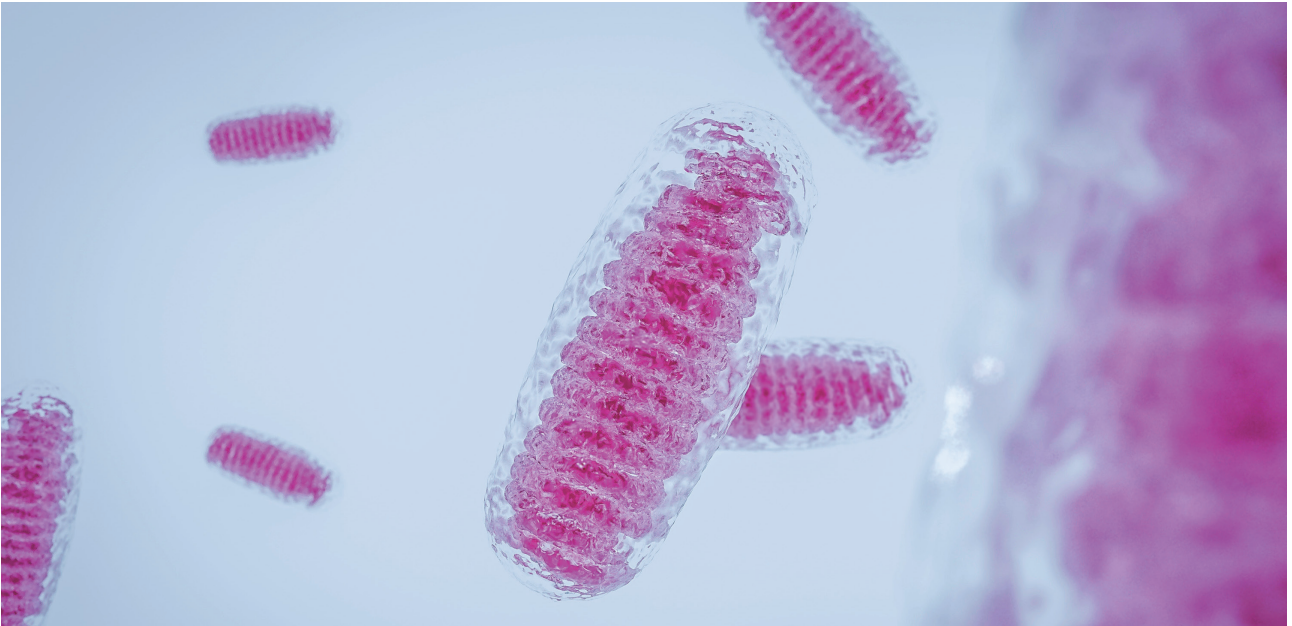


Salud mitocondrial y COVID-19: interés de la fórmula MIREG

Dra. Lourdes Reig (España)



La función inmunitaria depende en gran medida de mecanismos de defensa, ligados al metabolismo y estado de las mitocondrias. Conscientes de estos vínculos, para sobrevivir y mejorar su propia replicación, gran cantidad de virus alteran la dinámica mitocondrial a su favor, ocasionando un gran estrés celular oxidativo y una toxicidad sistémica. Las evidencias recientes sugieren que el “secuestro mitocondrial”, podría ser también un factor clave en la patogénesis del SARS-CoV-2.

La mitocondria – centro bioenergético celular, fundamental en la función inmunitaria

Todas las células humanas excepto los eritrocitos, contienen mitocondrias. Las mitocondrias tienen funciones diversas, entre otras, el suministro de energía a través de la producción de ATP y la fosforilación oxidativa, el control redox intracelular, el mantenimiento de la homeostasis del calcio, o la oxidación de ácidos grasos, proporcionando el acetil-CoA, para la cadena de transporte de electrones. Las mitocondrias también intervienen en otras funciones celulares esenciales, como la proliferación y muerte celular programada (apoptosis), o en el metabolismo y síntesis de macromoléculas, como lípidos, aminoácidos y nucleótidos^{1,2}.

Igualmente, las mitocondrias participan en la activación de diversos mecanismos antivirales. En este sentido, no solo cabe destacar su rol en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), o en la reprogramación metabólica de las células inmunitarias ante una infección, sino también hay que señalar su papel en la activación de la inmunidad como respuesta a señales de peligro (DAMPs), como son las señales derivadas de una inflamación, infección o cambios en el microambiente. También tienen una participación esencial en la activación del inflamasoma, o en la

roducción de interferones de tipo I, así como en la producción de metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs como el succinato, fumarato o citrato, asociados a procesos y vías de señalización inflamatorias, en células de la inmunidad innata y adaptativa³⁻⁵.

