

Funktionsdiagnostik natürlicher Killerzellen
bei Infektionen und Krebserkrankungen

Funktionsdiagnostik natürlicher Killerzellen bei Infektionen und Krebserkrankungen

Was sind natürliche Killerzellen und welche Aufgabe haben sie?

Natürliche Killerzellen (NK-Zellen) gehören zu den Lymphozyten. Sie werden aus lymphatischen Vorläuferzellen im Knochenmark gebildet und zirkulieren im Blut. NK-Zellen sind zytotoxische Zellen, das heißt sie sind in der Lage Tumorzellen, aber auch infizierte Zellen abzutöten.

Auch zytotoxische T-Zellen und B-Zellen sind in der Lage Tumorzellen abzutöten. NK-Zellen unterscheiden sich aber von den T- und B-Zellen in einem wesentlichen Punkt. Zur Aktivierung der T- und B-Zellen bedarf es zunächst einer spezifischen Antigenerkennung auf sogenannten HLA-Molekülen (engl. Human Leukocyte Antigen). NK-Zellen erkennen infizierte Zellen oder

Tumorzellen auf natürliche Weise mit Hilfe unveränderlicher Rezeptoren auf ihrer Oberfläche, d.h. ohne vorher ein spezifisches Antigen erkannt zu haben. Diese Fähigkeit gab den natürlichen Killerzellen ihren Namen und macht sie als Teil des angeborenen Immunsystems zur „first line defense“ gegen Krebserkrankungen, aber auch von Virus-, Bakterien und Pilzinfektionen.^{1,2,3}



Natürliche Killerzellen sind die „first-line of defense“ gegen Krebserkrankungen, Virus- und intrazelluläre Bakterieninfektionen.

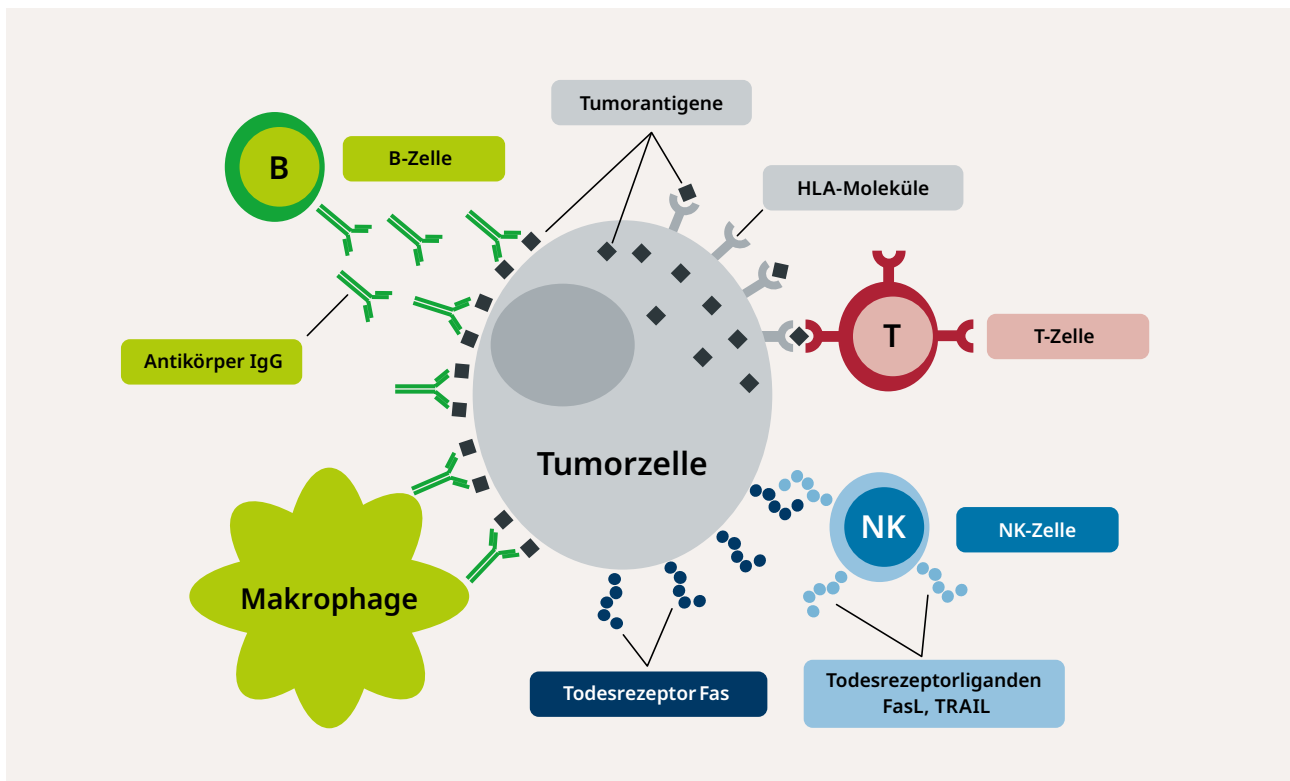


Abbildung 1: Körpereigene zelluläre Abwehrmechanismen gegen Tumorzellen

Wie wirken natürliche Killerzellen und welche Abwehrmechanismen vermitteln sie?

NK-Zellen besitzen auf Ihrer Oberfläche eine Vielzahl von inhibierenden und aktivierenden Rezeptoren. Mit diesen Rezeptoren tasten sie die Oberfläche ihrer Zielzellen ab und patrouillieren auf diese Weise durch Blutbahn, Lymphgefäße und andere Gewebe, ständig auf der Suche nach Tumorzellen und infizierten Zellen. Gesunde Zellen tragen auf ihrer Oberfläche ein Übergewicht an Killerzell-inhibierenden Signalmolekülen. Dazu zählen insbesondere die oben erwähnten HLA-Moleküle. Durch die Signale der inhibierenden Rezeptoren werden Killerzellen beim Abtasten gesunder Zellen gehemmt. Auf Tumorzellen und virusinfizierten Zellen überwiegen dagegen aktivierende Signalmoleküle und inhibierende Moleküle sind in der Regel vermindert, wodurch die Killerzellen erkennen, dass die Zelle erkrankt ist und diese abtöten (Abbildung 2).



NK-Zellen erkennen infizierte- und Tumorzellen an einem Ungleichgewicht zwischen aktivierenden und hemmenden Oberflächenmolekülen und töten diese durch zytotoxische Lyse. Zusätzlich setzen sie Botenstoffe frei, die andere Immunzellen aktivieren und die Virusreplikation hemmen.

