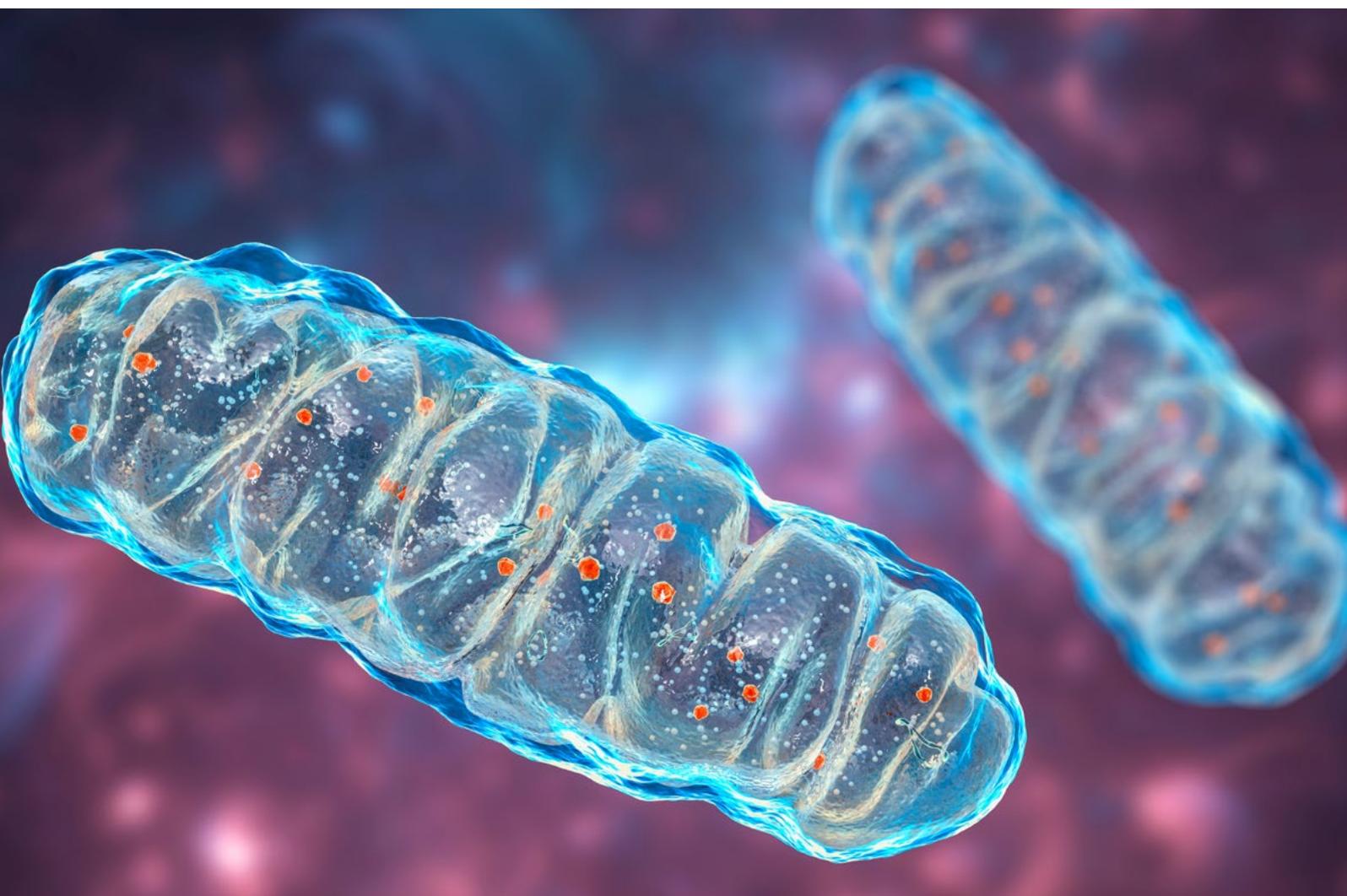


# Diagnostica mitocondriale

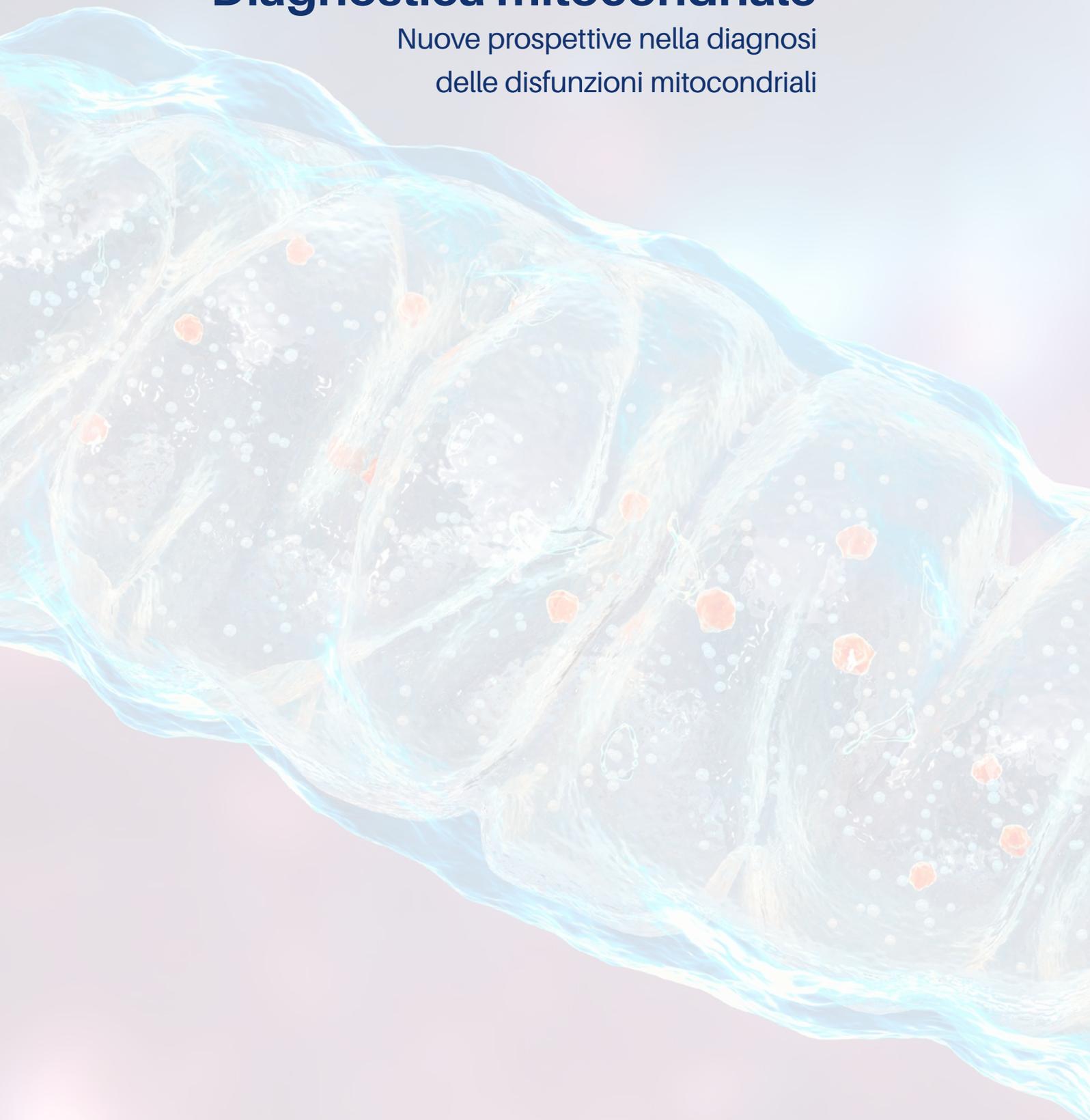


Nuove prospettive nella diagnosi  
delle disfunzioni mitocondriali

# Diagnostica mitocondriale

---

Nuove prospettive nella diagnosi  
delle disfunzioni mitocondriali



- 
- I mitocondri sono le centrali energetiche di pressoché ogni organismo vivente. Essi adempiono inoltre altre funzioni essenziali per la cellula. I compiti di questi organelli sono molteplici e altrettanto variegata è anche l'esigenza di una diagnostica specifica così come di una terapia successiva.

## Nuove prospettive nella diagnosi delle disfunzioni mitocondriali

Nella società odierna le disfunzioni mitocondriali rappresentano un problema in aumento. Malattie neurologiche, metaboliche, cardiache e oncologiche sono sempre più spesso associate a una disfunzione dei mitocondri. Tali anomalie possono essere causa di varie malattie (soprattutto di quelle croniche) o anche una conseguenza del moderno stile di vita occidentale: hanno in ogni caso un forte impatto sulla nostra vita. Poiché i mitocondri sono i principali responsabili della produzione di energia, le disfunzioni hanno un impatto particolare sulle prestazioni. In particolare, i tessuti fortemente dipendenti