

Mitochondriale Funktionsstörungen und COVID-19: Ansatz der Mikroimmuntherapie

Dr. Lourdes Reig (Palma de Mallorca, Spanien)



Eine optimale Immunfunktion hängt u.a. von einem ausgeglichenen Zellstoffwechsel und einem guten Zustand der Mitochondrien ab. Daher induzieren eine Vielzahl von Viren Schäden an den Mitochondrien bzw. manipulieren deren Dynamik, um den Abwehrmechanismen zu entkommen und somit ihr eigenes Überleben bzw. ihre Replikation zu gewährleisten. Mitochondriale Funktionsstörungen können zudem zu einem erhöhten oxidativen Stress in den Zellen und einer systemischen Toxizität führen. Jüngste Belege lassen vermuten, dass Fehlfunktionen der Mitochondrien auch bei der Pathogenese von COVID-19 eine Rolle spielen könnten.

Die Mitochondrien: Zelluläre „Kraftwerke“ mit fundamentaler Bedeutung für die Immunfunktion

Alle menschlichen Zellen, mit Ausnahme der roten Blutkörperchen (Erythrozyten), enthalten Mitochondrien. Die Mitochondrien haben verschiedenste Funktionen, darunter die Bereitstellung von Energie durch die Produktion von ATP (Adenosintriphosphat) über die oxidative Phosphorylierung, die Kontrolle der Redoxreaktion innerhalb der Zellen, die Aufrechterhaltung des Kalzium-Gleichgewichts oder die Oxidation von Fettsäuren. Die Mitochondrien greifen auch in andere wesentliche Zellfunktionen ein, z. B. in die Proliferation und den programmierten Zelltod (Apoptose) oder in den Stoffwechsel bzw. die Synthese von Makromolekülen wie Lipiden, Aminosäuren und Nukleotiden^{1,2}.

Ebenso wird die Rolle der Mitochondrien in der Steuerung des Immunsystems zunehmend deutlich. Veränderungen in der Mikroumgebung (z.B. durch Infektion oder Entzündung) führen zu funktionellen Veränderungen in den Mitochondrien, die die angeborene Immunantwort

beeinflussen können. Die Mitochondrien sind zum Beispiel bei der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) beteiligt. Außerdem können im Rahmen von Infektionen und bei Zellstress die mitochondriale DNA und andere mitochondriale Komponenten in das Zytoplasma und den extrazellulären Raum gelangen und als Triggerfaktor (sogenanntes DAMP, engl. *Danger-Associated Molecular Pattern*) für die Aktivierung intrazellulärer Signalwege wie NF- κ B sowie das NLRP3-Inflammasom fungieren. Dadurch wird die Einleitung der inflammatorischen Antwort gefördert³⁻⁵.

Des Weiteren sind Mitochondrien bei der Produktion von Typ-I-Interferonen beteiligt, die von essenzieller Bedeutung für die antivirale Immunantwort sind³⁻⁵.

Sie spielen auch eine wichtige Rolle bei der Umprogrammierung des Stoffwechsels der Immunzellen von der oxidativen Phosphorylierung zur Glykolyse, um eine effiziente Bekämpfung der Erreger zu gewährleisten. Außerdem sind sie an der Produktion von Stoffwechselzwischenprodukten des Citratzyklus (Succinat, Fumarat oder Citrat) beteiligt, wodurch inflammatorische Signalwege in Zellen der angeborenen und erworbenen Immunantwort induziert werden³⁻⁵.

Diese Zusammenhänge machen deutlich, dass mitochondriale Funktionsstörungen eng mit Immunstörungen verbunden sind, wie u.a. entgleiste Entzündungen oder eine unzureichende Abwehr von Erregern – insbesondere von Viren. Auch kann dadurch ein exzessiver Zelltod durch Apoptose gefördert sowie die vorzeitige Alterung des Immunsystems (Immunseneszenz) begünstigt werden. Diese veränderten mitochondrialen Funktionen können vom Verlust des elektrischen Membranpotenzials und einer



Veränderung des pH-Wertes, Störungen an der Elektronentransportkette und bei der ATP-Synthese bis zu einer verstärkten Bildung von ROS-Molekülen reichen, die schwere Schäden an den Proteinen, Lipiden und der mitochondrialen DNA verursachen können. Funktionsstörungen der Mitochondrien sind also eng mit dem biologischen Alterungsprozess des Immunsystems verknüpft: „Inflammaging“ wird begünstigt, die T-Zell-Immunität wird beeinträchtigt und die Infektanfälligkeit wird erhöht^{5,6}.