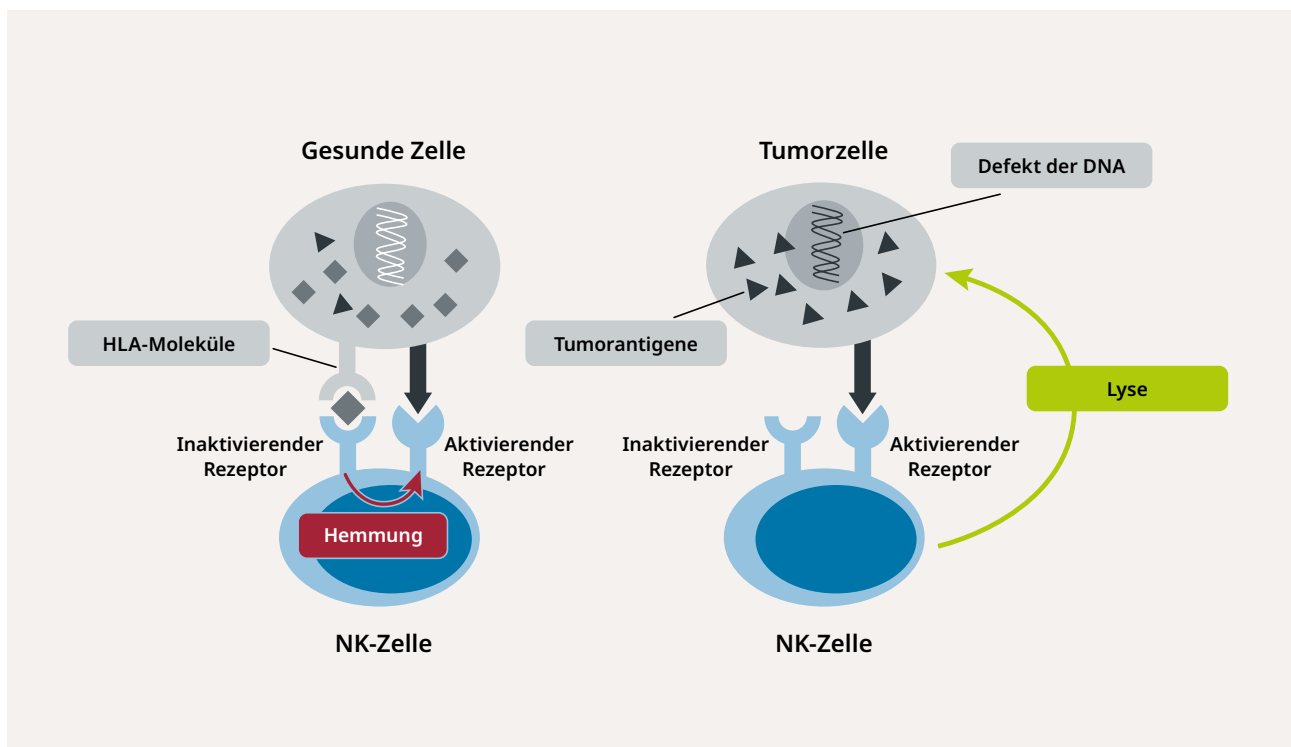


Abbildung 2: Erkennen von Tumorzellen

NK-Zellen erkennen Tumorzellen am Fehlen inaktivierender HLA-Moleküle. Dadurch entsteht ein Übergewicht an aktivierenden Reizen, wodurch die NK-Zelle aktiviert wird und die Tumorzelle durch zytotoxische Lyse abtötet.

Warum sind natürliche Killerzellen bei der Abwehr von Tumorzellen besonders wichtig?

Durch die fortschreitende Zerstörung des Erbguts entwickeln Tumorzellen Strategien, um dem adaptiven Immunsystem zu entkommen. So kann es zu einer Herunterregulierung der HLA-Moleküle auf Tumorzellen kommen. Das sind diejenigen Moleküle, die Tumorantigene den T-Zellen des adaptiven Immunsystems präsentieren (*Abbildung 1*). Durch die Herunterregulierung der HLA-Oberflächenmoleküle können Tumorzellen somit den klassischen Mechanismen des erworbenen Immunsystems entkommen.

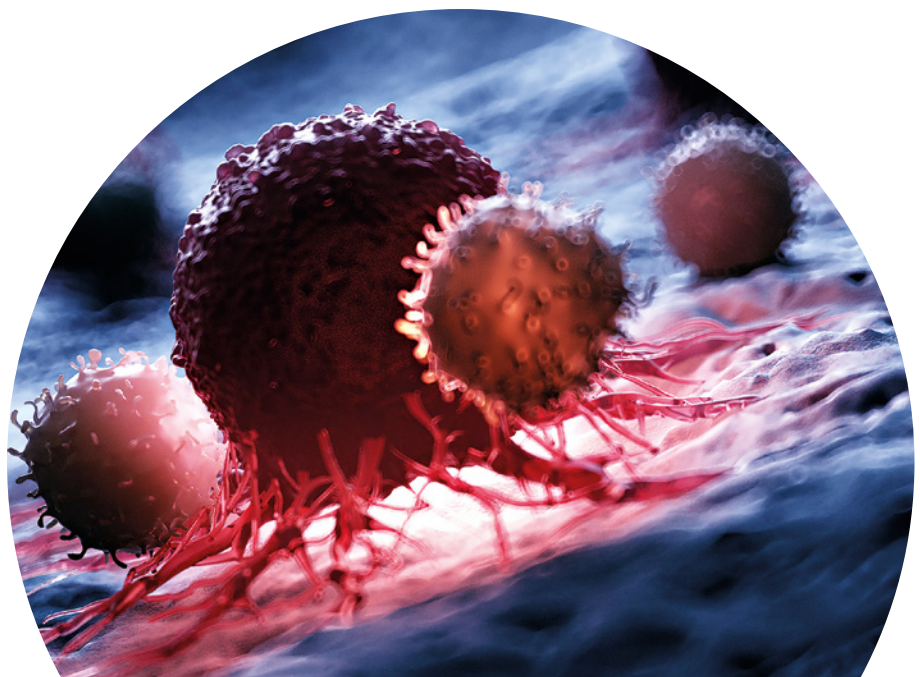
NK-Zellen können dagegen auch diejenigen Tumorzellen abtöten, die keine HLA-Moleküle auf ihrer Oberfläche tragen. Da HLA-Moleküle normalerweise auf fast allen gesunden Zellen vorkommen und das Fehlen dieser Moleküle dem Immunsystem eine krankhafte Veränderung signalisiert, ist dieser Abwehrmechanismus besonders effektiv in der Abwehr von Tumorzellen.

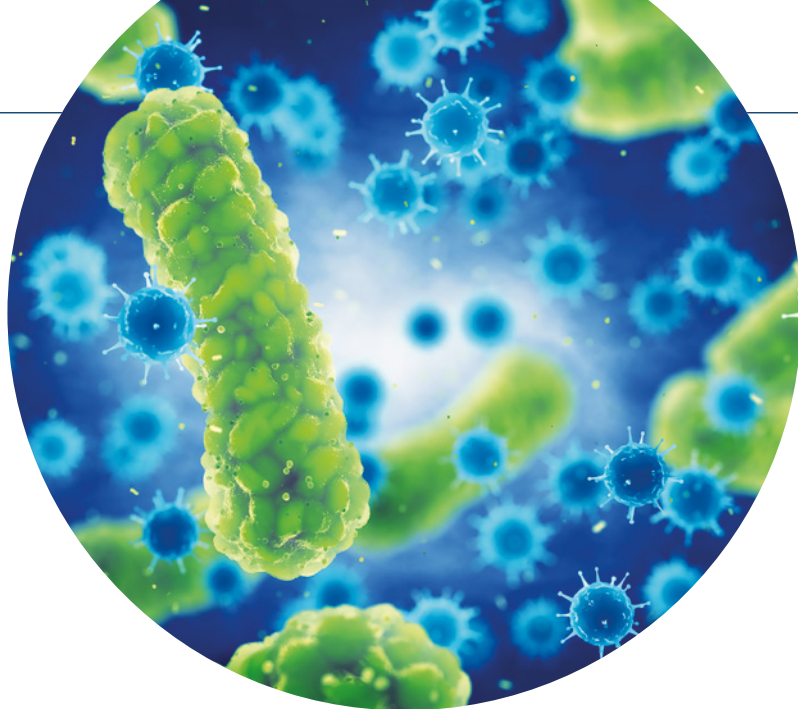


Tumorzellen können die Präsentation von Tumorantigenen verhindern und somit dem adaptiven Immunsystem entkommen. Ausschließlich die NK-Zellen können diese Tumorzellen auch ohne Antigenpräsentation erkennen und abtöten.

Wird die Funktion der natürlichen Killerzellen bei Tumorerkrankungen unterdrückt?

