las mitocondrias y la sobreproducción del ión superóxido, establecen dianas en las vías metabólicas mitocondriales relacionadas con muerte celular, conllevan al daño del material genético y también pueden inducir la apoptosis<sup>43</sup>. La proteína p53 también está involucrada en este proceso celular, puesto que se asocia al daño del material genético. Su vía de activación en el proceso apoptótico involucra al citocromo c oxidasa y a las caspasas 2 y 9, formando un complejo molecular denominado Proteína inducida por p53 con dominio de muerte (PIDD,

en sus siglas en inglés), que efectúa una serie de reacciones proteolíticas y lipolíticas que acaban en la muerte celular<sup>43</sup>. Estas reacciones incluyen, pérdida de integridad de la membrana celular, expresión de marcadores de complejo de ataque a membrana, expresión de porinas activas sin regulación química o eléctrica con el subsecuente efecto de desregulación hídrica celular.

Ahora bien, la articulación entre sepsis y apoptosis se efectúa en razón de la interacción biológica de células con actividad inmunológica. Se han identificado a los linfocitos T activados como los mayores responsables de esta mediación oxidativa, apoptótica e inflamatoria. Los linfocitos T son muy susceptibles a los estímulos que inician las vías de señalización celular anteriormente mencionadas. A partir de procesos experimentales se ha determinado que las moléculas que participan en el proceso infeccioso, tales como la interleucina 2 (IL-2), inducen en las células una mayor susceptibilidad a la respuesta de muerte celular<sup>44</sup>. Este efecto es producto de la activación de linfocitos T que pasan por tres fases. La primera de ellas es la expansión clonal que es dependiente de IL-2, fase de descenso y fase de memoria. Aunque en la primera fase las células son resistentes a la apoptosis, en la fase de descenso, las células se hacen susceptibles a la apoptosis en presencia de IL-2. Por tanto, la IL-2 tiene un papel dual: se requiere para la expansión clonal y posteriormente, para la sensibilización celular para la apoptosis<sup>44</sup>.

Aunque se conocen ampliamente las vías celulares para la apoptosis como la activación celular, expresión clonal, marcación de membrana, producción de segundos mensajeros, producción de ROS, entre otros; aún se evidencian brechas relacionadas con la interacción iónica en esta dinámica biológica. Diversas investigaciones han demostrado la gran importancia que tiene la concentración de magnesio en el interior de las células y mitocondrias, por su relación con la activación

de las caspasas 3 y 8, las cuales conducen a la muerte de linfocitos B principalmente, lo que se asocia estrechamente con el proceso de sepsis<sup>45</sup>. Otros estudios recientes han expuesto la relación que existe entre la alteración del potencial de membrana mitocondrial y la apoptosis celular<sup>43,45</sup>, así como la implicación que tiene este proceso en la muerte de los linfocitos T durante la sepsis<sup>44</sup>. Producto de dichos estudios se concluyó que la permeabilidad de la membrana mitocondrial está controlada por un poro complejo, denominado el megacanal mitocondrial que se afecta cuando se altera el potencial de membrana. Este poro es responsable de mantener la integridad de la matriz mitocondrial y aunque es altamente controlado, cuando segundos mensajeros aumentan la permeabilidad iónica a calcio y magnesio, aumentan la actividad de proteínas como ANT (Adenine Nucleotide Translocator por sus siglas en inglés), VDAC (Voltage-Dependent Anion Channel por sus siglas en inglés), ambas ubicadas en la membrana y la de la ciclofilina D que se encuentra en la matriz mitocondrial. De acuerdo con otras investigaciones, es preciso resaltar el importante papel que juega la expresión del pro oncogén Bcl-2 (el cual está localizado en la membrana mitocondrial interna) en la supresión de la vía apoptótica, evitando la muerte celular inducida desde la mitocondria<sup>7,39</sup>. Una de las implicaciones de Bcl-2 en la apoptosis es la regulación de la expresión de la ANT y la VDAC. A pesar de que la Bcl-2 es anti-apoptótica y responsable de la integridad de la mitocondria, en los procesos de sepsis genera una disfunción en su interacción con los integrantes de la superfamilia Bcl, de los cuales el Bax es el más representativo; lo que promueve el proceso de muerte celular<sup>39</sup>.

