

Wirksamkeit der me2.vie Systemtherapie

Vorstellung der Ergebnisse und Ausblick in die Zukunft.

Me2.vie Jahresforum 2017

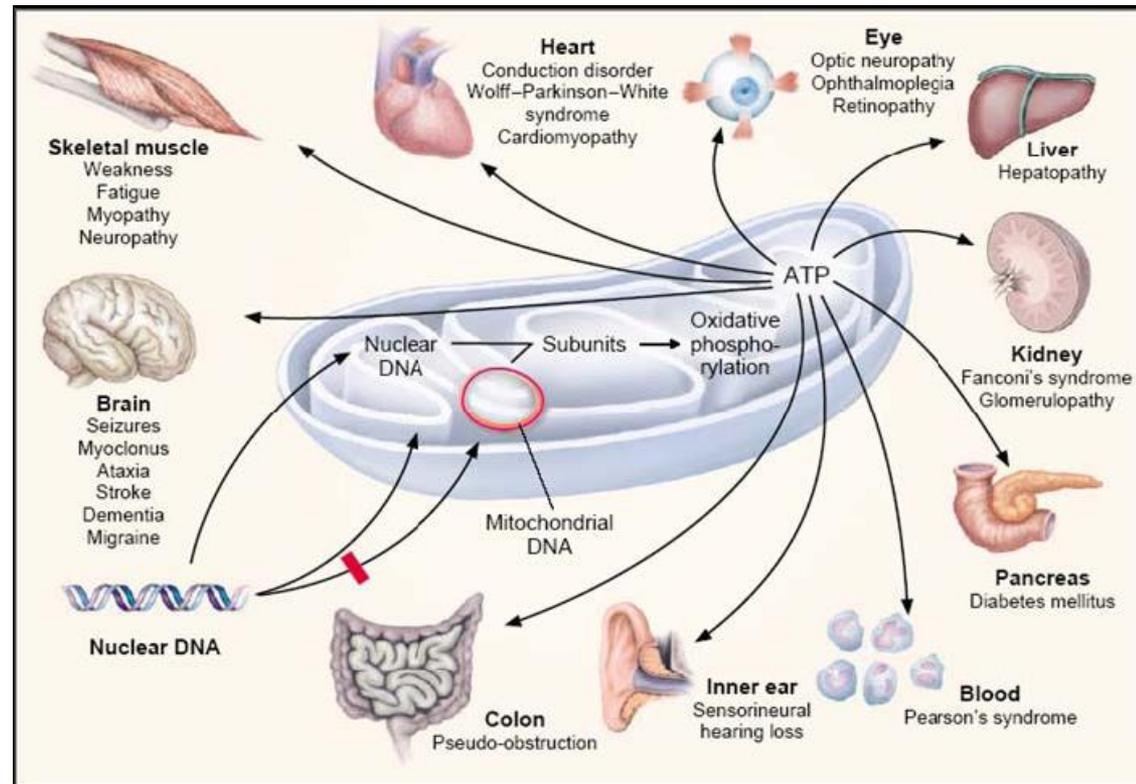
Bad Driburg, 7./8.10.2017

Prof. Dr. rer. nat. Brigitte König

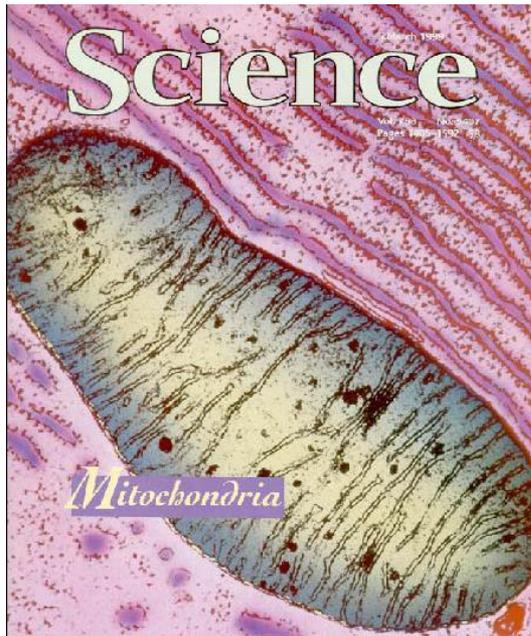
Brigitte.Koenig@medizin.uni-leipzig.de

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

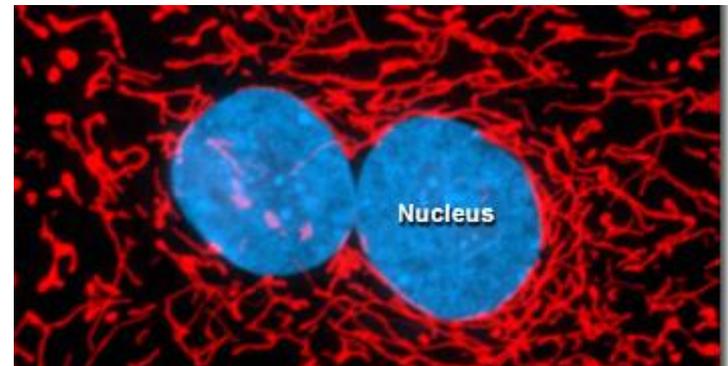
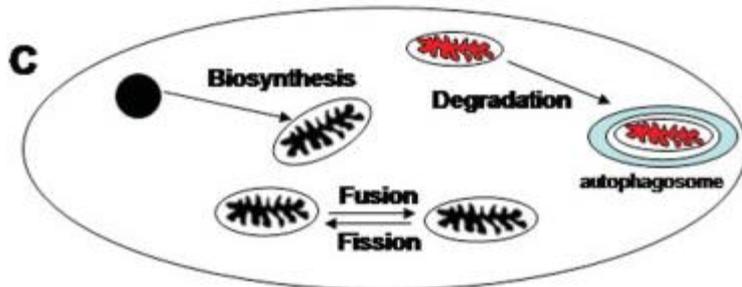
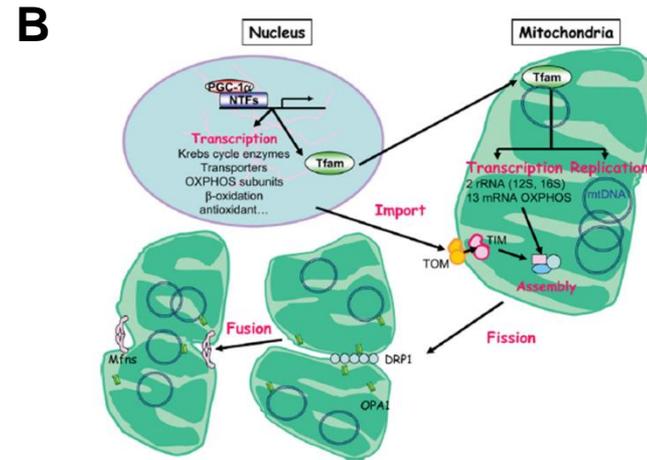
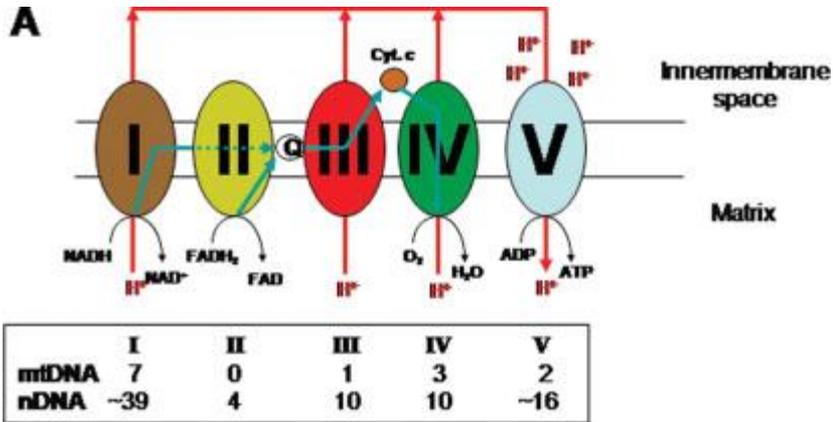
Hallmarks of a new era in mitochondrial biochemistry

David J. Pagliarini^{1,3} and Jared Rutter^{2,3}

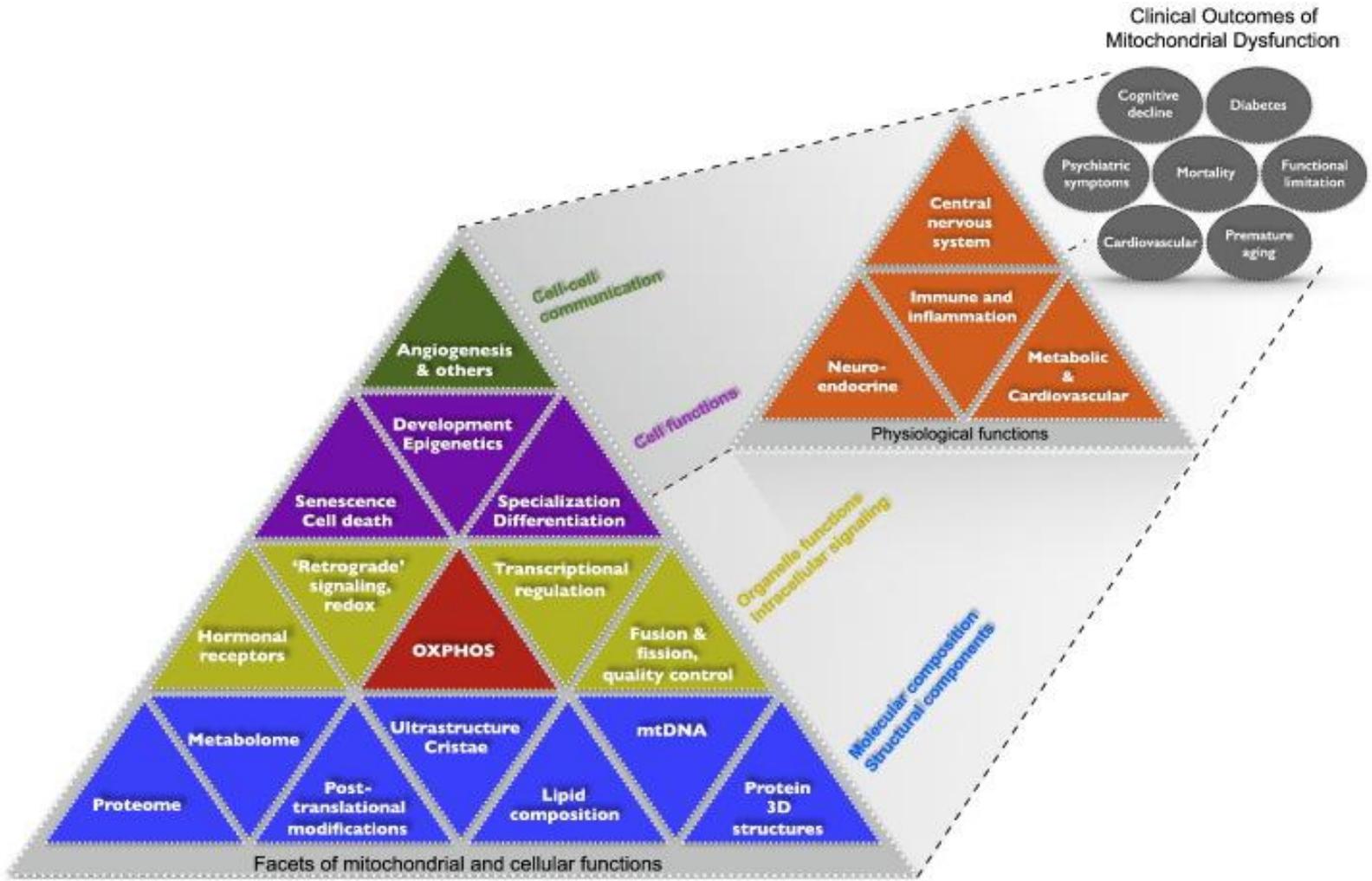
¹Department of Biochemistry, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin 53706, USA; ²Department of Biochemistry, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah 84112, USA