Bei einer Vielzahl von Tumorerkrankungen kommt es zur Entwicklung von Mechanismen, durch welche die Tumorzellen der Kontrolle durch die NK-Zellen entkommen. So können Tumoren der Niere und akute Leukämien bspw. die Expression von aktivierenden Rezeptoren auf der Oberfläche von NK-Zellen unterdrücken, was zu einer verminderten zytotoxischen NK-Zellaktivität führt^{4,5}. Andere Tumoren, wie beispielsweise kolorektales Karzinom, bilden erhöhte Serumkonzentrationen von löslichen Liganden, welche die NK-Zellen inaktivieren⁶. Die Mechanismen mit denen Tumorzellen die NK-Zellen hemmen sind vielfältig und können von Tumor zu Tumor unterschiedlich sein. Durch Bestrahlung und Chemotherapie nimmt die zytotoxische Aktivität der Killerzellen meist weiter ab. Deshalb ist die individuelle Bestimmung der zytotoxischen Aktivität der Killerzellen eines Tumorpatienten wichtig. Ist die zytotoxische Aktivität gegenüber Tumorzellen vermindert, lässt sie sich unter Umständen durch geeignete Immunmodulatoren stimulieren.





NK-Zellfunktionsdefizite spielen auch bei Infektionskrankheiten eine Rolle

NK-Zellen spielen bei der Abwehr virusinfizierter Zellen oder Infektionen mit intrazellulären Bakterien eine wichtige Rolle. So konnten Studien an Personen mit genetisch bedingten oder erworbenen NK-Zelldefiziten zeigen, dass Infektionen schwere Verläufe nehmen und für diese Patienten lebensgefährlich sind.^{7a} Insbesondere ältere Menschen mit einer niedrigen NK-Zellaktivität können anfällig für wiederkehrende Virusinfektionen und mikrobielle Infektionen sein^{7b}.

NK-Zellen spielen in der Immunabwehr von Viren vor allem in der frühen Phase der Infektion eine wichtige Rolle. Sie sind in der Lage virusinfizierte Zellen direkt abzutöten und können durch die Bildung von Botenstoffen auch andere Immunzellen aktivieren. Auf der anderen Seite sind hemmende Rezeptoren auf der Oberfläche der NK-Zellen in der Lage überschießende Immunantworten einzugrenzen.

Studien bestätigen die wichtige Rolle der NK-Zellen bei Influenza- oder SARS CoV2-Infektionen. So konnte in Patienten mit schweren COVID19-Krankheitsverläufen unter anderem eine Einschränkung der Funktion der NK-Zellen nachgewiesen werden^{8a, 8b}.

Viren wie zum Beispiel CMV oder Herpesviren wie die Erreger der Lippen- und Genitalherpes, versuchen der Abwehr durch NK-Zellen gezielt zu entkommen, indem sie das Erkennen der Infektion der Wirtszelle durch Herunterregulieren der HLA Moleküle auf der Zelloberfläche verhindern oder die Aktivität der NK-Zellen hemmen^{9,10}.

Bei Gebärmutterhalskrebs, der durch humane Papillomaviren (HPV16+18) verursacht wird, zeigt sich ebenfalls eine verminderte Aktivität der NK-Zellen.^{11a, 11b}

Aber auch intrazelluläre Bakterien können NK-Zellen effektiv hemmen, wie Studien an Patienten mit chronischer Borreliose gezeigt haben¹².



Tumorgewebe kann NK-Zellen unterdrücken. Zusätzlich kann die Funktion der NK-Zellen durch Bestrahlung und Chemotherapie weiter beeinträchtigt werden. Auch bestimmte Virus- und intrazelluläre Bakterieninfektionen können die NK-Zell-Funktion hemmen. Deshalb ist die Bestimmung der zytotoxischen Aktivität bei dem Verdacht auf NK-Zell-Funktionsdefizite wichtig.

Wie lässt sich die zytotoxische Aktivität der Killerzellen eines Patienten bestimmen und welche Möglichkeiten ergeben sich daraus?

Die NK-Zellzahl im peripheren Blut, die mit Hilfe der Immunphänotypisierung in einem zellulären Immunstatus bestimmt werden kann, lässt nur bedingt Rückschlüsse auf die tatsächliche zytotoxische Funktion der NK-Zellen zu. So gibt es Patienten, die trotz einer normalen NK-Zellzahl nur eine geringe zytotoxische Aktivität haben (Abbildung 4, Patient 2). Ursächlich hierfür können oben beschriebene funktionelle Defizite sein, die sich bspw. aus einer Immunsuppression, Krebserkrankung, Chemotherapie oder chronischen mikrobiellen Infektion ergeben. Mit Hilfe des **NK-Zell-Funktionstestes** lässt sich dagegen die tatsächliche **zytotoxische Aktivität der NK-Zellen** eines Patienten bestimmen.

Bei diesem Test werden unter standardisierten Bedingungen die Killerzellen des Patienten mit Tumorzellen der Zelllinie K562 in Kontakt gebracht und für eine genau definierte Zeit inkubiert. Anschließend wird mit Hilfe der **Durchflusszytometrie** der Anteil toter Tumorzellen durch einen Fluoreszenzfarbstoff bestimmt (Abbildung 3). Durch die Paralleluntersuchung standardisierter Kontrollansätze wird der Anteil der Tumorzellen berechnet, die von den patienteneigenen NK-Zellen spezifisch abgetötet wurden. Diese **Killerzell-spezifische Lyse** spiegelt die **Basisaktivität** der natürlichen Killerzellen des Patienten wieder (Abbildung 3, 4 und 7).

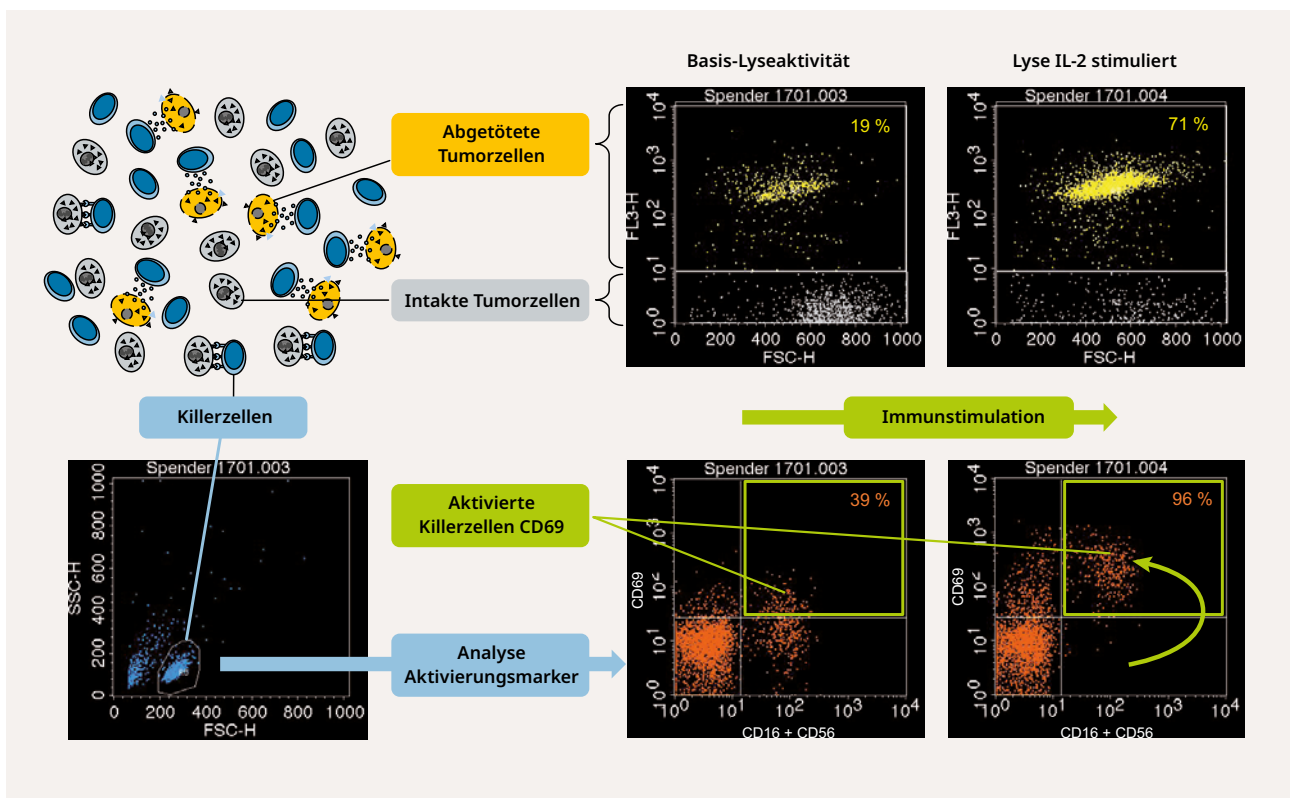


Abbildung 3: Bestimmung der Killerzell-spezifischen Lyse mittels Durchflusszytometrie

