

Journal of Hematology & Oncology

Bericht

Der Effekt von Beta-Glucan auf das menschliche Immunsystem und Krebszellen

Godfrey Chi-Fung Chan*¹, Wing Keung Chan¹ und Daniel Man-Yuen Sze²

Address: ¹Department of Paediatrics & Adolescent Medicine, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, Hong Kong and

²Department of Health Technology and Informatics, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong

Email: Godfrey Chi-Fung Chan* - gcfchan@hkucc.hku.hk; Wing Keung Chan - wingkc@graduate.hku.hk; Daniel Man-

Yuen Sze - daniel.sze@polyu.edu.hk

* Corresponding author

Auszug

Der Gebrauch von nicht- verschreibungspflichtigen Kräutern bei Krebspatienten ist weltweit relativ weit verbreitet. Die angeblichen Krebs-bekämpfenden Effekte von Kräuterextrakten stammen hauptsächlich aus Versuchen, die mit künstlich befruchteten Tieren bzw. Tieren aus Reagenzgläsern durchgeführt wurden. Der momentane Informationsstand besagt, dass Kräuterextrakte ihren biologischen Effekt entweder durch zytotoxische oder immunmodulatorische Mechanismen auslösen. Eine dieser aktiven Verbindungen, die für den Immun-Effekt von Kräuterextrakten verantwortlich ist, sind komplexe Polysaccharide, besser bekannt als Beta-Glucane. Beta-Glucane kommen in bakteriellen oder pilzartigen Zellwänden vor und sind in die Initiation der anti-mikrobischen Immunreaktion verwickelt worden. Bestätigt durch Reagenzglas-Studien, wirken Beta-Glukane auf mehrere Immun-Rezeptoren, wie Dectin-I, CR3 und TLR-2/6 und aktivieren ein Gruppe von Immunzellen, wie Makrophagen, Neutrophilen, Monozyten, natürliche 'Killer-Zellen' und dendritische Zellen. Folglich werden angeborene und erlernte Reaktionen durch Beta-Glucane moduliert, welche zusätzlich die opsonische und nicht-opsonische Phagozytose verstärken können. Bei Tierversuchen, nach mündlicher Administration, kann das spezielle Rückgrat, eine I-3 lineare, Beta-glykosidische Kette von Beta Glucanen, nicht verdaut werden. Die meisten Beta-Glucane dringen in den kleinen Dünndarm ein und einige werden von Makrophagen abgefangen. Sie werden innerhalb der Zellen verinnerlicht und zerteilt und werden dann durch Makrophagen in das Knochenmark und das endotheliale Netzwerk transportiert. Die kleinen Beta-Glukan Teile werden letztendlich von den Makrophagen freigelassen und von Immunzellen aufgenommen, was zu verschiedenen Immunreaktionen führt. Wie dem auch sei, Beta-Glucane haben verschiedene Größen und auch verschiedene Verzweigungen und können daher auch verschieden starke Reaktionen auslösen. Die genaue Selektion passender Beta-Glucane ist daher von äußerster Wichtigkeit, wenn es darum geht, den Effekt von Beta-Glucanen klinisch zu erforschen. Bis jetzt gibt es keine besonders guten klinischen Daten bzw. Versuche, die die Effektivität von reinen Beta-Glucanen auf Krebspatienten bestätigen. Zukünftige Bemühungen sollen

diesen Umstand ändern und genau geplante Studien sollen den Effekt von Beta-Gluacanen und Stoffen, die Beta-Glucane enthalten, bestätigen.

Einleitung

Ein erheblicher Teil von Krebspatienten nimmt zusätzlich zu der konventionellen Krebstherapie ergänzende Therapien in Anspruch, darunter befinden sich Kräuterextrakte wie zB. Ganoderma Lucium – eines der bekanntesten, speziell im Osten gebrauchten Extrakte. Zwei Mechanismen werden in diesem Fall als anti-karzinogen verantwortlich gemacht: der eine arbeitet direkt über den zytotoxischen Effekt, während der andere durch die Modulation des Immunsystems wirksam ist. Viele der chemotherapeutischen Mittel, die zur Zeit in Verwendung sind, wie zB. Vincristin, Taxol oder Etoposid, werden eigentlich aus Kräutern gewonnen. Auf der anderen Seite können Kräuter mit immun-modulierenden Eigenschaften direkt im Geschäft oder aus dem Internet bezogen werden- diese werden hauptsächlich vom kommerziellen Sektor beworben.

Unglücklicherweise fehlt es oft an gut gemachten Studien, die die Wirksamkeit dieser Kräuter bzw. derer Inhaltsstoffe bestätigen. In den vergangenen Jahren, wurde einer dieser immun-modulierenden Inhaltsstoffe als sogenannte komplexe Polysaccharide definiert, besser bekannt als Beta-D-Glucan oder Beta-Glucan. Die Rezeptoren und Mechanismen, die für die 'Aktionen' von Beta- Glucan verantwortlich sind, konnte man erst kürzlich durch Reagenzglas- bzw. Tierversuche nachweisen. Da Beta-Glucane relativ kostengünstig und unbegrenzt sind, ist ihre potentielle therapeutische Verwendung unbedingt weiter zu verfolgen. Wir besprechen hier einiges an Literatur und unsere Erfahrung mit den verschiedenen biologischen Studien zu Beta-Gluacanen, ganz speziell aber, gehen wir auf die Immun-Modulation und den krebs- bekämpfenden Effekt von Beta-Glucan ein.

