

# Wirksamkeit der me2.vie Systemtherapie

## Vorstellung der Ergebnisse und Ausblick in die Zukunft.

**Me2.vie Jahresforum 2017**

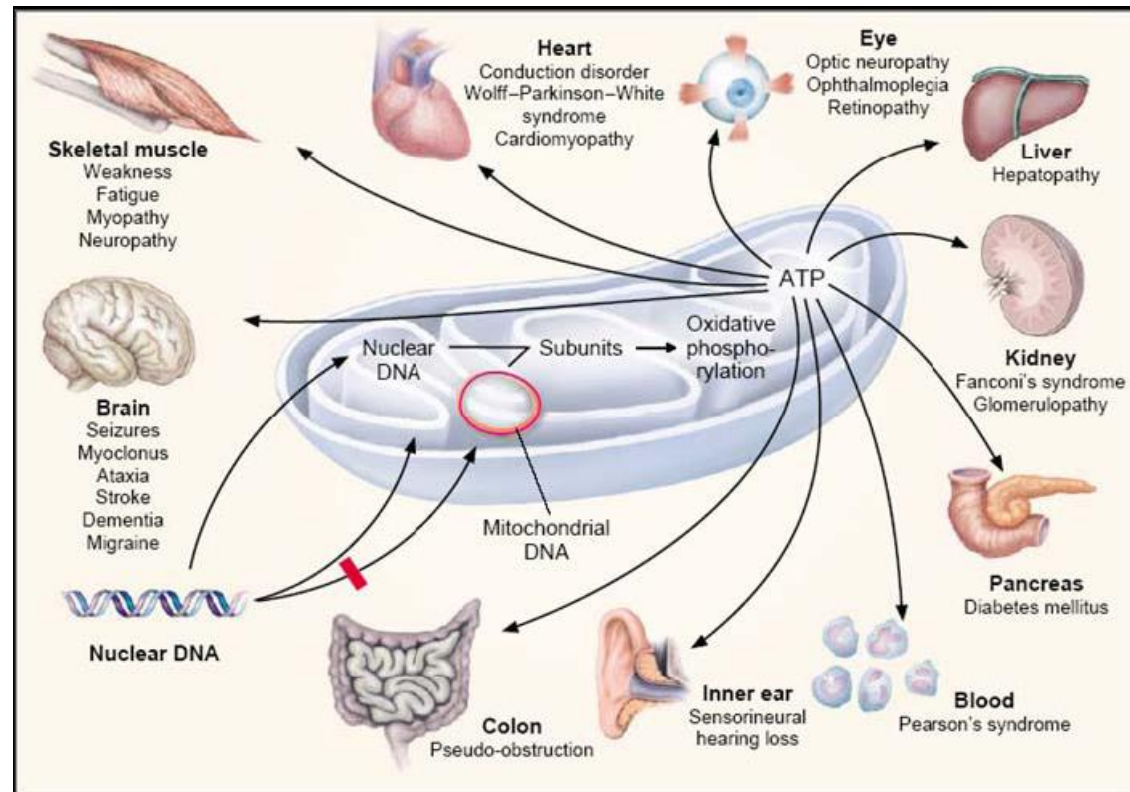
**Bad Driburg, 7./8.10.2017**

**Prof. Dr. rer. nat. Brigitte König**

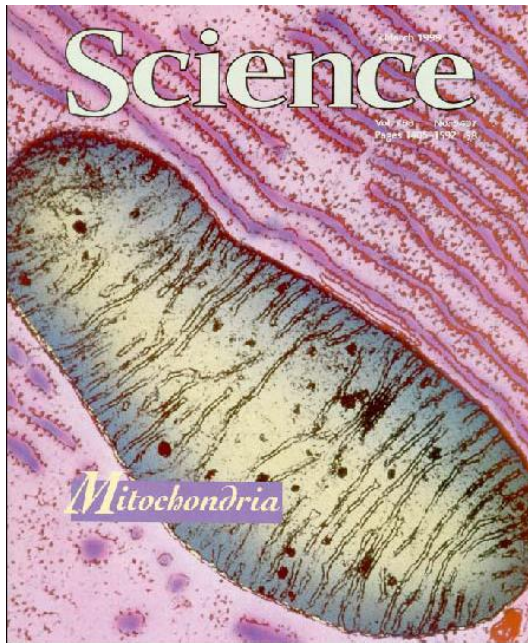
[Brigitte.Koenig@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Brigitte.Koenig@medizin.uni-leipzig.de)

# Mitochondriopathien

- **Leber's hereditary optic neuropathy (LHON),**
  - OMIM-535000
  - Erblindung im mittleren Lebensalter durch Degeneration des Nervus opticus.
  - Mutationen in ND1, ND2, ND4, ND5, ND6, cyt b, CO I, CO II, and ATPase 6 inhibieren die Elektronentransportkette.
- **Kearns-Sayre Syndrome,**
  - OMIM-530000
  - Paralyse der Augenmuskeln, Pigmentakkumulation und Degeneration der Retina.
  - Deletion von mtDNA tRNAs.
- **Myoclonic epilepsy & ragged-red fiber disease (MERRF),**
  - OMIM-545000
  - Spasmen, Anreicherung von lactic acid im Blut, unkoordinierte Bewegungen.
  - Nucleotide substitution in der mtDNA, lysine tRNA.



## *The Comeback of the Mitochondrion*



### Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry

David J. Pagliarini and Jared Rutter

*Genes Dev.* 2013 27: 2615-2627

Access the most recent version at doi:[10.1101/gad.229724.113](https://doi.org/10.1101/gad.229724.113)

#### REVIEW

---

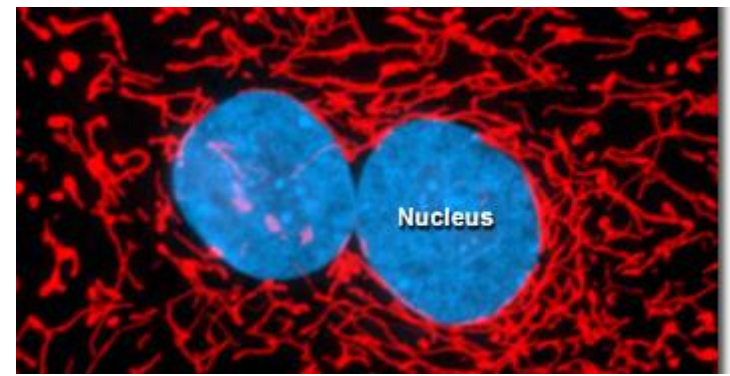
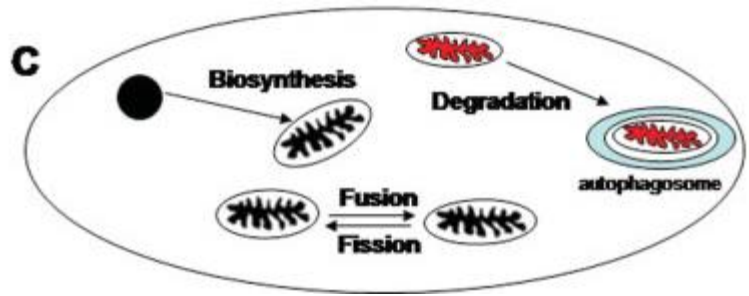
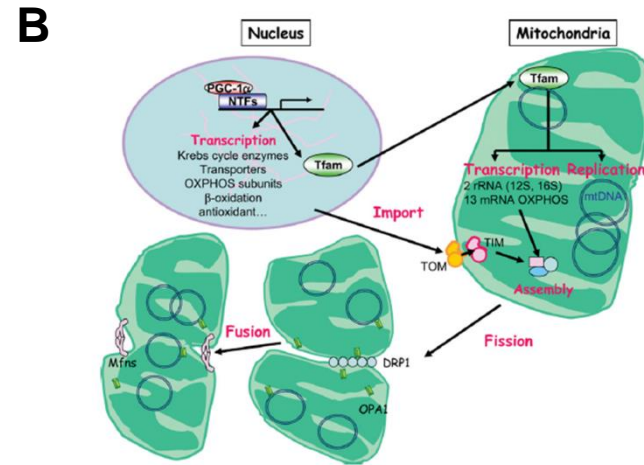
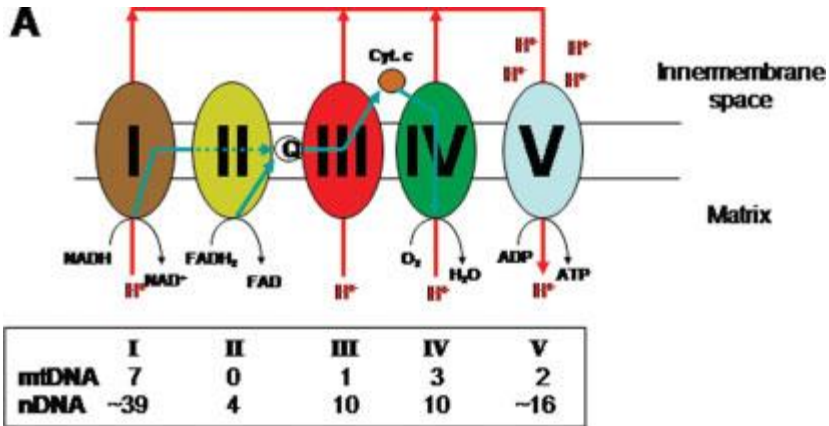
## Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry

David J. Pagliarini<sup>1,3</sup> and Jared Rutter<sup>2,3</sup>

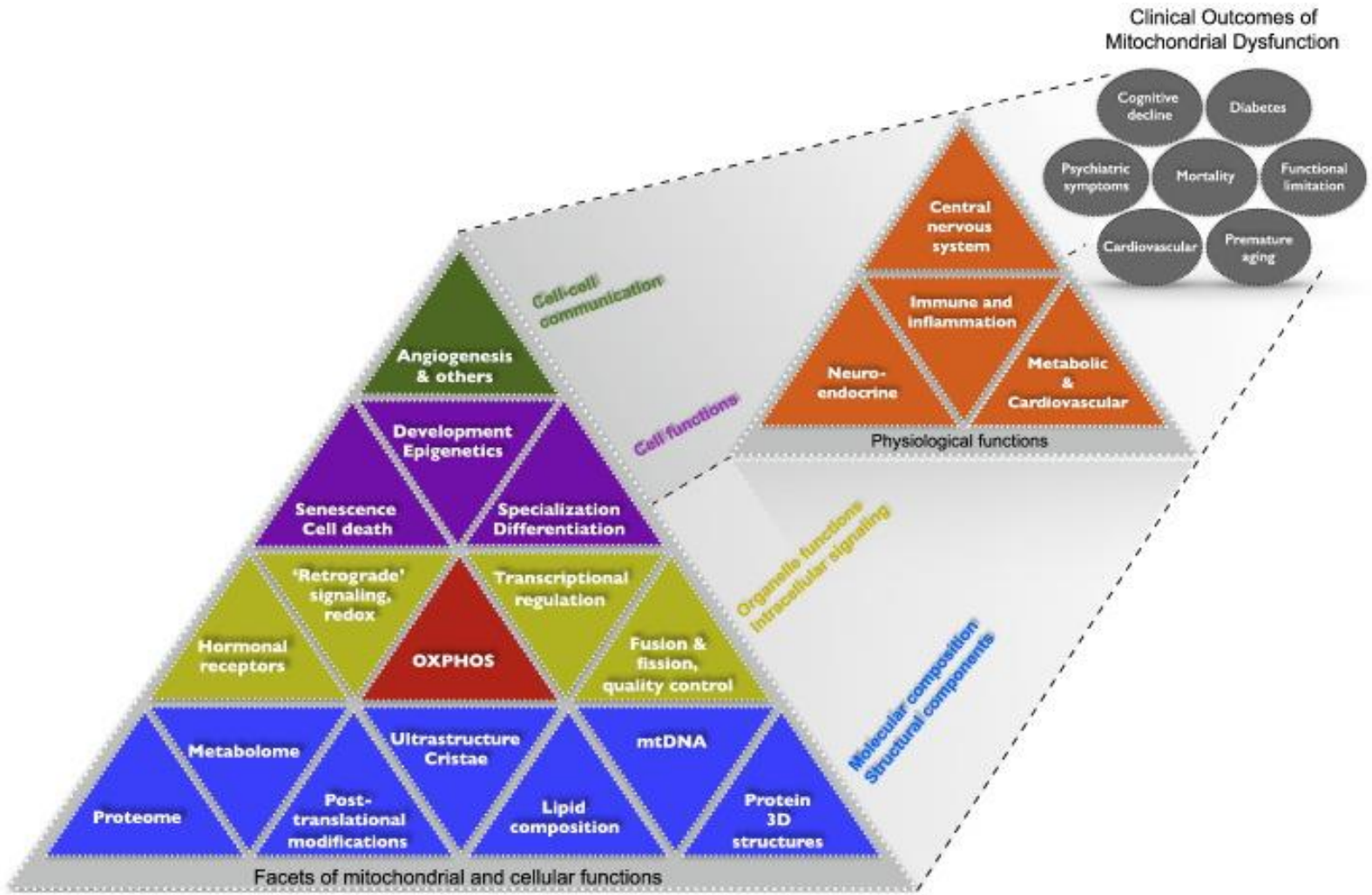
<sup>1</sup>Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706, USA; <sup>2</sup>Department of Biochemistry, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah 84112, USA

Science **283**, 1483-1488 (1999)

