

Regulación Mitocondrial y microinmunoterapia

Dra. Lourdes Reig

I. Introducción

La ciencia médica actual ha demostrado que el 90% de las **enfermedades crónicas** están relacionadas con **alteraciones mitocondriales**, entre ellas las enfermedades neurodegenerativas, las relacionadas con la edad, las enfermedades metabólicas, diversas formas de cáncer y otras patologías^{1,2}.

Por tanto, regular la **función mitocondrial** es fundamental tanto para la prevención del desarrollo y avance de múltiples enfermedades, como para la recuperación del equilibrio orgánico.

Este artículo describe brevemente la fisiología mitocondrial, y examina las implicaciones de las alteraciones mitocondriales en la salud. Igualmente, analiza el papel que puede jugar la microinmunoterapia y otros tratamientos en el control de estos trastornos.

II. Mitocondria y sus implicaciones en el organismo

1. La mitocondria: centro energético celular

Todas las células humanas (excepto los eritrocitos) contienen mitocondrias, que tienen su propio ADN (ADN mitocondrial) y se encuentran en el citoplasma.

Las mitocondrias generan la energía básica para la vida a partir de nutrientes como los hidratos de carbono, grasas y proteínas. El **ATP** (adenosina-trifosfato) sintetizado en la **fosforilación oxidativa** (OXPHOS) es vital para la obtención de energía, el mantenimiento de la homeostasis del calcio, la regulación de la apoptosis y la oxidación de los ácidos grasos, proporcionando acetil-CoA, esencial en la cadena de transporte de electrones³. Como subproducto de este proceso fundamental se producen una gran cantidad de especies reactivas de oxígeno (ROS) que, pese a tener un importante papel en la señalización celular, en exceso pueden reducir o inhibir la función mitocondrial. Sin embargo, si los sistemas antioxidantes funcionan bien, el peligro es mínimo.

Las mitocondrias, además de realizar la fosforilación oxidativa, intervienen en otras funciones celulares esenciales como⁴:

- Proliferación y muerte celular programada o apoptosis.
- Metabolismo, homeostasis de iones, síntesis de lípidos, aminoácidos y nucleótidos.

2. Alteraciones mitocondriales y sus implicaciones

Para sintetizar el suficiente ATP mitocondrial se requiere del buen funcionamiento de todos los órganos del cuerpo. No obstante, si las mitocondrias no son capaces de producir el suficiente ATP, la escasez de energía altera las funciones de estos órganos. Esto genera un bucle que se retroalimenta.

De la misma forma, la cadena de señales desencadenadas por la presencia de un exceso de ATP extracelular puede alterar igualmente la función mitocondrial⁵.

Existen diferentes factores que pueden afectar negativamente al funcionamiento mitocondrial:

- **Activación inmune descontrolada**
- **Exceso de estrés oxidativo**
- **Déficit de sistemas antioxidantes**
- **Falta de micronutrientes esenciales**
- **Estrés psicológico y físico**
- **Toxinas y contaminantes** (Ej. metales pesados, aditivos, etc.)
- **Inflamación**
- **Efectos secundarios de terapias y fármacos**
- **Otros**

Una **reducción de la función mitocondrial** puede implicar la pérdida del potencial eléctrico transmembrana y del pH mitocondrial, alteraciones en la cadena de transporte de electrones, reducción del transporte de metabolitos básicos a las mitocondrias y otras modificaciones⁶. Esto lleva a **anormalidades** en la síntesis del ATP, disfunción del órgano implicado y producción elevada de ROS, promoviendo una **muerte celular excesiva** o causando **graves daños** a las proteínas, lípidos y al ADN mitocondrial (incluidas mutaciones). Si el daño al ADN no puede ser reparado, por lo general, la célula entra en apoptosis o senescencia. No obstante, si la mitocondria está alterada, la activación de la apoptosis puede fallar y estas células mutadas pueden permanecer y replicarse, siendo el origen de múltiples patologías, entre ellas el cáncer.

Es por ello que una simple disfunción mitocondrial, puede jugar un papel central en una amplia gama de trastornos crónicos.

3. Estrategia terapéutica frente a la disfunción mitocondrial y patologías asociadas

Para restablecer el buen funcionamiento mitocondrial se requiere de una estrategia integral y estructurada a varios niveles.

1. Tratamientos farmacológicos⁷ para **activar o suprimir vías específicas**.
2. Tratamientos para aportar **elementos mitocondriales esenciales**⁶ (nutrientes y/o antioxidantes): resveratrol, quercetina, coenzima Q10, L-Carnitina,

N-Acetilcisteína, vitaminas C, E, K, complejo B, ácido lipoico, piruvato de sodio, NADH, fosfolípidos, u otros suplementos.

3. Tratamientos orientados a **modular vías de señalización mitocondrial**: fórmula de microimmunoterapia MIREG

III. Regulación mitocondrial y microimmunoterapia: fórmula MIREG

1. Objetivo

El objetivo de la fórmula **MIREG** es dar al organismo las claves **endógenas** necesarias para mantener **optimizados** los mecanismos mitocondriales **básicos**, con la finalidad de favorecer una equilibrada **regulación mitocondrial** y el restablecimiento de la correcta **homeostasis**.

Por su estructura y composición, **la fórmula MIREG** proyecta una **acción reguladora** a nivel de diversos factores implicados en la disfunción mitocondrial, así como en sus consecuencias deletéreas.

En general, esta fórmula busca una acción reguladora a nivel de diferentes vías:

A. Mitocondria y Estrés Oxidativo:

Disfunción mitocondrial derivada de citoquinas pro-inflamatorias y radicales libres de oxígeno (ROS)

B. Metabolismo Mitocondrial:

Biogénesis mitocondrial y energía (número de mitocondrias, enzimas mitocondriales, respiración y ATP)

C. Mitocondria y Células Inmunes:

Disfunción mitocondrial derivada de la activación Inmune descontrolada. Inducción mitocondrial de la apoptosis de células inmunes activadas (eosinófilos, CD4+, Th1/Th2) y reducción de su impacto patológico (CD8+ activados y Th17)

D. Regulación Mitocondrial Específica

2. Composición de la fórmula MIREG

Interleucina 1 (IL-1)	10, 27 CH
Interleucina 2 (IL-2)	10, 27 CH
Interleucina 5 (IL-5)	10, 27 CH
Interleucina 6 (IL-6)	10, 27 CH
Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	10, 27 CH
Factor de transformación de crecimiento beta (TGF- β)	10,15 CH
Prostaglandina E2 (PGE2)	3, 10 CH
Ácido nucleico específico SNA-HLA I	10, 16 CH
Ácido nucleico específico SNA-HLA II	10, 16 CH
Ácido desoxirribonucleico (ADN)	10, 18 CH
Ácido ribonucleico (ARN)	10, 18 CH
Ácido nucleico específico SNA-MIREG	10, 16 CH

Diluciones frenadoras – Diluciones estimuladoras

A. Mitocondria y Estrés Oxidativo:

Disfunción mitocondrial derivada de citoquinas pro-inflamatorias y radicales libres de oxígeno (ROS)

► *Ácido ribonucleico (ARN)*

Objetivo:

Frenar la activación aberrante del inflamasoma, modulando la activación de los receptores Toll-like (TLR)

El **inflamasoma**⁸, parte crucial del sistema inmune innato, es un complejo de sensores intracelulares responsable de la activación de los procesos inflamatorios. La presencia de **mitocondrias dañadas** o la emisión de **señales de peligro** en respuesta al estrés y a la infección favorece la puesta en marcha de la cascada inflamatoria y la activación de este complejo.

El inflamasoma podría ser activado, por ejemplo, por una elevada presencia de **ROS** o la estimulación de los **receptores Toll-like** por sus ligandos (ligandos sintéticos como CpG ADN y ARNss, antígenos de patógenos intra- o extracelulares, virus, toxinas derivadas de éstos, pero también ácido úrico, calcio pirofosfato y otras “señales de peligro” endógenas o exógenas)⁹.

