

Mitochondrien, Corona & das Spike-Protein: Ein unterschätztes Problem

Grundlagen

Wir wissen inzwischen, dass Covid-19 nicht das moderne Äquivalent der mittelalterlichen Pest ist, die ganze Landstriche entvölkerte und Europas Population um geschätzte 30% reduzierte. Vielmehr ist seit langem klar, dass eine Corona-Infektion v.a. klar definierte Risikogruppen gefährdet, für Menschen außerhalb dieser Risikogruppen aber regelmäßig unproblematisch ist. Wenige machen sich dabei die Mühe, über die Kriterien, die diese Gruppen definieren, etwas genauer nachzudenken. Bei einer akuten respiratorischen Infektionskrankheit würde man spontan Risikofaktoren wie die folgenden assoziieren: Vorerkrankung der Atmungsorgane (COPD, Asthma, Emphysem, Fibrose, etc.) und natürlich Abwehrschwäche. Letztere findet sich auch auf der Liste offiziell anerkannter Risiken – in Form fortgeschrittenen Alters. Dieses bringt ein Phänomen namens „Immun-Seneszenz“ mit sich, ein altersbedingter Funktionsverlust des Immunsystems, insbesondere auf Ebene der adaptiven (d.h. lernfähigen) Abwehr. Erkrankungen der Atmungsorgane oder immunschädigende Prozesse (z.B. Krebs) aber sucht man vergebens. Stattdessen wurden Übergewicht (Adipositas) und Diabetes mellitus Typ 2 als Hauptrisiken ausgemacht. Das verlangt eigentlich nach einer Erklärung, da diese Pathologien in keinem direkten Zusammenhang zur Virenabwehr bzw. Vulnerabilität der Atmungsorgane stehen. Tatsächlich gibt es drei Phänomene, die allen drei „Major Risks“ (Alter, Diabetes, Adipositas) gemein sind und deren disruptive Effekte auf die Covid-Morbidität erklären: Inflammation, Radikale und Mitochondriopathie. Die wissenschaftliche Auseinandersetzung mit den Ursachen und Mechanismen des Alterns hat mittlerweile den Begriff „Inflammaging“ geprägt – Altern durch Entzündung¹. Adipositas und Diabetes sind anhaltende Entzündung („Silent inflammation“) und Radikalenbildung inhärent und leisten deren Entstehung, Progression und Komplikationen Vorschub². Beide, chronische Entzündung und Radikalenbelastung münden letztlich in einem weiteren Phänomen: Dem Funktionsverlust der Mitochondrien, einer sogenannten Mitochondriopathie^{3,4}. Diese ergibt sich auch altersbedingt, da Anzahl und Funktionalität dieser Zellorganellen mit dem Alter abnehmen⁵. Sie ist der Kulminationspunkt und vielleicht der Morbiditätsfaktor schlechthin, betrachtet man chronische Krankheiten (und hier insbesondere als Zivilisations- und Alterskrankheiten bezeichnete) auf zellulärer Ebene⁶. Von A wie Alzheimer bis Z wie Zoster, egal ob Krebs, allgemeine Degeneration, orthopädische Probleme oder Abwehrschwäche – immer taucht die Mitochondriopathie als zellulär-pathologische Grundlage auf. Dabei ist es wichtig, sich von dem Bild der Mitochondrien als reine Energieproduzenten zu verabschieden. Mitochondrien sind sehr viel mehr als einfache „Kraftwerke“ unserer Zellen. Neben ihrer Aufgabe Energie zu produzieren, steuern und regulieren sie unser Genom (Epigenetik), die Zellteilung sowie den kontrollierten Zelltod (Apoptose). Anhaltende Mitochondriopathien induzieren entsprechend eine Kettenreaktion biochemischer und (epi)genetischer Effekte, deren pathophysiologische Konsequenzen Multimorbidität in Reinform mit sich bringen.

Mitochondrien und Immunsystem

Im Kontext unserer Betrachtung hier interessiert uns natürlich insbesondere die Bedeutung der Mitochondrien für unser Immunsystem, und diese kann gar nicht hoch genug eingeschätzt werden. Sowohl angeborene als auch die adaptive Abwehrzellen sind in punkto

Aktivierung und Funktion extrem abhängig von den Mitochondrien⁷, dies betrifft in besonderem Maß die Abwehr von Viren – in Form des Interferonsystems⁸. Schlechte Mitochondrienfunktion, wenig Interferone. Wenig Interferone, schnelles Anwachsen der Viruslast sowie virale Persistenz, mit allen negativen Konsequenzen. Bei Corona besonders kritisch: Interferondefizite erhöhen die Wahrscheinlichkeit für eine überschießende, aber unproduktive Tätigkeit des unspezifischen Immunsystems. Mögliche Folge ist der gefürchtete Zytokinsturm⁹. Der Mitochondrienstatus ist prädikativ für den Verlauf der Infektion¹⁰. Interferone sind auch entscheidend bei der Elimination von bösartigen Zellen – entsprechende Defizite erhöhen das Krebsrisiko bzw. verschlechtern die Prognose einer Krebserkrankung dramatisch^{11,12}.