# Mitochondrien

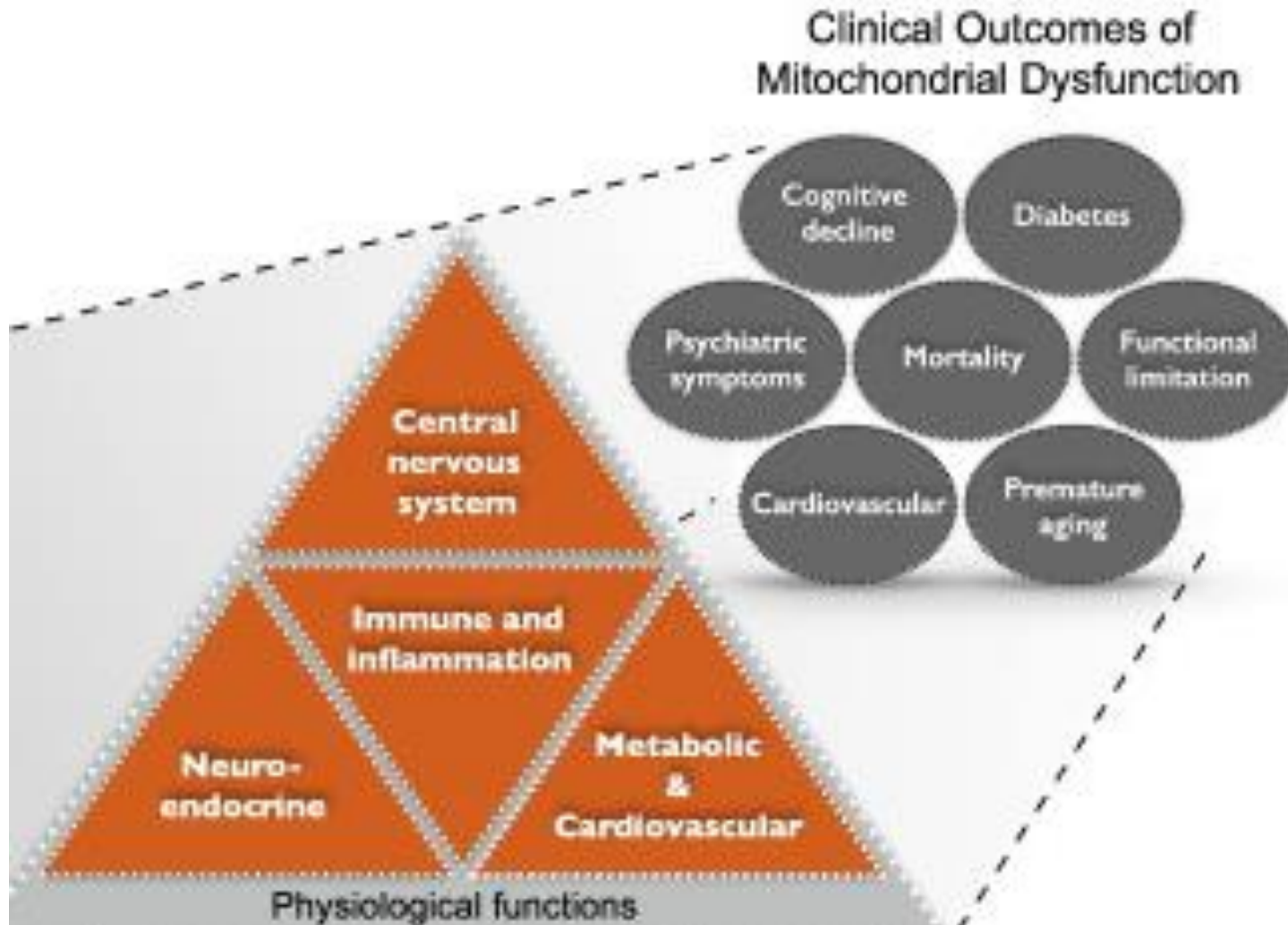


# Pyramiden-Modell nach Maslow



Martin Picard, Douglas C. Wallace, Yan Burrelle; **The rise of mitochondria in medicine**; Mitochondrion, Volume 30, 2016, 105–116

# Pyramiden-Modell nach Maslow

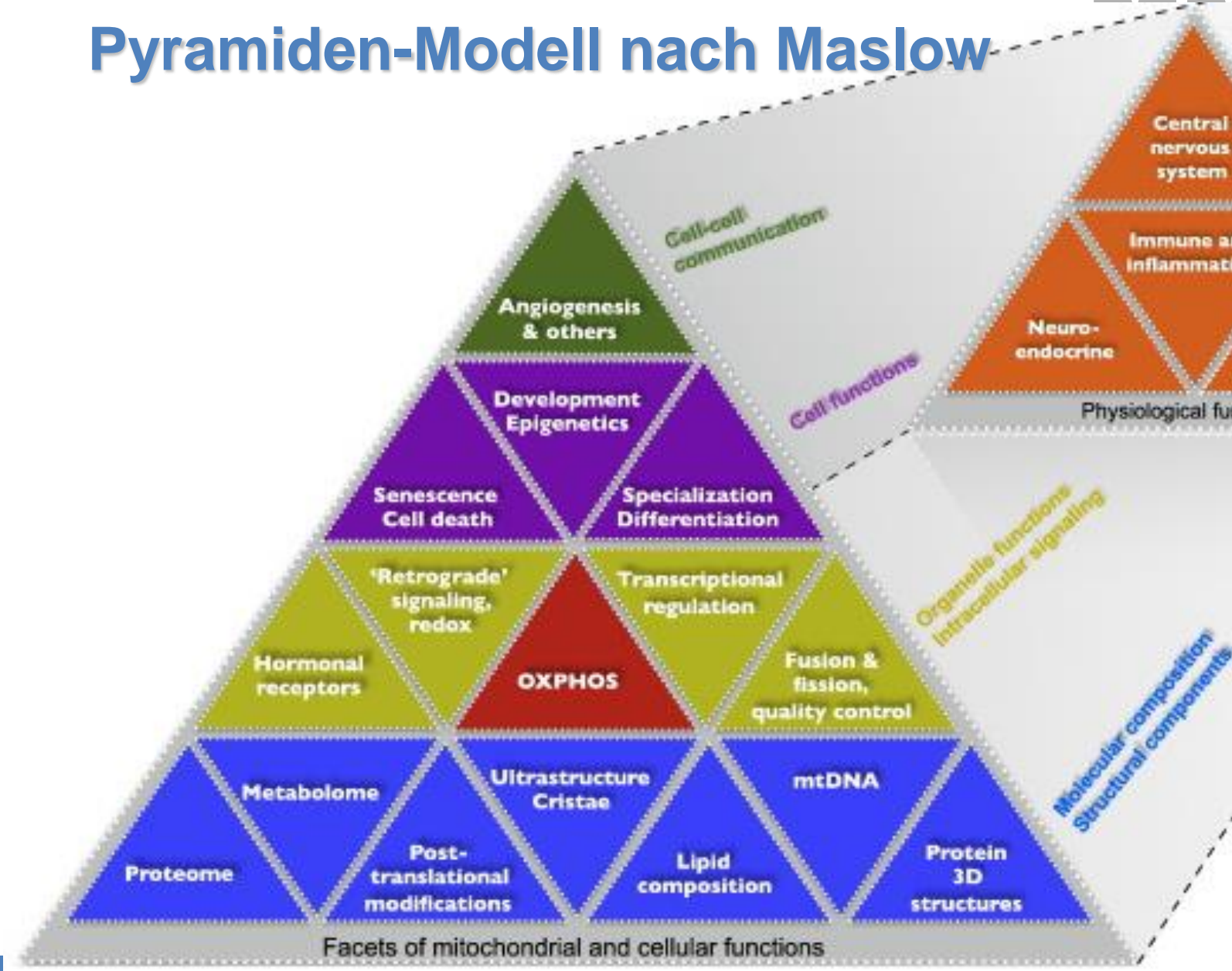


Martin Picard, Douglas C. Wallace, Yan Burrelle; **The rise of mitochondria in medicine**; Mitochondrion, Volume 30, 2016, 105–116

# Pyramiden-Modell nach Maslow



Molecular Detections



Zusammenfassung

# **DAS ME2.VIE KONZEPT – DIE LEISTUNGSDATEN**



- **Das me2.vie Konzept beeinflusst den mitochondrialen Stoffwechsel sofort in positiver Weise.**
- **Das me2.vie Konzept verbessert die mitochondrialen Komponenten und Funktionen schrittweise.**
- **Das me2.vie Konzept erhält die erzielte mitochondriale Bioenergetik nachhaltig.**

**DAS ME2.VIE KONZEPT – die Leistungsdaten**

## **DAS ME2.VIRE KONZEPT IST EINSETZBAR**

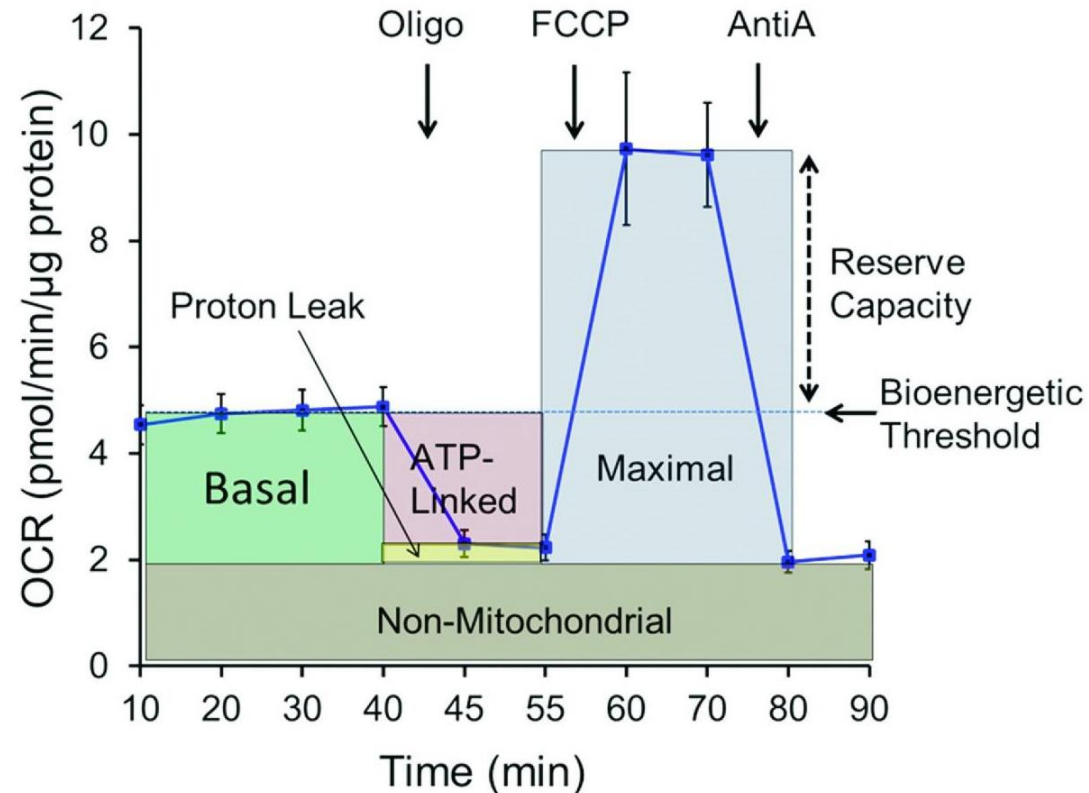
- **ZUR SOFORTHILFE,**
- **ZUR VERBESSERUNG UND/ODER**
- **ZUM ERHALT DER MITOCHONDRIALEN  
LEISTUNGSFÄHIGKEIT**

**DAS ME2.VIE KONZEPT – die Leistungsdaten**

# VERBESSERUNG DER MITOCHONDRIALEN BIOENERGETIK

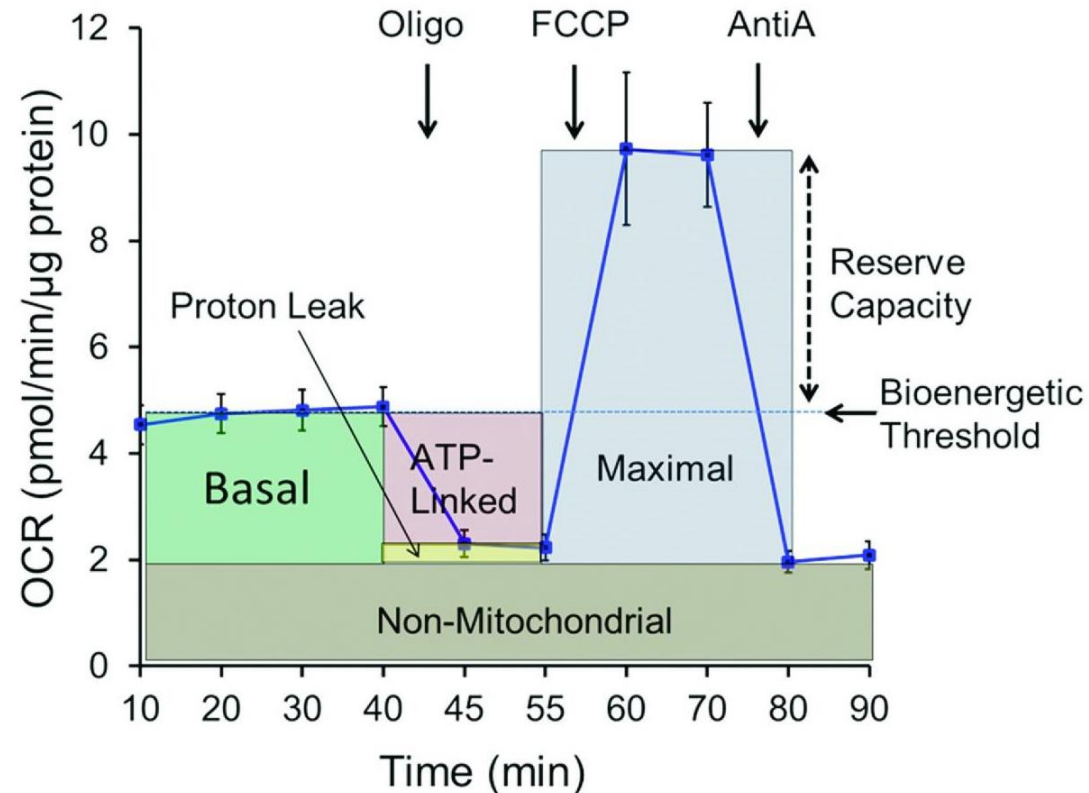
# Zelluläres bioenergetisches Profil

- Basalatmung
- Protonenleck
- Mitochondriale ATP Produktion
- Maximale Atmung
- Reservekapazität
- nicht mitochondriale ATP Bildung

