

# Steuerung von Zytokinen durch Naturstoffe bei Allergien vom Soforttyp

## Zusammenfassung

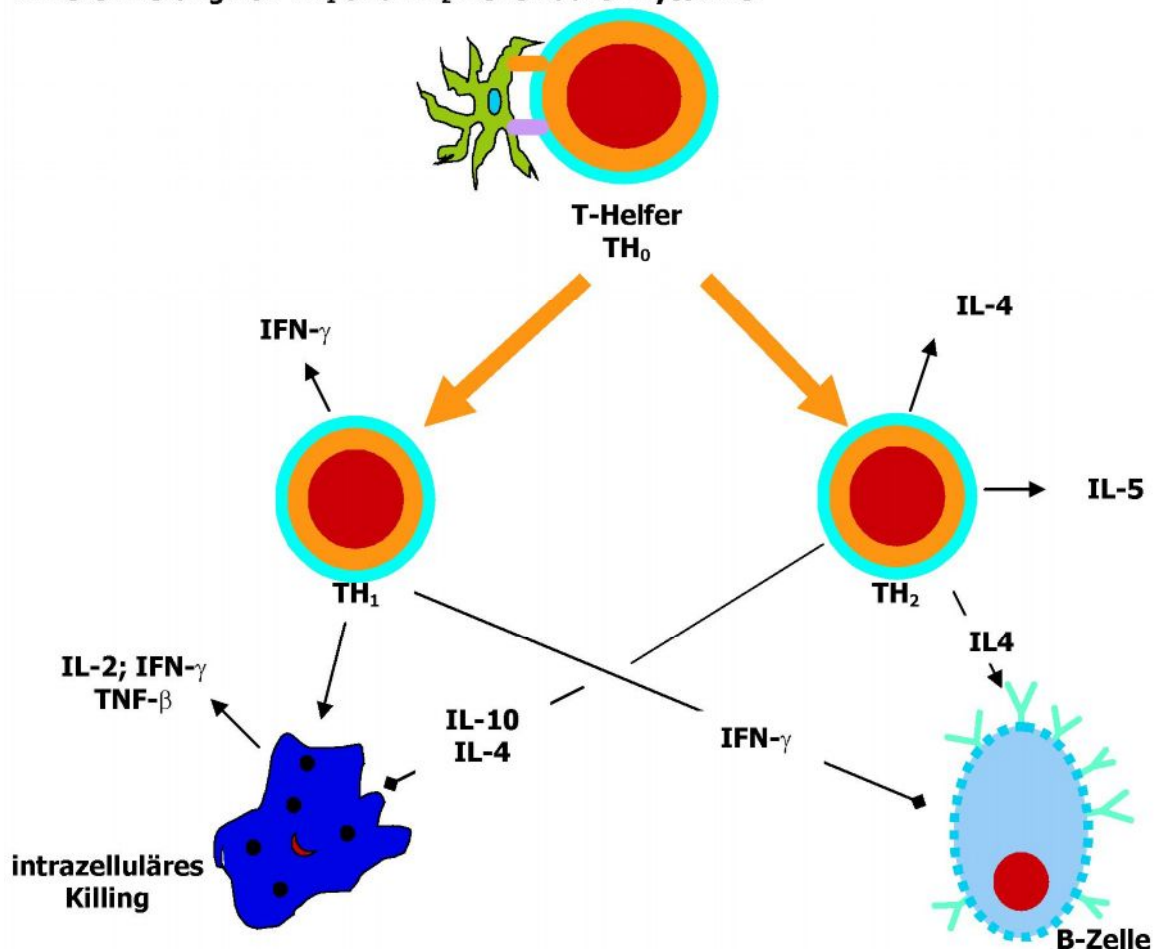
Damit sich Allergien vom Soforttyp ausbilden können, ist eine genügende Anzahl von T-Helferzellen von Typ 2 (TH<sub>2</sub>) notwendig. Bei der Differenzierung in TH<sub>1</sub> und TH<sub>2</sub> greifen verschiedene Faktoren ein. Prostaglandine verschieben das Gleichgewicht dabei in Richtung TH<sub>2</sub>. Humulone (Hopfensäuren) hemmen die Cyclooxygenase 2, die Prostaglandine bildet. TH<sub>1</sub> 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.

