

SARS-CoV-2, proteína de pico, secuestro mitocondrial y enfermedades asociadas SARS-CoV-2, spike protein, mitochondrial hijacking & associated diseases

[Carpa sin puerta](#) [DoorlessCarp](#)

23 de diciembre de 2023 23 dic 2023

short story - cuento - novela novelette corta - novela corta - novela - tesis doctoral - Guerra y paz - Código Fiscal de EE. UU. - novella - novel - PhD thesis - War and Peace - U.S. Tax Code

TL;DR:TL;DR: Por muy malo que hayas pensado que era, probablemente sea peor. However bad you may have thought it was, its probably worse.

Actualizado:Updated:

26 de diciembre de 23: 26th December '23:(Melatonina: un potente protector de las mitocondrias). (Melatonin: a potent protector of mitochondria).

También disponible en:Also available in:

https://doorlesscarp953-substack-com.translate.google.com/translate/s/sars-cov-2-spike-protein-mitochondrial/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=fr&x_tr_hl=en-US&x_tr_pto=wapp

https://doorlesscarp953-substack-com.translate.google.com/translate/s/sars-cov-2-spike-protein-mitochondrial/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=es&x_tr_hl=en-US&x_tr_pto=wapp

https://doorlesscarp953-substack-com.translate.google.com/translate/s/sars-cov-2-spike-protein-mitochondrial/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=de&x_tr_hl=en-US&x_tr_pto=wapp

https://doorlesscarp953-substack-com.translate.google.com/translate/s/sars-cov-2-spike-protein-mitochondrial/?x_tr_sl=en&x_tr_tl=ja&x_tr_hl=en-US&x_tr_pto=wapp

Todos los extractos utilizados en el siguiente artículo están destinados únicamente a fines educativos y de investigación no comerciales y pueden estar sujetos a derechos de autor de sus respectivos propietarios. Any extracts used in the following article are for non-commercial research and educational purposes only and may be subject to copyright from their respective owners.

ContenidoContents

[FondoBackground](#)

[IntroducciónIntroduction](#)

[Secuestro mitocondrial por células cancerosasMitochondrial hijacking by cancer cells](#)

[Transfección de mitocondrias.Transfection of mitochondria](#)

- [Melatonina: un potente protector de las mitocondriasMelatonin: a potent protector of mitochondria](#)

[SARS-CoV-2 y disfunción mitocondrialSARS-CoV-2 and mitochondrial dysfunction](#)

- [El toque humanoThe Humanin Touch](#)

[SARS-CoV-2 y regulación negativa de genes mitocondrialesSARS-CoV-2 and mitochondrial gene down-regulation](#)

[Deterioro de la proteína espiga de las mitocondrias cardíacasSpike protein impairment of cardiac mitochondria](#)

[Descargo de responsabilidadDisclaimer](#)

[ReferenciasReferences](#)

FondoBackground

En algún momento de 2022 me enviaron una captura de pantalla de parte de un artículo que analizaba la transfección de mitocondrias mediante “vacunas” de ARNm, la integración y expresión del ADNmt. Cosas bastante explosivas, creo que estarás de acuerdo, y comencé a leer sobre el tema. Some time in 2022 I was sent a screenshot of part of paper discussing transfection of mitochondria by mRNA “vaccines”, mtDNA integration and expression. Quite explosive stuff I think you will agree, and I started reading around the subject.

Para escribir sobre ello necesitaba el artículo completo. Algún tiempo después logré que el software hiciera una conversión OCR, extraje suficiente texto para una búsqueda y finalmente encontré oro.To write about it I needed the full paper. Some time later I managed to get the software to do an OCR conversion, extracted enough text for a search and finally struck gold.

Se llama Its called “*Funcionalidad y efectos clínicos de las vacunas anti-Cov2 (también conocidas como Mrna) e integración en el ADN mitocondrial*” “*Functionality and Clinical Effects of Anti-Cov2 Vaccines (Aka Mrna) And Integration on Mitochondrial DNA*”, fue escrito por el Dr. Raffaele Ansovini y publicado en 2022 en el was written by Dr. Raffaele Ansovini, and published in 2022 in “*World Journal of Clinical & Medical Images (“World Journal of Clinical & Medical Images (WJCM I WJCM I)”*”.

La semana pasada comencé a criticar el periódico y las cosas rápidamente empezaron a desmoronarse. Last week I started critiquing the paper, and things quickly started to fall apart.

WJCM I revisa por pares sus presentaciones. Este proceso suele tardar entre 2 y 3 meses, incluidas las reescrituras, y su artículo puede ser rechazado incluso entonces (censura a un lado), por lo que la primera señal de alerta fue el plazo de 1 semana:WJCM I peer review their submissions. This process usually takes 2-3 months including rewrites, and your paper may be rejected even then (censorship aside), so the first red flag was the 1 week turnaround:

*Corresponding author

Raffaele Ansovini, Raffaele Ansovini researcher freelancer and inventor of Ansovini Technology, Italy

Submitted: 30 Jun 2022; **Accepted:** 05 Jul 2022; **Published:** 07 Jul 2022

Extracto de: “Funcionalidad y efectos clínicos de las vacunas anti-Cov2 (también conocidas como Mrna) e integración en el ADN mitocondrial” Extract from: **“Functionality and Clinical Effects of Anti-Cov2 Vaccines (Aka Mrna) And Integration on Mitochondrial DNA”**

Aquí hay un artículo exitoso sobre las llamadas There is a hit piece on so called “*revistas depredadoras*” “*predatory journals*”: here:

<https://predatoryreports.org/news/f/list-of-all-opast-publishing-group-predatory-journals>
<https://predatoryreports.org/news/f/list-of-all-opast-publishing-group-predatory-journals>

Sin examinar línea por línea la siguiente declaración exigía referencias, por decirlo suavemente: Without going through it line by line the following statement demanded references, to put it mildly:

- **5. *El ARNm de la vacuna no se refiere al segmento relacionado con la proteína Spike, sino al genoma viral completo.*** 5. *The vaccine mRNA does not refer to the segment relating to the Spike protein, but to the entire viral genome.*

De hecho fue un punto y final. No tiene sentido seguir leyendo porque, a menos que pueda fundamentar tal comentario, todo lo demás queda en duda. Debería haberse devuelto únicamente sobre este punto. In fact it was a full stop. No point in reading on because unless you can substantiate such a remark everything else is called into question. It should have been sent back on this point alone.

Y se pone mejor: And it gets better:

- **6. *Por tanto, los Ribosomas no son el destino final del ARNm de la vacuna; en cambio, las mitocondrias son en realidad la sede de un ADN y albergan el genoma del SARS-Cov2 de la misma manera que lo hace en el genoma nuclear.*** 6. *Therefore, the Ribosomes are not the final destination of the vaccine mRNA; instead, the Mitochondria are actually the seat of a DNA, accommodating the SARS-Cov2 genome in the same way as it does in the nuclear genome.*
- **18. f) *ADN helicasa que, al copiar el ADN insertado (ADN de la vacuna de ARNm), lo almacena de forma más permanente en el genoma mitocondrial.*** 18. f) *DNA Helicase which by copying the inserted DNA - DNA from the mRNA vaccine - makes it more permanently stored in the mitochondrial genome.*
- **19. - *Nota: La presencia de ADN helicasa en las vacunas de ARNm es una prueba más de que la integración no tiene lugar en el genoma central. Es imposible que el genoma nuclear absorba y copie simultáneamente un genoma viral cuando, debido a la 'restitutio ad integrum' adquirida durante los tiempos evolutivos, tiende a desprenderse del genoma viral una vez pasada la infección. Si no fuera así, la 'gripe española' que contrajeron nuestros abuelos podría reaparecer hoy gracias a la genética.*** 19. - *Note - The presence of DNA Helicase in mRNA vaccines is further proof that integration does not take place in the core genome. It is impossible for the nuclear genome to simultaneously absorb and copy a viral genome when, due to the 'restitutio ad integrum' acquired during evolutionary times, it tends to shed the viral genome after the infection is past. If this were not the case, the 'Spanish flu' contracted by our grandparents could reappear today through genetics.*
- **21. *Se ha producido así una infección larvaria de SARS Cov2 de baja intensidad en el sitio mitocondrial.*** 21. *A larval infection of low-intensity SARS Cov2 has thus occurred at the mitochondrial site.*
- **22. *Esta infección se evidencia por la presencia de patrones bioquímicos asociados a la existencia de un ciclo viral en la sangre de multivacunados con la vacuna SARS-Cov2.*** 22. *This*

infection is evidenced by the presence of biochemical patterns associated with the existence of a viral cycle in the blood of multi-vaccinated with SARS vaccine- Cov2.

No se realizaron experimentos, por lo que estaba ansioso por ver qué trabajo podría usarse para respaldar estas hipótesis. Desafortunadamente, esta vasija estaba llena de salsa pero no de frijoles: No experiments were conducted so I was eager to see which work could be used to support these hypotheses. Unfortunately this crock was full of sauce but no beans:

Side note

Considering that, at the onset of Covid 19 infection, a marked asthenia with abnormal and paradoxical albumin consumption was observed in infected patients, whereas fat reserves were not mobilised via the usual beta-oxidation of fatty acids, it can therefore be assumed, unlikely as it may sound, that SARS-Cov2, after manipulation, from its reductive oxide, may have a dual integration site - the nuclear genome and the mitochondrial genome. This results in the disruption of ATP production and the organic energy disorders noted and, possibly, even the most severe forms of the disease. Hence the need for mitochondrial integration that antagonises the virus embedded in the nucleus by the vaccine mRNA, as described in the previous pages.

PRIMARY SOURCES

1. Ansovini Technology Patent US8852582B2.
2. Ansovini R. Determination of an Antiviral Activity of a Composition Comprising Glutathione Reductase (GSSG-R) and Oxidized Glutathione (GSSG) for Pharmaceutical use: Experiments In vitro and In vivo. J Biomed Res Environ Sci. 2020 Jun 17; 1(2): 029-038. doi: 10.37871/jels1117,

Article ID: jels1117.

3. Ansovini R, Compagnucci L. The Hypothetical Role of Erythrocytes in COVID-19: Immediate Clinical Therapy. J Biomed Res Environ Sci. 2020 Jul 02; 1(3): 048-050. doi: 10.37871/jels1119, Article ID: JELS1119.
4. Ansovini R, Compagnucci L. Use of Polio Vaccine Salk vs SARS- CoV-2E and HIV-1E 2, both as Therapeutic Drug and Effective Vaccine to Make Memory-Cells Able to Stop Reinfections. J Biomed Res Environ Sci. 2020 Nov 18; 1(7): 311-312. doi: 10.37871/jbres1160, Article ID: JBRES1160.
5. Ansovini R. The Truth about mRNA Vaccines. J Biomed Res Environ Sci. 2022 Jan 29; 3(1): 094-095. doi: 10.37871/jbres1406, Article ID: jbres1406.
6. Hwang C, Sinskey AJ, Lodish HF. Oxidized redox state of glutathione in the endoplasmic reticulum. Science. 1992 Sep 11;257 (5076):1496-502. doi: 10.1126/science.1523409. PMID: 1523409.

Appendix 1

Extracto de: “Funcionalidad y efectos clínicos de las vacunas anti-Cov2 (también conocidas como Mrna) e integración en el ADN mitocondrial” **Extract from: “Functionality and Clinical Effects of Anti-Cov2 Vaccines (Aka Mrna) And Integration on Mitochondrial DNA”**

En caso de que se lo pregunte, seguí un par de estos, pero pronto perdí las ganas de vivir. In case you are wondering I did follow up a couple of these, but soon lost the will to live.

Supuestamente hizo una búsqueda BLASTP de coincidencias de enzimas y proteínas: He supposedly did a BLASTP search for enzyme and protein matches:

BLASTP search results

BLASTP 2.0MP-WashU [04-May-2006] [linux26-x64-I32L-PF64 2006-05-10T17:22:28]
Copyright (C) 1996-2006 Washington University, Saint Louis, Missouri USA. All Rights Reserved.

Supplementary code is mentioned in below of the reference section

References

1. Gish, W. (1996-2006) <http://blast.wustl.edu>
2. Shevchenko, A., Sunyaev, S., Loboda, A., Shevchenko, A., Bork, P., Ens, W., & Standing, K. G. (2001). Charting the proteomes of organisms with unsequenced genomes by MALDI-quadrupole time-of-flight mass spectrometry and BLAST homology searching. Analytical chemistry, 73(9), 1917-1926. Abstract

Extracto de: “Funcionalidad y efectos clínicos de las vacunas anti-Cov2 (también conocidas como Mrna) e integración en el ADN mitocondrial” **Extract from: “Functionality and Clinical Effects of Anti-Cov2 Vaccines (Aka Mrna) And Integration on Mitochondrial DNA”**

No estoy descartando de ninguna manera todo lo que dice, pero sin referencias independientes simplemente no puedo usarlo. La interpretación línea por línea requiere mucho tiempo tanto para mí como para usted, el lector curioso, y no perderé más tiempo en ello. I'm not dismissing everything he says by any means, but without independent references I just cannot use it. Line-by-line interpretation is very time consuming both for myself and for you, the inquisitive reader, and I won't waste any more time on it.

Pero, por supuesto, eche un vistazo usted mismo: But by all means take a peak for yourself:

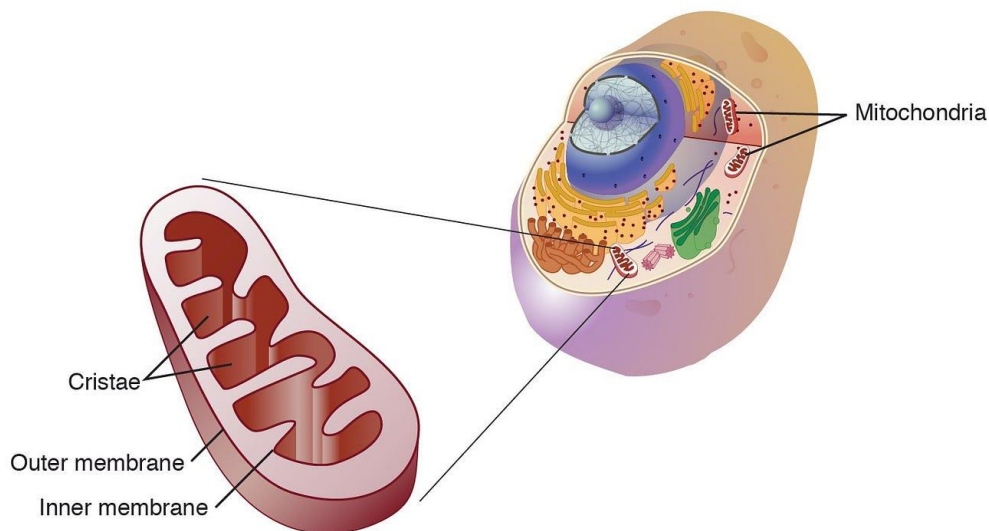
<https://www.opastpublishers.com/open-access-articles/functionality-and-clinical-effects-of-anticov2-vaccines-aka-mrna-and-integration-on-mitochondrial-dna.pdf>
<https://www.opastpublishers.com/open-access-articles/functionality-and-clinical-effects-of-anticov2-vaccines-aka-mrna-and-integration-on-mitochondrial-dna.pdf>

Dije que leí sobre el tema y la ironía aquí es que si los hubiera incluido, hay muchos artículos de investigación asombrosos que podría haber citado. Este Substack debería ser el papel que podría haber sido el suyo. I did say that I read around the subject and the irony here is that if he'd included them there are plenty of jaw-dropping research papers he could have cited. This Substack should be the paper that his could have been.

IntroducciónIntroduction

Necesitamos comenzar definiendo en términos simples qué son las mitocondrias y cuál es su función principal: We need to start by defining in simple terms what mitochondria are and what their main function is:

Las mitocondrias son orgánulos celulares unidos a una membrana (mitocondria, singular) que generan la mayor parte de la energía química necesaria para impulsar las reacciones bioquímicas de la célula. La energía química producida por las mitocondrias se almacena en una pequeña molécula llamada trifosfato de adenosina (ATP). Las mitocondrias contienen sus propios cromosomas pequeños. Generalmente, las mitocondrias, y por tanto el ADN mitocondrial, se heredan únicamente de la madre. Mitochondria are membrane-bound cell organelles (mitochondrion, singular) that generate most of the chemical energy needed to power the cell's biochemical reactions. Chemical energy produced by the mitochondria is stored in a small molecule called adenosine triphosphate (ATP). Mitochondria contain their own small chromosomes. Generally, mitochondria, and therefore mitochondrial DNA, are inherited only from the mother.



De: From: "MITOCONDRIA" "MITOCONDRIA"(2023) (2023)

<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitochondria>
<https://www.genome.gov/genetics-glossary/Mitochondria>

La función principal que desempeñan las mitocondrias es generar ATP. El trifosfato de adenosina (ATP) es la fuente de energía para su uso y almacenamiento a nivel celular. Las mitocondrias deben generar grandes cantidades cada segundo, ya que no se pueden almacenar. Las células contienen de 1000 a 2500 mitocondrias y esta función es tan importante que pueden ocupar hasta el 25% del volumen de una célula. The main role performed by mitochondria is to generate ATP. Adenosine triphosphate (ATP) is the source of energy for use and storage at the cellular level. Large amounts must be generated each second by mitochondria as it cannot be stored. Cells contain from 1000 to 2500 mitochondria and this function is so important that they can take up as much as 25% of a cell's volume.

Cada ATP debe reciclarse del ADP 1000 veces para cumplir con el requisito promedio de las células de 10 mil millones de ATP por día. En un instante dado tenemos alrededor de 250 g de ATP en nuestras células, con una energía equivalente a 4,25 Watts, o 1,2 KW por día en una persona sana. El cerebro utiliza alrededor del 70% de esto, lo que ayuda a explicar por qué existe una fuerte correlación entre la disfunción mitocondrial y la neurodegeneración. Each ATP needs to be recycled from ADP 1000 times to meet the average cell's requirement of 10 billion ATP per day. In any given instant we have around 250 g of ATP in our cells, with an energy equivalent of 4.25 Watts, or 1.2KW per day in a healthy person. The brain uses around 70% of this, which helps explain why there is a strong correlation between mitochondrial dysfunction and neurodegeneration.¹¹

Secuestro mitocondrial por células cancerosas Mitochondrial hijacking by cancer cells

Mientras investigaba esto, el tipo de secuestro que esperaba era tal vez una mayor expresión de genes codificados por el ADN mitocondrial o tal vez la supresión de las mitocondrias en las células T citotóxicas. Y si bien hay mucha evidencia de esto Whilst researching this, the kind of hijacking I expected was perhaps increased expression of mitochondrial DNA-encoded genes or maybe suppression of mitochondria in cytotoxic T-cells. And whilst there is plenty of evidence for this²²³³ un estudio *in vitro* publicado en 2021 por Saha study published in 2021 by Saha *et al*⁴⁴ reveló una realidad más macabra: el secuestro en el sentido más literal. revealed a more macabre reality - hijacking in the more literal sense.

Baldwin & Gattinoni prepara el escenario (el énfasis es mío): Baldwin & Gattinoni sets the scene (emphasis mine):⁵⁵

Las *The Treinta y seis estratagemas Thirty-Six Stratagems* es una colección de sabiduría bélica de la antigua China que se ha destilado a lo largo de los siglos en breves proverbios que ilustran cómo implementar la astucia y el engaño en la guerra y la política. Una de las estratagemas clave para burlar a los oponentes en el campo de batalla es **釜底抽薪** ('Robar la leña de debajo de la olla'). is a collection of warfare wisdom from ancient China that has been distilled over the centuries into short proverbs that illustrate how to implement cunning and deception in war and politics. One of the key stratagems in order to outwit opponents on the battlefield is **釜底抽薪** (to 'Steal the firewood from under the pot'). **En lugar de atacar a las fuerzas de combate del enemigo, la esencia de esta táctica es atacar su capacidad de hacer la guerra quitando el combustible del fuego. Rather than attacking the enemy's fighting forces, the essence of this tactic is to attack their ability to wage war by taking the fuel out of the fire.** Como suele ocurrir, la vida imita al arte. Ahora, escribiendo en As often is the case, life imitates art. Now, writing in *Nature Nanotechnology* Nature Nanotechnology, Saha et al. , Saha et al.¹¹ proporcionan evidencia de que las células cancerosas burlan la capacidad de las células inmunes para hacerles la guerra robándoles sus mitocondrias, es decir, la leña que alimenta las células. provide evidence that cancer cells outwit the ability of immune cells to wage war on them by stealing their mitochondria, that is, the firewood that fuels the cells.

De: "From: "**Las células cancerosas secuestran las mitocondrias de las células T Cancer cells hijack T-cell mitochondria**" (2021)" (2021)

<https://www.nature.com/articles/s41565-021-01006-y>

No entraré en gran profundidad aquí, pero vale la pena agregar que esta es posiblemente otra razón por la cual las vacunas contra el cáncer siempre parecen prometer demasiado y no cumplir lo suficiente, siendo el cambio antigénico por parte del tumor la razón principal. Las células cancerosas pueden ser muy astutas: la selección natural las hace de esta manera, sólo las células más evasivas pueden sobrevivir para proliferar: I won't go into great depth here, but its worth adding that this is possibly another reason why cancer vaccines always seem to over-promise and under-deliver, antigenic shifting by the tumour being the principle reason. Cancer cells can be very sneaky - natural selection makes them this way, only the most evasive cells can survive to proliferate:

“Por tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar vacunas contra neoantígenos para convertir los tumores inmunes “fríos” en “calientes”. Sin embargo, el desarrollo de nuevos antígenos es complejo. El crecimiento de los tumores es un proceso evolutivo y “Thus, there is an urgent need to develop vaccines against neoantigens to convert immune “cold” tumors to “hot” ones. Nevertheless, the development of novel antigens is complex. Tumor growth is an evolutionary process, and **los genomas de las células tumorales mutan constantemente a medida que crecen. the genomes of tumor cells are constantly mutating as they grow.** Las vacunas desarrolladas para el genoma de una sola muestra de tumor a menudo tienen poco éxito cuando el neoantígeno es un subclon de un gen tumoral mutado. Vaccines developed for the genome of a single tumor sample often have little success when the neoantigen is a subclone of a mutated tumor gene.⁷⁹ Además, la variación en los neoantígenos producidos por los tumores en diferentes pacientes hace que el tratamiento contra los neoantígenos sea **extremadamente desafiante**.⁸⁴, ⁸⁵ ⁷⁹ Furthermore, the variation in neoantigens produced by tumors in different patients makes treatment against neoantigens **extremely challenging**.⁸⁴, ⁸⁵

De: From: “Encendiendo la esperanza para la inmunoterapia tumoral: promoviendo la transición de los tumores “fríos y calientes”” “**Igniting Hope for Tumor Immunotherapy: Promoting the “Hot and Cold” Tumor Transition**“(2022) (2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9486259/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9486259/>

Las células pueden comunicarse con otras células conectándose a través de nanotubos. β -amiloideCells can communicate with other cells by connecting via nanotubes. Amyloid- β ⁶⁶, SARS-CoV-2, SARS-CoV-2⁷⁷, VIH, HIV⁸⁸y muchos otros patógenos también los utilizan para infectar células vecinas. and many other pathogens also uses these to infect neighbouring cells.

Al secuestrar las mitocondrias a través de nanotubos, la célula cancerosa defensora se fortalece a expensas de las células T citotóxicas atacantes.In hijacking mitochondria via nanotubes the defending cancer cell grows stronger at the expense of the attacking cytotoxic T-cell.

Resumen gráfico: secuestro mitocondrial Graphical abstract: Mitochondrial hijacking
https://www.reddit.com/r/harrypotter/comments/1655y1b/they_should_make_a_movie_about_the_first_dementor/https://www.reddit.com/r/harrypotter/comments/1655y1b/they_should_make_a_movie_about_the_first_dementor/

PD1 = Proteína 1 de muerte celular programada. PD1 = Programmed cell death protein 1. PD1 es un receptor de punto de control en la superficie de las células T y B. Su efecto es regular negativamente el sistema inmunológico y promover la autotolerancia. Esto es excelente para prevenir enfermedades autoinmunes, pero muchas células cancerosas también lo utilizan para prevenir las respuestas inflamatorias de las células T citotóxicas. PD1 is a checkpoint receptor on the surface of T and B cells. Its effect is to down-regulate the immune system and promote self-tolerance. This is great for preventing autoimmune diseases, but its also used by many cancer cells to prevent cytotoxic T cell inflammatory responses.

El bloqueo del punto de control inmunológico mediado por α -PD-1 α -PD-1 mediated immune checkpoint blockade se utiliza como terapia de primera línea para el melanoma y el cáncer de pulmón, y como tratamiento de segunda línea para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCC-HN)

y otros tipos de tumores. is used as a first line therapy for melanoma and lung cancer, and a second line treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN), and other tumour types.⁹⁹ El secuestro mitocondrial también limita la eficacia de este tipo de terapia. Mitochondrial hijacking also limits the effectiveness of this sort of therapy.

Los investigadores descubrieron que los inhibidores de nanotubos impedían el secuestro y restablecían la acción de los inhibidores de puntos de control. Al principio puede parecer un tratamiento eficaz, pero los nanotubos facilitan tantas funciones esenciales de tráfico que una inhibición total conduciría rápidamente a todo tipo de trastornos. The researchers found that nanotube inhibitors prevented hijacking and restored the action of checkpoint inhibitors. At first it may sound like an effective treatment, but nanotubes facilitate so many essential trafficking functions that total inhibition would quickly lead to all manner of disorders.

De hecho, un estudio que utilizó el mismo inhibidor de nanotubos del estudio Indeed a study using the same nanotube inhibitor from the study (**inhibidor dual de farnesiltransferasa y geranilgeraniltransferasa L-778,123**) (**dual farnesyltransferase and geranylgeranyl transferase inhibitor L-778,123**) condujo a resultados limitantes de la dosis para 2 de los 4 pacientes que recibieron la dosis más alta de un ensayo cuyo objetivo era aumentar la radiosensibilidad del páncreas avanzado. cáncer. led to dose limiting outcomes for 2 of the 4 patients on the higher dose of a trial which aimed to increase radiosensitivity of advanced pancreatic cancer.

Los eventos de grado 3 son graves e interfieren con la capacidad de una persona para hacer cosas básicas como comer o vestirse. Los eventos de grado 3 también pueden requerir intervención médica (el énfasis es mío): Grade 3 events are serious and interfere with a person's ability to do basic things like eating or getting dressed. Grade 3 events may also require medical intervention, (emphasis mine):

Resultados: Results: No se observaron toxicidades limitantes de la dosis en los ocho pacientes tratados con el nivel de dosis 1. There were no dose-limiting toxicities observed in the eight patients treated on dose level 1. **Dos de los cuatro pacientes con el nivel de dosis 2 experimentaron toxicidades limitantes de la dosis que consistieron en diarrea de grado 3 en un caso y hemorragia gastrointestinal de grado 3 asociada con el grado 3. 3 trombocitopenia y neutropenia en el otro caso. Otras toxicidades comunes fueron neutropenia leve, deshidratación, hiperglucemia y náuseas/vómitos. Two of the four patients on dose level 2 experienced dose-limiting toxicities consisting of grade 3 diarrhea in one case and grade 3 gastrointestinal hemorrhage associated with grade 3 thrombocytopenia and neutropenia in the other case. Other common toxicities were mild neutropenia, dehydration, hyperglycemia, and nausea/vomiting.** Un paciente con el nivel de dosis 1 mostró una respuesta parcial de 6 meses de duración. One patient on dose level 1 showed a partial response of 6 months in duration.

De: From: “Un ensayo de fase I del inhibidor dual de farnesiltransferasa y geranilgeraniltransferasa L-778,123 y radioterapia para el cáncer de páncreas localmente avanzado” “A Phase I Trial of the Dual Farnesyltransferase and Geranylgeranyltransferase Inhibitor L-778,123 and Radiotherapy for Locally Advanced Pancreatic Cancer“(2004) (2004)

<https://aacrjournals.org/clincancerres/article/10/16/5447/96439/A-Phase-I-Trial-of-the-Dual-Farnesyltransferase><https://aacrjournals.org/clincancerres/article/10/16/5447/96439/A-Phase-I-Trial-of-the-Dual-Farnesyltransferase>

En otra prueba se utilizó Another trial used **L-778,123** **L-778,123** y tuvo aún menos éxito. and was even less successful.