Las células dendríticas (DCs) expresan altos niveles de receptores TLR, concretamente de TLR7 y TLR9^{10,11}. El ARN

3. Modelo de cascada secuencial



de una sola hebra (ARNss) estimula la expresión del TLR7 y TLR8 en seres humanos^{12,13}.

La activación **aberrante** del inflamasoma inducida por la acumulación de mitocondrias disfuncionales, se relaciona con numerosas situaciones patológicas¹⁴, contribuye a la patogénesis de diversos desórdenes neurológicos¹⁵ y está implicada en el proceso inflamatorio responsable de la obesidad, diabetes, enfermedades asociadas a la edad¹⁶ y otras enfermedades metabólicas¹⁷.

► *Interleucina 1 (IL-1) – Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)*

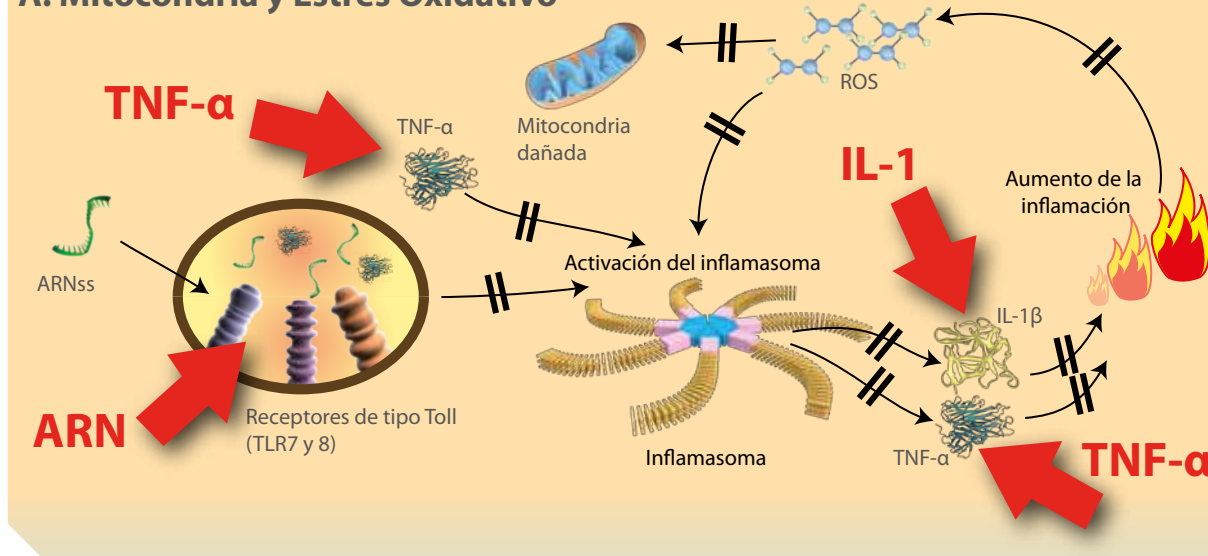
Objetivo:

Optimizar las funciones mitocondriales, modulando la sobreexpresión de citoquinas pro-inflamatorias y la producción exagerada de radicales libres (ROS)

La activación del **inflamasoma** por la estimulación de los receptores Toll-like, a través de sus diferentes ligandos⁹, induce la producción de **citoquinas pro-inflamatorias** como la **IL-1 β** ⁹, a la vez que inhibe gravemente la producción de **IL-1Ra** (receptor antagonista de la IL-1 con función anti-inflamatoria), afectando a la proporción IL-1/IL-1Ra. Esto ocasiona un aumento en la producción de ROS y, a su vez, se asocia con el **fracaso de los sistemas antioxidantes**¹⁸.

También se evidencian efectos similares con otras citoquinas

A. Mitocondria y Estrés Oxidativo



pro-inflamatorias como el **TNF- α** , inducido igualmente por la coestimulación de **los receptores Toll-like**¹⁸.

La secreción de mediadores pro-inflamatorios y la síntesis excesiva de ROS, tienen consecuencias deletéreas sobre la función mitocondrial a varios niveles, entre ellos: daño al ADN mitocondrial (ADNmt), disminución de la producción de energía y disminución de la transcripción mitocondrial¹⁹.

Por ejemplo, ante situaciones de estrés celular esto podría traducirse en activación inmune descontrolada, inflamación crónica, senescencia celular, infección por virus oncogénicos, hipoxia, privación de nutrientes esenciales, etc. y a partir de aquí, alteración de los procesos de reparación del ADN, inhibición de la apoptosis y acumulación de ADNmt dañado, potenciando las vías de señalización oncogénicas²⁰.

B. Metabolismo Mitocondrial:

Biogénesis mitocondrial y energía (número de mitocondrias, enzimas mitocondriales, respiración y ATP)

► **Interleucina 6 (IL-6)**

Objetivo:

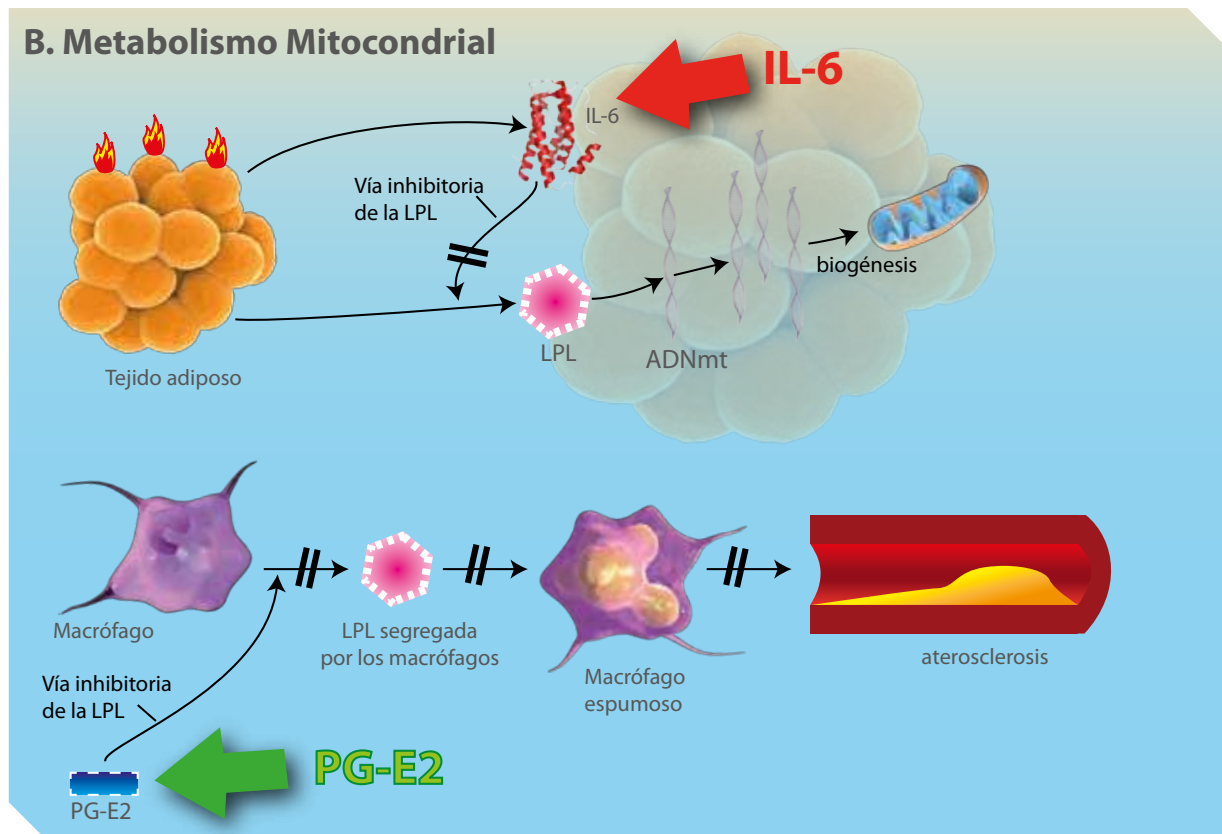
Optimizar la biogénesis mitocondrial/energía, modulando el metabolismo lipídico

El tejido adiposo es una de las principales fuentes de mediadores de la inflamación, entre los que destaca la IL-6, que juega un papel fundamental en este proceso. La **IL-6 de-**

rivada del tejido adiposo puede tener un efecto importante en el metabolismo a través de varios mecanismos, entre ellos **la regulación a la baja de la lipoproteína lipasa (LPL)**^{21,22}.