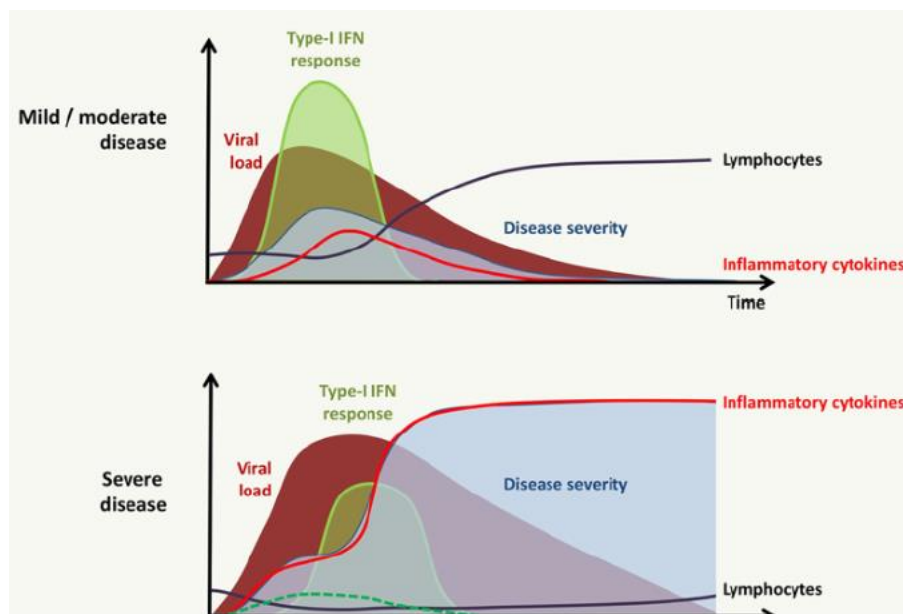


Abbildung 1: Verminderte Interferon-Antwort erhöht das Risiko für schwere Infektionsverläufe und Zytokinsturm; Quelle: Jamilloux, 2020

Auch ist zu bedenken, dass die Beziehung zwischen Inflammation, Radikalen und Mitochondrien wechselwirkend ist – erstere schädigen die Mitochondrien, Mitochondriopathie wiederum befördert Entzündung und Radikalenbildung¹³. Hier liegt ein erhebliches Potential für einen Circulus vitiosus vor, einen Teufelskreis, der in einer sich selbst beschleunigenden Abwärtsspirale mündet. Erschwerend kommt hinzu, dass ein intakter Mitochondrienstoffwechsel entscheidend ist für die erfolgreiche Differenzierung von Vorläuferzellen. Dies betrifft die Bildung reifer Immunzellen ebenso, wie die permanente Regeneration verschleißträchtiger Gewebe (Epithel, Endothel, weiße Substanz im Nervensystem)¹⁴. Unzureichende Differenzierung ist aber nicht nur ein Regenerationsproblem, sondern kann ad extremum zur Zellentartung führen. Folgerichtig finden wir die volle Ausprägung einer Mitochondriopathie bei Krebs: Vollständiger Verlust der physiologischen Zellfunktion, unkontrollierte Zellteilung bei gleichzeitig fehlender Differenzierung und Verlust der Apoptosefähigkeit. Die Mitochondrien maligner Zellen sind zahlenmäßig dezimiert, funktional tot und bar jeder epigenetischen Kontrollfunktion¹⁵. Krebs ist eine Mitochondrienerkrankung par excellence, Mitochondrien-orientierte Therapien gleichzeitig vielversprechende Instrumente in der onkologischen Therapie¹⁶. Die betroffenen Zellen sind nicht mehr nur funktional Ausfälle, sie haben sich in Feinde unseres Organismus entwickelt. Die Mitochondriopathie schlägt in diesem Kontext also mehrfach zu: Auf Ebene

des Zellstoffwechsels fördert sie die Bildung maligner Zellen, gleichzeitig sabotiert sie das Immunsystem und damit die Bekämpfung der bösartigen Zellen.

