

Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку

О. И. Кит, Е. М. Франциянц, А. И. Шихлярова, И. В. Нескубина✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

✉ neskubina.irina@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В представленном обзоре обсуждаются вопросы, касающиеся уникальности митохондрий, обеспечивающих нормальные клеточные функции, в то же время их участие во многих патологических состояниях организма, а также анализируется существующая литература с целью разъяснения эффективности трансплантации митохондрий при лечении злокачественных заболеваний. Являясь важными и полуавтономными органеллами в клетках, они способны адаптировать свои функции к потребностям соответствующего органа. Возможность митохондрий перепрограммироваться важна для всех типов клеток, которые могут переключаться между состоянием покоя и пролиферацией. Вместе с тем митохондрии опухолей претерпевают адаптивные изменения для ускорения размножения опухолевых клеток в кислой и гипоксической микросреде. Согласно появляющимся данным стало известно, что митохондрии могут выходить за границы клеток, перемещаться между клетками организма. Межклеточный перенос митохондрий естественным образом происходит у людей как нормальный механизм восстановления поврежденных клеток. Выявленный физиологический митохондриальный перенос стал основой для создания современной формы трансплантации митохондрий, включая аутологичную (изогенную), аллогенную и даже ксеногенную трансплантацию. В настоящее время экзогенные здоровые митохондрии используются для лечения некоторых карцином, включая рак молочной железы, рак поджелудочной железы и глиому. Исследование функциональной активности здоровых митохондрий привело к обнаружению и доказательству того, что женские митохондрии обладают более высокой эффективностью подавления пролиферации опухолевых клеток, чем мужские митохондрии. Вместе с тем были описаны тканеспецифические половые различия в морфологии митохондрий и окислительной способности, и лишь немногие исследования показали функциональные половые различия митохондрий при терапии. Рассмотренные в обзоре исследования показывают, что трансплантация митохондрий может быть специфически нацелена на опухоль, с предоставлением доказательств изменений в функции опухоли после введения митохондрий. Таким образом, появление интереснейших данных об уникальных функциях митохондрий свидетельствуют об очевидной необходимости митохондриальной трансплантации.

Ключевые слова: митохондрии, митохондриальная терапия, митохондриальный перенос, злокачественные новообразования

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В. Митохондриальная трансплантация – новые вызовы раку. Южно-Российский онкологический журнал. 2024; 5(1): 60-70. <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-7>, <https://elibrary.ru/ymkxii>

Для корреспонденции: Нескубина Ирина Валерьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Адрес: 344037, Российская Федерация, г. Ростов-на-Дону, ул. 14 линия, д. 63

E-mail: neskubina.irina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688

ResearcherID: AAG-8731-2019

Scopus Author ID: 6507509066

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось

Конфликт интересов: Кит О. И. является членом редакционной коллегии журнала «Южно-Российский онкологический журнал» с 2019 г., но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли

Статья поступила в редакцию 28.02.2023; одобрена после рецензирования 12.08.2023; принята к публикации 27.02.2024

© Кит О. И., Франциянц Е. М., Шихлярова А. И., Нескубина И. В., 2024

Mitochondrial transplantation: new challenges for cancer

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, A. I. Shikhlyarova, I. V. Neskubina ✉

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

✉ neskubina.irina@mail.ru

ABSTRACT

This review discusses the uniqueness of mitochondria providing normal cellular functions and at the same time involved in many pathological conditions, and also analyzes the scientific literature to clarify the effectiveness of mitochondrial transplantation in cancer treatment. Being important and semi-autonomous organelles in cells, they are able to adapt their functions to the needs of the corresponding organ. The ability of mitochondria to reprogram is important for all cell types that can switch between resting and proliferation. At the same time, tumor mitochondria undergo adaptive changes to accelerate the reproduction of tumor cells in an acidic and hypoxic microenvironment. According to emerging data, mitochondria can go beyond the boundaries of cells and move between the cells of the body. Intercellular transfer of mitochondria occurs naturally in humans as a normal mechanism for repairing damaged cells. The revealed physiological mitochondrial transfer has become the basis for a modern form of mitochondrial transplantation, including autologous (isogenic), allogeneic, and even xenogenic transplantation. Currently, exogenous healthy mitochondria are used in treatment of several carcinomas, including breast cancer, pancreatic cancer, and glioma. Investigation of the functional activity of healthy mitochondria demonstrated and confirmed the fact that female mitochondria are more efficient in suppressing tumor cell proliferation than male mitochondria. However, tissue-specific sex differences in mitochondrial morphology and oxidative capacity were described, and few studies showed functional sex differences in mitochondria during therapy. The reviewed studies report that mitochondrial transplantation can be specifically targeted to a tumor, providing evidence for changes in tumor function after mitochondrial administration. Thus, the appearance of the most interesting data on the unique functions of mitochondria indicates the obvious need for mitochondrial transplantation.