La enzima **LPL**, producida entre otros por el tejido adiposo, el músculo cardíaco, el músculo esquelético y los macrófagos, juega un papel básico en la asimilación y transporte de los lípidos, siendo la responsable de la conversión de los triglicéridos y lipoproteínas de muy baja densidad de la dieta en ácidos grasos libres y monoglicéridos. Esto permite la absorción y utilización de las grasas por el músculo y el tejido adiposo²³. Las alteraciones de la actividad y de la regulación de la **LPL** están relacionadas con ciertas situaciones fisiopatológicas, como la obesidad, la aterosclerosis, el cáncer, el Alzheimer y otras.

Diferentes estudios muestran que la **LPL regula la biogénesis mitocondrial**²⁴, a través del aumento de ácidos grasos libres en plasma (FFA). La biogénesis favorece la regeneración mitocondrial, induciendo un aumento del número de copias de ADNmt. Este proceso involucra la activación del PPAR delta (del inglés peroxisome proliferator-activated receptor delta), el aumento de las enzimas mitocondriales de oxidación de ácidos grasos, del ciclo de citrato y de la cadena respiratoria²⁵. [► Para más información sobre la importancia de la biogénesis mitocondrial, ver anexo 1 de la página 9].



► Prostaglandina E2 (PGE2)

Objetivo:

Contrarrestar efectos deletéreos derivados de la expresión de la lipoproteína lipasa en macrófagos, modulando este proceso

Si bien la **LPL** aumenta la biogénesis y la respiración mitocondrial, segregada de manera específica por los macrófagos, está implicada en el **desarrollo de aterosclerosis**²⁶. Se cree que los productos generados por la hidrólisis de las lipoproteínas inhiben el flujo de salida del colesterol del interior de los macrófagos²⁷. Es precisamente esta acumulación de colesterol en las células espumosas de los macrófagos, durante la aterogénesis, la que induce respuestas inflamatorias y otros efectos adversos²⁸.

La **PGE2** es un **potente inhibidor** de la expresión génica de **LPL** en **macrófagos**²⁹.

La supresión de la expresión de la LPL en macrófagos se correlaciona con un **aumento** del **ABCA1**, responsable de la salida del colesterol del interior de estas células hacia la **apoA-1/HDL**^{30,31}. La **eliminación del exceso de colesterol** de las células espumosas de macrófagos por las HDL y la apoA-1 es

un mecanismo esencial, con importantes propiedades ateroprotectoras al favorecer el aumento del **colesterol HDL**^{32,33}.

C. Mitocondria y Células Inmunes:

Disfunción mitocondrial derivada de la activación inmune descontrolada. Inducción mitocondrial de la apoptosis de células inmunes activadas (eosinófilos, CD4+, Th1/Th2) y reducción de su impacto patológico (CD8+ activados y Th17)

La mitocondria es fundamental en la activación de la apoptosis de células inmunes. Una inducción de apoptosis deficiente por parte de la mitocondria se relaciona con diferentes enfermedades. [►Para más información sobre el papel de la mitocondria en la apoptosis, ver anexo 2 de la página 9].

► Interleucina 5 (IL-5)

Objetivo:

Optimizar la apoptosis mitocondrial: Apoptosis de eosinófilos activados

Los **eosinófilos** se activan como parte de la respuesta inflamatoria, a partir de las citoquinas liberadas por los mastocitos

tos y las células T helper de tipo 2 (Th2)³⁴. La **acumulación de eosinófilos** en los focos inflamatorios es un sello **característico** de la **inflamación Th2**³⁵.

Los estudios demuestran que el **colesterol** afecta directamente a la señalización inflamatoria de los eosinófilos, a través de la regulación de las funciones de la **IL-5**³⁶. Esta citoquina producida principalmente por las células Th2 y los mastocitos activados, es el factor más potente y específico para los **eosinófilos**³⁷. La acción de la **IL-5** activa las **características inflamatorias** de los eosinófilos, la **supervivencia prolongada**, la **inhibición de la apoptosis** y la secreción de múltiples **factores pro-inflamatorios**^{38,39,40}. La **IL-5** es responsable de **bloquear la vía intrínseca** de la apoptosis de eosinófilos⁴¹, lo que conduce a un importante aumento de estas células en un estado permanentemente activado.

La **inducción** de apoptosis de eosinófilos activados podría contribuir a la resolución de la inflamación y las mitocondrias juegan un **papel central** en este proceso^{42,43}. La **proteína proapoptótica Bid** es un elemento básico para estimular la muerte de eosinófilos, y su **deficiencia** frena la apoptosis de estos al favorecer una mayor liberación de **citoquinas de tipo Th2** como la IL-5⁴⁴.

La inflamación **mediada por los eosinófilos** contribuye tanto a patologías alérgicas (por ejemplo el asma) como a muchas enfermedades cardiovasculares, autoinmunes y degenerativas^{45,46,47,48,49,50}. [► Para más información sobre la implicación de los eosinófilos en el desarrollo de diferentes enfermedades, ver anexo 3 de la página 10]

► **Interleucina 2 (IL-2)**

Objetivo:

Optimizar la apoptosis mitocondrial: apoptosis de células T CD4+ activadas

Existe la evidencia de que los **eosinófilos activados** interactúan directamente con las **células T CD4+**, alterando sus funciones⁵¹. Por otro lado, se conoce también que los eosinófilos interactúan con numerosos tipos de células inmunes y no inmunes, afectando indirectamente a las funciones de las células T⁵².

La **IL-2** es una citoquina producida principalmente por las células T activadas y es clave en el **crecimiento, proliferación y apoptosis de los linfocitos T activados** por antígeno^{53,54}. La **IL-2** estimula la **expresión de Bcl-2**^{55,56}, proteína que obstaculiza la inducción de apoptosis en estas células⁵⁷.

Mediante la privación de IL-2 se puede, por tanto, aumentar significativamente el porcentaje de **células apoptóticas T CD4+** ingenuas y de memoria, de forma concomitante con una **reducción** de la expresión de Bcl-2 y un **aumento** del contenido intracelular de ROS⁵⁸.

Es probable que estos mecanismos inmunes dependientes de eosinófilos no se limiten solo al pulmón o la inflamación mediada por alérgeno⁵². La **acumulación de eosinófilos** puede llevar al reclutamiento y activación de **células T efectoras** en diferentes tejidos. Este proceso está relacionado con diferentes cuadros patológicos entre los que destacan: el rechazo agudo de órganos trasplantados⁵⁹, el inicio/progresión de tumores⁶⁰, la acumulación/diferenciación de poblaciones de células T del timo⁶¹, la modulación del sistema inmunológico de la mucosa del tracto gastrointestinal⁶² y otros cuadros.