SARS-CoV2, das Spike und Mitochondrien

Zurück zum Ausgangsthema: Viren kennen die Bedeutung der Mitochondrien für ihren Wirt, insbesondere wissen sie um die große Gefahr, die für sie von diesen Zellorganellen ausgeht. Es liegt daher in der Natur der Sache, dass Viren Strategien entwickelt haben, um die Mitochondrien auszuschalten bzw. für ihre Bedürfnisse zu kapern. SARS-CoV2 stellt hier keine Ausnahme dar und folgerichtig finden sich bei genauerer Betrachtung auch zahlreiche Schadmechanismen. Wir wollen die wichtigsten kurz anreißen. Bereits 2020 prognostizierten Analysen *in silico* die Translation von Corona-RNA in den Mitochondrien (und damit nicht nur klassisch durch die Ribosomen der infizierten Zelle)¹⁷. Dies konnte wenig später durch die Probe aufs Exempel bestätigt werden – die Hemmung der mitochondrialen Translation führt zum Zusammenbruch der Virusreplikation¹⁸, Transcriptomics-Analysen (RNA-Nachweis in unterschiedlichen Zellkompartimenten) belegen Corona-RNA in den Mitochondrien¹⁹. Diese werden also durch das Virus gezwungen, Virusproteine zu bauen – anstatt eigener, für die Funktion notwendiger Proteine. Ein weiteres Problem: Der Eintritt des Virus in die Zelle erfolgt bekanntlich über die ACE2-Rezeptoren, die bei diesem Vorgang zerstört werden. Unglücklicherweise ist ACE2 ein Schlüsselregulator der Mitochondrien. Dessen Depletion lässt die ATP-Synthese kollabieren, schaltet mitochondriale Gene ab, hemmt die Atmungskette und senkt das Membranpotential der Mitochondrien²⁰. Inzwischen wissen wir, dass das Impf-Spike in freier Form im Körper Geimpfter zirkuliert, ebenfalls an ACE2 binden und diesen schädigen kann^{21,22}. Der Spiegel liegt dabei über dem akut Erkrankter, die Spike-Bildung hält zudem über Monate an²³. Mittlerweise ist auch bekannt, dass die toxische Wirkung einer Corona-Infektion auf unser Gefäßsystem zu weiten Teilen auf der Schädigung der Mitochondrien endothelialer Zellen durch das Spike beruht. Dieses hochgradig mitotoxische Eiweiß zerstört die mitochondrialen Netzwerke einer Zelle und lässt ihre Funktion kollabieren²⁴. Es ist darüber hinaus stark inflammatorisch und induziert die massive Bildung freier Radikale²⁵. Impfung und Infektion haben zudem die Gemeinsamkeit, dass sie Entzündungen und Radikale triggern, die, wie wir bereits gesehen haben, grundsätzlich mitotoxisch sind. Die Lipidnanopartikel der Impfung tun sich hier besonders hervor, nicht nur bezüglich ihrer allgemeinen Reaktionsstärke²⁶, sondern im Speziellen was ihre unabwendbare systemische Verteilung im Körper angeht²⁷ – anders als bei einer Infektion sind automatisch alle Organe und Gewebe akut bedroht. Wir haben uns nun einmal entschieden, die Impfung auf die toxischste SARS-CoV2-Komponente aufzubauen, unter Verwendung einer technischen Plattform, die maximalen Schaden bei der Einbringung von Spike in den Körper gewährleistet. Hier mag aber in Zukunft mit der Verwendung selbstreplizierender mRNA noch Luft nach oben sein. Ein weiterer, für die Mitochondrien problematischer Umstand, kommt zu der bisherigen Misere hinzu. Antikörper gegen das Spike-Protein vom IgG-Typ besitzen ein signifikantes Autoreaktionspotential. Dies ist der hohen Ähnlichkeit des Spikes zu körpereigenen Strukturen geschuldet. Ganz oben auf der Liste besonders gefährdeter Strukturen stehen Neurofilamente – und die Mitochondrien²⁸. Ist diese Autoreaktion gegeben, werden die Mitochondrien durch das eigene Immunsystem attackiert, die eintretenden Verluste können enorm sein. Gerade Geimpfte weisen häufig einen Anteil nicht-neutralisierender Spike-IgG-AK von über 95% auf. Hier sind Risiken im Sinne der geschilderten Autoreaktion aber auch in Richtung ADE (Infektionsverstärkende Antikörper) dringend in Erwägung zu ziehen! Verschärft wird die Situation noch durch die häufig parallel gegebene Unterversorgung der Mitochondrien mit Sauerstoff. Hier wirken

sich Mikrogerinnsel²⁹ und Endotheliitis³⁰ negativ aus, wobei beide regelmäßige Befunde bei Long-Covid und Post-Vakzin-Syndrom sind. Letztere lässt sich durch Biomarker passabel erkennen (VEGF, RANTES, IL-6), erstere leider nicht immer. Negatives D-Dimer schließt Mikrogerinnsel nicht aus, hier empfiehlt sich immer der probatorische Einsatz von Nattokinase (NSK-SD, >2.000 FU/d). Im Besserungsfall und bei negativem D-Dimer lautet der Verdachtsbefund dann Amyloid-Gerinnsel. ([Verlinkung auf meinen Amyloid-Artikel](#))