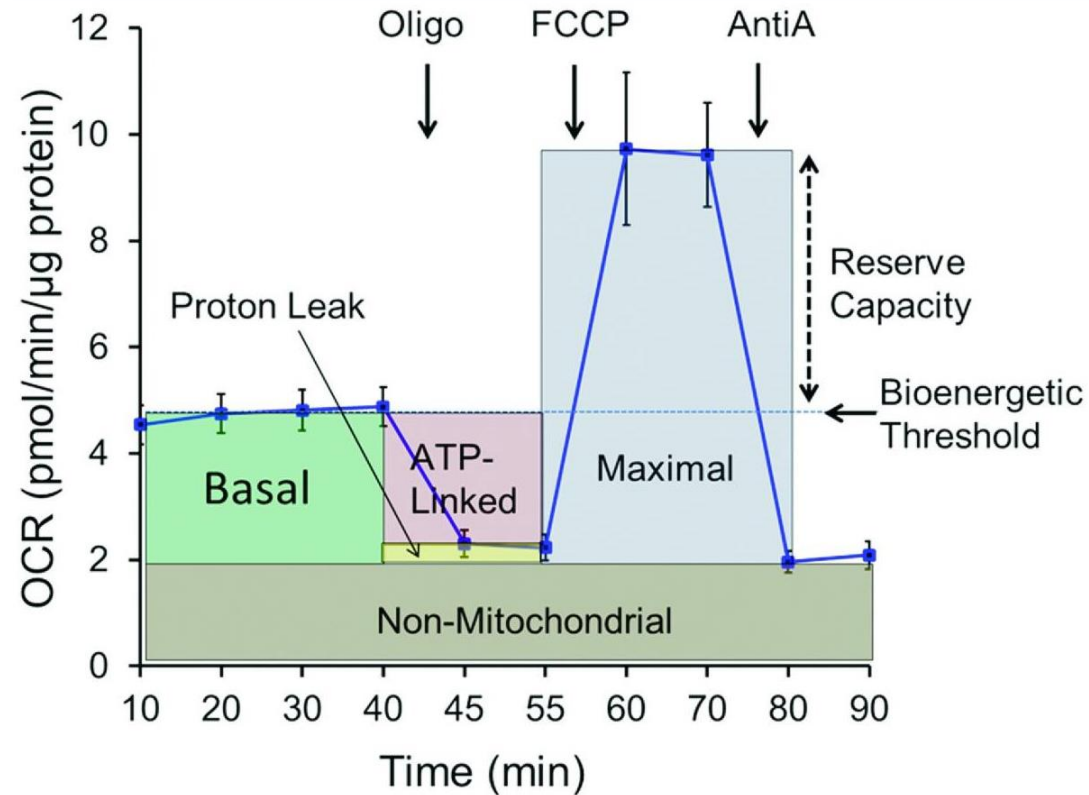


# Zelluläres bioenergetisches Profil

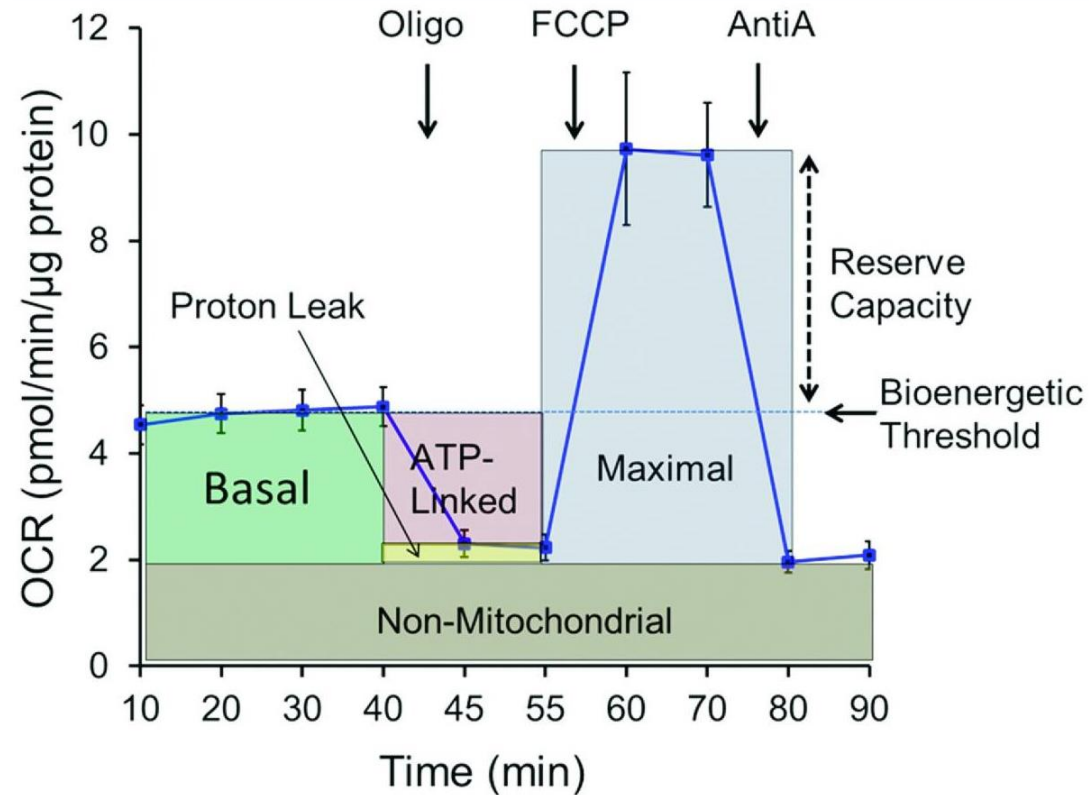
- Basalatmung
- Protonenleck
- Mitochondriale ATP Produktion
- Maximale Atmung
- Reservekapazität
- nicht mitochondriale ATP Bildung



- Die **Basal**atmung (Basal Respiration) ist diejenige Sauerstoffverbrauchsrate, unterhalb der die aktuelle Energienachfrage der Zelle nicht befriedigt werden kann.

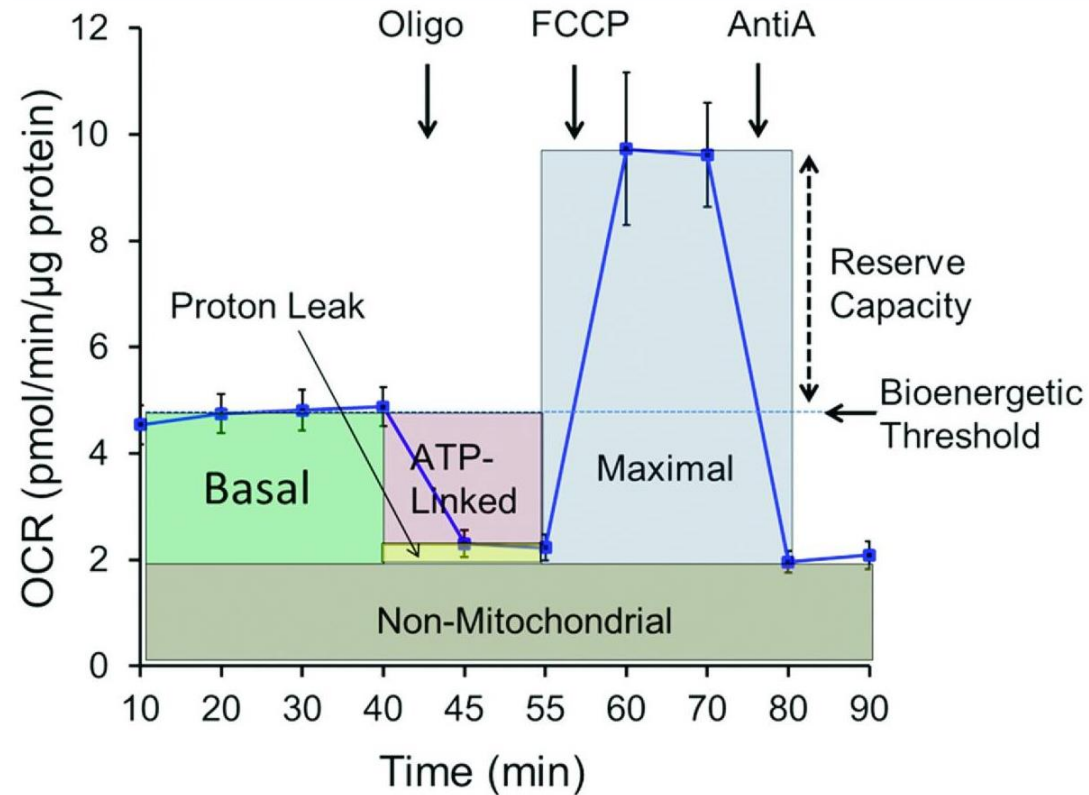


- Die **ATP-gekoppelte Atmung** (ATP-linked Respiration) ist ein Maß für die Kapazität der Zelle, ihre aktiven energetischen Nachfragen mittels mitochondrialer ATP-Produktion zu leisten.



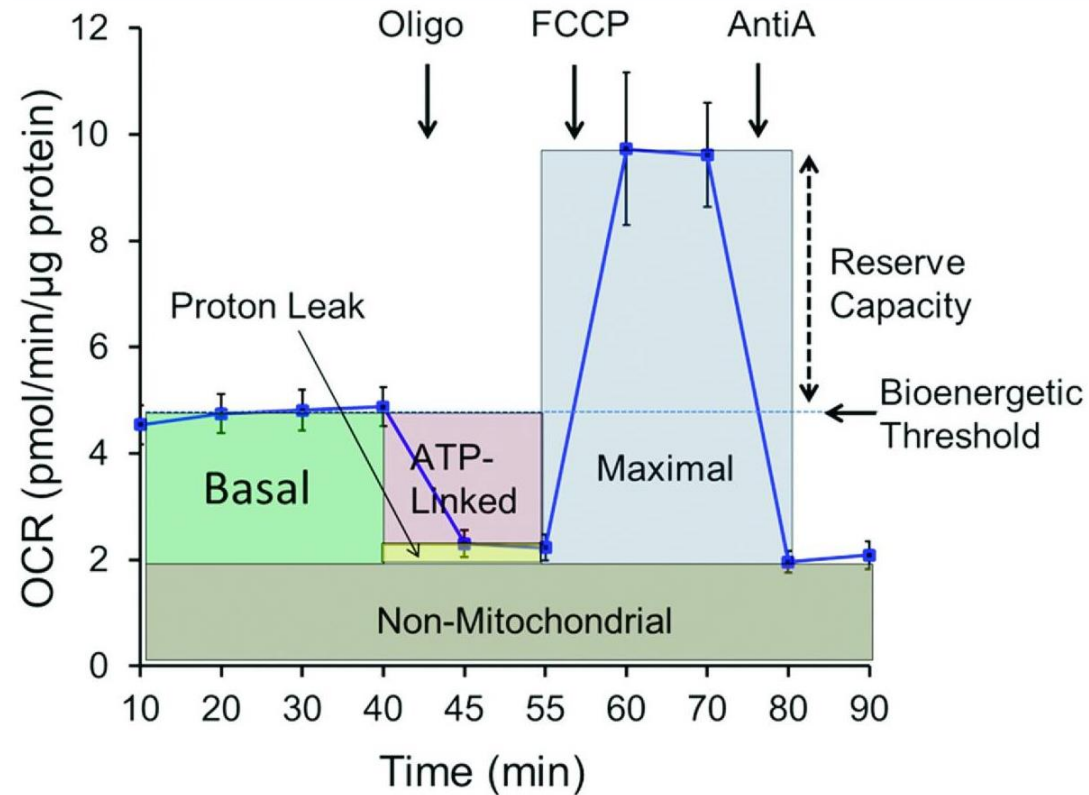
# Zelluläres bioenergetisches Profil

- Anstieg an ATP:
  - Erhöhter Bedarf
- Abfall an ATP:
  - Geringer ATP Bedarf
  - Unzureichendes Substratangebot
  - Schaden an der OxPhos

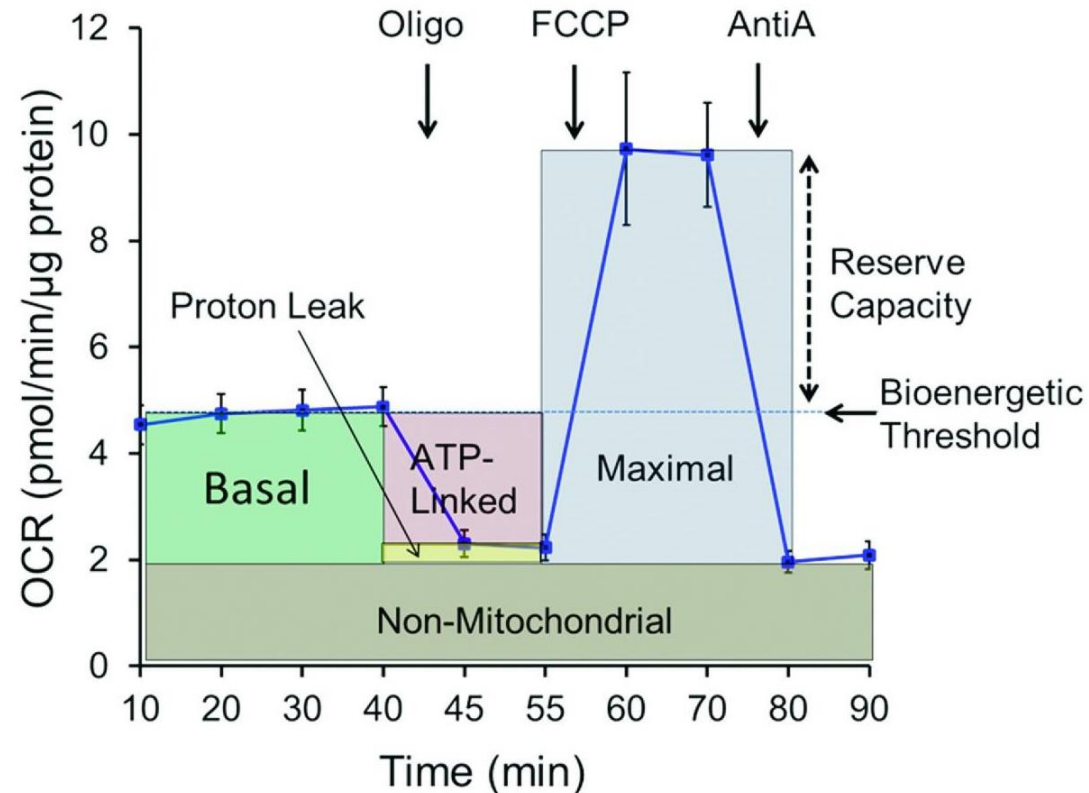




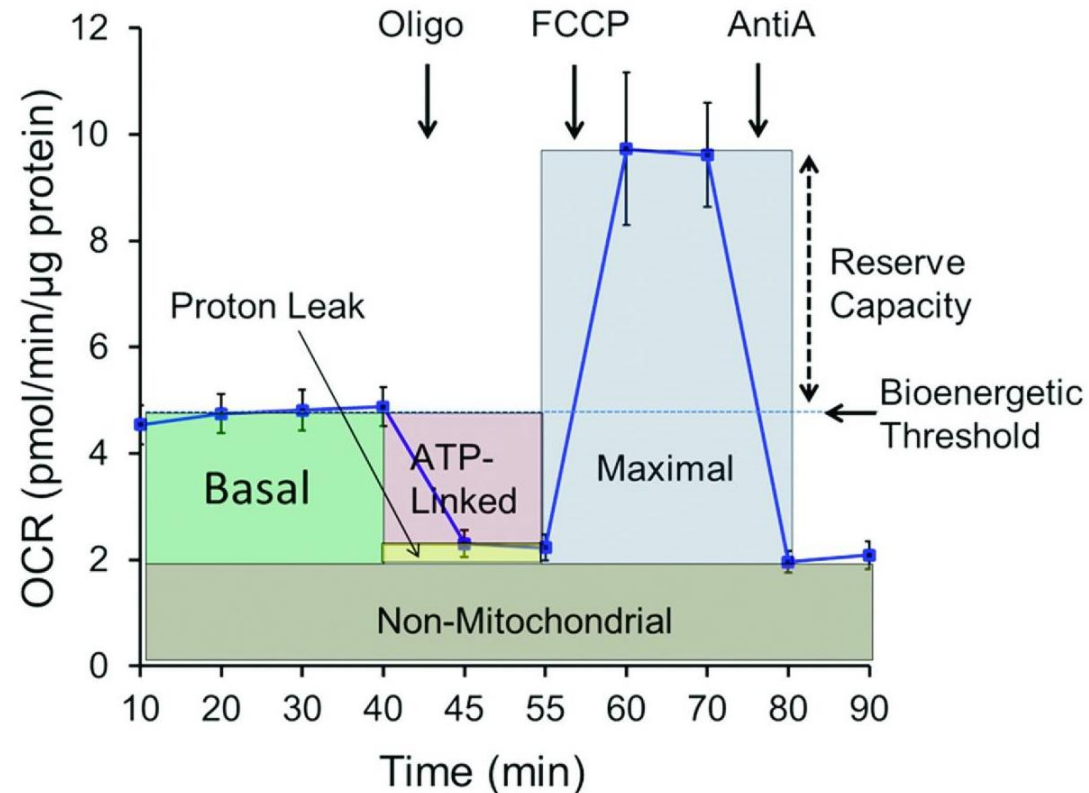
- Das **Protonenleck** (Proton leak) ist ein Maß für den Protonenfluss an der inneren Membran der Mitochondrien, der nicht zur ATP-Synthese beiträgt.



