

Steuerung von Zytokinen durch Naturstoffe bei Allergien vom Soforttyp

Zusammenfassung

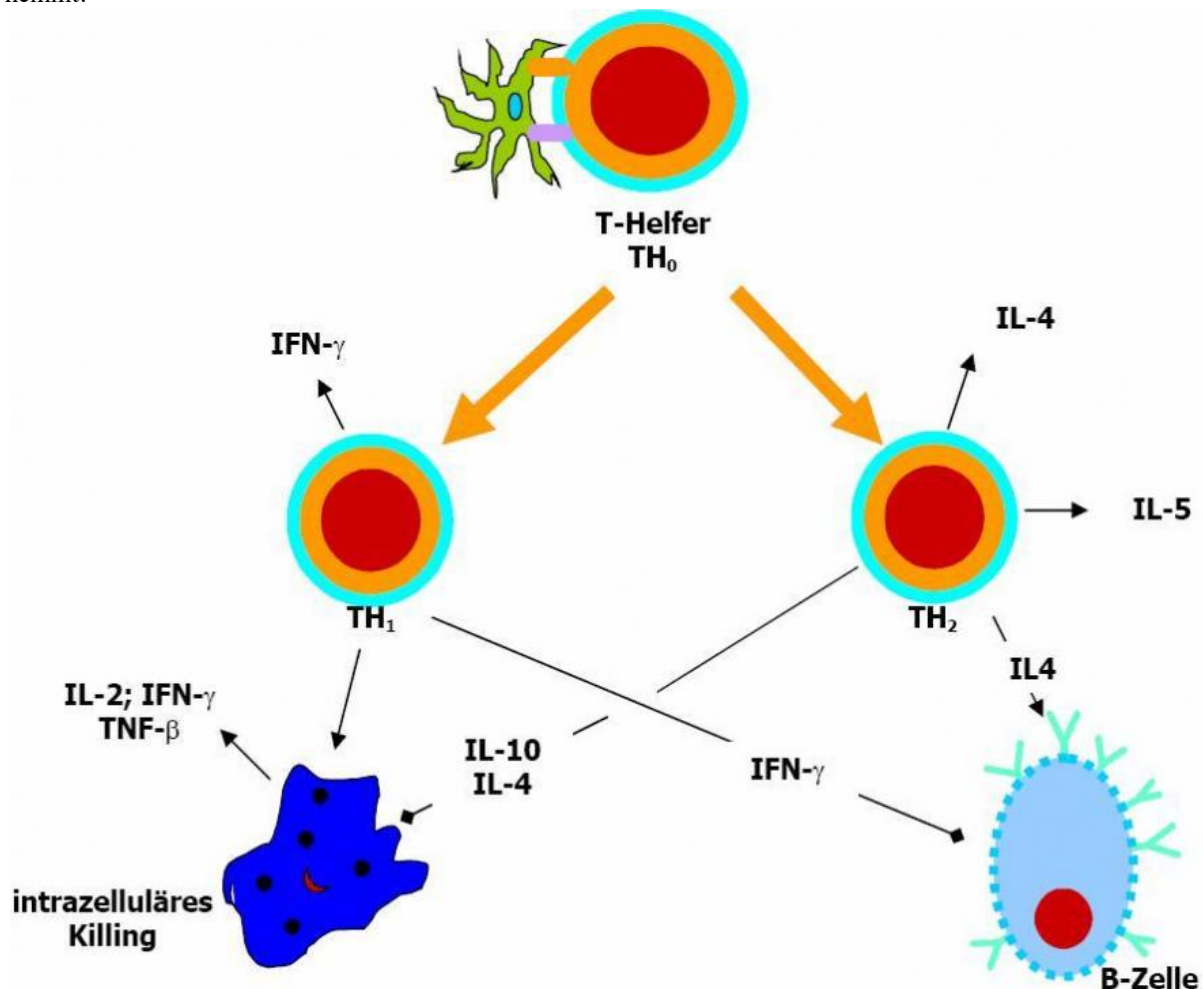
Damit sich Allergien vom Soforttyp ausbilden können, ist eine genügende Anzahl von T-Helferzellen von Typ 2 (TH2) notwendig. Bei der Differenzierung in TH1 und TH2 greifen verschiedene Faktoren ein. Prostaglandine verschieben das Gleichgewicht dabei in Richtung TH2. Humulone (Hopfensäuren) hemmen die Cyclooxygenase 2, die Prostaglandine bildet. TH1 aktiviert ein intrazelluläres Killing bei dem die Bildung von NO eine wichtige Rolle spielt. NO wird über ein Enzym, die NO-Synthase aus Arginin gebildet. Durch Procyanidine (aus Kakao) wird die NO-Synthase gefördert.

