

FAKTOREN DES ANGEBORENEN IMMUNSYSTEMS – WÄCHTER FÜR UNSERE GESUNDHEIT

STUDIE ZUR NK-ZELLAKTIVIERUNG DURCH RECARCIN®

HP Dr. rer. nat. Dieter Sonntag

Das Immunsystem ist ein sehr komplexes Regulationssystem, welches den Körper vor inneren und äußeren Gefahren schützt. Dabei entscheidet es, was für den Körper fremd und schädlich, und was von Nutzen ist. Diese differenzierten Regulationsprozesse zu verstehen stellt die Medizin vor immer neue Fragen und Herausforderungen. Dieser Artikel fasst eine Publikation zusammen, welche die NK-Zellen als einen Faktor des angeborenen Immunsystems betrachtet und in der über den Einfluss von *RECARCIN*® auf die NK-Zellaktivität berichtet wird.

› Das Immunsystem im Netzwerk des Menschen

Eine ganzheitliche therapeutische Betrachtung des Menschen umfasst die Ebenen Körper, Geist und Seele. Um die Funktionen dieser einzelnen Segmente zu untersuchen und ihre Bedeutung für das Ganze zu erkennen, werden in Forschung und medizinischer Praxis häufig immer kleinere Bausteine dieses Netzwerks betrachtet.

Ein Beispiel hierfür ist das Immunsystem. Es zeichnet sich selbst durch viele Zellen, Gewebe und biochemische Substanzen aus, die im gesunden Menschen in Balance mit dem gesamten Organismus und damit auch mit Geist und Seele stehen. Das ist die Grundlage für ein optimales Funktionieren dieses komplexen Netzwerks. Diese differenzierten Regulationsprozesse zu verstehen stellt die Medizin, je detaillierter sie in diese Materie eindringt, vor immer neue Fragen und Herausforderungen.

› Studie zur Regulation der NK-Zellaktivität durch *RECARCIN*® D6

Im Folgenden wird eine Publikation vorgestellt, in welcher der Einfluss von *RECARCIN*® auf die NK-Zellaktivität *in vitro* untersucht wurde^[1].

› Natürliche Killerzellen – ein Wächter des Immunsystems

Das Immunsystem wird unterteilt in das angeborene und das erworbene Immunsystem. Es sorgt effizient und

zuverlässig für eine Homöostase der körpereigenen Mikroorganismen sowie Viren und wehrt gefährliche Erreger ab. Zudem eliminiert es veränderte, kranke Körperzellen. Es besteht aus einer Vielzahl von Zelltypen, die allgemein als Lymphozyten bezeichnet werden und Effektormolekülen, die miteinander interagieren.

Im Jahr 1975 wurde ein weiterer besonderer Lymphozytentyp, die Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) als Bestandteil des angeborenen Immunsystems entdeckt.

Historisch leitet sich der Name der NK-Zellen von ihrer natürlichen Fähigkeit ab, Tumorzellen *in vitro* abzutöten. Aufgrund ihres hohen zytolytischen Potenzials sind diese Lymphozyten auf die Identifizierung und Eliminierung virusinfizierter Körperzellen sowie bösartiger Tumorzellen spezialisiert.

NK-Zellen machen 5% bis 20% der mononukleären Lymphozyten im peripheren Blut aus. NK-Zellen kommen nicht nur im peripheren Blut vor, sondern auch in der Haut, Leber, Darm, Milz, Lunge, Lymphknoten, Thymusdrüse und der Peritonealhöhle.

Während der Schwangerschaft zirkulieren sie auch im Uterus. NK-Zellen wurden auch im Schleimhaut-assoziierten lymphatischen Gewebe wie Rachenmandeln, Peyerschen-Plaques sowie in der Darm- und der Lungenschleimhaut nachgewiesen.

› Die Bedeutung der NK-Zellaktivität

Die Aktivität von NK-Zellen in Bezug auf die Erkennung und Lyse ihrer Zielzellen wird durch ein komplexes Gleichgewicht von inhibitorischen und aktivierenden Signalen reguliert, die von Rezeptormolekülen auf der NK-Zelloberfläche stammen (siehe Tabelle 1). Allerdings haben nicht alle NK-Zellen eine hohe zytotoxische Aktivität. Uterus- und vaginal ansässige NK-Zellen zeigen meist nur eine geringe Aktivität. Des Weiteren benötigen NK-Zellen keine Vorstimulation, um ihre Effektorfunktionen auszuführen.