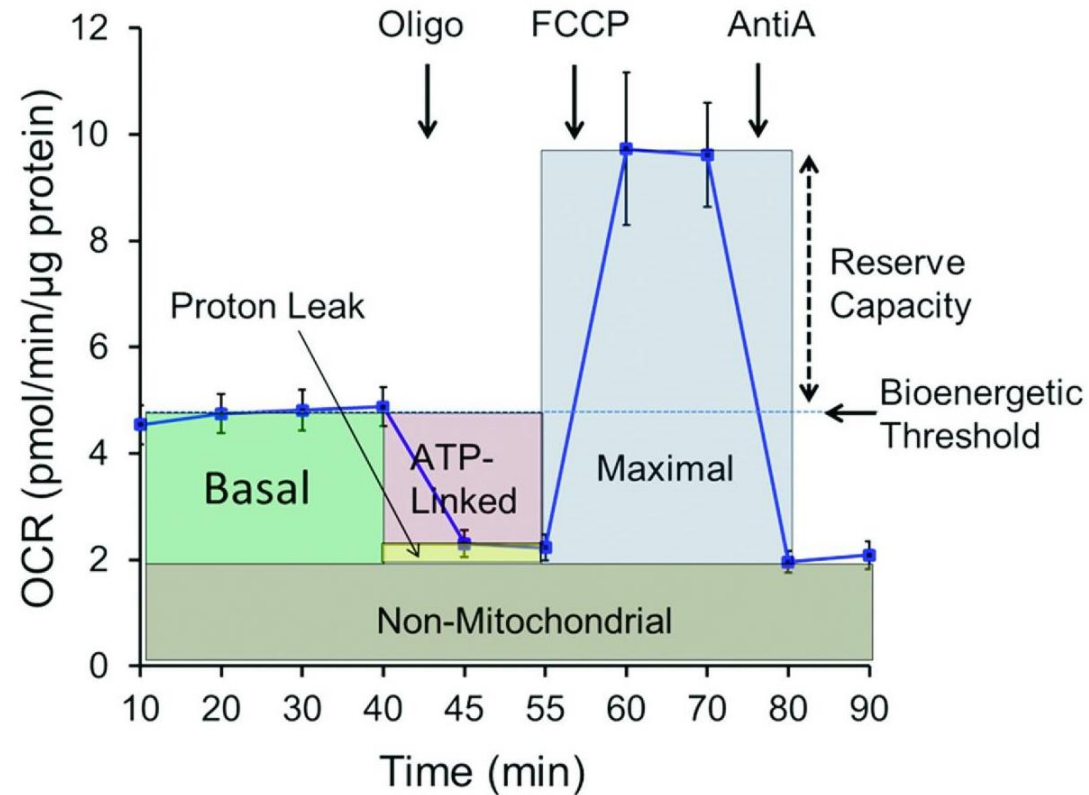
- Anstieg des Protonenlecks
  - Aktivität von UCPs
  - Schaden an der inneren Membran
  - Schaden an den Komplexen der OxPhos
  - Hoher oxidativer Stress



- Die **maximale Atmungskapazität** (Maximal Respiratory Capacity) ist die maximal mögliche Atmung, die die Mitochondrien unter Verwendung der durch den Zellmetabolismus bereitgestellten Atmungssubstrate leisten können.

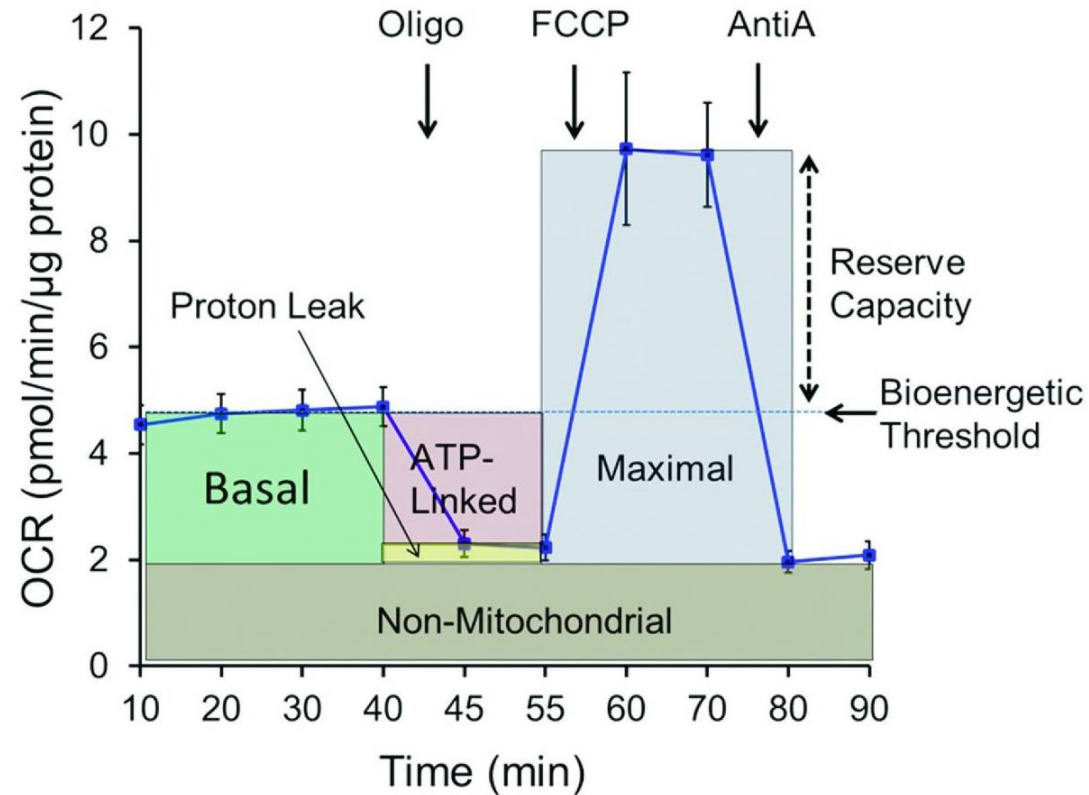


- Geringe maximale Aktivität
  - Verminderte Substratverfügbarkeit
  - Zu wenig Mitochondrien
  - Beschädigte Mitochondrien
  - Oxidativer Stress
  - Entzündungsprozess (Lymphozyten, Monozyten)

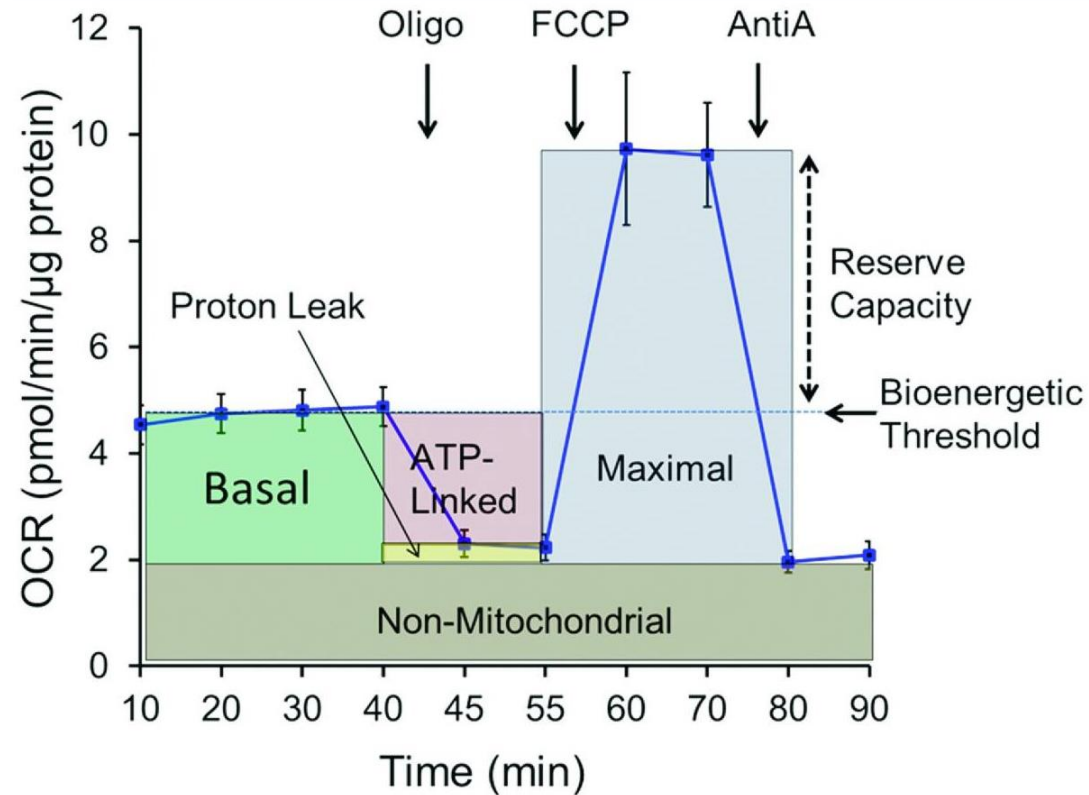


# Zelluläres bioenergetisches Profil

- Die **Reservekapazität** (Reserve Capacity) gibt Auskunft über die Fähigkeit
- der Mitochondrien, die Energiebedürfnisse der Zelle bei einer Nachfrage /Anforderung zu befriedigen.

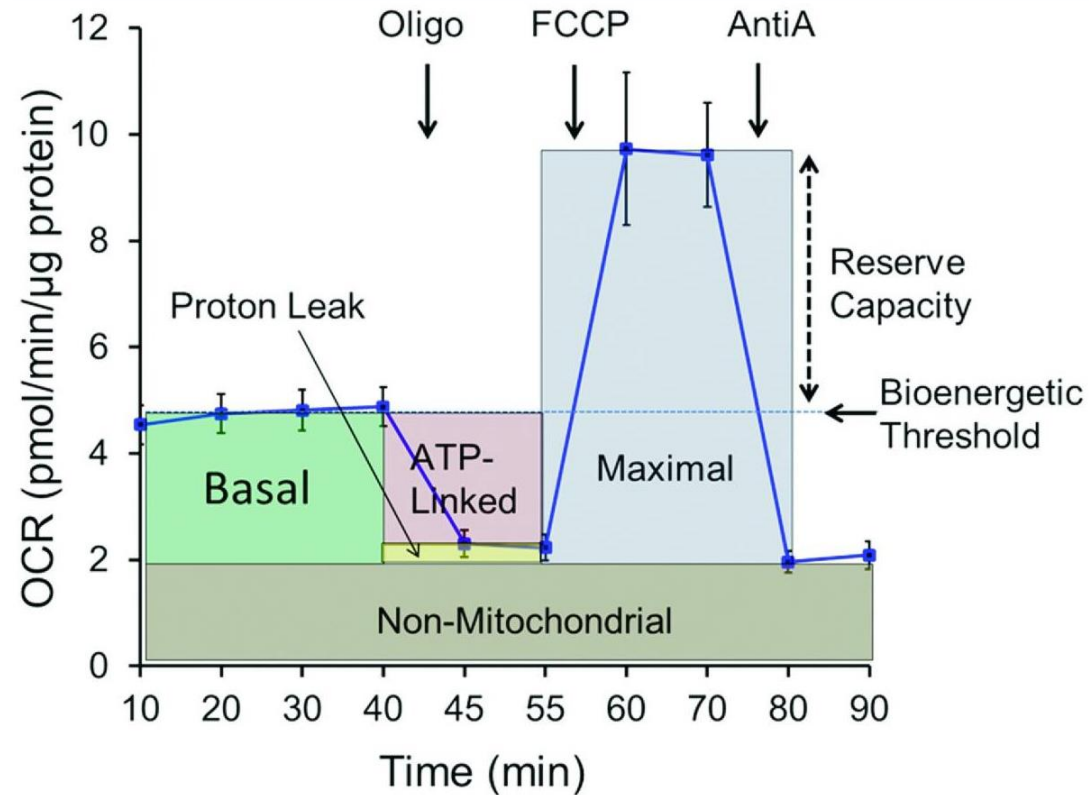


- Die **nicht mitochondriale Atmung** (non-mitochondrial respiration) ist ein Maß von sauerstoffverbrauchenden Prozessen, die unabhängig von den Mitochondrien ablaufen (z. B. prooxidativ, proentzündliche Vorgänge).