Keywords: mitochondria, mitochondrial therapy, mitochondrial transfer, malignant tumors

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Shikhlyarova A. I., Neskubina I. V. Mitochondrial transplantation: New challenges for cancer. South Russian Journal of Cancer. 2024; 5(1): 60-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.37748/2686-9039-2024-5-1-7>, <https://elibrary.ru/ymkxii>

For correspondence: Irina V. Neskubina – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the laboratory for the study of the pathogenesis of malignant tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation
Address: 63 14 line str., Rostov-on-Don 344037, Russian Federation
E-mail: neskubina.irina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>
SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688
ResearcherID: AAG-8731-2019
Scopus Author ID: 6507509066

Funding: this work was not funded

Conflict of interest: Kit O. I. has been the member of the editorial board of the South Russian Journal of Cancer since 2019, however he has no relation to the decision made upon publishing this article. The article has passed the review procedure accepted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest

The article was submitted 28.02.2023; approved after reviewing 12.08.2023; accepted for publication 27.02.2024

ВВЕДЕНИЕ

Митохондрии сыграли фундаментальную роль в эволюции сложных организмов. Являясь важными и полуавтономными органеллами в клетках, они способны адаптировать свои функции к потребностям соответствующего органа. Митохондрии могут перепрограммировать свое целевое назначение на требуемый результат: на исключительное снабжение энергией для поддержания работы клеток сердечной мышцы в течение всей жизни или контролировать обменные процессы в секретирующих органах, например поддерживать работу гепатоцитов и печени. Возможность митохондрий перепрограммироваться важна для всех типов клеток, которые могут переключаться между состоянием покоя и пролиферацией, таких как стволовые клетки и иммунные клетки. Большинство хронических заболеваний характеризуются нарушением регуляции митохондрий, что выявлено при сердечно-сосудистых заболеваниях, метаболическом синдроме, нейродегенеративных заболеваниях, нарушениях иммунной системы и злокачественных новообразованиях [1–7].

Целью данного обзора явилась оценка новых возможностей в терапии злокачественных новообразований при митохондриальной трансплантации.

Функциональная и дисфункциональная множественность митохондрий

Злокачественные опухоли неизменно перестраивают свой метаболизм, способствуя клеточной пластичности с адаптацией к постоянно меняющейся доступности питательных веществ и приобретению черт агрессивного заболевания, включая способность к метастазированию. Метаболизм рака долгое время приравнивался к преимущественному использованию гликолиза опухолевыми клетками даже при наличии кислорода, так называемому эффекту Варбурга [8]. Однако теперь известно, что функции митохондрий в метаболизме опухоли более широкие: использование окислительной биоэнергетики, изменение окислительно-восстановительного баланса, включение множественных механизмов выживания клеток и ретроградной экспрессии ядерных генов, а также влияние на первичное и метастатическое распространение злокачественной опухоли [9–11]. Интересно, что точно так же, как и дифференцированные клетки, митохондрии выполняют специализированные функции, уникальные

для конкретных органов и тканей. Например, митохондрии в печени в основном участвуют в биосинтетических функциях, а митохондрии в сердце или мышцах в основном осуществляют продукцию аденозинтрифосфорная кислота (АТФ). Митохондрии в адипоцитах играют решающую роль в регуляции дифференцировки адипоцитов, чувствительности к инсулину и адаптивного термогенеза [12]. Анализ митохондриального протеома, выделенного из различных тканей, таких как мозг, печень, сердце и почки крыс, показал митохондриальную гетерогенность, специализирующуюся на различных функциях между тканями. Аномалии в митохондриях нарушают основные физиологические функции, такие как производство АТФ, окислительное фосфорилирование, производство активных форм кислорода (АФК) и регуляция Ca^{2+} , все это считается митохондриальной дисфункцией. Кроме того, эти уникальные органеллы, имеющие важное значение для нормальной клеточной функции, могут участвовать во многих патологических состояниях. Митохондрии присутствуют в каждой клетке человеческого организма, за исключением красных кровяных телец – эритроцитов. Выработка АТФ митохондриями приводит к образованию небольшого количества потенциально разрушительных свободных радикалов, известных как АФК. Эти радикалы являются вторичными мессенджерами в жизненно важных клеточных сигнальных каскадах для нормальных биологических процессов. Однако накопление побочных продуктов производства АТФ может нанести вред клетке и спровоцировать повреждение клеточных органелл, а также нарушение метаболических процессов [13].

Очевидно, что митохондрии – это важнейшие органеллы, отвечающие за выживание клеток и апоптоз. Здоровые митохондрии необходимы для поддержания нормального функционирования клеток. Вместе с тем накопленные данные исследований указывает на то, что митохондрии опухолей претерпевают адаптивные изменения для ускорения размножения опухолевых клеток в кислой и гипоксической среде [14]. Все больше данных свидетельствует о том, что метаболизм и функции митохондрий незаменимы при онкогенезе и прогрессировании рака, а это делает митохондрии и их функции вероятными мишенями для противоопухолевой терапии [15].

Хотя механизмы митохондриального перепрограммирования при раке в последнее время полу-

чили более пристальное внимание, роль приспособленности органелл в этом процессе широко не рассматривалась [16, 17]. Фактически, микросреда, в которой растет опухоль, крайне неблагоприятна для митохондрий, поскольку неустойчивые концентрации кислорода и окислительные радикалы могут нарушить целостность органелл, дезинтегрировать регулирование множества функций митохондрий и активировать гибель клеток [18]. Поэтому то, как митохондрии справляются с потерей своей «функциональной формы», остается еще не понятным, и влияние некачественных или поврежденных митохондрий на признаки опухоли не изучено [19].