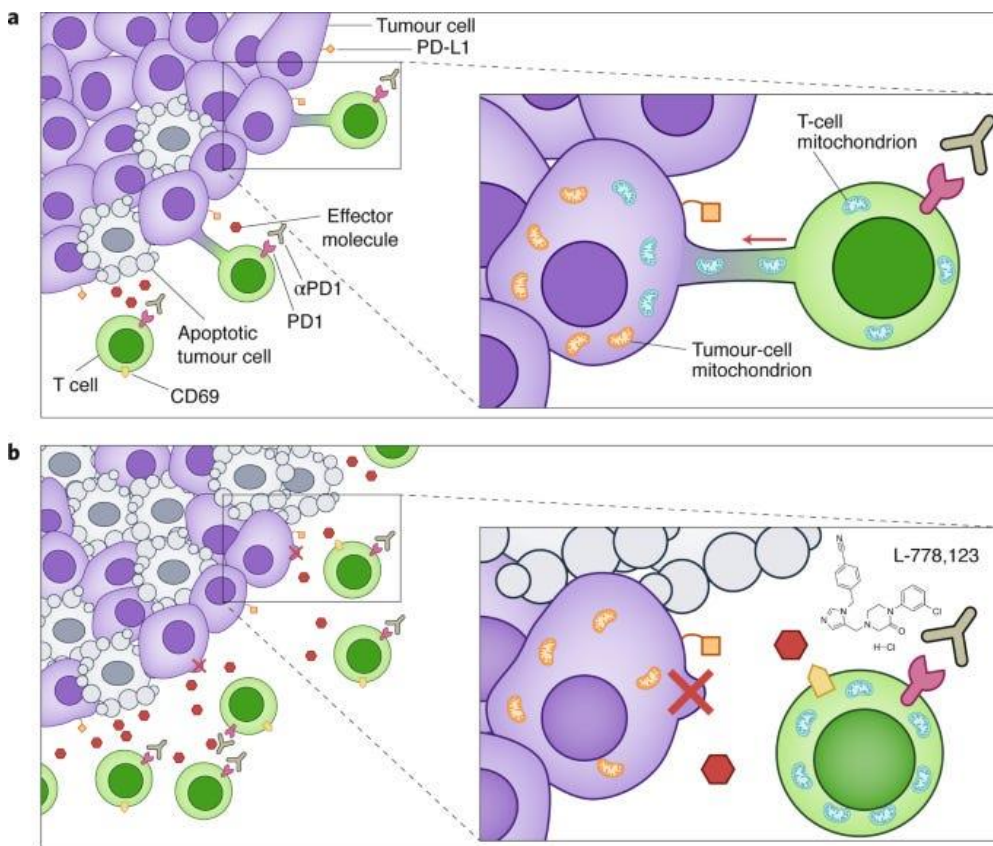
Los de grado 4 son eventos adversos que ponen en peligro la vida o incapacitan y requieren atención médica inmediata. Grade 4's are life threatening or disabling adverse events and require immediate medical attention. **La prolongación del intervalo QT(c) QT(c) interval prolongation** es una irregularidad de la actividad eléctrica del corazón que pone a los pacientes en riesgo de sufrir arritmias ventriculares: is an irregularity of the electrical activity of the heart that places patients at risk of ventricular arrhythmias:

Veinticinco pacientes recibieron 51 ciclos completos de L-778,123. Twenty-five patients received 51 complete courses of L-778,123. **Se observó una incidencia inaceptablemente alta de toxicidades limitantes de la dosis, que consisten en trombocitopenia de grado 4, prolongación significativa del intervalo QT(c) y fatiga profunda, con el nivel de dosis de 1120 mg/m(2)/día.** An unacceptably high incidence of dose-limiting toxicities, consisting of grade 4 thrombocytopenia, significant prolongation of the QT(c) interval, and profound fatigue, was observed at the 1120 mg/m(2)/day dose level.

De: From: “Un estudio farmacológico y de fase I del inhibidor de farnesil proteína transferasa L-778,123 en pacientes con neoplasias malignas sólidas” “A phase I and pharmacological study of the farnesyl protein transferase inhibitor L-778,123 in patients with solid malignancies“(2001) (2001)

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751480/><https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11751480/>

Resumen gráfico del artículo de Saha Graphical abstract from the Saha *et al et al*, que ilustra el secuestro mitocondrial: paper, illustrating mitochondrial hijacking:



De: From: “Fig. 1: El bloqueo farmacológico del secuestro mitocondrial mejora la inmunidad antitumoral de las células T. a, el secuestro de mitocondrias de células T (azul) mediado por nanotubos por parte de células cancerosas mejora el metabolismo de las células cancerosas al tiempo que altera la activación de las células T (es decir, CD69), la proliferación y la función efectora, limitando así la eficacia de la inmunoterapia contra el cáncer (α PD1). b, La inhibición de la formación de nanotubos mediante un inhibidor dual de farnesiltransferasa y geranyl-geranyl transferasa (L-778,123) previene el robo mitocondrial y potencia las respuestas inmunitarias antitumorales de las células T provocadas por inhibidores de puntos de control inmunitarios”. “Fig. 1: Pharmacological blockade of mitochondrial hijacking improves T-cell antitumour immunity. a, Nanotube-mediated hijacking of T-cell mitochondria (blue) by cancer cells enhances cancer cell metabolism whilst impairing T-cell activation (that is, CD69), proliferation and effector function, thereby limiting the efficacy of cancer immunotherapy (α PD1). b, Inhibition of nanotube formation by a dual farnesyltransferase and geranyl-geranyl transferase inhibitor (L-778,123) prevents mitochondrial hijacking and potentiates T-cell immune responses provoked by immune checkpoint inhibitors”.

mitochondrial theft potentiating antitumour T-cell immune responses elicited by immune checkpoint inhibitors.”, fuente: , source: <https://www.nature.com/articles/s41565-021-01006-y>

Transfección de mitocondrias. Transfection of mitochondria

Aunque el Dr. Ansovini no citó ningún estudio, en realidad se ha realizado una cantidad significativa de investigaciones al respecto. Although Dr. Ansovini didn't cite any studies, there has actually been a significant amount of research into this.

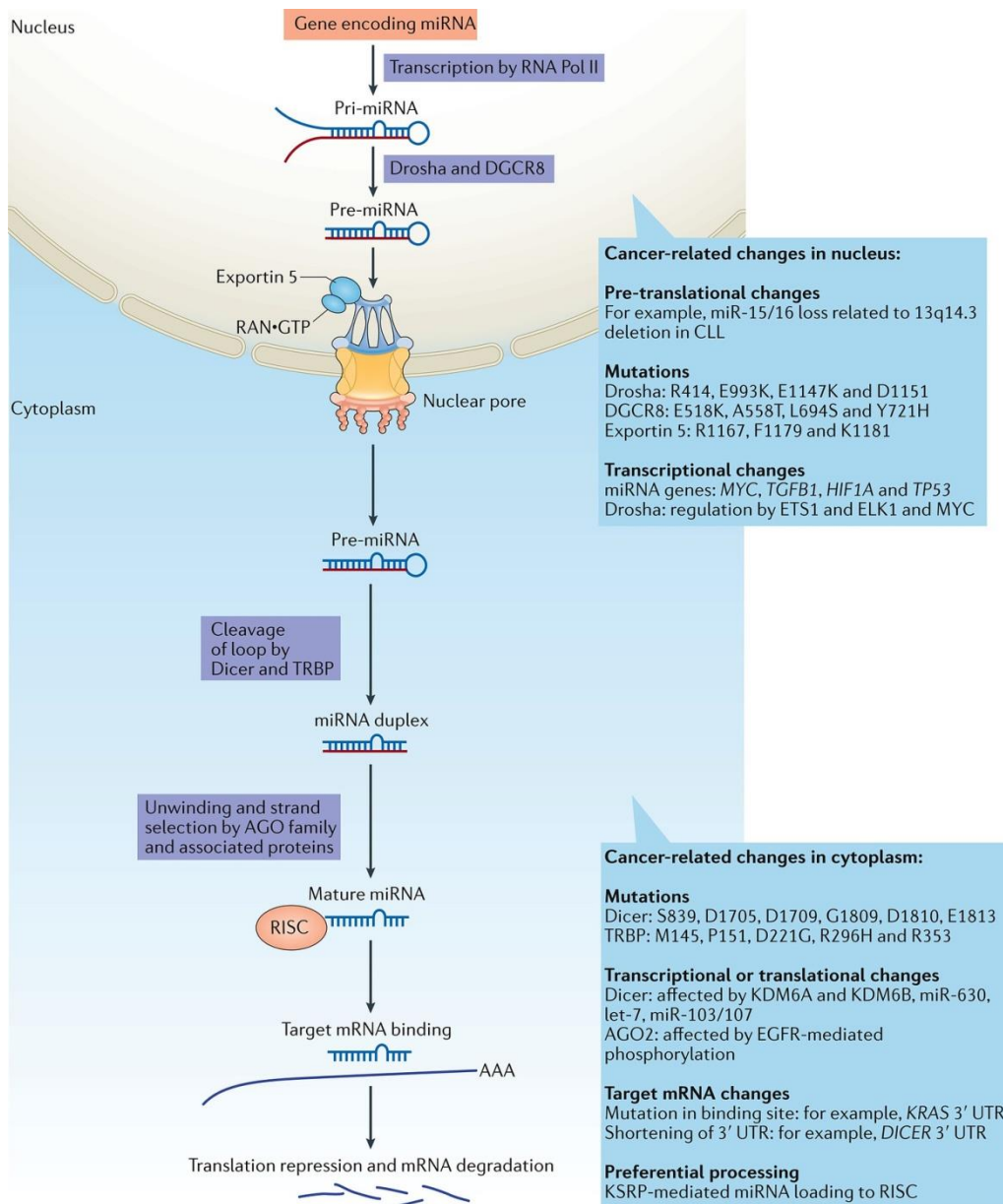
Resumen rápido de algunos estudios de PubMed: Quick takes from a few PubMed studies:

- **“Transfección de mitocondrias: estrategia hacia una terapia génica de enfermedades del ADN mitocondrial”** *“Transfection of mitochondria: strategy towards a gene therapy of mitochondrial DNA diseases”* [1010](#) (1995) fue un estudio (1995) was an *in vitro* in vitro sobre cómo se podría utilizar la transfección de mitocondrias para reemplazar un genoma mitocondrial mutante. study into how transfection of mitochondria could be used to replace a mutant mitochondrial genome.
- **“Dirigir proteínas reparadoras a las mitocondrias de células de mamíferos mediante transfección estable, transfección transitoria, transducción viral y transducción de proteínas mediada por TAT”** *“Targeting repair proteins to the mitochondria of mammalian cells through stable transfection, transient transfection, viral transduction, and TAT-mediated protein transduction”* [1111](#) (2009) describieron cómo se podrían desarrollar plásmidos o dominios de transducción de proteínas para transfectar de manera estable líneas celulares con el fin de expresar una proteína quimioterapéutica de interés dirigida a las mitocondrias. (2009) described how plasmids or protein transduction domains could be developed to stably transfect cell lines in order to express a mitochondrial-targeted chemotherapeutic protein of interest.
- **“La transfección de miR-31* aumenta el metabolismo de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y mejora la producción de proteínas recombinantes en células de ovario de hámster chino”** *“Transfection of miR-31* boosts oxidative phosphorylation metabolism in the mitochondria and enhances recombinant protein production in Chinese hamster ovary cells”* [1212](#) (2021) es, por lo que sabemos ahora (2021) is, from what we know now [1313](#), un estudio inquietante sobre cómo la secuencia imitadora de miARN maduro para , a disturbing study into how the mature miRNA mimic sequence for el microARN microRNA miR-31 (5'-UGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUC-3') podría transfectarse en células de ovario de hámster chino (CHO). miR-31 (5'-UGCUAUGCCAACAUAUUGCCAUC-3') could be transfected into Chinese hamster ovary cells (CHO's).

El objetivo era reprogramar el metabolismo energético mitocondrial para aumentar la producción de proteínas recombinantes terapéuticas, como los anticuerpos monoclonales. Si las mitocondrias tienen toda esta capacidad respiratoria adicional, ¿por qué no sobrecargarlas y disminuir el ineficiente efecto Warburg de la célula? The objective was to reprogram mitochondrial energetic metabolism in order to increase the production of therapeutic recombinant proteins, such as monoclonal antibodies. If the mitochondria have all this spare respiratory capacity why not supercharge them and decrease the inefficient Warburg effect of the cell?

Si quisieran, ejem, transfectar el miR-21 oncogénico If they wanted to, ahem, transfect oncogenic miR-21 [1414](#) la secuencia es the sequence is UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA UAGCUUAUCAGACUGAUGUUGA y tenemos secuencias para construcciones de miARN tanto primarias como precursoras como referencia., and we have sequences for both primary and precursor miRNA constructs for reference. [1515](#)

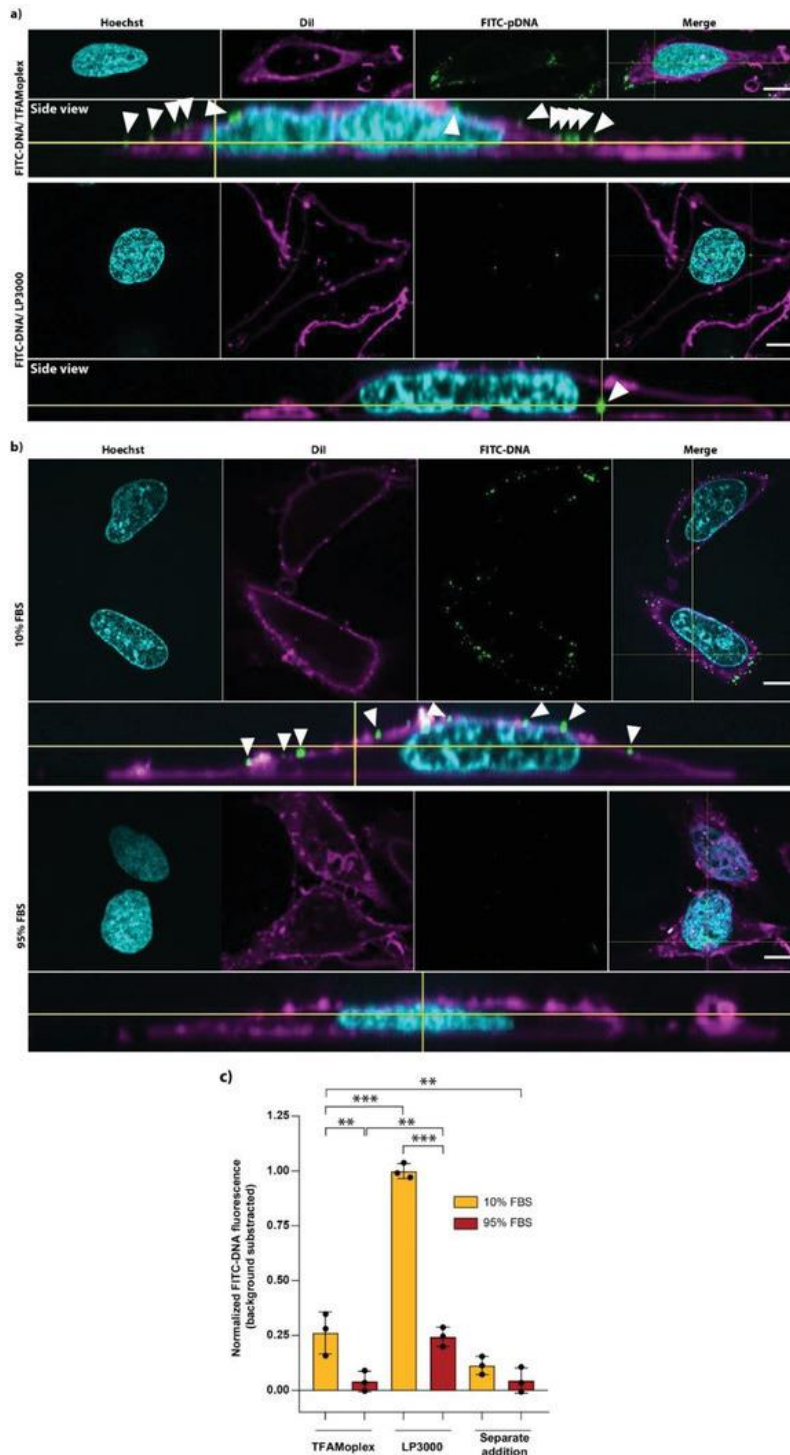
El proceso para derivar miARN homólogo a partir de ARNm sintético es el siguiente, y una de las formas en que miR-21 promueve el cáncer es inhibiendo la apoptosis mediada por mitocondrias. The process to derive homologous miRNA from synthetic mRNA is as follows, and one of the ways that miR-21 promotes cancer is by inhibiting mitochondrial-mediated apoptosis. [dieciséis16](#)



Nature Reviews | Drug Discovery

- De “ From “**Terapéutica con microARN: hacia una nueva era para el manejo del cáncer y otras enfermedades**”, **MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases**”, “**Descripción general de la biogénesis de microARN (miARN)**” , fuente: <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.246> (pago). “**Overview of microRNA (miRNA) biogenesis**”, source: <https://www.nature.com/articles/nrd.2016.246> (paywalled).

- “**TFAMplex: conversión del factor de transcripción mitocondrial A en un agente de transfección de ADN**” “**The TFAMplex—Conversion of the Mitochondrial Transcription Factor A into a DNA Transfection Agent**”¹⁷¹⁷ (2022) **utilizaron nanopartículas de factor de transcripción mitocondrial A (TFAM) de proteína humana human protein mitochondrial transcription factor A (TFAM)** reutilizadas en un estudio nanoparticles in an *in vitro in vitro* para crear un agente de transfección de ADN study to create a “*seguro y eficiente*” “*safe and efficient*”. El TFAM endógeno se expresa en el citoplasma y se transporta a las mitocondrias, donde regula el genoma mitocondrial. DNA transfection agent. Endogenous TFAM is expressed in the cytoplasm and transported to the mitochondria, where it regulates the mitochondrial genome.



• De la From "Figura 7. Captación de ADN por las células HeLa". "Figure 7. DNA uptake by HeLa cells.",
 fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922101/>, source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8922101/>

• ““Nanopartículas para vacunas y terapia génica: superando las barreras al suministro de ácido nucleico Nanoparticles for vaccine and gene therapy: Overcoming the barriers to nucleic acid delivery”” 1818(2022) incluye una sección sobre cómo (2022) includes a section on how “un tercer lugar objetivo para la terapia con ácidos nucleicos son las mitocondrias” “a third target location for nucleic acid therapeutics is the mitochondria”. Discuten cómo las mitocondrias tienen su propio genoma con una capacidad limitada para sintetizar proteínas mitocondriales, aunque la mayoría se expresan en el

citoplasma. Las mutaciones en el ADN mitocondrial (ADNmt) pueden causar varias enfermedades hereditarias y las terapias génicas de ácido nucleico que utilizan ARN o ADN podrían usarse para reemplazarlos o editarlos y prevenir la síntesis de proteínas anormales. . They discuss how mitochondria have their own genome with a limited capability to synthesise mitochondrial proteins, although most are expressed in the cytoplasm. Mutations in mitochondrial DNA (mtDNA) can cause several inherited diseases and nucleic acid gene therapies using RNAs or DNAs could be used to either replace or edit these and prevent the synthesis of abnormal proteins.

Los autores señalan que el hecho de que se haya entregado una nanopartícula a una célula no significa que también se entregará con éxito al núcleo o a las mitocondrias. Este desafío puede abordarse mediante el uso de una secuencia líder del ADNmt en el ácido nucleico, ya que puede ser reconocida por los translocadores de membrana mitocondriales. The authors note that just because you have delivered a nanoparticle to a cell doesn't mean that it will also be successfully delivered to the nucleus or mitochondria. This challenge can be addressed by using a leader sequence from mtDNA in the nucleic acid, as this can be recognised by mitochondrial membrane translocators.

- En relación con esto, en la In relation to this, in 2021's ***“Dissección detallada y evaluación crítica de las vacunas de ARNm de Pfizer/BioNTech y Moderna”*** ***“Detailed Dissection and Critical Evaluation of the Pfizer/BioNTech and Moderna mRNA Vaccines”*** de 2021 , Xia comparó las secuencias del ARNm-1273 BNT162b2 y Modernas de Pfizer con bases de datos del genoma humano., Xia ran the sequences for Pfizer's BNT162b2 and Modernas mRNA-1273 against human genome databases. [1919](#) Emparejó un segmento de 139 nt con He matched a 139 nt segment against 959 nt long **un ARN ribosomal 12S codificado mitocondrialmente de 959 nt de largo (=”12S” o “12S rRNA” o “mtRNR1”) mitochondrially encoded 12S ribosomal RNA (=”12S” or “12S rRNA” or “mtRNR1”).** .

El autor explica muy claramente por qué adoptaron este enfoque. Al incluir ARN mitocondrial, la expresión ribosómica podría optimizarse rápidamente: It is very telling from the author why they took this approach. By including mitochondrial RNA ribosomal expression could quickly be optimised:

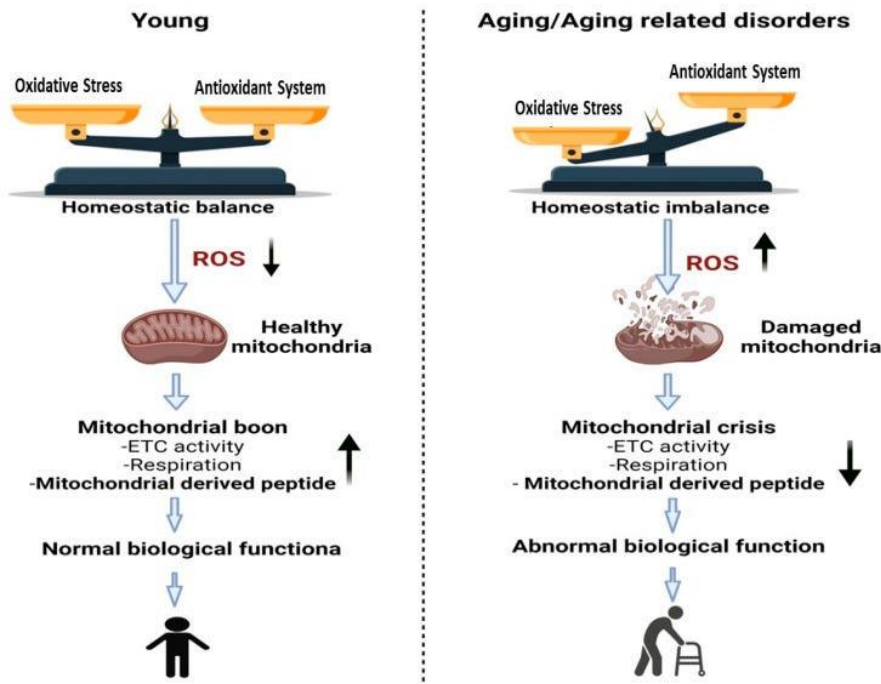
SELEX: SELEX: **“Evolución sistemática de ligandos mediante enriquecimiento exponencial”** **Systematic evolution of ligands by exponential enrichment**” o “ or **“selección *in vitro* in vitro** ” o **“evolución *in vitro* ”** se utiliza para aislar ADN o ARN monocatenario (ss) de alta afinidad de una gran biblioteca con secuencias aleatorias: **selection**” or **“*in vitro* evolution**” is used for isolating high-affinity single-stranded (ss) DNAs or RNAs from a large library with random sequences: [2020](#)

“Anteriormente mencioné diferentes enfoques para optimizar 5'-UTR y 3'-UTR. Con tiempo suficiente, la evolución sistemática de ligandos mediante enriquecimiento exponencial (SELEX) [“I have previously mentioned different approaches for optimizing 5'-UTR and 3'-UTR. Given sufficient time, the systematic evolution of ligands by exponential enrichment (SELEX) [54 54] debería ser el método preferido.] should be the preferred method. Sin embargo, en caso de emergencia, el enfoque alternativo de tomar prestado de la naturaleza podría ser más eficiente. However, in an emergency, the alternative approach of borrowing from nature could be more efficient.”

“ “El diseño de la 3'-UTR de la vacuna de ARNm de Pfizer/BioNTech es una combinación de SELEX y préstamos de la naturaleza. The design of the 3'-UTR of the Pfizer/BioNTech mRNA vaccine is a combination of SELEX and borrowing from nature. El objetivo es encontrar segmentos de ARN naturales que funcionen mejor que la 3'-UTR del ARNm de β -globina humana [54]. Dos segmentos de ARN superan a otras alternativas a través del protocolo de optimización SELEX [54]. Uno de ellos proviene del ARNr 12S mitocondrial humano (mtRNR1) y el otro segmento proviene del gen AES/TLE5 humano”. The objective is to find naturally occurring RNA segments that perform better than the 3'-UTR of human β -globin mRNA [54]. Two RNA segments outperform other alternatives through the SELEX optimization protocol [54]. One of them is from the human mitochondrial 12S rRNA (mtRNR1), and the other segment is from human AES/TLE5 gene.”

Las mutaciones en este gen están asociadas con la pérdida auditiva sensorial y el ARNr que codifica regula Mutations in this gene are associated with sensorial hearing loss and the rRNA it encodes regulates **la sensibilidad a la insulina insulin sensitivity** and **la homeostasis metabólica metabolic homeostasis**. Las deficiencias de citocromo c oxidasa afectan la cadena respiratoria mitocondrial, provocando miocardiopatía, encefalomiopatía, debilidad muscular o daño hepático, entre otros..

Deficiencies in downstream cytochrome c oxidase affect the mitochondrial respiratory chain, resulting in cardiomyopathy, encephalomyopathy, weak muscles or liver damage, amongst others.[2121](#)



"Los cambios que ocurren en las mitocondrias debido al envejecimiento o trastornos relacionados con el envejecimiento están asociados con una reducción en la función de las mitocondrias". "Changes that occur in mitochondria due to aging or aging related disorders are associated with a reduction in the function of mitochondria." Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570330/> Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570330/>

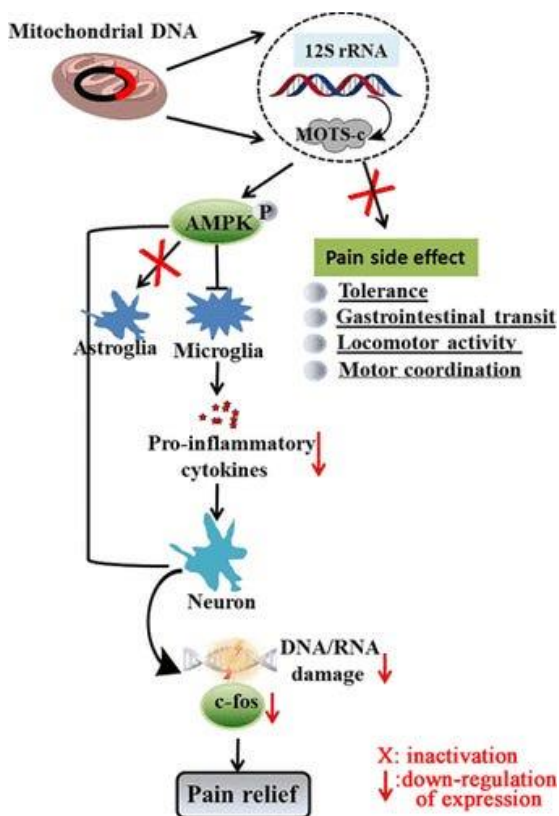
Si existen anticuerpos autoinmunes contra el 12S, entonces estas son patologías a tener en cuenta, y esto es muy posible debido a la sobreexpresión y acumulación extramitocondrial de los epítomos. El ARNm citosólico es reconocido por If there are autoimmune antibodies to 12S then these are the pathologies to be aware of, and this is quite possible due to overexpression and extramitochondrial accumulation of the epitopes. Cytosolic mtRNA is recognised by **el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I) retinoic acid-inducible gene I (RIG-I)** y puede desencadenar and can trigger **respuestas autoinmunes innatas dependientes de RIG-I-MAVS RIG-I-MAVS-dependent innate autoimmune responses**, incluido , including **el lupus Lupusy and la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) amyotrophic lateral sclerosis (ALS)**.[2222](#)

Naturalmente, el siguiente paso es una búsqueda bibliográfica para ver si este Naturalmente the next step is a literature search to see if this expedited *"préstamo de la naturaleza" acelerado "borrowing from nature"* de un segmento 12S puede tener consecuencias en el mundo real. Y algunos artículos son bastante reveladores. Podría llenar fácilmente algunos Substacks con solo revisar 12S: of a 12S segment may have real world consequences. And a few papers are quite revealing. I could easily fill a few Substacks just reviewing 12S:

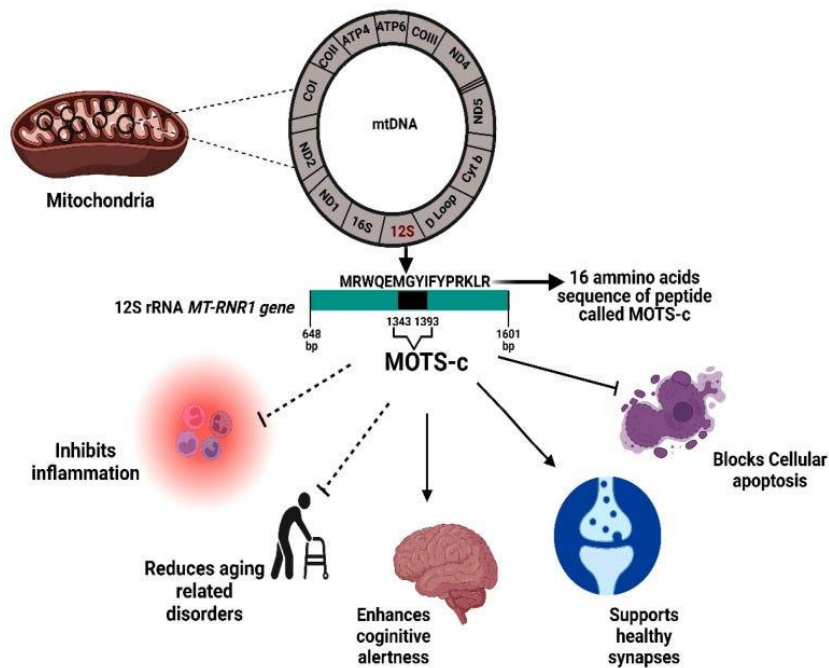
MOTS-c (ORF mitocondrial del ARNr 12S tipo-c) MOTS-c (mitochondrial ORF of the 12S rRNA type-c) *"es un regulador codificado mitocondrial inducido por el ejercicio del deterioro físico y la homeostasis muscular dependiente de la edad". is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis*". La expresión de MOTS-c se asocia con una esperanza de vida más larga y el tratamiento intermitente mejora la capacidad física de los ratones mayores. MOTS-c expression is associated with longer lifespans and intermittent treatment improves the physical capacity of older mice.[2323](#)

Cuando estamos estresados, MOTS-c, un **péptido derivado de mitocondrias (MDP) mitochondria-derived peptide (MDP)**, puede trasladarse al núcleo y afectar las respuestas transcripcionales al estrés, que es una característica de una **mitocina que prolonga la salud y la vida útil mitokine**. [.2424](#)

Volviendo a la sensibilidad a la insulina, un estudio con ratones encontró que el tratamiento con MOTS-c puede prevenir la destrucción de los islotes pancreáticos mediada por células T, previniendo **la diabetes tipo 1 (DT1) type 1 diabetes (T1D)** a través de la vía **TCR/mTORC1 TCR/mTORC1 pathway**, evitando un cambio al fenotipo autoinmune., [.2525](#) Además de prevenir ciertos trastornos autoinmunes, MOTS-c puede prevenir funcionalmente trastornos metabólicos. Apart from preventing certain autoimmune disorders, MOTS-c can functionally prevent metabolic disorders [.2626](#) y reducir el dolor neuropático al inhibir la activación de componentes del sistema neuroinmune (microglia) y prevenir el daño oxidativo neuronal. and reduce neuropathic pain by inhibiting activation of components of the neuroimmune system (microglia) and preventing neuronal oxidative damage. [.2727](#)



MOTS-c puede mejorar el dolor neuropático. MOTS-c can ameliorate neuropathic pain. Fuente: Source: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acchemneuro.3c00140> <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acchemneuro.3c00140>



“Importancia fisiológica de la proteína MOTS-c. MOTS-c está codificado a partir de una región dentro del gen 12S rRNA MT-RNR1. La proteína MOTS-c tiene efectos inhibidores (inflamación, trastornos relacionados con la edad, apoptosis) y también promueve el funcionamiento saludable del cerebro y otros tejidos. pb, par de bases”. *“Physiological significance of the MOTS-c protein. MOTS-c is encoded from a region within the 12S rRNA MT-RNR1 gene. The MOTS-c protein has both inhibitory effects (inflammation, age-related disorder, apoptosis) and also promotes healthy functioning in brain and other tissues. bp, base pair.”* Fuente: Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570330/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9570330/>

Conectando muy bien con el último Substack en MS, Tying in nicely to the last Substack on MS, [2828](#) Un ensayo clínico en el que participaron 43 pacientes con EM remitente-recurrente y 41 controles sanos encontró que los pacientes con EM tenían valores de MOTS-c significativamente más bajos, y esto puede ayudar a explicar su mayor incidencia de diabetes, obesidad, niveles más altos de lípidos en sangre y enfermedades cardiovasculares. El estudio de 2022 a clinical trial involving 43 patients with relapsing-remitting MS and 41 healthy controls found that the MS patients had significantly lower MOTS-c values, and this may help explain their higher incidence of diabetes, obesity, higher blood lipids and cardiovascular disease. The study from 2022 [2929](#) analiza cómo la inflamación crónica asociada con la EM media en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). discusses how chronic inflammation associated with MS mediates the production of reactive oxygen species (ROS).