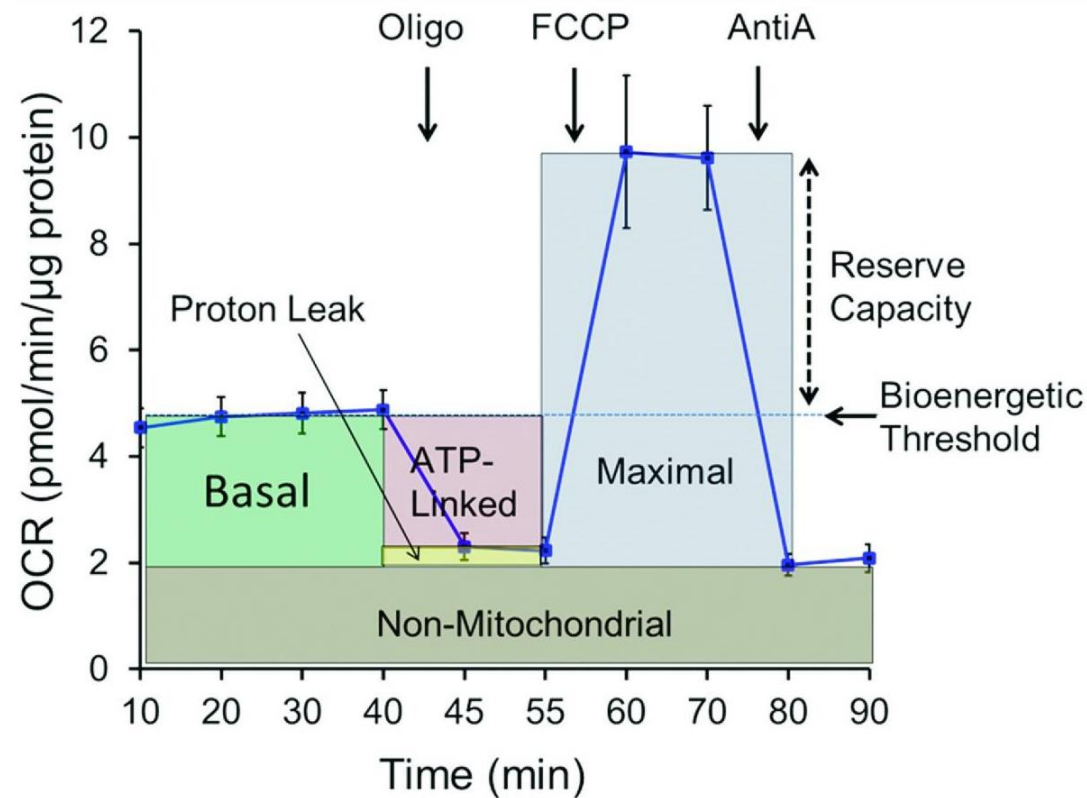
# Zelluläres bioenergetisches Profil

- Erhöhte nicht-mitochondriale Atmung
  - Stressoren
  - ROS und RNS



# Zelluläres bioenergetisches Profil

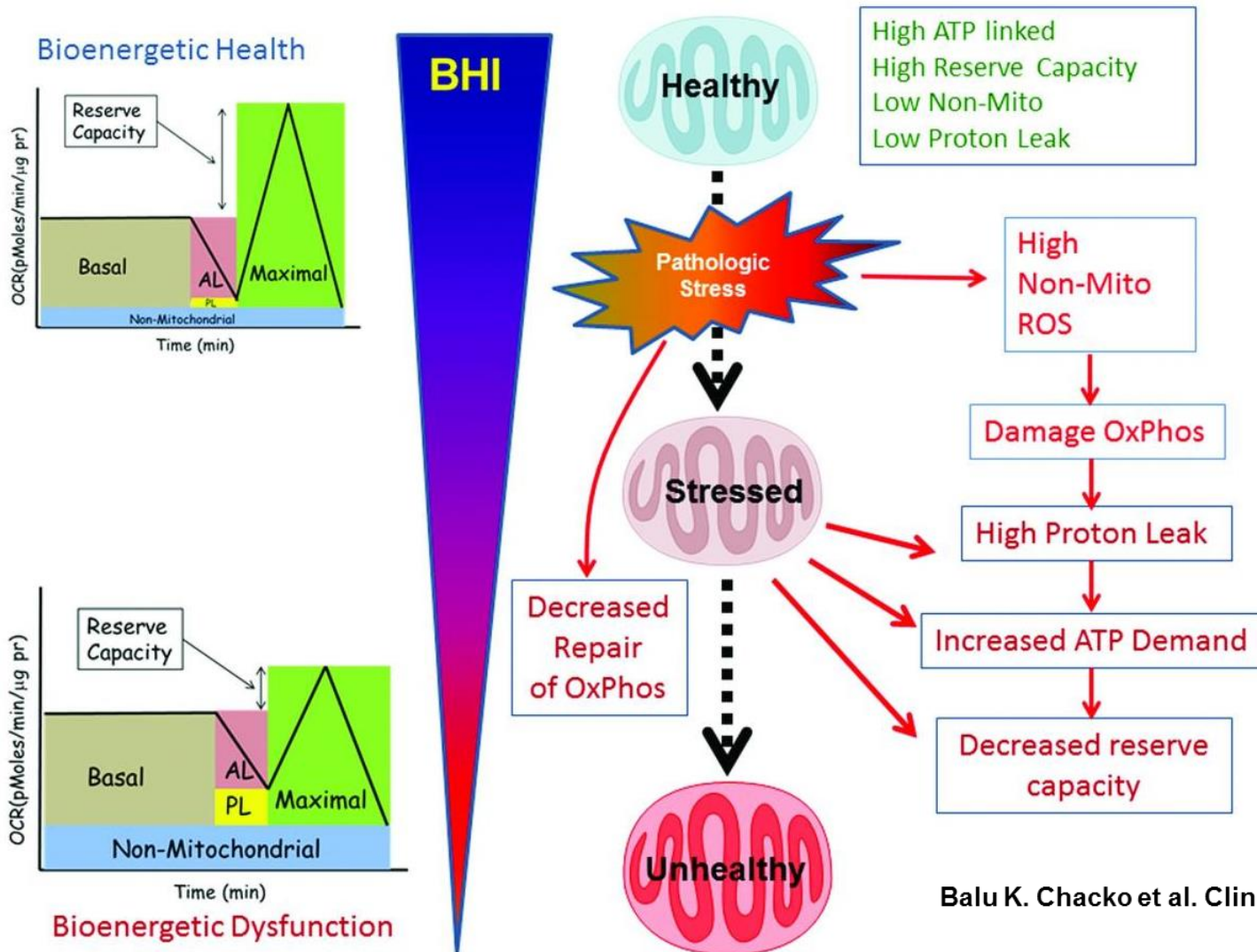
- Basalatmung
- Protonenleck
- Mitochondriale ATP Produktion
- Maximale Atmung
- Reservekapazität
- nicht mitochondriale ATP Bildung



$$BHI = \log \frac{(\text{reserve capacity})^a \times (\text{ATP-linked})^b}{(\text{non-mitochondrial})^c \times (\text{proton leak})^d}$$



# Bioenergetische Gesundheit (BHI) als Diagnostikum

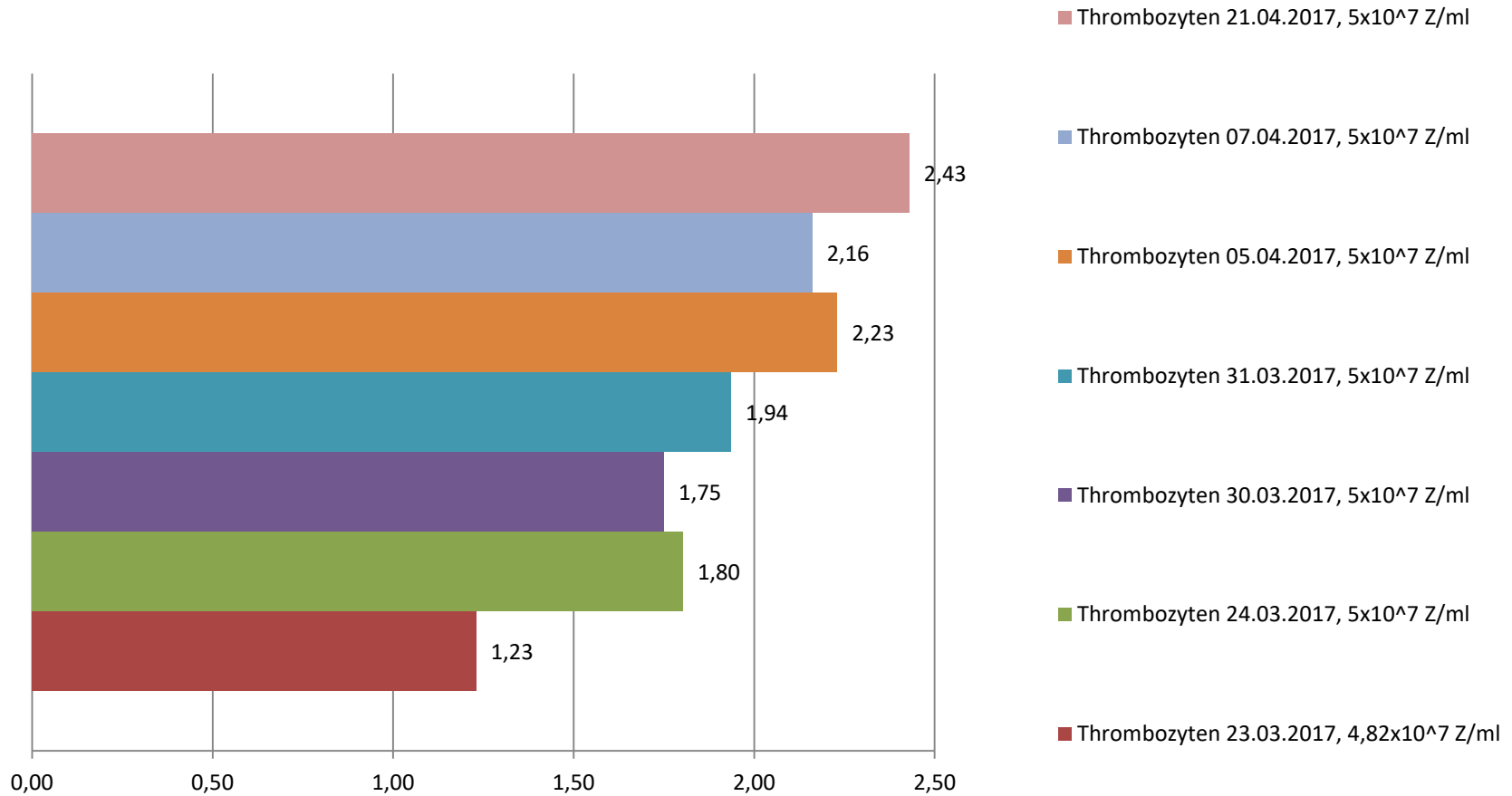


Balu K. Chacko et al. Clin. Sci. 2014;127:367-373

# Verbesserung der mitochondrialen Bioenergetik

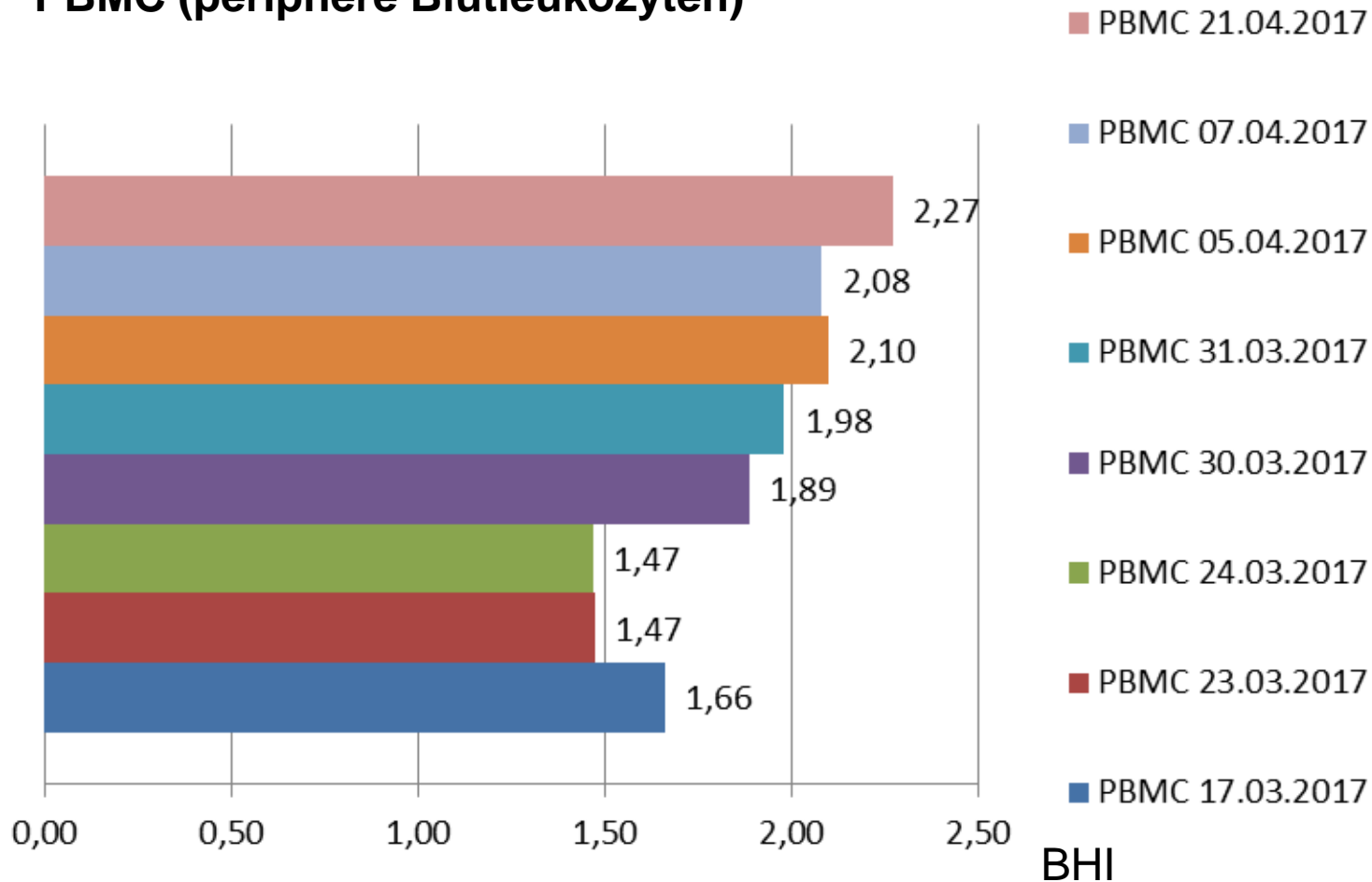
<b>Tag</b>	<b>Art der Behandlung</b>
<b>1</b>	<b>Start mit provozierter Chelattherapie</b>
<b>5</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>6</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>12</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>13</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>17</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>19</b>	<b>Magen/Darm mit Kontrollinfusion</b>
<b>33</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>38</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>40</b>	<b>Magen/Darm mit Kontrollinfusion</b>
<b>52</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>65</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>

## Thrombozyten

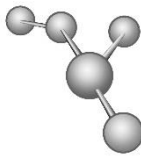


BHI

## PBMC (periphere Blutleukozyten)



# AKTIVIERUNG DER MITOCHONDRIALEN BIOGENESE



**Received:** 2012.01.02  
**Accepted:** 2012.02.05  
**Published:** 2012.03.01

## Targeting mitochondrial biogenesis for promoting health

**George B. Stefano, Celline Kim, Kirk Mantione, Federico Casares, Richard M. Kream**

Neuroscience Research Institute, State University of New York at Old Westbury, Old Westbury, NY, U.S.A.