Physische und chemische Eigenschaften von Beta-Glucan

Beta-Glucane sind eine der am häufigsten vorkommenden Formen von Polysacchariden, welche innerhalb von bakteriellen oder pilzartigen Zellwänden gefunden werden. Alle Beta-Glucane sind Glykosepolymerer, verbunden durch eine 1-3 Beta-glycosidische Kette und sie unterscheiden sich voneinander durch die Länge und Struktur der Verzweigungen. Diese Verzweigungen in den glycosidischen Ketten-Kernen sind höchst variabel und die zwei Hauptgruppen der Verzweigungen sind 1-4 oder 1-6 glycosidische Ketten. Diese verketteten Anordnungen sind artspezifisch. So haben Beta-Glucane aus Pilzen zB. 1-6 seitliche Verzweigungen, wohingegen Glucane aus Pilzen 1-4 seitliche Verzweigungen aufweisen. Die Ausrichtung der Verzweigungen folgen einem gewissen Größenverhältnis, wobei Verzweigungen auch selbst wieder Verzweigungen (sekundäre Verzweigungen) haben können. In Wasserlösungen, kann Beta-Glucan Veränderungen zu einer dreifach-, und einfach- Helix oder zu zufälligen "Wicklungen" vollziehen. Die immun-beeinflussenden Wirkungen von Beta-Glucan sind anscheinend von der Komplexität der Verzweigungen abhängig. Es wird angenommen, dass komplexere Verzweigungen eine stärkere immun-verändernde bzw. krebs-bekämpfende Wirkung haben.

Für Forschungszwecke kann die strukturelle Beschaffenheit von Beta-Glucan durch eine Vielzahl von Methoden eruiert werden, und zwar durch flüssige Chromatographie, Massen- Spektrometrie, hohe-leistungs-flüssig Chromatographie und manchmal auch durch Röntgen- Kristallographie oder atomare Mikroskopie. Wie

dem auch sei, durch die mühsame und selten angewandte Art dieser technischen Methoden, können sie nicht als routinemäßige Untersuchungs-Geräte verwendet werden. Andere, weniger fortschrittliche Untersuchungsmethoden in Bezug auf Beta-Glucane, sind Phenol-Sulfur Säure-Kohlenhydrat Analysen, anilinblaue Verfärbungs-Methoden und ELISA. Weil chemische Modifikationen ausnahmslos Veränderungen in der natürlichen Form hervorrufen, können diese Methoden leider kein zufriedenstellendes Verhältnis zwischen Struktur und biologischer Wirksamkeit darstellen. Die anilin-blaue Verfärbungsmethode ist hierbei eine der einfachsten um Beta-Glucan ausfindig zu machen, da sie während dem Prozess die natürliche Form von Beta-Glucan unverändert lässt. Diese Methode ist auch relativ genau bei der Aufspürung von Beta-Glucan, hat jedoch den Nachteil, dass sie nur den Kern (1-3 Kette) messen kann und nicht die Verzweigungen.

Die Endotoxin- Verseuchung ist ein anderes, wichtiges Thema, welches den biologischen Effekt von Beta-Glucan beeinflussen kann. Lipopolysaccharid (LPS) ist ein Endotoxin, welches in der Zellwand des Gram-negativ-Bakteriums gefunden wird. Es besteht aus 3 Hauptteilen: Lipid A, dem Kern und einer Polysaccharid Kette, wobei Lipid A die Hauptkomponente dieser 3 darstellt und am ehesten für eine Immunreaktion verantwortlich ist. LPS Verseuchung kann während der Bildung oder Vorbereitung von/für Beta-Glucan stattfinden. Weil LPS einer der potentesten Stimulatoren für das Immunsystem ist und dessen Verseuchung zu falschen, positiven Ergebnissen bei Immun-Tests führen kann, sollte eine LPS Mengenbestimmung durchgeführt werden, welche entweder durch den 'rabbid pyrogen'- Test oder die 'limulus amebocyte lysate' (LAL) Analyse ausgewertet werden kann.

Pharmakodynamik & Pharmakokinetik von Beta-Glucan

Die meisten Beta-Glucane werden als schlecht verdauliche Kohlehydrate definiert, welche durch die Darmflora zu verschiedenen Graden gegoren werden. Deswegen wird vermutet, dass ihre immun-verändernden Eigenschaften teilweise in einer gegenseitigen Abhängigkeit zur mikrobiellen Darmflora stehen. Wie dem auch sei, Beta-Glucan kann sich tatsächlich direkt an spezifische Rezeptoren von Immunzellen binden, was einen unabhängigen immun-verändernden Effekt vermuten lässt. Pharmakodynamik und Pharmakokinetik von Beta-Glucan sind sowohl bei Menschen, als auch bei Tieren untersucht worden.