► **Ácido nucleico específico SNA-HLA II**

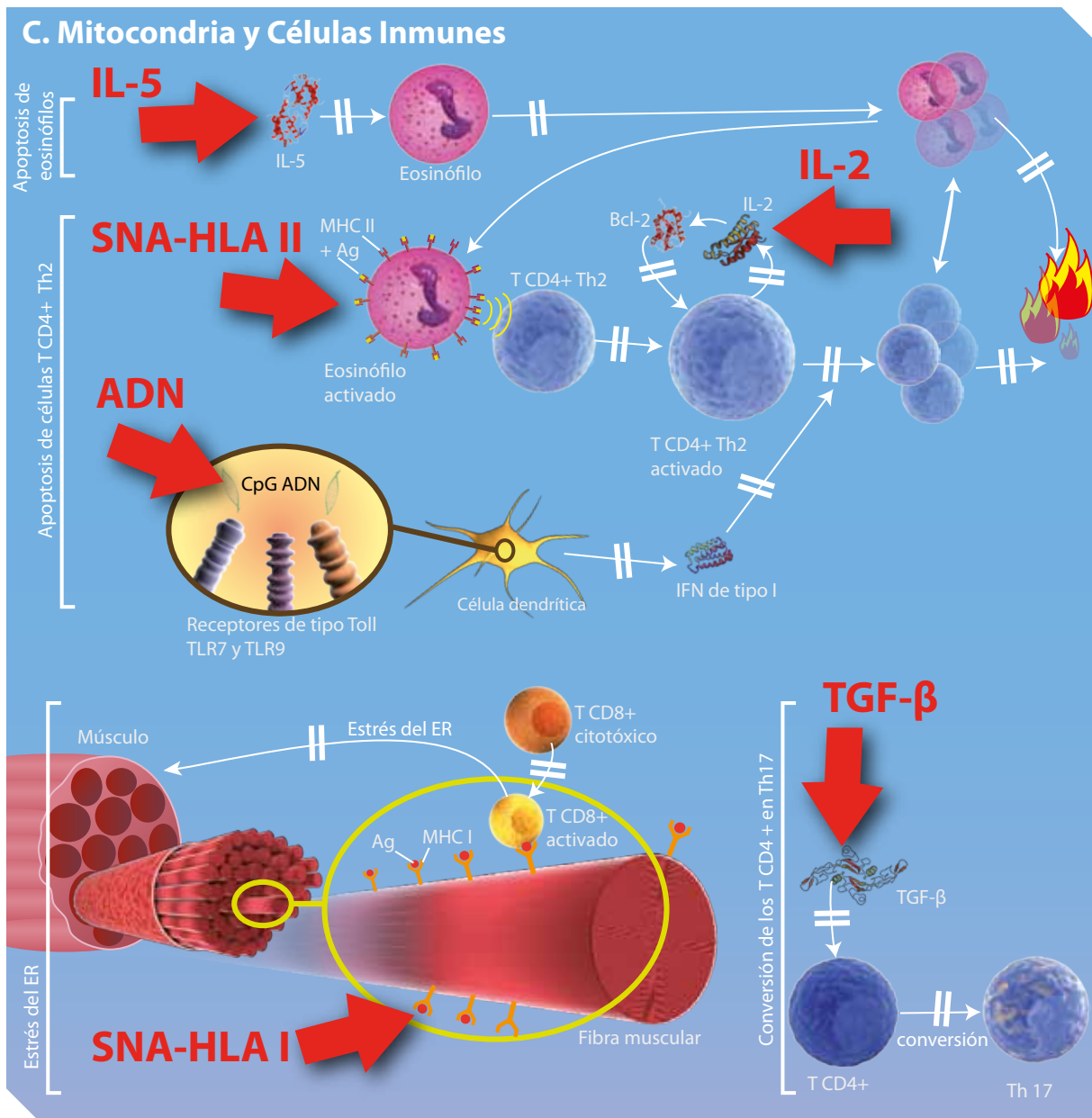
Objetivo:

Evitar la amplificación de respuestas Th2, modulando la sobreexpresión de las MHC de clase II de tipo HLA-DR en eosinófilos (CPAs no profesionales)

Las células dendríticas, los macrófagos y las **células B se consideran células presentadoras de antígeno (CPAs) clásicas** del sistema inmune. Sin embargo, un elevado número de células “no clásicas” o **CPAs no profesionales** pueden presentar antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II (MHC II) a las células T CD4+^{63,64}.

Los **eosinófilos activados** interactúan directamente con las **células T CD4+** y pueden tener un papel central como **CPAs** mediante la presentación del antígeno procesado a las células T^{65,66,67}. Igualmente, los eosinófilos activados expresan las **moléculas coestimuladoras** necesarias para activar funcionalmente a los **linfocitos T CD4+** e inducir la expresión de las moléculas **HLA-DR**^{68,69}, promoviendo **una mayor amplificación** de la respuesta inmune **Th2**⁶⁵ y la **expansión clonal** de estas células Th2⁷⁰.

El **metabolismo mitocondrial** juega un papel esencial en la **activación** de las células T CD4+, abasteciendo la energía suficiente para soportar la activación de éstas. Tanto el **consumo mitocondrial de oxígeno** como los **ROS mitocondriales** aumentan durante la activación de las células T CD4+⁷¹.



► Ácido desoxirribonucleico (ADN)

Objetivo:

Favorecer la apoptosis de las células Th2, modulando la secreción excesiva de IFN- α

Como se decía al principio, la **estimulación viral y sintética** de los TLR resulta en la producción de **interferón de tipo I**^{11,72}, citoquina clave en la respuesta antiviral^{73,74,75}. Las células dendríticas (DCs) expresan altos niveles de estos receptores, concretamente de TLR7 y TLR9^{10,11}. Los **CpG-oligonucleótidos sintéticos (CpG ADN)** estimulan la expresión del TLR9^{76,77} en seres humanos.

El **IFN- α** promueve la **supervivencia** de las **células Th2**, en parte, mediante la prevención de cambios mitocondriales que conducen a la apoptosis⁷⁸, como la interrupción del potencial transmembrana mitocondrial^{79,80}.

El **IFN de tipo I** presenta, por ejemplo, **actividad antiapoptótica** para las células T activadas de la membrana sinovial reumatoide^{81,82,83,84}. Además es capaz de prevenir la apoptosis espontánea de células de leucemia^{85,86,87} y de células de mieloma⁸⁸ entre otras^{89,90,91}.

► **Ácido nucleico específico SNA-HLA I**

Objetivo:

Reducir el estrés del retículo endoplásmico derivado de la citotoxicidad de los linfocitos T CD8+ sobreactivados, modulando la sobreexpresión de las MHC de clase I (HLA-I)

Las moléculas de la presentación **MHC de clase I** juegan un papel central en el sistema inmune a través de la **presentación del antígeno a los linfocitos citotóxicos T CD8+** y la consiguiente **activación** de estas células⁹².

Las **fibras musculares** no suelen expresar **moléculas HLA-I**. La sobreexpresión de **HLA de clase I** sobre estas fibras favorece la invasión y el **ataque citotóxico** de las células T CD8+ activadas por antígeno⁹³. La reacción a este ataque y el aumento **secundario** de **citoquinas inflamatorias**, provoca en el músculo una **respuesta de estrés** del retículo endoplásmico (ER)⁹³, orgánulo encargado, entre otras funciones, de la **síntesis** y el **transporte** de **proteínas** al interior de la mitocondria.

Tanto la **función mitocondrial** como la **biogénesis mitocondrial**, dependen de la correcta importación de proteínas sintetizadas en el citosol al interior de la mitocondria⁹⁴. Este proceso, requiere a su vez de un **adecuado plegamiento** de estas proteínas^{95,96}. Por ello, deficiencias en el proceso de plegamiento de las proteínas o de la importación de estas, puede ser causa de **estrés del ER**, de **disfunción mitocondrial** y de **enfermedad**^{97,98}.