dall'energia, come il sistema nervoso, il cuore e i muscoli, richiedono un adeguato apporto energetico da parte dei mitocondri. Oltre alla produzione di energia, tuttavia, svolgono molti altri compiti importanti e rivestono un ruolo fondamentale in quasi tutti i processi metabolici [1, 2].

Per diagnosticare le disfunzioni mitocondriali si ricorre a un'analisi mitocondriale moderna, solida e soprattutto funzionale, orientata al continuo sviluppo della ricerca. In questo modo è possibile localizzare i disturbi e quindi andare a fondo delle cause della disfunzione mitocondriale. Inoltre, si facilita lo sviluppo di terapie mirate ed efficaci.

### MITOCONDRIOPATIA

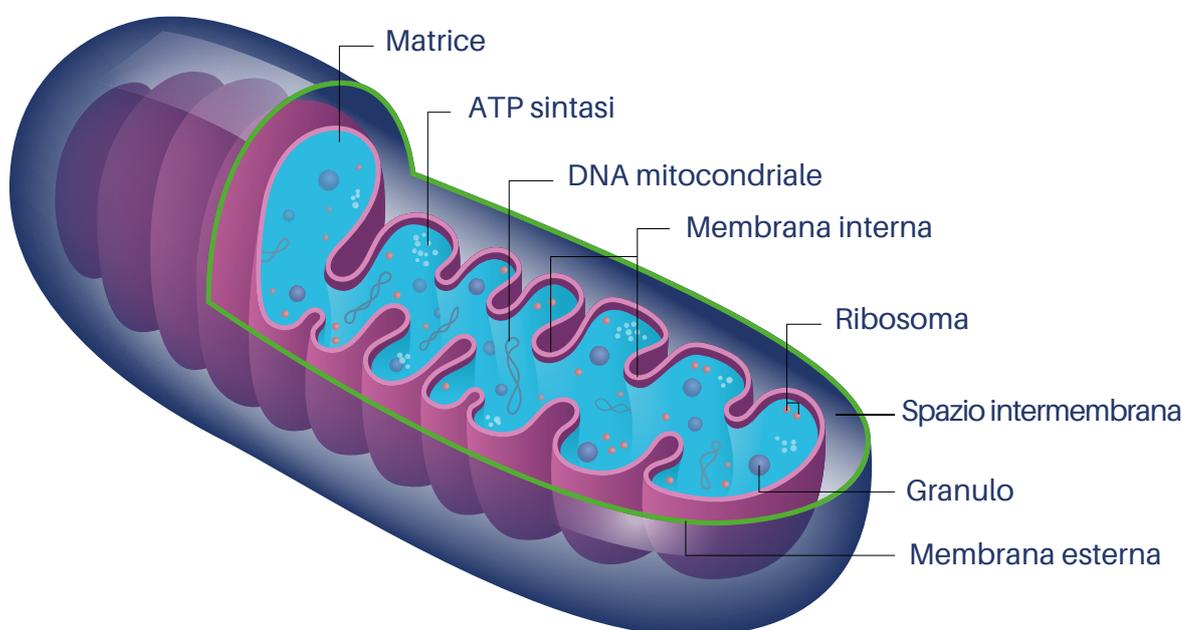
**È necessario differenziare la mitocondriopatia acquisita o disfunzione mitocondriale dalla mitocondriopatia primaria determinata geneticamente.**

La mitocondriopatia primaria è causata da un malfunzionamento dei mitocondri. È provocata da mutazioni genetiche ereditarie che colpiscono gli enzimi del metabolismo energetico. La mutazione genetica può essere presente sia nel DNA nucleare che nel DNA mitocondriale. I difetti genetici sono già presenti alla nascita. Poiché possono essere colpiti diversi enzimi, i sintomi sono molto vari e ne derivano quadri clinici diversi.