Eine Kombination von Hopfenextrakt und Kakao in spezifischer Aufbereitung (zusammen mit Braunalgenextrakten) als Nahrungsergänzung bewirkte bei Heuschnupfen in 79 % eine Verbesserung, wobei 57% deutlich besser bis symptomfrei waren.

Mechanismus der Allergie vom Soforttyp (Überempfindlichkeitsreaktion Typ I)

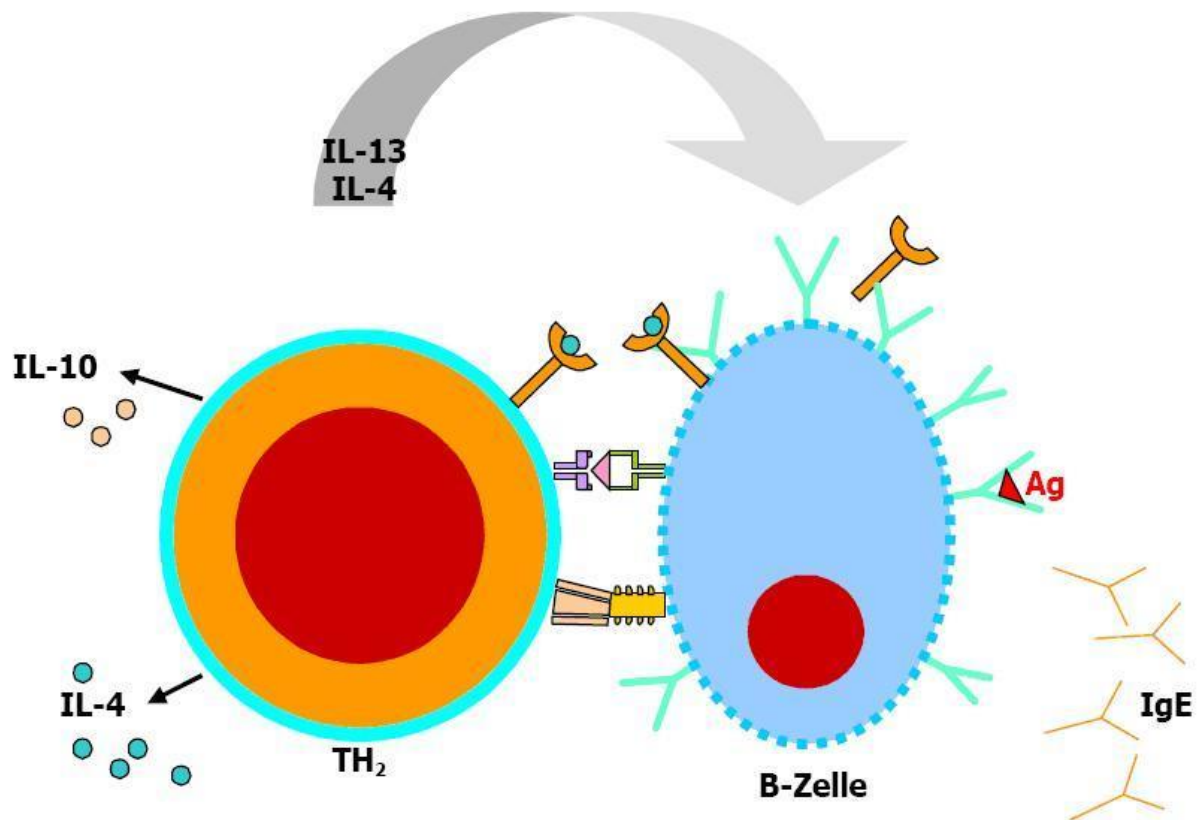
Ein Allergen induziert die Bildung von IgE-Antikörpern. Diese binden über ihr Fc-Ende an Mastzellen. Bei erneuter Exposition vernetzen diese Antikörper und die Mastzelle gibt Mediatoren (Histamin, Kininogene) ab, die zu Vasodilatation, Schleimbildung, Spasmen der glatten Muskulatur, Ödemen und Bläschen auf der Haut führen.

