

Die Mikroimmuntherapie:

Eine ergänzende Therapie bei der Krebsbehandlung

Fachbeitrag von Dr. Pascal Mensah (Mallorca)

Die Entstehung von Krebs ist ein komplexer Prozess, der mit einer ganzen Reihe von Ereignissen verbunden ist, die von genetischen Mutationen gesunder Zellen bis hin zu tiefgreifenden physiologischen Veränderungen von Krebszellen und/oder Mechanismen der Immunabwehr reichen.¹⁾ Derzeit weiß man aus zahlreichen Studien, dass Immunität und Entzündung zwar für den Schutz des Wirts vor Wachstum und Progression des Tumors zuständig sind, aber gleichzeitig auch die Krankheit in jedem Stadium ihrer Entwicklung begünstigen können.

Neben den Krebszellen und Stromaelementen besteht die Mikroumgebung des Tumors aus unterschiedlichen Immunzellen, sowohl der angeborenen (Makrophagen, natürliche Killerzellen, dendritische Zellen usw.) als auch der erworbenen Immunität (B- und T-Lymphozyten). Daneben sind zahlreiche Immun- und Entzündungsmediatoren zu finden:²⁾ Die Auslösung einer pro- oder antitumoralen Immunantwort hängt in erster Linie von den vorhandenen Mediatoren und vom Ausmaß der Aktivierung bestimmter Immunzellen ab:^{3 +4)}

Immunität, Entzündung und Krebs

Antitumorale Wirkungsmechanismen:

Die Entzündung ist vor allem ein Abwehrmechanismus des Wirts gegen die äußeren oder inneren Angriffe, wozu auch die Tumorzellen gehören. Sie trägt dazu bei, die Immunzellen am Ort der Infektion oder der Läsion zu rekrutieren mit dem Ziel, den auslösenden Faktor zu beseitigen, das geschädigte Gewebe zu reparieren und das Gleichgewicht (Homöostase) des Organismus wiederherzustellen.¹⁾

Zu den Zellen, die an der antitumoralen Abwehr beteiligt sind, gehören:

Die natürlichen Killerzellen (NK-Zellen):⁵⁺⁶⁾ Diese Zellen sind besonders für die Zerstörung der Tumorzellen verantwortlich, da sie ihre zelluläre Zytotoxizität ohne vorherige Sensibilisierung direkt ausüben können. Zudem setzen sie Zytokine wie Interferon-gamma (IFN- γ) frei, das zahlreiche antitumorale Wirkungen besitzt und an vielen Prozessen wie Rekrutierung an-

derer Immunzellen oder Auslösung der Reifung sowie Aktivierung der dendritischen Zellen beteiligt ist. Dadurch wird u.a. die Präsentation der tumoralen Antigene an die T-Lymphozyten begünstigt sowie die Umpolarisierung der Makrophagen zum antitumoral wirksamen M1-Phänotyp gefördert.

Die T-Helferzellen vom Typ 1 (TH1) und die CD8+ T-Zellen⁶⁾: Diese Zellen spielen bei der Eliminierung der Tumorzellen und Hemmung des Tumorwachstums eine wichtige Rolle. Die CD4+ T-Zellen differenzieren sich vor allem in Gegenwart von Interleukin 12 (IL-12) in TH1-Zellen, wenn sie tumorale Antigene erkennen, die ihnen von den dendritischen Zellen präsentiert werden. Die TH1-Zellen ihrerseits begünstigen die Aktivierung der zytotoxischen CD8+ T-Zellen. Diese beiden Zellarten wandern an den Ort des Tumors, wo die TH1-Zellen die Aktivität der zytotoxischen T-Zellen unterstützen, indem sie Interleukin 2 (IL-2) freisetzen. Außerdem sind sie ebenfalls an der Rekrutierung der M1-Makrophagen beteiligt, indem sie IFN- γ sezernieren. Die zytotoxischen T-Zellen können die Tumorzellen direkt zerstören, indem sie Perforin- bzw. Granzym-Granula freisetzen, wodurch die Lyse dieser Zellen induziert wird. Außerdem können sie indirekt durch das Sezernieren von IFN- γ , das wichtige antitumorale Wirkungen hat, zur Zerstörung der tumoralen Zellen beitragen.

