

Das Immunsystem mit Immunbotenstoffen in *low doses* regulieren

Dr. Pascal Mensah (Frankreich)

Einleitung

Jedes biologische System sowie jede zelluläre Reaktion wird von komplexen molekularen Mechanismen gesteuert, die auf biochemischer Ebene komplexen Regelkreisen unterworfen sind und den Organismus in einem dynamischen Gleichgewichtszustand (Homöostase) halten. Interne und externe Faktoren wie das Erbgut, die Ernährung, Allergene, Schadstoffe, Schwermetalle, Medikamente, Stress etc. nehmen fortlaufend Einfluss auf diese Prozesse und setzen dabei Signalkaskaden auf intra- sowie extrazellulärer Ebene in Gang. Über diese Signalkaskaden bzw. -wege, die durch molekulare Mediatoren gesteuert werden, erfolgt die biologische Informationsübermittlung und die grundlegende Kommunikation zwischen verschiedenen Zellen und Molekülen des Organismus.

Botenstoffe des Immunsystems

Auf biochemischer Ebene handelt es sich bei den Botenstoffen hauptsächlich um Hormone, Neuropeptide, Zytokine sowie Wachstumsfaktoren. Die präzise Expression dieser Moleküle gewährleistet den korrekten Ablauf lebenswichtiger Prozesse. Jede beliebige Störung ihrer Konzentration im Organismus kann hingegen zu überschießenden, fehlgeleiteten bzw. mangelnden Reaktionen führen und somit zur Entstehung und Entwicklung der meisten Krankheiten beitragen¹.

Aktive Substanzen des Immunsystems machen einen erheblichen Anteil dieser Mediatoren aus, wobei sie für diverse Funktionen zuständig sind. Einige haben eine autokrine, andere eine parakrine Wirkung und im Allgemeinen können sie sowohl synergetische als auch antagonistische Funktionen ausüben. Dasselbe Zytokin kann die Aktivität eines bestimmten Zelltyps herunterregulieren und gleichzeitig die Differenzierung eines anderen fördern. Zusätzlich können unterschiedliche Konzentrationen desselben Immunbotenstoffs sehr verschiedene Reaktionen hervorrufen. Außerdem bestimmt das gleichzeitige Vorhandensein oder das Fehlen bestimmter Immunmediatoren in derselben Mikroumgebung das Auslösen bzw. Nichtauslösen einer Reihe von Funktionen in einer Zelle².

Die Zytokine in *low doses*

Auf physiologischer Ebene zirkulieren die Immunmediatoren in unserem Organismus in sehr niedrigen Konzentrationen (in den Größenordnungen Mikrogramm [10^{-6} g], Pikogramm [10^{-12} g] bzw. Phentogramm [10^{-15} g])³. Dies liegt vor allem daran, dass diese Moleküle sehr aktiv sind und selbst geringe Veränderungen ihrer Konzentration im Organismus bereits sehr starke Effekte hervorru-

fen können. Insbesondere aus diesem Grund ist der therapeutische Einsatz dieser Moleküle derzeit noch begrenzt, obwohl das Immunsystem seit vielen Jahren im Zentrum des Interesses von Medizin und Forschung steht. Vielfach werden sie in deutlich höheren als den genannten Konzentrationen eingesetzt, was im Organismus zu beträchtlichen Nebenwirkungen führt⁴.

Die neuesten Fortschritte wie auch das aktuelle Wissen im Bereich der Nanopharmakologie öffnen zunehmend neue Perspektiven - sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf klinischer Ebene. Sie demonstrieren die therapeutischen Möglichkeiten, die der Einsatz dieser Substanzen in niedrigen Dosierungen (*low doses*) bietet⁵.

In einem Artikel von Klatzmann und Abbas aus dem Jahr 2015 wird die geschichtliche Entwicklung des therapeutischen Einsatzes von immunmodulierenden Substanzen wie Interleukin 2 (IL-2) näher beschrieben. Außerdem werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst, die auf biologischer und klinischer Ebene durch die Anwendung dieses Zytokins in niedrigen Dosierungen (*low doses*) erzielt werden konnten⁶.