Angesichts ihrer Wichtigkeit gelten Funktionsstörungen der Mitochondrien als Ursache für viele Krankheitsbilder, unter denen insbesondere degenerative, metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen sowie verschiedene Krebsarten hervorzuheben sind.

SARS-CoV-2 und die mitochondriale Funktionsstörung

Es gibt viele Faktoren, die sich negativ auf die Funktionstüchtigkeit der Mitochondrien auswirken können. Oft ist es ein Effizienzverlust der antioxidativen Systeme, aber auch das Fehlen essenzieller Nährstoffe, die unkontrollierte Immunaktivierung bzw. chronische Entzündungen, psychischer und physischer Stress sowie Gift- und Schadstoffe oder bestimmte Arzneimittel sind hier zu nennen. Virusinfektionen können ebenfalls die Biogenese der Mitochondrien und ihre Funktion stören und die von den Mitochondrien abhängigen antiviralen Mechanismen beeinträchtigen. RNA-Viren wie das Coronavirus sind in der Lage, die Mitochondrien zu ihren Gunsten zu manipulieren und dadurch der Immunantwort zu entkommen, um so ihr Überleben und ihre Vermehrung zu gewährleisten. Zum Beispiel wird dabei die Produktion von Typ-I-Interferonen gehemmt und die antivirale Abwehr beeinträchtigt. Auch kann der von den Mitochondrien vermittelte oxidative Stress in Zellen gesteigert und die Einleitung der Apoptose gefördert werden⁴.

Obwohl die Mechanismen der Immunevasion durch das SARS-CoV-2 noch nicht hinlänglich beschrieben worden sind, nimmt man an, dass dieses Virus ebenfalls die Immunantwort umgeht, indem es u.a. mitochondriale Signalwege und die davon abhängigen Abwehrmechanismen stört^{7,8}. So zeigen COVID-19-Patienten eine Fehlregulation des Typ-I-Interferon-Signalwegs sowie eine zunehmende Bildung von ROS³. Diese Folgestörungen der mitochondrialen Signalabweichungen könnten somit zur Entwicklung eines schweren Verlaufs von COVID-19 bzw. Long/Post-COVID beitragen. Zum Beispiel werden die gestörte Koagulation sowie die Thrombosephänomene, die bei einigen COVID-19-Patienten zu beobachten sind, mit einer Erhöhung des

oxidativen Stresses in Verbindung gebracht^{5,9}. Ebenso sind bei COVID-19-Patienten T-Zell-Populationen mit mitochondrialer Funktionsstörung und erhöhter Bereitschaft zur Apoptose nachzuweisen. Der Anteil dieser Zellen nimmt bei älteren Patienten zu und korreliert mit einer Lymphopenie¹⁰.

Aus diesem Grund könnten die Marker für die Mitochondrien-Funktion als Biomarker zur Ermittlung des Risikos und der Schwere einer Infektion durch SARS-CoV-2 genutzt werden⁴.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine Verbesserung der Integrität und Funktionstüchtigkeit der Mitochondrien von grundlegender Bedeutung ist, um vor einer SARS-CoV-2-Infektion und den damit assoziierten Folgeschäden zu schützen, den Impferfolg zu erhöhen und zudem Long/Post-COVID entgegenzuwirken^{11,12}. Nachfolgend wird der Ansatz der Mikroimmuntherapie in der Unterstützung der Mitochondrienfunktion kurz dargestellt.