Die Killerzellen des Patienten (blau) werden mit intakten K562 Tumorzellen (grau) in Kontakt gebracht. Nach einer standardisierten Reaktionszeit wird der Anteil der abgetöteten Tumorzellen (gelb) bestimmt. Dieser beträgt im vorliegenden Beispiel 19 % und spiegelt die Basis-Killerzell-Lyseaktivität des Patienten wieder (oben Mitte). Nach Stimulation mit IL-2 nimmt die Killerzell-spezifische Lyse auf 71 % zu (oben rechts). Der steigende Anteil der aktivierter Killerzellen (CD69) von 39 % auf 96 % zeigt die Stimulation der Killerzellen.

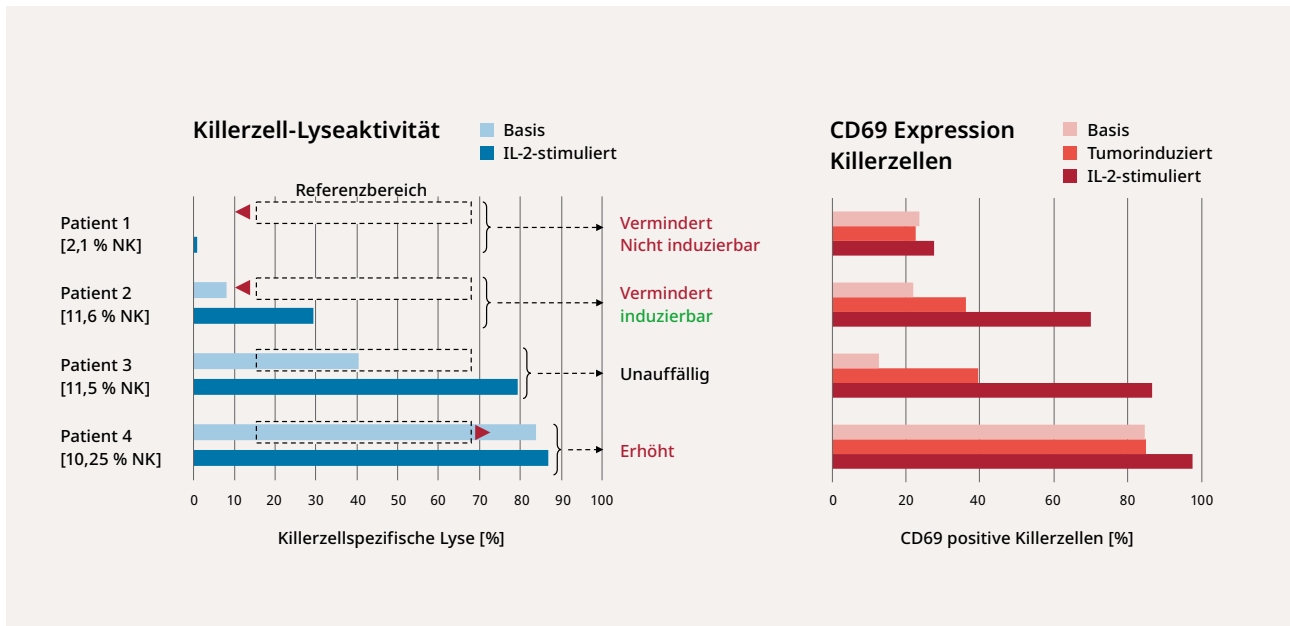


Abbildung 4: Killerzellfunktionsdefizite

Links: Vergleich der Basis-Killerzell-Lyseaktivität (hellblau) und IL-2-stimulierten Killerzell-Lyseaktivität (dunkelblau) bei verschiedenen Patienten. **Rechts:** Vergleich des Aktivierungsmarkers CD69 auf Killerzellen ohne Tumorzellkontakt (rosa), mit Tumorzellkontakt (rot), mit Tumorzellkontakt und IL-2-Stimulation (dunkelrot).

- Patient 1:** 2,1 % Killerzellanteil an Gesamtlymphozyten, Verdacht auf chronische Borreliose; Verminderte Killerzell-Lyseaktivität, durch IL-2 nicht effektiv aktivierbar.
- Patient 2:** 11,6 % Killerzellanteil an Gesamtlymphozyten, Verdacht auf chronische Borreliose; Verminderte Killerzell-Lyseaktivität, durch IL-2 aktivierbar.
- Patient 3:** 11,5 % Killerzellanteil an Gesamtlymphozyten, gesunde Labormitarbeiterin; unauffällige Killerzell-Lyseaktivität, durch IL-2 aktivierbar.
- Patient 4:** 10,25 % Killerzellanteil an Gesamtlymphozyten, Viruserkrankung (akut); erhöhte Killerzell-Lyseaktivität, durch IL-2 kaum noch zu steigern.

Darüber hinaus lässt sich mit Hilfe der Methode die grundsätzliche Stimulierbarkeit der NK-Zellaktivität durch verschiedene immunstimulatorische Substanzen quantifizieren. In unserem **Basispanel** werden dazu die Killerzellen des Patienten mit dem Zytokin Interleukin-2 vorbehandelt. Dieser körpereigene Botenstoff aktiviert die Bildung und zytotoxische Funktion der NK-Zellen und wird in der Therapie immunogener Tumoren, wie bspw. malignem Melanom oder Nierenkrebs, eingesetzt. Die **IL-2 stimulierte Killerzell-Lyseaktivität** sollte gegenüber der Basisaktivität deutlich zunehmen. Ist dies nicht der Fall, ist von einem Funktionsdefizit auszugehen (Abbildung 4, Patient 1).

Die Bewertung der Stimulierbarkeit erfolgt dabei nicht nur anhand der Zytotoxizität, sondern auch durch Quantifizierung der Oberflächenexpression des **Aktivierungsmarkers CD69** auf Killerzellen (Abbildung 3).

Darin liegt ein wesentlicher Vorteil der in unserem Labor angewandten Methode. Bei anderen Messmethoden, wie bspw. dem radioaktiven ^{51}Cr „chromium release assay“ oder photometrischen Tests, die ausschließlich die Freisetzung eines Farbstoffes wie Calcein detektieren, ist dies nicht möglich. In unserem Testsystem wird die CD69-Expression auf Killerzellen des Patienten ohne und mit Tumorzellen detektiert. Die CD69 Expression sollte normalerweise durch Tumorzellkontakt ansteigen. Ist diese dagegen unverändert niedrig, kann dies auf ein **Funktionsdefizit der natürlichen Killerzellen** hindeuten (Abbildung 4, Patient 1). Ist sie dagegen bereits ohne Tumorzellen hoch und steigt durch die Tumorzellen nicht mehr an, kann dies auf eine Aktivierung des Killerzellsystems im Patienten beispielsweise durch einen Virusinfekt hindeuten (Abbildung 4, Patient 4).