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

Mitochondrien

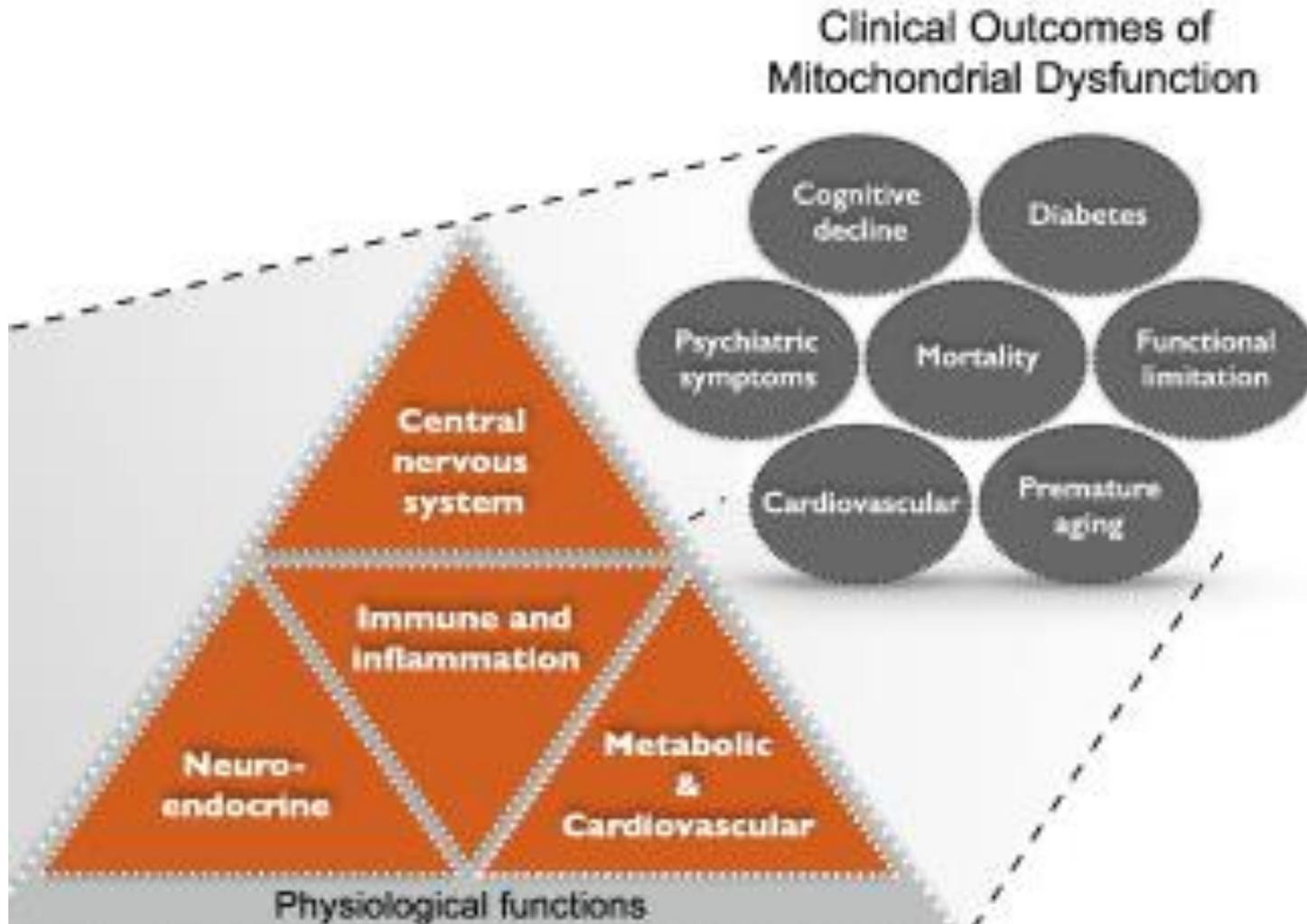


Pyramiden-Modell nach Maslow



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

Pyramiden-Modell nach Maslow

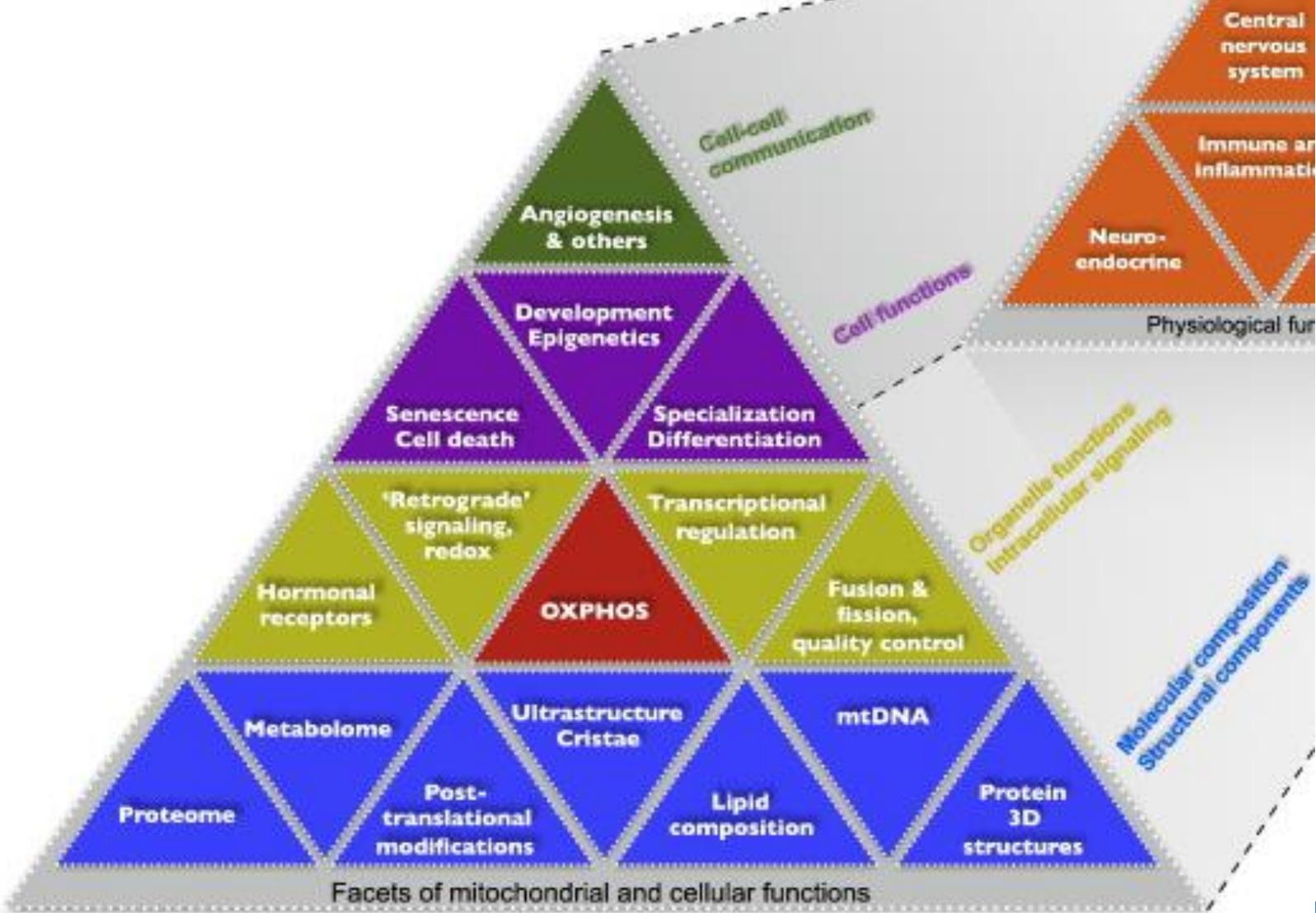


Martin Picard, Douglas C. Wallace, Yan Burelle; **The rise of mitochondria in medicine**; Mitochondrion, Volume 30, 2016, 105–116

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

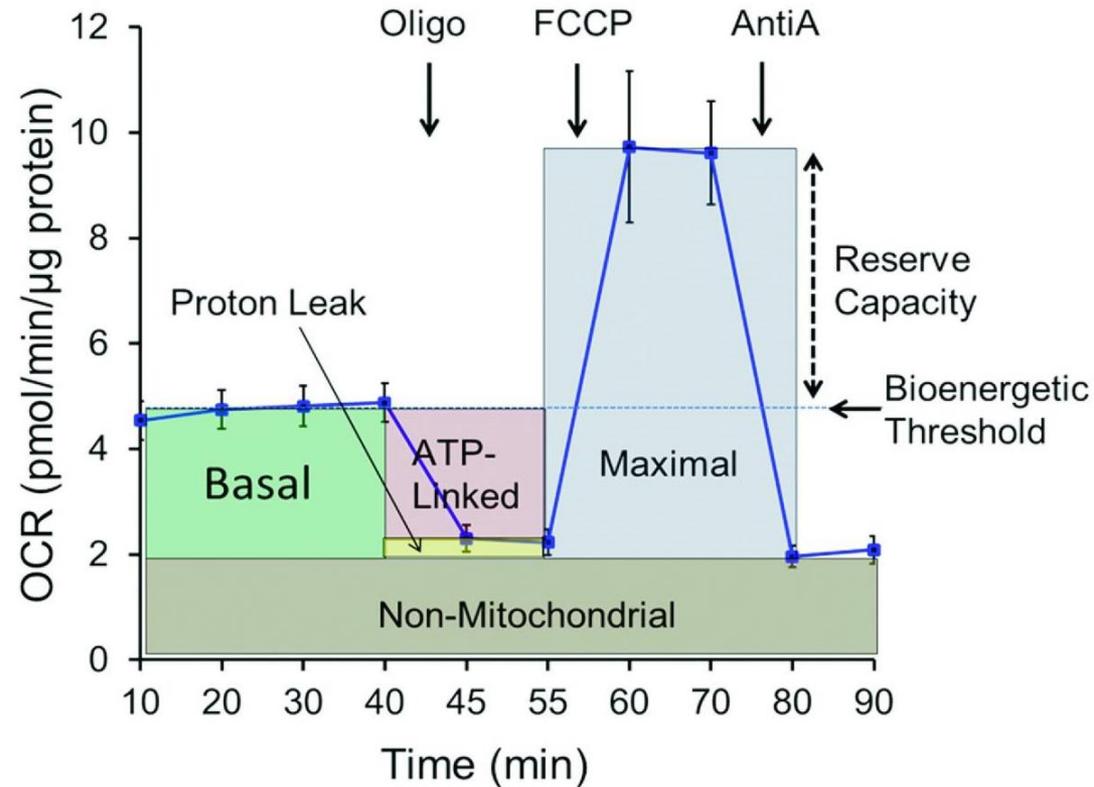
- **ZUR SOFORTHILFE,**
- **ZUR VERBESSERUNG UND/ODER**
- **ZUM ERHALT DER MITOCHONDRIALEN
LEISTUNGSFÄHIGKEIT**

DAS ME2.VIE KONZEPT – die Leistungsdaten

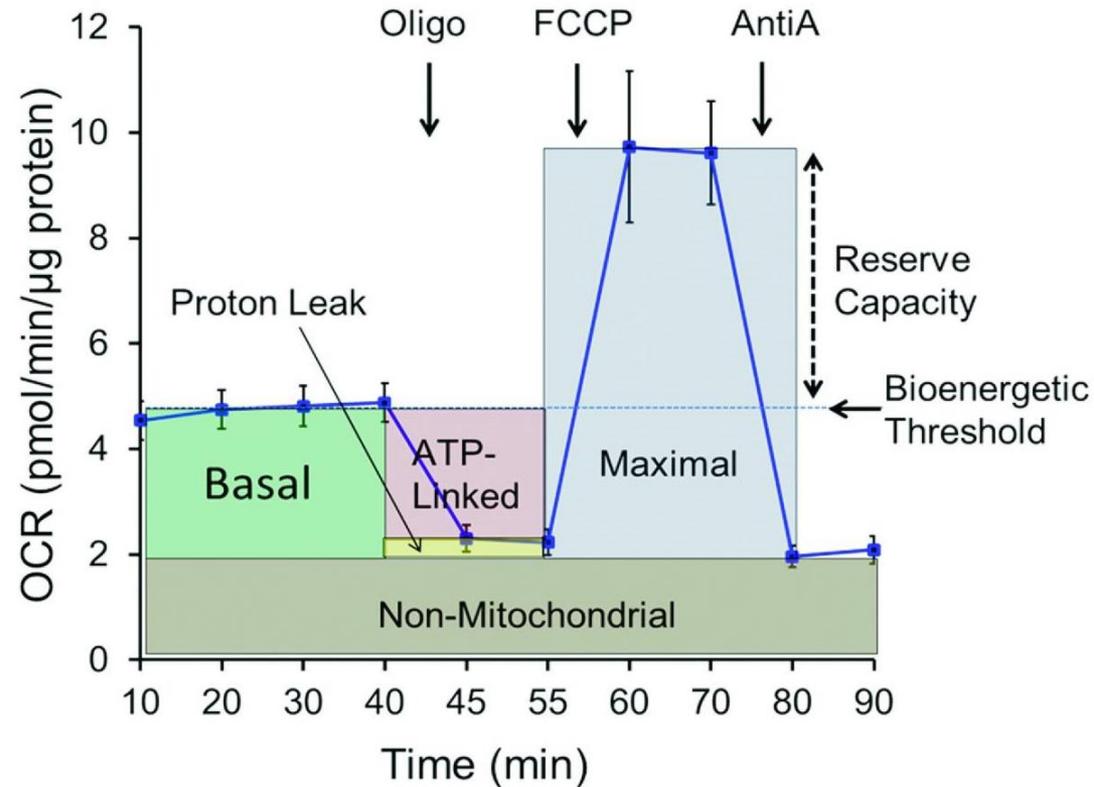
VERBESSERUNG DER MITOCHONDRIALEN BIOENERGETIK