Una **respuesta de estrés del ER**, conduce a la **acumulación** de proteínas mal plegadas y a la activación del factor **NF- κ B**, favoreciendo un aumento mayor de **citoquinas inflamatorias**. Esta situación se puede observar **en el músculo** en **miopatías inflamatorias**^{93,99,100}, en **miopatías** secundarias a la terapia con **estatinas** y en otras **miopatías**¹⁰¹.

Entre las enfermedades con **estrés del ER** se pueden destacar los trastornos neurodegenerativos asociados al envejecimiento¹⁰², la artritis reumatoide¹⁰³, la diabetes y la aterosclerosis.

► **Factor de transformación de crecimiento beta (TGF- β)**

Objetivo:

Reducir la población de células efectoras Th17, modulando la expresión de TGF- β

Los diferentes estudios demuestran que tanto los **ROS mitocondriales** como la presencia de **citoquinas pro-inflamatorias** como la **IL-1**¹⁰⁴, contribuyen de manera significativa **al desarrollo** del fenotipo de **células efectoras Th17**, dominante en la **autoinmunidad**¹⁰⁵. El **TGF- β** , regulador de las **respuestas inmunes de las células T**, es una citoquina esencial para la conversión de las células T CD4+ en células Th17, hasta tal punto que su presencia es requerida para ello^{106,107}. Entre las enfermedades autoinmunes en las que están implicadas las células Th17 se pueden destacar, entre otras, la psoriasis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide y la enfermedad inflamatoria intestinal^{105,106,108}.

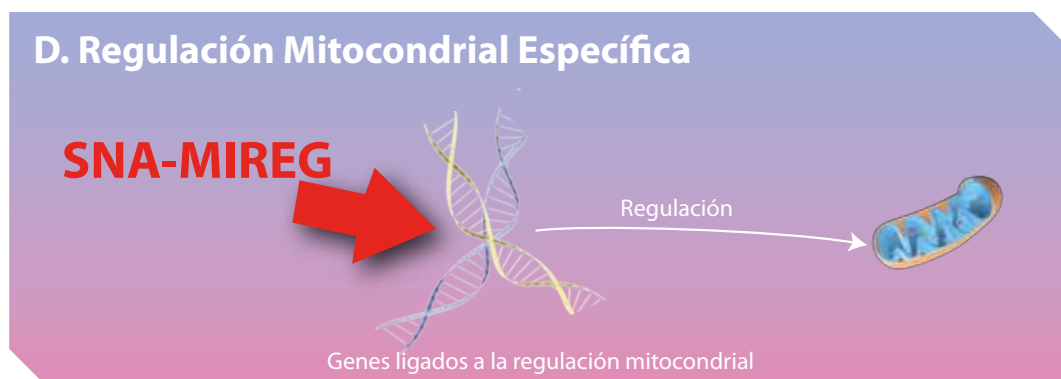
D. Regulación Mitocondrial Específica

► **Ácido nucleico específico SNA-MIREG**

Objetivo:

Regulación específica de la función mitocondrial

Se evidencia la existencia de múltiples genes, ligados a la regulación del funcionamiento mitocondrial¹⁰⁹, cuya modulación podría tener un importante impacto en el funcionamiento mitocondrial.

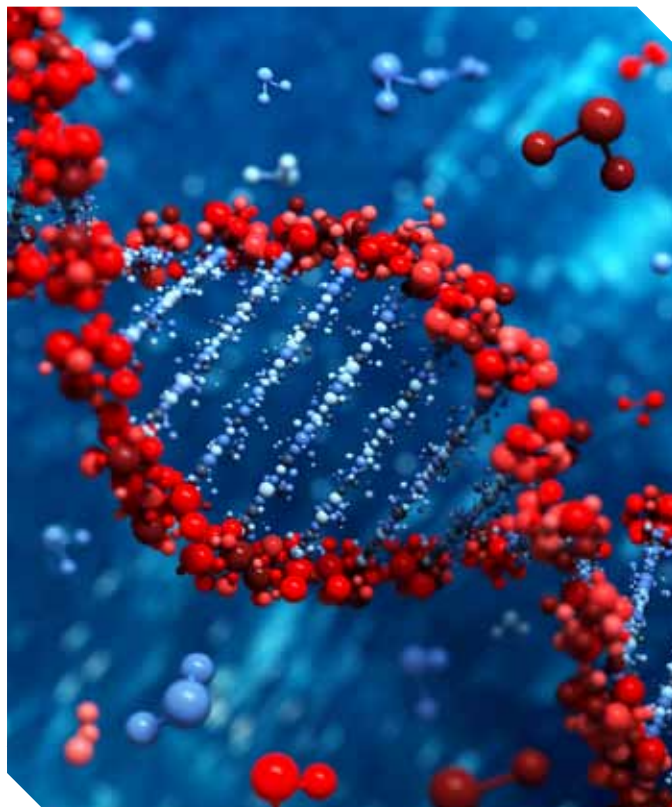


IV. Conclusión

Dada la implicación de la mitocondria en múltiples enfermedades, el conocimiento de la **medicina mitocondrial** resulta esencial para los profesionales de la salud.

Entender su importancia, prevenir el daño y restablecer las funciones mitocondriales, podría retrasar el desarrollo de enfermedades asociadas al fallo mitocondrial, contribuyendo en gran medida a la mejoría de nuestros pacientes.

La fórmula de microinmunoterapia **MIREG** puede jugar un papel importante en la regulación mitocondrial en diferentes patologías. Su objetivo es favorecer el **equilibrio de la mitocondria**, modulando factores implicados en su disfunción y en sus consecuencias deletéreas, restableciendo así la homeostasis del organismo. Esta fórmula se puede asociar de forma sinérgica a otros enfoques terapéuticos como el aporte de nutrientes esenciales, antioxidantes, etc., estableciendo una acción mitocondrial a diferentes niveles, y adaptando el tratamiento a las necesidades específicas de cada paciente.



ANEXO 1

Importancia de la biogénesis mitocondrial

La **regeneración mitocondrial** regulada por la biogénesis mitocondrial, desempeña un papel importante en la supervivencia celular y en la reparación^{110,111}. El aumento del estrés oxidativo y la inflamación pueden causar daño mitocondrial y conducir a importantes patologías agudas y crónicas como la insuficiencia funcional de diferentes órganos, la neurodegeneración, y la enfermedad cardiovascular^{112,113,114}. La **biogénesis mitocondrial** puede mejorar la función y la supervivencia celular, así como promover la recuperación celular del daño causado por el medio ambiente adverso, fisiopatológico, y/o agentes infecciosos^{115,116}.

ANEXO 2

Papel de la mitocondria en la apoptosis

La **apoptosis** juega un papel importante en muchos aspectos de la fisiología celular¹¹⁷, constituyendo un **mecanismo de defensa** para eliminar células potencialmente peligrosas, como aquellas que han sido infectadas por virus, células que presentan alteraciones genéticas como las células tumorales¹¹⁸, o células en estado de activación permanente y daño, como las células inmunes hiperactivadas. Es por ello, que los **defectos en la regulación de la apoptosis** (tanto por exceso como por defecto), pueden ser el origen de múltiples enfermedades como el cáncer, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades inflamatorias e incluso la persistencia viral¹¹⁹.

De manera general, la apoptosis se lleva a cabo a través de un proceso que conlleva la apertura del poro mitocondrial, aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial externa, activación de las caspasas (moléculas mediadoras esenciales de la muerte celular programada) y lanzamiento del citocromo c al citosol¹²⁰, evento crucial en el proceso apoptótico¹²¹.

Las proteínas de la **familia Bcl-2** son los reguladores más importantes del proceso de apoptosis¹²². De esta familia se pueden destacar entre otras: la proteína **antiapoptótica Bcl-2**, la proteína **proapoptótica Bax** y la **proteína proapoptótica Bid** con dominio BH3¹²⁰.