Движение митохондрий как основа для митохондриальной терапии

Эндосимбиотическая теория предполагает, что митохондрии когда-то были первичными свободноживущими одноклеточными организмами, которые, возможно, были поглощены более крупными, вероятно, анаэробными клеточными организмами, чтобы использовать их для более эффективного аэробного производства энергии [20]. Это «усыновление» и миллиарды лет эволюции привели к усложнению эукариот. Доказательством этой теории является то, что митохондрии содержат свою собственную ДНК (мтДНК) в форме кольцевой ДНК, аналогичной той, что обнаружена в бактериях, а также содержит два липидных бислоя. Митохондрии, как и бактерии, оснащены внутриклеточным механизмом, необходимым для производства 13 собственных митохондриальных белков, но при этом используют ядерную ДНК для производства других ключевых белков. Именно благодаря этому эндосимбиотическому происхождению возможна интернализация митохондрий клетками-реципиентами [21].

Появляющиеся данные показывают, что митохондрии могут выходить за границы клеток, перемещаться между клетками млекопитающих, радикально бросая вызов известным до сих пор концепциям внутриклеточной сегрегации митохондрий и наследования митохондриальной ДНК – мтДНК. Их сигнальная роль может распространяться на межклеточную коммуникацию, показывая, что митохондриальный геном и даже целые митохондрии действительно мобильны и могут опосредовать передачу информации между клетками. Этот недавно открытый процесс мобильного переноса митохондрий и мтДНК был назван «момио-мой», чтобы обозначить все «мобильные функции

митохондрий и митохондриального генома» [22]. Митохондриальный межклеточный перенос способствует интеграции митохондрий в эндогенную митохондриальную сеть клеток-реципиентов, способствуя изменению их биоэнергетического статуса и других функциональных свойств клеток-реципиентов не только *in vitro*, но и *in vivo*. Более того, трансклеточный перенос митохондриальных генов может иметь серьезные последствия в патофизиологии митохондриальной дисфункции [23].

Сообщалось, что межклеточный перенос митохондрий естественным образом происходит у людей как нормальный механизм восстановления поврежденных клеток [24, 25]. Это физиологическое явление вдохновило исследователей для создания современной формы трансплантации митохондрий, включая аутологичную (изогенную), аллогенную и даже ксеногенную трансплантацию [4, 26, 27]. Учитывая, что митохондриальная дисфункция может быть в центре разрушительных патологических состояний, перенос митохондрий, называемый трансплантацией митохондрий, обладает высоким терапевтическим потенциалом в современной медицине.

Митохондриальная трансплантация – это инновационная стратегия лечения митохондриальной дисфункции, позволяющая преодолеть ограничения терапии с использованием агентов. Замена, трансплантация или перенос митохондрий – это новое вмешательство и лечение для пациентов с диагнозом митохондриальное заболевание [28]. Митохондриальный перенос основан на концепции таргетной терапии тРНК. Стратегии лечения митохондриальной дисфункции обычно делятся на следующие категории: усиление митохондриального биогенеза; уменьшение дисфункциональных митохондрий и замена их активными; доставка или замена дисфункциональных компонентов; вмешательство в последствия митохондриальной дисфункции и перепрограммирование митохондриального генома [29, 30]. Считается, что митохондрии сохраняются в клетках на протяжении всей их жизни. Предпосылкой для митохондриального переноса является то, что клетка может воспринимать множество различных сигналов окружающей среды и впоследствии осуществлять поглощение, перенос, обработку и интеграцию чужеродного материала. Какие сигналы запускают митохондриальный перенос имеет большое значение для дальнейшей теории и лечения. Текущие данные

доказали, что митохондриальный перенос между клетками часто запускается множественными внутриклеточными и внеклеточными событиями клетки-реципиента. Эти события могут действовать как сигналы «найди меня» или «спаси меня», рекрутируя соответствующие донорские митохондрии для предоставления их клеткам-реципиентам [13].

Несколько исследований *in vitro* показали, что межклеточный перенос митохондрий происходит естественным образом. Когда DsRed-меченные митохондрии, выделенные из мезенхимальных клеток (ЕМС), происходящих из эндометриальных желез матки человека, были совместно инкубированы с изогенными ЕМС в течение 24 часов, с помощью визуализации живых флуоресцентных клеток наблюдали накопление экзогенных митохондрий в цитоплазме реципиентов [31]. В другом исследовании также было замечено, что ксеногенный перенос митохондрий, выделенных из ткани печени мыши, в клетки человека, лишенные функциональных митохондрий (клетки р 0), восстанавливает функцию дыхания [32]. Эти результаты доказывают возможность лечения митохондриальных заболеваний с помощью митохондриальной трансплантации.

В дополнение к наблюдаемому переносу митохондрий в экспериментах *in vitro* представляется актуальным возможность введения митохондрий непосредственно в живые организмы. Митохондрии, используемые для инъекций, могут быть аутологичными, аллогенными или даже ксеногенными. Doulamis I. P. и соавт. вводили аллогенные или аутологичные митохондрии мышечных клеток в поврежденные участки сердца крыс с диабетом, оба варианта митохондрий приводили к восстановлению функции левого желудочка и уменьшению размера инфаркта [33]. Митохондрии можно вводить непосредственно в поврежденную область или в другое место. Например, Lin H. S. и соавт. вводили митохондрии в селезенку для лечения ишемически поврежденной печени [34]. Кроме того, в прошлом исследователи чаще вводили митохондрии непосредственно в региональную ишемическую зону для восстановления повреждения миокарда, а недавно решили вводить митохондрии в левое коронарное устье или коронарную артерию [33, 35]. Локальная внутримозговая или системная внутриартериальная инъекция митохондрий может значительно восстановить область инфаркта мозга и гибель нейрональных клеток [36]. Кроме того, внутриартериальная инъекция или внутрисосуди-