Zelluläres bioenergetisches Profil

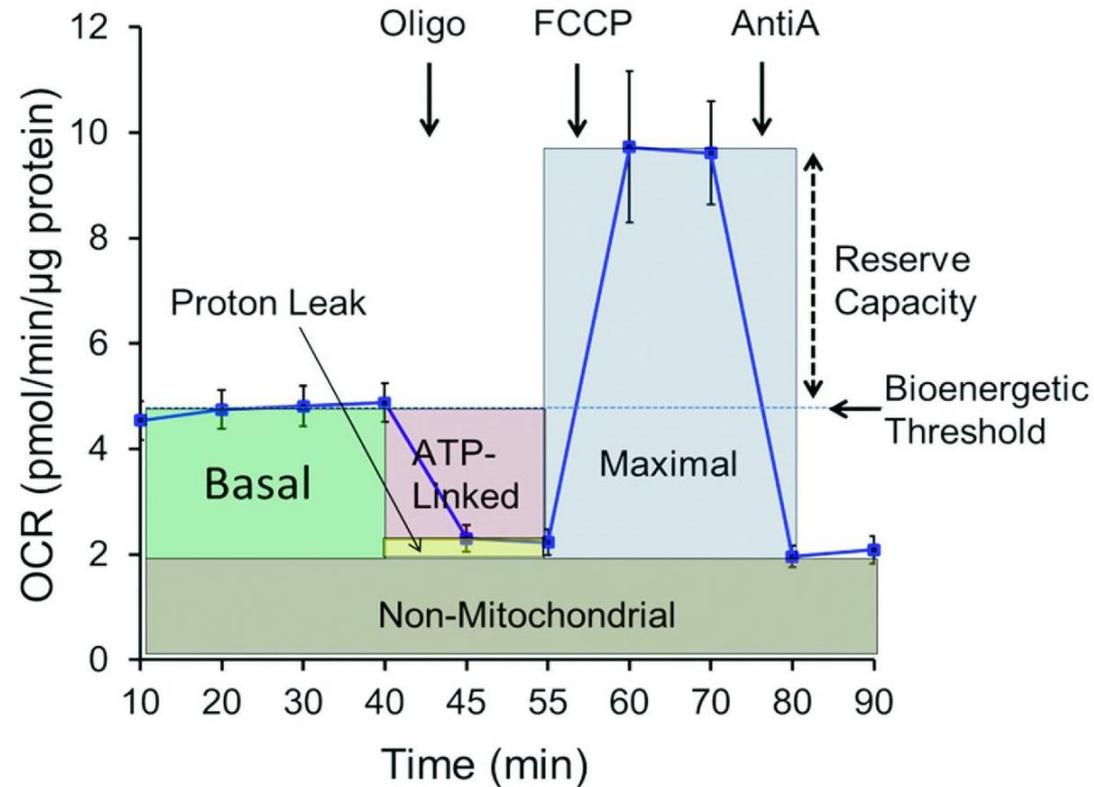
- Basalatmung
- Protonenleck
- Mitochondriale ATP Produktion
- Maximale Atmung
- Reservekapazität
- nicht mitochondriale ATP Bildung



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

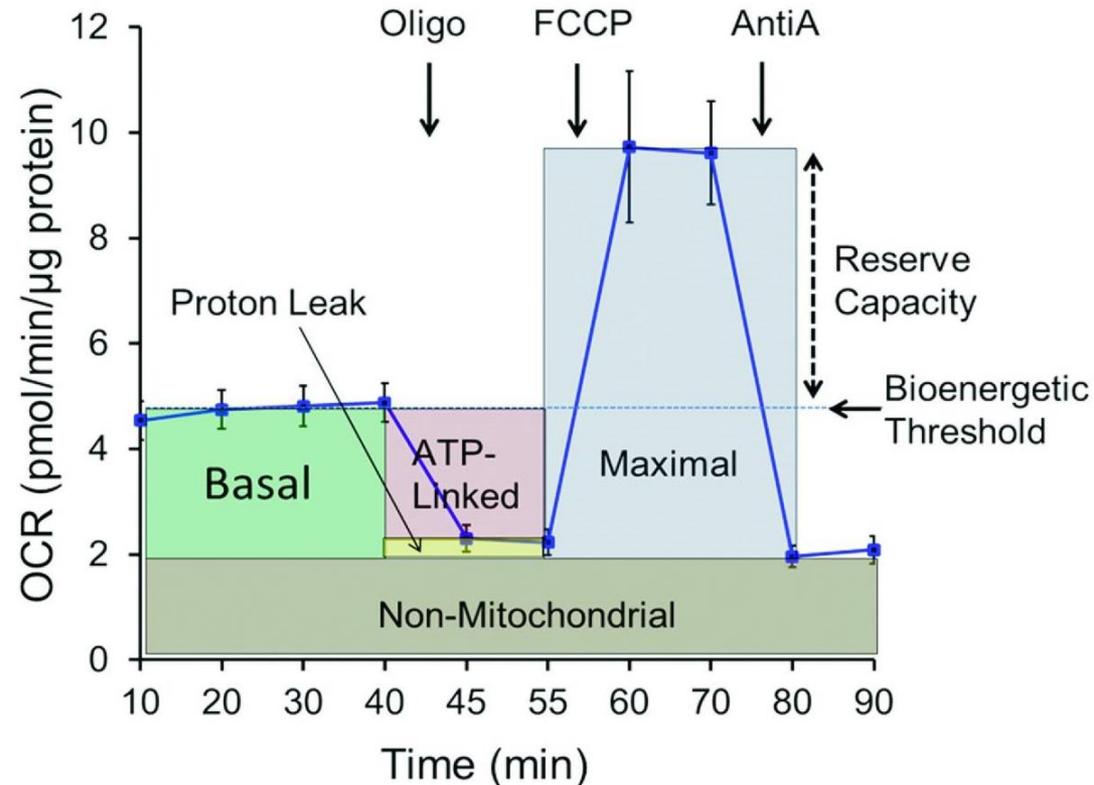


- Die **ATP-gekoppelte Atmung** (ATP-linked Respiration) ist ein Maß für die Kapazität der Zelle, ihre aktiven energetischen Nachfragen mittels mitochondrialer ATP-Produktion zu leisten.

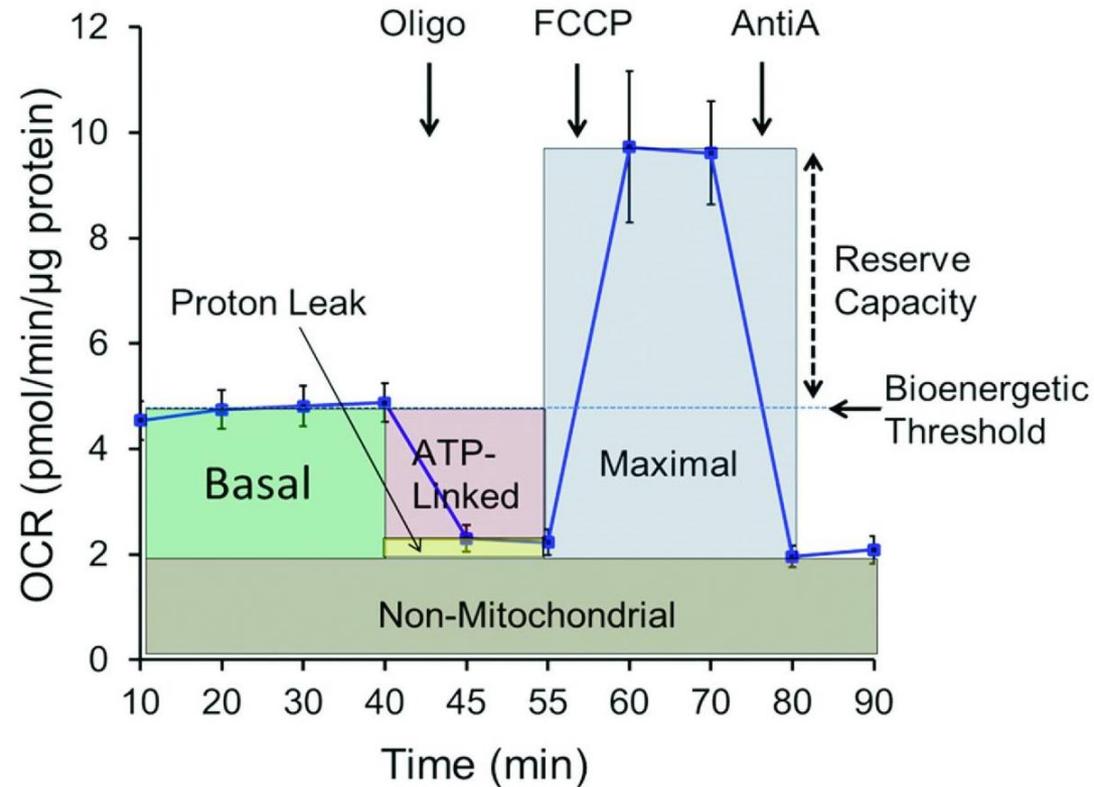


Zelluläres bioenergetisches Profil

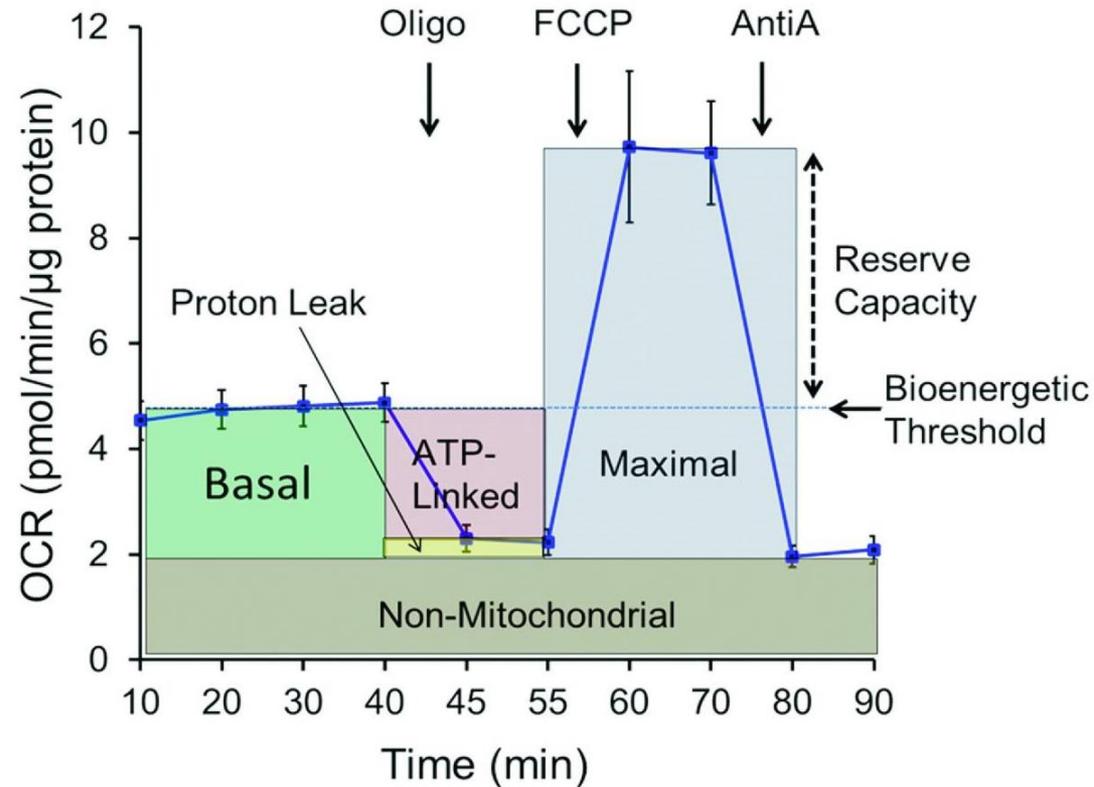
- Anstieg an ATP:
 - Erhöhter Bedarf
- Abfall an ATP:
 - Geringer ATP Bedarf
 - Unzureichendes Substratangebot
 - Schaden an der OxPhos



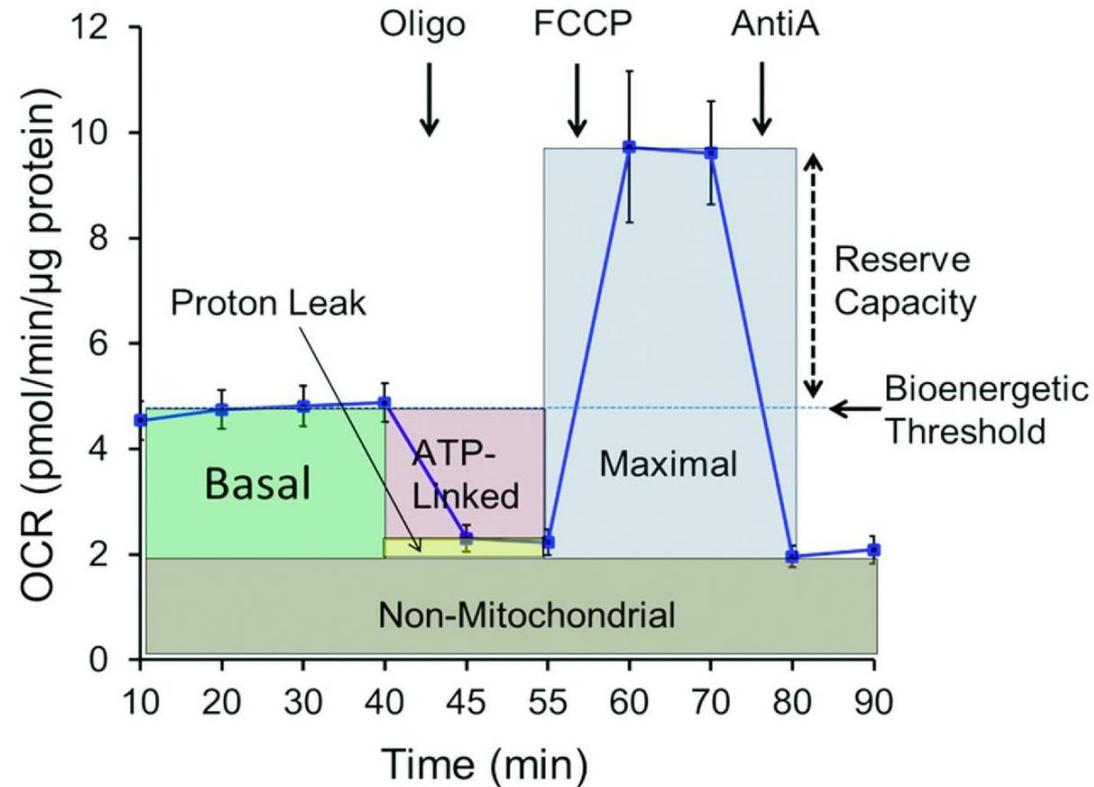
- Das **Protonenleck** (Proton leak) ist ein Maß für den Protonenfluss an der inneren Membran der Mitochondrien, der nicht zur ATP-Synthese beiträgt.