Los daños mitocondriales y la liberación de proteínas mitocondriales amplifican las señales apoptóticas y con ello hay expresión de alrededor de 40 moléculas dentro del citoplasma, entre ellas el citocromo c, factor inductor de apoptosis, endonucleasa G, flujo de calcio y un significativo volumen de ROS<sup>7</sup>. Este perfil

denota la aparición del apoptosoma, complejo encargado de ejecutar la apoptosis. Este genera un cambio conformacional y activación de la vía de las caspasas. Este proceso tiene un alto costo energético y si la mitocondria tiene comprometida su integridad, la célula que ha iniciado apoptosis termina su proceso vía necrosis. Este cambio en la dinámica biológica es la responsable de la manifestación clínica multisistémica característica de la disfunción mitocondrial, tal como ocurre en el caso de la sepsis.

Finalmente, la evidente relación que existe entre las vías mitocondriales de apoptosis y la sepsis, sumado a la gran mortalidad que se presenta en los centros hospitalarios a causa de esta alteración inmunológica, sugiere que se lleven a cabo mayores esfuerzos en el diagnóstico oportuno de estas alteraciones que suelen pasar desapercibidas por el personal médico.

## Medidas terapéuticas

En el caso de la sepsis, las nuevas opciones terapéuticas se basan en los mecanismos anti-apoptóticos que regulan los linfocitos T y B, tanto en enfermedades linfoproliferativas como en la inflamación aguda. Algunos de los objetivos terapéuticos críticos para evitar la inducción de la muerte de linfocitos incluyen la inhibición de la expresión de proteínas pro-apoptóticas tales como las caspasas 8 y 3, Bid, Bax, entre otras; o la estimulación de la expresión de proteínas anti-apoptóticas tales como la Bcl-2, Bcl-x<sub>L</sub>, o IAP<sup>7</sup>.

Las enfermedades mitocondriales están catalogadas como las alteraciones metabólicas más comunes, si se abarcan todas las patologías que involucran a esta organela, consideradas como patologías que causan gran morbilidad y mortalidad prematura<sup>21</sup>, tanto por la patogenia de la enfermedad, como por el difícil diagnóstico y poca efectividad de los tratamientos<sup>1</sup>.



La implementación de la terapia óptima para cada paciente es un proceso muy complejo, debido a la difícil caracterización de estas patologías, ya que la presentación clínica puede resultar similar en diferentes mutaciones genéticas, la mutación en un gen puede tener diferentes manifestaciones clínicas y las alteraciones en los complejos mitocondriales pueden desencadenar diferentes enfermedades tales como el cáncer<sup>46</sup> y trastornos neurodegenerativos que dificultan aún más el diagnóstico temprano<sup>1</sup>, por lo que se opta por hacer un manejo paliativo para abolir la sintomatología<sup>1,21</sup> y eliminar los metabolitos tóxicos causantes del daño celular<sup>47,48</sup>.

La opción terapéutica para algunas condiciones cardíacas es la re-oxigenación del tejido hipóxico, sin embargo, ésta aumenta el nivel de ROS y atenúa las especies que protegen a los miocitos del daño producido por la hiperoxia. La mitocondria, al ser uno de los principales proveedores de ROS, juega un papel muy importante en el daño inducido por la re-oxigenación<sup>27</sup>.

Por su parte, el tratamiento farmacológico busca disminuir y remover los desechos tóxicos, además de combatir la acidosis láctica y disminuir las ROS a nivel intracelular, ya que son causantes de daño tisular. La acidosis láctica es secundaria al hiper consumo de glucosa durante la sepsis, esta alteración metabólica aumenta a su vez la producción de lactato. Asimismo, la sepsis facilita la conversión de piruvato deshidrogenasa a la forma inactiva, generando una inmediata acumulación de piruvato y la formación de lactato secundario a un fenómeno de acción de masa. Con el fin de disminuir estos niveles de ROS, se suministran sustancias antioxidantes como vitamina E y ácido alfa lipoico. En los últimos años se han desarrollado antioxidantes más eficaces que los convencionales, los cuales evitan en mayor proporción la presentación de cardiopatías como manifestación de las alteraciones mitocondriales<sup>8</sup>.

Además, se ha implementado el suministro de donadores de electrones como la coenzima Q<sub>10</sub> y la riboflavina para disminuir el desbalance oxidativo y estabilizar la dinámica metabólica producto del estrés energético característico de la sepsis. Otra estrategia es la administración de fuentes alternativas de energía como el monohidrato de creatina y estrategias para la disminución del lactato con la administración de dicloroacetato. Este último actúa como un estimulador de la enzima piruvato deshidrogenasa, la cual aumenta el metabolismo del piruvato y la oxidación del lactato, disminuyendo los niveles celulares y sanguíneos de éste. El incremento del lactato en la sangre de los pacientes con sepsis guarda relación con el grado de severidad de la enfermedad y es un importante indicador de disfunción celular en tejidos específicos secundario a hipoxemia.