стая доставка митохондрий в кровеносные сосуды выполнялись для лечения острого повреждения почек или повреждения легких [37]. Недавнее исследование показало существование в периферической крови человека неповрежденных и функциональных митохондрий [26]. Более того, существует много доказательств того, что в крови имеется множество митохондриальных компонентов, таких как бесклеточная циркулирующая мтДНК, везикулы митохондриального происхождения и пептиды митохондриального происхождения, и эти компоненты увеличиваются при заболевании [38–40]. Хотя значение их присутствия в крови и их связь с заболеванием неясны, присутствие этих компонентов демонстрирует, что митохондрии могут играть регулируемую сигнальную роль через циркуляцию в отдаленных клетках, даже если они фрагментированы. Соответственно, внутрисосудистое введение митохондрий может быть многообещающим, если заранее понять существование митохондрий в крови, биологическую роль митохондриальных компонентов.

Дисфункциональное доминирование злокачественных митохондрий и возможность противодействия

Митохондрии злокачественных клеток играют ключевую роль во взаимодействии опухолевых клеток с микроокружением опухоли [41]. Как показали недавние научные исследования, опухоли состоят не только из злокачественных клеток, они представляют собой сложную систему опухолевых и неопухолевых клеток, которые создают симбиотические отношения в микроокружении опухоли, способствуя выживанию и устойчивости к химиотерапии. Злокачественные клетки способны вытеснять целые митохондрии или некоторые из их компонентов, включая мтДНК, цитохром С и формилированные пептиды в микроокружение опухоли [42]. Они, в свою очередь, функционируют как ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (DAMP), высвобождающиеся из поврежденных или «умирающих» клеток и активируют врожденную иммунную систему.

Elliott R. L. и соавт. (2012) установили, что митохондрии, очищенные от иммортализованных, не трансформированных клеток эпителия молочной железы MCF-12A, могут успешно проникать в клеточные линии рака молочной железы человека и подавлять их в зависимости от дозы. Митохон-

дрии из клеток MCF-12A также могут быть перенесены в клеточные линии MCF-7 рака молочной железы человека, что сопровождается повышенной чувствительностью к химиотерапии доксорубицином, абраксаном или карбоплатином [43]. Это первая публикация, касающаяся переноса митохондрий, способствующих апоптозу злокачественных клеток и повышению чувствительности к лекарственным средствам.

Накапливающиеся данные исследований показывают, что митохондрии опухоли претерпевают адаптивные изменения для ускорения быстрой пролиферации опухолевых клеток в кислой и гипоксической среде [14]. Таким образом, предполагается, что введение здоровых митохондрий в опухолевые клетки обладает высокой эффективностью в предотвращении роста опухоли [44]. В настоящее время экзогенные здоровые митохондрии используются для лечения нескольких карцином, включая рак молочной железы, рак поджелудочной железы и глиому, и была показана отличная противоопухолевая эффективность здоровых митохондрий [45–47]. При этом авторы на основе полученных биохимических данных отмечали факт того, что здоровые митохондрии после митохондриальной трансплантации могут значительно снижать способность к окислительному фосфорилированию (OXPHOS) и индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. Однако молекулярный сигнальный механизм этого процесса остается не ясен.

Механизм митохондриального проникновения, иммунные реакции

Межклеточный перенос митохондрий происходит посредством туннельных нанотрубок (ТНТ), внеклеточных везикул (ВВ) и слияния клеток. Недавно в крови и кондиционированной среде для культивирования клеток наблюдали свободные от клеток и цитоплазматической мембраны функционально активные митохондрии [48]. Хотя роль внеклеточных митохондрий в межклеточной коммуникации еще предстоит полностью понять, практические подходы, направленные на перенос интактных митохондрий в клетки-мишени, были разработаны ранее.

Механизм проникновения митохондрий в клетки может быть связан с эндоцитозом, опосредованным макропиноцитозом, поскольку ингибитор макропиноцитоза может предотвращать интернализацию митохондрий клетками. Более того, мито-

хондрии рассматриваются как системные посредники в межклеточных коммуникациях [49]. Известно также, что митохондрии могут быть поглощены различными типами клеток, как было показано в исследованиях *in vitro* и *in vivo* [50]. Кроме того, митохондрии в крови могут активировать иммунную систему за счет увеличения активности фагоцитов и Т-клеток, что может в определенной степени усилить противоопухолевый эффект митохондрии [51].