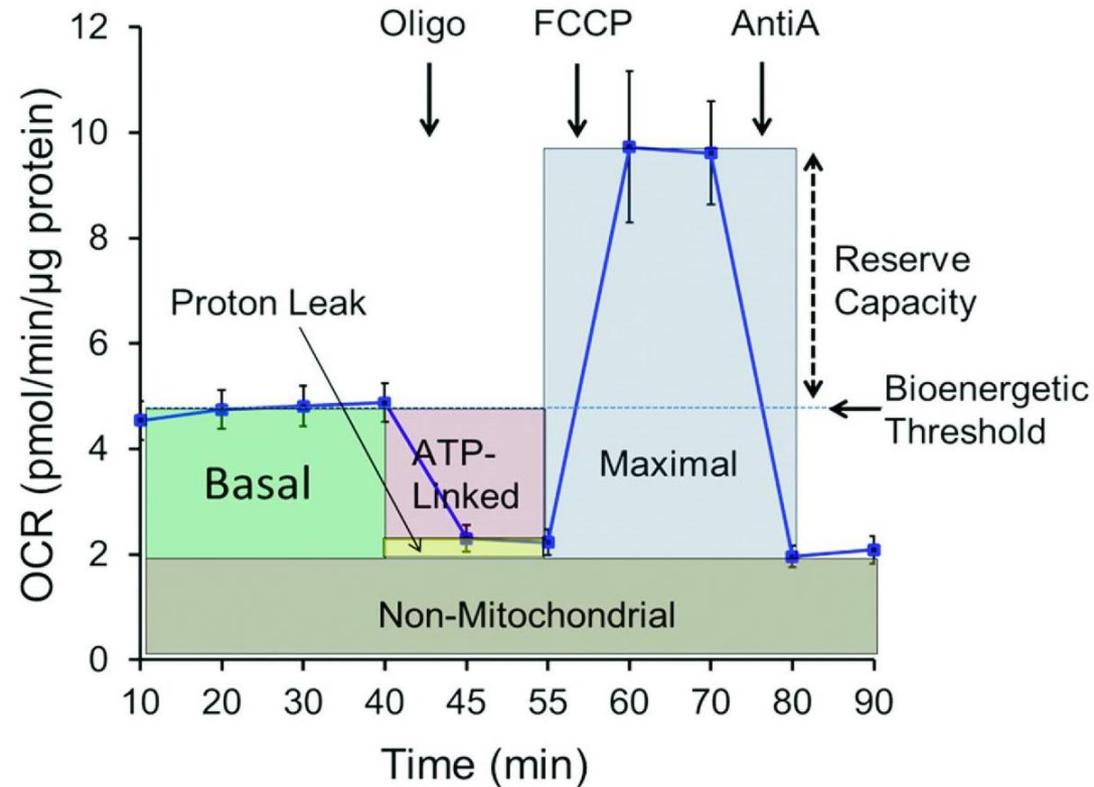
- Anstieg des Protonenlecks
 - Aktivität von UCPs
 - Schaden an der inneren Membran
 - Schaden an den Komplexen der OxPhos
 - Hoher oxidativer Stress



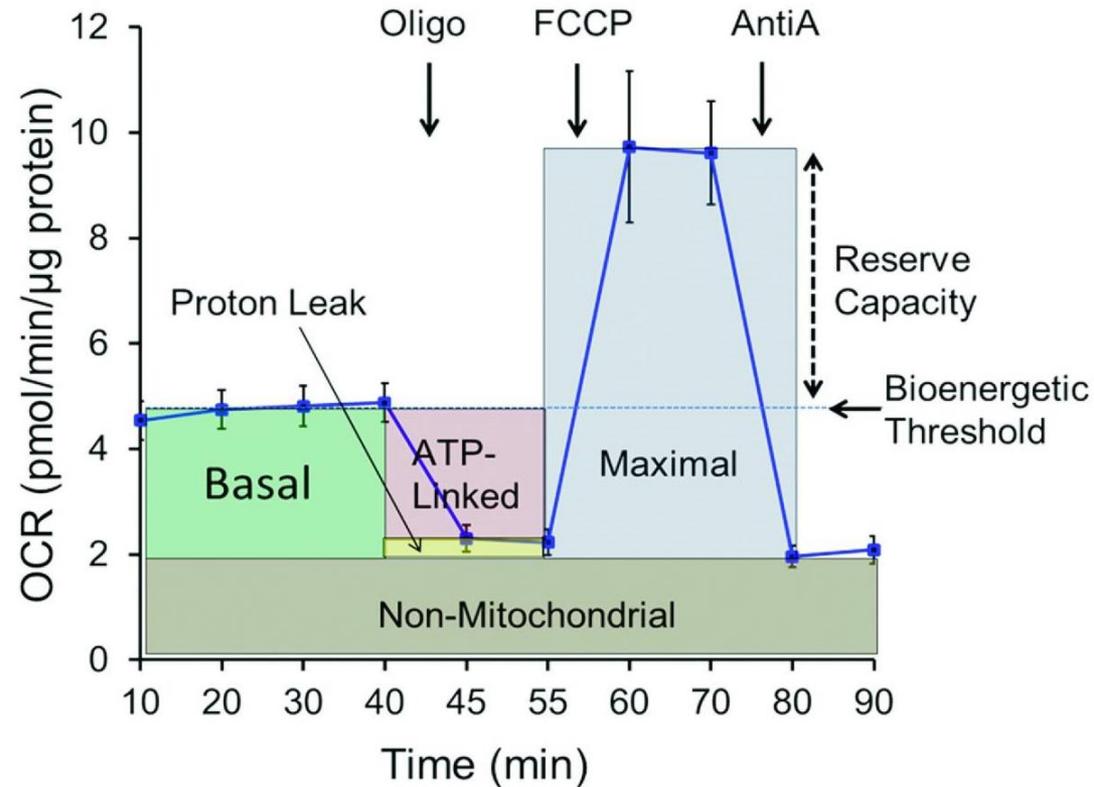
- Geringe maximale Aktivität
 - Verminderte Substratverfügbarkeit
 - Zu wenig Mitochondrien
 - Beschädigte Mitochondrien
 - Oxidativer Stress
 - Entzündungsprozess (Lymphozyten, Monozyten)



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

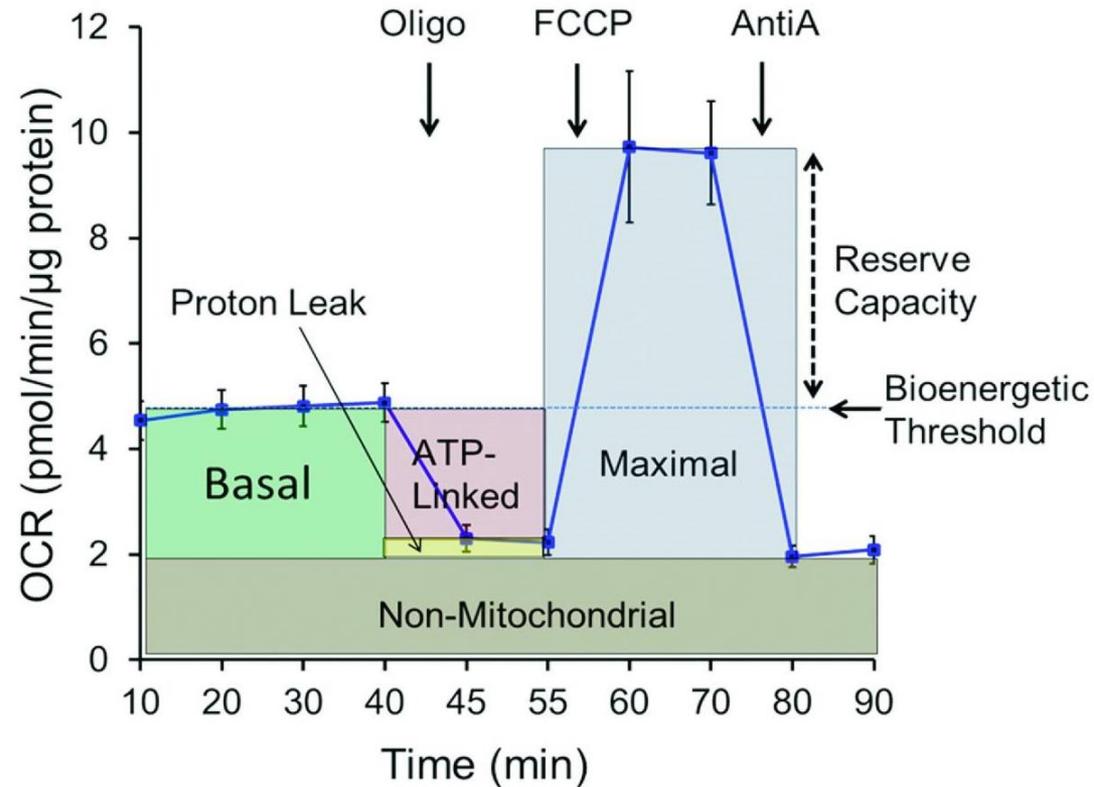


- Die **nicht mitochondriale Atmung** (non-mitochondrial respiration) ist ein Maß von sauerstoffverbrauchenden Prozessen, die unabhängig von den Mitochondrien ablaufen (z. B. prooxidativ, proentzündliche Vorgänge).