Tierstudien

Studien, die eine Säuglingsratte zur Auswertung der Aufnahme und Gewebeverbreitung von radioaktivem Beta-Glucan verwendet haben, zeigten, dass der Großteil von Beta-Glucan im Magen des Tieres, ca. 5 Minuten nach der Aufnahme gefunden wurde. Diese Menge reduzierte sich allerdings stark während der ersten 30 Minuten. Ein bedeutsamer Teil des Beta-Glucans erreichte den mittleren Darm schon kurz nach der Verabreichung. Das Durchqueren des Mitteldarms von Beta-Glucan nahm nach einiger Zeit ab, nahm zeitgleich jedoch im Hüft darm zu. Trotz niedriger systemischer Blutwerte (weniger als 0.5 %), zeigten sich erstaunliche immun-modulierende Effekte auf zellularer und humoraler Ebene.

Die Pharmakokinetik, welche eine intravenöse Beigabe von 3 verschiedenen, extrem gereinigten und zuvor bestimmten Beta-Glucanen folgte, wurde mit Hilfe von kovalenten, mit Fluophor angereicherten Kohlehydraten

studiert. Die Unterschiede auf molekularer Ebene, Verzweigungs-Ebene und Lösungs-Formation hatten Einfluss auf die Halbwertszeit, das Volumen der Verteilung und die Freigabe. Der niedrige systemische Blutwert von Beta-Glucanen nach deren Einnahme spiegelt nicht das volle Bild der Pharmakokinetik von Beta-Glucanen und verneint schon gar nicht deren Effekt in lebenden Organismen. Cheung-VKN und Co. haben Beta-Glukane mit Fluoreszein angereichert, um die orale Aufnahme und deren Prozess zu verfolgen. Die oral eingenommenen Beta-Glucane wurden von Makrophagen über den Dektin-1 Rezeptor aufgenommen und dann weiter in die Milz, die Lymphknoten und ins Knochenmark transportiert. Im Knochenmark zerlegten die Makrophagen die großen 1-3 Beta-Glucane in kleinere, lösliche Beta 1,3 Glucan-Fragmente.

ZU FIGUR 1: Beta-Glucan ist eine Schlüsselkomponente in den Zellwänden von Pilzen. Die Basis des pilzartigen Beta-Glucans ist Beta-D-Glukose, die miteinander durch eine glycosidische 1-3 Kette mit 1-6 glycosidischen Zweigen verbunden ist. Die Länge und Verzweigung der Beta-Glucane variiert unter den verschiedenen Pilzsornten.

Diese Fragmente wurden in Folge vom Ergänzungs-Rezeptor 3 (CR3), der am Rand liegenden Granulozyten, aufgenommen. Diese Granulozyten mit CR3 gebundenem Beta-Glucan zerstörten inaktive iC3b Tumor-Zellen nachdem sie von einer Seite mit monoklonal-Antikörper bedeckten Tumor-Zellen aufgenommen wurden. Es wurde auch gezeigt, dass intravenös verabreichtes, lösliches Beta-Glucan sich direkt auf CR3, welches sich auf zirkulierenden Granulozyten befand, aufteilte.

Weiters haben Rice PJ u Co. bewiesen, dass sich lösliches Beta-Glucan wie Laminarin und Skleroglukan direkt an intestinale (Darm) epithelial-Zellen und Lymphgewebe-Zellen binden und von diesen auch aufgenommen werden. Anders als bei Makrophagen, ist die Aufnahme und Verbindung von Beta-Glucan in/mit intestinalen epithelialen Zellen nicht von Dektin1 abhängig. Wie dem auch sei, Dektin1 und TLR2 sind für die Aufnahme von löslichem Beta-Glucan durch GALT-Zellen verantwortlich. Eine andere, wichtige Entdeckung dieser Studie ist, dass das aufgenommene Beta-Glucan die Abwehr von Mäusen gegen bakterielle Infektionen ankurbelt.

Zu Figur 2: Die Aufnahme und Aktivität von Beta-Glucan in Immunzellen: Beta-Glucane werden von Makrophagen via dem Dektin1 Rezeptor aufgefangen (mit oder ohne TRL-2/6.) Die großen Beta-Glucan Moleküle werden dann aufgenommen und in kleinere Beta-Glucan Fragmente innerhalb der Makrophagen zerlegt. Sie werden dann ins Knochenmark und das endotheliale Netz-System transportiert und in Folge freigelassen. Diese kleinen Beta-Glucan Fragmente werden schließlich von den im Blutkreislauf zirkulierenden Granulozyten, Monozyten oder Makrophagen durch den ergänzenden Rezeptor (CR) 3 aufgenommen. Dadurch wird die Immunabwehr angekurbelt und in Aktion versetzt. Eine dieser Aktionen ist die Phagozytose von monoklonalen Antikörper bedeckten Tumorzellen.