Ob es zu dieser Reaktion kommt hängt davon ab, ob sich die T-Helferzellen (TH) aus TH0 in die Subpopulation TH1 oder TH2 differenzieren. Diese Entscheidung fällt über das Zytokinmuster. Dabei ist besonders wichtig, ob die Makrophagen IL-12 absondern, das die Bildung von IL-4 und IL-5 (beide typisch für die Reaktion über TH2) hemmt.



Für die Aktivierung der IgE-bildenden Plasmazelle ist eine Andockung über das CD40/CD40-Ligandensystem an die TH2-Zelle wichtig. IL-4 steuert die Differenzierung von einer IgG-bildenden zu einer IgE-bildenden Zelle, während IL-13 die Bildung der Antikörper induziert.

Steuerung der IgE-Produktion



Steuerung der IgE-Produktion

Faktoren, die dazu führen, dass die Entscheidung in Richtung TH1 oder TH2 fällt sind teilweise bekannt. Neben Kortison, Antibiotika, Progesteron und Chemotherapeutika verschieben Proteinmangel, chronische Tuberkulose, Schwangerschaft und Alterung die Balance in Richtung TH2 (Betz et al 1991; Gold et al 1994; Hilkens et al 1995; Kasakura 1998; Katamura et al 1995; Kremer 2002; Lucey et al 1996; Mosmann et al 1996). Das gleiche gilt für Folsäuremangel (Beisel 1996) ebenso wie für DHEAS-Mangel (Biglieri 1988; Hilton et al 1988; Raffi et al 1991; Christeff et al 1996; Ferrando et al 1999). In Hinsicht auf eine Allergitherapie hat sich der Blickpunkt der Forschung auf die Hemmung des IL-4 und teils des IL-13 aber auch IL-5 und IL-12 gerichtet, um die Differenzierung zur IgE-bildenden Plasmazellen zu verhindern (Borish et al 1999; Borish et al 2001; Cieslewitz et al 1999; Grunig et al 1998; Hasko et al 1998; Horejs-Höck et al 2003; Mueller et al 2002; Reinemer et al 2000; Stolzenberger et al 2001; Wills-Karp et al 1998).