Stimulierung der NK-Zell-Lyseaktivität durch Immunmodulatoren

Seit bekannt ist, dass Tumorzellen, Viren und Bakterien die Funktion der NK-Zellen beeinträchtigen, sind Aktivierungsstrategien Teil der Forschung zur Bekämpfung von Krebserkrankungen und chronischen Virusinfekten. Therapien mit therapeutischen Antikörpern, Zytokinen und komplementärmedizinische Strategien können in der Lage sein die natürlichen Killerzellen zu aktivieren. Solche Strategien wurden bereits erstmals vor 30 Jahren angewandt, sind Teil der Krebsimmuntherapie und zeigen bei verschiedenen Krebserkrankungen vielversprechende Ergebnisse¹³.

Bis heute zeigt die Aktivierung von natürlichen Killerzellen durch den körpereigenen Botenstoff Interleukin-2 für eine Teilgruppe der Patienten mit immunogenen Tumoren erstaunliche Erfolge¹⁴. Der „in vivo“ Einsatz ist jedoch durch verschiedene Faktoren limitiert. Erstens hat Interleukin-2 nur eine sehr geringe Halbwertszeit. Diese liegt im Serum bei etwa zehn Minuten.

Zweitens werden durch Interleukin-2 insbesondere regulatorische T-Zellen aktiviert, die Immunreaktionen unterdrücken und drittens ist eine Therapie sehr kostspielig.

Neben Interleukin-2 können auch pflanzliche Stoffe aus der Naturheilkunde dazu in der Lage sein NK-Zellen effektiv zu aktivieren. Zu den bekanntesten zählen Mistelpräparate, Reiskleieextrakt (Biobran) oder Arabinogalaktan aus Lärchenholz. Aber auch Spurenelemente wie Zink oder Selen können die NK-Zell-Lyseaktivität beeinflussen.

Der NK-Zellfunktionstest ermöglicht es herauszufinden, welche Immunstimulantien grundsätzlich in der Lage sind die Killerzellen des Patienten ex vivo zu aktivieren (Abbildung 5).

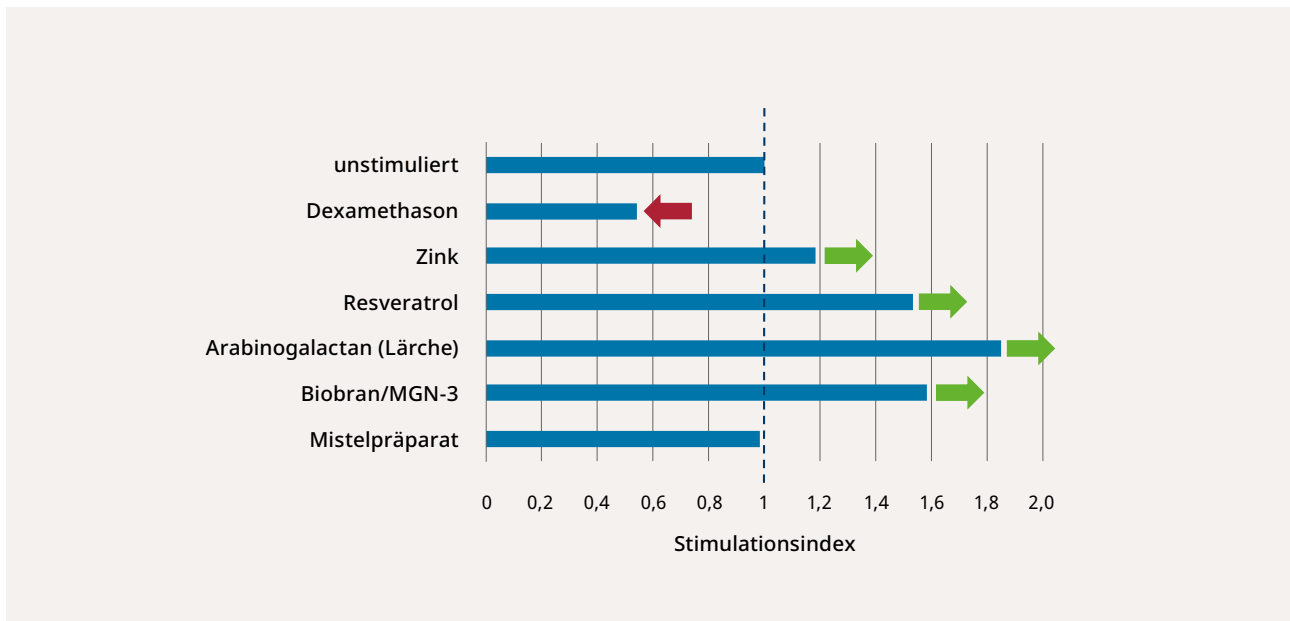


Abbildung 5: Stimulationsindex Killerzell-Lyseaktivität

Mit Hilfe des **Stimulationsindex**, der die Steigerung oder Verminderung der NK-Zellfunktion gegenüber der Basisaktivität darstellt, kann die Wirkung verschiedener Immunstimulantien verglichen und beurteilt werden. Da die NK-Zellen bei verschiedenen Patienten sehr individuell auf die verschiedenen Immunstimulantien reagieren (Abbildung 7), kann der NK-Zellfunktionstest die Vorauswahl des geeigneten Immunstimulans schon vor dem Beginn einer Therapie unterstützen.

Beispielhaft sind in der folgenden Abbildung unterschiedliche Effekte von Mistelextrakten oder Biobran auf die NK-Zellen verschiedener Patienten zu erkennen. Während die NK-Zellen mancher Patienten durch bestimmte Mistelextrakte in vitro deutlich aktiviert werden können, zeigen andere einen negativen Effekt (Abbildung 6). In umgekehrter Weise sprechen die NK-Zellen mancher Spender gut auf eine Behandlung mit dem Reiskleie-Extrakt Biobran an, andere dafür weniger.



Die Stimulierbarkeit der Killerzellen mit Immunmodulatoren ist von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Manche Präparate können bei einem Patienten eine hemmende Wirkung haben, während dieselben Präparate bei einem anderen Patienten stimulatorisch wirken. Deshalb ist es wichtig im Vorfeld einer Zusatztherapie die stimulatorische Wirkung in einem NK-Zell-Funktions-test zu analysieren.