La disfunzione mitocondriale è invece una mitocondriopatia acquisita, non è quindi causata da una mutazione genetica ereditaria.

## I MITOCONDRI

I mitocondri sono le centrali energetiche di ogni essere vivente. Si tratta di organuli cellulari di circa 1-5  $\mu\text{m}$ , che si trovano in quasi tutte le cellule del corpo con densità diverse a seconda del fabbisogno energetico. Mentre le singole cellule del cuore, del fegato e del cervello possiedono ciascuna tra 2000 e 10.0000 mitocondri, gli eritrociti e i cheratinotici sono p. es. le uniche cellule che non ne dispongono.

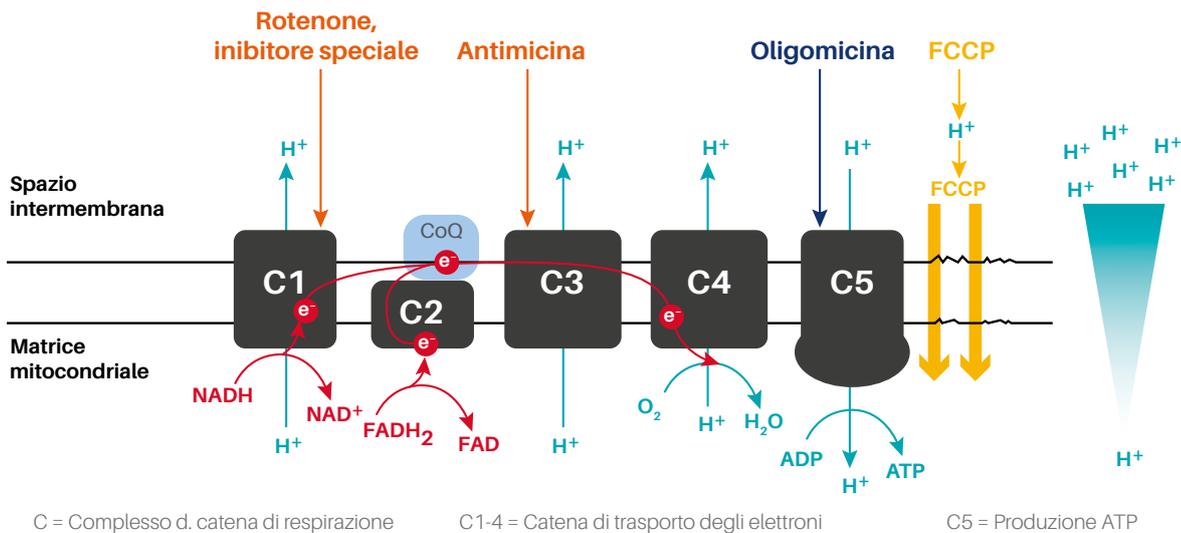


**Fig. 1** Struttura di un mitocondrio

I mitocondri dispongono di una membrana esterna e di una interna; la membrana esterna separa il mitocondrio dal citoplasma. La membrana interna è molto aperta e a ventaglio, e fornisce una superficie estremamente ampia per innumerevoli processi biochimici. Qui sono localizzati i complessi I - V della catena respiratoria. L'interno, circondato dalla membrana interna, è denominato matrice mitocondriale. Gli enzimi del ciclo dell'acido citrico e della  $\beta$ -ossidazione si trovano nella matrice. Sia la membrana esterna sia quella interna contengono proteine di trasporto che veicolano metaboliti e altre sostanze all'interno o all'esterno del mitocondrio. La membrana mitocondriale interna è significativamente meno permeabile rispetto alla membrana esterna [3].

## Catena respiratoria

La catena respiratoria o catena di trasporto degli elettroni (ETC) è una parte della respirazione cellulare in cui gli elettroni vengono trasportati attraverso vari complessi. I complessi sono situati sulla membrana mitocondriale interna. Il trasporto di elettroni libera energia che viene utilizzata per generare un gradiente protonico sulla membrana interna. Mentre i complessi I-IV sono coinvolti nel trasferimento di elettroni, il complesso V, l'ATP sintasi, produce l'energia sotto forma di ATP [3].



**Fig. 2** Rappresentazione grafica della catena respiratoria. I complessi I-IV formano la catena di trasporto degli elettroni, mentre il complesso V (ATPasi) è responsabile della produzione di ATP. Per misurare i tassi di consumo di ossigeno, le cellule vengono esposte successivamente a diversi inibitori (oligomicina, FCCP, rotenone e un altro inibitore speciale, identificato da studi in-house, oltre all'antimicina A).

Gli elettroni trasportati provengono dal metabolismo energetico a monte. NADH e FADH<sub>2</sub> fungono da trasportatori di elettroni. Questi assorbono gli elettroni durante il ciclo del citrato e li trasferiscono ai complessi I e II della catena respiratoria. Gli elettroni vengono poi trasferiti al complesso IV attraverso il coenzima Q10 e il complesso III. Qui vengono trasferiti all'ossigeno molecolare e si forma acqua. Il trasporto di elettroni genera energia, che viene utilizzata dai complessi I, III e IV per pompare ioni H<sup>+</sup> dalla matrice allo spazio intermembrana. Di conseguenza, gli ioni H<sup>+</sup> si accumulano nello spazio intermembrana, lungo la membrana mitocondriale interna. Si crea un gradiente protonico. Ciò significa che un numero significativamente maggiore di protoni (ioni H<sup>+</sup>) si localizza sul lato dello spazio intermembrana. A causa della grande differenza di concentrazione, i protoni tendono a rifluire nella matrice attraverso l'ATPasi. L'energia di questo gradiente viene utilizzata dall'ATP sintasi per generare ATP da ADP [3].