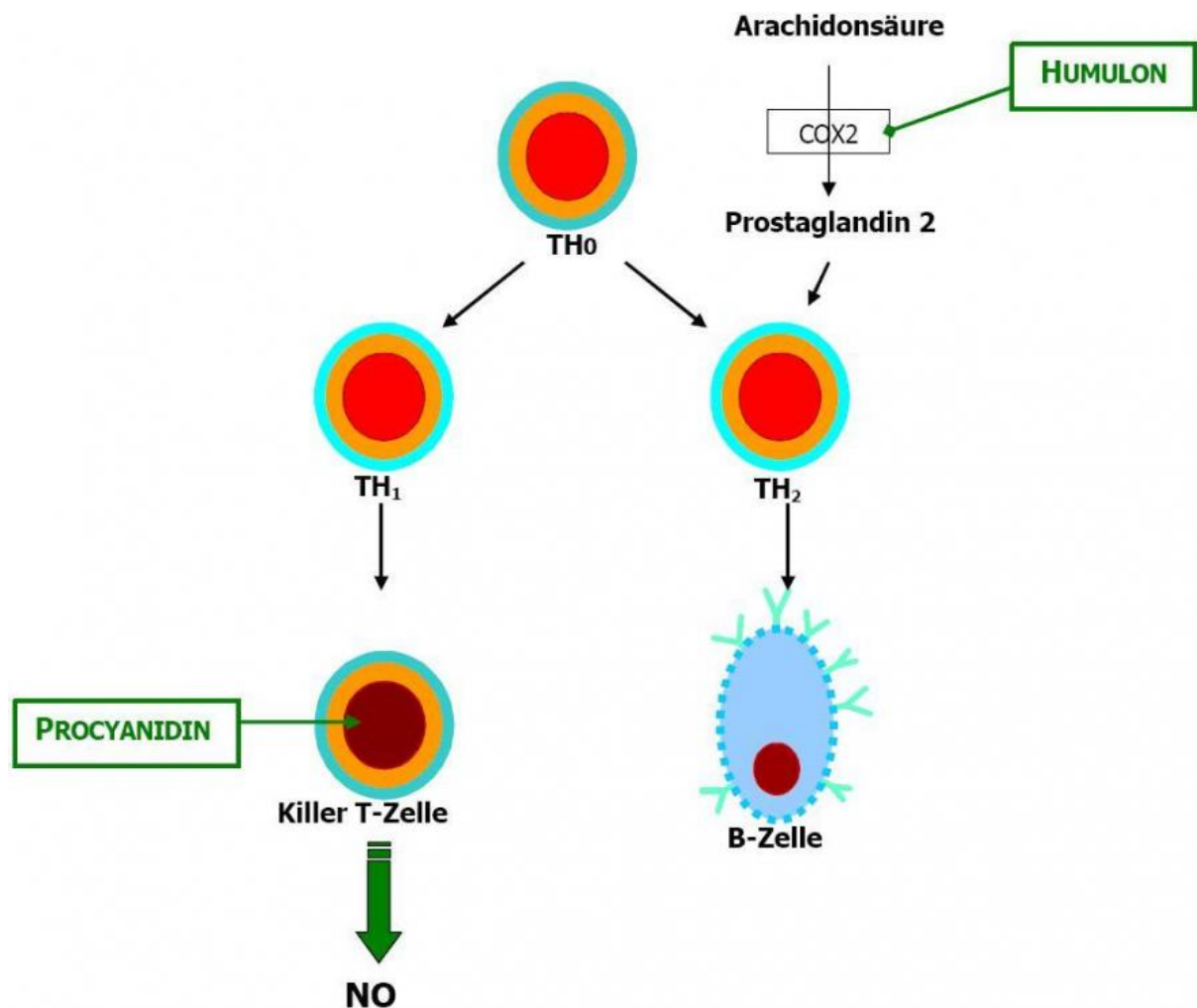
Mit Hilfe einiger Naturstoffe ist es möglich die Differenzierung der Helfer-T-Zellen in Richtung TH1 zu steuern. Dies trifft z. B. auf Cimetidin (Ishikura et al 1993) als IL-12 Aktivator zu aber auch auf den Hopfenbitterstoff Humulon (Honma et al 1998; Shimamura et al 2001). Humulon hemmt dabei die Cyclooxygenase-2 wodurch weniger Prostaglandine aus Arachidonsäure freigesetzt werden. Prostaglandine aber verschieben ihrerseits die Differenzierung in Richtung TH2. Die induzierbare Ca⁺⁺- abhängige NO-Synthase, kann durch Procyanidine (z. B. aus Kakao) gefördert werden (Malina et al 2000). Ein wichtiger Effektor der zellulären Immunität aber ist das NO, das durch die NO-Synthase aus Arginin gebildet wird. Generell kann man sagen, dass die Cyclooxygenase-2 durch die gleichen Faktoren aktiviert wird wie die induzierbare NO-Synthase. In beiden Fällen interagieren diese Stoffe mit einer Reihe von Rezeptoren, die eine Kaskade von Übertragungssignalen auslösen, Transkriptionsfaktoren aktivieren und die genetische Expression für die Biosynthese der Cyclooxygenase-2 erhöhen (Appelton et al 1996; Cishek et al 1997; Goppelt-Struebe 1995; Herschman 1996; Minghetti et al 1998).