Por su importancia, trastornos mitocondriales diversos como una disminución de la función mitocondrial o alteraciones en la integridad de la membrana de la mitocondria, pueden promover una muerte celular excesiva por apoptosis o favorecer el envejecimiento prematuro de estas células, al inducir los mecanismos de inmunosenescencia. Estas funciones alteradas pueden ser desde la pérdida del potencial eléctrico transmembrana y del pH mitocondrial, alteraciones en la cadena de transporte de electrones, alteraciones en la síntesis de ATP, hasta una elevada producción de oxidantes ROS que pueden causar graves daños a las proteínas, lípidos y al ADN mitocondrial. De hecho, existen evidencias científicas que vinculan la disfunción mitocondrial y sus consecuencias (“*inflammaging*”, aumento de la susceptibilidad a infecciones, la disminución de la inmunidad celular de tipo T y otras) con el envejecimiento biológico^{5,6}.

Por la esencialidad de sus roles biológicos, la acumulación de daños en las mitocondrias se considera el origen de múltiples patologías, entre las que destacan trastornos degenerativos, metabólicos, cardiovasculares y diversos tipos de cáncer.

SARS-CoV-2 y disfunción mitocondrial

Hay múltiples factores que pueden afectar negativamente al funcionamiento mitocondrial. Entre ellos se pueden destacar por ejemplo, deficiencias en los mecanismos antioxidantes, falta de nutrientes esenciales, la activación inmune descontrolada, la inflamación crónica, el estrés psicológico y físico, los tóxicos y contaminantes, ciertos fármacos, etc. Las infecciones virales también pueden alterar la biogénesis mitocondrial y causar alteraciones tanto en los mecanismos antivirales dependientes de la mitocondria, como en sus funciones. Se ha visto que virus RNA como los coronavirus, son capaces de manipular las mitocondrias a su favor para asegurar su supervivencia, propagación, y poder evadirse de la inmunidad del huésped, inhibiendo las defensas antivirales mediadas por interferón de tipo I o incrementando el estrés oxidativo celular y promoviendo la apoptosis, entre otros ejemplos⁴.

Aunque aún no se conocen exactamente los mecanismos por los que el SARS-CoV-2 evade la inmunidad, los estudios científicos destacan su capacidad para modular las funciones mitocondriales, pudiendo afirmar que algunas de las características que se ven en los pacientes COVID podrían estar directamente relacionadas con la disfunción mitocondrial^{7,8}. Por ejemplo, pacientes con COVID-19 muestran una respuesta mediada por interferón de tipo I desregulada, así como un incremento en la producción de ROS³. Este estrés oxidativo mitocondrial podría estar directamente implicado en las alteraciones de las vías de coagulación, así como en los fenómenos de trombosis^{5,9}. Igualmente, en pacientes con COVID-19 se observan poblaciones de células T con disfunción mitocondrial y marcadores alterados en monocitos¹⁰. Así pues, la salud mitocondrial podría ser un factor clave en la susceptibilidad a la infección, así como en el éxito de la vacunación y en la generación de una respuesta de anticuerpos óptima^{11,12}, es por todo esto, que los marcadores de la función mitocondrial podrían convertirse en biomarcadores para el riesgo y severidad de la infección por SARS-CoV-2⁴.

En resumen, mejorar la integridad y funcionalidad mitocondrial podría ser protectora frente a la infección por SARS-CoV-2, y frente a los daños posteriores a la infección respiratoria, así como fundamental para prevenir el long-covid, y favorecer el éxito de la vacunación. A continuación, se presenta de forma resumida el potencial de la microinmunoterapia como herramienta terapéutica para apoyar las funciones inmunes mitocondriales.

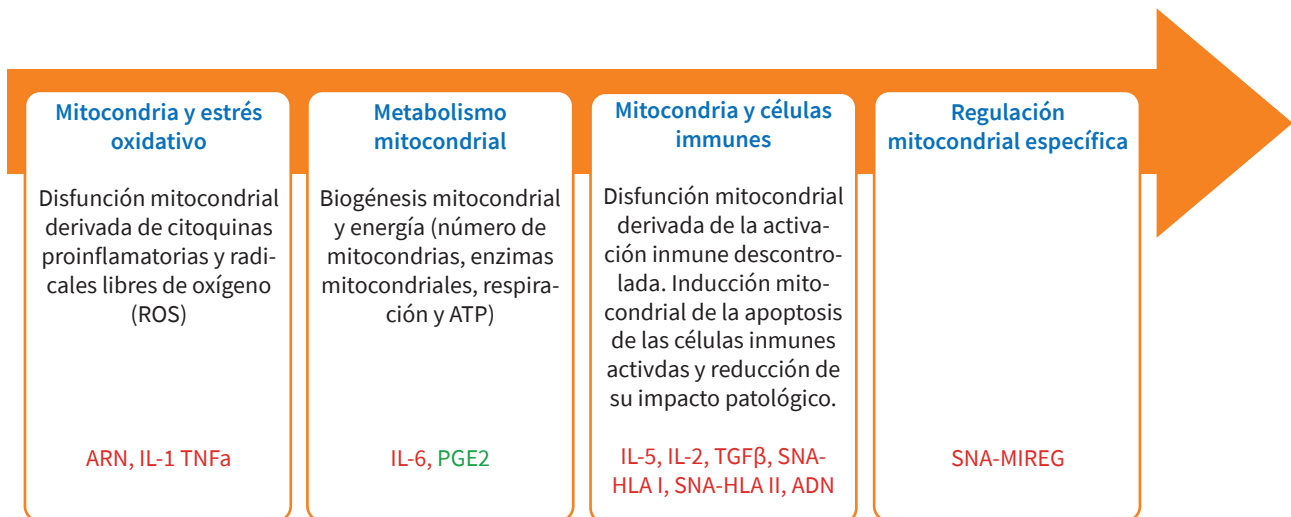
Microimmunoterapia como apoyo a la función inmune mitocondrial