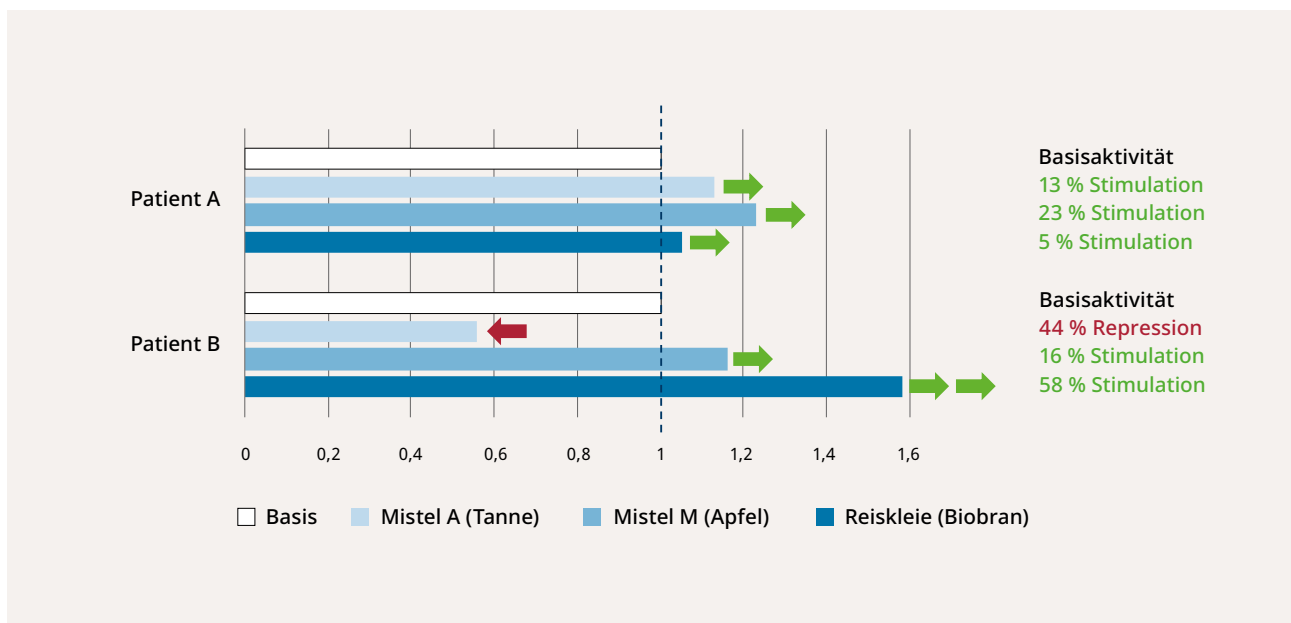


Abbildung 6: Patientenspezifische Aktivierbarkeit

Vergleich der Killerzell-Lyseaktivität zweier Patienten nach Zugabe von Mistelpräparat A aus Tanne (hellblau), Mistelpräparat M aus Apfel (blau) und Biobran (dunkelblau). **Roter Pfeil:** Hemmung der Killerzell-Lyseaktivität. **Grüne Pfeile:** Aktivierung der Killerzell-Lyseaktivität.

Patient A: Killerzell-Lyseaktivität durch Mistelpräparat A und Mistelpräparat M aktivierbar und Biobran schwach aktivierbar.

Patient B: durch Mistelpräparat A gehemmt, durch Mistelpräparat M aktivierbar, durch Biobran stark aktivierbar.

Befunddarstellung des NK-Zellfunktionstests:

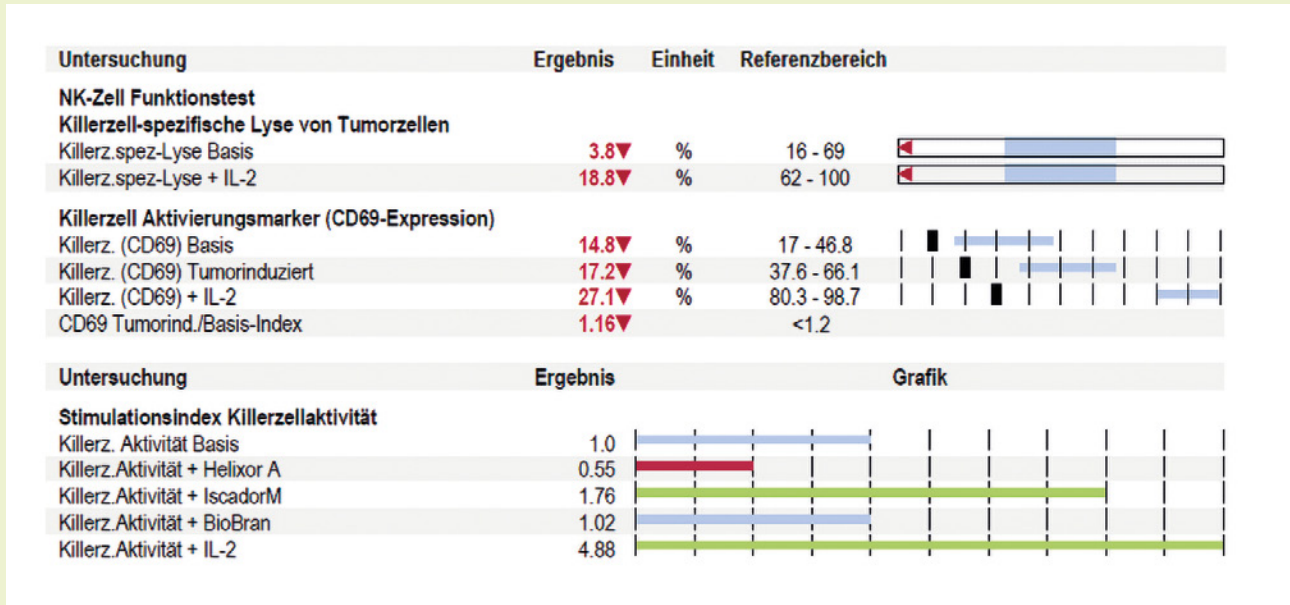


Abbildung 7: Die Ergebnisse des NK-Zellfunktionstests und die Wirkung der Immunmodulatoren werden in einem Befundausdruck zusammengefasst und ausführlich interpretiert.

Durch die Erfassung von Veränderungen der Basis-NK-Zell-Lyseaktivität kann der NK-Zellfunktionstest zur **Verlaufskontrolle** einer in vivo NK-Zell stimulierenden Therapie mit Immunstimulanzien **eingesetzt werden**.

Krebserkrankungen beruhen auf unterschiedlichen Mutationen der DNA und werden durch das individuelle Immunsystem des Erkrankten beeinflusst. Die Bestimmung der Killerzell-Lyseaktivität sowie deren Stimulierbarkeit und deren Verlaufskontrolle stellt ein zusätzliches hilfreiches Werkzeug für eine **individualisierte Krebstherapie** dar, da die individuelle Reaktion des Patienten ermittelt werden kann.

Der NK-Zellfunktionstest liefert auch bei viralen und bakteriellen Infektionen wichtige diagnostische Hinweise über die Stimulierbarkeit der NK-Zellen und eignet sich für die Verlaufskontrolle einer immunstimulierenden Zusatztherapie. Wie die Beispiele in *Abbildung 4* zeigen, können die Killerzellen im Laufe einer Infektion bereits aktiviert (*Patient 4*), oder durch Viren und Bakterien in ihrer Funktion eingeschränkt sein (*Patient 2*) und der NK-Zellfunktionstest kann dabei unterstützen einen geeigneten Therapieansatz zu finden.



Der NK-Zell-Funktionstest eignet sich zur Verlaufskontrolle einer immunstimulierenden Zusatztherapie bspw. einer Misteltherapie in der Tumor-Nachsorge bzw. Rezidivprophylaxe.



Der NK-Zell-Funktionstest kann auch bei chronischen Infektionskrankheiten (z.B. chronische Borreliose, rezidivierende Herpesvirus Infektionen) wichtige diagnostische Hinweise liefern.

Pflanzliche Stoffe und Spurenelemente können NK-Zellen aktivieren

Arabinogalactan aus Lärchenholz (*Larix occidentalis*)

Arabinogalactan ist ein hochverzweigtes Polysaccharid. Es eignet sich hervorragend als Ballaststoff und wurde von der staatlichen Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelzulassungsbehörde der USA („Food and Drug Administration“, FDA) als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen¹⁵. Es steigert die Produktion kurzkettiger Fettsäuren, erhöht die Absorption von Ammoniak durch intestinale Bakterien¹⁶ und wirkt sich positiv auf die mikrobielle Darmflora aus, indem es u. a. das Wachstum von protektiven Anaerobiern wie Bifidobacteria und Lactobacillus fördert. Arabinogalactan stimuliert NK-Zellen und erhöht deren Zytotoxizität. Außerdem steigert es die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine wie IFN-gamma, IL-1 beta und TNF-alpha¹⁷. Allerdings sprechen nicht alle Individuen auf eine Stimulation an. In einer Studie sprachen 63 % der getesteten Spender-NK-Zellen auf Lärchen-Arabinogalactan an, davon 33 % recht stark. Bei 37 % hatte es keinen Effekt. Dies unterstreicht die Wichtigkeit eines NK-Zell-Funktionstests im Vorfeld einer Zusatztherapie zur Aktivierung der NK-Zellen.