Therapien bei Allergie vom Soforttyp:

Allergien sind eine Volkskrankheit mit wachsender Tendenz. In Deutschland kann von 12 Millionen Patienten mit allergischer Rhinokonjunktivitis, 6 Millionen Patienten mit kreuzreagierenden Nahrungsmittelallergien und 4 Millionen Patienten mit Asthma bronchiale ausgegangen werden. In vielen Fällen ist die Karenz das Mittel der Wahl. Allerdings ist diese bei Hausstaub- und vielen Lebensmittel- aber auch oft bei Pollenallergien praktisch kaum möglich. Die einzige spezielle Therapie bei Allergie vom Soforttyp ist die spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung). Über 3-5 Jahre wird das Allergen in steigender Dosis verabreicht. Danach bilden sich in vielen Fällen IgG-Antikörper gegen das Allergen statt der IgE-Antikörper. Während dies bei Insektenstichallergien mit 95 % Erfolg geschieht, sind es bei der Hausstaubmilbe nur 70 %. Zur Vorbeugung und (symptomatischen) Behandlung werden derzeit in der Hauptsache Antihistaminika/Mastzellstabilisatoren eingesetzt. Dabei wird die Ausschüttung des wichtigen Mediators Histamin gehemmt. Direkt an Auge oder Nase angewendet oder oral verabreicht führt dies zum Abschwellen der Schleimhäute. Im Gegensatz zu den Antihistaminika der ersten Generation machen die heutigen Präparate nicht mehr müde. Wichtigster Stoff ist dabei die Chromoglycinsäure, welche die Mastzellen weniger empfindlich macht, neben Kortison das die Entzündung lindert. Auch hochdosierte Calciumgaben bei Beginn der Reaktion können helfen. Da es sich bei diesen Allergien um eine weitverbreitete Volkskrankheit handelt und Antihistaminika eigentlich nur symptomatisch wirken, finden sich eine Reihe alternativer Verfahren. Viele dieser Verfahren wie z. B. Eigenblutbehandlung können Einwirkungen auf den TH1/TH2-Switch haben. Dass auch psychische Faktoren eine Rolle spielen ist bekannt. Suggestionstherapie kann in manchen Fällen daher das Mittel der Wahl sein. Ins Blickfeld der Forschung gerieten dabei besonders die Neurotrophine, Neurotransmitter, die sowohl von Nerven- als auch Immunzellen gebildet werden. Sie werden bei Allergien im Übermaß gebildet und bleiben Tage und Wochen hinweg wirksam. Die Verwendung von Zytokinblockern ist derzeit auf Versuche beschränkt.

Carriers:

Über die Verwendung von Wirksubstanzen, die an Carriers gebunden sind, die von Monozyten aufgenommen werden und deren Zytokinmuster verändern, wurde bereits berichtet. Dabei ist eine orale Verabreichung möglich. In den Peyerschen Plaques des GALT-Systems (gastrointestinal-associated lymphatic tissue) finden sich die M-Zellen im follikel-assoziierten Epithel, wo die Carriers direkt den Monozyten präsentiert werden können. Durch Phagozytose werden die Carriers aufgenommen. Die verwendeten Wirkstoffe sind wasserunlösliche Pflanzenextrakte, die alle für die menschliche und tierische Ernährung zugelassen sind. Die Wirkung auf das Zytokinmuster kann direkt in vitro untersucht werden indem man Monozyten aus peripherem Blut verwendet. Auch über die Kombination von Carriers mit Phasentransferkatalysatoren pflanzlichen Ursprungs wurde berichtet. Versuche haben gezeigt, dass Algine, Stoffe aus marinen Algen, die breite Verwendung finden, in der Lage sind, in Verbindung mit bestimmten Kationen den Sauerstofftransfer in Zellmembranen zu beschleunigen. Das Makromolekül heftet sich an die Zelloberfläche und wirkt dort als Phasentransferkatalysator. Die Zielzelle bzw. das Zielorgan ist dabei abhängig von dem benutzten Zentralkation.