Tumorassoziierte Makrophagen (TAMs) vom M1-Phänotyp:⁷⁺⁸⁾ Die auf klassische Weise über Zytokine wie IFN- γ aktivierten Makrophagen (M1) besitzen einen entzündungsfördernden Phänotyp. Sie exprimie-

ren in großen Mengen Entzündungsmediatoren wie den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 12 (IL-12) und induzierbare Stickoxidsynthase (iNOS), so dass sie bakterizide und antitumorale Funktionen aufweisen. Die aktivierten M1-Makrophagen bewirken den Tod der Tumorzelle (zytotoxische Wirkung), aktivieren die NK- sowie die TH1-Zellen und unterstützen ihre Funktionen über die Produktion von IL-12. Die M1-Makrophagen sind ebenfalls in der Lage, Antigene zu präsentieren.

Im normalen physiologischen Kontext setzen nach Beseitigung des Pathogens die Wirkungsmechanismen zur Auflösung der Entzündung ein und das homöostatische Gleichgewicht wird wieder hergestellt.⁹⁾ In manchen Fällen jedoch gelingt es Krebszellen, der Immunantwort zu entkommen. Wenn sich der Tumor etabliert hat, gewinnen die tumorfördernden Mechanismen die Oberhand:⁴⁺¹⁰⁾ Fehler oder Mängel im Auflösungsprozess der Entzündung führen ebenfalls dazu, dass diese chronisch wird, wodurch das Risiko, unterschiedliche Krebsformen zu entwickeln, zunimmt.

Tumorfördernde Mechanismen

Eine chronische und/oder latente Entzündungsreaktion („smoldering inflammation“) kann zur Entwicklung, Förderung und Progression eines Tumors beitragen.¹¹⁾ Man zieht zwei Wege in Betracht, die als Grundlage dienen, um die Verbindung zwischen der chronischen Entzündung und dem Tumorprozess zu erklären.^{12 +13)}

a) Der extrinsische Weg: Die mit bestimmten chronischen Infektionen, Autoimmunkrankheiten und toxischen Stoffen einhergehenden chronischen Entzündungen können zu tumoralen Wirkungsmechanismen führen.

b) Der intrinsische Weg: Die Aktivierung verschiedener Arten von Onkogenen trägt zur Schaffung und Erhaltung der tumoralen Mikroumgebung bei.

Beide Signalwege führen zur Aktivierung mehrerer Moleküle, darunter drei Schlüsselfaktoren: Der NF- κ B (vom Englischen „nuclear factor-kappa B“), der HIF-1 α (vom Englischen „hypoxia-inducible factor 1-alpha“) und der STAT3 (vom Englischen „signal transducer and activator of transcription 3“). Diese Faktoren koordinieren die Produktion von Entzündungsmediato-

ren, welche die Entwicklung und Progression des Tumors über unterschiedliche Wirkungsmechanismen fördern. Dazu gehören die Induktion der genetischen Instabilität, die Zellproliferation, die Resistenz gegenüber der Apoptose und die Angiogenese.¹²⁺¹³⁾

Die inflammatorische Mikroumgebung scheint ein elementarer Bestandteil aller Tumoren zu sein, weshalb sie auch als eines der charakteristischen Merkmale für Krebs beschrieben wurde.³⁺¹³⁾ Wenn sich der Tumor etabliert hat, „manipulieren“ die Tumorzellen die Zellen des Immunsystems zum eigenen Vorteil. Die Tumorzelle setzt Wachstumsfaktoren frei, wie den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF), den epidermischen Wachstumsfaktor (EGF) oder den Transforming growth factor beta (TGF-β), die die Angiogenese anregen. Außerdem exprimiert sie Zytokine wie IL-4 und IL-10, was den TH1-Weg hemmt und eine Entzündungsreaktion vom Typ TH2 sowie einen „Switch“ der Makrophagen vom antitumoralen Phänotyp (M1) zum proangiogenetischen Phänotyp (M2) fördert.¹²⁾ Damit setzen die Wirkungsmechanismen der immunologischen Toleranz und die Phänomene der Immunsuppression ein.