Mitochondriopathie: Folgen und Diagnostik

In Anbetracht dieser katastrophalen Gefährdungssituation ist es wenig verwunderlich, dass Patienten mit Long-Covid oder Post-Vakzin-Syndrom in fast allen Fällen positiv auf Mitochondriopathie testen. Deren Folgen für das Immunsystem haben wir bereits umrissen, auch was ihr Potential als Wegbereiter einer Krebserkrankung angeht. Was aber ist jenseits davon zu erwarten? Nun ganz allgemein wird jede mitochondriopathische Zelle, bedingt durch den obligaten Energiemangel, Funktionseinbußen aufweisen. Gewebe und ganze Organe werden so hypofunktional, die Symptome ergeben sich aus der Aufgabe der individuell betroffenen Strukturen. Besonders häufig sind Muskelschwäche, allgemeiner Fatigue, Brain Fog, Unterfunktion endokriner Drüsen (Schilddrüse, Nebenniere, Eierstöcke), generell herabgesetzte Regenerationsfähigkeit und Infektanfälligkeit. Die Verschlechterung bestehender Krebserkrankungen und deren Neuauftreten sind ebenfalls gehäuft beobachtete Phänomene. In vielen Fällen wird die Mitochondriopathie hier einen (individuell unterschiedlich großen) Beitrag leisten. Es stellt sich also die Frage, wie wir Mitochondrienschäden sichtbar machen können. Schulmedizinisch leider gar nicht, Mitochondrien genießen hier keine nennenswerte Aufmerksamkeit - wenn überhaupt nur als sehr seltene, primär-genetische Pathologie. Eine sekundäre (d.h. erworbene) Mitochondriopathie ist in der Leitlinienmedizin gänzlich unbekannt, ja wird als Tatbestand verworfen. Zunächst bieten sich einfache, kostengünstige Suchtests an. Der Klassiker schlechthin sind die LDH Isoenzyme (LDH 1-5). Eine Erhöhung der Isoformen 4 und/oder 5 ist ein Positivbefund, da dies vermehrte Gärung anstelle der mitochondrialen Verbrennung belegt³¹. Einer ähnlichen Logik folgt die Messung der M2PK im Plasma, deren Anstieg ebenfalls eine Abnahme der Zellatmung anzeigt³². Aufwändiger aber hochgradig sinnvoll, wenn spezifisch maligne Risiken angeschaut werden sollen (Rezidivrisiko, Progress aktiver Krebserkrankungen), ist die Messung von TKTL1/Apo10³³. Alle genannten Parameter werden routinemäßig u.a. vom Labor Biovis angeboten. Die größte Detailtiefe in punkto Mitochondriendiagnostik erreicht der sogenannte BHI (Bioenergetic Health Index), der eine Art Mitochondrien-TÜV darstellt. Standgas, Vollgas, Beschleunigungs- und Bremsverhalten, Abgaszusammensetzung und Spritverbrauch – hier werden fast alle relevanten Eckdaten und Funktionswerte der Mitochondrien geprüft³⁴. Allerdings sind derlei Messungen finanziell aufwändiger, die Interpretation erfordert Expertise und Erfahrung. Insbesondere bei verknüpften toxikologischen oder immunologischen Fragestellungen ist ein BHI aber durchaus sinnvoll, besonders empfehlenswert ist hier das MMD-Labor unter Leitung von Prof. Brigitte König³⁵.

Verbesserung der mitochondrialen Gesundheit

Es empfiehlt sich, mitochondriale Gesundheit auf mehreren Ebenen zu denken: Bildung, Pflege und Regeneration, funktionelle Unterstützung und Schutz. Am grundlegendsten ist die Aktivierung der mitochondrialen Gene, welche in hervorragender Weise von Polyphenolen geleistet wird: Apigenin, Curcumin, EGCG, Quercetin und Resveratrol³⁶. Da diese gleichzeitig entzündungshemmend³⁷ und antioxidativ³⁸ wirken und auf diese Weise die Mitochondrien