Glossar:

AG Antigen

B-Zelle potentiell Antikörper produzierender Lymphozyt

Cyclooxygenase (COX2) Enzym das aus Arachidonsäure Prostaglandin herstellt

DHEAS Dehydroepiandrosteronsulfat

Fc-ende Endabschnitt eines Immunglobulins

IgG; IgE Immunglobulin der Klasse G bzw. E

IL- Interleukin, ein Zytokin

INF- α Interferon-Gamma

NO Stickstoffmonoxid

NO-Synthase Enzym, das aus Arginin NO freisetzt

Procyanidin pflanzliches Flavonoid

Rhinokonjunktivitis allergischer Schnupfen

TH T-Helferzelle (Untergruppe der Lymphozyten)

TH₁; TH₂ Untergruppe von TH

TNF- α Tumornekrosefaktor Alpha, ein Zytokin

Literatur:

1. Betz M, Fox BS: Prostaglandin E2 inhibits lymphokines. J Immunol 146: 108-113, 1991

2. Gold KN, Weyand CM, Goronzy JJ: Modulation of helper T cell function of prostaglandins. Arthritis Rheum 37: 925-933, 1994

3. Hilkens CMU, Vermeulen H, van Neerven RJJ, et al: Differential modulation of T helper type 1 (Th1) and T helper type 2 (Th2) cytokine secretion by prostaglandin E2 critically depends on interleukin-2. Eur J Immunol 25: 59-63, 1995

4. Kasakura S: A role for T helper type 1 and type 2 cytokines in the pathogenesis of various human diseases. Rinsho Byori 46(9): 915-921, 1998

5. Katamura K, Shintaku, Yamauchi Y, et al: Prostaglandin E2 at priming of naive CD4+ cells inhibits acquisition of ability to produce INF-gamma and IL-2, but not IL-4 and IL-5. J Immunol 155: 4604-4612, 1995