Nachfolgend werden einige der derzeit wichtigsten Immunzellen, die an der Entwicklung und Progression des Tumors beteiligt sind, beschrieben.

TAMs vom Phänotyp M2:¹⁺⁷⁺⁸⁺¹²⁾ Es handelt sich um die zahlreichsten Immunzellen in der Mikroumgebung des Tumors. Sie werden alternativ über Zytokine wie IL-4 oder IL-10 aktiviert. Sie sezernieren Zytokine wie IL-6, IL-8 oder TGF-β, die eine Entzündungsreaktion vom Typ TH2 auslösen, sowie Wachstumsfaktoren wie EGF, VEGF und Metalloproteasen, wodurch die Entwicklung des Tumors, die Angiogenese, die Ausbreitung in andere Gewebe und die Metastasierung gefördert werden. Zudem hemmen die TAMs die erworbene antitumorale Immunantwort über die Bildung von TGF-β und/oder IL-10. Sie sind ebenfalls in der Lage, in der Mikroumgebung des Tumors die Rekrutierung von regulatorischen T-Zellen anzuregen, welche die Funktionen der effektorischen T-Zellen blockieren.

Myeloide Suppressorzellen (MDSC):¹⁺²⁾ Diese Zellen besitzen immunsuppressive Wirkungen. Sie induzieren die Polarisierung der Makrophagen zum Phänotyp M2 und induzieren die Reifung von regulatorischen T-Zellen. Zahlreiche Studien haben eine Verbindung zwischen diesem Zelltyp und der Suppression der durch die T-Helferzellen und die zytotoxischen T-Zellen mediierten Immunantwort hergestellt.

Regulatorische T-Zellen (Tregs):¹⁺⁴⁾ Diese Zellen werden durch TGF-β allein oder in Verbindung mit IL-10 aktiviert. Sie unterdrücken die antitumorale Immunantwort und hemmen die Aktivierung der CD4+ und CD8+ T-Zellen über die Expressierung von TGF-β. Zudem fördern die Tregs durch die Produktion von IL-10 die Umpolarisierung der Makrophagen zum Phänotyp M2. Es muss jedoch betont werden, dass diese Zellen möglicherweise ebenfalls eine Schutzwirkung in den Anfangsphasen der Tumorentwicklung haben, weil sie die Entzündung eindämmen und die Wundheilung begünstigen.

TH2-Zellen:²⁺¹²⁾ Die Differenzierung von CD4+ T-Zellen in TH2-Zellen wird durch IL-4 induziert. Diese Zellen sezernieren große Mengen IL-4, IL-5, IL-10 und IL-13, welche die über die T-Zellen vermittelte Zytotoxizität hemmen und die Polarisierung der M2-Makrophagen auslösen.

Mikroimmuntherapie

Der passende Behandlungsansatz für Ihre Praxis!

- Regulierung der natürlichen Immunantwort
- Homöopathisch potenzierte Immunbotenstoffe
- Sequentielle Informationsübermittlung