Mistelextrakte

Mistelextrakte wurden schon im Altertum zur Behandlung verschiedenster Erkrankungen eingesetzt. Heute werden sie oft als immunstimulierende Zusatztherapie in der Krebstherapie bzw. in der Tumornachsorge und Rezidivprophylaxe eingesetzt. Die Mistel wächst parasitär auf unterschiedlichen Wirtspflanzen (z. B. Tanne, Kiefer, Apfel usw.), weshalb der Wirtsbaum auch die Zusammensetzung der Mistelextrakte beeinflussen kann. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Mistelextrakte das Wachstum von Tumorzellen in Zellkultur hemmen und die Zytotoxizität von natürlichen Killerzellen verstärken^{21,22}. Darüber hinaus nahm die NK-Zellzahl nach Anwendung eines Mistelpräparates bei verschiedenen Tumorkranken zu, die über einen Zeitraum von 48 Wochen beobachtet wurden²³. Allerdings zeigen Studien auch, dass nicht bei allen Patienten diese Effekte auftreten (sog. non-responder)²⁴. Daher ist die Analyse der Stimulierbarkeit in einem NK-Zellfunktionstest sinnvoll.



Resveratrol

Resveratrol ist ein Phytoalexin, das von Pflanzen unmittelbar nach einer mikrobiellen Infektion gebildet wird. Es kann unter anderem aus Rotweinträumen oder Heilpflanzen der asiatischen Medizin wie dem Japanischen Staudenknöterich (*Fallopia japonica*) isoliert werden, hat eine antioxidative Wirkung und kann möglicherweise den Alterungsprozess verlangsamen. Resveratrol zeigte unter anderem einen hemmenden Effekt auf das Wachstum von Tumorzellen in Zellkultur und im Tiermodell²⁵. Resveratrol zeigt immunmodulatorische Effekte, indem es einerseits die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine beeinflusst und andererseits die zytotoxische Aktivität natürlicher Killerzellen erhöhen kann^{26, 27}. Auch hier zeigen unsere Validierungsexperimente, dass es Individuen gibt, deren NK-Zellen im Funktionstest gut aktiviert werden können, allerdings gibt es auch „non-responder“, deren NK-Zellen nicht durch Resveratrol beeinflusst werden.



Arabinoxylan aus Reiskleie (Biobran)

Arabinoxylane sind Polysaccharide, die vor allem in Halmfrüchten wie unserem heimischen Getreide und im Reis vorkommen. Die immunmodulatorische Wirkung des enzymatisch modifizierten Arabinoxylan aus Reiskleie, genannt Biobran, wurde bisher am umfangreichsten untersucht. In zahlreichen Studien wurde nicht nur ein apoptotischer Effekt auf unterschiedliche Tumorzelllinien nachgewiesen, sondern auch eine NK-Zell-stimulierende Wirkung *in vitro* und *in vivo*^{18, 19}.

In einer dreijährigen randomisierten klinischen Studie verstärkte Biobran die Effekte von interventionalen Therapien zur Behandlung des hepatozellulären Karzinoms²⁰.



Glutathion, N-Acetylcystein und Eumetabol

Glutathion für die Zellen des Immunsystems besonders wichtig, da sie sich im Vergleich zu anderen Zellen unseres Organismus besonders häufig teilen. Insbesondere bei einer akuten Immunreaktion kommt es zu einer schnellen Teilung der Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems. Gleichzeitig werden während einer Immunreaktion von den Leukozyten selbst große Mengen an ROS zur Abwehr von Infektionserregern gebildet. Glutathion ist neben Vitamin E das wichtigste intrazelluläre Antioxidans zur Neutralisierung der ROS, und verminderte Spiegel des Glutathion stehen in Zusammenhang mit einer eingeschränkten Lebens- und Funktionsfähigkeit der Immunzellen. Eine Supplementierung mit Glutathion oder dem Vorläufermolekül N-Acetylcystein kann die Regeneration des antioxidativen Potentials der Zellen steigern. Die Steigerung der Aktivität ist im NK-Zellfunktionstest messbar. Studien zeigen, dass N-Acetylcystein, Glutathion und verschiedene Glutathion-Derivate die zytotoxische Funktion der NK-Zellen *in vivo* um bis zu 400 % steigern können^{33, 34}. Eine Steigerung der Glutathionlevel in den NK Zellen wirkt sich vor allem in der Immunabwehr virusinfizierter Zellen oder intrazellulärer Bakterien positiv aus.

Die Steigerung intrazellulärer Glutathionlevel und eine damit verbundene Steigerung der zytotoxischen NK-Zellfunktion ist vor dem Hintergrund einer Tumorerkrankung eher in der Rezidivprophylaxe und Tumornachsorge interessant, denn während einer ablaufenden Chemotherapie kann Glutathion die Wirkung der Chemotherapeutika herabsetzen und eher protektiv auf die Tumorzelle wirken.

Auch eine Selensupplementierung kann sich positiv auf natürliche Killerzellen auswirken, indem Selen einerseits die Expression von HLA-Molekülen auf Tumorzellen vermindert und diese dadurch empfindlicher gegenüber NK-Zellen macht³¹, und indem es andererseits auch die Anzahl natürlicher Killerzellen im Blut erhöht³².

Spurenelemente Zink und Selen

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das für die Funktion einer Vielzahl von katalytischen und regulatorischen Stoffwechselprozessen von entscheidender Bedeutung ist. Es ist nicht nur Bestandteil metabolischer Enzyme, sondern auch Bestandteil regulatorischer Proteine, welche die Genexpression steuern. Daneben beeinflusst dieses Spurenelement auf verschiedenen Ebenen die Funktion unseres Immunsystems. Dabei nimmt es unter anderem Einfluss auf die Phagozytosefähigkeit neutrophiler Granulozyten, die T-Zellreifung im Thymus sowie die zytotoxische Funktion von NK- und CD8 T-Zellen²⁸. Zinkmangel ist weltweit weit verbreitet, besonders in Entwicklungsländern, aber auch in den westlichen Industriestaaten, insbesondere bei älteren Menschen²⁹. In Patienten mit Zinkmangel ist die NK-Zell-Lyseaktivität meist vermindert. Umgekehrt kann Zink die zytotoxische Funktion von Killerzellen erhöhen³⁰.



Was wird für die Analyse benötigt (Präanalytik)?

Probenmaterial: 3 x CPDA-Blut (18–24 ml), ausreichend für Basispanel + 3 Immunmodulatoren
4 x CPDA-Blut (24–32 ml), ausreichend für Basispanel + 7 Immunmodulatoren

Auch die Testung von **immunmodulatorischen Substanzen**, die hier nicht aufgeführt sind ist möglich. Bitte sprechen Sie uns an!

Probenversand: Expressversand (Probe soll innerhalb von 24 h im Labor eingehen)
Bitte setzen Sie sich mit uns in Verbindung: **Telefon 0711-16418-0**

Probeneingang nur bis Donnerstag, d. h.