Durante la hipoxemia se observa hiperlactacidemia no vinculada con defectos enzimáticos. En este caso la concentración de ácido pirúvico puede permanecer normal (menos de un 1 mg/dL), por tanto es útil medir los ácidos lácticos y pirúvicos en la misma muestra de sangre y en varias muestras extraídas cuando el paciente presenta síntomas, pues una hiperlactacidemia marcada y finalmente letal puede tener presentaciones intermitentes<sup>21</sup>.

Anteriormente, se utilizó bicarbonato intravenoso, pero se demostró que empeora la disfunción neuronal<sup>1,47</sup>, secundario a la alteración de la permeabilidad de membrana, facilitando el edema cerebral y afectando los procesos metabólicos neuronales. Por otro lado, las alteraciones mitocondriales se han podido mejorar gracias al consumo de nutracéuticos y ejercicio físico muy moderado y controlado<sup>21</sup>. Este efecto se explica por la dinámica respiratoria tisular que se alcanza cuando se realiza actividad física coordinada. Los tejidos sometidos a un estrés controlado secundario a ejercicio, disponen de reservar biológicas capaces de contrarrestar la sobreproducción de ROS cuando existe acumulación de lactato<sup>47</sup>.

En el caso específico de blancos moleculares mitocondriales como opciones terapéuticas en el tratamiento de pacientes con sepsis, ya se dispone de alternativas que biodisponen selectivamente agentes antioxidantes para las vías metabólicas mitocondriales<sup>49,50</sup>. Sin embargo, aún están en proceso las validaciones clínicas de estos compuestos, mostrando resultados promisorios para la disminución del compromiso pulmonar, hepático y cardíaco característico en los cuadros de sepsis severa<sup>51</sup>.

Además de los tratamientos mencionados anteriormente, gracias al avance de la proteómica y la genómica mitocondrial, se está guiando el manejo de las enfermedades mitocondriales hacia la terapia génica, la cual traería consigo una marcada mejoría en los pacientes que padecen estas patologías<sup>1, 21</sup>. Por ahora se alberga la esperanza para ellos y sus familias, gracias a la constante investigación y al conocimiento que se ha adquirido en los últimos 20 años.

## Conclusión

Las alteraciones mitocondriales han sido estudiadas desde hace unas décadas hasta la actualidad, en donde la genómica ha tomado un gran protagonismo, ayudando a la comprensión de todas aquellas patologías asociadas a la disfunción mitocondrial y brindando la

posibilidad de desarrollar nuevos tratamientos dirigidos hacia blancos genéticos y moleculares específicos, lo que constituye un gran aporte para los familiares y pacientes que padecen este tipo de alteraciones, los cuales podrán obtener una mejor calidad de vida.

Por otro lado, el papel crucial de la mitocondria durante la muerte celular hace que sea foco central de numerosas investigaciones donde se estudia su comportamiento como organela fundamental en el proceso de apoptosis, en el cual resultan involucradas un gran número de alteraciones, como en el caso de la sepsis, que se encuentra asociada con la muerte de leucocitos desencadenada desde la misma mitocondria.

A partir del postulado de la mitocondria como origen de diversas enfermedades y específicamente como parte destacada de la cascada fisiopatológica de la sepsis, emerge la nueva tendencia del vuelco a las ciencias básicas para apoyar el diagnóstico y el tratamiento de problemas de alta significancia clínica. Un ejemplo de ello es la evolución del conocimiento de la célula a la clínica en el caso de pacientes con sepsis severa.