На сегодняшний день в некоторых исследованиях обсуждаются иммунные реакции, происходящие во время митохондриальной трансплантации – МТ. Понимание их участия в эффективности МТ было бы ценным для снижения возможных рисков. При существующем митохондриальном заболевании возможна трансплантация митохондрий, полученных из аутологичных клеток, без воспаления и аутоиммунных реакций [52]. Некоторые исследователи полагают, что аутологичная трансплантация митохондрий может иметь более эффективные результаты. Однако в ряде случаев, включая заболевания, связанные с митохондриями, или у некоторых наиболее тяжелых пациентов выделение собственных митохондрий невозможно. С другой стороны, некоторым пациентам требуется несколько серий инъекций. Поэтому в этом плане трансплантация гетерологичных митохондрий неизбежна [53]. Основными возможными проблемами трансплантации гетерогенных митохондрий являются реакции иммунной системы и молекулярный паттерн, связанный с повреждением (DAMP). Следует отметить, что во всех предыдущих исследованиях сообщалось только об одной инъекции митохондрий. А что произойдет после серии инъекций митохондрий в поврежденные ткани? McCully J. D. и соавт. (2017) провели исследование, чтобы узнать поведение иммунной системы после прямых или непрямых аутогенных и аллогенных инъекций, однократных и серийных инъекций, а также различного количества изолированных митохондрий (1×10^5 , 1×10^6 или 1×10^7 митохондрий). Полученные данные показали, что уровень профилей иммунной системы, включая IL-1, IL-4, IL-6, IL-12, IL-18, IP-10, макрофагальный воспалительный белок MIP-1 α и MIP-1 β не изменился. Единичные или серийные инъекции митохондрий не показали наличия DAMP в тканях реципиента [54]. Ramirez-Barbieri G. и соавт. (2019) исследовали иммунный ответ и связанные с повреждением молекулярные паттерны (DAMPs) у мышей после однократных или многократных внутрибрюшинных инъекций алло-

генных митохондрий и обнаружили, что уровни цитокинов и мтДНК в сыворотке не увеличивались ни после аутологичной, ни после аллогенной митохондриальной инъекции [55].

Особенности митохондрий, связанные с полом

Митохондрии являются почти исключительным наследием матери в эволюции, и при трансплантационной терапии могут возникнуть половые различия в функционировании митохондрий. Ранее сообщалось, что митохондрии самок животных (женские митохондрии) более чувствительны к стрессу и лучше приспособлены для борьбы с неблагоприятными состояниями, поэтому предполагалось, что женские митохондрии обладают различной активностью в противоопухолевом росте по сравнению с митохондриями самцов [56].

В ряде сообщений описывались тканеспецифические половые различия в морфологии митохондрий и окислительной способности, при этом лишь немногие исследования показали функциональные различия митохондрий при терапии. Вместе с тем было показано, что митохондрии женщин имеют более высокое содержание белка и способность к производству АТФ, чем у мужчин [57]. По имеющимся ограниченными данным, женские митохондрии имеют более благоприятную митохондриально-ядерную коммуникацию в ответ на стресс по сравнению с мужскими митохондриями [58].

Yu Z. и соавт. (2021) оценили активность митохондрий, выделенных от самок и самцов мышей, и результаты показали, что женские митохондрии проявляли более высокую активность и способность вырабатывать АТФ, чем мужские митохондрии. Впоследствии противоопухолевые митохондриальные эффекты в ряде экспериментов как на моделях *in vitro*, так и *in vivo*, доказали, что женские митохондрии обладают более высокой эффективностью подавления пролиферации опухолевых клеток, чем мужские митохондрии. Исследование также показало, что женские митохондрии могут вызывать более устойчивый стресс-ответ на транскрипцию гена, чем мужские митохондрии в опухолевых клетках, предполагая, что женские митохондрии более чувствительны к гипоксическому микроокружению опухоли, чем мужские митохондрии, и в конечном итоге приводят к более сильному противоопухолевому эффекту. Авторы использовали интактные митохондрии для изучения их противоопухолевой активности при внутривенном введении. Это исследование

продemonстрировало новое понимание функции митохондрий при развитии меланомы и предполагает, что здоровые митохондрии ингибируют пролиферацию опухолевых клеток, предотвращая транскрипцию опухолевых генов. Общая понижающая регуляция генов приводит к остановке клеточного цикла и застою клеточной пролиферации, а также к активации аутофагии и апоптоза, что в конечном итоге приводит к очевидному ингибированию роста меланомы после митохондриальной трансплантационной терапии [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня митохондриям придается гораздо большее значение, чем «энергетическая установка» в клетках. Митохондриальная трансплантационная терапия была активной областью исследований для лечения заболеваний, связанных с дисфункцией митохондрий, от исследований на животных до клинических испытаний. Тем не менее, специфический механизм, обеспечивающий противоопухолевую активность здоровых митохондрий, еще предстоит охарактеризовать. Механизм межклеточного переноса митохондрий до сих пор остается частично понятым и требует дальнейшего изучения, при этом его таргетирование может обеспечить новые возможности в терапии злокачественных новообразований. Доказательства того, что митохондриальный перенос может происходить сходным образом в солидных и гематологических опухолевых клетках, еще больше повышают важность этого процесса как основы для трансплантации митохондрий. Кроме того, участие митохондриального переноса при прогрессировании рака и развитии химиорезистентности может объяснить еще неясные механизмы действия некоторых противоопухолевых препаратов. Доказано, что терапевтический эффект трансплантации митохондрий является потенциальным методом лечения заболеваний, связанных с митохондриями. Однако есть несколько проблем, которые необходимо преодолеть, чтобы лечение болезни с помощью трансплантации митохондрий могло быть эффективно применено людям.

В большинстве исследований подчеркивается, что изоляция митохондрий должна быть завершена в короткие сроки при низкой температуре, поскольку они очень чувствительны, а их активность и выживаемость быстро снижаются. Кроме

того, в настоящее время не существует метода длительного хранения митохондрий, поэтому их следует использовать сразу после выделения. Следовательно, протокол оптимального метода выделения и хранения митохондрий, который поддерживает их целостность и обеспечивает более длительную выживаемость, должен быть разработан для обеспечения возможности клинического использования.