Las fórmulas de microimmunoterapia, son compuestos integrados por varios principios activos de carácter inmunorregulador, donde cada uno de ellos persigue diferentes objetivos dirigidos a ejercer una acción global en el organismo. Los principios activos de las fórmulas de microimmunoterapia, se preparan en bajas dosis, en base a un procedimiento de fabricación específico denominado SKP (*Serial Kinetic Process*). En función de este proceso, cada componente podrá adquirir distintos objetivos dentro de la fórmula general: **regular al alza**, **mantener estable** o **regular a la baja** la actividad biológica a la que se asocia dicho componente en el contexto patológico descrito. [Clique aquí para más información sobre la microimmunoterapia.](#)

Por su composición y objetivos de inmunorregulación, la fórmula MIREG podría ser de aplicación en la infección por SARS-CoV-2 como apoyo inmunitario de base frente a la cronicidad y el desarrollo de Long COVID. A continuación, se presenta de forma resumida los objetivos de inmunorregulación y su interés en el marco de la COVID-19.

Objetivos de tratamiento específico de la inmunidad:

- ▶ Regular la actividad inmune inadecuada.
- ▶ Prevenir el desgaste y agotamiento inmunitario.
- ▶ Modular la inflamación y el estrés oxidativo.
- ▶ Apoyar la funcionalidad celular afectada por la disfunción mitocondrial.



En base a la práctica y experiencia clínica de los médicos de las asociaciones internacionales de microimmunoterapia, la fórmula MIREG podría utilizarse como apoyo a la funcionalidad mitocondrial en base a la siguiente pauta terapéutica:

Fórmula MIREG	1 cáps./día Hasta mejora de síntomas.
	Tratamiento de continuidad: 10 días al mes.

Más detalles sobre el abordaje integrativo con microinmunoterapia de pacientes con COVID en: <https://www.aemi.es/kb/guia-practica-para-el-apoyo-terapeutico-integrativo-con-microinmunoterapia-en-pacientes-post-covid/>

Podrá encontrar más información sobre regulación mitocondrial y la microinmunoterapia en: <https://www.aemi.es/kb/regulacion-mitocondrial-y-microinmunoterapia/>

Bibliografía

1. Hill, S. & Van Remmen, H. Mitochondrial stress signaling in longevity: A new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol.* 2, 936–944 (2014).
2. McBride, H. M., Neuspiel, M. & Wasiak, S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol.* 16(14), R551-560. (2006).
3. Elesela, S. & Lukacs, N. W. Role of Mitochondria in Viral Infections. *Life* 11, 232 (2021).
4. Burtcher, J., Cappellano, G., Omori, A., Koshiba, T. & Millet, G. P. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience* 23, 101631 (2020).
5. Ganji, R. & Reddy, P. H. Impact of COVID-19 on Mitochondrial-Based Immunity in Aging and Age-Related Diseases. *Front. Aging Neurosci.* 12, 614650 (2021).
6. McGuire, P. J. Mitochondrial Dysfunction and the Aging Immune System. *Biology.* 8, 26 (2019).
7. Nunn, A. V. W. et al. SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications of lifestyle and ageing. *Immun. Ageing* 17, 33 (2020).
8. Singh, K. K., Chaubey, G., Chen, J. Y. & Suravajhala, P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 319, 258–267 (2020).
9. Saleh, J., Peyssonnaud, C., Singh, K. K. & Edeas, M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion* 54, 1–7 (2020).
10. Thompson, E. A. et al. Metabolic programs define dysfunctional immune responses in severe COVID-19 patients. *Cell Rep.* 34, 108863 (2021).
11. Klarquist, J. et al. Clonal expansion of vaccine-elicited T cells is independent of aerobic glycolysis. *Sci. Immunol.* 3(27), eaas9822 (2018).
12. Thakar, J. et al. Aging-dependent alterations in gene expression and a mitochondrial signature of responsiveness to human influenza vaccination. *Aging.* 7, 38–52 (2015).