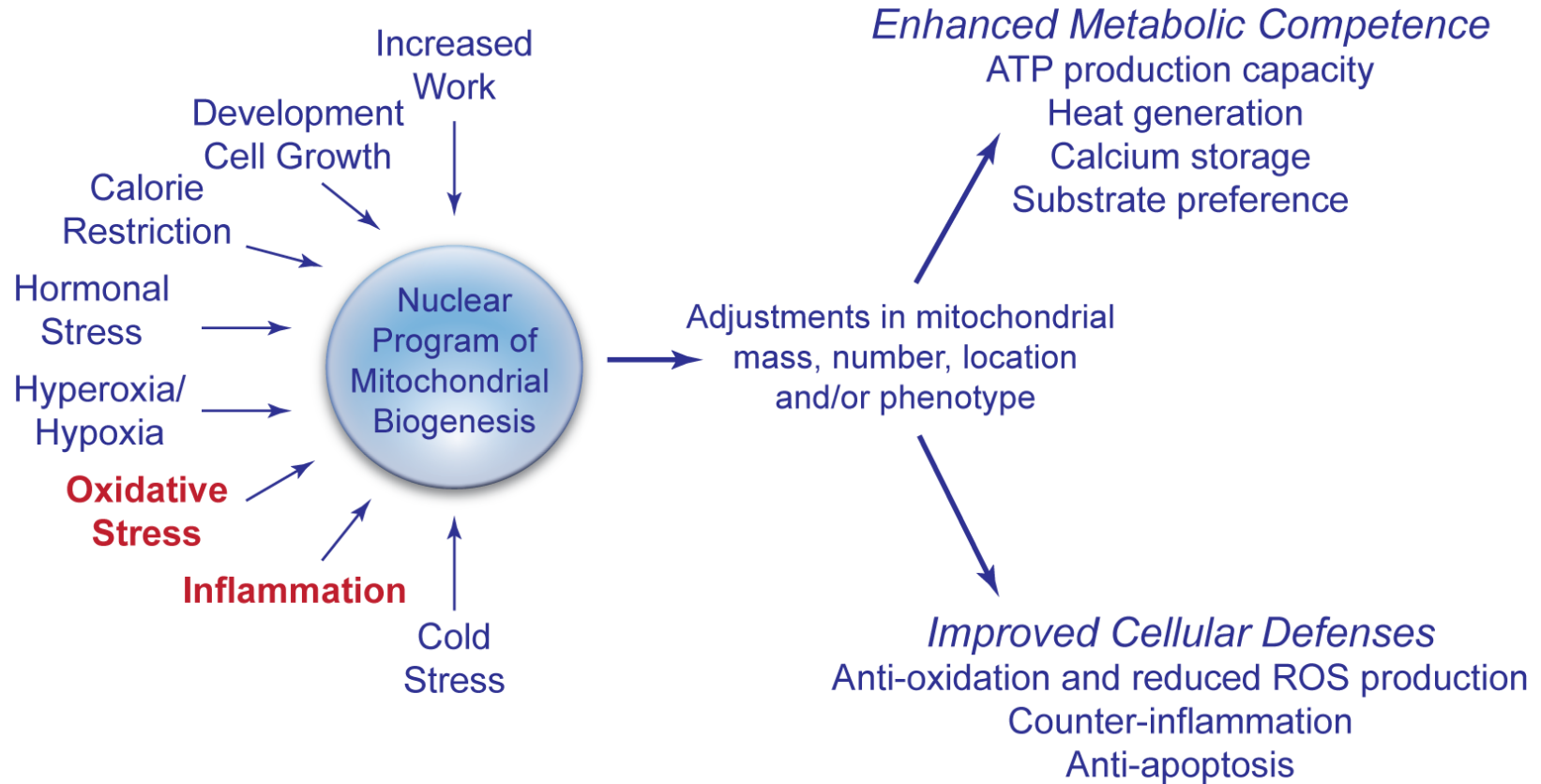
**Source of support:** This work was in part supported by MitoGenetics, LLC

### Summary

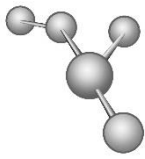
Mitochondrial biogenesis is a key physiological process that is required for normal growth and development and for maintenance of ongoing cellular energy requirements during aging. Of equivalent and/or greater importance is the regulated enhancement of mitochondrial biogenesis upon physiological demand coupled to multiple cellular insults. Basically, cellular survival mechanisms following a variety of disease-related pathophysiological insults are entrained by convergent mechanisms designed to regain homeostatic control of mitochondrial biogenesis. Recent molecular studies represent a clearly defined approach to maximize normative cellular expression of mitochondrial biogenesis for maintenance of cellular energy requirements and as an anti-aging strategy in healthy human populations. This report focuses on mitochondrial transcription factor A, peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, PINK1 and Parkin. Designing agents to target mitochondrial function represents a compelling therapeutic strategy for enhancement of cellular expression of mitochondrial biogenesis in diverse human populations afflicted with metabolic, degenerative, neurodegenerative, and metastatic diseases.

**key words:** mitochondria • evolution • mitochondrial transcription factor A • peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha • PINK1 • Parkin • Miro • Milton • aging

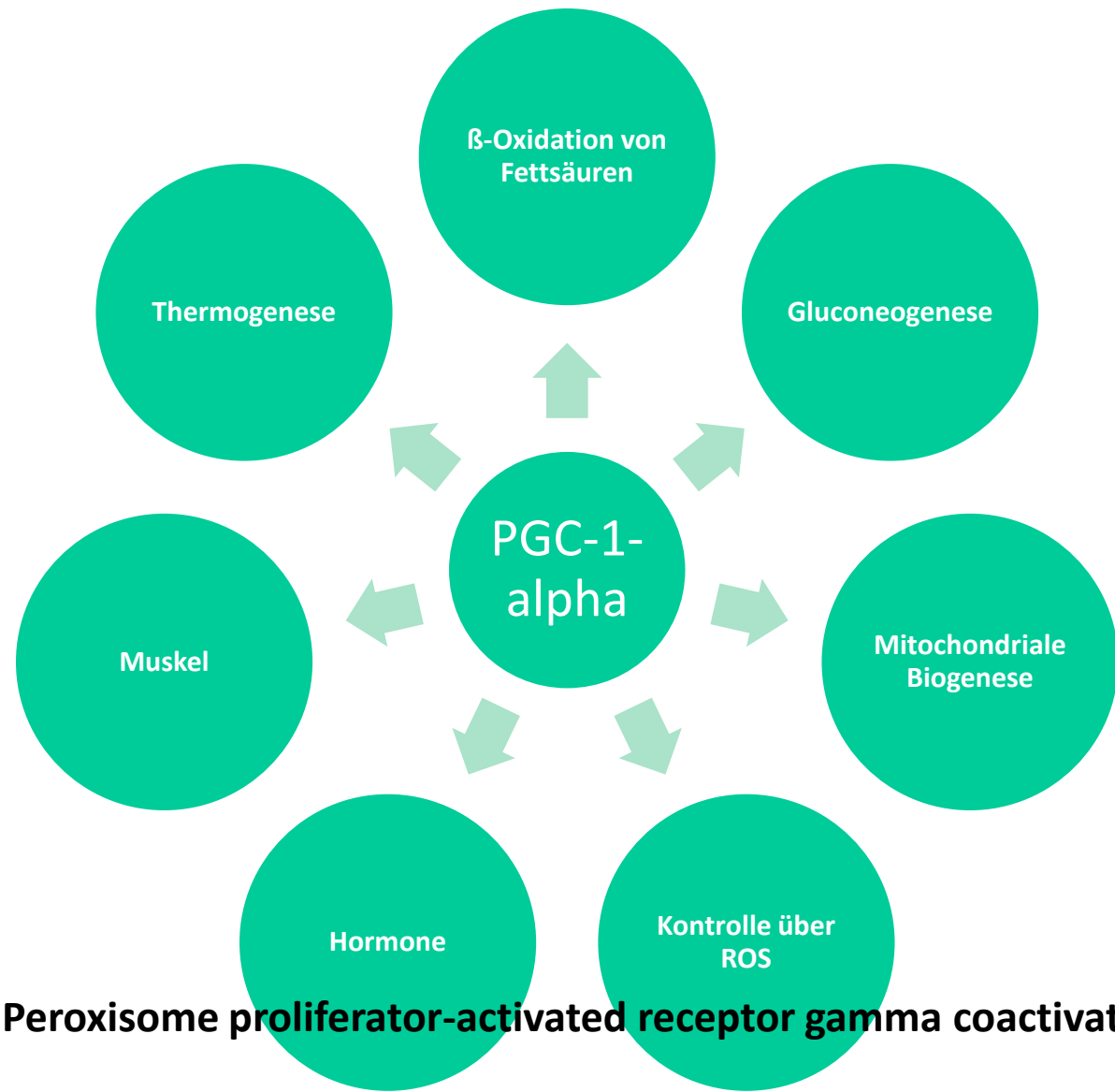
# Mitochondrial Biogenesis and Redox Regulation



Scarpulla, R. *Physiol Rev* 2008;88:611-638



Wirkprofil von PGC-1-alpha

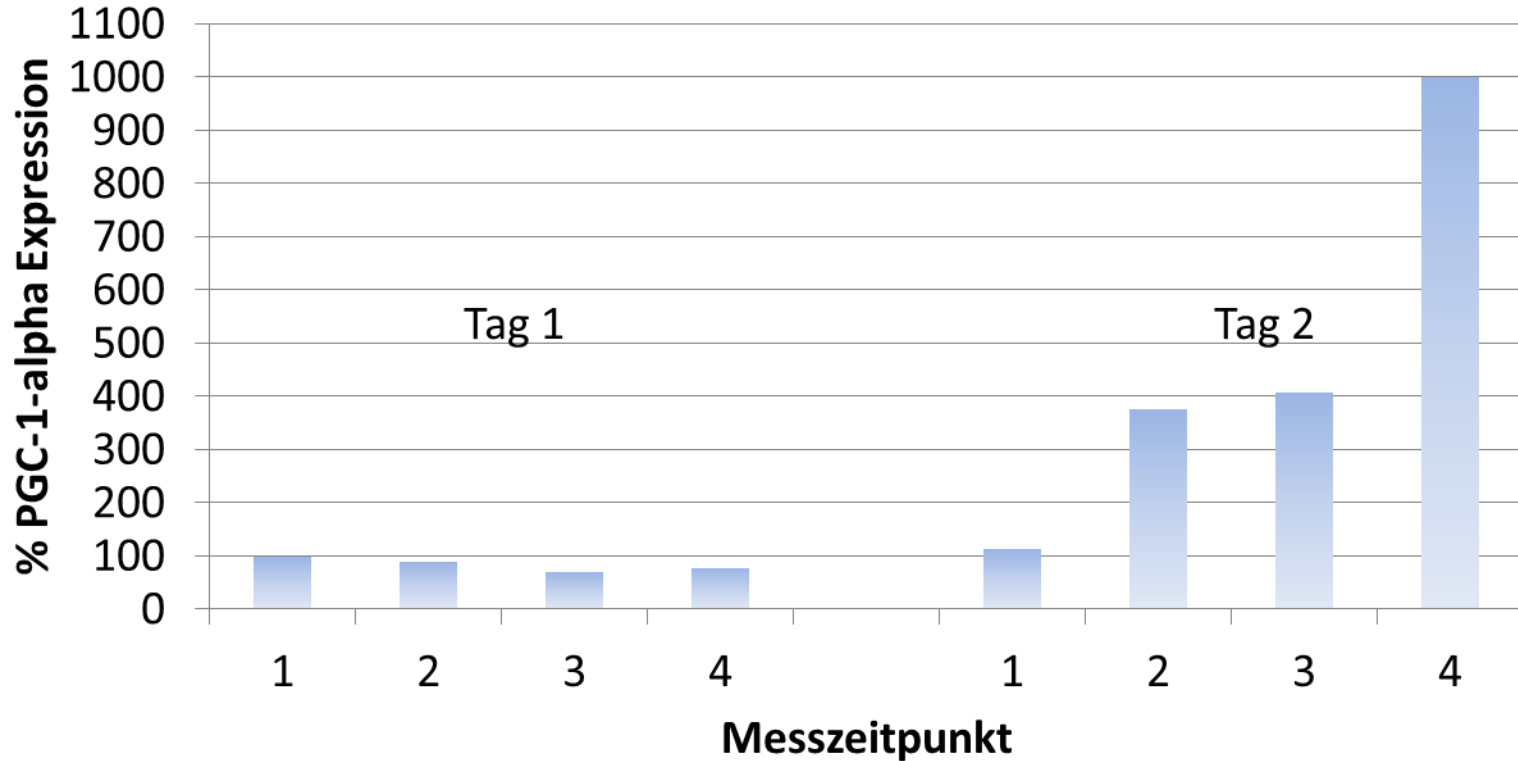


**Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha**



- **DIE ME2.VIE SYSTEMTHERAPIE AKTIVIERT DIE NEUBILDUNG VON MITOCHONDRIEN DURCH AKTIVIERUNG DES ZENTRALEN REGULATORS PGC-1-ALPHA.**