Auf biologischer Ebene konnte zum Beispiel beobachtet werden, dass IL-2 in diesen Konzentrationen in der Lage ist, die regulatorischen T-Zellen (Treg) zu aktivieren und ihre Vermehrung zu fördern. Diese Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Entzündungen und Autoimmunprozessen⁶⁻¹³. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass dieses Zytokin in *low doses* die Wirkung der NK-Zellen (natürliche Killerzellen) vom Phenotyp CD56^{bright}CD16⁻ moduliert. Diese Subpopulation kann unter bestimmten Umständen eine immunregulierende Funktion ausüben¹⁴⁻¹⁶. Im klinischen Bereich sind durch die Anwendung von IL-2 in *low doses* nicht nur positive Ergebnisse hinsichtlich der Modulierung der Immunantwort zu verzeichnen, sondern auch eine deutliche Reduzierung der Nebenwirkungen im Vergleich zur Anwendung dieser Substanz in hohen Dosierungen. Außerdem ist eine bessere Toleranz auch bei längerer Behandlungsdauer festzustellen^{6,11,12,17}.

Zahlreiche weitere Studien über die Auswirkungen der Anwendung von Zytokinen in *low doses* verdeutlichen das zukunftsweisende Potenzial, das in dieser Behandlungsform liegt¹⁸⁻²². Hervorzuheben ist ebenfalls, dass mehr und mehr Untersuchungen bestätigen, dass auch durch die orale Verabreichung der Zytokine klinisch relevante Effekte erzielt werden konnten²³⁻³⁰.

Neben Zytokinen werden auch monoklonale Antikörper, die in der konventionellen Immuntherapie Anwendung finden, zunehmend in niedrigeren Dosierungen angewendet³¹. Das Gleiche gilt für Medikamente, Antibiotika und andere aktive Substanzen, die schon seit langer Zeit im pharmakologischen Bereich eingesetzt werden. Ziel ist, die Nebenwirkungen so weit wie möglich zu reduzieren.

Die Mikroimmuntherapie - eine Low-Doses-Immuntherapie

Auf diesem Denkansatz basiert auch die Mikroimmuntherapie. Wie ihr Name bereits sagt, handelt es sich um eine Art der Immuntherapie, bei der Immunmediatoren wie u.a. Zytokine, Wachstumsfaktoren sowie Nukleinsäuren in Mikrodosen - *low* und *ultra-low doses* - eingesetzt werden. Dieser präzise Therapieansatz ist somit darauf ausgerichtet, das Immunsystem unter Anwendung von endogenen Wirkstoffen zu regulieren und ein mögliches Ungleichgewicht zu beheben. Dadurch soll Fehlreaktionen und damit einhergehenden Erkrankungen entgegengewirkt werden. Heutzutage wird die Mikroimmuntherapie von zahlreichen Ärzten und Heilpraktikern in Europa erfolgreich angewendet und sie findet auf der ganzen Welt zunehmende Verbreitung.

Eine Follow-up-Studie aus dem Jahre 2016 zeigt ihre klinischen Effekte bei der Behandlung von Infektionen des Genitaltrakts durch humane Papillomaviren (HPV) vom High-Risk-Typ (HR)³². In dieser Untersuchung wird insbesondere ihre Wirksamkeit bei der *Clearance* des HR-HPV bei Patientinnen über 25 Jahren hervorgehoben, die das höchste Risiko haben, an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken. Zahlreiche weitere Ärzte betonen ebenfalls die Wirksamkeit der Mikroimmuntherapie bei der Behandlung dieser und anderer Infektionen des Genitaltrakts im Praxisalltag³³.

Zusätzlich sind die von Dr. Anna Camps auf dem Internationalen Kongress ICoMI im Jahre 2017 vorgestellten Ergebnisse zur Low-Doses-Immuntherapie zu erwähnen (*Der vollständige Vortrag ist über folgenden Link abrufbar: <http://icomi2017.org/plenary-sessions/>*). Der Einsatz verschiedener Zytokine in *low* und *ultra-low doses* zeigt einen positiven Effekt auf den klinischen Verlauf der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE) - Tiermodell der Multiplen Sklerose -, wobei signifikante Veränderungen bei der Aktivierung der Mikrogliazellen beobachtet sowie die Infiltration der T-Zellen reduziert werden konnten³⁴.