Menschliche Studien

Wie Beta-Glucan seine Wirkung im menschlichen Organismus zeigt, wurde noch nicht genau definiert. In einer Phase 1 Studie für die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit von löslichem Beta Glucan, wurden Beta-Glucane in verschiedenen Dosen (100mg/Tag- 200mg/Tag- 400mg/Tag) für 4 aufeinanderfolgende Tage verabreicht. Es wurden keine negativen Nebenwirkungen festgestellt. Wiederholte Beobachtungen von Beta-Glucan in Serum-Form verabreicht, wies jedoch keine systemische Aufnahme des Stoffes nach der oralen

Verabreichung auf. Wie dem auch sei, die Immunglobulin A Konzentration im Speichel steigerte sich stark nach der Verabreichung der 400mg Dosis, was eine systemische Steigerung der Immunabwehr vermuten lässt. Eine kleine Einschränkung dieser Studie ist die geringe Sensibilität der Serum-Beta-Glucan Bestimmtheit.

Zusammengefasst und hauptsächlich basierend auf Tierstudien, dringen die oral verabreichten Beta-Glucane relativ schnell in den Dünndarm vor und werden dann von Makrophagen aufgenommen. Die Beta-Glucane werden nach der Aufnahme in kleinere Beta-Glucan Fragmente innerhalb der Makrophagen zerlegt. Sie werden dann ins Knochenmark und das endotheliale Netz-System transportiert und in Folge freigelassen. Diese kleinen Beta-Glucan Fragmente werden schließlich von den im Blutkreislauf zirkulierenden Granulozyten, Monozyten und dendritischen Zellen aufgenommen. Dadurch wird dann eine Immun-Antwort entlockt. Allerdings sollten wir auch diese Informationen mit Vorsicht behandeln, da die meisten dieser Mechanismen auf künstlicher Forschung und Tierversuchen basieren. Denn tatsächlich gibt es wenige bis keine Beweise, dass diese Mechanismen auch im menschlichen Körper auf diese Art und Weise funktionieren.

Beta Glucane als immun-verändernde 'Agenten'

Momentane Daten lassen vermuten, dass Beta-Glucane aktive Immun-Modulatoren mit Effekt auf das natürliche und das adaptive Immunsystem sind. Die Fähigkeit des natürlichen Immunsystems eindringende Organismen schnell zu erkennen und zu bekämpfen ist extrem wichtig, um Infektionen zu kontrollieren. Dectin1, welches als Typ 2 transmembraner Protein-Rezeptor deklariert wird und Beta 1,3 bzw. 1,6 Glucane bindet, kann das Immunsystem anregen und regulieren. Es erkennt Beta-Glucane, wie sie in Zellwänden von Pilzen gefunden werden, mit dem Vorteil, dass diese Glucane in menschlichen Zellen nicht vorkommen. Es löst dann eine effektive Immunantwort aus, welche die Phagozytose und die Produktion von proinflammatorischen Faktoren einschließt, was in Folge zu einer Auslöschung der feindlichen Infektion führt. Dectin1 findet man in Zellen, welche für das natürliche Immunsystem verantwortlich sind, aber auch in Makrophagen, Neutrophilen und dendritischen Zellen. Der Dectin1 zytoplasmische Schweif beherbergt einen Immunrezeptor, der auf Tyrosin basiert (ITAM), welcher Signale über die Tyrosinkinase in Zusammenarbeit mit einem Zoll-ähnlichen Rezeptor (TRL – 2/6) aussendet. Der gesamte Signalweg konnte bis jetzt noch nicht ganz bestimmt werden, jedoch wurde bestätigt, dass eine große Zahl von Signalmolekülen in den Prozess mit eingebunden ist. Diese sind: NF-kB (über den Syk-mittleren Weg), das Signal-Adaptor Protein CARD9 und der nuklear Faktor von aktiven T-Zellen (NFAT, Figur 3). Diese führen schließlich zur Freigabe von Zytokinen wie Interleukin (IL)-12, IL-6, dem Tumor Nekrose Faktor (TNF)-Landa und IL-10. Einige dieser Zytokine könnten eine wichtige Rolle in der Krebs-Therapie spielen. Auf der anderen Seite kooperiert der Mannose-Rezeptor von Makrophagen (SIGNR1) mit Dektin1 in nicht-opsonischer Erkennung von Beta-Glucanen für die Phagozytose (Fig. 3). Weiters wurde entdeckt, dass das Blockieren von TLR-4 die Produktion von IL-12 p40 und IL-10 hemmen kann, welche durch gereinigte Ganoderma-Glucane (PS-G) entstehen. Dies lässt TLR-4, welches in Glucan-angeregten dendritischen Zellen für den Aufbau sorgt, eine durchaus wichtige Rolle zukommen. Dieser Effekt wird auch durch die Zunahme der Iκ(B) Kinase, einer NF-kB Aktivität und einer MAPK Phosphorylierung erreicht. Wichtig zu notieren ist hier, dass diese Studien eine Interaktion zwischen Beta-Glucanen und TLR-nicht gereinigten Beta-Glucanen vermuten lässt, weswegen die Einwirkung von reinen Beta-Glucanen und TLR erst bewiesen werden muss.