Blutabnahme und Versand nur Montag bis Mittwoch

LITERATUR

- 1 Welsh R.M. Regulation of virus infections by natural killer cells. *A Review. Nat Immun Cell Growth Regul* 1986; 5:169–199.
- 2 Garcia P.P., Koster F.T., Kelley R.O., et al. Antibacterial activity of human natural killer cells. *J Exp Med* 1989; 169:99–113.
- 3 Hidore M.R., Murphy J.W. Murine natural killer cell interactions with a fungal target, *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 1989; 57:1990–1997.
- 4 Costello R.T., Sivori S., Marcenaro E., et al. Defective expression and function of natural killer cell-triggering receptors in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2002; 99 (10) 3661–3667.
- 5 Schleypen, J. S., von Geldern, M., Weiß, E. H., et al. Renal cell carcinoma-infiltrating natural killer cells express differential repertoires of activating and inhibitory receptors and are inhibited by specific HLA class I allotypes. *Int. J. Cancer* 2002; 106:905–912.
- 6 Doubrovina E.S., Doubrovin M.M., Vider E., et al. Evasion from NK cell immunity by MHC class I chain-related molecules expressing colon adenocarcinoma. *J Immunol.* 2003; 171(12):6891–9.
- 7a Mace, E.M. & Orange, J.S. Emerging Insights into human health and NK cell biology from the study of NK cell deficiencies. *Immunol. Rev.* 287, 202–225 (2019)
- 7b Ogata K., An E., Shioi Y., Nakamura K., et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. *Clin Exp Immunol.* 2001 Jun; 124(3):392–397.
- 8a Frank K., Paust S. (2020) Dynamic Natural Killer Cell and T Cell Responses to Influenza Infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 10:425.
- 8b Bao et al. *Exp Hematol Oncol* (2021) 10:5 Natural killer cells associated with SARS-CoV-2 viral RNA shedding, antibody response and mortality in COVID-19 patients.
- 9 Schepis D., et al. Herpes simplex virus infection down-modulates NKG2D ligand expression. *Scand. J. Immunol.* 2009; 69:429–436.
- 10 Confer D. L., et al. Herpes simplex virus-infected cells disarm killer lymphocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990; 87:3609–3613.
- 11a Garcia-Iglesias T., Del Toro-Arreola A., Albarran-Somoza B., et al. Low NKp30, NKp46 and NKG2D expression and reduced cytotoxic activity on NK cells in cervical cancer and precursor lesions. *BMC Cancer.* 2009; 9:186.
- 11b Zhang J. et al. Human Papillomavirus Type 16 Disables the Increased Natural Killer Cells in Early Lesions of the Cervix. *J Immunol Res.* 2019;
- 12 Stricker R.B., Winger E.E. Decreased CD57 lymphocyte subset in patients with chronic Lyme disease *Immunol Lett.* 2001; 76(1):43–8.
- 13 Dahlberg C.I.M., Sarhan D., Chrobok M., et al. Natural Killer Cell-Based Therapies Targeting Cancer: Possible Strategies to Gain and Sustain Anti-Tumor Activity. *Frontiers in Immunology.* 2015; 6:605.
- 14 Atkins M.B., Kunkel L., Sznol M., Rosenberg S.A. High-dose recombinant interleukin-2 therapy in patients with metastatic melanoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 2000; 1(6 Suppl):S11–4.
- 15 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=172.610>
- 16 Vince A.J., McNeil N.I., Wager J.D., et al. The effect of lactulose, pectin, arabinogalactan, and cellulose on the production of organic acids and metabolism of ammonia by intestinal bacteria in a faecal incubation system. *Br J Nutr* 1990; 63:17–26.
- 17 Hauer J., Anderer F.A., Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. *Cancer Immunol Immunother* 1993; 36:237–244.
- 18 Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3). *Int. J. Immunother.* 1998; 14:89.
- 19 Pérez-Martínez A., Valentín J., Fernández L., Handgretinger R., Pfeiffer M.M. et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy* 2015; 17(5):601–12.
- 20 Bang M.H., Van Riep T., Thinh N.T., Ghoneum M. Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anticancer Res.* 2010; 30(12):5145–51.
- 21 Mueller E.A., Anderer F.A., Synergistic action of a plant Rhamnogalacturonan Enhancing Antitumor Cytotoxicity of Human Natural Killer and Lymphokine-activated Killer Cells: Chemical Specificity of Target Cell Recognition. *Cancer Research* 1990; 50:3646–3651.
- 22 Tabiasco J., Pont F., Fournie J.J., Vercellone A. Mistletoe visco-toxins increase natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Eur. J. Biochem.* 2002; 269:2591–2600.
- 23 Dohmen W., Breier M., Mengs U. Cellular immunomodulation and safety of standardized aqueous mistletoe extract PS76A2 in tumor patients treated for 48 weeks. *Anticancer Res.* 2004 24:1231–7.
- 24 Schink M. Mistletoe therapy for human cancer: the role of the natural killer cells. *Anticancer Drugs.* 1997; 1:S47–51.
- 25 Soto B.L., Hank J.A., Darjatmoko S.R. et al. Anti-tumor and immunomodulatory activity of resveratrol in vitro and its potential for combining with cancer immunotherapy. *Int Immunopharmacol.* 2011; 11:1877–86.
- 26 Lu C.C., Lai H.C., Hsieh S.C., Chen J.K. Resveratrol ameliorates *Serratia marcescens*-induced acute pneumonia in rats. *J Leukoc Biol.* 2008; 83:1028–37.
- 27 Lu C.C., Chen J.K. Resveratrol enhances perforin expression and NK cell cytotoxicity through NKG2D-dependent pathways. *J Cell Physiol.* 2010 May; 223(2):343–51.
- 28 Rink L., Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. *J Nutr.* 2000; 130:1407S–11S.
- 29 Briefel R.R., Bialostosky K., Kennedy-Stephenson J. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Nutr.* 2000; 130:1367S–73S.
- 30 Allen J. I., Perri R. T., McClain C. J. & Kay N. E. (1983) Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* 102:577–589.
- 31 Enqvist M., et al. Selenite Induces Posttranscriptional Blockade of HLA-E Expression and Sensitizes Tumor Cells to CD94/NKG2A-Positive NK Cells. *J Immunol.* 2011; 187:3546–3554.
- 32 Hawkes W.C., Hwang A., Alkan Z., The Effect of Selenium Supplementation on DTH Skin Responses in Healthy North American Men, " *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology* 2009; 23:272–280.
- 33 Arranz L. et al. The glutathione precursor n-acetylcysteine improves immune function in postmenopausal women. *Free Radic Biol Med*, 45(9):1252–1262, (2008)
- 34 R. Sinha R. et al. Oral supplementation with liposomal glutathione elevates body stores of glutathione and markers of immune function. *Eur J Clin Nutr*, 72(1):105–111 (2018)

Impressum

Autoren

Dr. Nicolas Lützner
Annette Mahler

Verantwortlich

Dr. Christoph Milczynski

Ansprechpartnerin

Annette Mahler
annette.mahler@synlab.com

Herausgeber

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementär-
medizinische Diagnostik der SYNLAB
MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH

Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen

Telefon +49 711 164 18-0
Telefax +49 711 164 18-18
info@labor-bayer.de
www.labor-bayer.de

© 2022 SYNLAB Holding Deutschland GmbH

Bildnachweise

F1online: © Phototake RM (*Titelseite*)
stock.adobe.com:
© SciePro (*Seite 4*), © nobeastsofierce (*Seite 5*),
© jjardbeg (*Seite 11*), © nmelnichuk (*Seite 11*),
© MarekPhotoDesign (*Seite 12*),
© bennytrapp (*Seite 12*), © bit24 (*Seite 13*)

Gestaltung und Satz

Himbeerrot GmbH, Ludwigsburg

Labor Dr. Bayer – Ihr Speziallabor für Diagnostik in der Naturheilkunde und Präventivmedizin

Weiterführende Fachinformationen & Publikationen:

- Allergiediagnostik
- Aminosäuren
- Fettsäuren
- Hormone/Neurotransmitter
- Immundiagnostik
- Infektionsdiagnostik
- Kardiovaskuläre Risikofaktoren
- Mineralstoffe und Spurenelemente
- Nahrungsmittelunverträglichkeiten
- Nutrigenomik
- Oxidativer/nitrosativer Stress
- Säure-Basen-Haushalt
- Schwermetalle
- Speicheldiagnostik
- Stuhldiagnostik
- Vitamine

**Rufen Sie uns an oder schreiben Sie uns,
wir beraten Sie gern.**

**Telefon +49 711 164 18-0
info@labor-bayer.de**

LABOR DR. BAYER
Kompetenzzentrum für komplementärmedizinische Diagnostik
der SYNLAB MVZ Leinfelden-Echterdingen GmbH
Nikolaus-Otto-Straße 6
D-70771 Leinfelden-Echterdingen