Mikroimmuntherapie zur Unterstützung der Mitochondrienfunktion

Die mikroimmuntherapeutischen Präparate setzen sich aus unterschiedlichen Immunbotenstoffen (hauptsächlich Zytokinen) in niedrigen Dosierungen – low doses (LD) und ultra-low doses (ULD) – zusammen. Dadurch soll eine Wirkung auf das Gesamtsystem mit multiplen Zielsetzungen erreicht werden. Die in den Mikroimmuntherapeutika enthaltenen Wirkstoffe werden nach einem spezifischen Verfahren (*Serial Kinetic Process*) aufbereitet, das aus einer seriellen Verdünnung von 1:100, gefolgt von einem vertikalen Verschüttelungsverfahren, besteht. Diese Schritte durchlaufen eine vorgegebene Anzahl an Wiederholungen. Je nachdem wie oft dieses Verfahren wiederholt wird, kann die Wirkung variieren: Hochregulation der biologischen Aktivität einer Substanz mittels LD und Aufrechterhaltung bzw. Herunterregulation mittels ULD. Es wird angenommen, dass die Feinabstimmung der Mikroimmuntherapie auf dem gut in der Literatur etablierten biologischen Phänomen der Hormesis beruht, bei der eine dosisabhängige Umkehrung der Wirkung zu beobachten ist. In den letzten Jahren wurden mehrere Studien publiziert, die die positiven Effekte der Mikroimmuntherapie nachweisen¹³⁻¹⁷.

Das mikroimmuntherapeutische Mittel zur Regulation der Mitochondrienfunktion und Unterstützung des Immunsystems bei chronischen Störungen ist die **Formel MIREG**. Aufgrund ihrer Zusammensetzung und immunregulatorischen Ziele (Abb. 1) könnte diese Formel sich ebenfalls als Basisbehandlung nach durchgemachter SARS-CoV-2-Infek-

tion eignen, um vor einem chronischen Krankheitsverlauf zu schützen bzw. der Entwicklung des Long/Post-COVID-Syndroms bzw. Post-Vakzin-Syndroms entgegenzuwirken.

Aufgrund ihrer spezifischen Zusammensetzung und Sequenz entfaltet die **Formel MIREG** ihre Wirkung auf multiplen Ebenen und verfolgt damit mehrere Ziele¹⁸:

- Eindämmung entgleister Entzündungen und Verringerung des oxidativen Stresses
- Regulation der Immunantwort
- Optimierung der Mitochondrienfunktion
- Ausgleich des zellulären Energiestoffwechsels

Die übliche Dosierung der **Formel MIREG*** beträgt 1-2 Kapselinhalte pro Tag bis zur Besserung der Symptome. Anschließend kann auch eine Erhaltungsdosis von 10 Kapselinhalten pro Monat verschrieben werden.

** Die Anwendung basiert auf der klinischen Erfahrung von Ärzten der internationalen Gesellschaften für Mikroimmuntherapie*

Die Mikroimmuntherapeutika können bei unterschiedlichen Patientengruppen verabreicht werden, sind einfach in der Anwendung und gut verträglich und somit gut im Praxisalltag einsetzbar. Daher sind sie fester Bestandteil der Therapiestrategie zahlreicher Ärzte und Therapeuten.