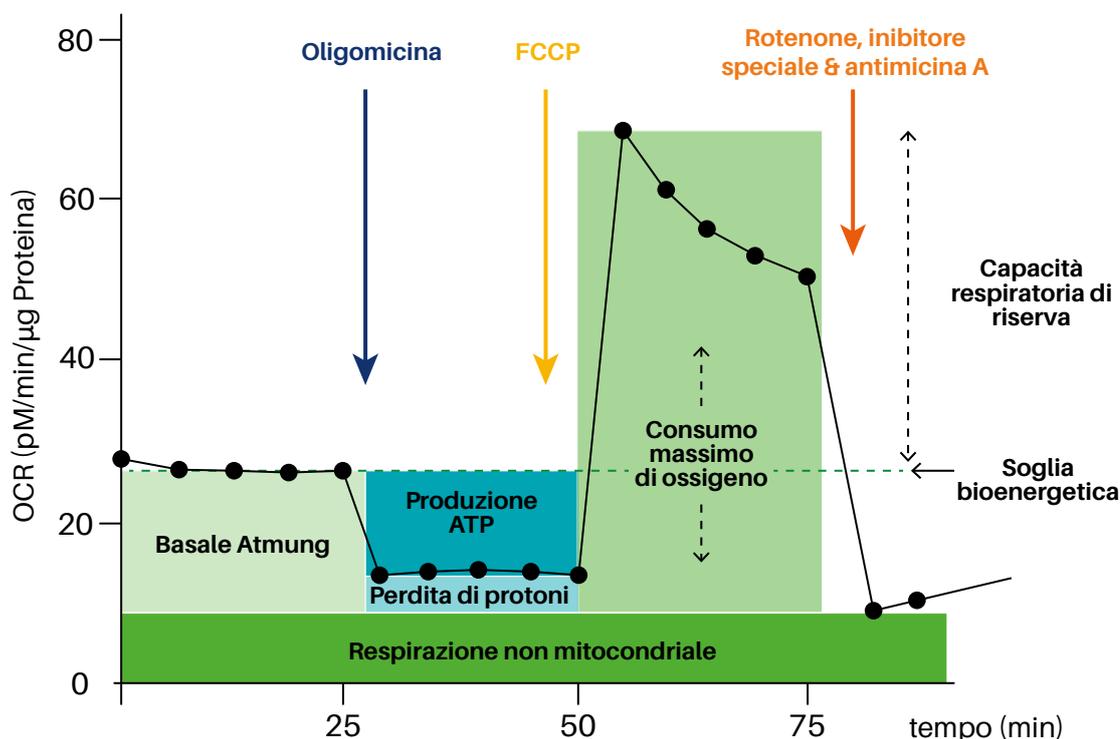
Se questo sistema si interrompe, il corpo non è più in grado di generare energia a sufficienza: si verifica così un calo delle prestazioni. In media, un adulto sano converte ADP in ATP circa 3000 volte al giorno. In chilogrammi ciò corrisponde a circa 70 kg!

## BHI - L'indice di salute bioenergetico

Molte patologie complesse e croniche sono associate a una disfunzione dei mitocondri. Nuove ricerche dimostrano che anche i difetti della catena respiratoria svolgono un ruolo nell'infezione da SARS-CoV-2 [4]. La rilevazione dell'indice di salute mitocondriale o bioenergetico (ingl. bioenergetic health index, BHI) è quindi di particolare importanza. Con l'aiuto del BHI è possibile determinare le prestazioni dei mitocondri in termini di produzione di energia. Il risultato consente quindi una valutazione specifica della salute mitocondriale delle cellule analizzate [5].

### IL PRINCIPIO DI MISURAZIONE

Il principio del BHI si basa sulla misurazione dei tassi di consumo di ossigeno mitocondriale nei monociti del sangue periferico (PBMC) [5]: i globuli bianchi vengono isolati dal sangue del paziente e il loro consumo di ossigeno mitocondriale viene determinato in condizioni di test definite. A questo scopo, i complessi della catena respiratoria mitocondriale vengono inibiti con diverse sostanze chimiche [6]. Allo stesso tempo, vengono determinati diversi parametri che, nel loro insieme, consentono di formulare una prognosi sulla salute dei mitocondri.



**Fig. 3** Il principio del BHI si basa sulla misurazione dei tassi di consumo di ossigeno mitocondriale nei monociti del sangue periferico (PBMC) [5]: i globuli bianchi vengono isolati dal sangue del paziente e il loro consumo di ossigeno mitocondriale viene determinato in condizioni di test definite. A questo scopo, i complessi della catena respiratoria mitocondriale vengono inibiti con diverse sostanze chimiche [6]. Allo stesso tempo, vengono determinati diversi parametri che, nel loro insieme, consentono di formulare una prognosi sulla salute dei mitocondri

Il primo tasso di consumo di ossigeno che viene misurato è la **respirazione basale** insieme alla respirazione non mitocondriale. È una misura della quantità di energia necessaria per mantenere le funzioni di base della cellula. La respirazione basale consiste nel consumo di ossigeno per la produzione di ATP mitocondriale e nella perdita di protoni [5].

La **produzione di ATP mitocondriale** viene infine determinata inibendo l'ATPasi mediante l'oligomicina. In questo modo si impedisce il trasporto di protoni da parte dell'ATPasi (che al termine produce ATP) e il consumo di ossigeno della cellula diminuisce. La perdita di protoni può essere determinata anche in base alla differenza rispetto agli ultimi punti di misurazione in cui l'intera respirazione mitocondriale è bloccata [5, 6].

Viene quindi misurata la **capacità respiratoria di riserva**. Questa viene determinata dalla differenza tra il consumo di ossigeno della respirazione massima e quello della respirazione basale. A questo scopo viene aggiunto l'FCCP (carbonil cianuro-p-trifluorometossifenil idrazone), un disaccoppiatore che consente di misurare la massima respirazione possibile. La capacità respiratoria di riserva indica come si comporta la produzione di ATP dei mitocondri in caso di aumento della richiesta [5, 6, 7].

Oltre a inibire l'ATPasi, gli inibitori rotenone e antimicina A bloccano i complessi I e III della catena respiratoria. Questo impedisce completamente il consumo di ossigeno da parte dei processi mitocondriali. Qui vengono misurati i processi che consumano ossigeno al di fuori dei mitocondri. Tali **respirazioni non mitocondriali** sono processi pro-ossidativi che si formano per l'attivazione di enzimi pro-ossidativi e pro-infiammatori e possono distruggere i mitocondri. Un'elevata respirazione non mitocondriale ha un effetto negativo sulla BHI [5, 6, 7].