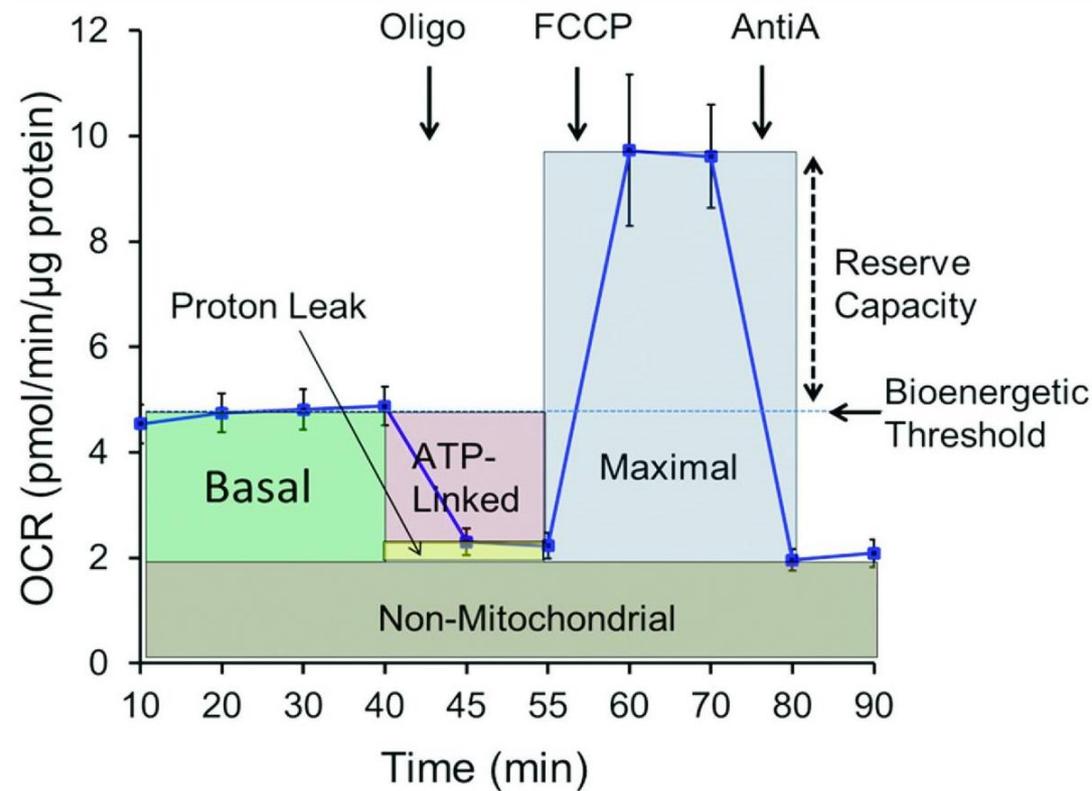
Zelluläres bioenergetisches Profil

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



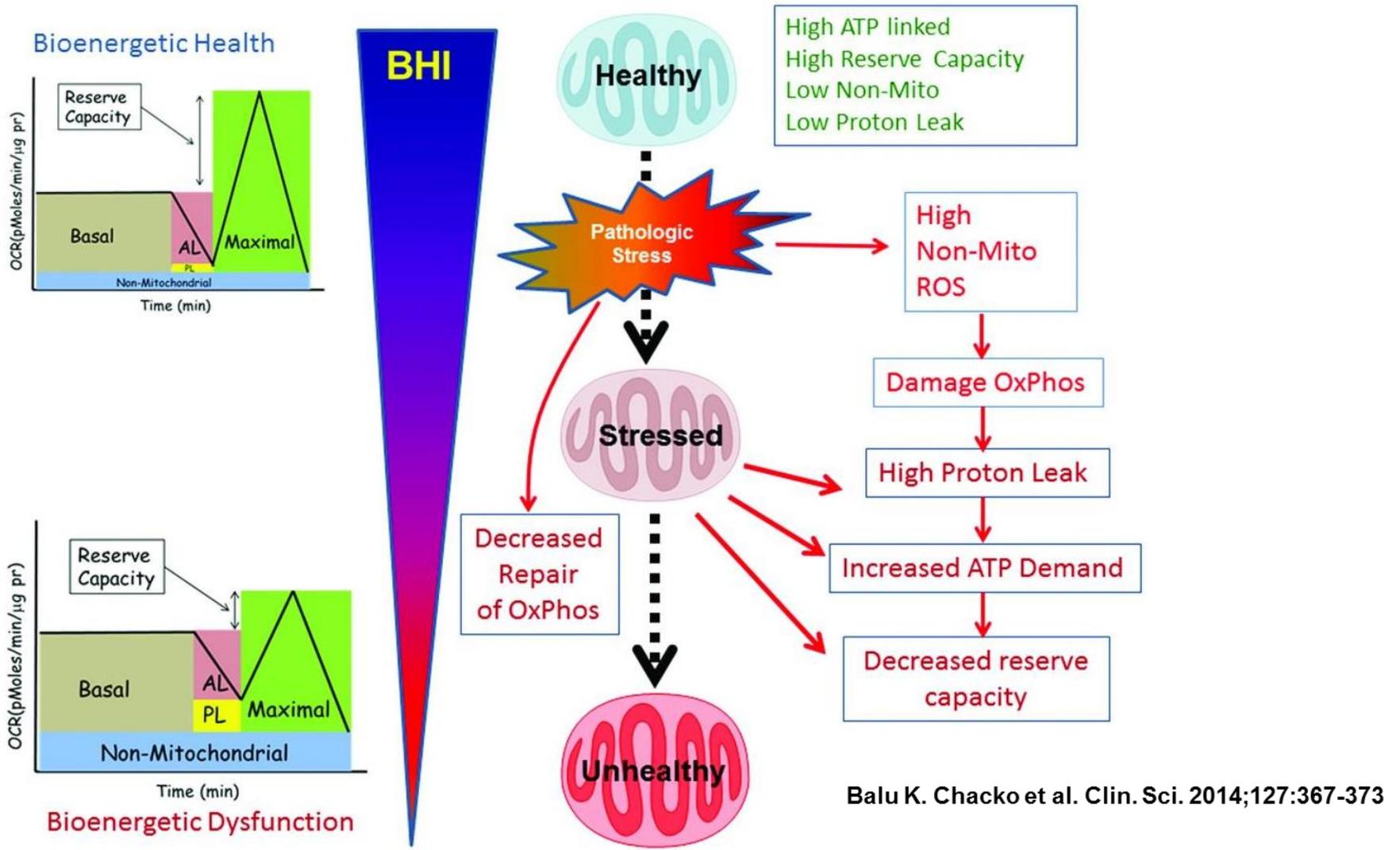
Zelluläres bioenergetisches Profil

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



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

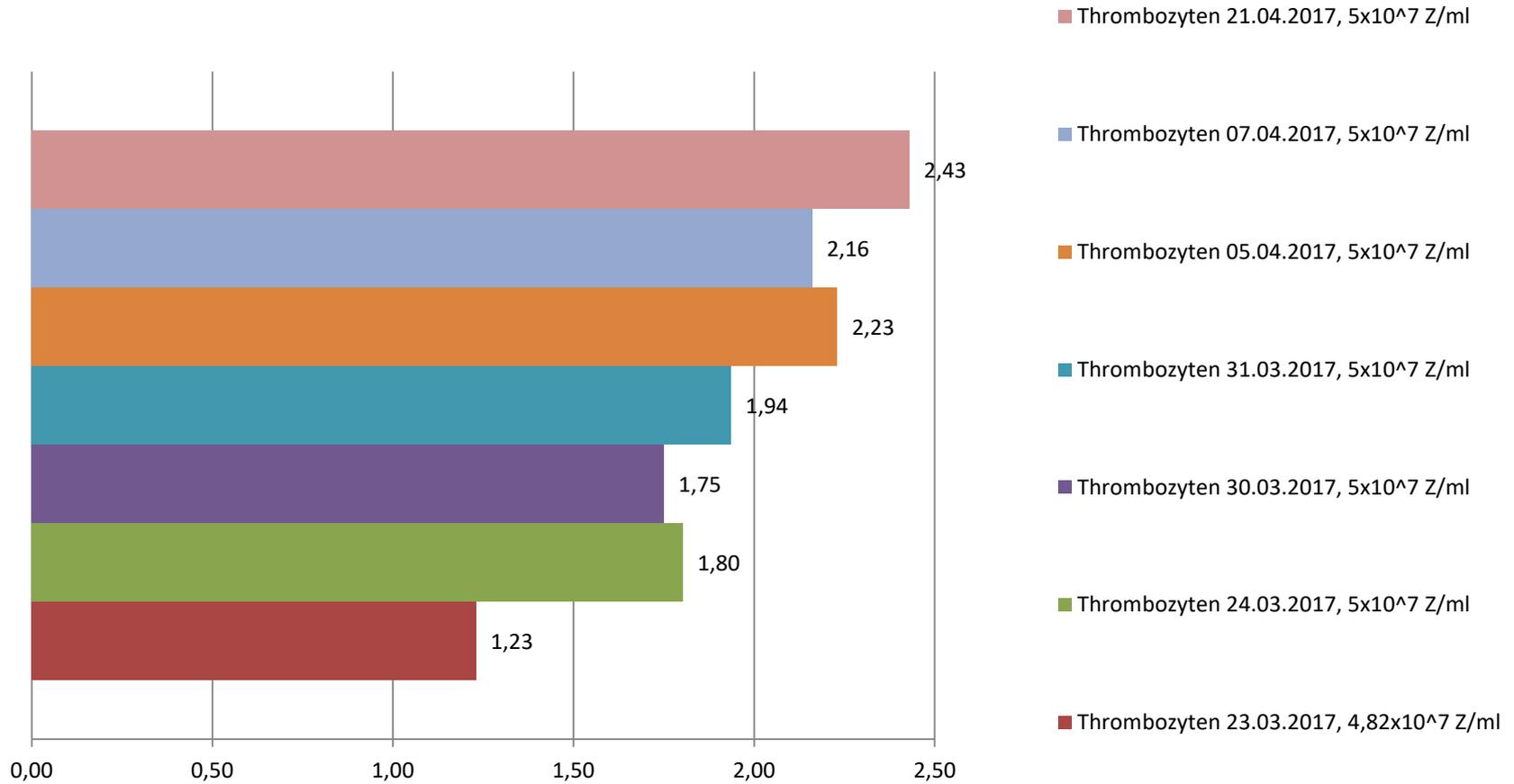
Bioenergetische Gesundheit (BHI) als Diagnostikum



Verbesserung der mitochondrialen Bioenergetik

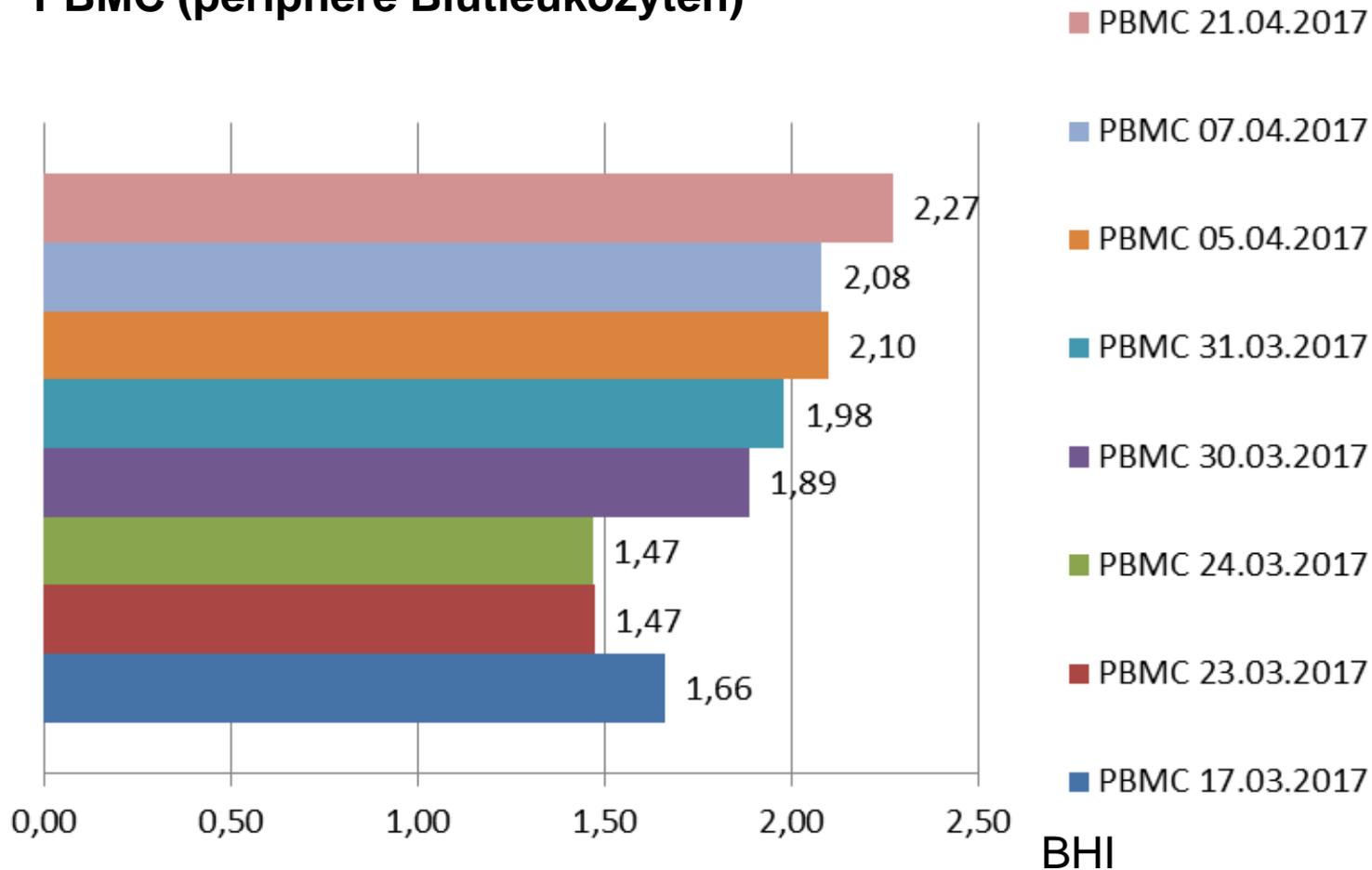
Tag	Art der Behandlung
1	Start mit provozierter Chelattherapie
5	Basisprogramm mit Kontrollinfusion
6	Chelatierung
12	Basisprogramm mit Kontrollinfusion
13	Chelatierung
17	Basisprogramm mit Kontrollinfusion
19	Magen/Darm mit Kontrollinfusion
33	Chelatierung
38	Basisprogramm mit Kontrollinfusion
40	Magen/Darm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

Thrombozyten

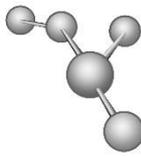


BHI

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.