**Conflictos de interés:** Ninguno de los autores declara tener algún conflicto de interés.

**Fuentes de financiación:** Para la realización de esta revisión no se contó con financiación alguna.

## Literatura citada

1. Cwerman-Thibault H, Sahel J. **Mitochondrial medicine: to a new era of gene therapy for mitochondrial DNA mutations.** *J Inherit Metab Dis* 2011; 34:327-44.
2. Chen L, Knowlton A. **Mitochondrial Dynamics in Heart Failure.** *Congest Heart Fail* 2011; 17(6):257-61.
3. Desler C, Rasmussen L. **Mitochondria in Biology and Medicine - 2012.** *Mitochondrion* 2013; 16:2-6.
4. Rugarli E, Langer T. **Mitochondrial quality control: a matter of life and death for neurons.** *EMBO J* 2012; 31:1336-49.
5. Jiang Y, Wang X. **Comparative mitochondrial proteomics: perspective in human diseases.** *J Hematol Oncol* 2012; 5:11.
6. Mannella C, Lederer W, Saleet M. **The connection between inner membrane topology and mitochondrial function.** *J Mol Cell Cardiol* 2013; 62:51-57.
7. Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzler M, Moldawer L. **Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration.** *FASEB J* 2001; 15:879-92.
8. Dai D, Rabinovitch P, Ungvari Z. **Mitochondria and Cardiovascular Aging.** *J Am Heart Assoc* 2012; 110:1097-108.
9. Jameson E, Morris A. **Mitochondrial disease - a review.** *Paediatr Child Health* 2011; 21:80-83.
10. Tait S, Green D. **Mitochondria and cell signalling.** *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 4):807-15.
11. Takeyama N, Matsuo N, Tanaka T. **Oxidative damage to mitochondria is mediated by the Ca<sup>2+</sup>-dependent innermembrane permeability transition.** *Biochem J* 1993; 294(Pt 3):719-25.
12. Marín J, Akhmedov A, Moe G. **Mitochondria in heart failure: the emerging role of mitochondrial dynamics.** *Heart Fail Rev* 2013; 18(4):439-56.
13. Côté H, Day A, Heyland, D. **Longitudinal increases in mitochondrial DNA levels in blood cells are associated with survival in critically ill patients.** *Critical Care* 2007; 11(4):R88.
14. Malet G, Martín A, Orzáez M, Vicent M, Masip I, Sanclimens G, et al. **Small molecule inhibitors of Apaf-1-related caspase- 3/-9 activation that control mitochondrial-dependent apoptosis.** *Cell Death Differ* 2006; 13(9):1523-33.
15. Hotchkiss R, Osmon S, Chang K, Wagner T, Coopersmith C, Karl I. **Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways.** *J Immunol* 2005; 174(8):5110-8.
16. Minocherhomji S, Tollefsbol T, Singh K. **Mitochondrial regulation of epigenetics and its role in human diseases.** *Epigenetics* 2012; 7(4):326-34.
17. Schaefer A, Taylor R, Turnbull D, Chinnery P. **The epidemiology of mitochondrial disorders - past, present and future.** *Biochim Biophys Acta* 2004; 1659(2-3):115-20.
18. González-Olhovich I, Lozano D. **Alteraciones neurooftalmológicas en pacientes que presentan enfermedades mitocondriales.** *Arch Neurociencia* 2005; 10:74-82.
19. Mayr F, Yende S, Angus D. **Epidemiology of severe sepsis.** *Virulence* 2014; 5(1):4-11.
20. Angus DC, Pereira CA, Silva E. **Epidemiology of severe sepsis around the world.** *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; 6(2):207-212.
21. Chinnery P. **New approaches to the treatment of mitochondrial disorders.** *Reprod Biomed Online* 2003; 8(1):16-23.
22. Mach W, Thimmesch A, Pierce J, Pierce J. **Consequences of hyperoxia and the toxicity of oxygen in the lung.** *Nurs Res Pract* 2011; 2011.
23. Murphy M. **How mitochondria produce reactive oxygen species.** *Biochem J* 2009; 417(Pt 1):1-13.
24. Ahmad S, White C, Chang L, Schneider B, Allen C. **Glutamine protects mitochondrial structure and function in oxygen toxicity.** *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280(4):779-91.
25. Zhou L, Liu J, Wang K, Gao J, Ding S, Jiao J. **Mitochondrial function in cardiac hypertrophy.** *Int J Cardiol* 2012; 167(4):1118-25.
26. Von Ahsen O, Waterhouse N, Kuwana T, Newmeyer D, Green D. **The 'harmless' release of cytochrome c.** *Cell Death Differ* 2000; 7(12):1192-9.
27. Woineshet J, Zenebe J, Nazarewicz R, Parihar M, Ghafourifar P. **Hypoxia/Reoxygenation of Isolated Rat Heart Mitochondria Causes Cytochrome c Release and Oxidative Stress; Evidence for Involvement of Mitochondrial Nitric Oxide Synthase.** *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43(4):411-19.
28. Thom S. **Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy.** *J Appl Physiol* 2009; 106(3):988-95.
29. Zischka H, Lichtmannegger J, Schmitt S, Jägemann N, Shulz S, Wartini D. **Liver mitochondrial membrane crosslinking and destruction in a rat model of Wilson disease.** *J Clin Invest* 2011; 121(4):1508-18.
30. Costa V, Scorrano L. **Shaping the role of mitochondria in the pathogenesis of Huntington's disease.** *EMBO J* 2012; 31(8):1853-64.
31. Saxton W, Hollenbeck P. **The axonal transport of mitochondria.** *J Cell Sci* 2005; 125:2095-104.
32. Silva D, Selfridge J, Lu J, Lezi E, Cardoso S, Swerdlow R. **Mitochondrial abnormalities in Alzheimer's disease: possible targets for therapeutic intervention.** *Adv Pharmacol* 2012; 64:83-126.
33. Selfridge J, Lezi E, Lu J, Swerdlow R. **Role of mitochondrial homeostasis and dynamics in Alzheimer's disease.** *Neurobiol Dis* 2013; 51:3-12.