Die schützende Rolle von NK-Zellen bei mehreren Virusinfektionen, z.B. durch Influenzaviren, Herpesviren, HIV-1 und Hepatitis-Viren ist gut dokumentiert. NK-Zellen sind aber auch an anderen immunologischen Prozessen beteiligt. Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass NK-Zellen auch die zelluläre und humorale, also die erworbene Immunantwort beeinflussen können. Es wird angenommen, dass Personen, die eine geringere NK-Zellaktivität aufweisen, ein höheres Infektions- und Tumorentstehungsrisiko haben. Eine japanische Langzeit-Studie kam zu dem Ergebnis, dass eine geringe natürliche, zytotoxische Aktivität mit einem erhöhten Krebsrisiko verbunden ist. Zudem wurde in zahlreichen Studien ein NK-Zell-Mangel bei Krebspatienten beobachtet. Dem gegenüber korrelierte in mehreren Unter-

Aktivator	Inhibitor	Rezeptoren	Liganden	Zytotoxizität
TLR ligand	IL-10	NKG2A	HLA	IL-2
IFN- α/β	TGF- β	NKG2D	MICA	IL-12
IL-2	MHC-I	CD16	IgG	IL-15
IL-12	KIR	NKp30	Tumor	IL-18
IL-15	Ly49A	NKp44	Tumor	IL-25
IL-18	Tumor	NKp46	Tumor	IFN- γ

Tab. 1: Aktivator, Inhibitor, Rezeptoren, Liganden der NK-Zellen. TLR: toll like receptor, IL: interleukin, HLA: human leukocyte antigen, TGF: tumor growth factor, MHC: major histocompatibility complex, MICA: MHC 1-verwandter Ligand, KIR: Immunglobulin-ähnliche Rezeptoren, Ly49A: Typ II Transmembran-Molekül.

suchungen eine hohe tumorizide NK-Zellaktivität bei verschiedenen malignen Erkrankungen mit einer guten Prognose. Die NK-Zellaktivität stand im signifikanten Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben sowie dem progressionsfreien Überleben von Krebspatienten und mit der Ansprechrate auf eine Antitumortherapie.

› NK-Zellen – Faktoren die ihre Aktivität bestimmen

Es gibt verschiedene Ursachen für eine verminderte Aktivität der NK-Zellen, zum Beispiel psychischer Stress, Schlafentzug und ungesunde Ernährung. Die Aktivität der NK-Zellen ist auch bei älteren Menschen reduziert („Immunoseneszenz“), was sie anfälliger für Virusinfektionen macht. Niedrige NK-Zelltitel im Blut können zudem häufig mit verschiedenen Erkrankungen des Immunsystems assoziiert sein. Darüber hinaus sind die NK-Zellen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und AOSD (*Adult-onset Still's Disease*, Still-Syndrom im Erwachsenenalter), einer seltenen Form der entzündlichen Arthritis, normalerweise reduziert.

› NK-Zellen in der Therapie

Aus den genannten Gründen könnte die Erhaltung oder Wiederherstellung der NK-Zellaktivität eine kurative Strategie und ein primäres therapeutisches Ziel sein. Hierzu werden in der Medizin bereits verschiedene Wirkstoffe z.B. Interleukine (IL-2) angewendet. Die Anwendung dieser Präparate korreliert aber häufig mit

vielen Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität der Patienten z.T. stark beeinträchtigen können. Auch in der Biologischen Medizin wird nach Wegen gesucht, möglichst sanft und nebenwirkungsfrei Einfluss auf die NK-Zellaktivität zu nehmen. Hierbei könnten Mikroorganismen, wie Bakterien und deren Bestandteile eine besondere Rolle spielen.

› Das Bakterium *Bacillus firmus* – Wirkung auf Immunzellen

Bacillus (B.) firmus, ein apathogenes und nicht toxisches grampositives Bakterium der Umwelt, besitzt *in vitro* und *in vivo* immunmodulatorische Eigenschaften. *B. firmus* zeigt immunstimulierende Wirkungen auf humane und murine B-Lymphozyten und Makrophagen.

Bei Mäusen führte die Immunisierung mit *B. firmus* zu einem deutlichen systemischen und mukosalen Anstieg von IgG- und IgA-Antikörpern. [2-7]

› *Bacillus firmus* – Einfluss auf die NK-Zellaktivität

In einer retrospektiven Studie wurde der Einfluss des Arzneimittels *RECARCIN*® D6, welches Bestandteile von *Bacillus firmus* enthält (*Bacillus firmus* e volumine ex muris cellulae), auf die Aktivität von NK-Zellen *in vitro* untersucht. Die basale NK-Zellaktivität und die NK-Zellaktivität, nach Stimulation mit *RECARCIN*® D6 wurde in einem NK-Zell-Zytotoxizitätstest für insgesamt 100 Proben unterschiedlicher Personen bestimmt. Die Daten der Proben wur-

den, in Abhängigkeit von der bei Untersuchungsbeginn vorhandenen basalen zytolytischen NK-Zellaktivität der Individuen, in drei Gruppen eingeteilt.