6. Kremer H: Die stille Revolution der Krebs- und AIDS-Medizin. Wolfratshausen, 2002
7. Lucey DR, Clerici M, Shearer GM: Type 1 and type 2 cytokine dysregulation in human infections, neoplastic and inflammatory diseases. *Clin Microbiol Rev* 9(4): 532-562, 1996
8. Mosmann TR, Sad S: The expanding universe of T cell subsets: TH1, TH2 and more. *Immunol today* 17(3): 138-146, 1996
9. Beisel WR: Nutrition and immune function. Overview: *J Nutr* 126: 2611-2615, 1996
10. Biglieri EG: Adrenal function in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *West J Med* 148: 70-73, 1988
11. Hilton CW, Harrington PT, Prasad C, Svec F: Adrenal insufficiency in the acquired immunodeficiency syndrome. *South Med J* 81: 1493-1495, 1988;
12. Raffi F, Brisseau JM, Planchon B, et al: Endocrine functions in 98 HIV-infected patients: A prospective study. *AIDS* 5: 729-733, 1991
13. Christeff N, Lortholary O, Casassus P, et al: Relationship between sex steroid hormone levels and CD4 lymphocytes in HIV infected men. *Experim Clin Endocrinol Diabetes* 104(2): 130-136, 1996
14. Ferrando SJ, Rabkin JG, Poretsky L: Dehydroepiandrosterone sulfat (DHEAS) and testosterone: Relation to HIV illness stage and progression over one year. *J Acquir Imm Def Syndr* 22(2): 146-154, 1999.
15. Borish LC, et al: Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma. A phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1816-1823, 1999
16. Borish LC, et al: Efficacy of soluble IL-4 receptor for the treatment of adults with asthma. *J Clin Immunol* 107: 963-970, 2001
17. Cieslewitz G, et al: The late, but not early, asthmatic response is dependent on IL-5 and correlates with eosinophil infiltration. *J Clin Invest* 104: 301-308, 1999
18. Grunig G, et al: Requirement for IL-13 independently of IL-14 in experimental asthma. *Science* 282: 2261-2263, 1998
19. Hasko G, Szabo C, Nemeth ZH, Salzman AL, Vizi ES: Suppression of IL-12 production by phosphodiesterase inhibition in murine endotoxemia is IL-10 independent. *Eur J Immunol* 28(2): 468-372, 1998
20. Horejs-Höck J, Duschl A: Die Rolle von Zytokinen bei Allergien und Asthma: Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 3: 10-27, 2003
21. Mueller TD, Zhang JL, Sebald W, Duschl A: Structure, binding, and antagonists in the IL-4/IL-13 receptor system: *Biochim Biophys Acta* 1592: 237-250, 2002
22. Reinemer P, Sebald W, Duschl A: The Interleukin-4-Receptor: From recognition mechanism to pharmacological target structure. *Angew Chem Int Ed* 39: 2834-2846, 2000
23. Stolzenberger S, Haake M, Duschl A: Specific inhibition of interleukin-4-dependent Stat6 activation by an intracellularly delivered peptide. *Eur J Biochem* 268: 4809-4814, 2001
24. Wills-Karp M, et al: Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 282: 2258-2261, 1998
25. Ishikura H, Fukui H, Takeyama N, Tanaka T: Cimetidine activates interleukin-12, which enhances cellular immunity. *Blood* 199 (5): 1782-3, 1993
26. Honma Y, Tobe H, Makishima M, Yokoyama A, Okabe-Kado J: Induction of differentiation of myelogenous leukaemia cells by humulone, a bitter in the hop. *Leuk Res* 22(7): 605-10, 1998
27. Shimamura M, Hazato T, Ashino H, Yamamoto Y, Iwasaki E, Tobe H, Yamamoto K, Yamamoto S: Inhibition of angiogenesis by humulone, a bitter acid from beer hop. *Biochem Biophys Res Commun* 289(1): 220-4, 2001
28. Malina K, McCormick K, Kappagoda CT: Effects of cocoa extracts on endothelium-dependent relaxation: *J of Nutrition* 130: 2105S-2108S, 2000
29. Appelton L, Tomlinson A, Wikoughby DA: Induction of cyclo-oxygenase and nitric oxide-synthase in inflammation: *Adv Pharmacol* 35: 27-78, 1996
30. Cishek MB, Galloway MT, Karim M, Kapagoda CT: Effect of red wine on endothelium-dependent relaxation in rabbits. *Clin Sci* 93: 507-511, 1997
31. Goppelt-Struebe M: Regulation of prostaglandin endoperoxide (cyclo-oxygenase) isoenzyme expression. *Prostaglandins, Leukot Essent Fatty acids* 52: 213-222, 1995
32. Herschman HR: Prostaglandin synthase 2. *Biochem Biophys Acta* 1299: 125-140, 1996
33. Minghetti L, Levi G: Microglia as effector cells in brain damage and repair: Focus on prostanoids and nitric oxide. *Progress Neurobiol* 54: 99-125, 1998
34. Gradl T: Steuerung von Zytokinen bei Rheumatoider Arthritis durch Gewürze und Gewürzextrakte *J f Orthomolekulare Medizin* 11;3: 42-47, 2003,
Dr. Toni Gradl, Oberviechtafell Nr. 5, D-94267 Prackebach, +49 (0)9944/302898Quelle: Journal für Orthomolekulare Medizin Heft 12 (2, 2004, Seite 79-85)