Implicación de los eosinófilos en numerosas patologías

Los **eosinófilos** se incrementan en varias **condiciones gastrointestinales**¹²³, incluyendo reflujo gastroesofágico, gastritis autoinmune, infecciones, reacciones a medicamentos así como en enfermedades inflamatorias intestinales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. También se evidencia la presencia de eosinófilos en pacientes con **enfermedades autoinmunes**³⁶ como por ejemplo la enfermedad de Sjögren¹²⁴ o la artritis reumatoide¹²⁵.

Además los eosinófilos son abundantes en las **lesiones desmielinizantes inflamatorias** de la neuromielitis óptica¹²⁶. Estas células también están implicadas en **desórdenes hematológicos**¹²⁷, pudiendo ser la eosinofilia uno de los primeros signos de malignidad hematológica¹²⁸. Aunque la eosinofilia es más frecuente en tumores hematológicos como la enfermedad de Hodgkin y ciertos linfomas, muchos otros tipos de cáncer como el de colon, cuello uterino, pulmón, mama y ovario pueden contener infiltrados de eosinófilos en el interior del tumor. Los eosinófilos pueden desempeñar un papel importante en la interacción huésped con el tumor, tal vez mediante la promoción de la angiogénesis y la formación de tejido conectivo adyacente al cáncer¹²⁹.

Bibliografía

- Wallace DC. A mitochondrial paradigm of metabolic and degenerative diseases, aging, and cancer: a dawn for evolutionary medicine. *Annu Rev Genet.* 2005; 39: 359-407.
- Pagano G et al. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction across Broad-Ranging Pathologies: Toward Mitochondria-Targeted Clinical Strategies. *Oxid Med Cell Longev.* 2014; Article ID 541230.
- Hill S, Van Remmen H. Mitochondrial stress signaling in longevity: a new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol.* 2014 Jul 27; 2: 936-944.
- McBride HM, Neuspiel M, Wasiak S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr Biol.* 2006 Jul 25; 16(14):R551-560.
- Cauwels A et al. Extracellular ATP drives systemic inflammation, tissue damage and mortality. *Cell Death Dis.* 2014 Mar 6; 5:e1102.
- Nicolson GL. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements. *Altern Ther Health Med.* 2014 Winter; 20 Suppl 1:18-25.
- Valero T. Mitochondrial biogenesis: pharmacological approaches. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(35):5507-5509.
- Menu P, Vince JE. The NLRP3 inflammasome in health and disease: the good, the bad and the ugly. *Clin Exp Immunol.* 2011 Oct; 166(1):1-15.
- Ogura Y, Sutterwala FS, Flavell RA. The inflammasome: first line of the immune response to cell stress. *Cell.* 2006 Aug 25; 126(4):659-662.
- Kadowaki N et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens. *J. Exp. Med.* 2001; 194(6):863-869
- Jarrossay D et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur. J. Immunol* 2001; 31(11): 3388-3393.
- Hemmi H et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7/MyD88-dependent signaling pathway. *Nat. Immunol* 2002; 3:196-200.
- Jurk M et al. Human TLR7 or TLR8 independently confer responsiveness to the antiviral compound R-848. *Nat. Immunol* 2002; 3(6):499.
- Harijith A, Ebenezer DL, Natarajan V. Reactive oxygen species at the crossroads of inflammasome and inflammation. *Front Physiol.* 2014 Sep 29; 5:352.
- Abulafia DP et al. Inhibition of the inflammasome complex reduces the inflammatory response after thromboembolic stroke in mice. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009 Mar; 29(3):534-544.
- Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Inflammasomes: disturbed interplay between autophagy and inflammasomes. *Aging (Albany NY).* 2012 Mar; 4(3):166-175.
- Gurung P, Lukens JR, Kanneganti TD. Mitochondria: diversity in the regulation of the NLRP3 inflammasome. *Trends Mol Med.* 2014 Nov 27; 21(3): 193-201.
- Lavrier R et al. TLR costimulation causes oxidative stress with imbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine production. *J Immunol.* 2014 Jun 1;192(11):5373-5381.
- Kim J et al. Mitochondrial DNA damage is involved in apoptosis caused by pro-inflammatory cytokines in human OA chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar; 18(3):424-432.
- Choi YB, Harhaj EW. Functional implications of mitochondrial reactive oxygen species generated by oncogenic viruses. *Front Biol (Beijing).* 2014 Dec; 9(6):423-436.
- Yudkin JS et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis.* 2000 Feb;148(2):209-14.
- Bastard JP et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3338-42.
- Goldberg IJ, Merkle M. Lipoprotein lipase: physiology, biochemistry, and molecular biology. *Front Biosci.* 2001 Mar 1; 6:D388-405.
- Morino K et al. Regulation of mitochondrial biogenesis by lipoprotein lipase in muscle of insulin-resistant offspring of parents with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2012 Apr; 61(4):877-887.
- Garcia-Roves P et al. Raising plasma fatty acid concentration induces increased biogenesis of mitochondria in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007 Jun 19; 104(25):10709-10713.
- Takahashi M et al. Macrophage lipoprotein lipase modulates the development of atherosclerosis but not adiposity. *J Lipid Res.* 2013 Apr; 54(4):1124-1134.
- Yang Y et al. Cholesterol efflux from THP-1 macrophages is impaired by the fatty acid component from lipoprotein hydrolysis by lipoprotein lipase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Sep 5; 451(4):632-636.
- Tabas I. Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: the importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2255-2264.
- Desanctis JB, Varesio L, Radzioch D. Prostaglandins inhibit lipoprotein lipase gene expression in macrophages. *Immunology.* 1994 Apr; 81(4):605-610.
- Kawashima RL, Medb JD. Down-regulation of lipoprotein lipase increases ABCA1-mediated cholesterol efflux in THP-1 macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Aug 8; 450(4):1416-1421.
- Du X et al. HDL Particle Size is a Critical Determinant of ABCA1-Mediated Macrophage Cellular Cholesterol Export. *Circ Res.* 2015 Jan 14. pii: CIRCRESAHA.114.305485. [Epub ahead of print]
- Tall AR. Cholesterol efflux pathways and other potential mechanisms involved in the athero-protective effect of high density lipoproteins. *J Intern Med.* 2008; 263:256-273.
- Rader DJ. Mechanisms of disease: HDL metabolism as a target for novel therapies. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2007; 4: 102-109.
- Rothenberg ME, Hogan SP. The eosinophil. *Annual review of immunology* 2006; 24: 147-174.
- Munitz A et al. A dual activation and inhibition role for the paired immuno-