32 Personen zeigten eine basale zytolytische NK-Zellaktivität von weniger als 5% in Bezug auf die Zelllyse (Gruppe A) (siehe Abbildung 1-I), was eine stark verringerte Aktivität darstellt und ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Tumors und einer schwerwiegenden oder konsekutiven Virus-Infektion.

22 Personen zeigten eine basale NK-Zellaktivität zwischen 5% und 10%, was auf eine leicht verringerte zytolytische Aktivität hinweist (Gruppe B) (siehe Abbildung 1-II). Die anderen 46 Personen hatten eine normale basale zytolytische NK-Zellaktivität von mehr als 10% (Gruppe C) (siehe Abbildung 1-III).

› Stimulation der NK-Zellaktivität durch *RECARCIN*® D6

In Bezug auf jede Gruppe war die Steigerung der NK-Zellaktivität in Kulturen, die mit *RECARCIN*® D6 stimuliert wurden, statistisch signifikant (Abbildung 1-I-III).

Als Kontrolle wurden die NK-Zellen mit rekombinantem Interleukin-2 (IL-2) in Form des Medikaments Proleukin®, das als potenter Aktivator von NK-Zellen bekannt ist, stimuliert. Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die NK-Zellen der Gruppe mit der niedrigsten basalen NK-Zellaktivität am stärksten durch *RECARCIN*® D6 aktiviert wurde (Gruppe A: 17/32, 53,1 %) im Vergleich zu den Gruppen mit leicht verringerter Aktivität (Gruppe B: 4/22, 18,2 %) oder normaler Aktivität (Gruppe C: 9/46, 19,6 %) nach Behandlung mit *RECARCIN*® D6 (siehe Abbildung 2).

Die Ergebnisse zeigen, dass *RECARCIN*® D6 die NK-Zellaktivität in jeder Gruppe unterschiedlich stimuliert. Die Tatsache, dass in den Gruppen mit den höheren basalen NK-Zellaktivitäten (Gruppe B und C) die niedrigste Stimulation, und in der Gruppe mit der niedrigsten basalen Aktivität (Gruppe A) die höchste NK-Zellaktivierung durch *RECARCIN*® D6 erfolgte, lässt auf immunmodulierende Wirkung des Präparates schließen.

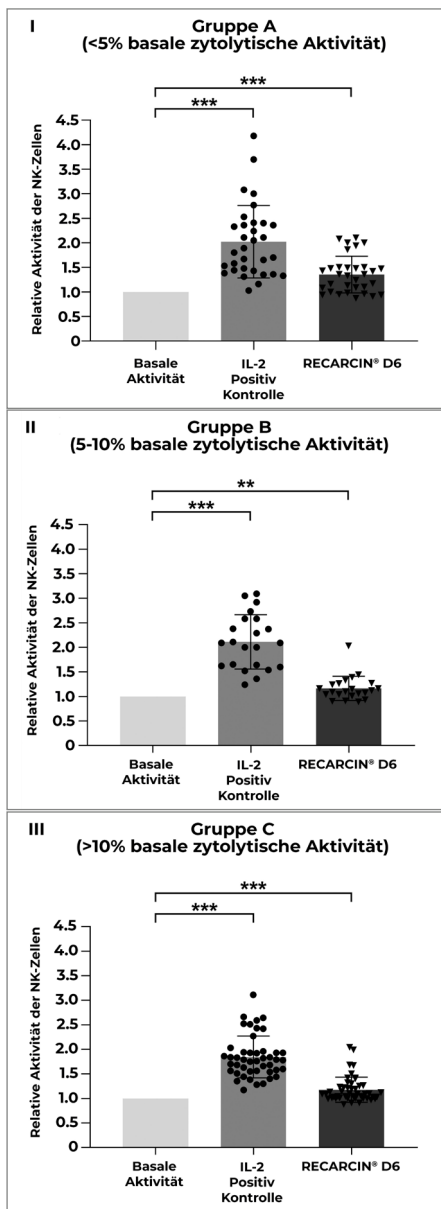


Abb. 1: NK-Zellaktivität nach Stimulation von RECARCIN® D6 und IL-2 (Kontrollsubstanz). Signifikanzen: Der Unterschied zur basalen Aktivität wurde mit einem gepaartem zweiseitigen t-Test ermittelt: **p < 0,01, ***p < 0,001. Jeder Kreis/jedes Dreieck repräsentiert eine Probe. Die Balken stellen die Mittelwerte dar. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.