### **Registrando diversi parametri, il BHI fornisce una panoramica dei seguenti stati e processi cellulari:**

- condizione mitocondriale delle cellule
- stress ossidativo/nitrosativo nelle cellule
- consumo di ossigeno delle cellule
- efficienza dei mitocondri
- disponibilità della capacità di riserva mitocondriale per la produzione di energia

## Il nuovo BHI Plus di biovis

### La precisione nei processi di laboratorio

Le analisi BHI Plus vengono eseguite utilizzando l'ultima generazione di Seahorse-XF Pro Analyzer, nettamente superiori ai dispositivi utilizzati in precedenza, grazie a precisione e sensibilità di misurazione più elevate. Abbiamo anche aumentato il numero di repliche, incrementando ulteriormente la precisione della misurazione. Utilizzando inibitori aggiuntivi, l'effetto bloccante degli inibitori precedentemente utilizzati viene potenziato, in modo da poter determinare i singoli parametri in modo ancora più accurato.

- apparecchi di ultima generazione
- ulteriori repliche
- inibitori aggiuntivi

### Ottimizzazione della formula basata sui dati

In uno studio condotto su 183 campioni volontari trattati, abbiamo analizzato i mitocondri in condizioni di stress ossidativo, analogamente a quanto fatto da Chacko et al. A tal fine, le cellule sono state esposte a uno stress indotto in uno studio in vitro; successivamente è stato analizzato l'effetto sui vari parametri (produzione di ATP, perdita di protoni, capacità respiratoria di riserva, respirazione non mitocondriale). In base all'effetto dello stress sui singoli parametri, è stata modificata la ponderazione dei parametri BHI. Ne è risultata una nuova formula che aumenta la significatività del BHI.

- Riponderazione dei parametri basata sui dati in vitro del nostro studio
- La nuova formula aumenta l'attendibilità

### Algoritmo di valutazione automatizzato

La grande quantità di dati generati dallo studio è stata utilizzata per addestrare un algoritmo che supporta l'analisi umana degli elementi come processo oggettivo e basato sui dati stessi. Di conseguenza, i valori anomali vengono rilevati e visualizzati automaticamente. Le misurazioni errate possono quindi essere riconosciute in modo molto più rapido e affidabile.

- Analisi oggettiva dell'AI
- Rilevamento automatico di misurazioni errate
- Supporto alla verifica umana

## LA PERDITA DI PROTONI E GLI UCPS

È stato riscontrato che lo stress indotto non ha praticamente alcun effetto sulla perdita di protoni [dati interni biovis]. Questo risultato suggerisce che la perdita di protoni non possiede un effetto così forte sulla salute dei mitocondri come invece si pensava in passato. La perdita di protoni descrive la quantità di protoni che passano attraverso la membrana mitocondriale interna e che non sono disponibili per la produzione di ATP. Una possibile via di passaggio dei protoni attraverso la membrana è rappresentata dalle proteine disaccoppianti (uncoupling proteins, UCPs). L'organismo può aumentare la perdita di protoni incorporando le UCP nella membrana [8]. Questo fenomeno è stato osservato durante la termogenesi e negli atleti [9, 10]. L'ormone tiroideo T3, p. es., influenza l'espressione delle UCP e quindi il metabolismo energetico e la termogenesi nel tessuto adiposo bruno [11]. Le UCP sono importanti anche per le vie di segnalazione redox della cellula. L'attivazione e l'inattivazione delle UCP possono regolare il trasferimento di elettroni ai complessi della catena respiratoria e quindi anche la produzione di superossido di ossigeno [12].

Nelle considerazioni passate, la perdita di protoni veniva ritenuta prioritaria nel calcolo dell'indice BHI. Essa veniva utilizzata come indicatore di una catena di trasporto degli elettroni inefficiente, con conseguente riduzione della produzione di ATP. In linea di principio, questa visione è ancora corretta. Tuttavia, non è possibile distinguere se la perdita di protoni è dovuta a processi patologici o fisiologici causati dalle UCP. Pertanto, la preferenza nel calcolo è ora data ad altri parametri (come la produzione di ATP). Ciò consente di mappare i sintomi clinici in modo molto più dettagliato.

## Le cause di un BHI Plus "ridotto"

- Carenza di cofattore
- Stress ossidativo
- Processi di invecchiamento

### Attenzione allo stress ossidativo

In generale, le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le specie reattive dell'azoto (RNS) sono prodotte da vari processi metabolici. In concentrazioni basse e "normali", esse modulano vari processi fisiologici come molecole di segnalazione. La situazione diventa problematica solo quando la produzione di ROS o RNS è troppo elevata e/o la funzione di detossificazione antiossidante è troppo bassa.

## Possibili cause dell'aumento della formazione di radicali:

- Elevata esposizione a tossine ambientali/metalli pesanti
- Assunzione di farmaci
- Infiammazioni croniche
- Stress cronico
- Mancanza di sonno o sonno insufficiente

I radicali sono composti estremamente reattivi che possono favorire la formazione di prodotti intermedi tossici (p. es., perossido di idrogeno, perossinitrito, ecc.).

Un'eccessiva inondazione di radicali comporta un elevato rischio di danni soprattutto al DNA mitocondriale (mtDNA). L' mtDNA a forma di anello è localizzato nella matrice mitocondriale ed è altamente suscettibile ai reagenti dannosi. Inoltre, l'aumento dei radicali inibisce l'attività enzimatica, in particolare quella della catena respiratoria, e aumenta la permeabilità della membrana mitocondriale interna. L'aumento della permeabilità della membrana interna favorisce a sua volta il rilascio di citocromo C nel citosol, una sostanza citotossica che in ultima analisi causa l'apoptosi (morte cellulare). Di conseguenza, il mitocondrio o la cellula non sono più disponibili per la produzione di ATP. Questa perdita di energia porta a numerosi sintomi, spesso accompagnati da stanchezza fisica, spossatezza e apatia.