Поскольку митохондрии легко получить из культивируемых клеток, а технология выделения и сохранения митохондрий становится все более зрелой, ожидается, что в будущем будут созданы крупномасштабные центры донорства митохондрий. Таким образом, когда аутологичная трансплантация не может быть выполнена, можно вовремя найти подходящего донора митохондрий.

Список источников

1. Schirmacher V. Mitochondria at Work: New Insights into Regulation and Dysregulation of Cellular Energy Supply and Metabolism. *Biomedicines*. 2020 Nov 22;8(11):526. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110526>
2. Simoes ICM, Morciano G, Lebedzinska-Arciszewska M, Aguiari G, Pinton P, Potes Y, et al. The mystery of mitochondria-ER contact sites in physiology and pathology: A cancer perspective. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Oct 1;1866(10):165834. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165834>
3. Bruni F. Mitochondria: From Physiology to Pathology. *Life (Basel)*. 2021 Sep 21;11(9):991. <https://doi.org/10.3390/life11090991>
4. Kit OI, Frantsiyants EM, Neskubina IV, Cheryarina ND, Shikhlyarova AI, Przhedetskiy YuV, et al. Influence of standard and stimulated growth of B16/F10 melanoma on AIF levels in mitochondria in cells of the heart and other somatic organs in female mice. *Cardiometry*. 2021;18(1):113–120. <https://doi.org/10.18137/cardiometry.2021.18.113120>, EDN: UYZTGH
5. Popov LD. One step forward: extracellular mitochondria transplantation. *Cell Tissue Res*. 2021 Jun;384(3):607–612. <https://doi.org/10.1007/s00441-021-03428-5>
6. Xu Y, Yu Y, Yang B, Hui J, Zhang C, Fang H, et al. Extracellular Mitochondrial Components and Effects on Cardiovascular Disease. *DNA Cell Biol*. 2021 Sep;40(9):1131–1143. <https://doi.org/10.1089/dna.2021.0087>
7. Zhou H, Ren J, Toan S, Mui D. Role of mitochondrial quality surveillance in myocardial infarction: From bench to bedside. *Ageing Res Rev*. 2021 Mar;66:101250. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101250>
8. Kossenkova AV, Milcarek A, Notta F, Jang GH, Wilson JM, Gallinger S, et al. Mitochondrial fitness and cancer risk. *PLoS One*. 2022;17(10):e0273520. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0273520>
9. Bock FJ, Tait SWG. Mitochondria as multifaceted regulators of cell death. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020 Feb;21(2):85–100. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0173-8>
10. Hayes JD, Dinkova-Kostova AT, Tew KD. Oxidative Stress in Cancer. *Cancer Cell*. 2020 Aug 10;38(2):167–197. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.06.001>
11. Martinez-Reyes I, Cardona LR, Kong H, Vasan K, McElroy GS, Werner M, et al. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth. *Nature*. 2020 Sep;585(7824):288–292. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2475-6>
12. Lee JH, Park A, Oh KJ, Lee SC, Kim WK, Bae KH. The role of adipose tissue mitochondria: regulation of mitochondrial function for the treatment of metabolic diseases. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 4;20(19):4924. <https://doi.org/10.3390/ijms20194924>
13. Liu Z, Sun Y, Qi Z, Cao L, Ding S. Mitochondrial transfer/transplantation: an emerging therapeutic approach for multiple diseases. *Cell Biosci*. 2022 May 19;12(1):66. <https://doi.org/10.1186/s13578-022-00805-7>
14. Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer*. 2019 Nov 11;18(1):157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
15. Dong L, Gopalan V, Holland O, Neuzil J. Mitocans Revisited: Mitochondrial Targeting as Efficient Anti-Cancer Therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Oct 26;21(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijms21217941>
16. Jia D, Park JH, Jung KH, Levine H, Kaiparettu BA. Elucidating the Metabolic Plasticity of Cancer: Mitochondrial Reprogramming and Hybrid Metabolic States. *Cells*. 2018 Mar 13;7(3):21. <https://doi.org/10.3390/cells7030021>
17. Li J, Agarwal E, Bertolini I, Seo JH, Caino MC, Ghosh JC, et al. The mitophagy effector FUNDC1 controls mitochondrial reprogramming and cellular plasticity in cancer cells. *Sci Signal*. 2020 Jul 28;13(642):eaaz8240. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aaz8240>
18. Damaghi M, West J, Robertson-Tessi M, Xu L, Ferrall-Fairbanks MC, Stewart PA, et al. The harsh microenvironment in early breast cancer selects for a Warburg phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 19;118(3):e2011342118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2011342118>