Luego, las ROS pueden inducir mutaciones en el ADN mitocondrial, lo que eventualmente daña la mitocondria e induce estrés metabólico con un plegamiento incorrecto de proteínas en el retículo endoplasmático (RE) de la célula. ROS can then induce mitochondrial DNA mutations, eventually damaging the mitochondrion and inducing metabolic stress with protein misfolding in the cell's endoplasmic reticulum (ER).

Si esto sucede en el SNC, la interrupción de la producción de energía puede causar daño a las neuronas y, finalmente, a todo el axón nervioso. A estas alturas ya te habrás dado cuenta de que se trata de un mecanismo de retroalimentación positiva, ya que las neuronas dañadas activan aún más la microglía en una respuesta autoinmune. If this happens in the CNS then disrupted energy production can cause damage to neurons and finally to the whole nerve axon. You will have realised by now this is a positive feedback mechanism as the damaged neurons further trigger microglia in an autoimmune response.

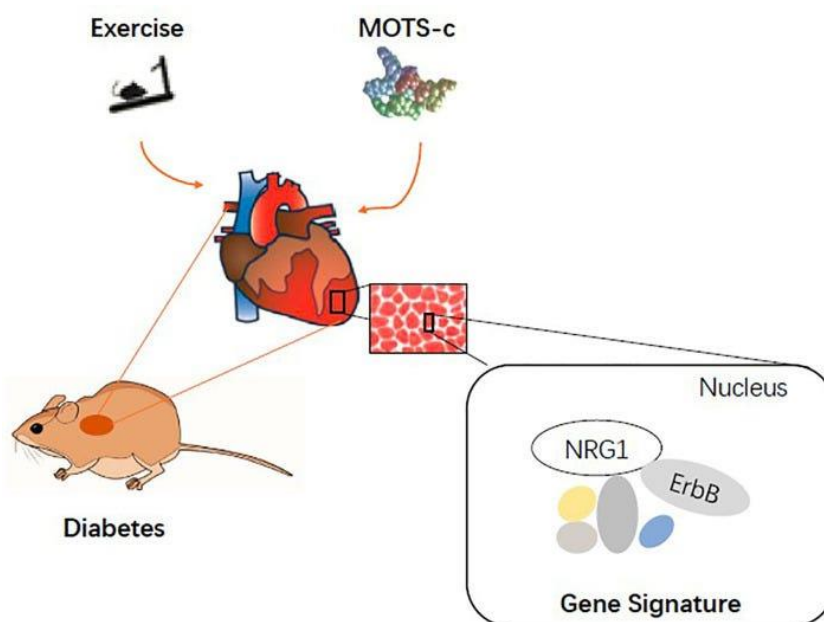
También tenga en cuenta que los autoanticuerpos MOTS-c no son necesarios para iniciar el ciclo; las ROS inducidas por vax serían suficientes. Esa es la teoría, pero ¿está sucediendo Also be aware that MOTS-c autoantibodies aren't required to kick the cycle off, vax induced ROS would suffice. That's the

theory, but is it happening *in vivo in vivo*? ? **Sí Yes**, en una palabra, y repaso algunos estudios más adelante., in a word, and I review some studies later.

Suplementación con MOTS-cSupplementation with MOTS-c

Para aquellos de nosotros que preferimos navegar en el sofá a la experiencia real (un consejo para Jessica Rose), les complacerá saber que un estudio con ratas de 2022 concluyó que la suplementación con MOTS-c imitaba la protección cardiovascular inducida por el ejercicio contra la diabetes inducida artificialmente. Ambos métodos activaron la **vía protectora de señalización de neuregulina1 (NRG1) a ErbB4.neuregulin1 (NRG1) to ErbB4 signalling pathway.**

“ErbB es un receptor de NRG1, un mitógeno de cardiomiocitos que aumenta la angiogénesis miocárdica en ratas con miocardiopatía diabética (“ErbB is a receptor for NRG1, a cardiomyocyte mitogen that increases myocardial angiogenesis in rats with diabetic cardiomyopathy (42 42). La vía NRG1/ErbB también induce la proliferación de cardiomiocitos y regula la angiogénesis y la función endotelial vascular (). The NRG1/ErbB pathway also induces cardiomyocyte proliferation and regulates angiogenesis and vascular endothelial function (43 43– 45 45)”).”3030

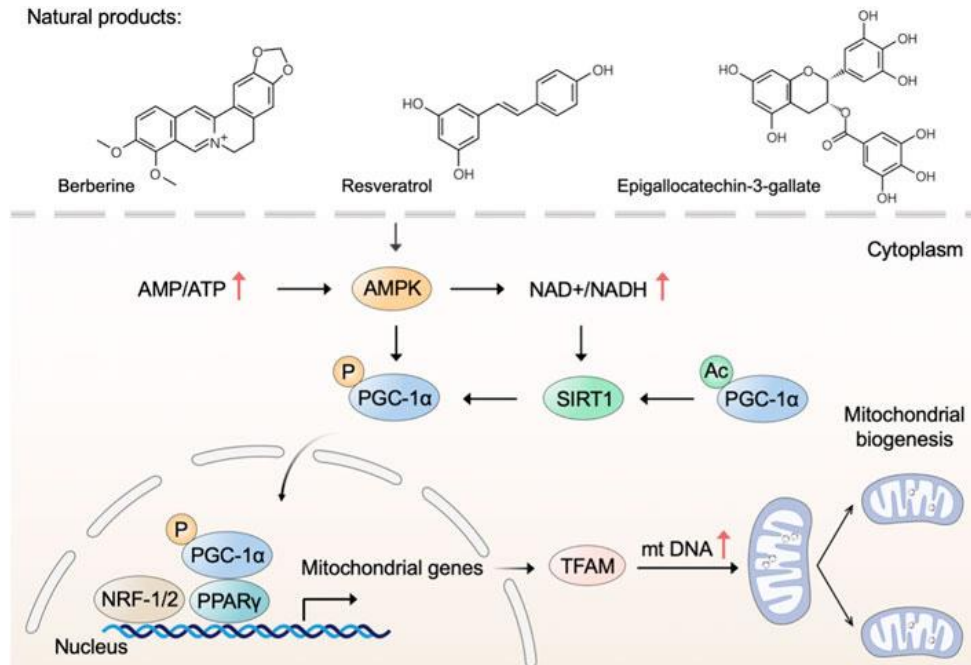


“Modelo que representa los mecanismos superpuestos entre el ejercicio y los suplementos de MOTS-c para restaurar la función cardíaca en la diabetes”. “Model depicting the overlapping mechanisms between exercise and MOTS-c supplements in restoring cardiac function in diabetes.”fuente: source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8969227/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8969227/>

Sin embargo siempre recomendaría cambiar el estilo de vida, incluyendo la dieta y el ejercicio antes de tomar un suplemento, o para complementarlo. Y el precio del péptido humano MOTS-c puede desanimarlo. Una forma más económica sería limitar el daño mitocondrial en primer lugar tomando antioxidantes, muchos de los cuales también promueven la recuperación de las mitocondrias. However I would always recommend changing lifestyle, including diet and exercise before you supplement, or to complement it. And the price of human MOTS-c peptide may put you off. A more economical way would be to limit mitochondrial damage in the first place by taking antioxidants, many of which also promote recovery of mitochondria too.

Estos incluyen baicalina, cúrcuma, CBD, quercetina, berberina, vitamina D, NAC, These include baicalin, turmeric, CBD, quercetin, berberine, vitamin D, NAC, [3131](#) resveratrol y epigallocatequina-3-galato. resveratrol, and epigallocatechin-3-gallate. [3232](#)

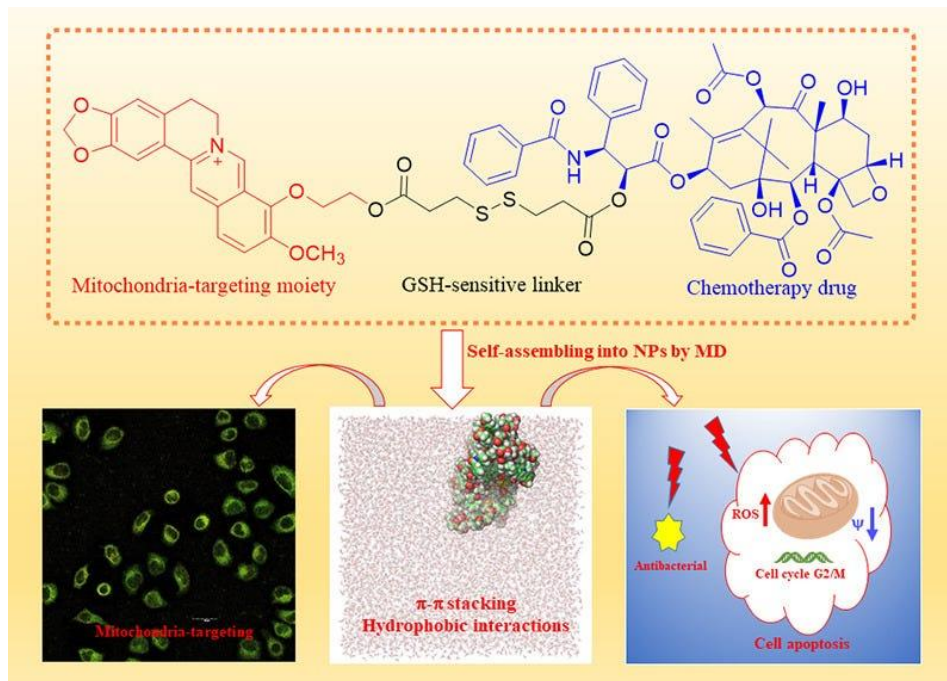
Una excepción a esto a favor de la suplementación es cuando el ejercicio puede estar contraindicado, como después de una sospecha de miocarditis o con EM/SFC. An exception to this in favour of supplementation is where exercise may be contraindicated, such as after suspected myocarditis or with ME/CFS. [3333](#)



- “Los productos naturales desencadenan la biogénesis mitocondrial. Los productos naturales como la berberina, el resveratrol y el galato de epigallocatequina-3 desencadenan la biogénesis mitocondrial mediante la regulación de la vía AMPK-SIRT1-PGC-1α”. “Natural products trigger mitochondrial biogenesis. Natural products such as berberine, resveratrol, and epigallocatechin-3-gallate trigger mitochondrial biogenesis through regulating the AMPK-SIRT1-PGC-1α pathway.” Fuente: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1093038> Source: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1093038/>

Una de mis terapias favoritas, la berberina, también posee propiedades de “bala mágica” que la industria farmacéutica sólo puede envidiar. Al leer la literatura se ve que aquellos que crean también pueden destruir, y una de las formas en que la berberina y otras terapias inducen la apoptosis de las células cancerosas es mediante la apoptosis mediada por mitocondrias. One of my favourite therapeutics, berberine also possesses “magic bullet” properties that pharma can only envy. Reading the literature you see that those that create can also destroy, and one of the ways that berberine and other therapeutics induce cancer cell apoptosis is by mitochondrial-mediated apoptosis. [3434](#)

También se acumula It also **selectivamente selectively** en las mitocondrias de las células cancerosas, inhibiendo el crecimiento del tumor mediante múltiples mecanismos y trabajando sinérgicamente con algunos fármacos de quimioterapia. accumulates in cancer cell mitochondria, inhibiting growth of the tumour by multiple mechanisms as well as working synergistically with some chemotherapy drugs. [3535](#)



La berberina se acumula selectivamente en las mitocondrias de las células tumorales y puede formar un conjugado con el agente quimioterapéutico paclitaxel, lo que ayuda a superar la resistencia a múltiples fármacos Berberine selectively accumulates in tumour cell mitochondria and can form a conjugate with the chemotherapeutic agent paclitaxel, helping to overcome multidrug resistance.

Fuente:

Source:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919307291> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919307291>

Agregado el 26 de diciembre de 23: Added 26th December '23:

Melatonina: un potente protector de las mitocondrias Melatonin: a potent protector of mitochondria

Debido al riesgo de que la población aumente en todas las afecciones relacionadas con la disfunción mitocondrial a largo plazo, en particular la miocardiopatía y la diabetes, es importante destacar las mejores opciones que sean accesibles y asequibles para la mayoría de las personas. Due to the risk of population level increases in all conditions linked to long term mitochondrial dysfunction, particularly cardiomyopathy and diabetes, its important to highlight the best of the best options that are both accessible and affordable by most people.

Gracias a Just a Clinician por sugerir melatonina y este enlace: Thanks to Just a Clinician for suggesting melatonin and this link:

Este artículo parece encajar aquí: La melatonina como antioxidante: promete menos pero cumple más This paper would seem to fit here: Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12360> <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12360>

Podría fácilmente justificar un futuro Substack dedicado. It could easily justify a dedicated future Substack.

Y gracias a mi colega el Dr. Alberto Rubio-Casillas por el segundo enlace. Ambos fueron escritos en coautoría por el Dr. Russell J. Reiter: And thanks to my colleague Dr Alberto Rubio-Casillas for the second link. Both were co-authored by Dr. Russell J. Reiter:

En cuanto al daño a las mitocondrias inducido por picos, tenemos un buen aliado: la melatonina. Regarding spike-induced damage to the mitochondria, we have a good ally: melatonin.

Este artículo fue escrito por el Dr. Russell Reiter, el principal experto en melatonina. This article was written by Dr. Russell Reiter, the leading expert on melatonin.

<https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2124><https://www.mdpi.com/1422-0067/17/12/2124>

La melatonina es un terapéutico popular con una toxicidad relativamente baja. Su principal mercado es el tratamiento de los trastornos del sueño. Puedo vincularme a una publicación que describe estrategias de dosificación, efectos secundarios y problemas de control de calidad, pero no puedo hacer recomendaciones personales ya que todos tenemos diferentes tolerancias e historiales médicos y farmacológicos. Melatonin is a popular therapeutic with relatively low toxicity. Its main market is for the treatment of sleep disorders. I can link to a post describing dosing strategies, side effects and QC issues but cannot make any personal recommendations as we all have different tolerances and medical & drug histories. [3636](#)

Quizás no ajeno a la recomendación anterior, Perhaps not unconnected to the previous recommendation, *Scutellaria baicalensis* *Scutellaria baicalensis* también es una fuente de is also a source of **fitomelatonina** **phytomelatonin** que puede alcanzar una dosis farmacológicamente activa cuando se toma baicalina según las recomendaciones. Lo discutí aquí y en la presentación de OSF vinculada: that may reach a pharmacologically active dose when baicalin is taken as recommended. I discussed it here and in the linked OSF submission:



[Propiedades terapéuticas de Baicalin. Therapeutic properties of Baicalin](#)

[Carpa sin puerta](#) [Doorless Carp](#)

..

17 de noviembre de 2022 17 de noviembre de 2022

[Leer historia completa](#) [Read full story](#)

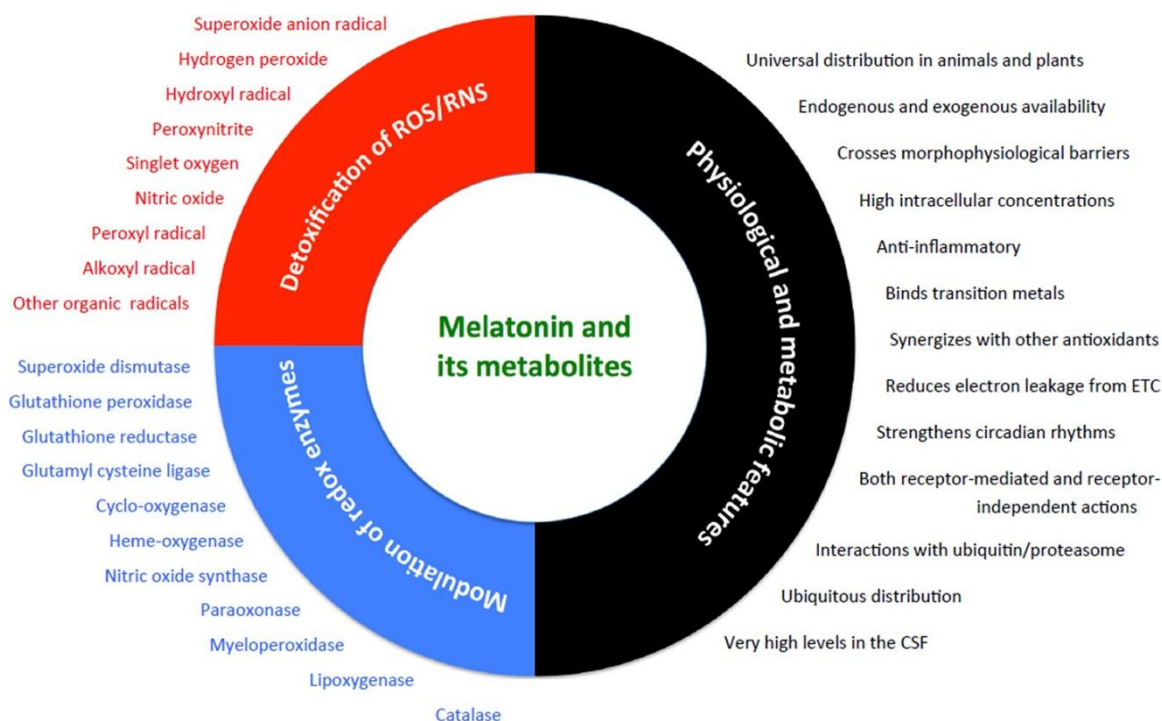
El café es otra fuente, aunque nuevamente solo estamos hablando de microgramos por taza: Coffee is another source, although again we are only talking micrograms per cup:

...Hasta la fecha, el contenido de fitomelatonina en los granos de café es el más alto registrado en material vegetal. Los granos de café tostados mostraron un contenido de fitomelatonina aún mayor que los granos verdes, alcanzando entre 60 y 78 ng de fitomelatonina por ml de café preparado [34]. ...To date, the phytomelatonin content of coffee beans is the highest recorded in plant material. Roasted coffee beans showed an even higher phytomelatonin content than green beans, reaching 60–78 ng of phytomelatonin per mL of brewed coffee [34].

De: From: “**El potencial de la fitomelatonina como nutraceutico**” “**The Potential of Phytomelatonin as a Nutraceutical**”(2018) (2018)

Tomas clave en relación con las mitocondrias de Key takes in relation to mitochondria from “La melatonina como antioxidante: promete menos pero cumple más” “Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers” [3737](#) (2016, énfasis mío): (2016, emphasis mine):

- **La melatonina es extraordinariamente eficaz para reducir el estrés oxidativo Melatonin is uncommonly effective in reducing oxidative stress** un número notablemente elevado de circunstancias. Logra esta acción a través de una variedad de medios: desintoxicación directa de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno e indirectamente estimulando las enzimas antioxidantes mientras suprime la actividad de las enzimas prooxidantes. *under a remarkably large number of circumstances. It achieves this action via a variety of means: direct detoxification of reactive oxygen and reactive nitrogen species and indirectly by stimulating antioxidant enzymes while suppressing the activity of pro-oxidant enzymes.*
- ...la melatonina también supuestamente ...melatonin also reportedly **quelata los metales de transición chelates transition metals**, que están involucrados en las reacciones de Fenton/Haber-Weiss; Al hacerlo, la melatonina reduce la formación del radical hidroxilo devastadoramente tóxico, lo que resulta en la reducción del estrés oxidativo., *which are involved in the Fenton/Haber-Weiss reactions; in doing so, melatonin reduces the formation of the devastatingly toxic hydroxyl radical resulting in the reduction of oxidative stress.*
- La distribución intracelular ubicua pero desigual de la melatonina, incluidas sus altas concentraciones en las mitocondrias, probablemente ayude en su capacidad para resistir el estrés oxidativo y la apoptosis celular. *Melatonin's ubiquitous but unequal intracellular distribution, including its high concentrations in mitochondria, likely aid in its capacity to resist oxidative stress and cellular apoptosis. Existe evidencia creíble que sugiere que la melatonina debería clasificarse como un antioxidante dirigido a las mitocondrias. There is credible evidence to suggest that melatonin should be classified as a mitochondria-targeted antioxidant.*
- Los hallazgos experimentales también indican que *Experimental findings also indicate that la melatonina hace que los cánceres resistentes al tratamiento sean sensibles a diversos agentes terapéuticos melatonin renders treatment-resistant cancers sensitive to various therapeutic agents* y puede ser útil, debido a sus múltiples acciones antioxidantes, especialmente para retrasar y tal vez tratar una variedad de enfermedades relacionadas con la edad y condiciones deshumanizantes. *and may be useful, due to its multiple antioxidant actions, in especially delaying and perhaps treating a variety of age-related diseases and dehumanizing conditions.*
- La melatonina se ha utilizado eficazmente para combatir el estrés oxidativo, la inflamación y la apoptosis celular y para restaurar la función de los tejidos en varios ensayos en humanos; su eficacia respalda su uso más extenso en una variedad más amplia de estudios en humanos. *Melatonin has been effectively used to combat oxidative stress, inflammation and cellular apoptosis and to restore tissue function in a number of human trials; its efficacy supports its more extensive use in a wider variety of human studies. El perfil de seguridad inusualmente alto de la melatonina también refuerza esta conclusión. The uncommonly high-safety profile of melatonin also bolsters this conclusion.*
- ...según se informa, la melatonina limita la fuga de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, lo que lleva a que se reduzcan menos moléculas de oxígeno al radical anión superóxido; este proceso se conoce como evitación radical. ...melatonin reportedly limits electron leakage from the mitochondrial respiratory chain leading to fewer oxygen molecules being reduced to the superoxide anion radical; this process is referred to as radical avoidance.

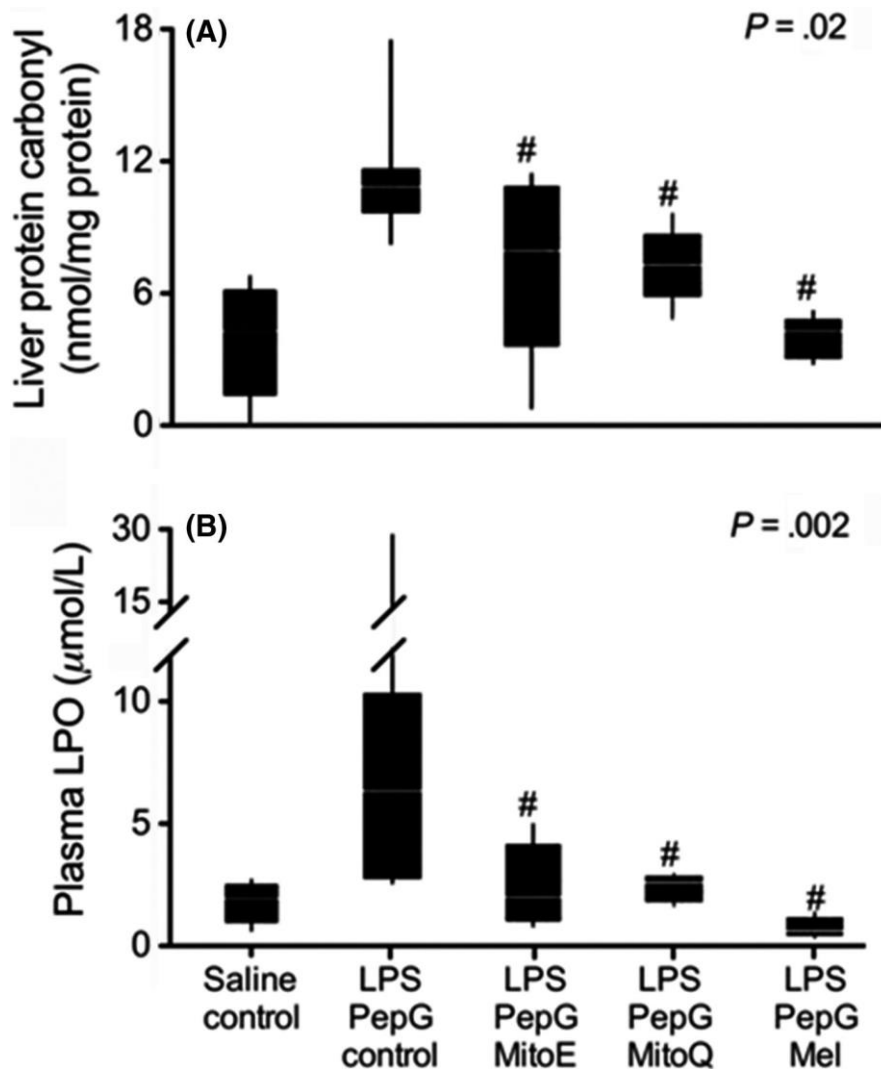


De: From: "Figura 5. Esta figura resume las múltiples acciones de la melatonina para reducir el estrés oxidativo". "Figure 5. This figure summarizes the multiple actions of melatonin in reducing oxidative stress.", fuente: , source: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12360>
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12360>
 60

- *...una importante teoría del envejecimiento, es decir, la teoría mitocondrial, incrimina el daño a estos orgánulos como responsable del envejecimiento de las células, de los órganos y de los organismos. ...a major theory of aging, that is, the mitochondrial theory, incriminates damage to these organelles as being responsible for the aging of cells, of organs and of organisms. 159 159- 161 161* Como el daño oxidativo de las mitocondrias es fundamental para una serie de patologías graves y para el envejecimiento, los antioxidantes convencionales deberían ser útiles para prevenir estas enfermedades o retrasar los procesos degenerativos asociados con la edad avanzada. As oxidative damage of mitochondria is central to a number of serious pathologies and to aging, conventional antioxidants should be useful in forestalling these diseases or delaying degenerative processes associated with advanced age.
- *Una razón por la que los antioxidantes convencionales no logran mejorar la gravedad de las enfermedades relacionadas con ROS puede ser el resultado de su incapacidad para concentrarse en las mitocondrias, donde la producción de radicales libres es máxima. One reason for the failure of conventional antioxidants to ameliorate the severity of ROS-related diseases may be a result of their inability to concentrate in mitochondria where free radical production is maximal.* Por lo tanto, parecía que una estrategia valiosa sería desarrollar antioxidantes dirigidos a las mitocondrias; Esto se hizo y se demostró que eran eficaces para reducir el daño mitocondrial y la apoptosis resultante. Thus, it seemed like a worthwhile strategy would be to develop mitochondria-targeted antioxidants; this has been done and they were shown effective in reducing mitochondrial damage and the resulting apoptosis.
- *Como ejemplo...cación trifenilfosfonio (TPP). As an example...triphenyl phosphonium cation (TPP). 170 170* La combinación de TPP con Q10 permitió que la molécula resultante, llamada MitoQ, cruzara rápidamente las membranas celulares y mitocondriales y se acumulara en concentraciones hasta varios cientos de veces mayores en el mitocón. Combining TPP with Q10 allowed the resulting molecule, called MitoQ, to rapidly cross the cell and mitochondrial membranes and to accumulate in concentrations up to several hundred-fold greater in the mitochondrion.

matriz seca que la del antioxidante no conjugado. drial matrix than that of the unconjugated antioxidant.