Andere mögliche Rezeptoren und Signalwege, die durch Beta-Glucane angeregt werden sind noch nicht so genau definiert zum momentanen Zeitpunkt. Lentinan zB., ein Beta-Glucan aus Pilzen, bindet einen 'Plünderer-Rezeptor', der auf der Oberfläche von Knochenmarkzellen gefunden wird, welcher einen P13 Kinase, Akt Kinase und P38 Kinase Mitogen-aktivierten Protein Signalweg, anregt. Aber kein spezifischer Beta-Glucan 'Plünderer-Rezeptor' konnte bis jetzt identifiziert werden. Ausschließlich Candida-Albicans Beta-Glucane (keine andere Form von pilzartigen Beta-Glucanen), kann sich an den LacCer Rezeptor binden und den PI-3K Signalweg, durch die Kontrolle der neutrophilen Migration, aktivieren. Jedoch könnte dieser Prozess auch andere Moleküle, die in Candida Albicans Beta-Glucanen vorkommen, involvieren.

Wir haben auch herausgefunden, dass Beta-Glucane die Ausbreitung von menschlichen peripheralen Blut mono-nuklear-Zellen in Gang setzen können. Es kann auch die funktionelle Reifung von monozytisch entstandenen dendritischen Zellen mit erheblicher IL-12 und IL-10 Produktion verstärken. Ähnliche Entdeckungen wurden auch von Lin und Co. zusätzlich gemacht, die eine PS-G Behandlung von dendritischen Zellen durchführten. Diese Behandlung resultierte in verstärkter T-Zellen Stimulations-Kapazität und steigerte die Ausscheidung von Interferon-Gamma und IL-10 bei T-Zellen. Dieser Prozess wird zumindest teilweise durch den Dektin1 Rezeptor verursacht. Die Stärke solcher immun-modulierender Effekte unterscheidet sich unter Beta-Glucanen und verschiedenen Polysacchariden abhängig von deren Größe und Verzweigung. Allgemein kann man jedoch sagen, dass größere bzw komplexere Beta-Glucane, wie zB. Ganoderma Lucium Glucane, einen höheren Effekt haben.

Das adaptive Immunsystem funktioniert durch die kombinierten Aktionen von Antigen- und T-Zellen. Spezifischer ausgedrückt, ist die Klasse 1 Gewebeverträglichkeit Anti-Gen Aufmachung von CD 8 zytotoxischen T-Zellen limitiert auf Proteasom-generierte Peptide aus interzellulären Pathogenen. Andererseits zeigt der Klasse 2 MHC (MHC-2) endozytische Weg nur proteolytische Peptide von extrazellulären Pathogenen zu CD 4 (+) T Helfer-Zellen. Bis jetzt wurde eigentlich angenommen, dass Kohlenhydrate die Immun-Reaktion unabhängig von T-Zellen stimuliert. Jedoch können zwitterionische Polysaccharide (Polysaccharide, die positiv und negativ geladen sind), wie zB. Beta-Glucane, CD 4 (+) T-Zellen durch den MHC-2 endozytischen Weg aktivieren. Beta-Glucane werden zu Kohlenhydraten mit einem geringen molekularen Gewicht verarbeitet und zwar durch einen Salpetersäure-oxydations-Prozess. Diese Kohlenhydrate binden sich in Folge an MHC-2 innerhalb von Anti-Gen präsentierenden Zellen wie dendritischen Zellen für die Präsentation von T-Helfer-Zellen. Anfängliche Daten ließen vermuten, dass dies in Folge zu einer TH-1 Reaktion führt, jedoch gibt es dazu auch Daten, die dagegen sprechen. In unserer künstlichen Studie, tendieren Beta-Glucane nicht dazu, T-Zellen Th 1, Th 2 oder Regulator T- Zellen aufzuspalten. Jedoch lassen kürzlich veröffentlichte Studien folgern, dass Beta-Glucane, wie zB. Zymosan, T-Zellen in sogenannte T-reg Zellen umwandeln- so wie es bei einer NOD Maus-Studie gezeigt wurde. Deswegen muss weiter untersucht werden, ob Beta-Glucane eine Immun-Reaktion via T-Zellen-Aktivierung auslösen können.

Zu Figur 3:

Immun Aktivierung durch Beta-Glucan: Beta Glucane können auf einer Vielzahl von Membran Rezeptoren in Immunzellen aktiv werden. Es kann eigenständig, aber auch in Kombination mit anderen Liganden arbeiten. Viele Signalwege können aktiviert werden und deren jeweilige vereinfachte abwärts signalisierende Moleküle

freigelegt werden. Die Reaktor-Zellen beinhalten Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen, natürliche Killer-Zellen und Neutrophilen. Die entsprechenden Oberflächenrezeptoren sind aufgelistet. Die immunmodulierenden Funktionen von Beta-Glucan wirken sowohl auf das natürliche, als auch auf das adaptive Immunsystem. Beta-Glucane verstärken auch opsonische und nicht-opsonische Phagozytose und veranlassen eine stufenartige Zytokinen-Freigabe, so wie den Tumor-Nekrose Faktor (TNF) – Landa, sowie verschiedene Typen von Interleukinen (ILs).