19. Humpton TJ, Alagesan B, DeNicola GM, Lu D, Yordanov GN, Leonhardt CS, et al. Oncogenic KRAS Induces NIX-Mediated Mitophagy to Promote Pancreatic Cancer. *Cancer Discov.* 2019 Sep;9(9):1268–1287. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1409>
20. Margulis L. Symbiotic theory of the origin of eukaryotic organelles; criteria for proof. *Symp Soc Exp Biol.* 1975;(29):21–38.
21. Hosseinian S, Ali Pour P, Kheradvar A. Prospects of mitochondrial transplantation in clinical medicine: Aspirations and challenges. *Mitochondrion.* 2022 Jul;65:33–44. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2022.04.006>
22. Singh B, Modica-Napolitano JS, Singh KK. Defining the momiome: Promiscuous information transfer by mobile mitochondria and the mitochondrial genome. *Semin Cancer Biol.* 2017 Dec;47:1–17. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.05.004>
23. Shanmughapriya S, Langford D, Natarajaseenivasan K. Inter and Intracellular mitochondrial trafficking in health and disease. *Ageing Res Rev.* 2020 Sep;62:101128. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101128>
24. Levoux J, Prola A, Lafuste P, Gervais M, Chevallier N, Koumairi Z, et al. Platelets Facilitate the Wound-Healing Capability of Mesenchymal Stem Cells by Mitochondrial Transfer and Metabolic Reprogramming. *Cell Metab.* 2021 Feb 2;33(2):283–299. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.006>
25. Walters HE, Cox LS. Intercellular Transfer of Mitochondria between Senescent Cells through Cytoskeleton-Supported Intercellular Bridges Requires mTOR and CDC42 Signalling. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:6697861. <https://doi.org/10.1155/2021/6697861>
26. Ali Pour P, Hosseinian S, Kheradvar A. Mitochondrial transplantation in cardiomyocytes: foundation, methods, and outcomes. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2021 Sep 1;321(3):C489–C503. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00152.2021>
27. Doulamis IP, Guariento A, Duignan T, Kido T, Orfany A, Saeed MY, et al. Mitochondrial transplantation by intra-arterial injection for acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2020 Sep 1;319(3):F403–F413. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00255.2020>
28. Park A, Oh M, Lee SJ, Oh KJ, Lee EW, Lee SC, et al. Mitochondrial Transplantation as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 30;22(9):4793. <https://doi.org/10.3390/ijms22094793>
29. Russell OM, Gorman GS, Lightowlers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell.* 2020 Apr 2;181(1):168–188. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.051>
30. Sidarala V, Pearson GL, Parekh VS, Thompson B, Christen L, Gingerich MA, et al. Mitophagy protects β cells from inflammatory damage in diabetes. *JCI Insight.* 2020 Dec 17;5(24):e141138. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.141138>
31. Kitani T, Kami D, Kawasaki T, Nakata M, Matoba S, Gojo S. Direct human mitochondrial transfer: a novel concept based on the endosymbiotic theory. *Transplant Proc.* 2014 May;46(4):1233–1236. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.133>
32. Katrangi E, D'Souza G, Boddapati SV, Kulawiec M, Singh KK, Bigger B, et al. Xenogenic transfer of isolated murine mitochondria into human rho0 cells can improve respiratory function. *Rejuvenation Res.* 2007 Dec;10(4):561–570. <https://doi.org/10.1089/rej.2007.0575>
33. Doulamis IP, Guariento A, Duignan T, Orfany A, Kido T, Zurakowski D, et al. Mitochondrial transplantation for myocardial protection in diabetic hearts. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020 May 1;57(5):836–845. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz326>
34. Lin HC, Liu SY, Lai HS, Lai IR. Isolated mitochondria infusion mitigates ischemia-reperfusion injury of the liver in rats. *Shock.* 2013 Mar;39(3):304–310. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318283035f>
35. Blitzer D, Guariento A, Doulamis IP, Shin B, Moskowitzova K, Barbieri GR, et al. Delayed Transplantation of Autologous Mitochondria for Cardioprotection in a Porcine Model. *Ann Thorac Surg.* 2020 Mar;109(3):711–719. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.06.075>
36. Huang PJ, Kuo CC, Lee HC, Shen CI, Cheng FC, Wu SF, et al. Transferring Xenogenic Mitochondria Provides Neural Protection Against Ischemic Stress in Ischemic Rat Brains. *Cell Transplant.* 2016;25(5):913–927. <https://doi.org/10.3727/096368915X689785>
37. Patananan AN, Sercel AJ, Wu TH, Ahsan FM, Torres A, Kennedy SAL, et al. Pressure-Driven Mitochondrial Transfer Pipeline Generates Mammalian Cells of Desired Genetic Combinations and Fates. *Cell Rep.* 2020 Dec 29;33(13):108562. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108562>
38. Lindqvist D, Wolkowitz OM, Picard M, Ohlsson L, Bersani FS, Fernström J, et al. Circulating cell-free mitochondrial DNA, but not leukocyte mitochondrial DNA copy number, is elevated in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018 Jun;43(7):1557–1564. <https://doi.org/10.1038/s41386-017-0001-9>
39. Miller B, Kim SJ, Kumagai H, Mehta HH, Xiang W, Liu J, et al. Peptides derived from small mitochondrial open reading frames: Genomic, biological, and therapeutic implications. *Exp Cell Res.* 2020 Aug 15;393(2):112056. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112056>