- Lowes y cols. *Lowes et al.* [176](#) [176](#) compararon las eficacias relativas de los dos antioxidantes dirigidos a las mitocondrias, MitoQ y MitoE, con la melatonina para reducir la inflamación y el daño oxidativo. *compared the relative efficacies of the two mitochondria-targeted antioxidants, MitoQ and MitoE, with melatonin in reducing inflammation and oxidative damage.*
- **Se utilizó el peor de los casos para crear la carnicería molecular. A worst case scenario was used to create the molecular carnage.** A ratas macho adultas se les administró lipopolisacárido (LPS) y peptidoglicano (PepG) mediante una infusión en la vena de la cola para inducir un daño oxidativo masivo. *Adult male rats were given both bacteria lipopolysaccharide (LPS) and peptidoglycan (PepG) via a tail vein infusion to induce massive oxidative damage.*
- Poco después, los animales recibieron, por la misma vía, *Shortly, thereafter, the animals received, via the same route, either MitoQ, MitoE o melatonina MitoQ, MitoE or melatonin.* Cinco horas más tarde, se recogieron muestras de plasma y tejido. *. Five hours later, plasma and tissue samples were collected. Los autores describieron acciones protectoras ampliamente equivalentes de los tres antioxidantes en relación con su mejora en el mantenimiento de la respiración mitocondrial, la reducción del daño oxidativo y la depresión de los niveles de citocinas proinflamatorias. The authors described broadly equivalent protective actions of the three antioxidants relative to their improvement in maintaining mitochondrial respiration, reducing oxidative damage and depressing pro-inflammatory cytokine levels.*
- A partir de los datos de esta figura, parece evidente que *From the data in this figure, it seems apparent that el antioxidante más eficaz relacionado con estos parámetros fue la melatonina, the most effective antioxidant related to these parameters was melatonin* dados los valores medios más bajos de las moléculas dañinas y su inhibición más uniforme en los animales de este grupo. *given the lower mean values of damage molecules and their more uniform inhibition in the animals of this group.*



- *La combinación de LPS + PepG es un desafío muy agresivo para la estructura defensiva de los mamíferos y en este estudio la melatonina manejó el ataque tan bien o mejor que los antioxidantes sintéticos dirigidos a las mitocondrias. The combination of LPS + PepG is a very aggressive challenge to the defensive makeup of mammals and in this study melatonin handled the attack as well as or better than the synthetic mitochondria-targeted antioxidants.*
- *Una implicación importante de estos hallazgos es que la melatonina debe clasificarse como un antioxidante endógeno dirigido a las mitocondrias (Fig. A major implication of these findings is that melatonin should be classified as an endogenous mitochondria-targeted antioxidant (Fig. 6). Esto sería consistente con los niveles de melatonina mucho más altos en las mitocondrias hepáticas que en el plasma como se informó). This would be consistent with the much higher melatonin levels in hepatic mitochondria than in the plasma as reported [177 177](#) , [178 178](#) y con la propuesta de que and with the proposal that las mitocondrias podrían ser el sitio de síntesis de melatonina intracelular. mitochondria might be the site of intracellular melatonin synthesis. [179179](#)*

Tomas clave de Key takes from "Melatonina: una molécula dirigida a las mitocondrias que implica protección y dinámica mitocondrial" "Melatonin: A Mitochondrial Targeting Molecule Involving Mitochondrial Protection and Dynamics" [3838](#), (2016, énfasis mío) que se basa en este trabajo:, (2016, emphasis mine) which builds on this work:

- *Se ha especulado que la melatonina es sintetizada principalmente por las mitocondrias. Esta especulación está respaldada por el reciente descubrimiento de que la aralkilamina N-acetiltransferasa/serotonina N-acetiltransferasa (AANAT/SNAT) se localiza en las mitocondrias de los ovocitos y las mitocondrias aisladas generan melatonina. Melatonin has been speculated to be mainly synthesized by mitochondria. This speculation is supported by the recent discovery that aralkylamine N-acetyltransferase/serotonin N-acetyltransferase (AANAT/SNAT) is localized in mitochondria of oocytes and the isolated mitochondria generate melatonin.*
- *Se acumula en las mitocondrias en alta concentración contra un gradiente de concentración. Esto probablemente se logra mediante un transporte activo a través de transportadores de melatonina mitocondriales. It accumulates in mitochondria with high concentration against a concentration gradient. This is probably achieved by an active transportation via mitochondrial melatonin transporter(s).*
- *La melatonina protege las mitocondrias eliminando especies reactivas de oxígeno (ROS), inhibiendo el poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP) y activando proteínas desacopladoras (UCP). Melatonin protects mitochondria by scavenging reactive oxygen species (ROS), inhibiting the mitochondrial permeability transition pore (MPTP), and activating uncoupling proteins (UCPs).*
- *Por tanto, la melatonina mantiene el potencial óptimo de la membrana mitocondrial y preserva las funciones mitocondriales. Además, la biogénesis y dinámica mitocondrial también está regulada por la melatonina. Thus, melatonin maintains the optimal mitochondrial membrane potential and preserves mitochondrial functions. In addition, mitochondrial biogenesis and dynamics is also regulated by melatonin.*

La síntesis de melatonina se correlaciona con los patrones circadianos de actividad mitocondrial en la glándula pineal: Melatonin synthesis correlates to circadian patterns of mitochondrial activity in the pineal gland:

- *En la mayoría de los casos, la melatonina reduce la fisión mitocondrial y eleva su fusión. In most cases, melatonin reduces mitochondrial fission and elevates their fusion. La dinámica mitocondrial exhibe un patrón oscilatorio que coincide con el ritmo secretor circadiano de melatonina en los pinealocitos y probablemente en otras células. Recientemente, se ha descubierto que la melatonina promueve la mitofagia y mejora la homeostasis de las mitocondrias. Mitochondrial dynamics exhibit an oscillatory pattern which matches the melatonin circadian secretory rhythm in pinealocytes and probably in other cells. Recently, melatonin has been found to promote mitophagy and improve homeostasis of mitochondria.*

Los niveles séricos son extremadamente bajos en comparación con los de la glándula pineal y otros tejidos: Serum levels are extremely low in comparison to the pineal gland and other tissues:

- *El nivel fisiológico de melatonina en el suero de los mamíferos está en el rango de 10^{-9} a 10^{-9} M. M.*
- *El nivel fisiológico de melatonina en el receso pineal del tercer ventrículo de las ovejas es al menos 100 veces mayor que el del suero. The physiological level of melatonin in the pineal recess of the third ventricle of sheep is at least 100-fold higher than that in the serum [8787]. En el organismo unicelular, los niveles fisiológicos de melatonina alcanzan de 10^{-4} a 10^{-3} M [8888]. Como resultado, es difícil distinguir los niveles "fisiológicos" de melatonina de los valores farmacológicos dependiendo del líquido o tejido analizado.]. As a result, it is difficult to distinguish the "physiological" levels of melatonin from pharmacological values depending on the tested fluid or tissue.*

La melatonina promueve la mitogénesis > promueve la melatonina > inhibe el daño inducido por ROS. Las ROS inducidas por picos dañan el ADNmt mitocondrial y pueden revertir este ciclo: Melatonin promotes mitogenesis > promotes melatonin > inhibits ROS induced damage. Spike-induced ROS damages mitochondrial mtDNA and may reverse this cycle:

- *Cuando los ratones macho fueron expuestos a luz constante, no solo se redujo la producción de melatonina, sino que muchas mitocondrias de pinealocitos aparecieron hinchadas con una matriz enrarecida y un número reducido de crestas [When male mice were exposed to constant*

light, not only was melatonin production depressed, but many pinealocyte mitochondria appeared swollen with a rarified matrix and reduced numbers of cristae [9595].]. **Estos cambios sugieren que una función adicional de las mitocondrias, además de la producción de ATP, puede estar asociada con la síntesis de melatonina. These changes suggest that an additional function of mitochondria, besides ATP production, may be associated with melatonin synthesis.**

- **Creemos que, además de los pinealocitos, casi todos los órganos, tejidos y células tienen la capacidad de sintetizar melatonina. It is our belief that, in addition to pinealocytes almost all organs, tissues and cells have the capacity to synthesize melatonin.**
- **A diferencia de los pinealocitos, donde la melatonina se libera en la sangre y el líquido cefalorraquídeo (LCR) como molécula de señalización para transmitir información fotoperiódica [Different from the pinealocytes where melatonin is released into the blood and cerebrospinal fluid (CSF) as a signaling molecule to convey photoperiodic information [8787 , 9999],], la melatonina sintetizada por otras células presumiblemente se usa localmente para la defensa contra el estrés oxidativo y la inflamación melatonin synthesized by other cells is presumably used locally for defense against oxidative stress and inflammation[[100100].].**
- **Curiosamente, las mitocondrias parecen no sólo sintetizar melatonina sino también metabolizarla. Interestingly, mitochondria seem not only to synthesize melatonin but also to metabolize it.**
- **La primera evidencia de la melatonina como protector mitocondrial provino del informe de Mansouri et al. [The first evidence of melatonin as a mitochondrial protector came from the report of Mansouri et al. [128128]. Los autores informaron que]. The authors reported that la melatonina atenuó el agotamiento del ADN mitocondrial hepático inducido por el etanol en ratones melatonin attenuated the ethanol-induced hepatic mitochondrial DNA depletion in mice y que el mecanismo estaba relacionado con la capacidad antioxidante de la melatonina. with the mechanism being related to melatonin's antioxidant capacity.**
- **Martín y col. [Martin et al. [2525] observaron posteriormente que la melatonina prevenía la inhibición de los complejos mitocondriales I y IV inducida por el rojo de rutenio y reducía significativamente el estrés oxidativo mitocondrial causado por el hidróperóxido de t-butilo;] subsequently observed that melatonin prevented the inhibition of mitochondrial complexes I and IV induced by ruthenium red and significantly reduced mitochondrial oxidative stress caused by t-butyl hydroperoxide; sin embargo, however, dosis comparables de vitaminas C y E carecían de estos efectos protectores [111]. comparable doses of vitamins C and E lacked these protective effects [111].**
- **Las diferencias entre la melatonina y las vitaminas C y E en la protección relativa de las mitocondrias The differences among melatonin and vitamin C and vitamin E on the relative protection of mitochondria pueden explicarse por las observaciones de que la melatonina se acumula en las mitocondrias, quizás a través del transporte activo por PEPT1/2 (observaciones no publicadas de Ma et al.), pero esta no es la caso de la vitamina C y E. may be explained by the observations that melatonin accumulates in mitochondria perhaps via the active transport by PEPT1/2 (unpublished observations Ma et al.), but this is not the case with vitamin C and E.**
- **...la melatonina también muestra importantes ...melatonin also exhibits significant efectos beneficiosos sobre varias enfermedades neurodegenerativas beneficial effects on several neurodegenerative diseases relacionadas con disfunciones mitocondriales per se. Estos incluyen related to mitochondrial dysfunctions per se. These include la enfermedad de Huntington (EH) Huntington's disease (HD), que es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante en el que las alteraciones en la función mitocondrial desempeñan un papel clave en los procesos patogénicos [, which is an autosomal dominant neurodegenerative disorder where the alterations in mitochondrial function play a key role in the pathogenic processes [145145].]. La administración de melatonina retrasó significativamente la aparición de la enfermedad y la mortalidad en un modelo de EH en ratones transgénicos Melatonin administration significantly delayed disease onset and mortality in a transgenic mouse model of HD[[146146].].**
- **En un modelo de ratón con EM, el tratamiento con melatonina previno las alteraciones patológicas In a mouse model of MS, melatonin treatment prevented the pathological alterations al restaurar la actividad de las enzimas respiratorias mitocondriales y los procesos de fusión y fisión, así como al reducir la acumulación de mitocondrias intraaxonales [by restoring mitochondrial respiratory enzyme activity and fusion and fission processes as well as by reducing intra-axonal mitochondria accumulation [148148].].**

- Además, un informe reciente mostró que el tratamiento de **Moreover, a recent report showed that the treatment of un paciente que padecía EM primaria progresiva mostró una mejora clínica significativa después del tratamiento con dosis bajas de melatonina a patient suffering with primary progressive MS exhibited significant clinical improvement after low-dose melatonin treatment** [[149149](#)]. **Los mecanismos protectores de la melatonina sobre las mitocondrias son múltiples. The protective mechanisms of melatonin on mitochondria are multiple.**
- Estos incluyen, entre otros, una reducción del estrés oxidativo mitocondrial [[150-150](#), [151-151](#)], preservación del potencial de membrana mitocondrial [], preservation of the mitochondrial membrane potential [[152-152](#), [153-153](#), [154-154](#)], regulación positiva de la proteína mitocondrial antiapoptótica/regulación negativa de la proteína mitocondrial proapoptótica, Bax [], upregulation of the antiapoptotic mitochondrial protein/downregulation of the proapoptotic mitochondrial protein, Bax [[137137](#), [155155](#), [156156](#)], mayor eficiencia de la producción de ATP [], increased efficiency of ATP production [[5959](#), [157157](#)], reducción de la liberación de citocromo C en el citosol y la inhibición de la actividad de caspasa 3 [], reduced release of cytochrome C into the cytosol and the inhibition of caspase 3 activity [[158158](#), [159159](#)].
- Muchos estudios han abordado la importancia de los efectos de la melatonina sobre el **potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi$), mitochondrial membrane potential ($\Delta\psi$).**

Y a partir de 2022, Cecon And from 2022, Cecon *et al. et al.* utilizó análisis de modelado molecular y un modelo de ratón para demostrar cómo la metformina puede actuar como antiviral contra el SARS-CoV-2 al inhibir la unión a ACE2. También mejoraría los efectos del Spike sintético, protegiendo así aún más contra el daño mitocondrial y se relaciona con mi confusión mental y mi largo substack de COVID: used molecular modelling analysis and a mouse model to demonstrate how metformin can act as an antiviral against SARS-CoV-2 by inhibiting binding to ACE2. It would also ameliorate the effects of synthetic Spike, thus further protecting against mitochondrial damage and relates to my brain fog & long COVID Substack: [3939](#)

Tomas clave de Key takes from "Los medicamentos con melatonina inhiben la entrada del SARS-CoV-2 al cerebro y el daño inducido por virus a los pequeños vasos cerebrales" "Melatonin drugs inhibit SARS-CoV-2 entry into the brain and virus-induced damage of cerebral small vessels" [4040](#) (el énfasis es mío): (emphasis mine):

- **La infección cerebral es particularmente pronunciada en el modelo de ratón K18-hACE2 de COVID-19. Por tanto, la prevención de la infección cerebral en la fase aguda de la enfermedad podría tener relevancia terapéutica para prevenir los síntomas duraderos de la COVID-19. Brain infection is particularly pronounced in the K18-hACE2 mouse model of COVID-19. Prevention of brain infection in the acute phase of the disease might thus be of therapeutic relevance to prevent long-lasting symptoms of COVID-19.**
- **Anteriormente demostramos que la melatonina o dos análogos estructurales prescritos, agomelatina y ramelteón, retrasan la aparición de síntomas clínicos graves y mejoran la supervivencia de ratones K18-hACE2 infectados con SARS-CoV-2. We previously showed that melatonin or two prescribed structural analogs, agomelatine and ramelteon delay the onset of severe clinical symptoms and improve survival of SARS-CoV-2-infected K18-hACE2 mice.**
- **Aquí, mostramos que el tratamiento de ratones K18-hACE2 con melatonina y dos fármacos comercializados derivados de la melatonina, agomelatina y ramelteón, previene la entrada del SARS-CoV-2 al cerebro, reduciendo así el daño inducido por el virus a los pequeños vasos cerebrales y la infiltración de células inmunitarias e inflamación cerebral. Here, we show that treatment of K18-hACE2 mice with melatonin and two melatonin-derived marketed drugs, agomelatine and ramelteon, prevents SARS-CoV-2 entry in the brain, thereby reducing virus-induced damage of small cerebral vessels, immune cell infiltration and brain inflammation.**
- Los análisis de modelos moleculares complementados con estudios experimentales en células mostraron que **Molecular modeling analyses complemented by experimental studies in cells showed that la entrada del SARS-CoV-2 en las células endoteliales se previene mediante la unión de la melatonina a un sitio de unión alostérico en la enzima convertidora de**

angiotensina 2 (ACE2) humana, interfiriendo así con la función de la ACE2 como entrada. Receptor para SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 entry in endothelial cells is prevented by melatonin binding to an allosteric-binding site on human angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), thus interfering with ACE2 function as an entry receptor for SARS-CoV-2.

- *Nuestros hallazgos abren nuevas perspectivas para la reutilización de fármacos melatonérgicos y sus análogos utilizados clínicamente en la prevención de la infección cerebral por SARS-CoV-2 y los síntomas neurológicos a largo plazo relacionados con COVID-19. Our findings open new perspectives for the repurposing of melatonergic drugs and its clinically used analogs in the prevention of brain infection by SARS-CoV-2 and COVID-19-related long-term neurological symptoms.*

MLT10: 10 mg/kg de melatonina. 10 mg/kg melatonin.

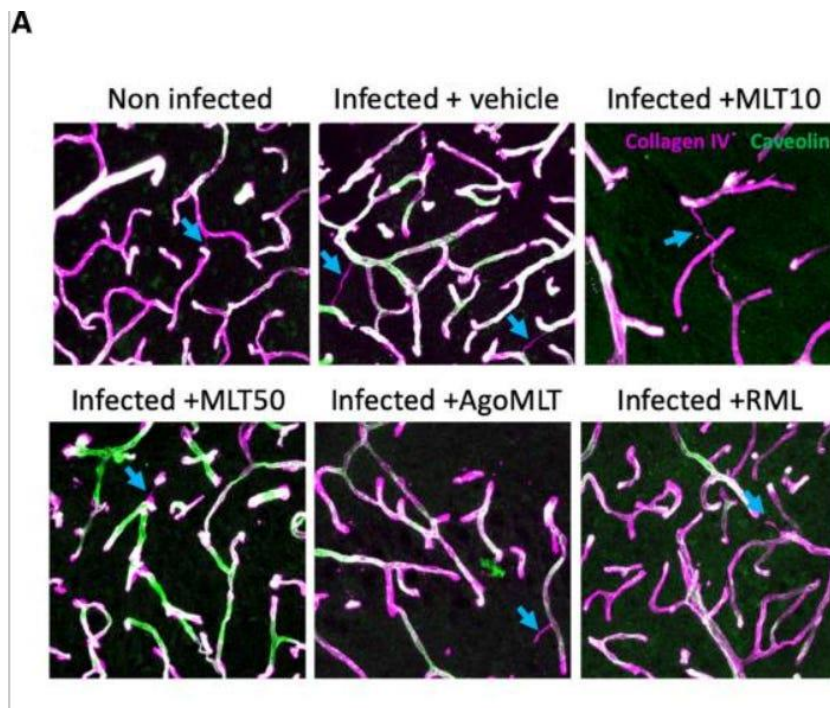
MLT50: 50 mg/kg de melatonina. También se utilizan dosis altas en modelos de ratón, ya que la vida media en plasma es de sólo 20 a 30 minutos. 50 mg/kg melatonin. High dose also used in mouse model as the half-life in plasma is only 20-30 minutes.

AgoMLT: ligando del receptor de melatonina y **AgoMLT: agomelatina** análogo estructural de uso clínico Clinically used melatonin receptor ligand and structural analog **.agomelatina.**

RML: Ligando del receptor de melatonina y Clinically used melatonin receptor ligand and structural analog **ramelteón análogo estructural de uso clínico ramelteon..**

Colágeno IV, Caveolina-1: Collagen IV, Caveolin-1: proteínas marcadoras endoteliales. endothelial marker proteins.

Los vasos sanguíneos vacíos se forman cuando Spike, ya sea sintético o viral, se une a los receptores ACE2 en las células endoteliales y provoca su apoptosis. Los vasos de hilo tienen una flecha: Empty string vessels are formed when either synthetic or viral Spike binds to ACE2 receptors in endothelial cells and causes their apoptosis. String vessels are arrowed:



Extracto de: Extract from: **“Fig.3. La melatonina inhibe el daño de los pequeños vasos cerebrales inducido por el SARS-CoV-2. A Imágenes representativas de colágeno IV (púrpura) y caveolina-1 (verde) en la corteza de ratones no infectados o infectados y tratados con cualquiera de los**

vehículos, MLT10, MLT50, AgoMLT o RML, 7 días después de la infección con SARS-CoV-2. Los tubos de membrana basal vacíos, también conocidos como vasos de hilo, están indicados con puntas de flecha”. “Fig.3. Melatonin inhibits SARS-CoV-2-induced damage of cerebral small vessels. A Representative images of collagen IV (purple) and caveolin-1 (green) in the cortex of non-infected mice or infected mice and treated with either vehicle, MLT10, MLT50, AgoMLT or RML, 7 days post infection with SARS-CoV-2. Empty basement membrane tubes, also known as string vessels are indicated with arrowheads.”Fuente: Source: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9191404/><https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9191404/>

- *Nuestro estudio describe el primer sitio de unión alostérica de ACE2 y la melatonina es el primer modulador alostérico de ACE2 que regula negativamente la unión de ACE2 a la proteína de pico del SARS-CoV-2. Our study describes the first allosteric-binding site of ACE2 and melatonin is the first allosteric modulator of ACE2 which negatively regulates ACE2 binding to the SARS-CoV-2 spike protein. Esto abre oportunidades adicionales para el desarrollo de fármacos específicos de ACE2 que interfieren con la interacción de picos [This opens additional opportunities for the development of ACE2-specific drugs that interfere with the spike interaction [81 81].]. Es importante destacar que la unión de la melatonina a este sitio de unión alostérico de ACE2 no interfirió con la actividad de la enzima ACE2, evitando así posibles efectos secundarios graves, ya que la actividad de ACE2 es esencial para el funcionamiento adecuado del sistema renina-angiotensina. Importantly, binding of melatonin to this allosteric-binding site of ACE2 did not interfere with ACE2 enzyme activity, thus avoiding potential severe side effects as ACE2 activity is essential for the proper function of the renin–angiotensin system.*
- *En conclusión, revelamos que ACE2 es un nuevo objetivo de unión de la melatonina, lo que conduce a una modulación alostérica negativa de la interacción pico/ACE2. Este efecto sobre la función del receptor de entrada de ACE2 del SARS-CoV-2, combinado con la In conclusion, we disclosed ACE2 as a new binding target of melatonin, which leads to allosteric negative modulation of the spike/ACE2 interaction. This effect on the SARS-CoV-2 entry receptor function of ACE2, combined with the inhibición de la expresión de NFKB y la expresión endógena de ACE2 en las células endoteliales, es muy probablemente el mecanismo predominante para la alteración de la invasión cerebral del SARS-CoV-2 por la melatonina y sus derivados. . inhibition of NFKB expression and endogenous ACE2 expression in endothelial cells, is most likely the predominant mechanism for impaired SARS-CoV-2 brain invasion by melatonin and its derivatives.*

SARS-CoV-2 y disfunción mitocondrial SARS-CoV-2 and mitochondrial dysfunction

¿Generación ROS? ¿Daño mitocondrial? ¿Diabetes de nueva aparición? ¿Agotamiento de MOTS-c? ¿Disfunción metabólica? ¿Daño cardiovascular? ¿Trastornos neurológicos y casos recurrentes de EM y envejecimiento acelerado? ROS generation? Mitochondrial damage? New onset diabetes? MOTS-c depletion? Metabolic dysfunction? Cardiovascular damage? Neurological disorders and relapsing cases of MS and accelerated aging?

Todo esto es inquietantemente familiar, familiar como si fueran síntomas clásicos de COVID prolongado (también conocidos como All this is eerily familiar, familiar as in being classical symptoms of long COVID (also known as **secuelas posagudas de COVID-19, PASC) post-acute sequelae of COVID-19, PASC).**

Otro caso de Scooby Couey Another case for Scooby Couey

La metformina proporciona una pista, solo queda realizar una revisión de la literatura para vincular el daño mitocondrial tanto con PASC Metformin provides a clue, it just remains to perform a literature review to link mitochondrial damage to both PASC como con lesiones de terapia génica de ARNm a largo plazo desde la **plataforma LNP/ARNm/Spike** . and long term mRNA gene therapy injuries from the **LNP/mRNA/Spike platform**.

Es importante señalar que el agotamiento de MOTS-c no excluye mutuamente otros factores contribuyentes, es solo otra pieza del rompecabezas. Por ejemplo, la expresión de miR-21 inducida por BNT162b2 suprime una proteína del reloj circadiano llamada BMAL-1, y BMAL-1 comparte muchas propiedades protectoras con MOTS-c, por ejemplo, protección cardiovascular. It's important to note that MOTS-c depletion doesn't mutually exclude other contributory factors, it's just another piece in the puzzle. For example, BNT162b2 induced miR-21 expression suppresses a circadian clock protein called BMAL-1, and BMAL-1 shares many protective properties with MOTS-c, eg cardio-protection⁴¹⁴¹, inhibición de la diabetes, inhibition of diabetes⁴²⁴² y el proceso de envejecimiento. and the aging process.⁴³⁴³

El toque humano **The Humanin Touch**

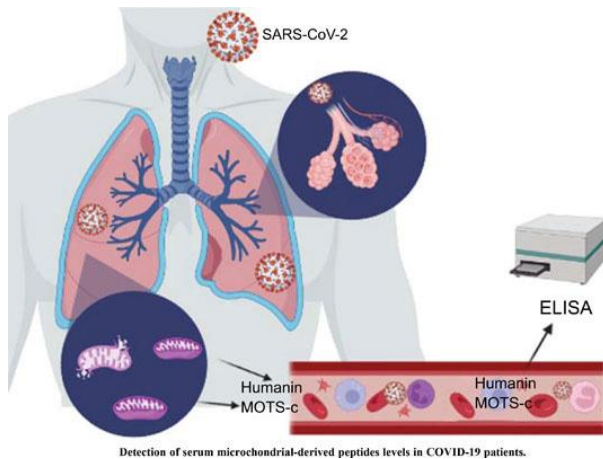
Al igual que el 12S, Similar to 12S, la **humanina (HN) humanin (HN)** también es un micropéptido mitocondrial con is also a mitochondrial micropeptide with **propiedades citoprotectoras cytoprotective properties**. El gen de ARN ribosómico . The **MT-RNR2 MT-RNR2** que codifica la humanina también se conoce como ribosomal RNA gene encoding humanin is also known as **16S. 16S**. HN regula múltiples vías de señalización involucradas con el estrés oxidativo. HN regulates multiple signalling pathways involved with oxidative stress.