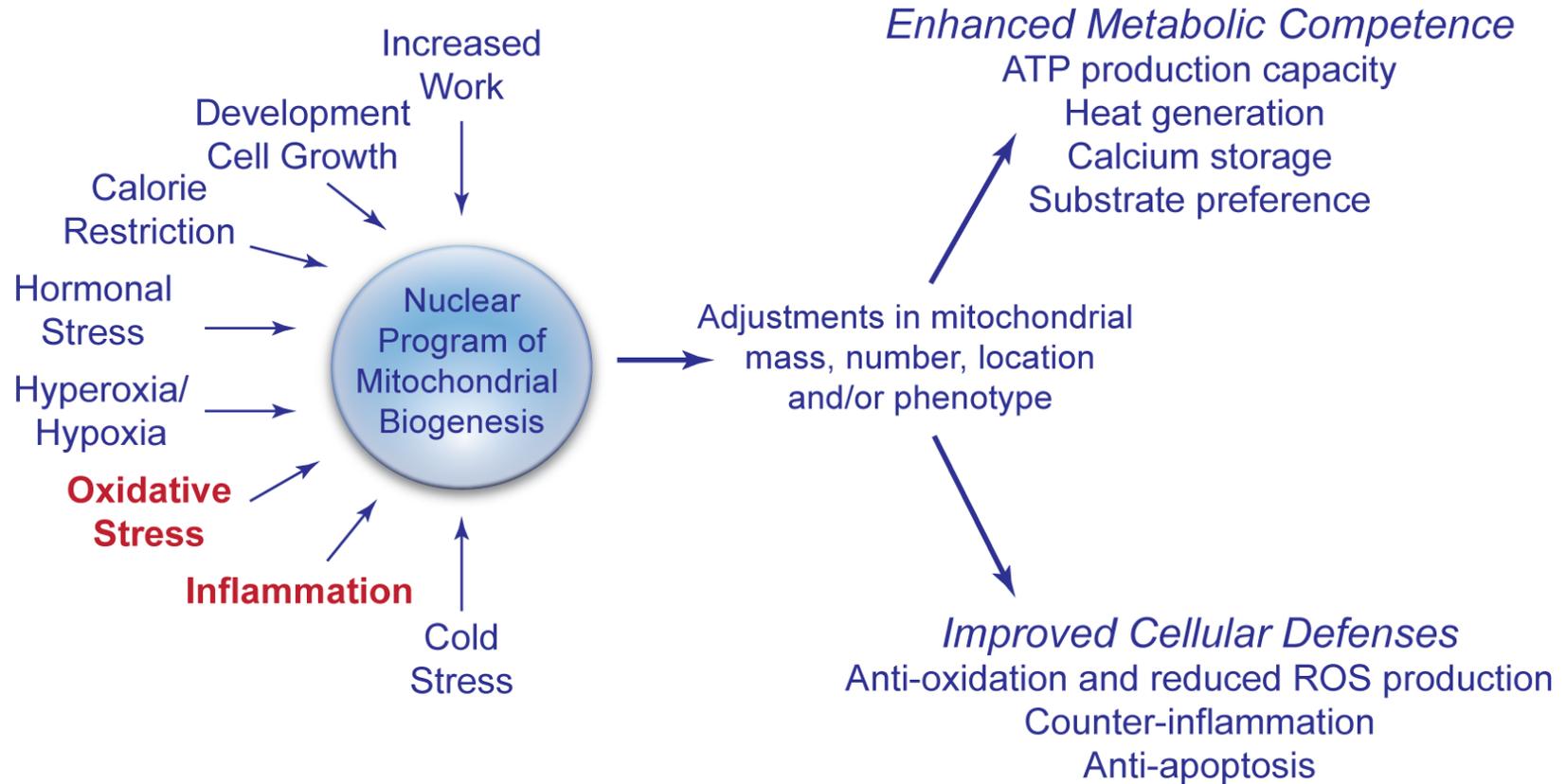
Source of support: This work was in part supported by MitoGenetics, LLC

Summary

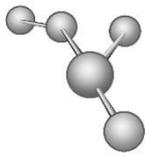
Mitochondrial biogenesis is a key physiological process that is required for normal growth and development and for maintenance of ongoing cellular energy requirements during aging. Of equivalent and/or greater importance is the regulated enhancement of mitochondrial biogenesis upon physiological demand 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

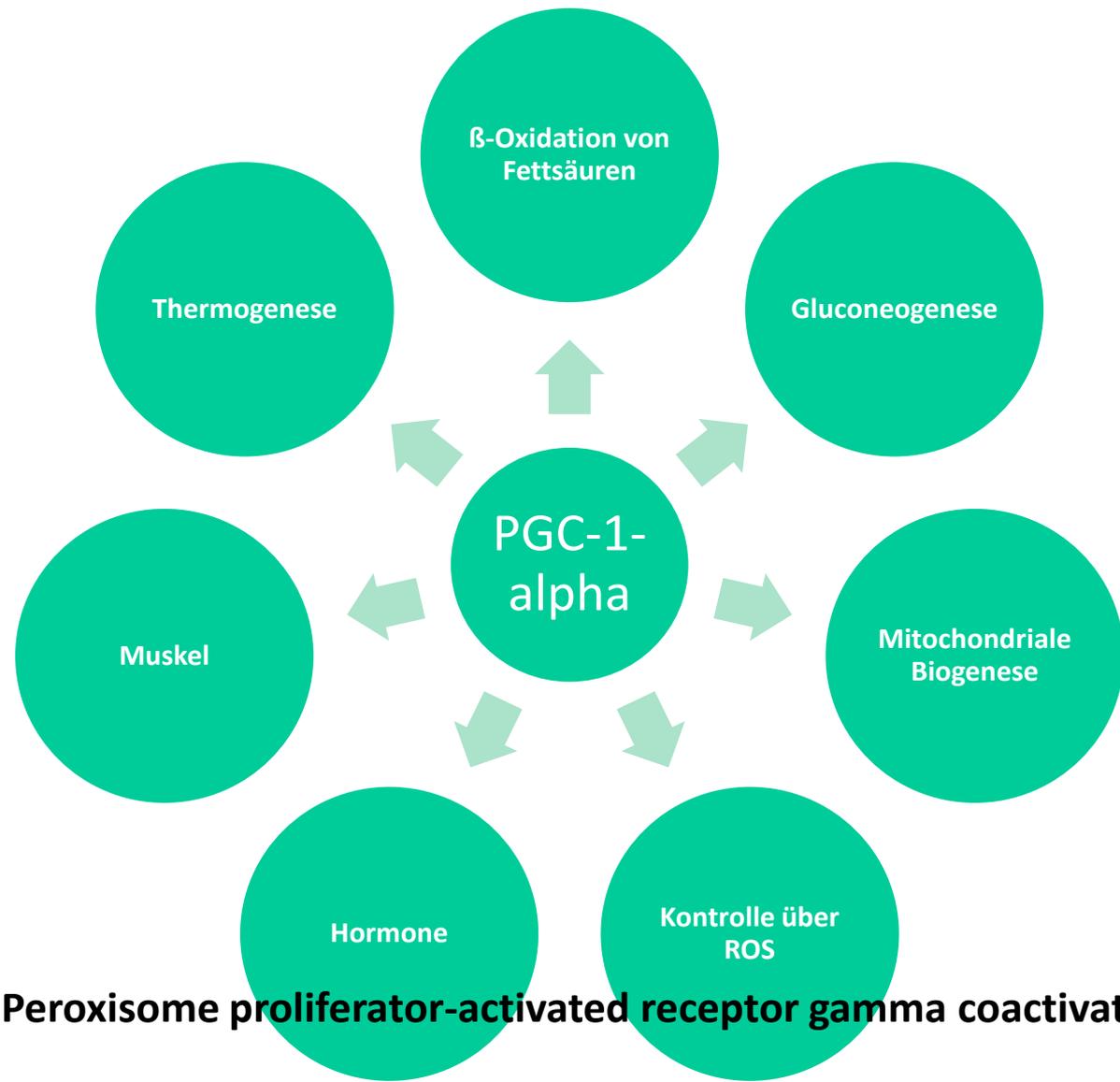
Mitochondrial Biogenesis and Redox Regulation



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



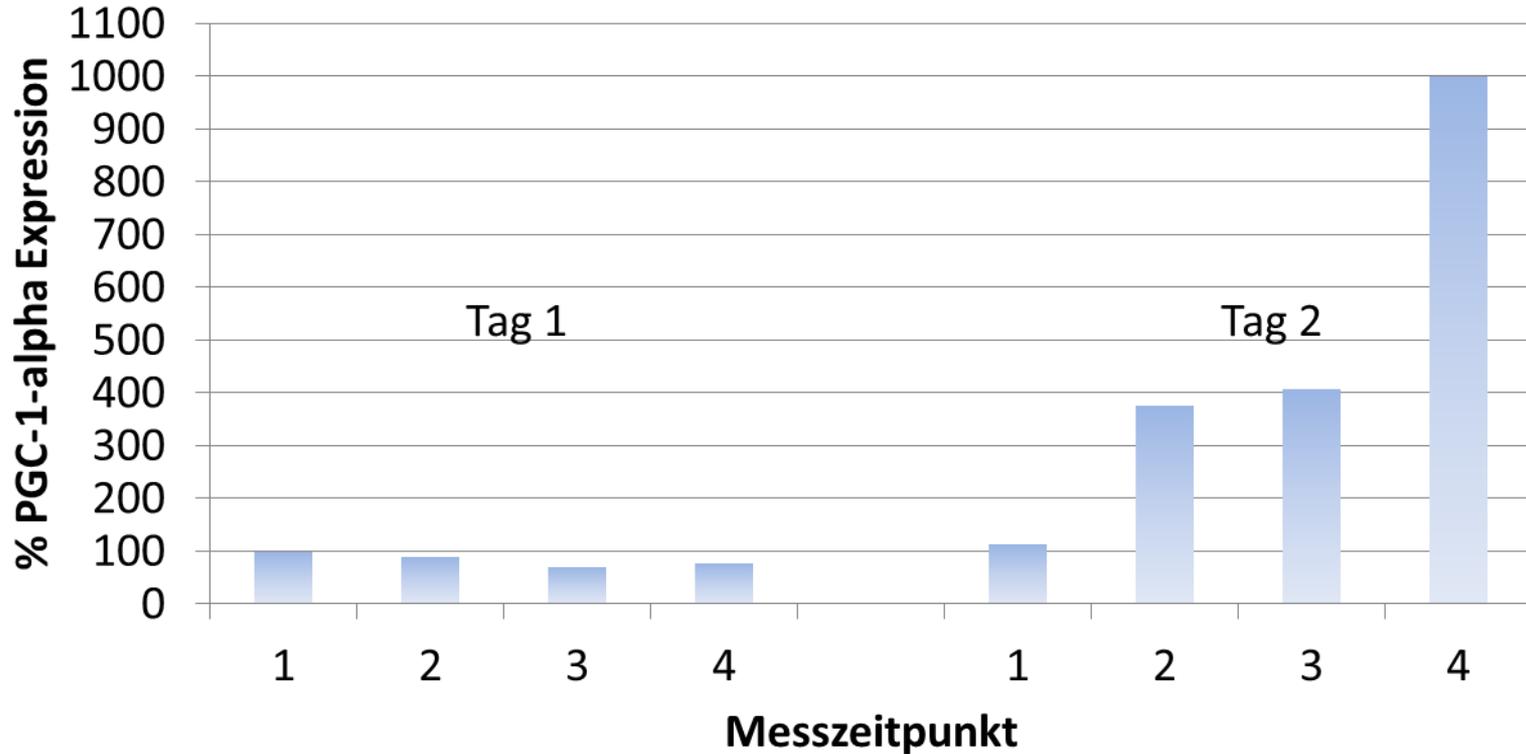
Wirkprofil von PGC-1-alpha



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.**

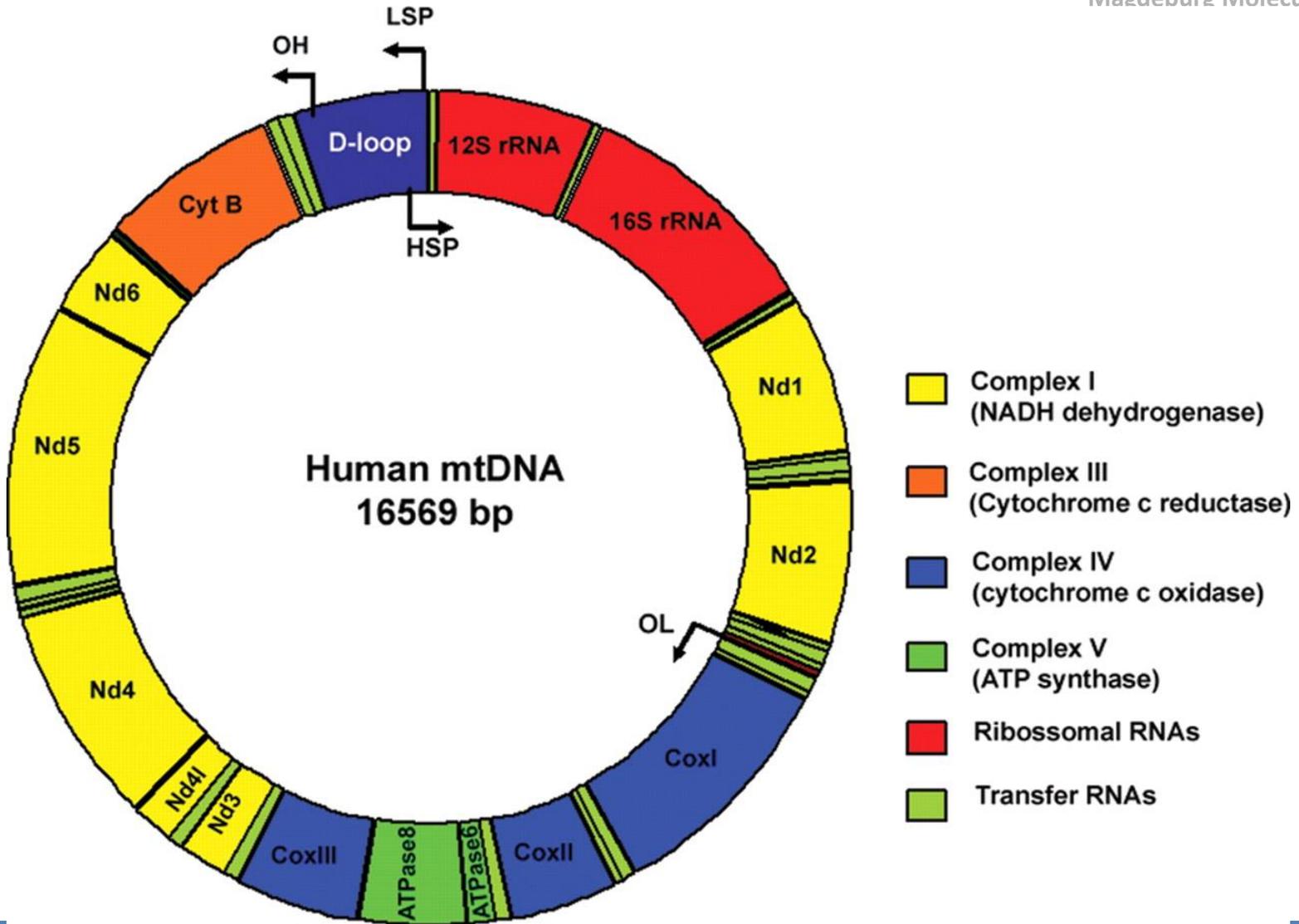
Aktivierung der mitochondrialen Biogenese