Ein anderer Mechanismus von Beta-Glucan wird durch den aktivierten Ergänzungs-Rezeptor 3 (CR3, auch bekannt als CD11b/CD18), welcher in natürlichen Killer-Zellen, Neutrophilen und Lymphozyten gefunden wird, angeregt. Dieser Leiter ist verantwortlich für die opsonische Erkennung von Beta-Glucanen, die zur Phagozytose und zur Reaktor-Zellyse führen. Beta-Glucane binden sich an den Lectin-Bereich von CR3 und bereiten es für die Bindung an iC3b auf der Oberfläche von Reaktor-Zellen vor. Die Reaktor-Zellen können jeglicher Art sein, inklusive Krebszellen, die mit monoklonalen Antikörpern und iC3b ummantelt sind. Die mit Beta-Glucan aktivierten und zirkulierenden Zellen wie zB. die CR3 enthaltenden Neutrophilen werden dann die Zellyse auf iC3b ummantelten Tumorzellen anregen. Gleichzeitig schütten die Mehrzahl an menschlichen NK Zellen CR3 aus. Es stellte sich auch heraus, dass die Opsonisierung von NK Zellen, die mit iC3b ummantelt waren, zu einer Steigerung der Zellyse, ausgerichtet auf das Ziel, führte. Die Beta-Kette des CR3 Moleküls (CD18) ist eher für die Beta-Glucan Bindung verantwortlich als die Alpha-Kette (CD11b).

Dieses Konzept wurde von einer künstlichen Studie unterstützt, die zur Demonstration von 1,3 Gerste-Beta-Glucan vorgenommen wurde. 1,4 Glucan kann die Aktivität von Anti-Tumor monoklonal Antikörpern (anti-Gangliosid -2 oder '3F8) verstärken, was zu einem verstärkten Tumor-Rückgang bei einem menschlichen Neuroblastom-tragenden Mäuse-Modell führte. 3F8 plus Beta-Glucan konnte fast einen kompletten Tumor-Rückgang oder zumindest eine Stabilisierung der Krankheit bewirken, wohingegen 3F8 bzw. Beta-Glucan alleine, keinen signifikanten Effekt erzielen konnte. Die mittlere Überlebensrate der 3F8 plus Beta-Glucan Gruppe war 5.5 fache höher als die der Kontroll-Gruppen. 47 Prozent der Mäuse hatten keinen Fortschritt der Krebs-Erkrankung, im Vergleich zu nur 3 Prozent der Mäuse in der Kontroll-Gruppe, am Ende der Studie. Es wurden keine Vergiftungen bei den mit 3F8 Beta-Glucan oder 3F8 plus Beta-Glucan behandelten Mäuse festgestellt.

Ein ähnliches Fremdtransplantat-Modell wurde daraufhin durchgeführt, um Tumor-Antigene und Tumor-Typen zu untersuchen. Es wurde herausgefunden, dass Beta-Glucan ähnliche Anti-Tumor Effekte anwendet, unabhängig von Anti-Genen (GD2, GD3, CD20, epidermalem Größenfaktor-Rezeptor und HER-2), menschlichen Tumor-Typen (Neuroblastom, Melanom, Lymphom, epidermoid Karzinom und Brustkrebs) oder Tumor-Stellen (subkutan oder systemisch). Der Effekt wurde mit der Molekulargröße von 1,3 und 1,4- Beta-Glucan in Verbindung gebracht..

Weiters wurde entdeckt, dass 2 andere Rezeptoren, nämlich Scavenger (Plünderer) und Lactosylceramid, Beta-Glucan auch binden und eine Reihe von Reaktionen hervorrufen können. Beta-Glucane können die Endotoxin-Ausscheidung über Scavenger-Rezeptoren verstärken und zwar durch die Verminderung der TNF Produktion, was zu einer verbesserten Lebenschance bei Ratten mit Escherichia Coli-Sepsis führt. Auf der anderen Seite können Beta-Glucane, die sich an Laktosylceramid-Rezeptoren binden, die Ausbreitung von

Myeloid-Vorläuferzellen und die Neutrophil-oxidative-burst-Reaktion verstärken, was zu einem Anstieg von Leukozyten-gegen-Mikroben Aktivität führt. Dies wird auch mit der Aktivierung von NF-KappaB in menschlichen Neutrophilen in Verbindung gebracht. In anderen Studien wiederum, haben strukturell andere Beta-Glucane offensichtlich eine andere Neigung diesen Rezeptoren gegenüber. Zum Beispiel können sich nur Beta-Glucane mit einer hohen Molekül-Dichte an den Lactosylceramid-Rezeptor binden. Deswegen werden deutlich unterschiedliche Reaktionen von unterschiedlichen Beta-Glucanen erwartet .

Zusammenfassend kann man sagen, dass Beta-Glucane auf eine Vielzahl von Immun-Rezeptoren einwirken, insbesondere Dectin1 und CR3. Sie können ein großes Spektrum an Immun-Reaktionen auslösen. Die anvisierten Immunzellen von Beta-Glucanen inkludieren Makrophagen, Neutrophilen, Monozyten, NK Zellen und dendritische Zellen (Figur 3). Die immun-modulierenden Funktionen, die durch Beta-Glucan hervorgerufen werden, beziehen das natürliche und das adaptive Immunsystem mit ein. Beta-Glucane verstärken auch die opsonische und die nicht-opsonische Phagozytose. Ob Beta-Glucane die T-Zellen Teilmenge in eine bestimmte Richtung lenken, bleibt noch zu untersuchen.