Los efectos biológicos de la HN incluyen (del Biological effects of HN include (From “*Mecanismo protector de la humanina contra el estrés oxidativo en enfermedades cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento*” “*Protective Mechanism of Humanin Against Oxidative Stress in Aging-Related Cardiovascular Diseases*“, 2021);, 2021):⁴⁴⁴⁴

- Aumento de enzima antioxidante y reducción de ROS (protege las células ováricas). Increase of antioxidant enzyme and reduction of ROS (protects ovarian cells).
- Restauración de la función de la cathepsina D y promoción de la degradación autofágica (inhibe la función de los lípidos y el colesterol; protección de las células envejecidas). Restoration of cathepsin D function and promotion of autophagic degradation (inhibits lipid and cholesterol function; protection of aging cells).
- Protección de los osteoblastos de la apoptosis (prevención de la osteoporosis). Protection of osteoblasts from apoptosis (prevention of osteoporosis).
- Reducción de ROS y calcio intracelular (protege el sistema nervioso). Reduction of ROS and intracellular calcium (protects the nervous system).
- Reducción de ROS y NOX2 (protección cardiovascular). Reduction of ROS and NOX2 (cardiovascular protection).
- Reducción de ROS y mejora del metabolismo de la glucosa y los lípidos (inhibición de la acumulación de lípidos; mejora de la enfermedad del hígado graso no alcohólico, NAFLD). Reduction of ROS and Improved glucose and lipid metabolism (inhibition of lipid accumulation; improved non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD).
- Reducción de ROS e inhibición de la inflamación (inhibición de trastornos óseos). Reduction of ROS and inhibition of inflammation (inhibition of bone disorders).
- Aumento de enzima antioxidante y reducción de ROS (protege el sistema nervioso). Increase of antioxidant enzyme and reduction of ROS (protects the nervous system).

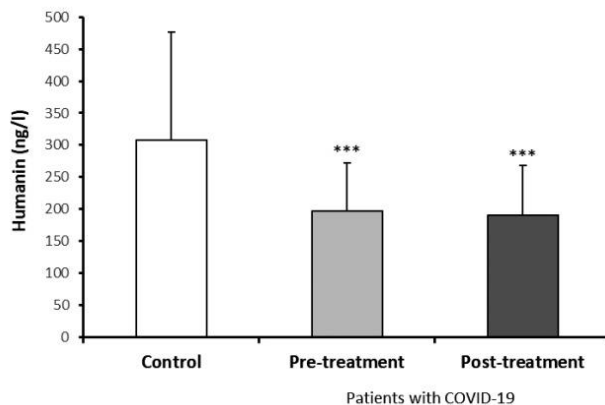
Otras propiedades protectoras nuevamente incluyen la inhibición de la DM2 a través de una mayor sensibilidad a la insulina. Other protective properties again include inhibition of T2DM through increased insulin sensitivity⁴⁵⁴⁵ e inhibición de la enfermedad de Alzheimer a través de una mejor defensa de las neuronas contra la toxicidad del beta-amiloide. and inhibition of Alzheimer's Disease through improved defence of neurons from beta-amyloid toxicity.⁴⁶⁴⁶

A partir de 2023 From 2023 “*Evaluación de los niveles séricos de humanina y péptido MOTS-c en pacientes con COVID-19 y sujetos sanos*” “*Evaluation of Serum Humanin and MOTS-c Peptide Levels in Patients with COVID-19 and Healthy Subjects*”⁴⁷⁴⁷ de Saracaloglu by Saracaloglu *et al et al* inscribieron a 38 pacientes adultos con COVID-19, con 32 voluntarios de control adultos sanos del mismo género. enrolled 38 adult COVID-19 patients, with 32 gender-matched healthy adult control volunteers.

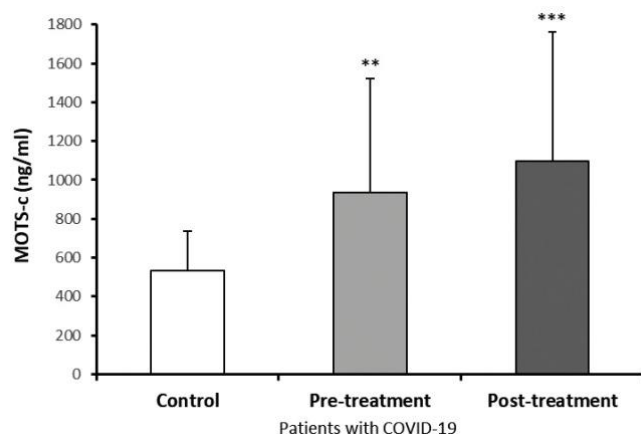


Gráficamente abstracto. Graphical abstract. Fuente: Source:
<https://www.eurekaselect.com/article/129568>
<https://www.eurekaselect.com/article/129568>

Descubrieron que tanto MOTS-c como humanina estaban involucrados en la patogénesis de COVID-19. Los niveles séricos de humanina estaban significativamente reducidos, pero MOTS-c estaba elevado, posiblemente como mecanismo compensatorio. They found that both MOTS-c and humanin were involved in the pathogenesis of COVID-19. Serum levels of humanin were significantly depressed but MOTS-c was elevated, possibly as a compensatory mechanism. **Los tratamientos antivirales no tuvieron efecto sobre los niveles séricos de MOTS-c y humanina: Antiviral treatments had no effect on serum MOTS-c and humanin levels:**



"Niveles de humanina sérica en el grupo de control (n = 32) y grupos previos y posteriores al tratamiento en pacientes con COVID-19 (n = 30)". "Serum humanin levels in the control group (n=32), and pre- and post-treatment groups in patients with COVID-19 (n=30)." Fuente: Source:
<https://www.eurekaselect.com/article/129568>
<https://www.eurekaselect.com/article/129568>



"Niveles séricos de MOTS-c en el grupo de control (n = 32) y grupos previos y posteriores al tratamiento en pacientes con COVID-19 (n = 30)". Fuente: <https://www.eurekaselect.com/article/129568>

Es relevante aquí que los pacientes vacunados fueron excluidos del estudio:

"Pacientes que reciben vacuna COVID-19, que tienen diagnóstico no confirmado con ARN viral negativo en resultados de RT-PCR, enfermedades hepáticas, cerebrovasculares y renales diagnosticadas, neoplasias, mujeres embarazadas o en período de lactancia, requerimiento de oxigenación por membrana extracorpórea, unidad de cuidados intensivos, o ventilación mecánica fueron excluidos del estudio".

Un estudio del año anterior también excluyó a los vacunados, pero también consideró correlaciones con COVID prolongado y síntomas neuropsiquiátricos.

*"SARS-CoV-2 y proteínas mitocondriales en exosomas de COVID-19 derivados de neuronas"*⁴⁸ de Peluso *et al* inscribieron 12 controles y 46 pacientes con combinaciones de COVID-19, PASC y manifestaciones neuropsiquiátricas (NP) :

- Controlar: 12
- COVID-19 sin PASC: 8
- PASC sin NP: 15
- PASC con NP: 15
- PASC con NP grave: 8

Los síntomas de PASC más incapacitantes son respiratorios e incluyen *"disnea, dolor en el pecho, tos y sibilancias"*.

Los síntomas de la NP incluyen *"déficit de atención, pérdida de memoria, depresión, confusión, ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos y deficiencias sensoriales especiales"*.

NDEV : vesículas extracelulares derivadas de neuronas , en este caso que transportan proteínas del SARS-CoV-2 y proteínas mitocondriales (MP).

ADEV: EV derivados de astrocitos , un subtipo de células gliales que constituyen la mayoría de las células del SNC humano.⁴⁹

Lo que encontraron fue que tanto la humanina como MOTS-c eran significativamente más bajas en pacientes con PASC y NP, pero no en PASC sin NP en comparación con los controles.

Los niveles de NDEV fueron más bajos en PASC con y sin NP, y los niveles de ADEV de los MP del canal de calcio, el uniportador de calcio mitocondrial (MCU) y el intercambiador de sodio/calcio (NCLX) también aumentaron en PASC con y sin NP.

Tomas clave (el énfasis es mío):

- *Los niveles medios de proteínas S1 (RBD) y N fueron significativamente más altos en los NDEV que en los ADEV del subgrupo PASC con NP, lo que implicaba niveles intracelulares y posiblemente intramitocondriales más altos en las neuronas que en los astrocitos.*
- *MCU y NCLX son los canales principales para mover Ca^{++} dentro y fuera de la matriz mitocondrial, respectivamente, y el intercambiador Na^{++}/Ca^{++} LETMI es uno de los muchos canales alternativos al MCU.*
- *La importancia de la salida normal de Ca^{++} de las mitocondrias para la función neuronal quedó demostrada por las anomalías metabólicas, incluido el aumento de los niveles de ROS, que resultaron cuando la expresión de NCLX se redujo genéticamente. Una reducción similar en la expresión de NCLX en las neuronas aumentó la tasa de **acumulación de amiloide en el SNC** y alteró el comportamiento en un modelo de ratón con EA.*

La exclusión de pacientes vacunados es desafortunada, pero como sabemos por estudios anteriores que tanto los LNP como el Spike S1 vacunal escindido pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica, el estudio en sí nos da una gran confianza en nuestra hipótesis:

- *En cuanto a las proteínas mitocondriales, todavía no es posible asumir que los niveles NDEV de las proteínas del SARS-CoV-2 reflejen con precisión los del sistema nervioso central. **No obstante, los niveles medios de S1 y N fueron significativamente más altos en ADEV y NDEV de todos los subgrupos afectados que los niveles de fondo en los controles.** Además, los niveles medios de ADEV y NDEV de N distinguieron PASC con NP de PASC sin NP y de COVID-19 sin PASC.*

Tanto la proteína N (solo viral) como los niveles de vesículas extracelulares Spike S1 se correlacionaron fuertemente con los resultados de PASC y NP, así como con MOTS-C y la proteína mitocondrial sérica de humanina. Como los síntomas de PASC pueden presentarse durante meses o años después de la infección y/o transfección, esto implica una expresión persistente y precaución justificada contra cualquier reinfección, incluso con los llamados Omicron “leves”:

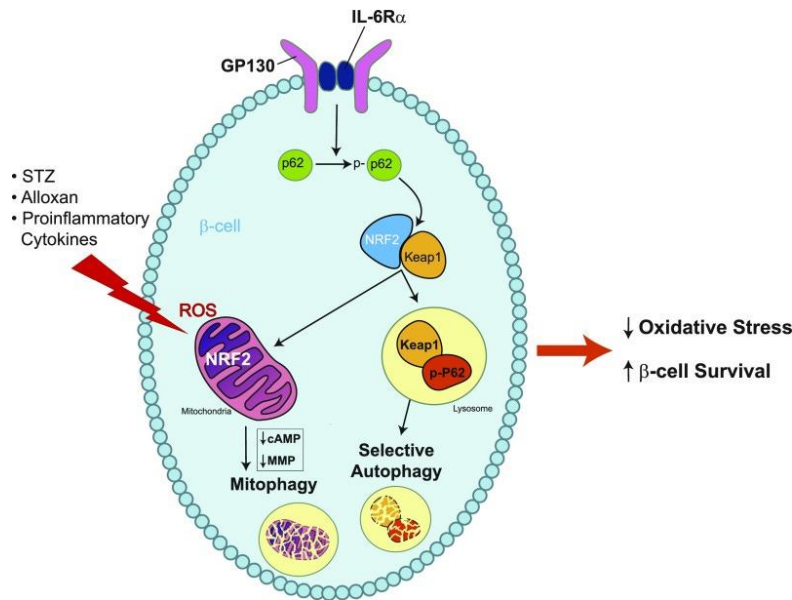
Source of EVs	SARS-CoV-2 protein	Control (n = 12)	COVID-19 w/o PASC (n = 8)	PASC w/o NP (n = 15)	PASC w/ NP (n = 15)	PASC w/ severe NP (n = 8)
NDEVs	S1 (RBD)	197 ± 11.2	628 ± 80.8**	839 ± 217 †	1,128 ± 133**	994 ± 154**
	N	936 ± 90.9	11,265 ± 2495**	15,283 ± 3308**	26,838 ± 3814**	23,560 ± 4027**
ADEVs	S1 (RBD)	84.2 ± 10.1	371 ± 50.9**	727 ± 80.2**	714 ± 60.9**	645 ± 66.6**
	N	371 ± 13.8	8,576 ± 2332**	12,452 ± 1627**	17,979 ± 1618**	17,241 ± 1810**

N = nucleocapsid protein, NP = neuropsychiatric manifestations, RBD = receptor-binding domain, w/= with, w/o = without. Each value is the mean pg/ml ± SEM. Statistical significance of differences between each value and the control value were determined by an unpaired Student's t test: †, $p < 0.05$; **, $p < 0.001$.

De la “**Tabla 2. Proteínas del SARS-CoV-2 en ADEV y NDEV de los grupos participantes**”, fuente: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26350>

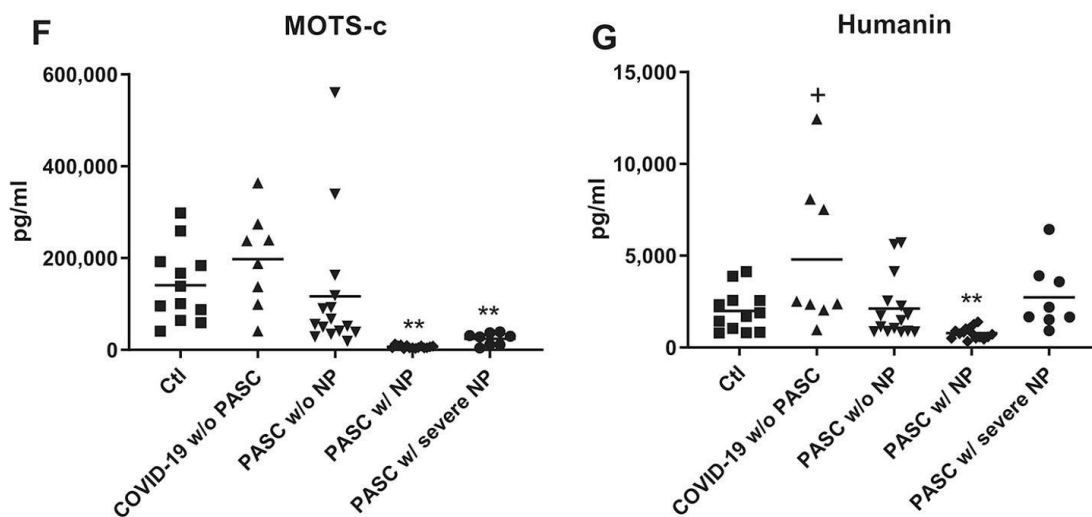
En resumen, la expresión de la proteína Spike S1/N conduce a una cascada de eventos que involucran, entre otros:

- Elevación de citocinas proinflamatorias, incluso debido a la contaminación generalizada de **endotoxinas por lipopolisacáridos (LPS)** de lotes de ARNm sintético.[50](#)
- Una alteración **del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)**, incluido el agotamiento de **la enzima convertidora de angiotensina (ACE-2, antioxidante)**[51](#) y sobreexpresión de **angiotensina II (ANG II, oxidante)**.[52](#) La unión de ACE-2 a su vez puede inducir más IL-6.[53](#)
- Elevación de ROS mitocondriales.[54](#) [55](#)
- Daño al ADNmt.[56](#)
- Agotamiento de MOTS-c/humanina y melatonina debido a apoptosis celular o autofagia. Puede producirse diabetes si esta respuesta es disfuncional.[57](#)
- Trastornos autoinmunes y más trastornos relacionados con el estrés oxidativo, tanto neurológicos como cardiovasculares, incluido el aumento de la resistencia a la insulina.[58](#)
- Como las mitocondrias pueden generar ROS y ser destruidas por ellas (debido a apoptosis o mitofagia, como se indicó anteriormente), el ciclo puede repetirse local o sistémicamente hasta que se hayan destruido suficientes y se restablezca la homeostasis mitocondrial.[59](#)



- De: “Modelo para la reducción del estrés oxidativo mediado por IL-6 en células β. La señalización de IL-6 activa la autofagia, lo que lleva a la degradación mediada por p62 del represor antioxidante KEAP1. La disminución de KEAP1 permite la acumulación de NRF2, que se traslada a las mitocondrias, y se estimula la mitofagia para reducir las ROS. En conjunto, estos eventos protegen a las células β del estrés oxidativo y promueven la supervivencia de las células β. MMP, potencial de membrana mitocondrial; p-p62, p62 fosforilada”. , fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6054440/>

También cabe señalar que la propia plataforma LNP eleva las citocinas proinflamatorias, incluida la IL-6 [60](#) lo que contribuirá aún más al daño mitocondrial. [61](#) [62](#)



Extracto de: “Figura 1. Alteraciones asociadas a COVID-19 en los niveles NDEV de proteínas involucradas en la dinámica mitocondrial, la generación de energía, el metabolismo y el mantenimiento de la supervivencia neuronal. Cada punto representa el valor de un participante del estudio después de la normalización (BG) de CD81 (A). , fuente: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.26350>

SARS-CoV-2 y regulación negativa de genes mitocondriales

Guarnieri *et al.* (2023) publicaron "Los genes mitocondriales centrales están regulados negativamente durante la infección por SARS-CoV-2 de huéspedes humanos y roedores".⁶³ Tiene una coautoría total de 51, casi rivalizando con el elenco secundario de *Ben Hur*:

Joseph W. Guarnieri^{1,2,3}, Joseph M. Dybas^{2,3}, Hossein Fazelinia^{2,3}, Man S. Kim^{1,2,3,4}, Justin Frere⁵, Yuanhao Zhang^{1,2,3}, Yentli Soto Albrecht^{1,2,3}, Deborah G. Murdock^{1,2}, Alessia Angelin^{1,2}, Larry N. Singh^{1,2,3}, Scott L. Weiss^{1,2}, Sonja M. Best^{3,6}, Marie T. Lott^{1,2}, Shiping Zhang^{1,2}, Henry Cope⁷, Victoria Zaksas^{3,8,9}, Amanda Saravia-Butler^{3,10,11}, Cem Meydan^{3,12}, Jonathan Foox¹², Christopher Mozsary¹², Yaron Bram¹², Yared Kidane^{3,13}, Waldemar Priebe^{3,14}, Mark R. Emmett^{3,15}, Robert Meller^{3,16}, Sam Demharter¹⁷, Valdemar Stentoft-Hansen¹⁷, Marco Salvatore¹⁷, Diego Galeano^{3,18}, Francisco J. Enguita^{3,19}, Peter Grabham²⁰, Nidia S. Trovao^{3,21}, Urmindar Singh^{3,22}, Jeffrey Haltom^{1,2,3,22}, Mark T. Heise²³, Nathaniel J. Moorman²³, Victoria K. Baxter²³, Emily A. Madden²³, Sharon A. Taft-Benz²³, Elizabeth J. Anderson²³, Wes A. Sanders²³, Rebekah J. Dickmader²³, Stephen B. Baylin^{3,24}, Eve Syrkin Wurtele^{3,22}, Pedro M. Moraes-Vieira^{3,25}, Deanne Taylor^{1,2,3}, Christopher E. Mason^{3,12,26}, Jonathan C. Schisler^{3,23}, Robert E. Schwartz^{3,12}, Afshin Beheshti^{3,27,28,*}, Douglas C. Wallace^{1,2,3,29,*}

https://www.researchgate.net/publication/373017477_Core_mitochondrial_genes_are_down-regulated_during_SARS-CoV-2_infection_of_rodent_and_human_hosts

Descubrimos que en el momento pico de la infección, hay cambios distintos en diferentes regiones del cerebro, incluida una gran disminución de los genes mitocondriales en el cerebelo, la parte del cerebro que controla nuestros músculos, el equilibrio, la cognición y las emociones. El pulmón es el principal sitio de infección, pero se transmiten señales moleculares que afectan a todo el cuerpo, siendo el corazón, los riñones y el hígado los más afectados que otros, incluso mucho después de que el virus haya desaparecido'.

Jonathan C. Schisler, PhD, profesor asistente de farmacología y miembro del UNC McAllister Heart Institute (2023)

<https://www.news-medical.net/news/20231031/Study-reveals-how-SARS-CoV-2-alters-mitochondria-leading-to-energy-outages-and-organ-failure.aspx>

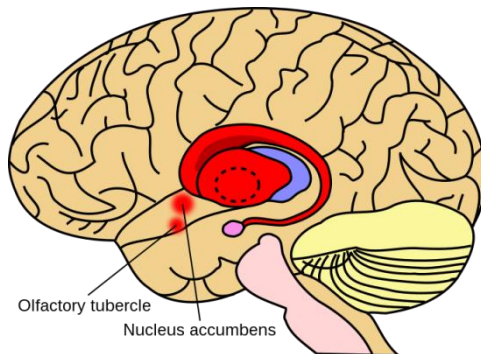
El estudio completo tiene 19 páginas. Una revisión completa necesitaría su propio Substack, pero en realidad solo debemos centrarnos en las interacciones virales o de proteínas virales.

Como era de esperar, hay un par de declaraciones de conflictos de intereses, pero la mayor señal de alerta es la financiación parcial de la **Fundación Bill y Melinda Gates**.

Tomas clave:

- Tomaron alrededor de 700 muestras nasofaríngeas, tanto controles infectados como no infectados, de pacientes en la ciudad de Nueva York entre **2018 y 2020**. El estudio se publicó mucho después de que se implementara la vacuna.
- Las muestras se dividieron en cargas virales de SARS-CoV-2 baja, media y alta y se realizó un análisis de transcripción.
- Descubrieron que el virus inhibía los cinco complejos **de fosforilación oxidativa mitocondrial (OXPHOS)**, es decir, generación de ATP).
- Esto se asoció con cambios en la forma mitocondrial, incluida la condensación de la matriz y las crestas hinchadas, una reducción en los sistemas de importación de proteínas de la membrana interna y mayores niveles de ROS mitocondriales.

- El virus reguló positivamente el **miARN-2392** , activando el **factor 1a inducible por hipoxia (HIF-1a** , un regulador importante de la homeostasis del oxígeno dentro de las células) e induciendo la glucólisis.
- Las muestras de tejido de la autopsia encontraron que, aunque los pulmones estaban libres de ARNm viral y la función de expresión de genes mitocondriales se había recuperado, este no era el caso de los tejidos del **corazón** , y menos de los **riñones** y el **hígado** .
- Un estudio con hámsteres infectados encontró que en el pico de carga viral los pulmones se veían mínimamente afectados pero el cerebelo estaba regulado negativamente y el cuerpo estriado regulado positivamente.



- **Estriado en rojo, amígdala en rosa, tálamo en azul.** Licenciado bajo la licencia [Creative Commons Attribution-Share Alike 4.0 International](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/f/f2/Striatum.svg) .
- Los autores sugieren que una vez que los títulos virales han alcanzado su punto máximo, se suprime la expresión de genes mitocondriales, se induce la glucólisis y se desencadenan respuestas inmunes antivirales. Aunque esto elimina el virus, la disfunción mitocondrial persiste en los ganglios linfáticos, el corazón, los riñones y el hígado. Todo esto contribuye a patologías graves de COVID-19.
- Los polipéptidos virales se unen a los polipéptidos del huésped. Alrededor del 16% de ellos son mitocondriales:
- **La proteína M** se une a la **proteína de síntesis de coenzima Q (CoQ) COQ8B** , a las **asparaginil-ARNt (NARS2) sintetas** y al **leucil-ARNt mitocondrial (TARS2)** .
- **La proteína N** interactúa con varias **subunidades del complejo I** y **peptidasas importadas PMPCA** más **PMPCB** .
- **"Las subunidades del complejo V** se unen a la **proteína viral no estructural NSP6"** .
- **"El marco de lectura abierto viral ORF10** se une a **TIMM8** " .
- **ORF9b** se une a **TOMM70** .

Aquí es donde los antioxidantes como **la NAC, la coenzima Q10** y su análogo sintético **MitoQ** son valiosos:

- *"... el tratamiento con los eliminadores de ROS **N-acetil cisteína (NAC)** y **MitoQ** redujo **HIF-1a**, proteínas glicolíticas, ARNm de citoquinas proinflamatorias y carga viral"*.

Teniendo en cuenta a uno de los patrocinadores clave, resulta curioso que no se haga referencia directa a los efectos de una proteína común tanto al virus como a la expresión del ARNm sintético, ni siquiera una vez. Esta es la proteína Spike, por supuesto. Solo se cita indirectamente, sin embargo, sabemos por su unión al antioxidante ACE2 y la alteración del RAAS que es una fuente importante de daño mitocondrial por ROS y ADNmt.

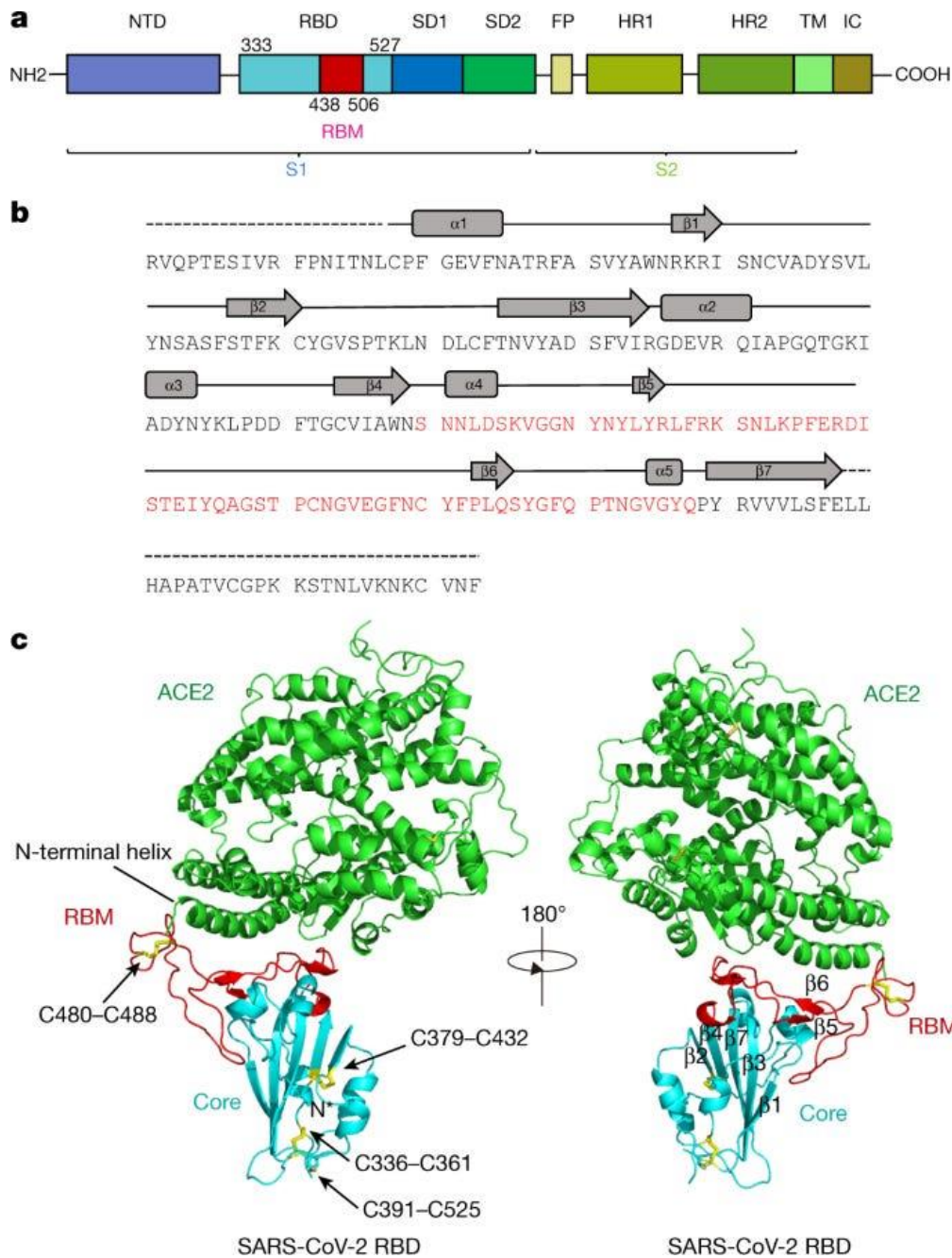
- “ Los ratones infectados con SARS-CoV-2 que expresan el receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina humana (ratones K18-hACE2) tienen proteínas OXPHOS mitocondriales codificadas por ADNn y ADNmt reducidas en el corazón, los pulmones, los riñones y el bazo (18)”.[64](#)

Avanza rápidamente en la discusión, ¡no mires aquí, mira allá!

SARS-CoV-2–infected mice expressing the human angiotensin-converting enzyme 2 receptor (K18-hACE2 mice) have reduced nDNA- and mtDNA-encoded mitochondrial OXPHOS proteins in the heart, lung, kidney, and spleen (18). SARS-CoV-2–infected human cells and tissues exhibit decreased proteins and transcripts of OXPHOS genes in association with increased expression of glycolytic proteins (7, 19, 20). In human blood cells, SARS-CoV-2 infection is associated with down-regulation of mtDNA transcripts, mitochondrial function, and increased glycolysis (21), together with suppression of OXPHOS, increased mROS production, increased mRNAs of inflammation factors, and increased hypoxia inducing factor–1 α (HIF-1 α) and HIF-1 α target genes (22). In other human cells and tissues, SARS-CoV-2 infection also increased the transcription of both HIF-1 α and HIF-1 α glycolytic target genes (15, 20, 23, 24); HIF-1 α inhibitors, chetomin or BAY 87-2243, reduced HIF-1 α induction of glycolytic gene expression and inhibited viral replication (22, 24, 25). SARS-CoV-2 inhibition of OXPHOS results in increased mROS, which activates HIF-1 α , leading to impaired OXPHOS and increased glycolysis (26).