## Le disfunzioni mitocondriali possono essere sia causa che sintomo concomitante delle seguenti malattie:

- Sindrome da affaticamento cronico (CFS)
- Long-COVID
- Burnout
- Stati d'animo depressivi
- Patologie neurodegenerative (M. Alzheimer, M. Parkinson)
- Difficoltà di concentrazione
- Sindrome metabolica (diabete, ipertonia, obesità)
- Malattie cardiovascolari

## Effetti sul BHI Plus e interpretazione

Il BHI Plus consente di formulare un giudizio diagnostico sullo stato di salute dei mitocondri. Da un lato, questo include una valutazione dell'efficienza dei mitocondri nel generare ATP. Dall'altro, è possibile valutare la capacità dei mitocondri di fornire energia in caso di aumento della richiesta di ATP. In questo modo è possibile riconoscere se è presente una disfunzione mitocondriale e quale terapia o durata di terapia è necessaria.

Una produzione di ATP e una capacità di riserva sufficienti con un valore della respirazione non mitocondriale basso indicano un BHI Plus ottimale. Si può quindi supporre che la respirazione mitocondriale funzioni correttamente.

Se al contrario si riscontra una mancanza di produzione di ATP e di capacità di riserva, nonché un aumento del valore della respirazione non mitocondriale, è evidente una disfunzione mitocondriale. L'infiammazione o lo stress ossidativo sotto forma di elevate concentrazioni di ROS e RNS portano a un aumento della respirazione non mitocondriale. La sintesi di ATP e la capacità respiratoria di riserva diminuiscono, determinando una crescente mancanza di energia nelle cellule.

## Altri parametri mitocondriali

Per ottenere un quadro ancora più esaustivo dello stato di salute delle cellule e dei mitocondri, è possibile, oltre al BHI Plus, determinare ulteriori parametri integrativi.

### Il rapporto mtDNA/nDNA

Non solo una produzione inefficace di ATP, bensì anche una ridotta formazione di nuovi mitocondri (biogenesi) può portare a disfunzioni. Il rapporto tra DNA mitocondriale (mtDNA) e DNA nucleare (nDNA) può essere utilizzato per determinare il numero di mitocondri per cellula. Il numero di mitocondri diminuisce fisiologicamente con l'avanzare dell'età [2]. Tuttavia, varie malattie metaboliche o neurodegenerative sono associate a una ridotta concentrazione di mitocondri. Un rapporto mtDNA/nDNA ridotto indica un basso numero di mitocondri per cellula.

### Nrf2

Nrf 2 (fattore nucleare eritroide 2-correlato al fattore 2) è un fattore di trascrizione e rappresenta un marker per la difesa mitocondriale e cellulare contro il ROS [13]. Tuttavia, un aumento del valore Nrf2 può indicare uno stress ossidativo così come le contro-regolazioni antiossidative. Per questo motivo, la perossidazione lipidica (perOx) ed eventualmente l'8-OH-deossiguanosina (8OH-DG) devono essere misurate in parallelo per garantire una chiara differenziazione.

	Condizione ottimale	Difesa, capacità antiossidativa di Nrf2	Difesa ma con cautela	Stress ossidativo
perOx	-	-	↑↑	↑↑
Nrf2	-	↑↑	↑↑	- / ↑
8OH-DG	-	-	-	↑↑

**Tab. 1** Differenziazione di Nrf2 in combinazione con perOx e 8OH-DG.

## PGC-1 $\alpha$

Il PGC-1 $\alpha$  (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator-1Alpha, coattivatore 1 del proliferatore gamma del perossisoma) è un coattivatore trascrizionale che porta all'induzione della biogenesi mitocondriale e della respirazione. Inoltre, è significativamente coinvolto nella neutralizzazione del ROS regolando l'espressione di numerosi enzimi disintossicanti del ROS (tra cui SOD2 e GPX1). In questo caso, un valore elevato di PGC1 $\alpha$  è una reazione fisiologica e deve quindi essere considerato positivo [14].

Un valore ridotto di PGC1 $\alpha$  indica un blocco della linea di informazioni, che può essere dovuto o ad una mancanza di substrati necessari o ad un eccesso di sostanze che bloccano il processo. La biogenesi dei mitocondri può essere aumentata tramite PGC-1 $\alpha$ . PGC-1 $\alpha$  rappresenta quindi un buon bersaglio per la terapia.

Cause della carenza di PGC-1 $\alpha$ :

- Mancanza dei substrati necessari
- Eccesso di sostanze che bloccano il processo

## Rodanasi

Conosciuto anche come tiosolfato di zolfo transferasi o sulfotransferasi, la rodanasi è un enzima mitocondriale che trasferisce gruppi di zolfo, i cosiddetti gruppi tiolici. Soprattutto nel terzo complesso della catena respiratoria, la rodanasi assume un'importante funzione di donatore di zolfo nella formazione di gruppi ferro-zolfo. I cluster ferro-zolfo sono complessi multipli di ferro e zolfo, che sono importanti cofattori nelle reazioni enzimatiche. Questi includono gli enzimi del ciclo del citrato e della catena respiratoria (aconitase, NADH deidrogenasi, succinato deidrogenasi e citocromo c-reduttasi). [20]

## Gamma più ampia dei valori - Migliore selezione delle terapie più efficaci

Mentre nel passato la maggior parte dei valori di BHI era compresa tra 1,5 e 2,0, lo spettro dei valori del BHI Plus è stato ora esteso a 0,3-3,3. La nuova ampia gamma di valori consente una migliore rappresentazione dei sintomi clinici. Il BHI Plus è un indice dinamico composto da vari parametri. In base al livello del BHI Plus, è possibile ricavare una prognosi per la durata della terapia e la selezione dei tipi di terapia adeguati. Con un BHI Plus leggermente ridotto, di solito sono sufficienti interventi della durata di 1-3 mesi. Nel caso di valori di BHI Plus gravemente ridotti, le terapie necessarie sono spesso molto lunghe (oltre 1 anno).

### IHHT in presenza di valori di BHI Plus > 1,5

La terapia ipossico-iperossico intermittente (IHHT) si è dimostrata un possibile intervento efficace per aumentare il numero e l'efficienza dei mitocondri. La durata, la frequenza e l'intensità devono essere decise su base individuale. Per i pazienti con un BHI Plus nell'intervallo 1,5-2,2, la terapia dovrebbe essere combinata con un'integrazione antiossidativa, ad esempio, a seconda dei referti. Tuttavia, l'IHHT è adatta anche agli atleti che dispongono già di una funzione mitocondriale sufficiente, ma che desiderano migliorarla.