vor klassischen Schadmechanismen schützen, stellen Polyphenole die Königsklasse der pro-mitochondrialen Wirkstoffe dar. Sowohl Gen-aktivierend als auch die Sauerstoffversorgung verbessernd wirken apparative Ansätze wie HBO (Hyperbarer Sauerstoff)³⁹, intravenöse Ozontherapie⁴⁰, intravenöser Sauerstoff (Oxyvenierung) und IHHT (Intervall-Hypoxie-Hyperoxie-Therapie)⁴¹. Genaktivierung greift allerdings ins Leere, wenn die Substrate fehlen, um sie umzusetzen. Der Mikro- und Makronährstoffbedarf der Mitochondrien ist gewaltig, Dutzende von essentiellen, semi- und nicht-essentiellen Nährstoffen werden hier benötigt. Hier bieten sich zwecks Kosteneffizienz und Einfachheit in der Einnahme Kombipräparate an, beispielsweise die Mitochondrien Formula Sport⁴². Diese besitzt besonderen Charme, da sie außer den angesprochenen Mikro- und Makronährstoffen auch noch Vitamin-D-Bindeprotein bereitstellt. Dieses verbessert die Funktion des VDR (Vitamin-D-Rezeptor), dessen Dysfunktion wiederum ein geradezu klassisches Problem bei zahlreichen Gesundheitsstörungen darstellt - u.a. allen chronisch-entzündlichen Erkrankungen, post-infektiösen Zuständen und CFS. Ohne intakten VDR arbeitet Vitamin-D nicht, wie es soll – eine Substitution des Sonnenhormons erbringt dann nicht die gewünschten Effekte und kann im Schlimmstfall kontraproduktiv wirken^{43,44}. Unbehandelt fördert eine VDR-Dysfunktion Entzündungen und hemmt die Mitochondrien. Bei chronisch Erkrankten oder direkt post-akut sollten auch die basalen „Bausteine des Lebens“ großzügig substituiert werden, ihr Verschleiß ist in beiden Fällen häufig massiv. Hierzu zählen Nukleotide sowie essentielle Aminosäuren und Fettsäuren. Gerade die Nukleotide bieten ein häufig ungenutztes aber großes Potential – sei es bzgl. allgemeiner Regeneration⁴⁵, Antioxidation⁴⁶, Immunfunktion⁴⁷ oder Anti-Fatigue-Therapie⁴⁸. Historisch wurden hier zur Genesung/Unterstützung Innereien und Kraftbrühen eingesetzt, alternativ und insbesondere für Vegetarier können Nukleotide aber auch problemlos substituiert werden⁴⁹. Die hochbeanspruchte innere Mitochondrien-Membran leidet häufig unter Radikalen und benötigt zur Pflege Phospholipide, insbesondere Phosphatidylcholin. Elegant ist die Kombination aus Radikalfängern und Phospholipiden, z.B. durch liposomales Glutathion⁵⁰. Weitere mitochondriale Scavenger, die vor Schäden durch Radikale schützen, sind v.a. ALA (Alpha-Liponsäure), der Glutathion-Vorläufer NAC, NADH und Q10 (das durch PQQ erheblich potenziert wird⁵¹). Gerade Q10-Defizite schlagen erheblich zu Buche und erfordern nicht selten hochdosierte Substitution⁵². Selbiges gilt für NAC, auch hier sind häufig hohe Dosierungen erforderlich (50mg/kg/d), insbesondere im Kontext Long-Covid/Post-Vakzin-Syndrom. Grund: Es ist zugleich ein Spike-Antidot, das dieses (zumindest teilweise) neutralisiert und von ACE2 fernhält⁵³. Dieser Kontext, es sei nochmals daran erinnert, erfordert auch zwingend die Abklärung auf und ggf. die Behandlung von Endotheliitis und Mikrogerinnseln (vgl. oben). Bei moderater Ausprägung oder zur allgemeinen diesbezüglichen Prophylaxe kann statt der einschlägigen Off-Label-Präparate (Statine, Maraviroc, Naltrexon, Ivermectin; <https://www.florianschillingscience.org/post/workshop-für-therapeuten>) mit Polyphenolen (spätestens jetzt gesetzt), ASS (<100mg/d), Nattokinase und Serrapeptase⁵⁴ gearbeitet werden. Am erfolgversprechendsten ist erfahrungsgemäß eine Kombination möglichst vieler der angesprochenen Werkzeuge – zumal diese nur eine Auswahl möglicher Kandidaten darstellt, eine Art Best-of. Die Liste möglicher unterstützender Instrumente ist bedeutend länger. Mittlerweile ist für alle, die sich näher mit dem Thema mitochondriale Gesundheit befassen wollen, auch eine Fülle an Literatur verfügbar. Besonders empfehlenswert (wenn auch nur bedingt leichte Kost) sind aus meiner Sicht „Mitochondrien: Symptome, Diagnose und Therapie“ von Dr. Kuklinski, „Chronisch gesund“ von HP Ralf Meyer sowie „Cancer as a metabolic disease“ von Prof. Seyfried. Abschließend möchte ich noch einige Punkte betonen. Erstens: Zwar existieren inzwischen