Simplemente no menciones a Spike, que podría implicar a agentes de terapia génica en cardiopatías y otras patologías de órganos vitales. <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.abq1533>

¡No tan rapido! Ayudaré un poco a los autores aquí:



Subunidad S1 RBD del SARS-CoV-2 que se une a ACE2 , fuente: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2180-5>

Casi todos los genes mitocondriales OXPHOS fueron desactivados . Si el virus (o el Spike sintético) llega a su corazón, puede someterlo a estrés metabólico:

- “...la tabla S1) confirmó que **prácticamente todos los ARNm de OXPHOS del corazón estaban desactivados** (Fig. 2B). Esto no fue simplemente el producto de la destrucción terminal de las células cardíacas porque las transcripciones de ADNmt y los ARNm del gen de ensamblaje de COX, COX16, COX19 y COX20, estaban regulados positivamente y PET100 y SCO2 se expresaban normalmente (Fig. 2B). Los perfiles de ARNm de OXPHOS en las muestras de autopsia de riñón e hígado de COVID-19 (Fig. 2, B y C) fueron similares”.

¿Cuál es la primera regla sobre la espigopatía? <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37626783/>

No lo dicen, pero se ha descubierto que Spike persiste en el corazón y los ganglios linfáticos durante meses después de la transfección genética, y está surgiendo más evidencia de transcripción Y expresión inversa. [sesenta y cinco,66](#)

"Estos resultados sugieren que las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 persisten habitualmente hasta 30 días después de la vacunación y pueden detectarse en el corazón".

De: **“ Duración de la persistencia de la vacuna de ARNm del SARS-CoV-2 y factores asociados con la afectación cardíaca en pacientes recientemente vacunados ”** (2023)

<https://www.nature.com/articles/s41541-023-00742-7>

...Se recolectaron muestras de sangre de una cohorte de 81 pacientes que experimentaron síntomas de COVID prolongado.

... **La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) se realizó utilizando cebadores específicos diseñados para apuntar a la secuencia de la proteína de pico derivada de la vacuna BNT162b2 (vacuna de ARNm de BioNTech/Pfizer) (1).** Se utilizaron el cebador directo (CGAGGTGCCAAGAATCTGA) y el cebador inverso (TCTGGAACTAGCAGAGGTGG).

...Los productos de PCR obtenidos de la PCR anidada se sometieron a **secuenciación de Sanger para determinar la secuencia de nucleótidos del fragmento amplificado.**

...Sin embargo, es esencial reconocer las **limitaciones de este estudio**, incluida la corta longitud de las secuencias alineadas y las limitaciones relacionadas con los cebadores, que requieren más investigaciones para confirmar la integración de la vacuna y excluir una posible reactividad cruzada o contaminación (1).

<https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/supplementary-data.pdf>

...Este estudio, de acuerdo con otras investigaciones publicadas, demuestra que tanto la proteína de pico natural como la de la vacuna pueden todavía estar presentes en pacientes con COVID prolongado, respaldando así la existencia de un posible mecanismo que causa la persistencia de la proteína de pico en el cuerpo humano durante mucho tiempo. más de lo previsto por los primeros estudios. Según estos resultados, todos los pacientes con síndrome de COVID prolongado deben ser analizados para detectar la presencia de proteína de pico viral y vacunal.

De: **“ Presencia de proteína de pico viral y proteína de pico vacunal en el suero sanguíneo de pacientes con síndrome de COVID prolongado ”** (2023)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166107/>

La expresión persistente de Spike es una amenaza genuina para la humanidad.

<https://www.kanopy.com/es/product/inconvenient-truth-0>

- *“La regulación negativa de las vías mitocondriales en respuesta al virus en muestras de autopsias humanas fue más extensa en los corazones, seguidos en orden decreciente por los riñones, el hígado y los ganglios linfáticos (fig. S5). Esta inhibición de la expresión de genes mitocondriales en tejidos de autopsia viscerales es paralela a la observada en las muestras nasofaríngeas con un título viral alto pero en ausencia de un virus detectable. ”*

Aunque fue una producción gigantesca y bien financiada que rivalizaría con algunos de los grandes de Hollywood, debemos gritar “¡ Corten! ” aquí.

De hecho, debido a que analizaron todas las proteínas virales, excepto la más relevante y citotóxica, el estudio parece casi medio cocido y comprometido, y llegaremos a eso a continuación.



TRANSLATIONAL MEDICINE | RESEARCH RESOURCE

Complex IV, all four mtDNA genes of the MT-CO3 (S1) confirmed that vi
down-regulated. A cluster of six genes of the MT- shut down (Fig. 2B).
was strongly down-regulated, whereas assembly destruction of heart c

Cero referencias en el texto a Spike o S1, y solo una a ACE2. ¿Me estás tomando el pelo? Pensé que se trataba de un estudio de las proteínas virales del SARS-CoV-2 que interactúan con los genes mitocondriales.

https://www.researchgate.net/publication/373017477_Core_mitochondrial_genes_are_down-regulated_during_SARS-CoV-2_infection_of_rodent_and_human_hosts

Deterioro de la proteína espiga de las mitocondrias cardíacas

Recomiendo leer también la reseña de Walter sobre esto, ya que a menudo nos centramos en diferentes aspectos.[67](#)

Huynh *et al.* publicó “La proteína Spike afecta la función mitocondrial en cardiomiocitos humanos: mecanismos subyacentes a la lesión cardíaca en COVID-19”[68](#) en 2023. Utilizaron un **analizador de flujo extracelular Seahorse XFe24** para estudiar los cambios bioenergéticos mitocondriales de los cardiomiocitos en tiempo real en respuesta a la exposición a Spike S1 1 nM durante 24, 48 y 72 h. Se utilizó la exclusión S1 como control y ningún caballito de mar resultó dañado.

La producción de ROS, los niveles de Ca^{2+} mitocondrial y la expresión de proteínas vinculadas a OXPHOS y cascadas de señalización se evaluaron mediante transferencia Western, XRhod-1 y tinción con rojo MitoSOX.

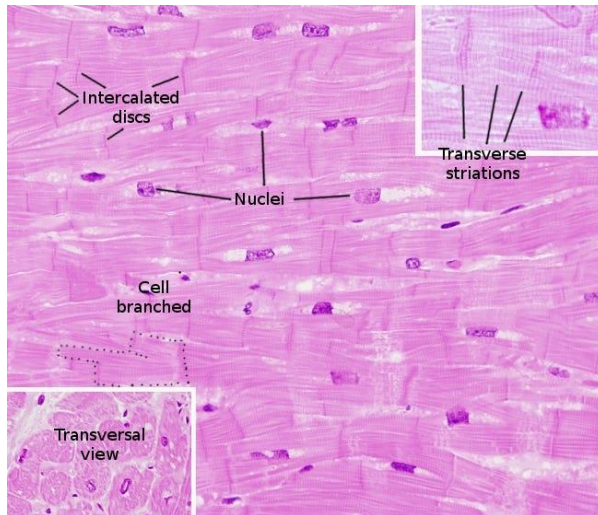


El analizador de flujo extracelular Seahorse XFe24 mide la tasa de consumo de oxígeno (OCR) y la tasa de acidificación extracelular (ECAR) de células vivas. Las tasas de respiración mitocondrial, glucólisis y producción de ATP se pueden calcular a partir de las tasas de OCR y ECAR. <https://www.agilent.com/en/product/cell-analysis/real-time-cell-metabolic-analysis/xf-analyzers/seahorse-xfe24-analyzer-740878>

No debe confundirse con el condensador de flujo de Doc Baric, utilizado en experimentos GOF y para desarrollar vacunas y antivirales para una futura “pandemia” oscura. <https://doorlesscarp953.substack.com/p/new-variant-human-coronaviruses-and>

Descubrieron que OXPHOS aumentó durante las primeras 24 horas y luego disminuyó después de 72 h. Esto se asoció con un aumento de ROS, calcio mitocondrial e intracelular, aumento de la fragmentación/fisión mitocondrial y un potencial de membrana mitocondrial negativo. Esto no es bueno en absoluto.

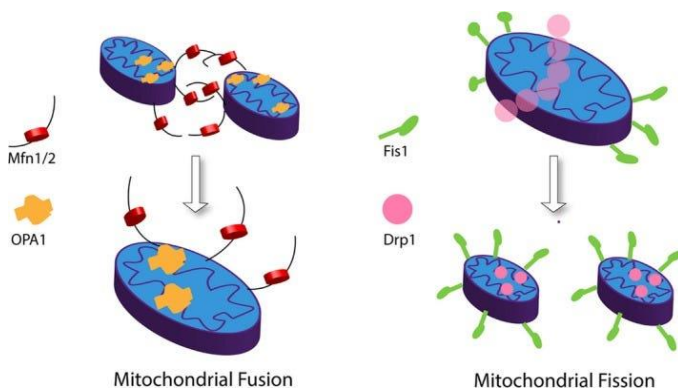
Los cardiomiocitos , o células del músculo cardíaco, sufren una contracción involuntaria, son estriados, ramificados y contienen una gran cantidad de mitocondrias para alimentarlos. [69](#)



"Cardiomiocitos en el músculo cardíaco de un corazón de rata". De <https://mmegias.webs.uvigo.es/02-inglés/8-tipos-celulares/cardiomiocito.php>

El potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$, pronunciado "delta-sy-em", también conocido como MtMP) se utiliza para indicar la actividad mitocondrial, ya que el diferencial de carga causado por la acumulación de aniones está relacionado con la producción de ATP, la cadena de transporte de electrones (ETC) y OXPHOS. .

... Las mitocondrias se dividen, fusionan y alteran constantemente su tamaño y forma, formando una red dinámica para mantener su integridad y cantidad. Las células normales de los mamíferos mantienen un equilibrio entre fusión y fisión.



De: "Figura 1. Características generales de la fusión y fisión de las mitocondrias". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566063/figure/cns13116-fig-0001/>

... Un potencial de membrana mitocondrial positivo ($\Delta\psi_m$) de 120-200 mV es fundamental para el funcionamiento normal y la supervivencia de las células, especialmente aquellas que tienen un alto requerimiento energético. Por tanto, la pérdida de $\Delta\psi_m$ es un indicador de una salud celular reducida. El colapso de $\Delta\psi_m$ debido a la apertura de un poro de alta conductancia en la membrana mitocondrial interna es parte del mecanismo molecular de la apoptosis. El desacoplador mitocondrial carbonil cianuro-m-clorofenilhidrazona (CCCP) despolariza la membrana mitocondrial interna, reduciendo $\Delta\psi_m$ y la producción de ATP, aumentando así el nivel de AMP y la proteína quinasa fosforilada (activa) activada por AMP (pAMPK). Esta secuencia de eventos eleva el nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo que provoca daño oxidativo.

...El deterioro de la dinámica mitocondrial puede provocar una reducción de la fosforilación oxidativa y la muerte celular. Las mitocondrias producen ATP para las necesidades de energía celular, y las ROS son

subproductos tóxicos generados durante OXPHOS en las mitocondrias. **Las mitocondrias generan alrededor del 90% de las ROS presentes en las células. El exceso de ROS puede causar daño oxidativo tanto al ADN nuclear (ADNn) como al ADNmt, lo que puede contribuir a muchas enfermedades relacionadas con la edad .²⁹ En comparación con el ADNn, el ADNmt es propenso a sufrir daños por estrés oxidativo porque no está protegido por las histonas asociadas y otras proteínas de la cromatina y está cerca de la cadena respiratoria generadora de ROS.**

...Además de ROS, los errores de replicación y la falla de los mecanismos de reparación pueden ser la razón más importante para la acumulación de mutaciones en el ADNmt.³⁰ La replicación del ADNmt es independiente de la división celular, por lo que la tasa de replicación es mayor que la del ADNn.³¹

...La disfunción mitocondrial ocurre en la mayoría de las enfermedades neurodegenerativas, incluidas **las enfermedades de Parkinson (EP), Alzheimer (EA), la enfermedad de Huntington (HD), la ataxia de Friedreich (FRDA) y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).**

De: **“Disfunción mitocondrial en enfermedades neurodegenerativas y su posible contramedida”** (2019)

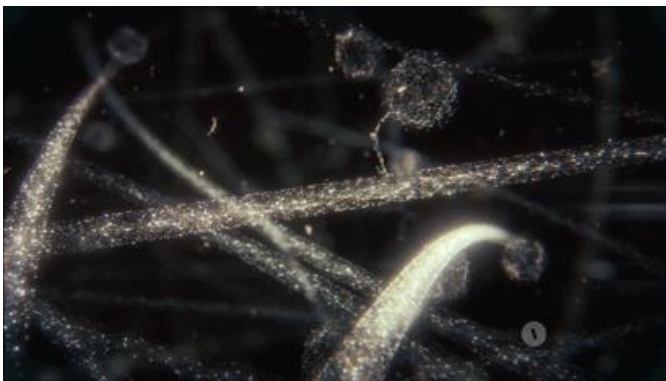
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566063/>

Hay un gif fantástico disponible en el sitio web *“Small Things Considered”* .⁷⁰

En lugar de los “frijoles” estáticos e inmutables que vemos en todos los libros de texto, son mucho más amorfos y se comportan más como bacterias, una pista de sus probables orígenes.

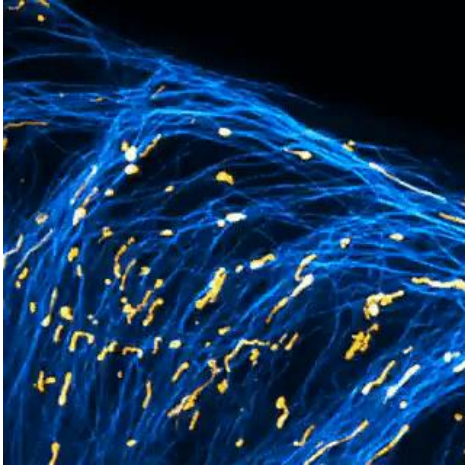
Carecen de flagelos, pero las proteínas adaptadoras pueden unirlos a proteínas motoras y arrastrarlas a lo largo de filamentos de actina o microtúbulos en el citoplasma, fusionándose o dividiéndose ocasionalmente a medida que avanzan.

He usado una animación de una proteína motora antes y vale la pena incluirla nuevamente. Estos tipos son los héroes anónimos de nuestras células, que trabajan las 24 horas del día, los 7 días de la semana por nada más que un "pago" en ATP:



Fuente: " [Bueno, se nota por la forma en que uso mi paseo... Ilustración científica](#) "

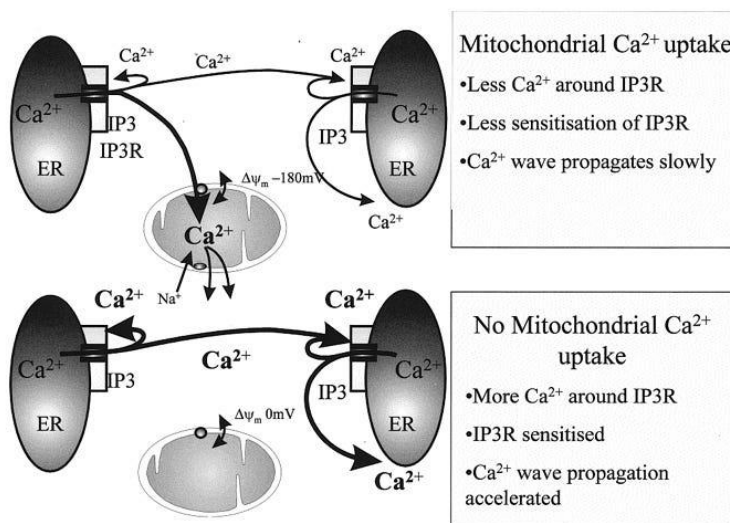
Se necesitaron 10 minutos para registrar este excelente lapso de tiempo en bucle con gran aumento en el que se arrastran las mitocondrias:



“Una célula filmada en video a través de un microscopio. Se muestran las centrales eléctricas de la célula, las mitocondrias (amarillo), y las vías por las que se mueven, los microtúbulos (azul). Por supuesto, cada uno tiene más funciones en la célula que esas”. Fuente: <https://twitter.com/MAG2ART/status/1405465248325242883?s=20>

La absorción alterada de Ca^{2+} mitocondrial puede afectar la concentración citosólica de Ca^{2+} $[\text{Ca}^{2+}]_c$, debido a la señalización patológica y la regulación negativa del metabolismo mitocondrial. Esto puede, por sí solo, provocar la muerte de los cardiomiocitos:

En condiciones patológicas de sobrecarga celular de $[\text{Ca}^{2+}]_c$, particularmente en asociación con estrés oxidativo, la absorción mitocondrial de Ca^{2+} puede desencadenar estados patológicos que conducen a la muerte celular. En el modelo de excitotoxicidad por glutamato, los microdominios de $[\text{Ca}^{2+}]_c$ son aparentemente centrales, ya que la vía hacia la muerte celular parece requerir la activación local de la óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS), mantenida a su vez por proteínas de andamiaje en estrecha asociación con la Receptor NMDA. **La absorción mitocondrial de Ca^{2+} en combinación con la producción de NO desencadena el colapso del potencial de membrana mitocondrial, culminando en un retraso en la muerte celular.**

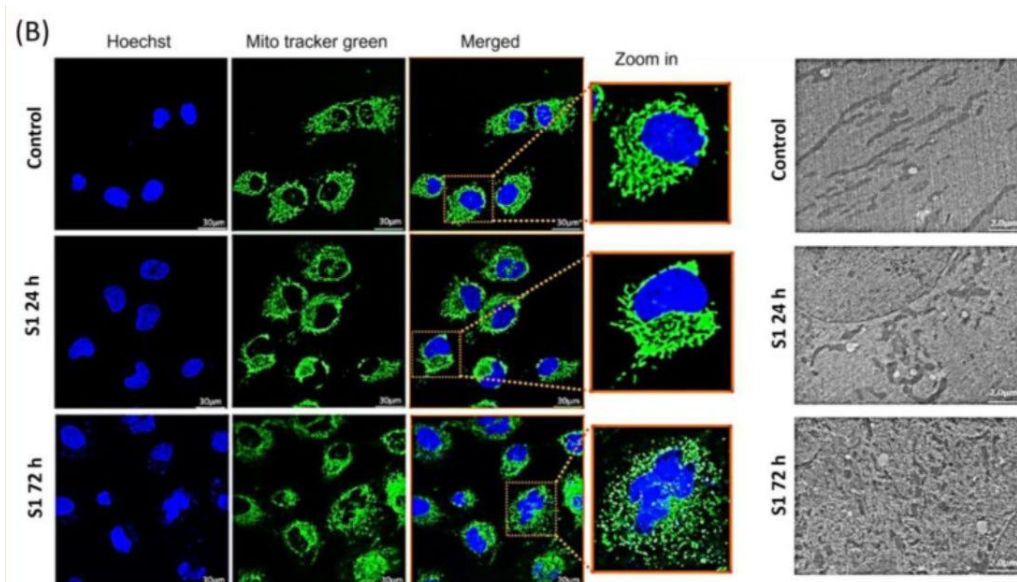


"Esquema para ilustrar la interacción entre las mitocondrias y la señalización del RE $[\text{Ca}^{2+}]_c$ " <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2270168/>

De: “Mitocondrias y calcio: de la señalización celular a la muerte celular” (2020)

Conclusiones clave del estudio (el énfasis es mío):

- *El tratamiento S1 de 24 h aumentó la producción de ATP y la respiración mitocondrial al aumentar la expresión de reguladores del transporte de ácidos grasos e inducir un potencial de membrana mitocondrial más negativo ($\Delta\psi_m$).*
- *El tratamiento S1 de 72 h disminuyó las tasas de respiración mitocondrial y $\Delta\psi_m$, pero aumentó los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS), mCa^{2+} y Ca^{2+} intracelular.*
- *La microscopía electrónica reveló un aumento de la fragmentación/fisión mitocondrial en células AC16 tratadas durante 72 h.*



Extraído de la "Figura 4... La proteína S1 alteró las redes mitocondriales y provocó la fragmentación y fisión mitocondrial en 72 h, pero no en 24 h", fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046940/>

Mito-Tempo es un antioxidante dirigido a las mitocondrias. Puede mejorar los efectos de **la NAC** y administrarse a pacientes para reducir el riesgo de daño hepático inducido por una sobredosis de paracetamol (**hepatotoxicidad inducida por paracetamol, APAP**). NAC es actualmente el único tratamiento disponible para APAP.[71](#)

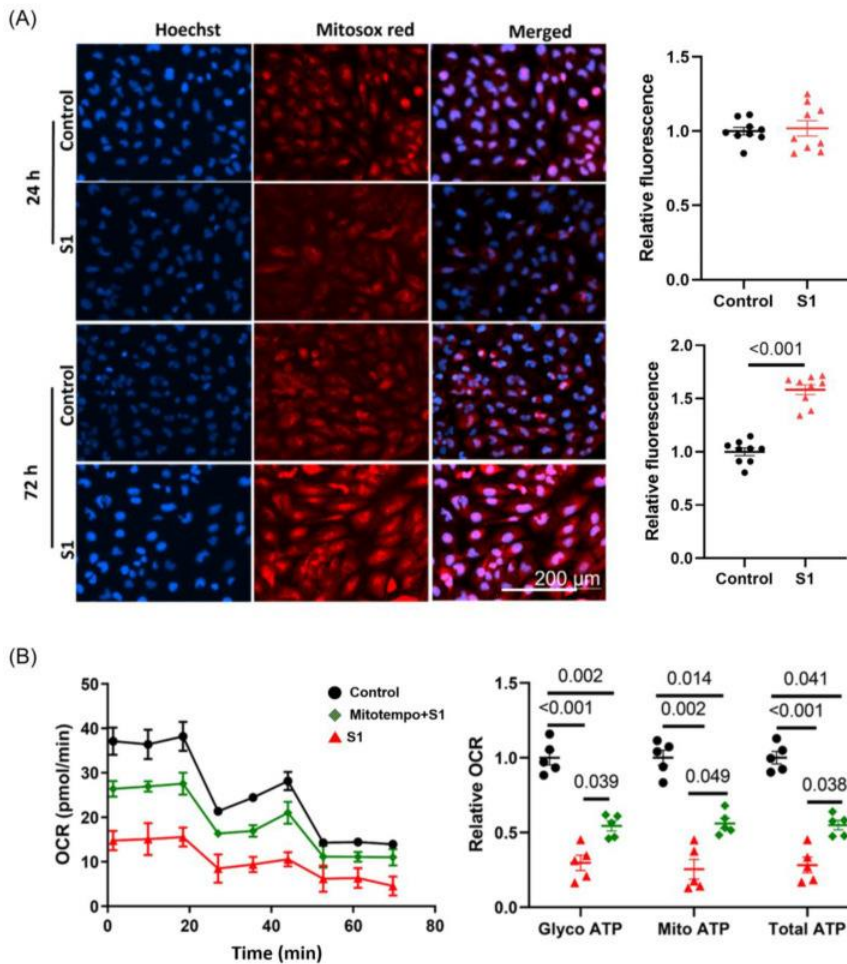
Dicho de otra manera, se necesita una sobredosis bastante fuerte en el tratamiento de antioxidantes de emergencia para siquiera comenzar a proteger las células de la toxicidad inducida por Spike S1.

No recuerdo haber escuchado eso en ninguna de las conferencias de prensa coercitivas...



Cloruro de (2-(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-oxil-4-ilamino)-2-oxoetil)trifenilfosfonio, más conocido como MitoTEMPO. <https://www.sigmaaldrich.com/GB/en/product/sigma/sml0737>

- *Los efectos de S1 sobre la producción de ATP se bloquearon completamente neutralizando los anticuerpos ACE2 pero no CD147, y fueron atenuados parcialmente por Mitotempo (1 μ M).*



De: “Figura 7. Efectos de la proteína S1 sobre las ROS mitocondriales y Mitotempo sobre la producción de ATP en AC16. (A) La producción de ROS (evaluado usando fluorescencia roja MitoSOX) aumentó en células AC16 después del tratamiento con S1 durante 72 h, pero no 24 h. Se realizó una prueba *t* pareada para comparar las células tratadas con proteína S1 y las de control (*n* = 9 experimentos independientes). (B) El pretratamiento con Mitotempo (1 μM) atenuó parcialmente los efectos de S1 (72 h) en la producción de ATP AC16”. , fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046940/>

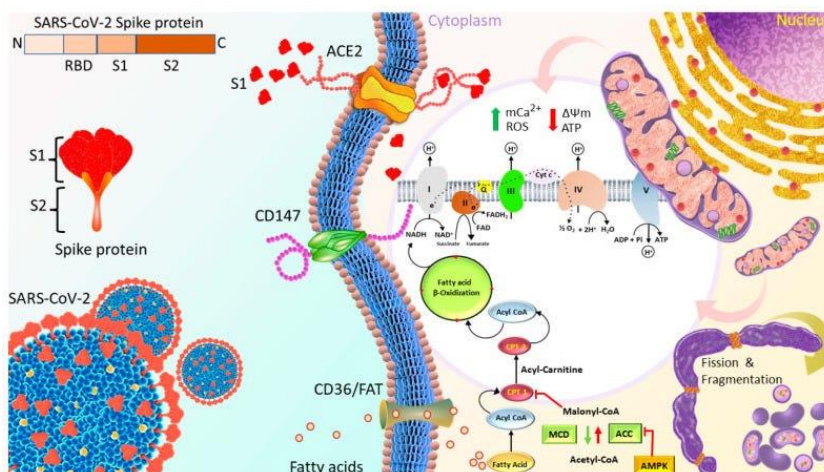
- **Conclusión:** S1 podría afectar la función mitocondrial en los cardiomiocitos humanos al alterar $\Delta\psi_m$, la sobrecarga de mCa^{2+} , la acumulación de ROS y la dinámica mitocondrial a través de ACE2.
- La lesión cardíaca es la segunda manifestación más prevalente de COVID-19 en pacientes hospitalizados (20-30%) [1] y se asocia con la gravedad de la enfermedad y la mortalidad asociada [1, 2, 3].
- La lesión cardíaca incluye complicaciones agudas y diversas secuelas posagudas , como miocarditis, cardiopatía isquémica por hipercoagulación [1], disfunción microvascular, vasculitis cardíaca de vasos pequeños [4], arritmias e insuficiencia cardíaca.
- La reducción de la capacidad de síntesis de ATP de las mitocondrias cardíacas representa el mecanismo clave subyacente a la disfunción contráctil cardíaca [14, 15].
- No sólo sirven como "centro de energía" de las células, sino que también regulan la homeostasis de los iones cardíacos, el crecimiento celular y la apoptosis, la calidad de las proteínas, la inflamación y el equilibrio redox [16]. Por lo tanto, además de la reducción de la síntesis de ATP, la disfunción mitocondrial perjudica diversas funciones y, en última instancia, conduce a enfermedades cardíacas.
- Ca^{2+} participa en varios mecanismos reguladores celulares. mCa^{2+} ejerce efectos bifásicos sobre la energía, la función cardíaca y el equilibrio oxidativo. Los niveles bajos de mCa^{2+} pueden provocar que el ciclo del ácido tricarboxílico no genere suficientes sustratos de

combustible reducidos para igualar la velocidad de oxidación en la cadena de transporte de electrones mitocondrial (ETC), lo que lleva a un desequilibrio redox.

- ...una **sobrecarga de mCa^{2+}** conduce a la producción excesiva de equivalentes reductores y al suministro redundante de electrones a ETC, lo que promueve la producción de ROS [37, 38]. Además, el exceso de mCa^{2+} puede inducir la formación de poros de transición de permeabilidad mitocondrial, alterando así el $\Delta\psi_m$ y provocando disfunción mitocondrial [39, 40].
- La actividad de la ATP sintasa (complejo) se mantiene mediante la fuerza impulsora del protón (H^+), que es una combinación de $\Delta\psi_m$ y el gradiente de H^+ . Por tanto, cualquier cambio en $\Delta\psi_m$ perjudica la función mitocondrial.

Esto también conduce a la producción de ROS:

- En el rango de $\Delta\psi_m$ optimizado, la producción de mROS se mantiene en niveles fisiológicos; $\Delta\psi_m$ extremadamente alto o bajo puede inducir la sobreproducción de mROS. A través de la tinción con MitoSOX Red, encontramos que las células AC16 tratadas con S1 durante 72 h exhibieron niveles más altos de ROS que las células de control ; esto podría deberse a que S1 interrumpió sustancialmente $\Delta\psi_m$ y aumentó la producción de mROS. A su vez, la acumulación de ROS exacerbó la disfunción mitocondrial.
- El pretratamiento con Mitotempo podría atenuar en parte el impacto de S1 en la respiración mitocondrial. Este resultado confirmó aún más el papel de las ROS en la disfunción mitocondrial, al menos en parte. En consecuencia, los antioxidantes mitocondriales son los agentes potenciales para reducir los efectos perjudiciales del S1 por el estrés oxidativo.
- Utilizando la microscopía de fluorescencia confocal MitoTracker, observamos que la fragmentación mitocondrial y la alteración de la red aumentaron en las células AC16 tratadas con S1 (72 h) en comparación con las células de control. Además, TEM reveló que el tratamiento S1 durante 72 h indujo la fisión mitocondrial en células AC16, como lo demuestra la disminución del tamaño y el aumento en el número de mitocondrias en comparación con los hallazgos de las células de control.
- La unión de S1 al receptor ACE2 inicia la escisión de ACE2 en el ectodominio y endodominio a través del dominio metalopeptidasa 17 del huésped y la proteasa transmembrana serina 2. Este proceso conduce a la eliminación y regulación negativa de ACE2 [44, 45].
- Por lo tanto, la infección por SARS-CoV-2 disminuye la ACE2 en la membrana celular y su actividad, y aumenta la fisiopatología mediada por Ang II.