Seminarveranstaltungen

Einführung in die Mikroimmuntherapie

28. Mai 2016 **Köln**

04. Juni 2016 **Berlin**

Aufbauseminar 1

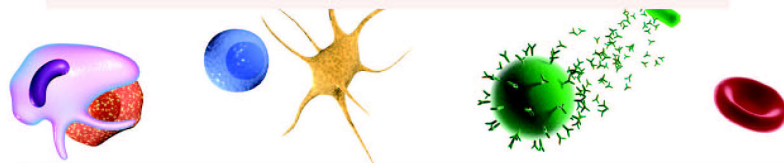
25. Juni 2016 **München**

09. Juli 2016 **Frankfurt**

10. September 2016 **Hamburg**

Fachausbildung

21. Mai 2016 **München**
(Infektiologie)



Medizinische Gesellschaft für Mikroimmuntherapie
Operngasse 17-21
A-1040 Wien

Tel.: +43 (0)193027 3040
E-Mail: info@megemit.org

www.megemit.org



Angesichts all dieser wissenschaftlichen Erkenntnisse ist es essentiell, den Zustand des Immunsystems von Krebspatienten zu ermitteln und seine Funktionen zu regulieren. Die Mikroimmuntherapie bietet auf diesem Gebiet zahlreiche therapeutische Möglichkeiten.

Die Mikroimmuntherapie in der Onkologie

Die Onkologie ist einer der Bereiche, in dem die Mikroimmuntherapie am häufigsten eingesetzt wird. Tatsächlich hat Dr. Jenaer, der Begründer dieser Therapie, bei Krebspatienten zum ersten Mal die positive Wirkung der sublingualen Einnahme von Nucleinsäuren in homöopathischen Verdünnungen festgestellt. Diese Behandlung kann eine große Hilfe als Ergänzung zu konventionellen Therapien im Rahmen einer therapeutischen Strategie sein. Sie hat nicht zum Ziel, diese Therapieformen zu ersetzen, sondern dazu beizutragen, dass das Immunsystem physiologisch aktiviert und auf die Mikroumgebung des Tumors eingewirkt wird. Dadurch soll die Remission und/oder Verbesserung der Lebensqualität der Patienten begünstigt werden. Zu diesen Zwecken werden in der Mikroimmuntherapie verschiedene Zytokine, Wachstumsfaktoren und Nucleinsäuren in unterschiedlichen Verdünnungsstufen nach dem Arndt-Schultz-Prinzip eingesetzt. Dementsprechend üben hohe Verdünnungen einer Substanz eine hemmende Wirkung auf ihre physiologische Funktion im Organismus aus, während mittlere Verdünnungen modulierend und niedrige Verdünnungen stimulierend wirken.

Es gibt mehrere Medikamente der Mikroimmuntherapie, die eine spezifische Zusammensetzung für unterschiedliche Krebsarten besitzen. Daneben können andere Komplexmittel ebenfalls zur Kontrolle von Faktoren beitragen, die bei der Entwicklung des Tumors eine Rolle spielen, wie virale Infektionen (z.B. die Formel EBV) oder Entzündungen (z.B. die Formeln ARTH oder INFLAM).

Bei soliden Tumoren beispielsweise kommt die spezifische Formel der Mikroimmuntherapie C1-N zur Anwendung, die in Sequenzen aufgebaut ist und unterschiedliche Ziele verfolgt:

- **Verlangsamung der Tumorentwicklung** durch Hemmung der grundlegenden Me-

chanismen für seine Progression: Dafür werden unter anderem Mediatoren wie TGF- β und EGF in hemmenden Verdünnungen angewendet. Diese Wachstumsfaktoren induzieren Prozesse wie die Neoangiogenese, fördern das Zellwachstum und lösen Wirkungsmechanismen der epithelial-mesenchymalen Transition (TEM) aus: Alle diese Prozesse sind entscheidend für den Erhalt und die Progression des Tumors; daher besteht die Notwendigkeit, sie zu hemmen. Außerdem fördert TGF- β eine TH2-Immunantwort und unterdrückt die Funktionen der antitumoralen Zellen wie zytotoxische T- und NK-Zellen. Die Formel C1-N enthält ebenfalls spezifische Nucleinsäuren in hohen Verdünnungen, um die Proliferation und unkontrollierte Differenzierung der Tumorzellen zu hemmen.