zahlreiche, darunter auch durchaus potente Protokolle zur Behandlung von Long-Covid und Post-Vakzin-Syndrom. Darunter sind aber viele, die entweder Mitochondriopathie nicht berücksichtigen, oder umgekehrt „zu sehr“ auf diese fokussieren ohne Themen wie Amyloide, Mikrogerinnsel und Endotheliitis ausreichend zu würdigen (Beispiel für letzteres ist das Protokoll der von mir ansonsten sehr hoch geschätzten FLCCC). Zweitens: Wir sollten uns auch ein Stück weit vom aktuellen Kontext Post-Covid/Post-Impfung lösen, und mitochondriale Gesundheit als ein Thema allerhöchster Priorität für Gesundheit im Allgemeinen und gesundes Altern im Besonderen begreifen. Wer sich hier Gutes tun will (und alles andere läuft auf eine vorzeitige Entlastung der Rentenkassen hinaus), kommt um pro-aktive Pflege der eigenen Mitochondrien nicht herum. Die Leitlinien-Medizin (Ich kann sie nicht mehr als Schulmedizin oder Evidence-based-medicine bezeichnen, dazu wurden die zu Grunde liegenden Standards zu oft und zu brutal unterschritten) kennt dieses Arbeitsfeld nicht. Schlimmer noch: Sie verwendet vielfach und anhaltend Wirkstoffe, die erhebliches Schadpotential für die Mitochondrien besitzen⁵⁵. Wer hier sein Heil sucht, wird enttäuscht werden. Drittens: Die Befunde und Laborberichte werden gerade anfangs wenig erbaulich sein. Oberstes Gebot: Ruhe bewahren und ins Handeln kommen. Jahrzehnte der Mitochondrienmedizin haben uns einen prall gefüllten Werkzeugkasten beschwert, der es uns erlaubt, uns der Mitochondriopathie entschlossen, effektiv und nachhaltig entgegenstellen zu können. Bereits einfachste Dinge wie Bewegung, Sonnenlicht, eine ausgeglichene Ernährung, (Intervall)Fasten – Verhaltensweisen, die sich seit Jahrausenden bewährt haben, erweisen sich auch in Zeiten von Genomanalyse, Molekularbiologie und Biochemie als effektive Instrumente. Wir können sie heutzutage einfach technisch versierter deuten als Paracelsus oder Hippokrates.



¹ FRANCESCHI, C. & CAMPISI, J. 2014. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69, S4-S9.

² NEWSHOLME, P., CRUZAT, V. F., KEANE, K. N., CARLESSI, R. & DE BITTENCOURT, P. I. H., JR 2016. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. *Biochemical Journal*, 473, 4527-4550.

-
- ³ HUNTER, R. L., DRAGICEVIC, N., SEIFERT, K., CHOI, D. Y., LIU, M., KIM, H.-C., CASS, W. A., SULLIVAN, P. G. & BING, G. 2007. Inflammation induces mitochondrial dysfunction and dopaminergic neurodegeneration in the nigrostriatal system. *Journal of Neurochemistry*, 100, 1375-1386.
- ⁴ GUO, C., SUN, L., CHEN, X. & ZHANG, D. 2013. Oxidative stress, mitochondrial damage and neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res*, 8, 2003-14.
- ⁵ CREE, L. M., PATEL, S., PYLE, A., LYNN, S., TURNBULL, D., CHINNERY, P. & WALKER, M. 2008. Age-related decline in mitochondrial DNA copy number in isolated human pancreatic islets. *Diabetologia*, 51, 1440-1443.
- ⁶ DUCHEN, M. R. 2004. Mitochondria in health and disease: perspectives on a new mitochondrial biology. *Molecular Aspects of Medicine*, 25, 365-451.
- ⁷ MILLS, E. L., KELLY, B. & O'NEILL, L. A. J. 2017. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nature Immunology*, 18, 488-498.
- ⁸ WEST, A. P., SHADEL, G. S. & GHOSH, S. 2011. Mitochondria in innate immune responses. *Nature Reviews Immunology*, 11, 389-402.
- ⁹ JAMILLOUX, Y., HENRY, T., BELOT, A., VIEL, S., FAUTER, M., EL JAMMAL, T., WALZER, T., FRANÇOIS, B. & SÈVE, P. 2020. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Reviews*, 102567.
- ¹⁰ BURTSCHER, J., CAPPELLANO, G., OMORI, A., KOSHIBA, T. & MILLET, G. P. 2020. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*, 23, 101631.
- ¹¹ DUNN, G. P., KOEBEL, C. M. & SCHREIBER, R. D. 2006. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nature Reviews Immunology*, 6, 836-848.
- ¹² MARTH, C., FIEGL, H., ZEIMET, A. G., MÜLLER-HOLZNER, E., DEIBL, M., DOPPLER, W. & DAXENBICHLER, G. 2004. Interferon- γ expression is an independent prognostic factor in ovarian cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191, 1598-1605.
- ¹³ ANGAJALA, A., LIM, S., PHILLIPS, J. B., KIM, J.-H., YATES, C., YOU, Z. & TAN, M. 2018. Diverse Roles of Mitochondria in Immune Responses: Novel Insights Into Immuno-Metabolism. *Frontiers in Immunology*, 9.
- ¹⁴ CHEN, C. T., SHIH, Y. R., KUO, T. K., LEE, O. K. & WEI, Y. H. 2008. Coordinated changes of mitochondrial biogenesis and antioxidant enzymes during osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Stem Cells*, 26, 960-8.
- ¹⁵ SEYFRIED, T. N. & SHELTON, L. M. 2010. Cancer as a metabolic disease. *Nutr Metab (Lond)*, 7, 269-270.
- ¹⁶ SEYFRIED, T. N., FLORES, R., POFF, A. M. & D'AGOSTINO, D. P. 2013. Cancer as a metabolic disease: implications for novel therapeutics. *Carcinogenesis*, bgt480.
- ¹⁷ WU, K. E., FAZAL, F. M., PARKER, K. R., ZOU, J. & CHANG, H. Y. 2020. RNA-GPS Predicts SARS-CoV-2 RNA Residency to Host Mitochondria and Nucleolus. *Cell Systems*, 11, 102-108.e3.
- ¹⁸ CHENG, Z., ZHANG, D., CHEN, J., WU, Y., LIU, X., SI, L., ZHANG, Z., ZHANG, N., ZHANG, Z., LIU, W., LIU, H., ZHANG, L., SONG, L., DUNMALL, L. S. C., DONG, J., LEMOINE, N. R. & WANG, Y. 2020. A novel viral protein translation mechanism reveals mitochondria as a target for antiviral drug development. *bioRxiv*, 2020.10.19.344713.
- ¹⁹ BURTSCHER, J., CAPPELLANO, G., OMORI, A., KOSHIBA, T. & MILLET, G. P. 2020. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*, 23, 101631.
- ²⁰ SHI, T.-T., YANG, F.-Y., LIU, C., CAO, X., LU, J., ZHANG, X.-L., YUAN, M.-X., CHEN, C. & YANG, J.-K. 2018. Angiotensin-converting enzyme 2 regulates mitochondrial function in pancreatic β -cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 495, 860-866.
- ²¹ OGATA, A. F., CHENG, C.-A., DESJARDINS, M., SENUSSI, Y., SHERMAN, A. C., POWELL, M., NOVACK, L., VON, S., LI, X., BADEN, L. R. & WALT, D. R. 2021. Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. *Clinical Infectious Diseases*, 74, 715-718.
- ²² MOBEEN, S. Spike Protein Spills in the Blood of the Vaccinated Individuals (Study).
- ²³ BANSAL, S., PERINCHERI, S., FLEMING, T., POULSON, C., TIFFANY, B., BREMNER, R. M. & MOHANAKUMAR, T. 2021. Cutting Edge: Circulating Exosomes with COVID Spike Protein Are Induced by BNT162b2 (Pfizer–BioNTech) Vaccination prior to Development of Antibodies: A Novel Mechanism for Immune Activation by mRNA Vaccines. *The Journal of Immunology*, 207, 2405-2410.
- ²⁴ LEI, Y., ZHANG, J., SCHIAVON, C. R., HE, M., CHEN, L., SHEN, H., ZHANG, Y., YIN, Q., CHO, Y., ANDRADE, L., SHADEL, G. S., HEPOKOSKI, M., LEI, T., WANG, H., ZHANG, J., YUAN, J. X.-J., MALHOTRA, A., MANOR, U., WANG, S., YUAN, Z.-Y. & SHYY, J. Y.-J. 2021. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE 2. *Circulation Research*, 128, 1323-1326.
- ²⁵ LI, F., LI, J., WANG, P.-H., YANG, N., HUANG, J., OU, J., XU, T., ZHAO, X., LIU, T., HUANG, X., WANG, Q., LI, M., YANG, L., LIN, Y., CAI, Y., CHEN, H. & ZHANG, Q. 2021. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis

through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1867, 166260.

²⁶ NDEUPEN, S., QIN, Z., JACOBSEN, S., ESTANBOULI, H., BOUTEAU, A. & IGYÁRTÓ, B. Z. 2021. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *bioRxiv*, 2021.03.04.430128.

²⁷ TINARI, S. 2021. The EMA covid-19 data leak, and what it tells us about mRNA instability. *BMJ*, 372, n627.

²⁸ VOJDANI, A., VOJDANI, E. & KHARRAZIAN, D. 2021. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, 11.

²⁹ GROBBELAAR, L. M., VENTER, C., VLOK, M., NGOEPE, M., LAUBSCHER, G. J., LOURENS, P. J., STEENKAMP, J., KELL, D. B. & PRETORIUS, E. 2021. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Bioscience reports*, 41, BSR20210611.

³⁰ PATTERSON, B. K., FRANCISCO, E. B., YOGENDRA, R., LONG, E., PISE, A., RODRIGUES, H., HALL, E., HERRERA, M., PARIKH, P., GUEVARA-COTO, J., TRICHE, T. J., SCOTT, P., HEKMATI, S., MAGLINTE, D., CHANG, X., MORA-RODRÍGUEZ, R. A. & MORA, J. 2022. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Frontiers in Immunology*, 12.

³¹ OLIVER, J. A., ELHILALI, M. M., BELITSKY, P. & MACKINNON, K. J. 1970. LDH isoenzymes in benign and malignant prostate tissue. The LDH V/I ratio as an index of malignancy. *Cancer*, 25, 863-866.

³² YANG, W. & LU, Z. 2013. Nuclear PKM2 regulates the Warburg effect. *Cell Cycle*, 12, 3154-8.

³³ COY, J. F. 2017. EDIM-TKTL1/Apo10 Blood Test: An Innate Immune System Based Liquid Biopsy for the Early Detection, Characterization and Targeted Treatment of Cancer. *International journal of molecular sciences*, 18, 878.