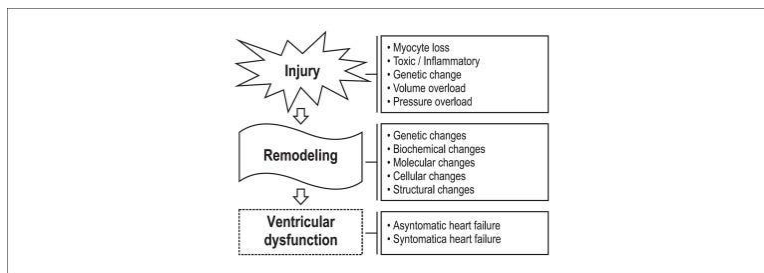
"Mecanismos propuestos a través de los cuales S1 indujo una disfunción mitocondrial cardíaca que conduce a una lesión cardíaca en pacientes con COVID-19". De: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10046940/>

Los autores terminan con una conclusión algo aleccionadora*. Esto es aún más sorprendente dado que estos hallazgos se publicaron más de 2 años después de la administración masiva de agentes genéticos que expresan S1 eficientes:

- *Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que evalúa los efectos de S1 sobre la función mitocondrial en cardiomiocitos humanos. Aunque S1 mejoró la función mitocondrial en las células AC16 a corto plazo, el tratamiento prolongado con S1 provocó disfunción mitocondrial debido a la alteración de $\Delta\psi_m$, sobrecarga de Ca^{2+} mitocondrial, acumulación de ROS y alteración de la dinámica mitocondrial. Estos efectos de la subunidad S1 de la proteína S se traducen en un remodelado cardíaco irreversible.*

* **El remodelado cardíaco** se define como un grupo de cambios moleculares, celulares e intersticiales que se manifiestan clínicamente como cambios de tamaño, masa, geometría y función del corazón después de una lesión. **El proceso resulta de mal pronóstico debido a su asociación con disfunción ventricular y arritmias malignas.**

La disfunción cardíaca es la principal consecuencia del remodelado cardíaco, que constituye un sustrato fisiopatológico para la aparición y progresión de la disfunción ventricular. Esta interacción comienza con cambios genéticos en respuesta a una lesión cardíaca, con la reexpresión de genes fetales. **En consecuencia, se producen cambios celulares y moleculares que resultan en una pérdida progresiva de la función ventricular, al principio asintomática, que evoluciona a signos y síntomas de insuficiencia cardíaca** ^{4-6,9} (Figura 2).



"Figura 2. Secuencia de eventos desde lesión cardíaca hasta disfunción cardíaca".

De: "Remodelación cardíaca: conceptos, impacto clínico, mecanismos fisiopatológicos y tratamiento farmacológico" (2016)

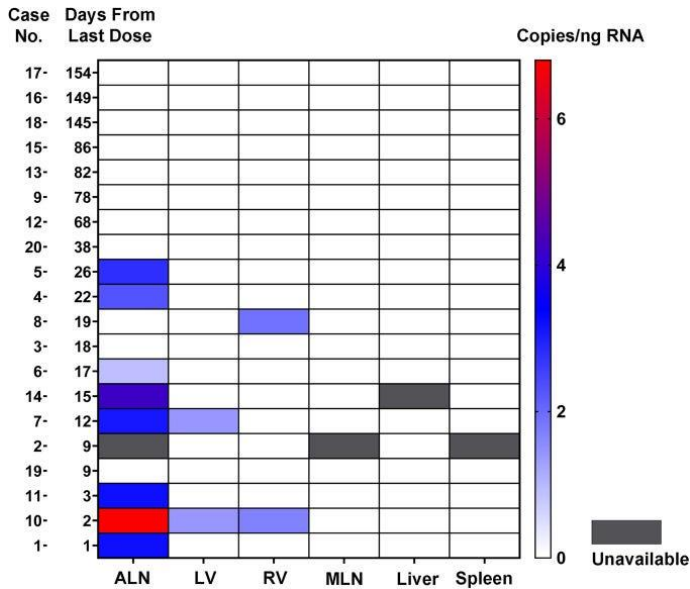
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728597>

Muchas víctimas pueden estar en una de estas etapas, quizás actualmente asintomáticas y no tener idea hasta, digamos diez años más tarde, cuando llevan una pesada bolsa de compras y sufren un paro cardíaco fatal sin previo aviso en la mediana edad.

Krauson *et al.* (2023)⁷² utilizaron ensayos basados en RT-qPCR para detectar BNT162b2 y mRNA-1273 en los ganglios linfáticos, el hígado, el bazo y el miocardio de pacientes fallecidos. Detectaron la vacuna en los ganglios linfáticos axilares en la mayoría de los pacientes que murieron dentro de los 30 días posteriores a la vacunación, pero no más de ellos.

También se encontró en el miocardio de un subconjunto de pacientes vacunados dentro de los 30 días posteriores a la muerte, y los macrófagos asociados a la curación del miocardio se encontraban en mayor número en los vacunados que en los no vacunados.

No se detectaron rastros de ARNm sintético en los ganglios linfáticos mediastínicos, el bazo o el hígado:



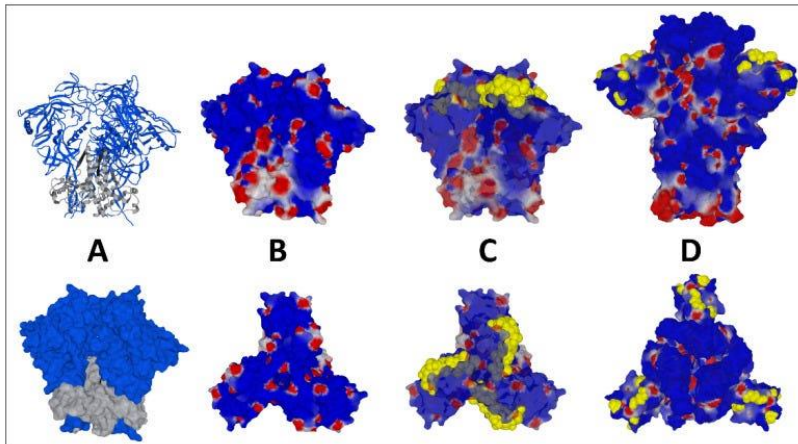
De: “Fig.2 Biodistribución y persistencia de las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2. Se muestra un mapa de calor para la detección de vacunas en los tejidos con los pacientes ordenados por el intervalo en días desde la última vacunación hasta la muerte. La escala de la derecha indica las copias de ARNm de la vacuna por ng de ARN. Se detectó ARNm de la vacuna en ganglios linfáticos axilares (ALN) bilaterales, ventrículo izquierdo (LV) y ventrículo derecho (VD) cardíaco, dentro de los 30 días posteriores a la vacunación en un subconjunto de pacientes, pero no en ganglios linfáticos mediastínicos (MLN), hígado, o el bazo”. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10533894/>

De sus resultados concluyeron “que las vacunas de ARNm del SARS-CoV-2 persisten habitualmente hasta 30 días después de la vacunación y pueden detectarse en el corazón”.

La siguiente pregunta que tenemos es “una vez que la infección por COVID-19 o los agentes genéticos de ARNm sintético han dañado la función mitocondrial, ¿cuánto tiempo tardan en recuperarse? ¿Una semana? ¿30 días tal vez?”

Si utilizamos la pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta \Psi_m$) como indicador del daño mitocondrial y la pérdida de función, entonces un estudio de 2022 realizado por Diaz-Resendiz *et al.* contribuye en gran medida a responder eso. Y sus hallazgos son alarmantes ya que $\Delta \Psi_m$ disminuyó significativamente tanto en hombres como en mujeres durante **40 días** +13, y al menos **11 meses después de la infección** en las mujeres frente a los controles sanos. Esto puede ser un factor en patologías de COVID prolongado, probablemente se correlaciona con el ARNm vacunal y la expresión de Spike y, anecdóticamente, puede persistir durante al menos 2 o 3 años.

La función alterada de los leucocitos (glóbulos blancos) debido a la disfunción mitocondrial se asocia con estrés oxidativo e inflamación sistémica.⁷³ Spike S1 tiene motivos homólogos a la proteína gp120 de la envoltura glicosilada del VIH, que también es un factor que contribuye al agotamiento temprano de las células T CD4+ de los pacientes con SIDA. Entro en más detalles en mi subpila de “niebla mental”.⁷⁴



De: “Figura 6. Características estructurales de la glicoproteína de la envoltura superficial del VIH-1 gp120 y los trímeros gp120-gp41, en comparación con el SARS-CoV-2. (A) Estructura de la cinta (panel superior) y representación de la superficie del complejo trimérico VIH-1 gp41-gp120 (archivo pdb 6nqd). (B) Potencial de superficie electrostático del complejo trimérico VIH-1 gp41-gp120 (vista lateral en el panel superior, vista superior en el panel inferior). (C) Igual que en (B), con los residuos de aminoácidos del bucle V3 representados en esferas atómicas amarillas. (D). Pico trimérico de SARS-CoV-2 Omicron BA.1 a la misma escala (modelado a partir de un archivo pdf de 7 bnm). Los residuos de aminoácidos del dominio N-terminal (NTD) que son críticos para la unión a los gangliósidos de balsa están representados en esferas atómicas amarillas”. Fuente: “Dinámica de evolución convergente de las glicoproteínas de la envoltura de superficie del SARS-CoV-2 y el VIH impulsadas por receptores de superficie de la célula huésped y balsas lipídicas: lecciones para el futuro” <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9915253/>

El virus vivo no es una necesidad y Spike también tiene una fuerte afinidad de unión por CXCR-4 y CCR5 (=CD195).[75,76](#)

La primera columna en verde muestra la unión predicha experimentalmente de Spike a los correceptores CCR5 en las células T CD4+:



A

The conservation scale

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

Variable Average Conserved

- Gene neighborhood
- Textmining
- Curated databases
- Gene fusion
- Co-expression
- Experimentally determined
- Gene co-occurrence
- Protein homology

Extracto de la “Fig. 12. Mapa de interacción del dominio RBD del pico de SARS-Cov-2 en los receptores, así como análisis de la red PPI. A) Residuos que interactúan sobre la base de los resultados del acoplamiento molecular, así como el grado de conservación de los residuos del dominio RBD de la espiga”. , fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8317541/>

Consideremos este mecanismo usando como ejemplo la glicoproteína Env, que se escinde en 2 proteínas durante la maduración: **gp41** y **gp120** . El papel clave en el inicio de la apoptosis lo desempeña la **gp120**, que está asociada con interacciones con los correceptores de los linfocitos T CD4+, **CXCR4** y **CCR5** . Esta interacción asegura la penetración del VIH en la célula diana. Al mismo tiempo, se ha demostrado que **gp120** es capaz de inducir la apoptosis mediada por mitocondrias mediante la despolarización de la membrana mitocondrial, lo que conduce principalmente a una interrupción en el proceso de fosforilación oxidativa y, como resultado, también a una disminución de ATP. producción y el agotamiento de energía de los linfocitos T, lo que finalmente conduce a la muerte celular.

...Debido a su capacidad para unirse a receptores celulares, localizarse en la membrana citoplasmática de una célula infectada y transferirse a una célula adyacente no infectada, **Env puede activar la disfunción mitocondrial y la apoptosis de los linfocitos sin infección directa con viriones, lo cual es una de las explicaciones de la rápida disminución de los linfocitos T CD4 + en una etapa temprana de las infecciones [36].**

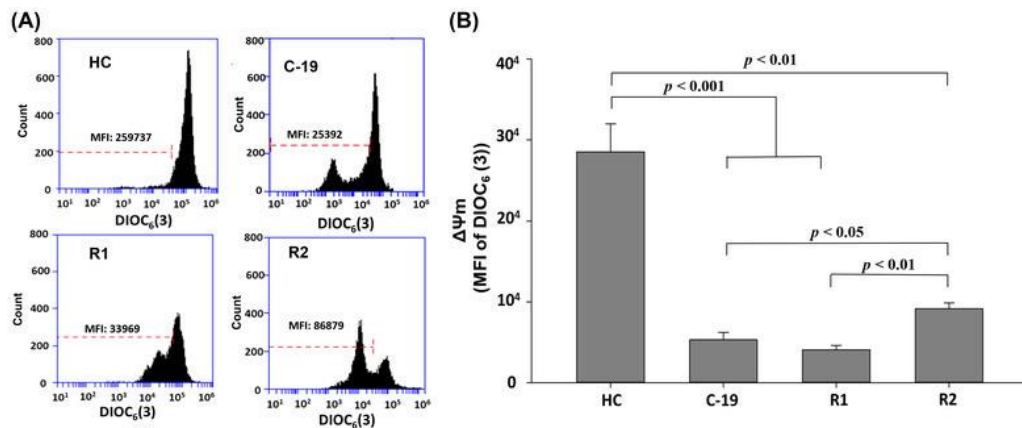
De: "Deterioro de la función mitocondrial en los linfocitos T como resultado de la exposición al VIH y al TAR" (2023)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10093108/>

Extractos clave de "Pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi_m$) en leucocitos como secuela post-COVID-19"⁷⁷.

Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos:

- (1) grupo de sujetos HC: se declaró **negativo para SARS-CoV-2** y se declaró cualquier síntoma o signo relacionado con COVID-19 ($n = 35$).
- (2) grupo de pacientes con COVID-19 (C-19): **sujetos con infección activa por SARS-CoV-2** (qRT-PCR positivo) ($n = 36$).
- (3) grupo de sujetos recuperados recientemente de COVID-19 (R1): individuos que fueron **diagnosticados como positivos para SARS-CoV-2 en nuestras instalaciones de laboratorio, regresaron después de varias semanas de recuperación (40 ± 13 dai)** y resultaron negativos a Pruebas moleculares de SARS-CoV-2 ($n = 34$).
- (4) grupo de sujetos recuperados 11 meses después de COVID-19 (R2) : **individuos que fueron diagnosticados como positivos para SARS-CoV-2 en nuestras instalaciones de laboratorio, regresan después de 335 ± 20 dai ($n = 18$).**
- Se excluyeron los pacientes fumadores o con comorbilidades (asma, diabetes, hipertensión y enfermedades neurodegenerativas).
- **Los resultados de esta investigación muestran que el $\Delta\Psi_m$ disminuye significativamente en los sujetos C-19, R1 y R2, con respecto a HC (Figura 1), lo que sugiere que $\Delta\Psi_m$ en HPBMC se ve alterado por la infección aguda por SARS-CoV-2 y COVID largo. Estos resultados se alinean con informes anteriores de otros autores, que indican que el SARS-CoV-2 causa disfunción mitocondrial, ya que la infección por SARS-CoV-2 altera la funcionalidad mitocondrial, influyendo en su supervivencia intracelular y/o evadiendo la inmunidad del huésped . 4 , 17 , 26 , 27 , 28**

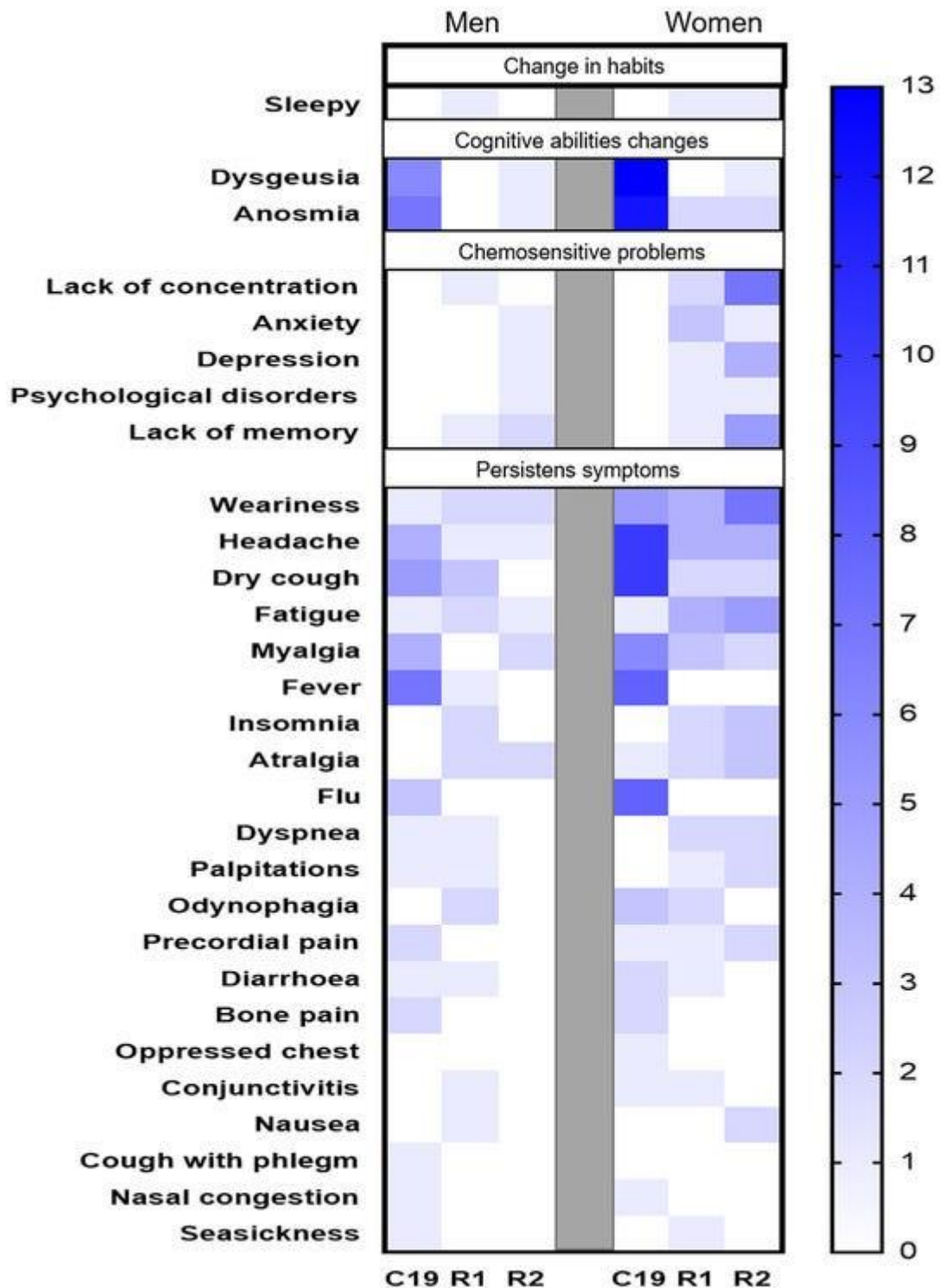


- De: "FIGURA 1. Potencial de membrana mitocondrial (MFI de DIOC₆(3)) de HPBMC de sujetos controles sanos (HC), pacientes con COVID-19 (C-19), sujetos recientemente

recuperados de COVID-19 (R1) en 40 ± 13 días después de la infección (dai) y sujetos recuperados a los 11 meses después de la infección (R2, a 335 ± 20 dai). (A) Gráficos representativos de $\Delta \Psi_m$ en HPBMC analizados con el software FlowJo. Cada histograma muestra DIOC₆ (3) MFI, que tiene afinidad por $\Delta \Psi_m$ estable en las células. (B) La IMF se representó como un gráfico de barras con las medias \pm sem. Se realizaron pruebas no paramétricas de comparación múltiple de Kruskal-Wallis y Dunn” , fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088601/figure/jlb11111-fig-0001/>

La recuperación fue parcial para el grupo R2 y 15 de los 18 todavía tenían síntomas persistentes asociados con COVID prolongado, aunque no se realizaron ni incluyeron exploraciones cardíacas:

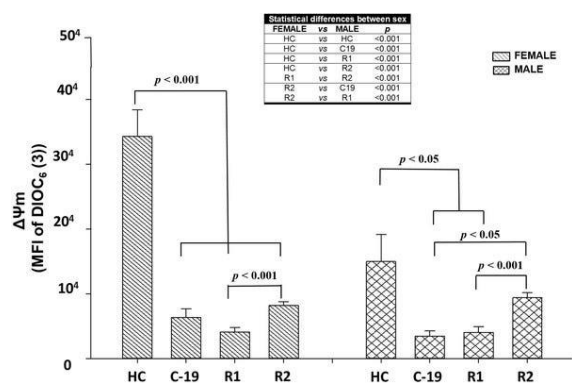
- *...Estos resultados sugieren que la pérdida de $\Delta \Psi_m$ en sujetos recuperados 335 ± 20 días después de la infección por SARS-CoV-2 puede estar asociada con el llamado COVID largo, ya que de los 18 individuos que participaron, el 85% reportó síntomas como cansancio, dificultad para dormir, fatiga, disnea, problemas de memoria, ansiedad, artralgia, dolor de cabeza, tos seca, dolor torácico, mialgia y anosmia (Figura 2).*



• De: “FIGURA 2. Clasificación de sintomatología en pacientes masculinos (lado izquierdo) y mujeres (lado derecho) con COVID-19 (C-19), sujetos recientemente recuperados de COVID-19 (R1) a los 40 ± 13 días después de la infección (dai) y sujetos recuperados 11 meses después de la infección (R2, a 335 ± 20 ddi). La intensidad del color azul en cada cuadro indica la frecuencia de los individuos que presentaron cada síntoma”. Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088601/figure/jlb11111-fig-0002/>

- En este sentido, algunos autores han informado que los pacientes que logran sobrevivir a los efectos de la infección aguda por SARS-CoV-2 pueden desarrollar secuelas a largo plazo, como **lesión pulmonar (fibrosis pulmonar), lesión neuronal (neuropatología aguda y crónica) y enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson y esclerosis múltiple)**, [14](#), [15](#), [16](#), [29](#), [30](#) que podrían atribuirse a una disfunción mitocondrial asociada a la infección por SARS-CoV-2, ya que se ha sugerido que la disfunción mitocondrial en conjunto con una alteración innata La respuesta inmune juega un papel fundamental en la aparición y desarrollo de varias enfermedades crónicas. [25](#), [26](#), [27](#), [30](#), [31](#), [32](#), [33](#)

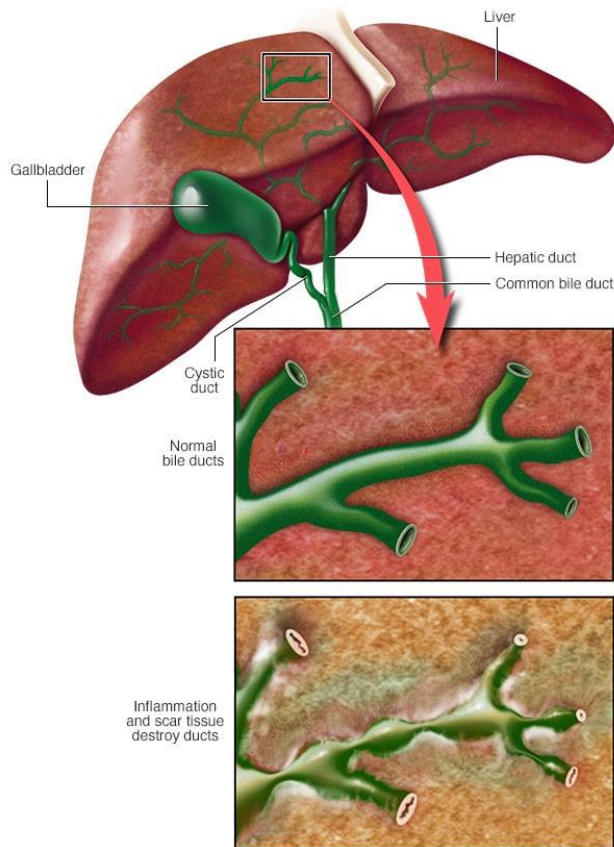
- En general, los resultados indican que las HC femeninas tienen $\Delta\Psi_m$ más altas que las HC masculinas (Figura 3). En este sentido, algunos autores reportan que entre ambos sexos existen diferencias en la función mitocondrial, de esta manera, en comparación con los hombres, las mujeres presentan mayores niveles de enzimas (actividad citrato sintasa), ATP y compuestos antioxidantes [34](#), [35](#) debido a una mayor actividad mitocondrial, hechos relacionados con una mayor esperanza de vida [36](#) y una menor aparición de enfermedades y envejecimiento. [37](#)



- De: “Potencial de membrana mitocondrial (MFI de DIOC₆ (3)) de HPBMC de controles sanos (HC), sujetos, pacientes con COVID-19 (C-19), sujetos recientemente recuperados de COVID-19 (R1) a 40 ± 13 días después de la infección (dai) y sujetos recuperados a los 11 meses después de la infección (R2, a 335 ± 20 dai). MFI se representó como un gráfico de barras con las medias ± sem. La tabla muestra las diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Se realizaron pruebas no paramétricas de comparación múltiple de Kruskal-Wallis y Dunn”, fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9088601/figure/jlb111111-fig-0003/>

Los autores también señalan que, a pesar de que las mujeres sufrieron una mayor disminución a largo plazo en $\Delta\Psi_m$ que los hombres, la mortalidad asociada a las mitocondrias post-SARS-CoV-2 fue en realidad mayor en los hombres que en las mujeres.

También se deben considerar los autoanticuerpos inducidos por picos contra las mitocondrias. Los anticuerpos antimitocondriales M2 están asociados con la cirrosis biliar primaria (o colangitis biliar primaria, CBP), que eventualmente puede provocar insuficiencia hepática. [78](#)



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

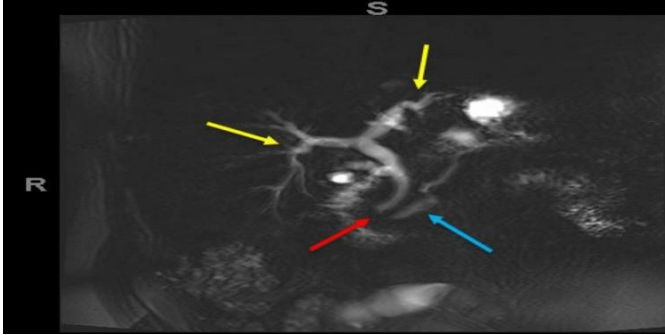
Daño de las vías biliares asociado con la PBC. **"En este momento, no existe cura para la colangitis biliar primaria, pero los medicamentos pueden retardar el daño hepático, especialmente si el tratamiento comienza temprano"**. Fuente: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/primary-biliary-cholangitis/symptoms-causes/syc-20376874>

En caso de que se lo pregunte, sí, hay informes de casos.

El resultado imperdonable de este estudio **no fue** desaconsejar enfáticamente ningún refuerzo adicional, sino simplemente **alternar tipos de refuerzo futuros** .

¿Esta gente no tiene vergüenza? ¿Están en conflicto o simplemente cretinos?

El paciente explicó que había desarrollado ictericia, fatiga y cansancio que habían durado una semana y habían remitido, por lo que no buscó más atención médica. Además, reveló que tuvo síntomas similares nueve meses antes, que solo duraron tres días, y que tampoco buscó atención médica. **Recordó además que cada episodio ocurrió luego de la vacunación contra el COVID-19**. Inicialmente fue vacunado con AstraZeneca/Oxford COVID-19 (ChAdOx1 S {recombinante} nueve meses antes (marzo 2021). Posteriormente, se le volvió a aplicar la misma vacuna tres meses después (junio 2021), y finalmente, tomó una de refuerzo (Pfizer-BioNTech) contra la COVID-19 (enero de 2022). Explicó que los síntomas de ictericia se produjeron durante unos días cada vez que se administró la vacuna contra la COVID-19. Los resultados de las pruebas de detección hepática fueron negativos. La estimación no invasiva y actualizada de Roussel La escala del Método de Evaluación de Causalidad de Uclaf (RUCAM) fue 1 (Tabla (Tabla3)3) [17].



De: “Figura 1. Imagen ponderada por difusión de colangiografía por resonancia magnética (CPRM). Estenosis de la vía biliar (flechas amarillas). Conducto pancreático proximal dilatado (flecha azul) con conducto biliar común prominente (flecha roja)”.

...El paciente aceptó someterse a una biopsia de hígado que demostró características compatibles con una colangiopatía inducida por fármacos.

Las pruebas de función hepática posteriores se normalizaron completamente con tratamiento conservador. **Se recomendó al paciente que alternara las vacunas COVID-19 para futuros refuerzos.** Las LFT repetidas a los seis meses fueron normales.

De: “Colangiopatía inducida por la vacuna COVID-19 y hepatitis autoinmune: una serie de dos casos” (2022)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9565316/>

Este tipo tiene competencia de un grupo adecuado de bromistas.

Gracias por leer las reseñas de literatura científica de DoorlessCarp. Esta publicación es pública así que siéntete libre de compartirla.