40. Picca A, Beli R, Calvani R, Coelho-Júnior HJ, Landi F, Bernabei R, et al. Older Adults with Physical Frailty and Sarcopenia Show Increased Levels of Circulating Small Extracellular Vesicles with a Specific Mitochondrial Signature. *Cells*. 2020 Apr 15;9(4):973. <https://doi.org/10.3390/cells9040973>
41. Sahinbegovic H, Jelinek T, Hrdinka M, Bago JR, Turi M, Sevcikova T, et al. Intercellular Mitochondrial Transfer in the Tumor Microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 4;12(7):1787. <https://doi.org/10.3390/cancers12071787>
42. Roh JS, Sohn DH. Damage-Associated Molecular Patterns in Inflammatory Diseases. *Immune Netw*. 2018 Aug;18(4):e27. <https://doi.org/10.4110/in.2018.18.e27>
43. Elliott RL, Jiang XP, Head JF. Mitochondria organelle transplantation: introduction of normal epithelial mitochondria into human cancer cells inhibits proliferation and increases drug sensitivity. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Nov;136(2):347–354. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2283-2>
44. Rushande AM, Kuwahara Y, Roudkenar MH. Mitochondrial transplantation as a potential and novel master key for treatment of various incurable diseases. *Cytotechnology*. 2019 Apr;71(2):647–663. <https://doi.org/10.1007/s10616-019-00302-9>
45. Fu A., Hou Y., Yu Z., Zhao Z., Liu X. Healthy mitochondria inhibit the metastatic melanoma in lungs. *Int J Biol Sci*. 2019;15:2707–2718. <https://doi.org/10.7150/ijbs.38104>
46. Chang JC, Chang HS, Wu YC, Cheng WL, Lin TT, Chang HJ, et al. Mitochondrial transplantation regulates antitumour activity, chemoresistance and mitochondrial dynamics in breast cancer. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019 Jan 23;38(1):30. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1028-z>
47. Sun C, Liu X, Wang B, Wang Z, Liu Y, Di C, et al. Endocytosis-mediated mitochondrial transplantation: Transferring normal human astrocytic mitochondria into glioma cells rescues aerobic respiration and enhances radiosensitivity. *Theranostics*. 2019;9(12):3595–3607. <https://doi.org/10.7150/thno.33100>
48. Al Amir Dache Z, Otandault A, Tanos R, Pastor B, Meddeb R, Sanchez C, et al. Blood contains circulating cell-free respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2020 Mar;34(3):3616–3630. <https://doi.org/10.1096/fj.201901917RR>
49. Zhao Z, Yu Z, Hou Y, Zhang L, Fu A. Improvement of cognitive and motor performance with mitotherapy in aged mice. *Int J Biol Sci*. 2020;16(5):849–858. <https://doi.org/10.7150/ijbs.40886>
50. Fu A. Mitotherapy as a Novel Therapeutic Strategy for Mitochondrial Diseases. *Curr Mol Pharmacol*. 2020;13(1):41–49. <https://doi.org/10.2174/1874467212666190920144115>
51. Desdín-Micó G, Soto-Herederó G, Aranda JF, Oller J, Carrasco E, Gabandé-Rodríguez E, et al. T cells with dysfunctional mitochondria induce multimorbidity and premature senescence. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1371–1376. <https://doi.org/10.1126/science.aax0860>
52. Chen Y, Yang F, Chu Y, Yun Z, Yan Y, Jin J. Mitochondrial transplantation: opportunities and challenges in the treatment of obesity, diabetes, and nonalcoholic fatty liver disease. *J Transl Med*. 2022 Oct 22;20(1):483. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03693-0>
53. Roushandeh AM, Kuwahara Y, Roudkenar MH. Mitochondrial transplantation as a potential and novel master key for treatment of various incurable diseases. *Cytotechnology*. 2019 Apr;71(2):647–663. <https://doi.org/10.1007/s10616-019-00302-9>
54. McCully JD, Cowan DB, Emani SM, Del Nido PJ. Mitochondrial transplantation: From animal models to clinical use in humans. *Mitochondrion*. 2017 May;34:127–134. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.03.004>
55. Ramirez-Barbieri G, Moskowitsova K, Shin B, Blitzer D, Orfany A, Guariento A, et al. Alloreactivity and allorecognition of syngeneic and allogeneic mitochondria. *Mitochondrion*. 2019 May;46:103–115. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2018.03.002>
56. Ventura-Clapier R, Moulin M, Piquereau J, Lemaire C, Mericskay M, Veksler V, et al. Mitochondria: a central target for sex differences in pathologies. *Clin Sci (Lond)*. 2017 May 1;131(9):803–822. <https://doi.org/10.1042/CS20160485>
57. Beaudry KM, Devries MC. Sex-based differences in hepatic and skeletal muscle triglyceride storage and metabolism 1. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2019 Aug;44(8):805–813. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0635>
58. Demarest TG, McCarthy MM. Sex differences in mitochondrial (dys)function: Implications for neuroprotection. *J Bioenerg Biomembr*. 2015 Apr;47(1–2):173–188. <https://doi.org/10.1007/s10863-014-9583-7>
59. Yu Z, Hou Y, Zhou W, Zhao Z, Liu Z, Fu A. The effect of mitochondrial transplantation therapy from different gender on inhibiting cell proliferation of malignant melanoma. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2021–2033. <https://doi.org/10.7150/ijbs.59581>

Информация об авторах:

Кит Олег Иванович – академик РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3061-6108>, SPIN: 1728-0329, AuthorID: 343182, ResearcherID: U-2241-2017, Scopus Author ID: 55994103100

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3618-6890>, SPIN: 9427-9928, AuthorID: 462868, ResearcherID: Y-1491-2018, Scopus Author ID: 55890047700

Шихлярова Алла Ивановна – д.б.н., профессор, старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>, SPIN: 6271-0717, AuthorID: 482103, ResearcherID: Y-6275-2018, Scopus Author ID: 6507723229

Нескубина Ирина Валерьевна [✉] – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>, SPIN: 3581-8531, AuthorID: 794688, ResearcherID: AAG-8731-2019, Scopus Author ID: 6507509066

Вклад авторов:

Кит О. И. – научное редактирование;
Франциянц Е. М. – написание текста, анализ и интерпретация данных;
Шихлярова А. И. – научное редактирование;
Нескубина И. В. – техническое редактирование, оформление библиографии.