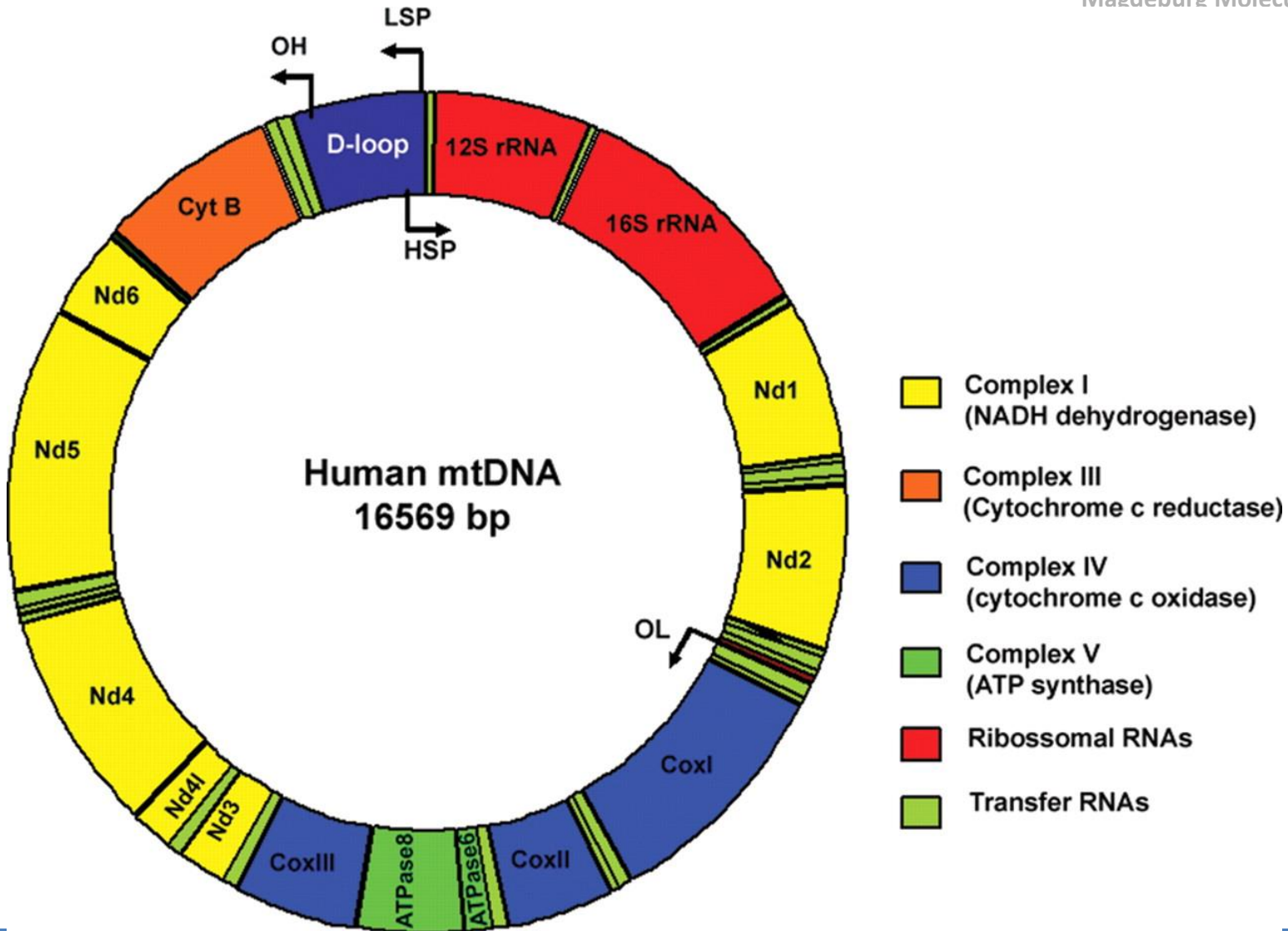
# Aktivierung der mitochondrialen Biogenese



Expressionsanalyse von PGC-1-alpha in peripheren mononukleären Blutleukozyten (PBMC) zu verschiedenen Messzeitpunkten (1-4) an Tag 1 und Tag 2 der me2.vie Systemtherapie. Die Messzeitpunkte am Tag1 und Tag2 waren: vor der Sitzung :1; während der Sitzung: 2; direkt nach der Sitzung: 3, 6 Stunden nach Messzeitpunkt 3: 4

# WIEDERHERSTELLUNG DER MITOCHONDRIALEN GENOMINTEGRITÄT

# Das mitochondriale Genom

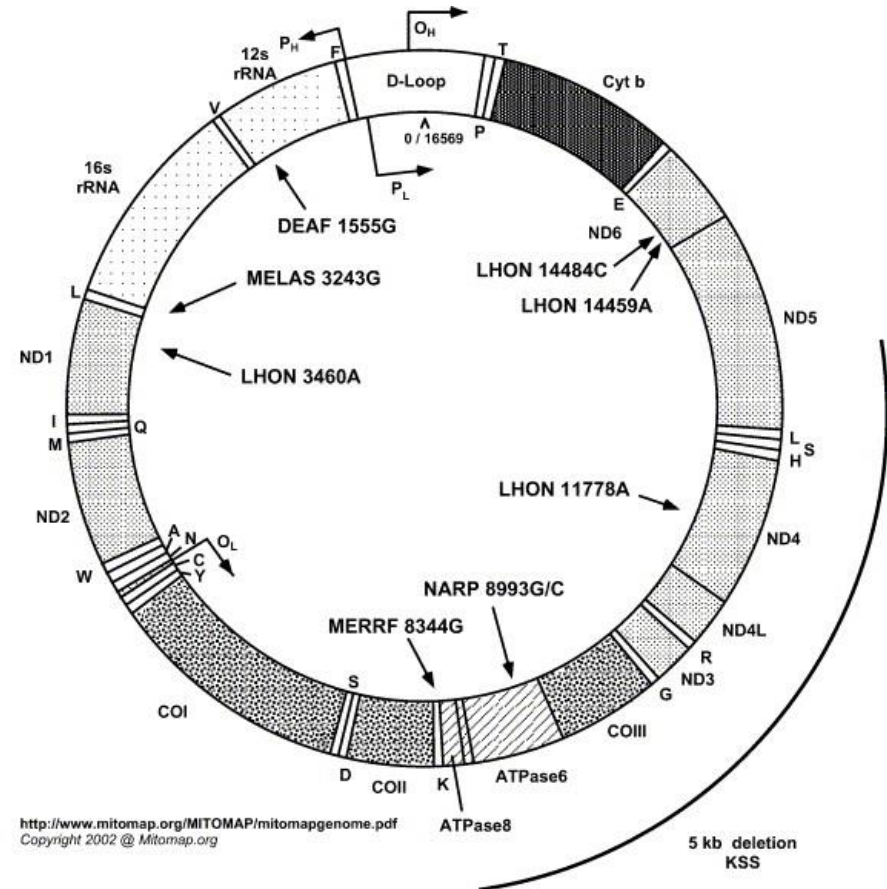










# Mtdel4977bp common deletion

Von Basenpaar 8 470 bis 13 446 in der humanen mtDNA Mappe von Anderson kommt eine Deletionsmutante der mitochondrialen DNA vor, bezeichnet als "common deletion" (CD)

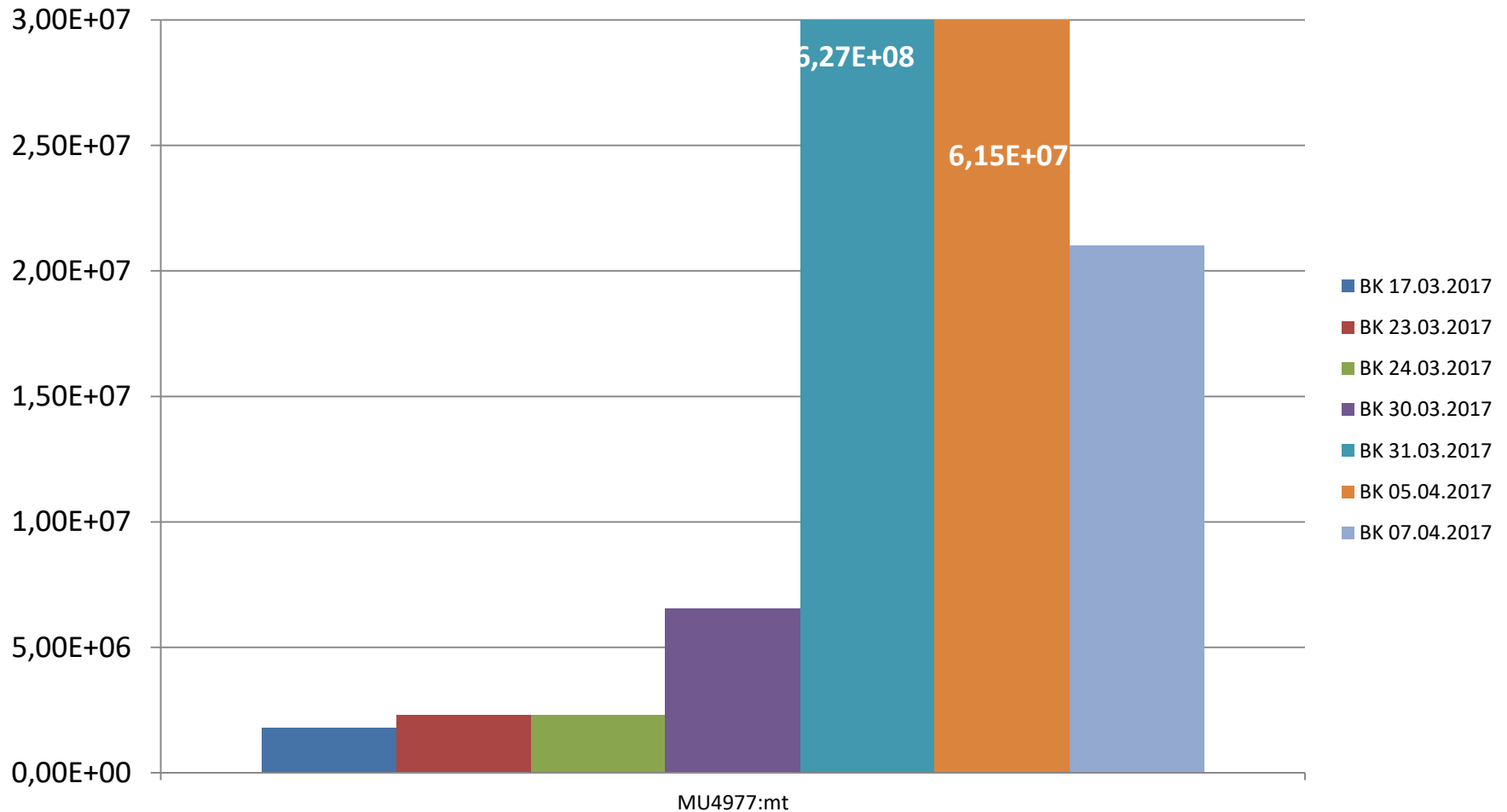
Bei der CD sind die Gene oder Teile der Gene entfernt, die für die ATPase 8 und 6, COXIII, ND3, ND4 und ND4L sowie ND5 der mtDNA kodieren.



	Complex I genes (NADH dehydrogenase)		Complex III genes (ubiquinol : cytochrome c oxidoreductase)		Transfer RNA genes
	Complex IV genes (cytochrome c oxidase)		Complex V genes (ATP synthase)		Ribosomal RNA genes

- **DIE ME2.VIE SYSTEMTHERAPIE AKTIVIERT DIE MITOCHONDRIALE BIOGENESE UND**
- **FÜHRT ZU EINER VERBESSERUNG DER MITOCHONDRIENQUALITÄT**
  - **DURCH REDUZIERUNG DES PROZENTUALEN ANTEILS AN MITOCHONDRIEN MIT DER „COMMON DELETION“.**

# Verbesserung der mitochondrialen Bioenergetik



**Anzahl mitochondrialer Kopien (y-Achse) ohne common deletion auf 1 Kopie mitochondrialer DNA mit common deletion**



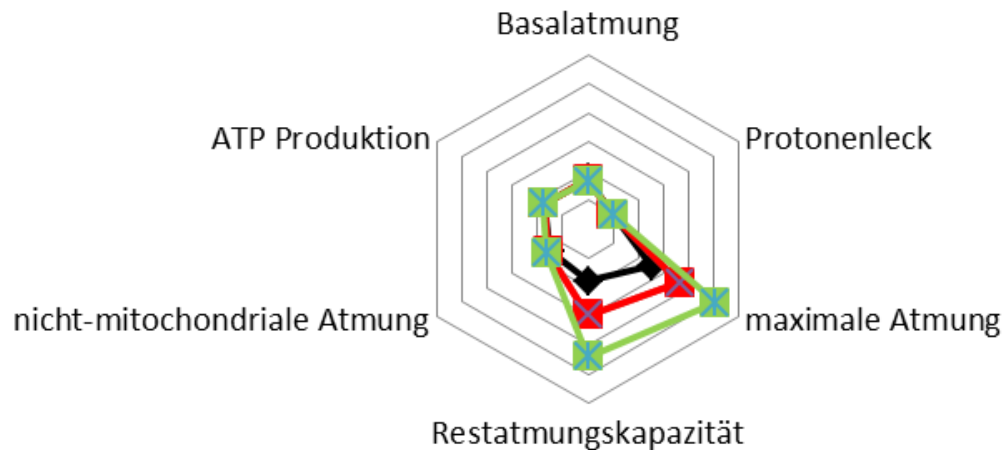
# NACHHALTIGKEIT DER ME2.VIE SYSTEMTHERAPIE

- Die me2.vie Systemtherapie zeichnet sich durch eine Nachhaltigkeit ihrer Wirkung auf den mitochondrialen Stoffwechsel aus.