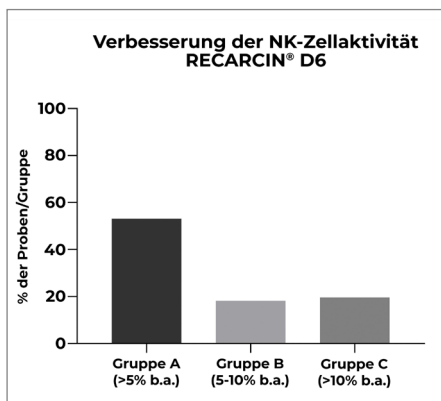


Abb. 2: Verbesserung der NK-Zellaktivität durch RECARCIN® D6 in den unterschiedlichen Gruppen.

› RECARCIN® – ein Präparat der Immun-Regulation

RECARCIN® wird schon seit mehreren Jahrzehnten in der therapeutischen Praxis angewendet. Das Einsatzgebiet umfasst subakute und chronische Entzündungen besonders auch der serösen Häute und Schleimhäute. Demzufolge wird es bei entzündlichen Darmerkrankungen, bei allgemeiner Infektanfälligkeit und auch zur Infektprophylaxe eingesetzt. Darüber hinaus ist ein weiteres Einsatzgebiet der Bewegungsapparat und hierbei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Über die immunmodulatorischen Eigenschaften von RECARCIN®, die sich bei der Behandlung unterschiedlicher Erkrankungen zeigten, wurde bereits in mehreren Artikeln früherer Ausgaben der SANUM-Post berichtet (u.a. Slagel 80/2007, Loniewski 73/2005, Rau 135/2021)^[8-10].

› Schlussfolgerung

NK-Zellen sind ein Wächter des Immunsystems und ein Baustein zur Erhaltung unsere Gesundheit. Deswegen kann eine gezielte Unterstützung ihrer Vitalität eine wichtige Therapieoption bei einigen Erkrankungen sein, wohlwissend um die Notwendigkeit einer ganzheitlichen Betrachtung bei der Erstellung eines Therapiekonzeptes.

Das Ergebnis der dargestellten Studie unterstützt die aus der Praxis hergeleitete Erkenntnis einer immunmodulierenden Wirkung von RECARCIN®. Sie zeigt zudem einen Aspekt des Wirkmechanismus von RECARCIN® indem das angeborene Immunsystem, und hier speziell die NK-Zellaktivität, modulierend stimuliert werden kann. Durch den Impuls des Arzneimittels werden spezifische Körpersysteme nur soweit stimuliert, wie es für die Wiederherstellung von gesunden Regulationsprozessen nötig ist. Eine unphysiologische Überstimulation, wie dies z.B. durch Monosubstanzen einer Stoffklasse (z.B. IL-2, IL-12, IL-15, TNF-alpha/beta, u.a.) der Fall sein kann, ist somit unwahrscheinlich. Diese modulierenden Eigenschaften von RECARCIN®, könnten ein Grund für die gute

Verträglichkeit des Arzneimittels sein, wie der langjährige Einsatz in der therapeutischen Praxis zeigt.

› Hinweis:

In diesem Artikel sind Ergebnisse einer Studie zusammengefasst, die bereits veröffentlicht worden ist. Weitere Details, u.a. zum Versuchsaufbau und eine ausführliche Literaturliste finden Sie in der Originalpublikation: Sudowe S, Sonntag D. Effects of Bacillus firmus e volumine ex muris cellulae 6x on cytolytic activity of natural killer cells in vitro. Int J High Dilution Res. 2021; 20 (2-3):34-43.

AUTOR

HP DR. RER. NAT.
DIETER SONNTAG



- › Promovierter Diplom-Biologe
- › Studium an der Universität zu Köln, Spezialgebiet Immunologie
- › Heilpraktiker und Leiter der Med. wiss. Abteilung der Firma SANUM-Kehlbeck
- › Vorstandsmitglied der Internationalen Gesellschaft für Immunbiologie, Milieumedizin und Polymorphologie.

E-Mail:

dieter.sonntag@sanum.com

LITERATUR



- [1] Sudowe S, Sonntag D. Int J High Dilution Res. 2021; 20 (2-3):34-43.
- [2] Mara M et al. Folia Microbiol (Praha). 1992;37(6):455-460.
- [3] Prokesova L et al. Folia Microbiol (Praha). 2002;47(2):193-197.
- [4] Zidek Z et al. Int J Immunopharmacol. 1998 Jul;20(7):359-368.
- [5] Prokesova L et al. Folia Microbiol (Praha). 1994;39(6):501-504.
- [6] Mara M et al. Folia Microbiol (Praha). 1994;39(2):147-151.
- [7] Zanvit P et al. Immunol Lett. 2005 Mar 15;97(2):251-259.
- [8] Salgel K. SANUM-Post 80/2007, 10-13.
- [9] Loniewski I. SANUM-Post 73/2005, 8-16.
- [10] Rau T. SANUM-Post 135/2021, 4-10.