## 1. 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.

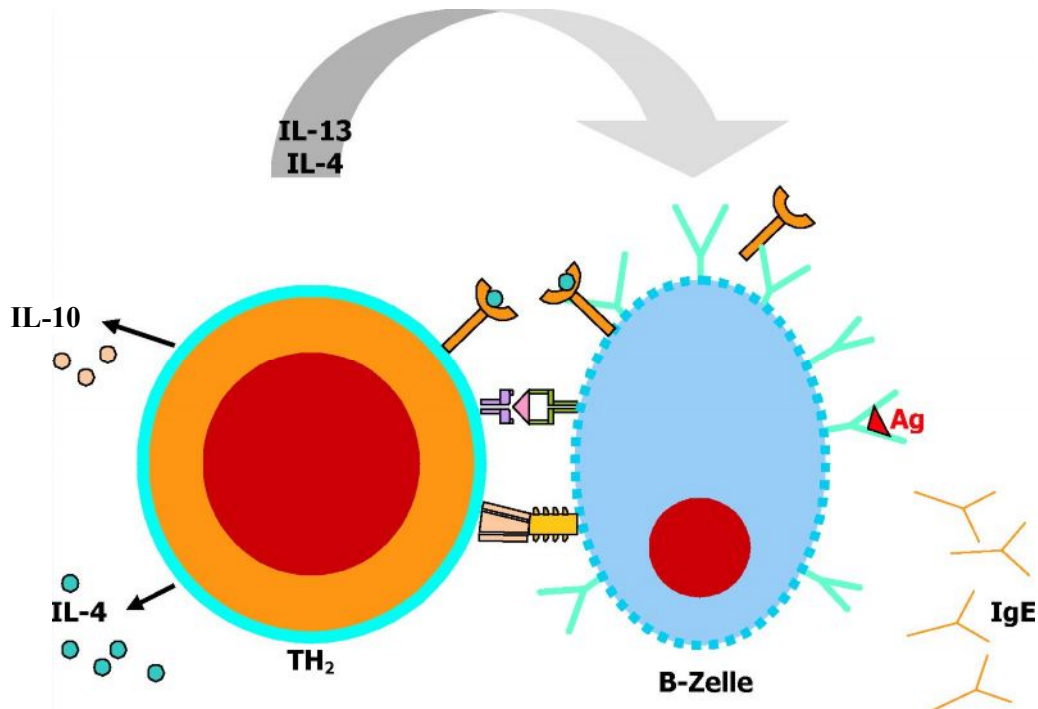
Ob es zu dieser Reaktion kommt hängt davon ab, ob sich die T-Helferzellen (TH) aus TH<sub>0</sub> in die Subpopulation TH<sub>1</sub> oder TH<sub>2</sub> differenzieren. Diese Entscheidung fällt über das Zytokinmuster. Dabei ist besonders wichtig, ob die Makrophagen IL-12 absondern, das die Bildung von IL-4 und IL-5 (beide typisch für die Reaktion über TH<sub>2</sub>) hemmt.

### Differenzierung von TH<sub>1</sub> und TH<sub>2</sub>-Zellen durch Zytokine:



Für die Aktivierung der IgE-bildenden Plasmazelle ist eine Andockung über das CD40/CD40-Ligandensystem an die TH<sub>2</sub>-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:



Faktoren, die dazu führen, dass die Entscheidung in Richtung TH<sub>1</sub> oder TH<sub>2</sub> fällt sind teilweise bekannt. Neben Kortison, Antibiotika, Progesteron und Chemotherapeutika verschieben Proteinmangel, chronische Tuberkulose, Schwangerschaft und Alterung die Balance in Richtung TH<sub>2</sub> (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).

Im Hinblick 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-Hock 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 TH<sub>1</sub> 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 TH<sub>2</sub>. Die induzierbare Ca<sup>++</sup>-abhängige NO-Synthase, kann durch Procyanidine (z. B. aus Kakao) gefordert werden (Malina et al 2000).

Ein wichtiger Effektor der zellularen 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).

## 2. 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 Anschwellen 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 TH<sub>1</sub>/TH<sub>2</sub>-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.

## 3. Nanocarriers

Über die Verwendung von Wirksubstanzen, die an Nanocarriers 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 Nanocarriers direkt den Monozyten präsentiert werden können. Durch Phagozytose werden die Carrier 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 Nanocarriers 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.