- globulin-like receptor B in eosinophils. *Blood*. 2008 Jun 15; 111(12):5694-5703.
36. Burnham ME et al. Cholesterol selectively regulates IL-5 induced mitogen activated protein kinase signaling in human eosinophils. *PLoS One*. 2014 Aug 14; 9(8):e103122.
 37. Takatsu K. Role of interleukin-5 in immune regulation and inflammation. *Nihon Rinsho*. 2004 Oct; 62(10):1941-1951.
 38. Sedgwick JB et al. Comparison of airway and blood eosinophil function after in vivo antigen challenge. *J Immunol*. 1992 Dec 1; 149(11):3710-8.
 39. Monahan J et al. Attenuation of IL-5-mediated signal transduction, eosinophil survival, and inflammatory mediator release by a soluble human IL-5 receptor. *J Immunol*. 1997 Oct 15; 159(8):4024-34.
 40. Pazdnak K et al. Lyn, Jak2, and Raf-1 kinases are critical for the antiapoptotic effect of interleukin 5, whereas only Raf-1 kinase is essential for eosinophil activation and degranulation. *J Exp Med*. 1998 Aug 3; 188(3):421-9.
 41. Segal M et al. Bid activation during induction of extrinsic and intrinsic apoptosis in eosinophils. *Immunol Cell Biol*. 2007 Oct; 85(7):518-524.
 42. Ilmarinen P, Moilanen E, Kankaanranta H. Mitochondria in the center of human eosinophil apoptosis and survival. *Int J Mol Sci*. 2014 Mar 5; 15(3):3952-3969.
 43. Peachman KK, Lyles DS, Bass DA. Mitochondria in eosinophils: functional role in apoptosis but not respiration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Feb 13; 98(4):1717-1722.
 44. Maret M et al. A role for Bid in eosinophil apoptosis and in allergic airway reaction. *J Immunol*. 2009 May 1; 182(9):5740-5747.
 45. Bochner BS, Busse WW. Allergy and asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005; 115: 953-959.
 46. Aceves SS, Broide DH. Airway fibrosis and angiogenesis due to eosinophil trafficking in chronic asthma. *Current molecular medicine* 2008; 8: 350-358.
 47. Vidal R, Ghetti B. Characterization of Amyloid Deposits in Neurodegenerative Diseases. *Methods in Molecular Biology*, 2011; 793 :241-258.
 48. Liu GT et al. Eosinophil-Derived Neurotoxin Is Elevated in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Mediators of inflammation* 2013; Article ID: 421389
 49. Shim WS et al. The association of total and differential white blood cell count with metabolic syndrome in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2006; 73: 284-291
 50. Siddiqui S et al. Factors predicting outcome in a cohort of patients with atherosclerotic renal artery disease diagnosed by magnetic resonance angiography. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 46: 1065-1073.
 51. Harfi I et al. Eosinophils affect functions of in vitro-activated human CD3-CD4+ T cells. *J Transl Med*. 2013 May 6; 11:112.
 52. Jacobsen EA et al. Allergic pulmonary inflammation in mice is dependent on eosinophil-induced recruitment of effector T cells. *J Exp Med*. 2008; 205(3):699-710.
 53. Malek TR. The main function of IL-2 is to promote the development of T regulatory cells. *J Leukoc Biol*. 2003 Dec; 74(6):961-965
 54. Takeshita T et al. An associated molecule, p64, with IL-2 receptor beta chain. Its possible involvement in the formation of the functional intermediate-affinity IL-2 receptor complex. *Science* 1992; 275, 379-382.
 55. Gómez J et al. Ras activation leads to cell proliferation or apoptotic cell death upon interleukin-2 stimulation or lymphokine deprivation, respectively. *Eur J Immunol*. 1997 Jul; 27(7):1610-1618.
 56. Przybylski G, Wielikdzien J, Kopiński P. Mechanisms of programmed cell death of effector T lymphocytes. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2013 Jan 11; 67:1374-1390.
 57. Miyazaki T et al. Three distinct IL-2 signaling pathways mediated by bcl-2, c-myc, and lck cooperate in hematopoietic cell proliferation. *Cell*. 1995; 81, 223-231.
 58. Donnini A et al. Age-related susceptibility of naive and memory CD4 T cells to apoptosis induced by IL-2 deprivation or PHA addition. *Biogerontology*. 2005; 6(3):193-204.
 59. Goldman M et al. A role for eosinophils in transplant rejection. *Trends Immunol*. 2001; 22:247-251.
 60. Lotfi R, Lee JJ, Lotze MT. Eosinophilic granulocytes and damage-associated molecular pattern molecules (DAMPs): role in the inflammatory response within tumors. *J Immunother*. 2007; 30:16-28.
 61. Throsby M et al. CD11c+ eosinophils in the murine thymus: developmental regulation and recruitment upon MHC class I-restricted thymocyte deletion. *J Immunol*. 2000; 165:1965-1975.
 62. Hogan SP, Rothenberg ME. Eosinophil function in eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2006 Feb; 6(1):65-71.
 63. Kambayashi T, Laufer TM. Atypical MHC class II-expressing antigen-presenting cells: can anything replace a dendritic cell? *Nat Rev Immunol*. 2014 Nov; 14(11):719-730.
 64. De Jong JM et al. Dendritic cells, but not macrophages or B cells, activate major histocompatibility complex class II-restricted CD4+ T cells upon immune-complex uptake in vivo. *Immunology*. 2006 Dec; 119(4):499-506.
 65. Shi HZ. Eosinophils function as antigen-presenting cells. *J Leukoc Biol*. 2004 Sep; 76(3):520-527.
 66. Hansel TT et al. Sputum eosinophils from asthmatics express ICAM-1 and HLA-DR. *Clin Exp Immunol*. 1991; 86:271-277.
 67. Jung YJ et al. Human eosinophils show chemo-taxis to lymphoid chemokines and exhibit antigen-presenting-cell-like properties upon stimulation with IFN-gamma, IL-3 and GM-CSF. *Int Arch Allergy Immunol*. 2008; 146:227-234.
 68. Patel AJ et al. Increased HLA-DR expression on tissue eosinophils in eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51:290-294.
 69. Wang HB et al. Airway eosinophils: allergic inflammation recruited professional antigen-presenting cells. *J Immunol*. 2007; 179:7585-7592.
 70. Roufosse F et al. T-cell receptor-independent activation of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 1999 Aug 1; 94(3):994-1002.
 71. Sena LA et al. Mitochondria are required for antigen-specific T cell activation through reactive oxygen species signaling. *Immunity*. 2013 Feb 21; 38(2):225-236.
 72. Lund J et al. Toll-like receptor 9-mediated recognition of herpes simplex virus-2 by plasmacytoid dendritic cells. *J Exp Med* 2003; 198:513-520
 73. Cella M et al. Plasmacytoid dendritic cells activated by influenza virus and CD40L drive a potent Th1 polarization. *Nat Immunol* 2000; 1:305-310.
 74. Bauer M et al. Bacterial CpG-DNA triggers activation and maturation of human CD11c-, CD123+ dendritic cells. *J Immunol* 2001; 166:5000-5007.
 75. Liu YJ. IPC: professional type I interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Annu Rev Immunol* 2005; 23:275-306.
 76. Bourke E et al. The toll-like receptor repertoire of human B lymphocytes: inducible and selective expression of TLR9 and TLR10 in normal and transformed cells. *Blood*. 2003 Aug 1; 102(3):956-963.
 77. Xagorari A, Chlichlia K. Toll-like receptors and viruses: induction of innate antiviral immune responses. *Open Microbiol J*. 2008; 2:49-59.
 78. Schandene L et al. Interferon alpha prevents spontaneous apoptosis of clonal Th2 cells associated with chronic hypereosinophilia. *Blood*. 2000 Dec 15; 96(13):4285-4292.
 79. Mignotte B, Vayssières J. Mitochondria and apoptosis. *Eur J Biochem*. 1998; 252:1-15
 80. Susin SA, Zamzami N, Kroemer G. Mitochondria as regulators of apoptosis: doubt no more. *Biochim Biophys Acta*. 1998; 1366:151-165.
 81. Pilling D et al. Interferon-beta mediates stromal cell rescue of T cells from apoptosis. *Eur J Immunol*. 1999; 29:1041-1050.
 82. Marchetti P et al. Mitochondrial permeability transition is a central coordinating event of apoptosis. *J Exp Med*. 1996; 184:1155-1160.
 83. Zamzami N et al. Sequential reduction of mitochondrial transmembrane potential and generation of reactive oxygen species in early programmed cell death. *J Exp Med*. 1995; 182:367-377.
 84. Salmon M et al. Inhibition of T cell apoptosis in the rheumatoid synovium. *J Clin Invest*. 1997; 99:439-446.
 85. Chaouchi N et al. Interferon-alpha-mediated prevention of in vitro apoptosis of chronic lymphocytic leukemia B cells: role of bcl-2 and c-myc. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994; 73:197-204.
 86. Jewell AP et al. Interferon-alpha up-regulates bcl-2 expression and protects B-CLL cells from apoptosis in vitro and in vivo. *Br J Haematol*. 1994; 88:268-274.
 87. Panayiotidis P et al. Alpha-interferon (alpha-IFN) protects B-chronic lymphocytic leukaemia cells from apoptotic cell death in vitro. *Br J Haematol*. 1994; 86:169-173.
 88. Ferlin-Bezombes M et al. IFN-alpha is a survival factor for human myeloma cells and reduces dexamethasone-induced apoptosis. *J Immunol*. 1998; 161:2692-2699.
 89. Su L, David M. Inhibition of B cell receptor-mediated apoptosis by IFN. *J Immunol*. 1999; 162:6317-6321.
 90. Egle A et al. Modulation of Apo-1/Fas (CD95)-induced programmed cell death in myeloma cells by interferon-alpha 2. *Eur J Immunol*. 1996; 26:3119-3126.
 91. Sella C et al. Involvement of Fas-mediated apoptosis in the inhibitory effects of interferon-alpha in chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1997; 89:957-964.
 92. Gannage M, Münz C. MHC presentation via autophagy and how viruses escape from it. *Semin Immunopathol*. 2010 Dec; 32(4):373-381.