Aktuell befindet sich die Mikroimmuntherapie auch im Blickpunkt anderer Ärzte und Forscher. Das Wirkpotenzial, das sie als Therapie in *low doses* bietet, sowie ihre gute Verträglichkeit werden von der medizinischen Fachwelt sowie von Patienten sehr geschätzt. Mit dem Start neuer Studien in diesem Bereich bin ich als Mikroimmuntherapie-Anwender davon überzeugt, dass dieser Behandlungsbaustein im Konzept einer ganzheitlichen Therapie beim Patienten in der Zukunft eine immer wichtigere Rolle spielen wird.

Resümee

Zusammenfassend kann festgehalten werden:

- Natürlicherweise liegen Immunmediatoren im Körper in niedrigen Konzentrationen vor.
- In diversen Studien wird bestätigt, dass diese Moleküle oral verabreicht werden können. Allerdings wird auch darauf hingewiesen, dass die Biodisponibilität optimiert werden muss.
- Aktuelle Untersuchungen bestätigen die Wirksamkeit der Anwendung dieser Botenstoffe auch in sehr niedrigen Konzentrationen.
- Die Medizin der Zukunft scheint jene zu sein, welche die aktiven Substanzen in möglichst niedrigen Dosierungen einsetzt, um die Nebenwirkungen bei den Patienten zu reduzieren.

Bibliographie

1. Turner, M. D., Nedjai, B., Hurst, T. & Pennington, D. J. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Res.* 1843, 2563–2582 (2014).
2. Sporn, M. B. The importance of context in cytokine action. *Kidney Int.* 51, 1352–1354 (1997).
3. Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L. & Zauli, G. Cytokine levels in the serum of healthy subjects. *Mediat. Inflamm* 2013, 434010 (2013).
4. Bernasconi, S. Low Dose Medicine: theoretical background and scientific evidence. *Ital. J. Pediatr.* 44, 23 (2018).
5. McCormack, J. P., Allan, G. M. & Virani, A. S. Is bigger better? An argument for very low starting doses. *Cmaj* 183, 65–69 (2011).
6. Klatzmann, D. & Abbas, A. K. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 283–294 (2015).
7. Saadoun, D. et al. Regulatory T-Cell Responses to Low-Dose Interleukin-2 in HCV-Induced Vasculitis. *N. Engl. J. Med.* 365, 2067–2077 (2011).
8. Koreth, J. et al. Interleukin-2 and Regulatory T Cells in Graft-versus-Host Disease. *N. Engl. J. Med.* 365, 2055–2066 (2011).
9. Castela, E. et al. Effects of Low-Dose Recombinant Interleukin 2 to Promote T-Regulatory Cells in Alopecia Areata. *JAMA Dermatology* 150, 748 (2014).
10. Rosenzwajg, M. et al. Low-dose interleukin-2 fosters a dose-dependent regulatory T cell tuned milieu in T1D patients. *J. Autoimmun.* 58, 48–58 (2015).