Bibliografie

1. Hill, S. & Van Remmen, H. Mitochondrial stress signaling in longevity: A new role for mitochondrial function in aging. *Redox Biol.* 2, 936–944 (2014).
2. McBride, H. M., Neuspiel, M. & Wasiak, S. Mitochondria: more than just a powerhouse. *Curr. Biol.* 16(14), R551-560. (2006).
3. Elesela, S. & Lukacs, N. W. Role of Mitochondria in Viral Infections. *Life* 11, 232 (2021).
4. Burtscher, J., Cappellano, G., Omori, A., Koshiba, T. & Millet, G. P. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience* 23, 101631 (2020).
5. Ganji, R. & Reddy, P. H. Impact of COVID-19 on Mitochondrial-Based Immunity in Aging and Age-Related Diseases. *Front. Aging Neurosci.* 12, 614650 (2021).
6. McGuire, P. J. Mitochondrial Dysfunction and the Aging Immune System. *Biology.* 8, 26 (2019).
7. Nunn, A. V. W. et al. SARS-CoV-2 and mitochondrial health: implications of lifestyle and ageing. *Immun. Ageing* 17, 33 (2020).
8. Singh, K. K., Chaubey, G., Chen, J. Y. & Suravajhala, P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 319, 258–267 (2020).
9. Saleh, J., Peyssonnaud, C., Singh, K. K. & Edeas, M. Mitochondria and microbiota dysfunction in COVID-19 pathogenesis. *Mitochondrion* 54, 1–7 (2020).
10. Thompson, E. A. et al. Metabolic programs define dysfunctional immune responses in severe COVID-19 patients. *Cell Rep.* 34, 108863 (2021).
11. Klarquist, J. et al. Clonal expansion of vaccine-elicited T cells is independent of aerobic glycolysis. *Sci. Immunol.* 3(27), eaas9822 (2018).
12. Thakar, J. et al. Aging-dependent alterations in gene expression and a mitochondrial signature of responsiveness to human influenza vaccination. *Aging.* 7, 38–52 (2015).
13. Jacques, C., Chatelais, M., Fekir, K., Fauconnier, L., Mellier, M., Togbe, D., & Floris, I. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LEID Exhibits an Immunostimulant Effect by Boosting Both Innate and Adaptive Immune Responses. *Int J Mol Sci.* 23(1), 110 (2021).
14. Jacques, C., Floris, I., & Lejeune, B. Ultra-Low Dose Cytokines in Rheumatoid Arthritis, Three Birds with One Stone as the Rationale of the 2LARTH® Micro-Immunotherapy Treatment. *Int J Mol Sci.* 22(13), 6717 (2021).
15. Floris, I., Rose, T., Rojas, J., Appel, K., Roesch, C., & Lejeune, B. Pro-Inflammatory Cytokines at Ultra-Low Dose Exert Anti-Inflammatory Effect In Vitro: A Possible Mode of Action Involving Sub-Micron Particles?. *Dose Response*, 18(4), 1559325820914723 (2020).
16. Floris, I., García-González, V., Palomares, B., Appel, K., & Lejeune, B. The Micro-Immunotherapy Medicine 2LARTH® Reduces Inflammation and Symptoms of Rheumatoid Arthritis In Vivo. *Int J Rheumatol.* 2020, 1594573 (2020).
17. Floris, I., Chenuet, P., Togbe, D., Volteau, C., & Lejeune, B. Potential Role of the Micro-Immunotherapy Medicine 2LALERG in the Treatment of Pollen-Induced Allergic Inflammation. *Dose Response.*, 18(1), 1559325820914092 (2020).
18. Reig, L. Mitochondrienregulierung und Mikroimmuntherapie. *Fachbroschüre MeGeMIT* (2018).

Mitochondrien und oxidativer Stress

Eingrenzung der durch proinflammatorische Zytokine und reaktive Sauerstoffspezies (ROS) induzierten mitochondrialen Funktionsstörungen

RNA, IL-1, TNF-α

Mitochondrialer Stoffwechsel

Förderung der mitochondrialen Biogenese und Energieproduktion (Anzahl an Mitochondrien, mitochondriale Enzyme, Atmung und ATP)

IL-6, PGE2

Mitochondrien und Immunzellen

Eingrenzung der durch die unkontrollierte Immunaktivierung induzierten mitochondrialen Funktionsstörungen und Förderung der Apoptose der hyperaktivierten Immunzellen bzw. Verringerung ihrer pathologischen Auswirkungen

IL-5, IL-2, TGF-β, SNA-HLA I, SNA-HLA II, DNA

Spezifische Regulation der Mitochondrien

SNA-MIREG

* Herunterregulation – Hochregulation

Abb. 1: Immunregulatorische Ziele der Formel MIREG
(Abkürzungen: RNA: Ribonukleinsäure, IL: Interleukin, TNF-α: Tumornekrosefaktor alpha, PGE2: Prostaglandin E2, TGF-β: Transforming Growth Factor beta, SNA: Specific Nucleic Acid)