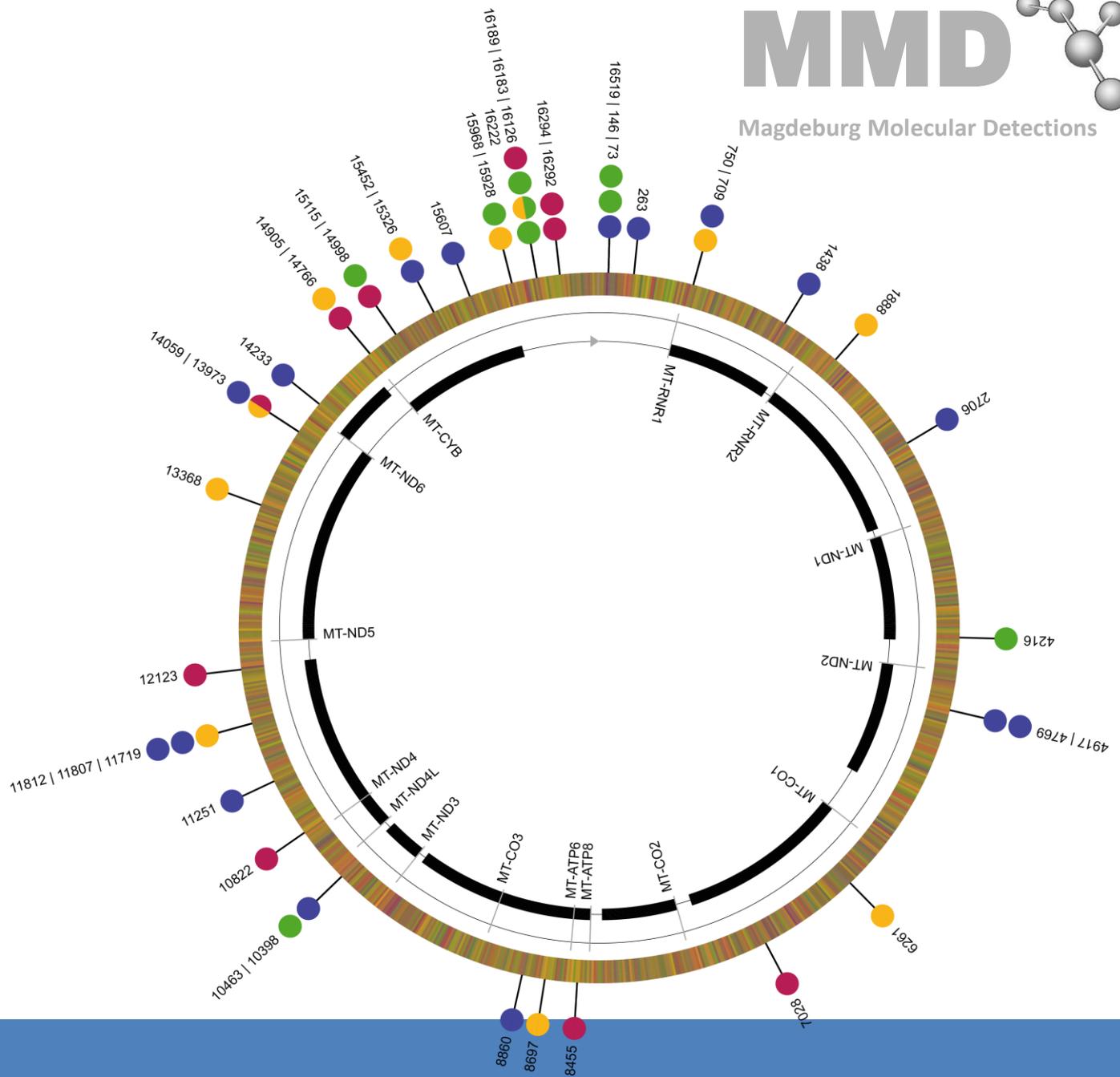
Expressionsanalyse von PGC-1-alpha in peripheren mononukleären Blutleukozyten (PBMC) zu verschiedenen Messzeitpunkten (1-4) an Tag 1 und Tag 2 der me2.vie Systemtherapie. Die Messzeitpunkte am Tag1 und Tag2 waren: vor der Sitzung :1; während der Sitzung: 2; direkt nach der Sitzung: 3, 6 Stunden nach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

WIEDERHERSTELLUNG DER MITOCHONDRIALEN GENOMINTEGRITÄT

Das mitochondriale Genom



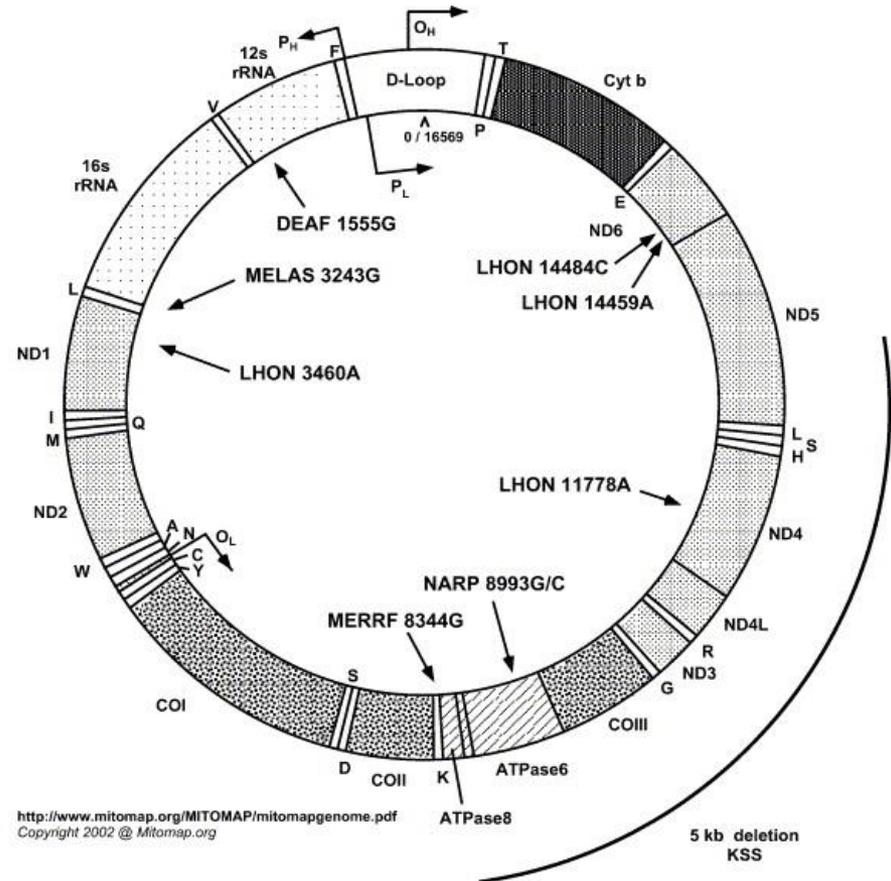
Patient 1



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)

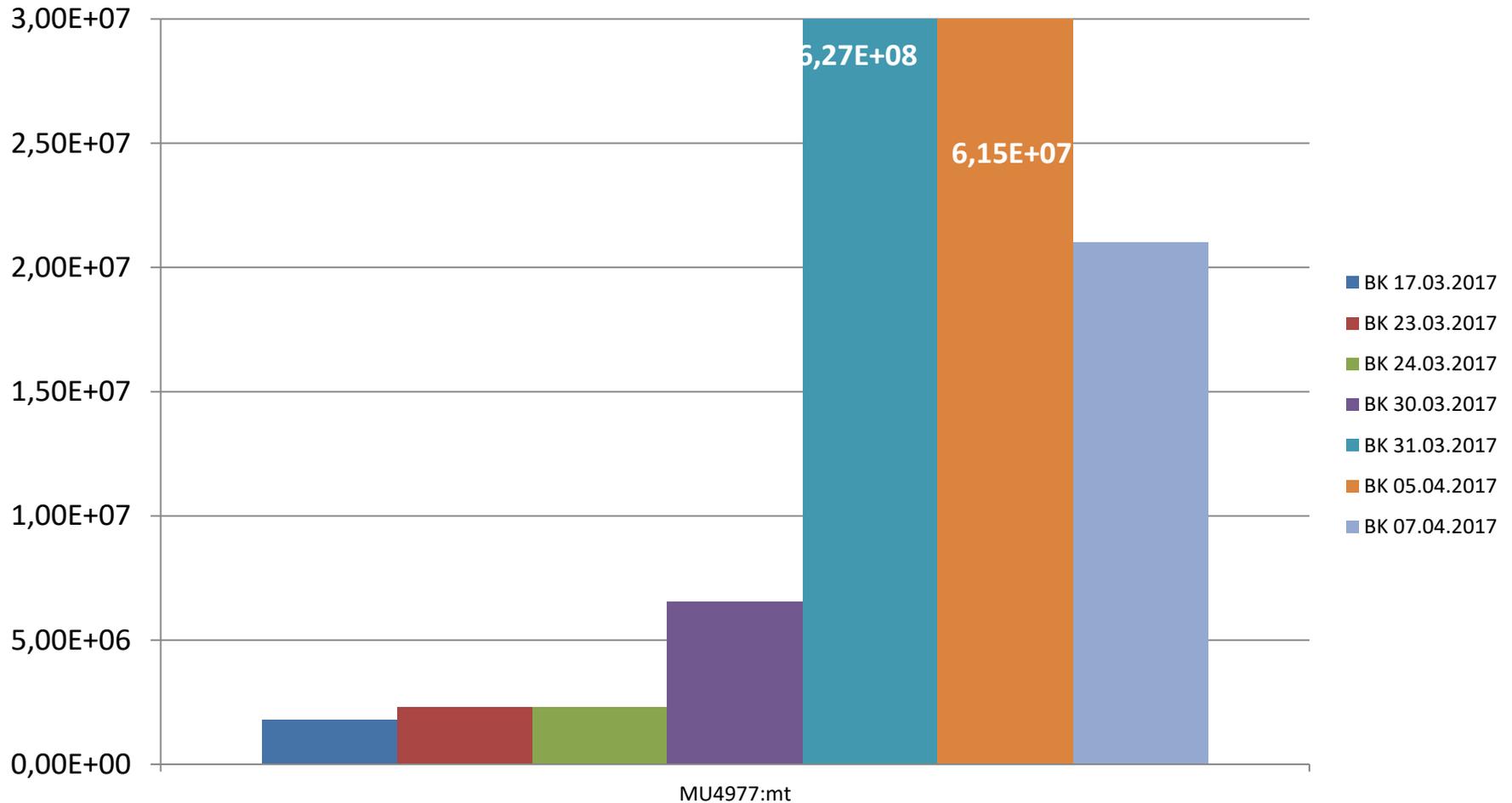
Bei der CD sind die Gene oder Teile der Gene entfernt, die für die ATPase 8 und 6, COXIII, ND3, ND4 und ND4L sowie ND5 der mtDNA kodieren.