11. Hartemann, A. et al. Low-dose interleukin 2 in patients with type 1 diabetes: a phase 1/2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1, 295–305 (2013).
12. Mizui, M. & Tsokos, G. C. Low-Dose IL-2 in the Treatment of Lupus. *Curr. Rheumatol. Rep.* 18, 68 (2016).
13. Dwyer, C. J., Ward, N. C., Pugliese, A. & Malek, T. R. Promoting Immune Regulation in Type 1 Diabetes Using Low-Dose Interleukin-2. *Curr. Diab. Rep.* 16, 46 (2016).
14. Hirakawa, M. et al. Low-dose IL-2 selectively activates subsets of CD4⁺ Tregs and NK cell. *JCI Insight* 1, 1–18 (2016).
15. Ito, S. et al. Ultra-low dose interleukin-2 promotes immune-modulating function of regulatory T cells and natural killer cells in healthy volunteers. *Mol. Ther.* 22, 1388–1395 (2014).
16. Poli, A. et al. CD56bright natural killer (NK) cells: An important NK cell subset. *Immunology* 126, 458–465 (2009).
17. Martin-Martin, L. S. et al. An open randomized active-controlled clinical trial with low-dose SKA cytokines versus DMARDs evaluating low disease activity maintenance in patients with rheumatoid arthritis. *Drug Des. Devel. Ther.* 11, 985–994 (2017).
18. Montero, A. J. et al. Phase II study of low-dose interleukin-11 in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk. Lymphoma* 47, 2049–2054 (2006).
19. Shi, J. & Wei, P. Low-dose interleukin 8 induces the adhesion, migration and invasion of the gastric cancer SGC-7902 cell line. *Oncol. Lett.* 10, 2871–2877 (2015).
20. Dai, Q., Li, Y., Zhang, F., Yu, H. & Wang, X. Therapeutic effect of low-dose IL-18 combined with IL-10 on collagen-induced arthritis by down-regulation of inflammatory and Th1 responses and induction of Th2 responses. *Rheumatol. Int.* 29, 615–622 (2009).
21. Hivert, B., Pascal, L. B., Trauet, J., Yakoub-Agha, I. & Labelette, M. Low Dose Interleukin-7 Supplementation Increases Intrinsic Cord Blood T Cell Survival without Enhancing Proliferative Alloresponses. *Blood* 120, (2012).
22. Radice, E., Miranda, V. & Bellone, G. Low-doses of sequential-kinetic-activated interferon- α enhance the ex vivo cytotoxicity of peripheral blood natural killer cells from patients with early-stage colorectal cancer. A preliminary study. *Int. Immunopharmacol.* 19, 66–73 (2014).
23. Burnett, A. F., Biju, P. G., Lui, H. & Hauer-Jensen, M. Oral interleukin 11 as a countermeasure to lethal total-body irradiation in a murine model. *Radiat. Res.* 180, 595–602 (2013).
24. Polman, C. et al. Oral interferon beta-1a in relapsing-remitting multiple sclerosis: a double-blind randomized study. *Mult. Scler. J.* 9, 342–348 (2003).
25. Fleischmann, W. R. & Koren, S. Systemic Effects of Orally Administered Interferons and Interleukin-2. *J. Interf. Cytokine Res.* 19, 829–839 (1999).
26. Tompkins, W. A. Immunomodulation and Therapeutic Effects of the Oral Use of Interferon-alpha: Mechanism of Action. *J. Interf. Cytokine Res.* 19, 817–828 (1999).
27. Bosio, E., Beilharz, M. W., Watson, M. W. & Lawson, C. M. Efficacy of Low-Dose Oral Use of Type I Interferon in Cytomegalovirus Infections In Vivo. *J. Interf. Cytokine Res.* 19, 869–876 (1999).
28. Gariboldi, S. et al. Low dose oral administration of cytokines for treatment of allergic asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 22, 497–510 (2009).
29. Roberti, M. L. et al. Immunomodulating treatment with low dose interleukin-4, interleukin-10 and interleukin-11 in psoriasis vulgaris. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents* 28, 133–9 (2014).
30. Hanson, M. L. et al. Oral Delivery of IL27 Recombinant Bacteria Attenuates Immune Colitis in Mice. *Gastroenterology* 146, 210–221 (2014).
31. Yates, M., Keat, A. & Gaffney, K. Do low-dose anti-TNF regimens have a role in patients with ankylosing spondylitis? *Rheumatol. (United Kingdom)* 55, 769–772 (2016).
32. Thomas, G. et al. Efficacy of 2LPAPI[®], a Micro-Immunotherapy Drug, in Patients with High-Risk Papillomavirus Genital Infection. *Adv. Infect. Dis.* 6, 7–14 (2016).
33. Grauwet, D. J. Infecciones genitales por VPH tratadas por microinmunoterapia. *Rev. Med. Homeopat.* 4, 103–105 (2011).
34. Camps, A. Micro-immunotherapeutic cytokine treatment improves the outcome of EAE, an experimental model of Multiple Sclerosis. Vortrag abrufbar unter [<http://icomi2017.org/plenary-sessions/>]