Anti-Krebs Effekte von Beta-Glucan:

Es ist langsam offensichtlich, dass Beta-Glucane selbst keine direkten, Zell-schädigenden Eigenschaften haben. Studien, die das Gegenteil beweisen wollten, verwendeten entweder einfache Beta-Glucane aus Kräutern, oder mit Beta-Glucan präparierte Monozyten. Für Kräuter, in denen Beta-Glucan vorkommt, wie zB. Ganoderma Lucidum, gibt es andere aktive Komponenten, wie ganoderische Säure aus seinem Myzel oder Triterpene aus seinen Sporen, die beide, unabhängig voneinander, krebs-bekämpfende Eigenschaften haben. Wir fanden keinen direkten zytotoxischen Effekt von Beta-Glucanen, die an einer Reihe von bekannten Krebszell-Arten wie Karzinomen, Sarkomen und Blastomen getestet wurden. Beta-Glucane lösten auch keine apoptotischen Leitungen aus und hatten keine direkte Wirkung auf die Telomerase und die telomerische Länge der Krebszelle (unveröffentlichte Daten). Im Gegensatz dazu, stimulierte Beta-Glucan die Ausbreitung monozytisch-abstammender, leukämischer Zellen im Reagenzglas und es kann die Reifung dendritischer Zellen, die aus diesen leukämischen Zellen stammen, erleichtern. Daraus folgt, dass das Verabreichen von Beta-Glucan an Leukämie-Patienten noch umstritten bleibt und mit Vorsicht zu genießen ist.

In der englischen Literatur gibt es bislang keine klinischen Versuche, die den direkten Anti-Krebs-Effekt von gereinigtem Beta-Glucan bei Krebspatienten bestätigen. Die meisten Studien untersuchten die toxischen Profile, oder besser gesagt, die Auswirkungen auf das Immunsystem von Patienten, ohne dabei direkten Bezug auf den Krankheits-Status des jeweiligen Patienten zu nehmen. Darüber hinaus haben die meisten Studien entweder einfache Kräuterextrakte, oder Fragmente von Extrakten verwendet, und nicht reine Beta-Glucane. Deswegen ist es überaus schwierig, klar zu definieren, ob die Effekte auf das Beta-Glucan selbst zurückzuführen sind, oder auf die Wirkung anderer chemischer Inhaltsstoffe aus der Mixtur.

In einer zukünftigen, klinischen Studie bezüglich Kurzzeit-Immun-Effekten von oral verabreichtem Beta-Glucan bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs, wurden 23 Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs mit 16 gesunden Frauen verglichen. Das Beta-Glucan wurde täglich oral eingenommen und am Tag 0 und Tag 15 wurden jeweils Blutproben genommen. Trotz einer relativ geringen Anzahl an weißen Zellen am Anfang, stellte

sich heraus, dass Beta-Glucan die Ausbreitung und Aktivierung von peripheren Blut-Monozyten bei Patienten mit fortgeschrittenem Brustkrebs stimulieren kann. Ob das einen wirklichen medizinischen Vorteil bringt, bleibt aber abzuwarten.

Klinische Versuche mit den Krebs-bekämpfenden Effekten von natürlichen Produkten mit Beta-Glucan

Viele essbare Pilze, speziell aber die 'Schwammerl-Spezies' liefern immunogene Substanzen mit potentieller anti-Krebs Aktivität. Beta-Glucane sind eine der bekanntesten, aktiven Substanzen. Bei limitierten menschlichen Krebs-Versuchen waren die meisten gut verträglich. Unter ihnen war zB. Lentinan, welches vom *Lentinus Edodes* stammt und eine Form von Beta-Glucan darstellt. Weil es vom Darm nur schwer aufgenommen werden kann, wurden intrapleurale, intraperitoneale oder intravenöse Wege in klinischen Versuchen hergenommen und tatsächlich zeigten sich Vorteile bei einer Chemotherapie. Schizophyllan oder Sizofiran ist ein weiteres Beta-Glucan, welches vom *Schizophyllum commune* abstammt. Seine Triple-Helix-Komplex-Beta-Glucan-Struktur hindert es daran oral eingenommen zu werden, weswegen man eine intratumorale Verabreichung oder Injektion in Lymphknoten wählte. In einem stichprobenartigen Versuch, verbesserte SPG, in Kombination mit einer Chemotherapie, die Langzeit-Überlebensrate von Patienten mit Eierstockkrebs. Ob die längere Lebensdauer mit einer besseren Heilungschance einhergeht, bleibt aber noch abzuwarten.