	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

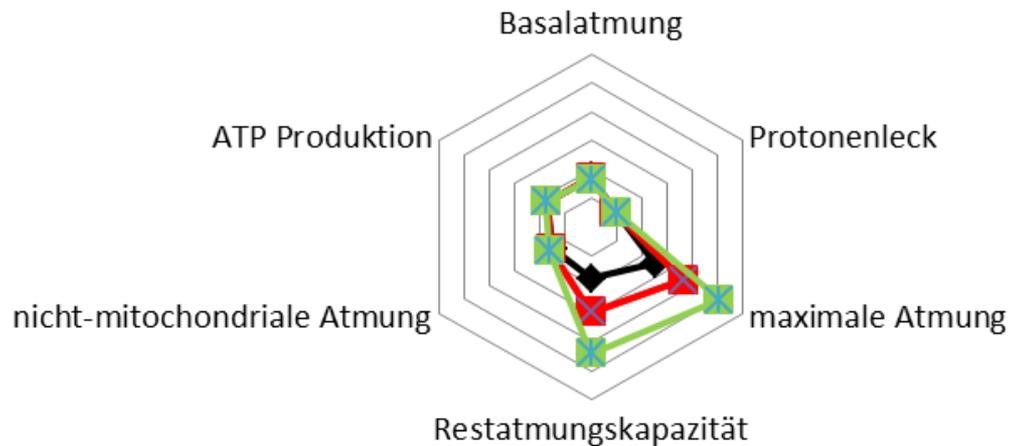
NACHHALTIGKEIT DER ME2.VIE SYSTEMTHERAPIE

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

Nachhaltigkeit der me2.vie Systemtherapie

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

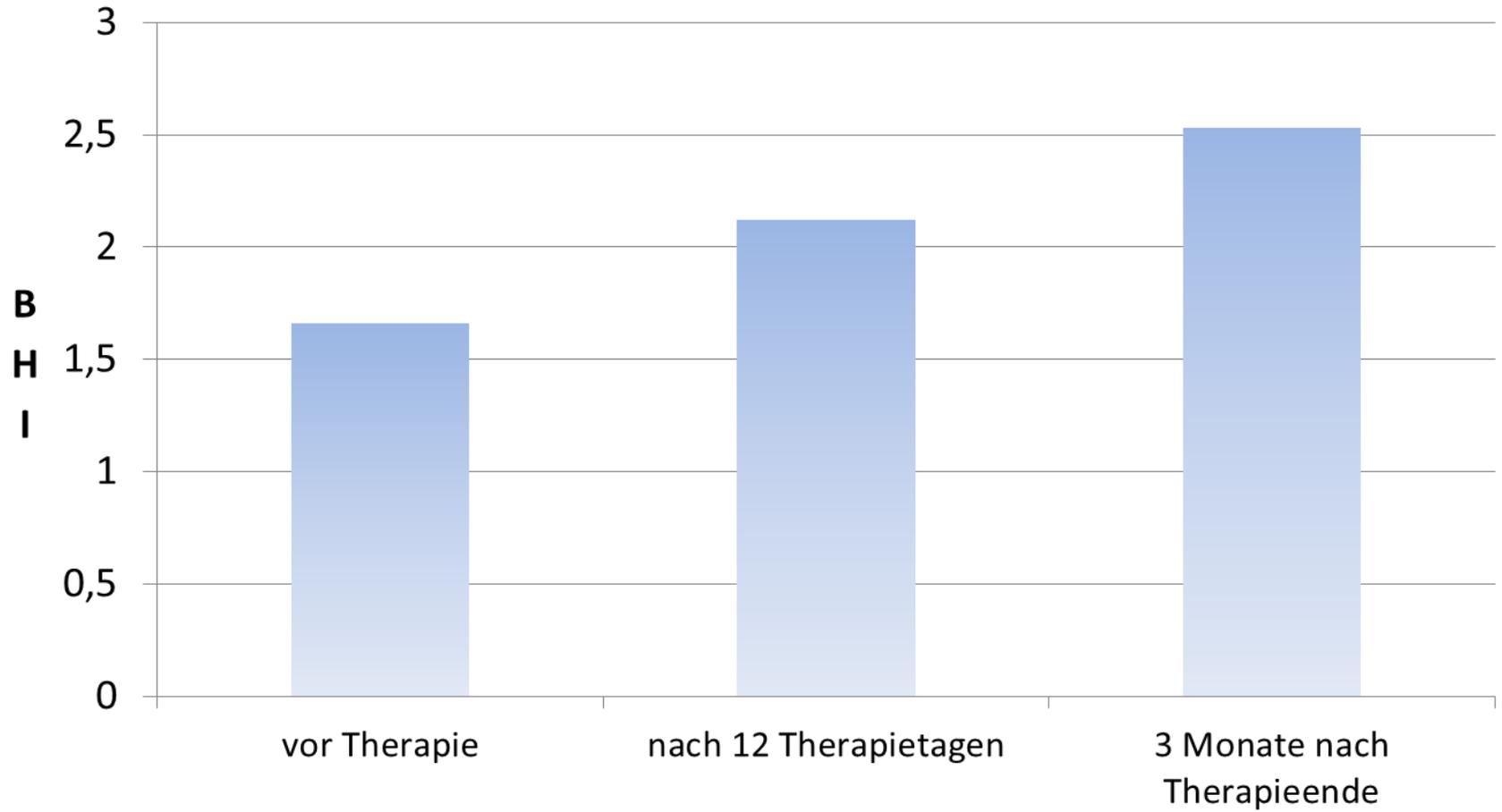
Nachhaltigkeit der me2.vie Systemtherapie



—◆— 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).

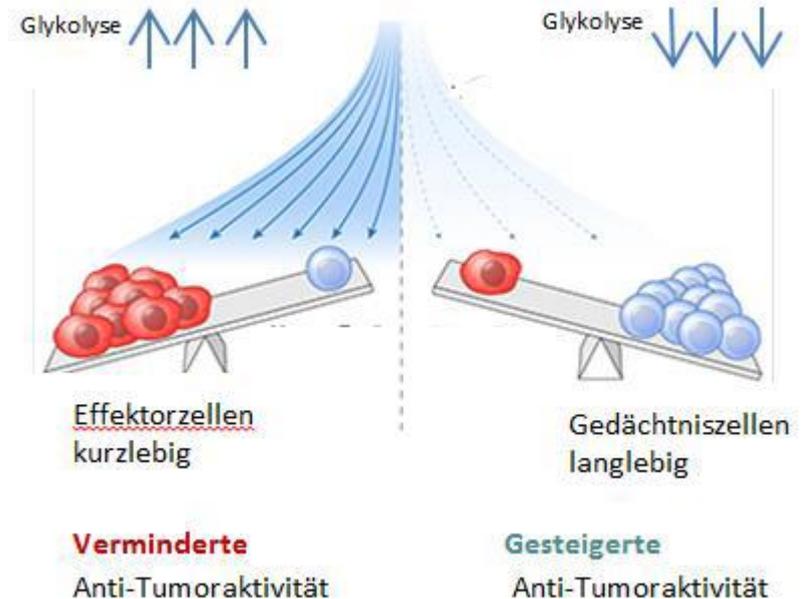
EINSATZ DES ME2.VIE KONZEPT BEI CHRONISCH KRANKEN PATIENTEN

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

Anti-Tumoraktivität

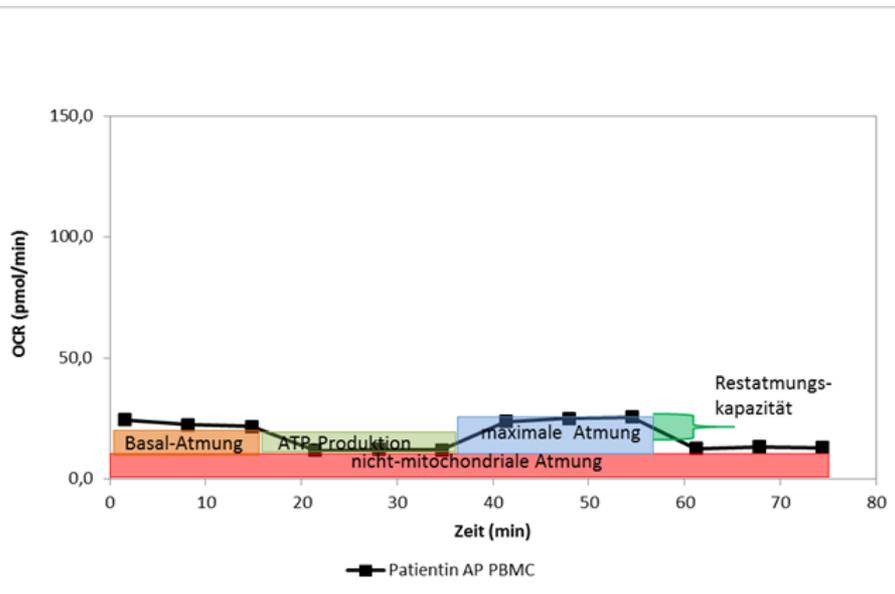
Der metabolische Zustand der
T-Lymphozyten

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

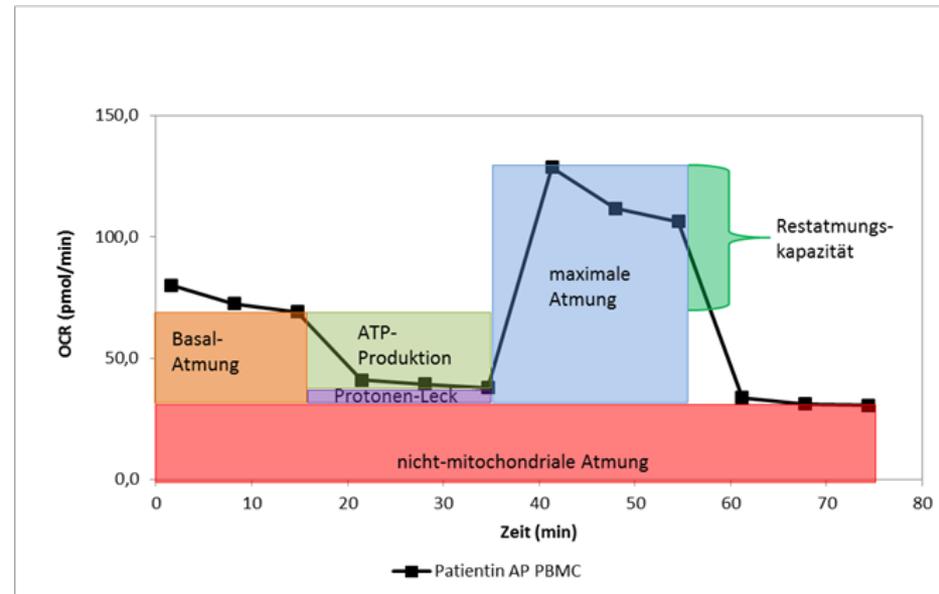


Einsatz des me2.vie Konzept bei chronisch kranken Patienten

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

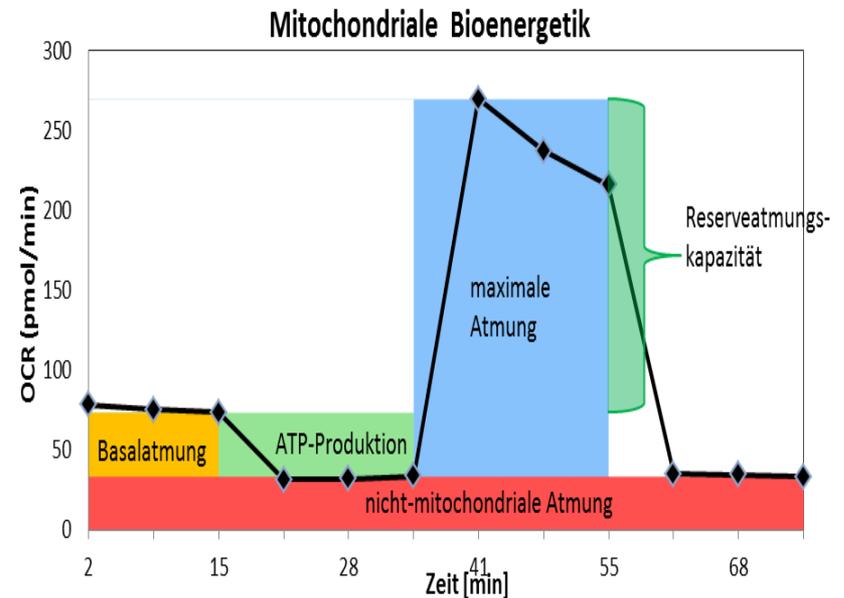
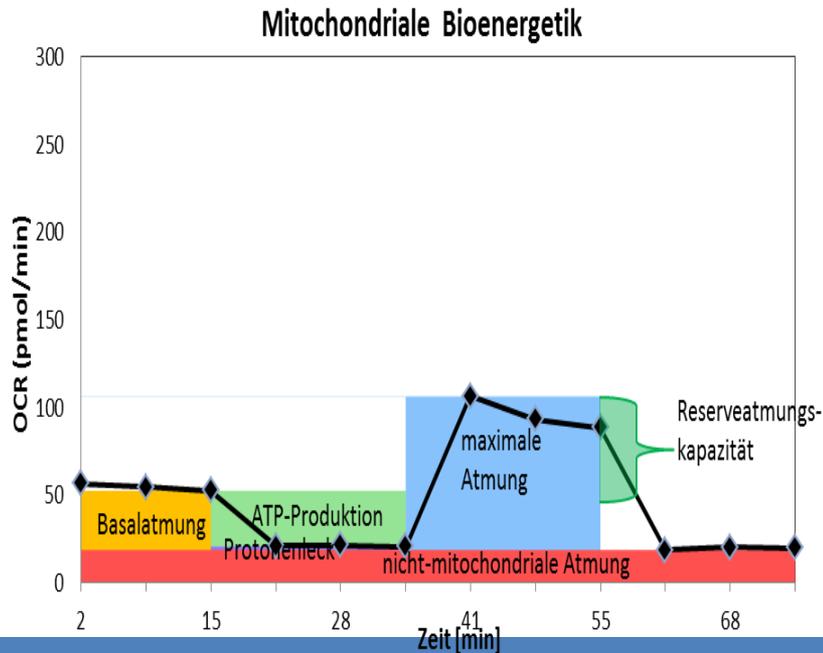
Me2.vie Systemtherapie

Magen/Darm Programm plus
Kontrollinfusion

Nach

Me2.vie Systemtherapie

Magen/Darm Programm plus
Kontrollinfusion



Me2.vie Systemtherapie

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

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