[Compartir](#)

Las reseñas de literatura científica de DoorlessCarp son una publicación respaldada por lectores. Para recibir nuevas publicaciones y apoyar mi trabajo, considere suscribirse gratuitamente o de pago.

Descargo de responsabilidad

Este sitio es estrictamente un sitio web de información sobre patología, posibles agentes terapéuticos y una revisión del estado actual de la investigación. No publicita nada, ni proporciona asesoramiento médico, diagnóstico o tratamiento. Este sitio no promociona ninguno de estos como tratamientos potenciales ni ofrece ninguna afirmación de eficacia. Su contenido está dirigido a investigadores, médicos colegiados, enfermeras o farmacéuticos. Este contenido no pretende sustituir el asesoramiento, diagnóstico o tratamiento médico profesional. Siempre busque el consejo de su médico u otro proveedor de salud calificado si tiene alguna pregunta sobre una afección médica. Nunca ignore el consejo médico profesional ni demore en buscarlo debido a algo que haya leído en este sitio web. Consulte siempre a un proveedor de salud calificado antes de introducir o suspender cualquier medicamento, ya que será necesario considerar cualquier posible interacción o efecto entre medicamentos.

Referencias

1

Pizzorno J. **Mitocondria: fundamental para la vida y la salud.** *Integr Med (Encinitas)* . 2014;13(2):8-15. Consultado el 3 de diciembre de 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4684129/>

2

Zhang L, Zhang W, Li Z, et al. **La disfunción mitocondrial en las células T CD8+ como un factor importante que contribuye al desarrollo del cáncer y un objetivo potencial para el tratamiento del cáncer: una revisión.** *J Exp Clin Cancer Res* . 2022;41:227. doi: [10.1186/s13046-022-02439-6](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02439-6)

3

Lin YH, Lim SN, Chen CY, Chi HC, Yeh CT, Lin WR. **Papel funcional del ADN mitocondrial en la progresión del cáncer.** *Int J Mol Sci* . 2022;23(3):1659. doi: [10.3390/ijms23031659](https://doi.org/10.3390/ijms23031659)

4

Saha T, Dash C, Jayabalan R, et al. **Los nanotubos intercelulares median el tráfico mitocondrial entre el cáncer y las células inmunes.** *Nat Nanotecnología* . 2022;17(1):98-106. doi: [10.1038/s41565-021-01000-4](https://doi.org/10.1038/s41565-021-01000-4)

5

Baldwin JG, Gattinoni L. **Las células cancerosas secuestran las mitocondrias de las células T.** *Nat Nanotecnología* . 2022;17(1):3-4. doi: [10.1038/s41565-021-01006-y](https://doi.org/10.1038/s41565-021-01006-y)

6

Dilna A, Deepak KV, Damodaran N, et al. **El daño de la membrana inducido por β -amiloide instiga la creación de túneles en conductos similares a nanotubos mediante la remodelación de actina dependiente de la quinasa activada por p21.** *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Base molecular de la enfermedad* . 2021;1867(12):166246. doi: [10.1016/j.bbadis.2021.166246](https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166246)

7

Pepe A, Pietropaoli S, Vos M, Barba-Spaeth G, Zurzolo C. **Los nanotubos de túneles proporcionan una ruta para la propagación del SARS-CoV-2.** *Avances científicos* . 2022;8(29):eabo0171. doi: [10.1126/sciadv.abo0171](https://doi.org/10.1126/sciadv.abo0171)

8

Valdebenito S, Ono A, Rong L, Eugenin EA. **El papel de los nanotubos de túnel durante las primeras etapas de la infección y reactivación del VIH: implicaciones en la cura del VIH.** *Farmacología y terapéutica neuroinmune* . 2023;2(2):169-186. doi: [10.1515/nipt-2022-0015](https://doi.org/10.1515/nipt-2022-0015)

9

Dodagatta-Marri E, Meyer DS, Reeves MQ, et al. **La terapia con α -PD-1 eleva el equilibrio Treg/Th y aumenta el pSmad3 de las células tumorales, a las que se dirige el anticuerpo α -TGF β para promover el rechazo duradero y la inmunidad en los carcinomas de células escamosas.** *J Immunotro Cáncer* . 2019;7:62. doi: [10.1186/s40425-018-0493-9](https://doi.org/10.1186/s40425-018-0493-9)

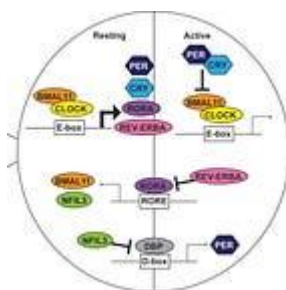
10

Seibel P, Trappe J, Villani G, Klopstock T, Papa S, Reichmann H. **Transfección de mitocondrias: estrategia hacia una terapia génica de enfermedades del ADN mitocondrial.** *Ácidos nucleicos Res* . 1995;23(1):10-17.

[11](#)

Koczor CA, Snyder JW, Shokolenko IN, Dobson AW, Wilson GL, Ledoux SP. **Dirigir proteínas reparadoras a las mitocondrias de células de mamíferos mediante transfección estable, transfección transitoria, transducción viral y transducción de proteínas mediada por TAT.** *Métodos Mol Biol* . 2009;554:233-249. doi: [10.1007/978-1-59745-521-3_15](https://doi.org/10.1007/978-1-59745-521-3_15)

[12](#)



[MicroARN miR-21, cáncer y accidentes cardiovasculares relacionados con el ritmo circadiano](#)

[Carpa sin puerta](#)

3 de diciembre de 2022

[Leer historia completa](#)

[13](#)

Martinez-Lopez JE, Coleman O, Meleady P, Clynes M. **La transfección de miR-31* aumenta el metabolismo de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias y mejora la producción de proteínas recombinantes en las células de ovario de hámster chino.** *J Biotecnología* . 2021;333:86-96. doi: [10.1016/j.jbiotec.2021.04.012](https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2021.04.012)

[14](#)

Evaluación cuántica de microARN de la vacuna de ARN COVID-19: potencia oculta del ARN de pico BNT162b2 SARS-CoV-2 como vacuna de microARN | *Crimsonpublishers.com*. Consultado el 11 de diciembre de 2023. <https://crimsonpublishers.com/aics/fulltext/AICS.000552.php>

[15](#)

MIR21 (microARN 21). Consultado el 11 de diciembre de 2023. [https://atlasgeneticsoncology.org/gene/44019/mir21-\(microrna-21\)](https://atlasgeneticsoncology.org/gene/44019/mir21-(microrna-21))

[dieciséis](#)

Wu H, Wang J, Ma H, Xiao Z, Dong X. **El microARN-21 inhibe la apoptosis mediada por mitocondrias en los queloides.** *Oncoobjetivo* . 2017;8(54):92914-92925. doi: [10.18632/oncotarget.21656](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21656)

[17](#)

Burger M, Kaelin S, Leroux JC. **La conversión TFAMoplex del factor de transcripción mitocondrial A en un agente de transfección de ADN.** *Ciencia avanzada (Weinh)* . 2022;9(8):e2104987. doi: [10.1002/adv.202104987](https://doi.org/10.1002/adv.202104987)

[18](#)

Mollé LM, Smyth CH, Yuen D, Johnston APR. **Nanopartículas para vacunas y terapia génica: superando las barreras para la administración de ácidos nucleicos.** *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* . 2022;14(6):e1809. doi: [10.1002/wnan.1809](https://doi.org/10.1002/wnan.1809)

[19](#)

Xia X. **Diseción detallada y evaluación crítica de las vacunas de ARNm de Pfizer/BioNTech y Moderna.** *Vacunas (Basilea)* . 2021;9(7):734. doi: [10.3390/vacunas9070734](https://doi.org/10.3390/vacunas9070734)

[20](#)

Liu Q, Zhang W, Chen S, et al. **Herramienta SELEX: un método de difusión basado en gel novedoso y conveniente para monitorear la unión del aptámero-objetivo.** *Revista de Ingeniería Biológica* . 2020;14(1):1. doi: [10.1186/s13036-019-0223-y](https://doi.org/10.1186/s13036-019-0223-y)

[21](#)

Deficiencia de citocromo c oxidasa: MedlinePlus Genética. Consultado el 11 de diciembre de 2023. <https://medlineplus.gov/genetics/condition/cytochrome-c-oxidase-deficiency/>

[22](#)

Bahat A, MacVicar T, Langer T. **El metabolismo y la inmunidad innata se encuentran en las mitocondrias.** *Biol de desarrollo de células frontales* . 2021;9:720490. doi: [10.3389/fcell.2021.720490](https://doi.org/10.3389/fcell.2021.720490)

[23](#)

Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, et al. **MOTS-c es un regulador codificado mitocondrial inducido por el ejercicio del deterioro físico y la homeostasis muscular dependiente de la edad.** *Comuna Nacional* . 2021;12(1):470. doi: [10.1038/s41467-020-20790-0](https://doi.org/10.1038/s41467-020-20790-0)

[24](#)

Yong CQY, Tang BL. **"Un mensajero codificado mitocondrial en el núcleo "**. *Células* . 2018;7(8):105. doi: [10.3390/celdas7080105](https://doi.org/10.3390/celdas7080105)

[25](#)

Kong BS, Min SH, Lee C, Cho YM. **El MOTS-c codificado mitocondrial previene la destrucción de los islotes pancreáticos en la diabetes autoinmune.** *Representante celular* . 2021;36(4):109447. doi: [10.1016/j.celrep.2021.109447](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109447)

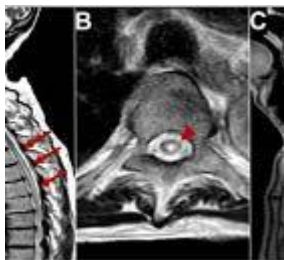
[26](#)

Gao Y, Wei X, Wei P, et al. **MOTS-c previene funcionalmente los trastornos metabólicos.** *Metabolitos* . 2023;13(1):125. doi: [10.3390/metabo13010125](https://doi.org/10.3390/metabo13010125)

[27](#)

Jiang J, Xu L, Yang L, Liu S, Wang Z. El péptido derivado de mitocondrias MOTS-c mejora el dolor neuropático inducido por lesiones nerviosas en ratones al inhibir la activación de la microglía y el daño oxidativo neuronal en la médula espinal a través de la vía AMPK. *ACS Chem Neurociencia* . 2023;14(12):2362-2374. doi: [10.1021/acscchemneuro.3c00140](https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.3c00140)

[28](#)



[La plataforma SARS-CoV-2 y LNP-mRNA indujo patologías neurológicas y anticuerpos autoinmunes asociados](#)

[Carpa sin puerta](#)

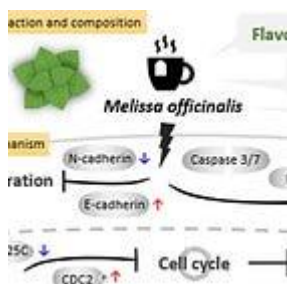
25 de noviembre de 2023

[Leer historia completa](#)

[29](#)

Tekin S, Bir LS, Avcı E, Şenol H, Tekin I, Çinkır U. Comparación del marco de lectura abierto mitocondrial en suero de los niveles de 12S rRNA-c (MOTS-c) en pacientes con esclerosis múltiple y controles sanos. *Cureus* . 14(7):e26981. doi: [10.7759/cureus.26981](https://doi.org/10.7759/cureus.26981)

[30](#)



[Terapéuticas para apoyar la inmunidad y el Covid prolongado](#)

[Carpa sin puerta](#)

17 de febrero de 2022

[Leer historia completa](#)

[31](#)

Li S, Wang M, Ma J, et al. MOTS-c y el ejercicio restauran la función cardíaca mediante la activación de la señalización NRG1-ErbB en ratas diabéticas. *Frente Endocrinol (Lausana)* . 2022;13:812032. doi: [10.3389/fendo.2022.812032](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.812032)

[32](#)

Chen Q, Ruan D, Shi J, Du D, Bian C. **Las funciones multifacéticas de los productos naturales en la disfunción mitocondrial.** *Fronteras en Farmacología* . 2023;14. Consultado el 12 de diciembre de 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1093038>

[33](#)

Tratar primero los síntomas más perturbadores y prevenir el empeoramiento de los síntomas | Atención clínica de pacientes | Proveedores de atención médica | Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de fatiga crónica (EM/SFC) | CENTROS PARA EL CONTROL Y LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES. Publicado el 30 de abril de 2021. Consultado el 13 de diciembre de 2023. <https://www.cdc.gov/me-cfs/healthcare-providers/clinical-care-patients-mecfs/treating-most-disruptive-symptoms.html>

[34](#)

Yao Z, Wan Y, Li B, et al. **La berberina induce apoptosis mediada por mitocondrias y autofagia protectora en células de mesotelioma pleural maligno humano NCI-H2452.** *Informes de Oncología* . 2018;40(6):3603-3610. doi: [10.3892/o.2018.6757](https://doi.org/10.3892/o.2018.6757)

[35](#)

Cheng Y, Ji Y. **Nanomedicina dirigida a mitocondrias autoensamblada a partir de un conjugado de paclitaxel-ss-berberina sensible a GSH para el tratamiento sinérgico del cáncer con citotoxicidad mejorada.** *Revista de Liberación Controlada* . 2020;318:38-49. doi: [10.1016/j.jconrel.2019.12.011](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.12.011)

[36](#)

¿Se puede sufrir una sobredosis de melatonina? Fundación del sueño. Publicado el 13 de mayo de 2021. Consultado el 26 de diciembre de 2023. <https://www.sleepfoundation.org/melatonin/melatonin-overdose>

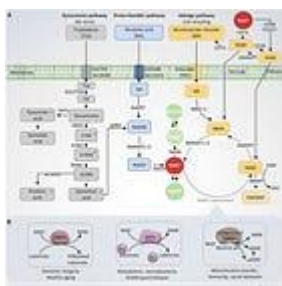
[37](#)

Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. **La melatonina como antioxidante: promete menos pero cumple más.** *Revista de investigación pineal* . 2016;61(3):253-278. doi: [10.1111/jpi.12360](https://doi.org/10.1111/jpi.12360)

[38](#)

Tan DX, Manchester LC, Qin L, Reiter RJ. **Melatonina: una molécula dirigida a las mitocondrias que implica protección y dinámica mitocondriales.** *Revista Internacional de Ciencias Moleculares* . 2016;17(12):2124. doi: [10.3390/ijms17122124](https://doi.org/10.3390/ijms17122124)

[39](#)



[Fisiopatología de la "niebla mental"](#)

[Carpa sin puerta](#)

16 de enero de 2022

[Leer historia completa](#)

[40](#)

Cecon E, Fernandois D, Renault N, et al. **Los medicamentos con melatonina inhiben la entrada del SARS-CoV-2 al cerebro y el daño inducido por el virus a los pequeños vasos cerebrales.** *Ciencia de la vida celular Mol* . 2022;79(7):361. doi: [10.1007/s00018-022-04390-3](https://doi.org/10.1007/s00018-022-04390-3)

[41](#)

Yu L, Ren L, Dong L. **BMAL1 desempeña un papel fundamental en la protección contra la hipertrofia cardíaca mediante la autofagia in vitro.** *Trastornos cardiovasculares del BMC* . 2022;22(1):381. doi: [10.1186/s12872-022-02822-3](https://doi.org/10.1186/s12872-022-02822-3)

[42](#)

Peng Z, Liang Y, Liu X, Shao J, Hu N, Zhang X. **Nuevos conocimientos sobre los mecanismos de la enfermedad renal diabética: papel del ritmo circadiano y Bmal1.** *Biomedicina y Farmacoterapia* . 2023;166:115422. doi: [10.1016/j.biopha.2023.115422](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115422)

[43](#)

Iweka CA, Seigneur E, Hernández AL, et al. **La deficiencia meloide de la proteína del reloj intrínseco BMAL1 acelera el envejecimiento cognitivo al alterar la poda sináptica microglial.** *Revista de neuroinflamación* . 2023;20(1):48. doi: [10.1186/s12974-023-02727-8](https://doi.org/10.1186/s12974-023-02727-8)

[44](#)

Cai H, Liu Y, Men H, Zheng Y. **Mecanismo protector de la humanina contra el estrés oxidativo en enfermedades cardiovasculares relacionadas con el envejecimiento.** *Frente Endocrinol (Lausana)* . 2021;12:683151. doi: [10.3389/fendo.2021.683151](https://doi.org/10.3389/fendo.2021.683151)

[45](#)

Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, et al. **Humanina: un nuevo regulador central de la acción de la insulina periférica.** *Más uno* . 2009;4(7):e6334. doi: [10.1371/journal.pone.0006334](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0006334)

[46](#)

Caricasole A, Bruno V, Cappuccio I, Melchiorri D, Copani A, Nicoletti F. **Un nuevo gen de rata que codifica un péptido similar a la humanina dotado de una amplia actividad neuroprotectora.** *FASEB J*. 2002;16(10):1331-1333. doi: [10.1096/fj.02-0018fje](https://doi.org/10.1096/fj.02-0018fje)

[47](#)

Saracaloglu A, Mete AÖ, Ucar DF, Demiryürek S, Erbagcı E, Demiryürek AT. **Evaluación de los niveles séricos de humanina y péptido MOTS-c en pacientes con COVID-19 y sujetos sanos.** *Curr Protein Pept Sci* . 2023;24(3):277-283. doi: [10.2174/1389203724666230217101202](https://doi.org/10.2174/1389203724666230217101202)

[48](#)

Peluso MJ, Deeks SG, Mustapic M, et al. **SARS-CoV-2 y proteínas mitocondriales en exosomas de COVID-19 derivados de neuronas.** *Anales de Neurología* . 2022;91(6):772-781. doi: [10.1002/ana.26350](https://doi.org/10.1002/ana.26350)

[49](#)

Wei DC, Morrison EH. **Histología, Astrocitos.** En: *StatPearls* . Publicación de StatPearls; 2023. Consultado el 13 de diciembre de 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545142/>

[50](#)

Ouyang W, Xie T, Fang H, et al. **Inducción variable de citocinas proinflamatorias mediante reactivos comerciales de proteína de pico del SARS CoV-2: impactos potenciales del LPS en el modelado in vitro y los mecanismos patogénicos in vivo.** *Int J Mol Sci* . 2021;22(14):7540. doi: [10.3390/ijms22147540](https://doi.org/10.3390/ijms22147540)

[51](#)

Wassmann S, Stumpf M, Strehlow K, et al. **La interleucina-6 induce estrés oxidativo y disfunción endotelial mediante la sobreexpresión del receptor de angiotensina II tipo 1.** *Investigación de circulación* . 2004;94(4):534-541. doi: [10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D](https://doi.org/10.1161/01.RES.0000115557.25127.8D)

[52](#)

Forcados GE, Muhammad A, Oladipo OO, Makama S, Meseko CA. **Implicaciones metabólicas del estrés oxidativo y el proceso inflamatorio en la patogénesis del SARS-CoV-2: potencial terapéutico de los antioxidantes naturales.** *Microbiol de infección de células frontales* . 2021;11:654813. doi: [10.3389/fcimb.2021.654813](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.654813)

[53](#)

Patra T, Meyer K, Geerling L, et al. **La proteína de pico del SARS-CoV-2 promueve la transseñalización de IL-6 mediante la activación de la señalización del receptor de angiotensina II en las células epiteliales.** *Patógeno PLoS*. 2020;16(12):e1009128. doi: [10.1371/journal.ppat.1009128](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009128)

[54](#)

Forcina L, Miano C, Scicchitano BM, et al. **El aumento de los niveles circulantes de interleucina-6 afecta el equilibrio redox en el músculo esquelético.** *Oxid Med Cell Longev* . 2019;2019:3018584. doi: [10.1155/2019/3018584](https://doi.org/10.1155/2019/3018584)

[55](#)

Hoffman JM, Robinson R, Greenway G, Glass J, Budkin S, Sharma S. **El bloqueo de la transseñalización de interleucina-6 previene la disfunción mitocondrial y la senescencia celular en las células endoteliales de la retina.** *Res. ocular exp* . 2023;237:109721. doi: [10.1016/j.exer.2023.109721](https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109721)

[56](#)

Ide T, Tsutsui H, Hayashidani S, et al. **Daño y disfunción del ADN mitocondrial asociados con el estrés oxidativo en corazones defectuosos después de un infarto de miocardio.** *Investigación de circulación* . 2001;88(5):529-535. doi: [10.1161/01.RES.88.5.529](https://doi.org/10.1161/01.RES.88.5.529)

[57](#)

Marasco MR, Conteh AM, Reissaus CA, et al. **La interleucina-6 reduce el estrés oxidativo de las células β al vincular la autofagia con la respuesta antioxidante.** *Diabetes* . 2018;67(8):1576-1588. doi: [10.2337/db17-1280](https://doi.org/10.2337/db17-1280)

[58](#)

Wan W, Zhang L, Lin Y, et al. **Péptido MOTS-c derivado de mitocondrias: efectos y mecanismos relacionados con el estrés, el metabolismo y el envejecimiento.** *J Transl Med* . 2023;21:36. doi: [10.1186/s12967-023-03885-2](https://doi.org/10.1186/s12967-023-03885-2)

[59](#)

East DA, Fagiani F, Crosby J, et al. **PMI: un regulador farmacológico independiente de la mitofagia $\Delta\Psi_m$.** *Química Biol* . 2014;21(11):1585-1596. doi: [10.1016/j.chembiol.2014.09.019](https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2014.09.019)

[60](#)

Parhiz H, Brenner JS, Patel PN, et al. **Sumadas a la inflamación preexistente, las nanopartículas de lípidos de ARNm inducen una exacerbación de la inflamación (IE).** *J Liberación de control* . 2022;344:50-61. doi: [10.1016/j.jconrel.2021.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.12.027)

[61](#)

Hoffman JM, Robinson R, Greenway G, Glass J, Budkin S, Sharma S. **El bloqueo de la transseñalización de interleucina-6 previene la disfunción mitocondrial y la senescencia celular en las células endoteliales de la retina.** *Res. ocular exp* . 2023;237:109721. doi: [10.1016/j.exer.2023.109721](https://doi.org/10.1016/j.exer.2023.109721)

[62](#)

Lee C, Yen K, Cohen P. **Humanin: ¿un presagio de péptidos derivados de mitocondrias?** *Tendencias Endocrinol Metab* . 2013;24(5):222-228. doi: [10.1016/j.tem.2013.01.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.01.005)

[63](#)

Guarnieri J, Dybas J, Fazelinia H, et al. **Los genes mitocondriales centrales están regulados negativamente durante la infección por SARS-CoV-2 de huéspedes humanos y roedores.** *Medicina traslacional de la ciencia* . 2023;15:eabq1533. doi: [10.1126/scitranslmed.abq1533](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq1533)

[64](#)

Li S, Ma F, Yokota T, et al. **Reprogramación metabólica y cambios epigenéticos de órganos vitales en la toxicidad sistémica inducida por SARS-CoV-2.** *Perspectiva de la JCI* . 6(2):e145027. doi: [10.1172/jci.insight.145027](https://doi.org/10.1172/jci.insight.145027)

[sesenta y cinco](#)

Zhang L, Richards A, Barrasa MI, Hughes SH, Young RA, Jaenisch R. **El ARN del SARS-CoV-2 con transcripción inversa puede integrarse en el genoma de células humanas cultivadas y expresarse en tejidos derivados de pacientes.** *Procedimientos de la Academia Nacional de Ciencias* . 2021;118(21):e2105968118. doi: [10.1073/pnas.2105968118](https://doi.org/10.1073/pnas.2105968118)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8166107/>

[66](#)

Dhuli K, Medori MC, Micheletti C, et al. **Presencia de proteína de pico viral y proteína de pico vacunal en el suero sanguíneo de pacientes con síndrome de COVID prolongado.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci* . 2023;27(6 suplementos):13-19. doi: [10.26355/eurev_202312_34685](https://doi.org/10.26355/eurev_202312_34685)

[67](#)

[Investigación del WMC](#)

[Drenaje de las baterías: el ciclo de retroalimentación del endotelio <> mitocondria de la proteína espiga y la muerte cardíaca súbita](#)

[La disfunción mitocondrial ante un aumento del estrés patológico o metabólico puede conducir a una mayor producción de ROS y una reducción de la síntesis de ATP. El aumento de ROS celular puede conducir a la inhibición del pico INa, Ito, IK, IK1, SERCA y la regulación negativa de Cx43, mientras que la actividad de INa, NCX y RyR tardíos se ve reforzada por un aumento del estrés oxidativo. ATP reducido...](#)

[Leer más](#)

[Hace 20 días · 84 me gusta · 23 comentarios · Walter M Chesnut](#)

[68](#)

Huynh TV, Rethi L, Lee TW, Higa S, Kao YH, Chen YJ. **La proteína Spike afecta la función mitocondrial en los cardiomiocitos humanos: mecanismos subyacentes a la lesión cardíaca en COVID-19.** *Células* . 2023;12(6):877. doi: [10.3390/celdas12060877](https://doi.org/10.3390/celdas12060877)

[69](#)

Ripa R, George T, Shumway KR, Sattar Y. **Fisiología, músculo cardíaco.** En: *StatPearls* . Publicación de StatPearls; 2023. Consultado el 22 de diciembre de 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572070/>

[70](#)

Imágenes consideradas #54: Las mitocondrias no pueden nadar... Pequeñas cosas consideradas. Consultado el 22 de diciembre de 2023. <https://schaechter.asmblog.org/schaechter/2021/08/pictures-considered-54-mitochondria-cant-swim.html>

[71](#)

Du K, Farhood A, Jaeschke H. **Mito-Tempo, antioxidante dirigido a mitocondrias, protege contra la hepatotoxicidad del paracetamol.** *Arco Toxicol* . 2017;91(2):761-773. doi: [10.1007/s00204-016-1692-0](https://doi.org/10.1007/s00204-016-1692-0)

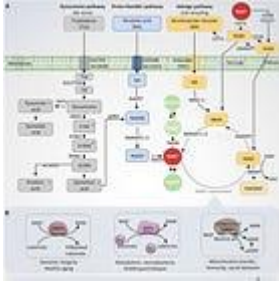
[72](#)

Krauson AJ, Casimero FVC, Siddiquee Z, Stone JR. **Duración de la persistencia de la vacuna de ARNm del SARS-CoV-2 y factores asociados con la afectación cardíaca en pacientes recientemente vacunados.** *Vacunas NPJ* . 2023;8:141. doi: [10.1038/s41541-023-00742-7](https://doi.org/10.1038/s41541-023-00742-7)

[73](#)

Zhang IW, Curto A, López-Vicario C, et al. **La disfunción mitocondrial gobierna el inmunometabolismo en los leucocitos de pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica.** *Revista de hepatología* . 2022;76(1):93-106. doi: [10.1016/j.jhep.2021.08.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.08.009)

[74](#)



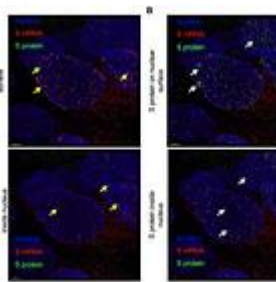
[Fisiopatología de la "niebla mental"](#)

[Carpa sin puerta](#)

16 de enero de 2022

[Leer historia completa](#)

[75](#)



[Proteína espiga del SARS-CoV-2, afinidades de unión a marcadores asociados y vías del cáncer](#)

[Carpa sin puerta](#)

11 de junio de 2023

[Leer historia completa](#)

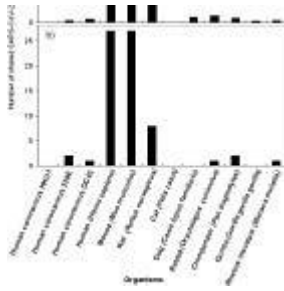
[76](#)

Mobini S, Chizari M, Mafakher L, Rismani E, Rismani E. **Estudio basado en la estructura de los receptores inmunes como objetivos de unión elegibles de la proteína de pico del coronavirus SARS-CoV-2.** *Modelo de gráfico J Mol* . 2021;108:107997. doi: [10.1016/j.jmgm.2021.107997](https://doi.org/10.1016/j.jmgm.2021.107997)

[77](#)

Díaz-Reséndiz KJG, Benítez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, et al. **Pérdida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\Psi m$) en leucocitos como secuela post-COVID-19.** *J. Leukoc Biol* . 2022;112(1):23-29. doi: [10.1002/JLB.3MA0322-279RRR](https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0322-279RRR)

[78](#)



[Trastornos autoinmunes: COVID-19, proteína de pico y epítomos homólogos](#)

[Carpa sin puerta](#)

3 de julio de 2022

[Leer historia completa](#)

Suscríbase a las reseñas de literatura científica de DoorlessCarp **Subscribe to DoorlessCarp's Scientific Literature Reviews**

Por DoorlessCarp · Lanzado hace 2 años **By DoorlessCarp · Launched 2 years ago**

Pathophys, pero con una rodaja de limón y terapias seguras, efectivas y asequibles (de verdad) **CIENCIA INMUNOLOGÍA MEDICINA** Pathophys, but with a slice of lemon and safe & effective, affordable therapeutics (really) **SCIENCE IMMUNOLOGY MEDICINE**