Maitake D-Fraktion, welches aus dem *Grifola Frondosa* entnommen wurde, verkleinerte Lungen-, Leber- und Brust- Tumore bei 60 % der Patienten in Kombination mit einer Chemotherapie während einer 2-fachen Studie, im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie. Die Effekte waren weniger eindeutig bei Patienten mit Magen-, oder Hirn- Tumoren und Leukämie-Patienten. Die Aussagekraft dieser Studien wurde jedoch von einem weiteren, unabhängigen Beobachter kritisiert. 2 Proteoglykane aus dem *Coriolus Versicolor* (Yung Zhi) – PSK (Polysaccharid-K) und PSP (Polysaccharopeptid)- gehören zu den meist studierten Beta-Glucan-haltigen Kräutern, von denen es klinische Studien gibt. Wie dem auch sei, PSK und PSP sind beides Protein-gebundene Polysaccharide, weswegen ihre Aktivität nicht unbedingt gleichzusetzen mit der von purem Beta-Glucan ist. In einer Serie von Versuchen in Japan und China wurden PSK und PSP beide vom menschlichen Körper toleriert- und zwar ohne maßgebliche Nebenwirkungen. Sie haben auch die Lebenszeit einiger Patienten mit Karzinomen und nicht-lymphoider Leukämie verlängert.

Ganoderma Polysaccharide sind Beta-Glucane aus dem Pilz *Ganoderma Lucidum* (Lingzhi, Reishi). Während Beta-Glucan die Hauptkomponente des Ganoderma Myceliums ist, ist es nur eine kleine Komponente in den Ganoderma Sporen. Die hauptsächlich aktive Komponente in der Ganoderma-Spore ist Triterpenoid, welches von Natur aus zytotoxisch ist. In einer offenen Studie von Patienten mit fortgeschrittenem Lungenkrebs, wurden 36 Patienten mit 5.4 Gramm/Tag Ganoderma Polysacchariden für 12 Wochen behandelt- mit nicht ganz aufschlussreichen Resultaten bezüglich ihrer zytokinen Profile. In einer anderen Studie mit 47 Dickdarmkrebs-Patienten, denen die gleiche Dosis über den gleichen Zeitraum gegeben wurde, zeigten sich ähnliche Immun-Reaktions-Muster. Diese Studien untermauern die Widersprüchlichkeit von klinischen Ergebnissen mit Immun-verstärkenden Kräuterextrakten, was teilweise auf die Unreinheit der verwendeten Produkte zurückzuführen sein könnte.

Tabelle 2: Zusammenfassung der Einschränkungen aktueller Beta-Glucan Studien:

Mögliche Schwierigkeiten und Limitationen in der Beta-Glucan Forschung:

- Kein Beta-Glucan Kontroll-Standard mit spezifischem Molekulargewicht und Verzweigungen ist zur Zeit vorhanden. Die meisten Veröffentlichungen mit Beta-Glucan-Studien, verwendeten Zymosan- eine Mischung aus Chitosan, Beta-Glucanen und Zellwand-Partikeln.
- Die meisten Forschungen bezüglich Beta-Glucanen aus Kräutern basieren auf Kräuterextrakten und nicht auf purem Beta-Glucan.
- Keine charakteristischen Methoden – weder qualitativ noch quantitativ- bezüglich dem Vergleich von Beta-Glucan mit anderen Stoffen, sind momentan vorhanden.
- Das Fehlen einer Übersetzung/Übertragung (von Tierversuch-Ergebnissen auf menschliche Ebene) bezüglich der Studien von Rezeptoren und Signalwegen.
- Die exakten immunologischen Aktionen und Signalwege von Beta-Glucan sind noch immer unklar und müssen weiter definiert und erforscht werden.

Schlussfolgerung

Die wesentlichen Unterschiede von Beta-Glucanen aus verschiedenen Quellen werden verschiedene Immun- und anti-Krebs-Reaktionen hervorrufen. Wir haben die momentanen Einschränkungen von Beta-Glucan-Forschungen in der Literatur zusammengefasst (Tabelle 2). Die Einschränkungen werden des Weiteren verkompliziert durch den Gebrauch von minderwertigen Glucanen, die an Stelle von hochwertigem Glucan in verschiedenen Studien verwendet wurden, weswegen der positive Effekt von anderen Begleit-Substanzen nicht komplett ausgeschlossen werden kann. Die sorgfältige Auswahl von Beta-Glucan-haltigen Produkten mit guter Vortest-Qualität sind essentiell wichtig, wenn wir die Auswirkungen von Beta-Glucan auf unsere Immun-Abwehr verstehen und vergleichen wollen, was natürlich auch für den anti-Krebs-Effekt von Beta-Glucan gilt. Ein möglichst gut-definierter Beta-Glucan Standard wird dringend benötigt- hauptsächlich für den Zweck kontrollierter Studien und Experimente. Denn bis jetzt gibt es nur wenige Studien, die pures, gereinigtes Beta-Glucan an Krebspatienten getestet haben. Zukünftige Studien sollten darauf hinzielen, solche Informationen zu sammeln und hervorzuheben, damit wir künftig unsere Krebspatienten gezielt und effektiv mit Beta-Glucan behandeln können.

Interessen von Mitbewerbern

Die Autoren erklären, dass es keinen Interessenkonflikt gibt, auch nicht auf finanzieller Basis bezüglich pharmazeutischer oder kommerzieller Zwecke.

Beitrag der Autoren

GCFC entwarf das Konzept, schrieb und überarbeitete das Manuskript und kreierte die Illustrationen. WKC beteiligte sich am Text, der Koordination und der Überarbeitung des Manuskripts. DMS beteiligte sich an der Vorbereitung und der Überarbeitung des Manuskripts.