³⁴ BIOVIS (2022) ,Mitochondriale Diagnostik', Available: https://biovis.eu/wp-content/uploads/Biovis_Mitochondriale_Diagnostik_DE.pdf (Accessed).

³⁵ MMD (2022) ,Bioenergetischer Gesundheitsindex', Available: http://www.mmd-web.de/mediapool/69/693400/data/Info_Bioenergetischer_Gesundheitsindex_09042017.pdf (Accessed).

³⁶ WHITAKER, R. M., CORUM, D., BEESON, C. C. & SCHNELLMANN, R. G. 2016. Mitochondrial Biogenesis as a Pharmacological Target: A New Approach to Acute and Chronic Diseases. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 56, 229-249.

³⁷ YAHFOUFI, N., ALSADI, N., JAMBI, M. & MATAR, C. 2018. The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*, 10, 1618.

³⁸ TEIXEIRA, J., DEUS, C. M., BORGES, F. & OLIVEIRA, P. J. 2018. Mitochondria: Targeting mitochondrial reactive oxygen species with mitochondriotropic polyphenolic-based antioxidants. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 97, 98-103.

³⁹ ROCKSWOLD, S. B., ROCKSWOLD, G. L. & DEFILLO, A. 2007. Hyperbaric oxygen in traumatic brain injury. *Neurological Research*, 29, 162-172.

⁴⁰ ELVIS, A. M. & EKTA, J. S. 2011. Ozone therapy: A clinical review. *Journal of natural science, biology, and medicine*, 2, 66-70.

⁴¹ MANKOVSKA, I. N. & SEREBROVSKA, T. V. 2015. Mitochondria as a Target of Intermittent Hypoxia. *International Journal of Physiology and Pathophysiology*, 6.

⁴² MITOCARE (2022b) ,MITOCHONDRIEN FORMULA', Available: <https://mitocare.de/products/mitochondrien-formula-sport> (Accessed 14.07.21).

⁴³ SCHILLING, F. 2021. Vitamin D - Moderne Mythen und ambivalente Immunologie. *OM & Ernährung*.

⁴⁴ SCHILLING, F. 2022. VITAMIN D - Modern Myths and Ambivalent Immunology.

⁴⁵ DE LAS PEÑAS, R., MAJEM, M., PEREZ-ALTOZANO, J., VIRIZUELA, J., DIZ, P., DONNAY, O., HURTADO, A., JIMENEZ-FONSECA, P. & OCON, M. 2019. SEOM clinical guidelines on nutrition in cancer patients (2018). *Clinical and translational oncology*, 21, 87-93.,

⁴⁶ HU, L., PENG, X., QIN, L., WANG, R., FANG, Z., LIN, Y., XU, S., FENG, B., WU, D. & CHE, L. 2018. Dietary nucleotides supplementation during the suckling period improves the antioxidative ability of neonates with intrauterine growth retardation when using a pig model. *RSC advances*, 8, 16152-16160.

⁴⁷ CARVER, J. 1999. Dietary nucleotides: effects on the immune and gastrointestinal systems. *Acta Paediatrica*, 88, 83-88.

⁴⁸ XU, M., LIANG, R., LI, Y. & WANG, J. 2017. Anti-fatigue effects of dietary nucleotides in mice. *Food & nutrition research*, 61, 1334485.

⁴⁹ MITOCARE 2022c. Premium Nukleotide.

⁵⁰ MITOCARE (2022a) ,Lipo Glutathion Booster', Available: <https://mitocare.de/products/lipo-glutathion-booster> (Accessed).

⁵¹ (2021) ,PQQ TOTAL', Available: <https://mitocare.de/Produkte/MITOCare-Neuheiten/PQQ-TOTAL.aspx> (Accessed 14.07.2021).

-
- ⁵² QUINZII, C. M., LÓPEZ, L. C., VON-MOLTKE, J., NAINI, A., KRISHNA, S., SCHUELKE, M., SALVIATI, L., NAVAS, P., DIMAURO, S. & HIRANO, M. 2008. Respiratory chain dysfunction and oxidative stress correlate with severity of primary CoQ10 deficiency. *Faseb j*, 22, 1874-85.
- ⁵³ DE FLORA, S., BALANSKY, R. & LA MAESTRA, S. 2020. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *The FASEB Journal*, 34, 13185-13193.
- ⁵⁴ METKAR, S. K., GHOSH, S., GIRIGOSWAMI, A. & GIRIGOSWAMI, K. 2019. The Potential of Serratiopetidase and Lumbrokinase for the Degradation of Prion Peptide 106-126 - an In Vitro and In Silico Perspective. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 18, 723-731.
- ⁵⁵ WILL, Y., SHIELDS, J. E. & WALLACE, K. B. 2019. Drug-Induced Mitochondrial Toxicity in the Geriatric Population: Challenges and Future Directions. *Biology*, 8, 32.