#### Effetti terapeutici:

- Miglioramento dell'apporto di ossigeno alle cellule e ai mitocondri
- Distruzione dei mitocondri danneggiati → stimolazione della biogenesi mitocondriale
- Rafforzamento dei mitocondri esistenti
- Miglioramento della microcircolazione
- Dilatazione dei vasi sanguigni → diminuzione della pressione sanguigna, miglioramento delle proprietà di scorrimento del sangue
- Stimolazione dell'angiogenesi grazie all'aumento del fattore di crescita vascolare-endoteliale VEGF
- Aumento delle prestazioni mentali e fisiche
- Rafforzamento del sistema immunitario
- Ottimizzazione della resilienza allo stress



## IHT con valore ridotto di BHI Plus (1,3-1,5)

Nel caso di un valore BHI Plus, che indica una funzione mitocondriale compromessa, la terapia ipossica intermittente (IHT) si è dimostrata un possibile intervento efficace per attivare le prestazioni mitocondriali. Anche in questo caso, la durata, la frequenza e l'intensità devono essere decise su base individuale.

### Effetti terapeutici:

- Rigenerazione dei mitocondri: modifiche positive nella catena respiratoria
- Aumento della produzione in quasi tutti i tessuti del fattore di trascrizione HIF-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor), che induce nell'organismo processi favorevoli alla salute (ottimizzazione della capillarizzazione, formazione di eritrociti, promozione del trasporto e del metabolismo del glucosio, aumento della formazione di neurotrasmettitori, miglioramento della capacità antiossidante).
- Capacità di recupero: accelerazione dell'inizio della rigenerazione dopo l'esercizio fisico
- Prestazioni: miglioramento della concentrazione e della memoria, maggiore resistenza fisica
- Qualità del sonno: effetto di recupero al mattino, riduzione dei disturbi del sonno e del numero di visite notturne alla toilette
- Tolleranza allo stress: riduzione della percezione dello stress, migliore benessere generale

## Trattamento con bagni di ozono o CO<sub>2</sub> per scarse prestazioni mitocondriali e valori di BHI Plus < 1,3

In presenza di un valore BHI Plus molto basso, il trattamento con ozono o bagni di CO<sub>2</sub> si è dimostrato un possibile intervento efficace.

Durata, frequenza e intensità sono da decidersi individualmente.

### Effetti terapeutici:

- Effetto disinfettante e antinfiammatorio
- Virucida, fungicida e battericida
- Miglioramento della circolazione sanguigna
- Vasodilatatore
- Incremento delle prestazioni
- Alleviamento del dolore
- Disintossicazione
- Rafforzamento del sistema immunitario
- Induzione di tutti gli enzimi coinvolti nel metabolismo dell'ossigeno

## Ulteriori misure terapeutiche

Le cause di una riduzione dell'indice BHI possono essere identificate sia nella produzione alterata di ATP e nella mutata capacità di riserva, sia nell'aumento della respirazione non mitocondriale. Tuttavia, è comune la combinazione di diverse cause. La terapia di base consiste nel migliorare la quantità o la qualità dei mitocondri e nel ridurre la respirazione non mitocondriale al livello più basso possibile. Questo si ottiene promuovendo la biogenesi dei mitocondri, p. es. tramite PGC-1 $\alpha$ , aumentando la loro attività e la capacità di difesa ossidativa, p. es. tramite Nrf2, e stabilizzando la membrana cellulare. Possibili interventi terapeutici sono elencati di seguito a seconda dell'indicazione:

### Attivazione mitocondri:

Creatina  
Coenzima Q10  
Vitamina B2  
Vitamina B3  
Vitamina B6  
Vitamina B12  
Magnesio

### Ferro e zolfo (in caso di carenza):

Ferro e zolfo (in caso di carenza)  
PQQ  
L-Arginina  
Leucina  
Allenamento di resistenza  
Resveratrolo  
Riduzione carboidrati  
Diggiuno intermittente  
Crio-allenamento

### Irrobustimento difesa ossidativa: Attivazione Nrf2:

Curcumina  
Selenio  
Coenzima Q10  
Vitamina B12  
Vitamina C  
Vitamina D  
Vitamina E – diversi tocoferoli  
NAC o Glutazione

Curcuma  
Estratto di tè verde  
Resveratrolo  
OPC

### Aumento PGC-1 $\alpha$ :

Allenamento di resistenza  
Riduzione carboidrati

### Supporto produzione ATP:

Coenzima Q10  
Vitamina B1  
Vitamina B2  
NADH  
Vitamina B3  
Vitamina C  
Magnesio  
Melatonina  
Alpha-acido lipoico  
Glutammina  
Taurina

### Stabilizzazione membrana cellulare:

Vitamina E – diversi tocoferoli  
L-Carnitina  
EPA e DHA  
Fosfolipidi

## Influenza sui parametri di misurazione

Diversi fattori possono alterare in modo positivo o negativo i parametri di misurazione del BHI Plus e devono quindi essere evitati prima di prelevare il campione di sangue. Ad esempio, l'esercizio fisico nel giorno precedente il prelievo o alcuni farmaci possono influenzare il risultato (di solito negativamente). L'assunzione di sostanze antiossidanti, invece, può avere un effetto favorevole sul valore misurato. È quindi importante considerare alcuni aspetti nell'interpretazione dei risultati.

### Si evidenzia quanto segue:

- Lo stress ossidativo ha un impatto negativo sulla performance mitocondriale [16]
- L'esercizio fisico innesca uno stress ossidativo a breve termine, necessario per ottenere l'effetto dell'allenamento [17, 18]
- A lungo termine, tuttavia, l'esercizio fisico ha un effetto protettivo nei confronti dello stress ossidativo [19]
- Alcuni antibiotici come l'amoxicillina e la cefazolina innescano lo stress ossidativo [20]
- La terapia antiossidativa migliora le prestazioni mitocondriali [21]



## La diagnostica mitocondriale in sintesi:

- E328** BHI Plus
- E335** Biomarker supplementari per il chiarimento di fattori eziologici
- E336** mt/n DNA
- E337** PGC-1 $\alpha$
- E338** Nrf2
- E339** Rodanasi
- E330** Attività mitocondriale
- E332R** Formazione di ROS mitocondriali