- **Stärkung verschiedener Immunmechanismen zur Tumorbekämpfung:** Die Mikroimmuntherapie zielt darauf ab, der vom Tumor induzierten Immunsuppression und -toleranz entgegenzuwirken und die Aktivität der für die antitumorale Abwehr verantwortlichen Immunzellen zu unterstützen. Dafür werden beispielsweise immunsuppressive Zytokine wie TGF- β oder IL-10 in hemmenden Verdünnungen und Zytokine wie IL-2 oder IL-12 in stimulierenden Verdünnungen angewendet. IL-2 fördert die Funktionen der Immunzellen, die eine antitumorale Wirkung haben, wie die Makrophagen, die NK-Zellen und die zytotoxischen T-Zellen. Durch IL-10 soll der M1-M2-„Switch“ gebremst oder sogar umgekehrt werden. Zytokine wie IL-1 und IFN- γ werden in modulierenden Verdünnungen verwendet, weil sie eine wichtige Rolle bei der Aktivierung der M1-Makrophagen spielen, aber ebenfalls die tumorfördernden Wirkungsmechanismen günstig beeinflussen können, wenn sie übermäßig exprimiert werden.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Modulieren der Immunität über die Mikroimmuntherapie eine wichtige Ergänzung zu herkömmlichen Krebstherapien darstellen kann. Sie ist fester Bestandteil meiner therapeutischen Strategie, da es sich um eine sanfte Therapie handelt, die die Lebensqualität der Patienten optimieren kann und die dazu beiträgt, einer Schwächung der Abwehrkräfte von

Patienten, die mit konventionellen Therapien wie Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt werden, entgegenzuwirken. Auch können diese Behandlungen mit weiteren Therapien wie beispielsweise der Phytotherapie oder der Anwendung von Heilpilzen (Shiitake, Maitake), Oligoelementen, u.ä. begleitet werden – je nach Bedarf des jeweiligen Patienten. Die Ernährung spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Behandlung dieser Patienten.

Literaturhinweise:

- 1) Zamarron BF, Chen W.: Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression. *Int J Biol Sci.* 2011;7(5):651-8
- 2) Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T.: The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci.* 2012 Dec 1;125(Pt 23):5591-6
- 3) Grivennikov SI, Greten FR, Karin M.: Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010 Mar 19;140(6):883-99
- 4) Bremnes RM et al.: The role of tumor-infiltrating immune cells and chronic inflammation at the tumor site on cancer development, progression, and prognosis: emphasis on non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2011 Apr;6(4):824-33
- 5) Dunn GP1, Old LJ, Schreiber RD.: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity.* 2004 Aug;21(2):137-48
- 6) Kim R, Emi M, Tanabe K.: Cancer immunoeediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology.* 2007;121(1):1-14
- 7) Lamagna C, Aurrand-Lions M, Imhof BA.: Dual role of macrophages in tumor growth and angiogenesis. *J Leukoc Biol.* 2006 Oct;80(4):705-13
- 8) Marelli G, Allavena P, Erreni M.: Tumor-associated macrophages, multi-tasking cells in the cancer landscape. *Cancer Research Frontiers.* 2015 Apr; 1(2): 149-161
- 9) Landskron G et al.: Chronic Inflammation and Cytokines in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunology Research,* 2014, Article ID 149185
- 10) Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD.: The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity.* 2004 Aug;21(2):137-48
- 11) Balkwill F, Charles KA, Mantovani A.: Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell.* 2005 Mar;7(3):211-7
- 12) Sica. A.: Role of tumour-associated macrophages in cancer-related inflammation. *Exp Oncol.* 2010 Sep;32(3):153-8
- 13) Colotta F et al.: Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis.* 2009 Jul;30(7):1073-81.

Autor: Dr. Pascal Mensah, Mallorca

Nähere Informationen über die Mikroimmuntherapie erhalten Sie bei der Medizinischen Gesellschaft für Mikroimmuntherapie (MeGeMIT), Operngasse 17-21, A-1040 Wien/Österreich, E-Mail: info@megemit.org, www.megemit.org