93. Fréret M et al. Overexpression of MHC class I in muscle of lymphocyte-deficient mice causes a severe myopathy with induction of the unfolded protein response. *Am J Pathol.* 2013 Sep; 183(3):893-904.
94. Wenz LS et al. Cooperation of protein machineries in mitochondrial protein sorting. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Jan 26; 1853(5):1119-1129.
95. Fraga H, Ventura S. Influence of Cytoplasmatic Folding on Mitochondrial Import. *Curr Med Chem.* 2015 Mar 11. [Epub ahead of print]
96. Ceb-Pavía E, Spiller MP, Lu H. Folding and biogenesis of mitochondrial small Tim proteins. *Int J Mol Sci.* 2013 Aug 13; 14(8):16685-16705.
97. Hood DA et al. Mitochondrial biogenesis and the role of the protein import pathway. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Jan; 35(1):86-94.
98. Hood DA, Joseph AM. Mitochondrial assembly: protein import. *Proc Nutr Soc.* 2004 May; 63(2):293-300.
99. Nagaraju K. Role of major histocompatibility complex class I molecules in autoimmune myositis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005 Nov; 17(6):725-30.
100. Gono T et al. Selective expression of MHC class I in the affected muscle of a patient with idiopathic inflammatory myopathy. *Clin Rheumatol.* 2009 Jul; 28(7):873-876.
101. Needham M et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscul Disord.* 2007 Feb; 17(2):194-200.
102. Bernales S, Soto MM, McCullagh E. Unfolded protein stress in the endoplasmic reticulum and mitochondria: a role in neurodegeneration. *Front Aging Neurosci.* 2012 Apr 25; 4:5.
103. Park YJ, Yoo SA, Kim WU. Role of endoplasmic reticulum stress in rheumatoid arthritis pathogenesis. *J Korean Med Sci.* 2014 Jan; 29(1):2-11.
104. Ikeda S et al. Excess IL-1 signaling enhances the development of Th17 cells by downregulating TGF- β -induced Foxp3 expression. *J Immunol.* 2014 Feb 15; 192(4):1449-1458.
105. Zhi L et al. Enhanced Th17 differentiation and aggravated arthritis in IEX-1-deficient mice by mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling. *J Immunol.* 2012 Aug 15; 189(4):1639-1647.
106. Melton AC et al. Expression of $\alpha\beta 8$ integrin on dendritic cells regulates Th17 cell development and experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *J Clin Invest.* 2010 Dec; 120(12):4436-4444.
107. Harder T et al. Selective targeting of transforming growth factor- β 1 into TCR/CD28 signalling plasma membrane domains silences T cell activation. *Cell Commun Signal.* 2014 Dec 8; 12:74.
108. Noma T. Helper T cell paradigm: Th17 and regulatory T cells involved in autoimmune inflammatory disorders, pathogen defense and allergic diseases. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2010; 33(5):262-271.
109. Gaweda-Walerych K, Zekanowski C. The impact of mitochondrial DNA and nuclear genes related to mitochondrial functioning on the risk of Parkinson's disease. *Curr Genomics.* 2013 Dec; 14(8):543-559.
110. Hock MB, Kralli A. Transcriptional control of mitochondrial biogenesis and function. *Annual Review of Physiology.* 2009; 71:177-203.
111. Lin TK et al. Mitochondrial dysfunction and biogenesis in the pathogenesis of Parkinson's disease. *Chang Gung Medical Journal.* 2009; 32(6):589-599.
112. de Moura MB, dos Santos LS, van Houten B. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and cancer. *Environmental and Molecular Mutagenesis.* 2010; 51(5):391-405.
113. Dey A, Swaminathan K. Hyperglycemia-induced mitochondrial alterations in liver. *Life Sciences.* 2010; 87(7-8):197-214.
114. Ren J et al. Mitochondrial biogenesis in the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Journal of Molecular Medicine.* 2010; 88(10):993-1001.
115. Liu J et al. Targeting mitochondrial biogenesis for preventing and treating insulin resistance in diabetes and obesity: hope from natural mitochondrial nutrients. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2009; 61(14):1343-1352.
116. Dorta DJ et al. The interaction of flavonoids with mitochondria: effects on energetic processes. *Chemico-Biological Interactions.* 2005; 152(2-3):67-78.
117. Rojas M, Salmen S, Berrueta L. Muerte celular programada: I. Activación y mecanismos de regulación. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa-ULA* 2009; 4(3):92-106.
118. Pardo Abreu G, Hernández Casaña P, Delgado Hernández R. La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores. *Rev Cubana med.* 2005; 44:1-2.
119. Desagher S, Martinou JC. Mitochondria as the central control point of apoptosis. *Trends Cell Biol.* 2000; 10(9):369-377.
120. Lopategui Cabezas I, Herrera Batista A. Papel crucial de la mitocondria en la muerte celular programada. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2010 29(2), 294-301.
121. Orrenius S, Zhitovitsky B, Nicotera P. Regulation of cell death: the calcium-apoptosis link. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003; 4(7):552-565.
122. Susin SA et al. Bcl-2 inhibits the mitochondrial release of an apoptogenic protease. *J Exp Med.* 1996; 184:133-141.
123. Hogan SP, Waddell A, Fulkerson PC. Eosinophils in infection and intestinal immunity. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013 Jan; 29(1):7-14.
124. Torsteinsdóttir I, Gudbjörnsson B, Håkansson L. Enhanced neutrophil and eosinophil adhesion in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 May-Jun; 16(3):255-262.
125. Mertens AV et al. Study of eosinophil-endothelial adhesion, production of oxygen radicals and release of eosinophil cationic protein by peripheral blood eosinophils of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Allergy.* 1993 Oct; 23(10):868-873.
126. Zhang H, Verkman AS. Eosinophil pathogenicity mechanisms and therapeutics in neuromyelitis optica. *J Clin Invest.* 2013 May; 123(5):2306-2316.
127. Chassine AF et al. Eosinophilic dermatosis associated with hematological disorders: A clinical, histopathological and immunohistochemical study of six observations. *Ann Dermatol Venerol.* 2010 Mar; 137(3):181-188.
128. Andersen CL et al. Association of the blood eosinophil count with hematological malignancies and mortality. *Am J Hematol.* 2014 Dec 9; 90(3):225-229.
129. Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol.* 1997 Jul; 12(3):807-812.



Asociación Española de microinmunoterapia

Av. Portal de l'Àngel, 36

08002 Barcelona,

España

Tel : 902 365 879

Email : info@aemi.es

www.aemi.es