## Analisi complementari

### Stress nitrosativo

- E320** Profilo Stress nitrosativo + Mitocondri
- E325** Profilo Stress nitrosativo
- E340** Nitrotirosina
- E400** Acido nitrofenilacetico
- E350** Citrullina nelle urine
- E360** Proteina S100
- E370** Proteina S100 Test da carico
- E380** LDH e Isoenzimi LDH
- E390N** Rapporto Lattato/Piruvato

### Stress ossidativo

- E210** Profilo Stress ossidativo
- E220** Profilo Antiossidanti
- E230** Profilo Metabolismo del glutatione
- E235** Glutazione intracellulare
- E240** Perossidazione lipidica
- E250** Capacità antiossidativa
- E255** Condizione tioli
- E260** 8-idrossideossiguanosina
- E290** Glutazione perossidasi
- E301** Superossidismutasi Mn
- E305** Ox. LDL (LDL modificata ossidata)

## Letteratura:

- [1] Bhatti, Jasvinder Singh et al. "Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies." *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* vol. 1863,5 (2017): 1066-1077. doi:10.1016/j.bbadis.2016.11.010
- [2] Chen, Wen et al. "Mitochondrial dynamics in health and disease: mechanisms and potential targets." *Signal transduction and targeted therapy* vol. 8,1 333. 6 Sep. 2023, doi:10.1038/s41392-023-01547-9
- [3] Berg JM, Thymoczko JL, Gregory JGJ, Stryer L. *Biochimie*. 8. Auflage. Spektrum-Verlag; 2018. doi:10.1007/978-3-662-54620-8
- [4] Guarnieri, Joseph W et al. "Targeted down regulation of core mitochondrial genes during sars-cov-2 infection." *bioRxiv: the preprint server for biology* 2022.02.19.481089. 22 Feb. 2022, doi:10.1101/2022.02.19.481089. Preprint.
- [5] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index: a new concept in mitochondrial translational research." *Clinical science (London, England : 1979)* vol. 127,6 (2014): 367-73. doi:10.1042/CS20140101
- [6] Chacko, Balu K et al. "Methods for defining distinct bioenergetic profiles in platelets, lymphocytes, monocytes, and neutrophils, and the oxidative burst from human blood." *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology* vol. 93,6 (2013): 690-700. doi:10.1038/labinvest.2013.53
- [7] Chacko, Balu K et al. "The Bioenergetic Health Index is a sensitive measure of oxidative stress in human monocytes." *Redox biology* vol. 8 (2016): 43-50. doi:10.1016/j.redox.2015.12.008
- [8] Ardalan, Afshan et al. "Uncoupling Proteins and Regulated Proton Leak in Mitochondria." *International journal of molecular sciences* vol. 23,3 1528. 28 Jan. 2022, doi:10.3390/ijms23031528
- [9] Xue, Kaili et al. "The mitochondrial calcium uniporter engages UCP1 to form a thermopore that promotes thermogenesis." *Cell metabolism* vol. 34,9 (2022): 1325-1341.e6. doi:10.1016/j.cmet.2022.07.011
- [10] Kutsche, Hanna Sarah et al. "Uncoupling Proteins in Striated Muscle Tissue: Known Facts and Open Questions." *Antioxidants & redox signaling* vol. 37,4-6 (2022): 324-335. doi:10.1089/ars.2021.0258
- [11] Lanni, A et al. "Thyroid hormone and uncoupling proteins." *FEBS letters* vol. 543, 1-3 (2003): 5-10. doi:10.1016/s0014-5793(03)00320-x
- [12] Ježek, Petr et al. "Mitochondrial Uncoupling Proteins: Subtle Regulators of Cellular Redox Signaling." *Antioxidants & redox signaling* vol. 29,7 (2018): 667-714. doi:10.1089/ars.2017.7225
- [13] Gröber, Uwe. *Arzneimittel und Mikronährstoffe: medikationsorientierte Supplementierung; mit 54 Tabellen*. Wiss. Verlag-Ges., 2007.
- [14] Austin, Shane, and Julie St-Pierre. "PGC-1 $\alpha$  and mitochondrial metabolism--emerging concepts and relevance in ageing and neurodegenerative disorders." *Journal of cell science* vol. 125,Pt 21 (2012): 4963-71. doi:10.1242/jcs.113662
- [15] Gliubich, F. e. (30. Aug. 1996). *Active Site Structural Features for Chemically Modified Forms of Rhodanese*. *The Journal of biological chemistry*, S. 21054-21061.
- [16] Kowalczyk, Paweł et al. "Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases." *International journal of molecular sciences* vol. 22, 24 13384. 13 Dec. 2021, doi:10.3390/ijms222413384
- [17] Powers, Scott K, and Malcolm J Jackson. "Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiological reviews* vol. 88, 4 (2008): 1243-76. doi:10.1152/physrev.00031.2007
- [18] Hadžović-Džuvo, Almira et al. "Oxidative stress status in elite athletes engaged in different sport disciplines." *Bosnian journal of basic medical sciences* vol. 14, 2 (2014): 56-62. doi:10.17305/bjbm.2014.2262
- [19] Gomez-Cabrera, Mari-Carmen et al. "Moderate exercise is an antioxidant: upregulation of antioxidant genes by training." *Free radical biology & medicine* vol. 44,2 (2008): 126-31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.001
- [20] Savci, Ahmet et al. "The Effects of Amoxicillin, Cefazolin, and Gentamicin Antibiotics on the Antioxidant System in Mouse Heart Tissues." *Protein and peptide letters* vol. 27,7 (2020): 614-622. doi:10.2174/0929866526666191112125949
- [21] Jiang, Qian et al. "Mitochondria-Targeted Antioxidants: A Step towards Disease Treatment." *Oxidative medicine and cellular longevity* vol. 2020 8837893. 3 Dec. 2020, doi:10.1155/2020/8837893

## Fonti iconografiche:

© iStock.com/Sci-Monde

© gstockstudio - stock.adobe.com

© Dr\_Microbe - stock.adobe.com

© L.Darin - stock.adobe.com

© biovis Diagnostik MVZ GmbH

## **biovis Diagnostik MVZ GmbH**

Brüsseler Str. 18

65552 Limburg-Eschhofen

Tel.: +49 6431 21248 0

Fax: +49 6431 21248 66

info@biovis.de

www.biovis.de