34. Martin L. **Biology of Mitochondria in Neurodegenerative Diseases.** *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012; 107:355-415.
35. McInnes J. **Insights on altered mitochondrial function and dynamics in the pathogenesis of neurodegeneration.** *Transl Neurodegener* 2013; 2(1):12.
36. Grocott, H. **Oxygen Toxicity During One-Lung Ventilation: Is It Time to Re-Evaluate Our Practice.** *Anesthesiol Clin* 2008; 26:273-80.
37. Verschoor M, Ungard R, Harbottle A, Jakupciak J, Parr R, Singh G. **Mitochondria and Cancer: Past, Present, and Future.** *Biomed Res Int* 2013; 2013.
38. Choi S, Gonzalez F, Jenkins G, Slomianny C, Chretien D, Arnoult D, et al. **Cardiolipin deficiency releases cytochrome c from the inner mitochondrial membrane and accelerates stimuli-elicited apoptosis.** *Cell Death Differ* 2007; 14(3):597-606.
39. Petit P, Lecoœur H, Zorn E, Dauguet C, Mignotte B, Gougeon M. **Alterations in Mitochondrial Structure and Function Are Early Events of Dexamethasone-induced Thymocyte Apoptosis.** *J Cell Biol* 1995; 130(1):157-67.
40. Montoya C, Rugeles M, Jaimes F, Velilla P. **Variaciones alélicas en los genes de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, y su asociación con la susceptibilidad y el curso clínico de la sepsis.** *IATREIA* 2013; 26(1):67-75.
41. Chaigne-Delalande B, Mahfouf W, Daburon S, Moreau J, Legembre P. **CD95 engagement mediates actin-independent and -dependent apoptotic signals.** *Cell Death Differ* 2009; 16:1654-64.
42. Janssens S, Tinel A. **The PIDDosome, DNA-damage-induced apoptosis and beyond.** *Cell Death Differ* 2012; 19(1):13-20.
43. Macho A, Castedo M, Marchetti P, Aguilar JJ, Decaudin D, Zamzami N, et al. **Mitochondrial dysfunctions in circulating T lymphocytes from human immunodeficiency virus-1 carriers.** *Blood* 1995; 86(7):2481-7.
44. Matarrese P, Cauda R, Malorni W. **Activation-associated mitochondrial hyperpolarization hijacks T cells toward an apoptosis-sensitized phenotype.** *Cell Death Differ* 2003; 10(5):609-11.
45. Mchichi B, Hadji A, Vazquez A, Leca G. **p38 MAPK and MSK1 mediate caspase-8 activation in manganese-induced mitochondria-dependent cell death.** *Cell Death Differ* 2007; 14(10):1826-36.
46. Pokorný J, Jandová A, Nedbalová M, Jelínek F, Cifra M, Kučera O. **Mitochondrial Metabolism - Neglected Link of Cancer Transformation and Treatment.** *Prague Med Rep* 2012; 113(2):81-94.
47. Stacpoole P. **Why are there no proven therapies for genetic mitochondrial diseases?** *Mitochondrion* 2011; 11(5):679-85.
48. Kones R. **Oxygen Therapy for Acute Myocardial Infarction - Then and Now. A Century of Uncertainty.** *Am J Med* 2011; 124(11):1000-5.
49. Szeto H. **Cell-permeable, mitochondrial-targeted, peptide antioxidants.** *AAPS J* 2006; 8(2):E277-83.
50. Murphy MP, Smith RA. **Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47:629-56.
51. Gane EJ, Weilert F, Orr DW, Keogh GF, Gibson M, Lockhart MM, et al. **The mitochondria-targeted antioxidant mitoquinone decreases liver damage in a phase II study of hepatitis C patients.** *Liver Int* 2010; 30(7):1019-26.