# Nachhaltigkeit der me2.vie Systemtherapie

<b>Tag</b>	<b>Art der Behandlung</b>
<b>1</b>	<b>Start mit provozierter Chelattherapie</b>
<b>5</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>6</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>12</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>13</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>17</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>19</b>	<b>Magen/Darm mit Kontrollinfusion</b>
<b>33</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>38</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>
<b>40</b>	<b>Magen/Darm mit Kontrollinfusion</b>
<b>52</b>	<b>Chelatierung</b>
<b>65</b>	<b>Basisprogramm mit Kontrollinfusion</b>

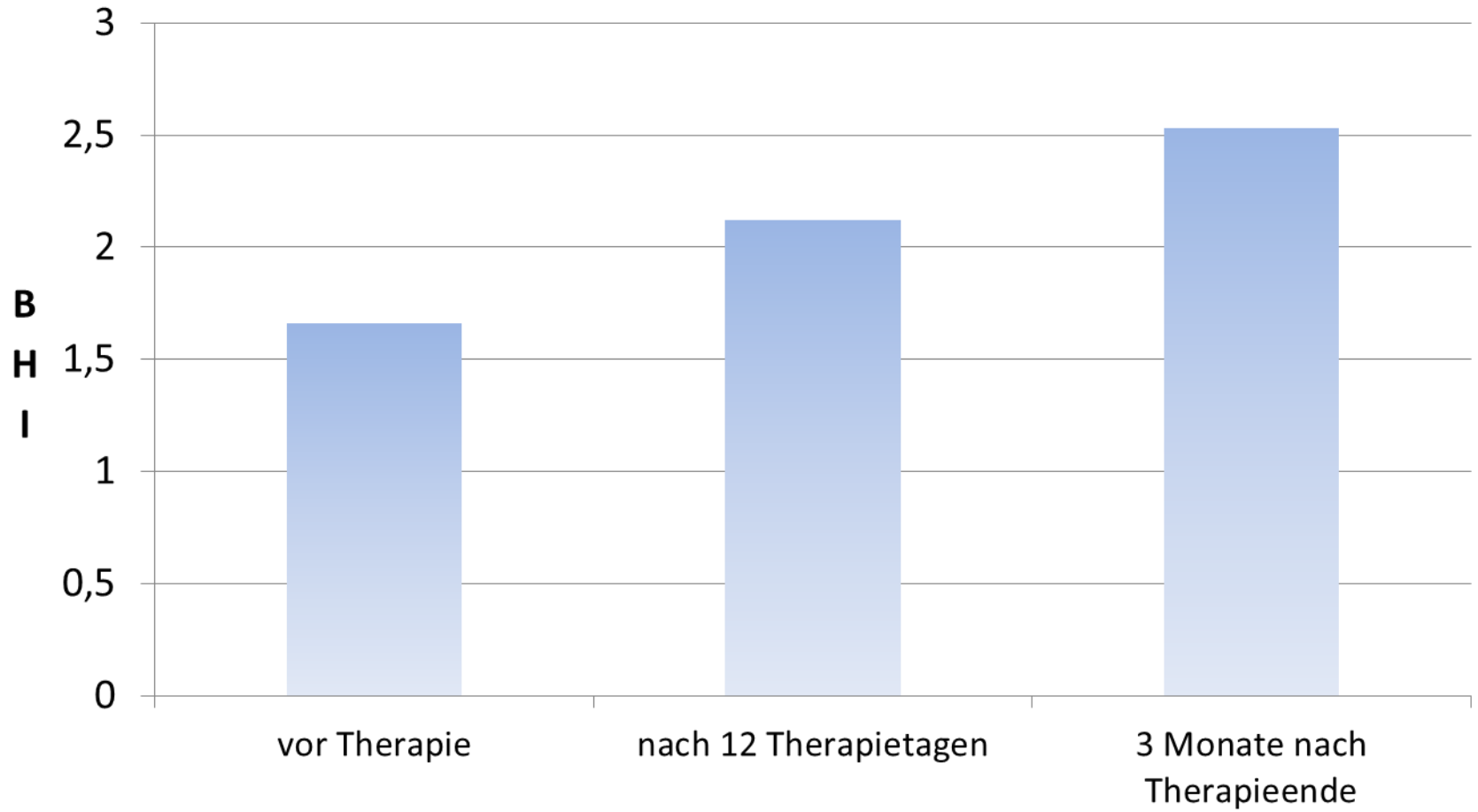
# Nachhaltigkeit der me2.vie Systemtherapie



—◆— vor Therapie    —■— nach 12 Therapietagen    —■— 3 Monate nach Therapieende

**Bioenergetische Parameter der Mitochondrienfunktion. Patient B hat ein komplettes Behandlungsschema der me2.vie Systemtherapie von insgesamt 12 Behandlungstagen über einen Zeitraum von 65 Tagen durchlaufen. Es wurden vor Beginn, nach Beendigung der me2.vie Systemtherapie und drei Monate nach Beendigung der Systemtherapie die bioenergetischen Parameter bestimmt.**

# Nachhaltigkeit der me2.vie Systemtherapie



## Bioenergetischer Gesundheitsindex (BHI)

Beurteilung	Referenzwerte in %	Ergebnis in %
optimal	>2,5	3 Monate nach Therapieende (2,58)
Leicht erniedrigt	2,0-2,5	Nach 12 Therapietagen (2,12)
Moderat erniedrigt	1,5-2,0	Vor Therapie (1,66)
Deutlich erniedrigt	1,0-1,5	
Stark erniedrigt	<1,0	

Referenztable für den Bioenergetischen Gesundheitsindex (BHI) von peripheren mononukleären Zellen (PBMC).

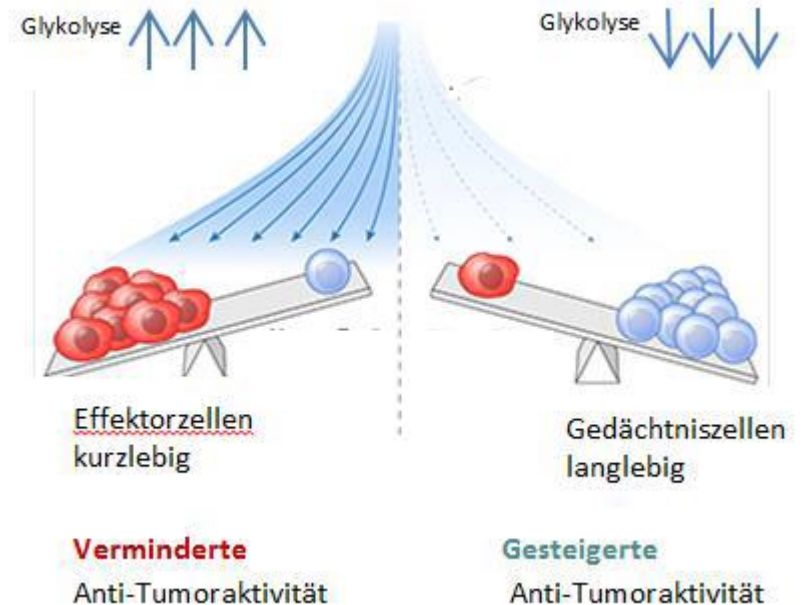
# EINSATZ DES ME2.VIE KONZEPT BEI CHRONISCH KRANKEN PATIENTEN

## CANCER-METABOLISMUS LINK – Anti-Tumoraktivität der T-Zellen

### Anti-Tumoraktivität

Der metabolische Zustand der  
T-Lymphozyten

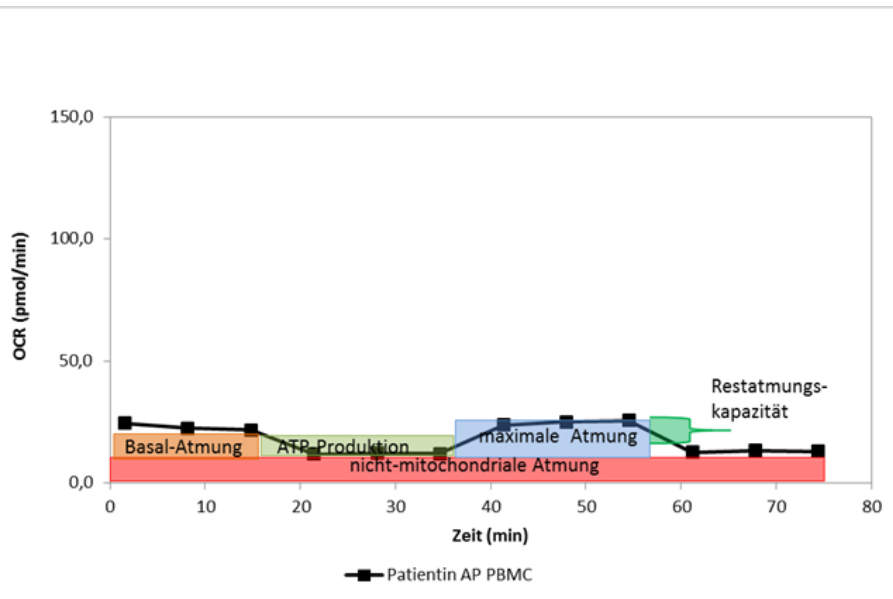
- Zeigt eine objektive Einstufung der Anti-Tumoraktivität der T-Zellen an
- Ermöglicht eine individuelle Therapieplanung
- Objektiviert den Therapieerfolg.



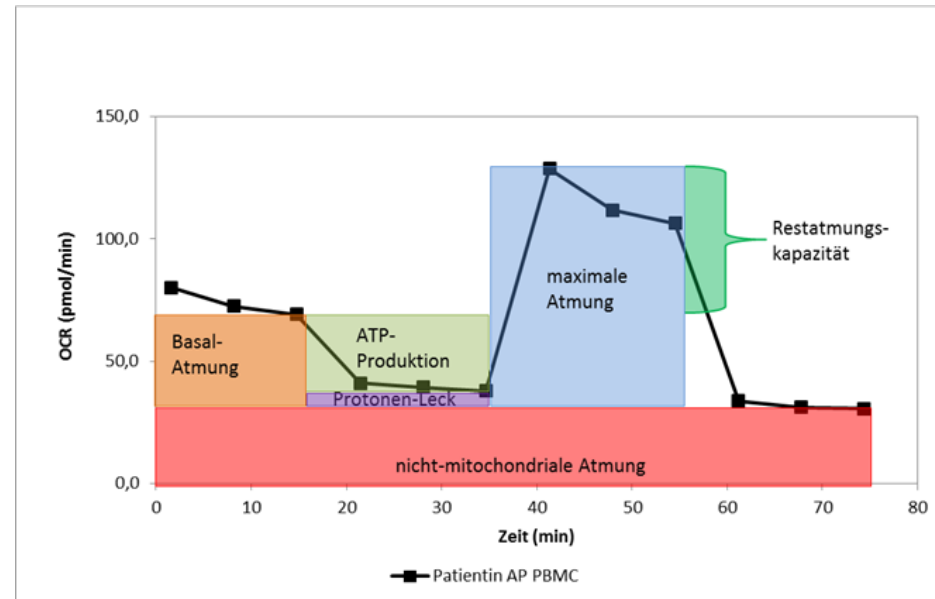


## Einsatz des me2.vie Konzept bei chronisch kranken Patienten

### Vor dem Start der Behandlung



### Nach 3 monatiger Behandlung



**SOFORTIGER AUSGLEICH DEFIZITÄRER  
SUBSTANZEN IN DEN MITOCHONDRIEN.**

- **DIE DEFIZITÄREN SUBSTANZEN WERDEN NICHT NUR MENGENMÄßIG AUSGEGLICHEN SONDERN SIE ERFÜLLEN SOFORT IHRE BIOLOGISCHE FUNKTION IN DEN MITOCHONDRIEN**
- **DIE ME2.VIE SYSTEMTHERAPIE WIRKT VON BEGINN UND OPTIMIERT DIE MITOCHONDRIENFUNKTION**

# SOFORTIGER AUSGLEICH DEFIZITÄRER SUBSTANZEN IN DEN MITOCHONDRIEN

## Vor

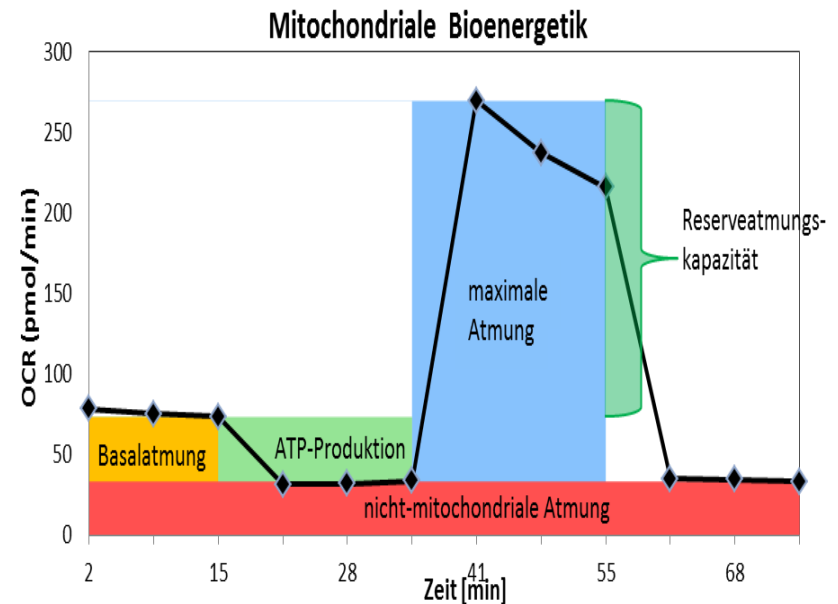
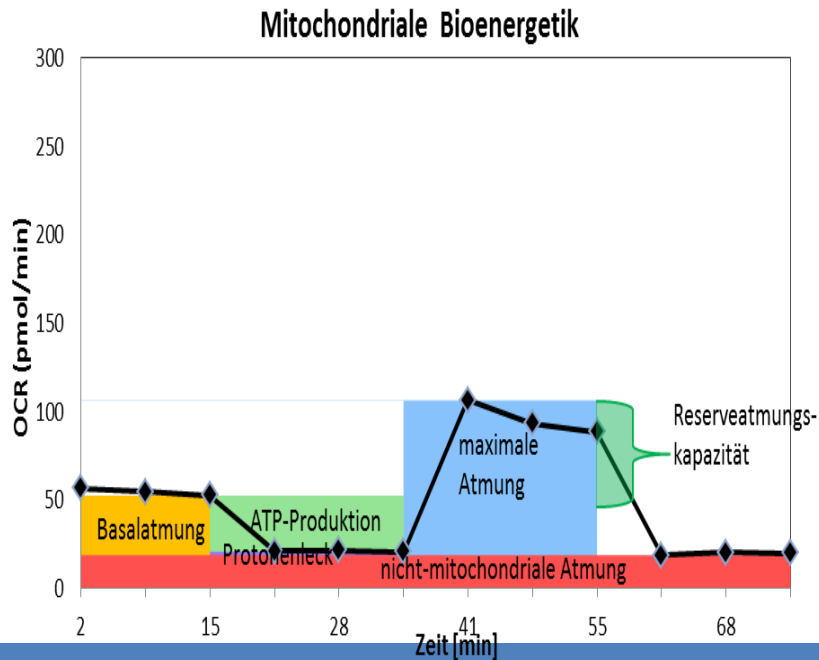
Me2.vie Systemtherapie

Magen/Darm Programm plus  
Kontrollinfusion

## Nach

Me2.vie Systemtherapie

Magen/Darm Programm plus  
Kontrollinfusion



## Me2.vie Systemtherapie

	Vorher	Nach einer Sitzung
<b><i>Kopplungseffizienz in %</i></b>	<b>Moderat erniedrigt  94,5%</b>	<b>Optimal  100%</b>
<b><i>Anteil nicht-mitochondriale Atmung zur Gesamtatmung in %</i></b>	Moderat erhöht  26%	Moderat erhöht  26%
<b><i>Reserveatmungskapazität in %</i></b>	<b>Optimal  520%</b>	<b>Optimal  590%</b>
<b>Bioenergetischer Gesundheitsindex (BHI)</b>	<b>Leicht erniedrigt  2,08</b>	<b>optimal  2,59</b>

# ZUSAMMENFASSUNG

ein überprüfbares Erfolgskonzept durch eine objektive Analytik

- *a) Die Ausgangssituation des Patienten kann objektiv erfasst werden.*
- *b) Zusätzliche individuelle Maßnahmen können ergriffen werden.*
- *c) Die erforderliche Therapieintensität und –Dauer, und die Therapie begleitenden Maßnahmen können genau aufeinander abgestimmt werden.*
- *d) Die einzelnen Therapieetappenziele können realistischer gesteckt und in Angriff genommen werden.*

# The champion`s mitochondria

