

Die Bedeutung der Mikroimmuntherapie in der Onkologie

DR. MAURICE JENAER | Brüssel

Die Immunologie hat uns gezeigt, dass eine Immuntherapie ausschließlich informationeller Natur sein kann. Die auf dem Gebiet der Immunologie durchgeführten Arbeiten haben zur Entdeckung von mehr als 100 verschiedenen Zytokinen geführt, welche die betreffenden Informationen tragen und transportieren. Aufgrund der durch sie verursachten Nebenwirkungen werden jedoch nicht mehr als zehn davon in allopathischer Dosierung verwendet, bzw. ist eine entsprechende Verwendung vorgesehen. Dies ist einleuchtend, denn auch in unserem Organismus kommen sie nur in äußerst geringer Dosierung vor, wie auch die klassische Immunologie gezeigt hat. Genau an diesem Punkt hat die Mikroimmuntherapie (M.I.T.) das Problem an der Basis des therapeutischen Prozesses gelöst. Die Zytokine werden durch Potenzierung (Verdünnung und Dynamisierung) so aufbereitet, dass sie perlingual und in physiologischer Konzentration verabreicht werden können.

Unser Immunsystem ist vor allem in den an die Außenwelt grenzenden Bereichen unseres Körpers konzentriert, wobei die Mundhöhle eine der wichtigsten immunologisch kompetenten Regionen ist. Durch die dem Immunsystem eigene Dynamik, verbreitet sich die Immunantwort, nach dem Eintreffen einer immunologischen Information in Mundhöhle und Rachenraum und deren anschließender Auswertung in den zahlreichen Lymphfollikeln, über den gesamten Organismus.

Wenn diese Informationen in der Form eines perlingual resorbierbaren



Medikaments verabreicht werden, wird die Botschaft zunächst durch eine monozytäre Zelle aufgefangen. Normalerweise ist es ausreichend, die in Abhängigkeit von der gewünschten therapeutischen Strategie gewählten Zytokine in einer, der physiologischen „Zytokinkaskade“, entsprechenden Abfolge zu verabreichen. Das Arndt-Schultz-Prinzip der Wirkungsumkehr in Abhängigkeit von der Dosis (Southam und Erlich - Phytopathologie) ermöglicht die Verwendung jedes Zytokins, entweder mit stimulierender Zielsetzung (bei niedriger Potenzierung) oder in einer Dosierung, bei der die Wirkung durch eine hohe Verdünnung abgeschwächt wird. Dadurch lässt sich das therapeutische Potential des bereits sehr breiten Spektrums von therapeutisch verwendbaren Zytokinen praktisch verdoppeln. In keinem Fall sind jedoch bei den verwendeten physiologischen Konzentrationen Nebenwirkungen zu befürchten.

Nach dieser Zusammenfassung stellen wir uns nun die Frage, ob es eine im Rahmen der Krebstherapie wirksame Mikroimmuntherapie gibt. Dies ist zweifelsfrei der Fall, und wir werden auch gleich sehen warum. Zunächst jedoch eine Einleitung.

► Ein viel versprechender Anfang

Wenn die klassische Medizin einmal über eine in der Krebstherapie wirksame Immuntherapie verfügen sollte, so wird eine derartige Therapie stets die gegenwärtigen Therapien ergänzen. In neueren Veröffentlichungen werden die ersten Resultate des Einsatzes von Zytokinen mit therapeutischer Zielsetzung zur Immuntherapie von Tumoren besprochen. Dabei liegt der Schwerpunkt heute, nach einer langen Erprobungsphase, auf der Entwicklung von biologischen Therapien auf der Basis von Zytokinen.

Nach den ersten Anfängen der antineoplastischen Mikroimmuntherapie (M.I.T.) Ende der sechziger Jahre kann diese Form der Behandlung heute konkrete Wirksamkeit bei gemeinsamer Anwendung zusammen mit den klassischen Krebstherapien vorweisen. Die klassische Medizin erkennt den Einsatz von der Mikroimmuntherapie ähnlichen biologischen Therapien heute indirekt an. Die ersten Schritte sind zwar noch recht zaghaft und unsicher, aber die nähere Zukunft ist nichtsdestoweniger viel versprechend.

Wenn man die Wirksamkeit der Zytokine kennt, muss man eingestehen, dass diese bei den eingesetzten Dosierungen zu teilweise beeindruckenden unerwünschten Nebenwirkungen

führen können. Wir wollen uns das einmal anhand des Beispiels von IL2 veranschaulichen. Das erste Protokoll wurde im Jahr 1985 von Rosenberg in Washington ausgearbeitet. Die Intensität der Nebenwirkungen machte die Durchführung dieses Protokolls in einer intensivmedizinischen Abteilung erforderlich. Abgesehen von weiteren Nebenwirkungen führte das Medikament bei Verabreichung in allopathischer Dosierung zu einer Kapillarschädigung mit Austritt von Gewebeflüssigkeit und dadurch bedingt zu einem Lungen- und Hirnödem, das nur durch intensivmedizinische Betreuung und Intubation kontrollierbar war.

Heute wird dieselbe Immuntherapie mit IL2 ambulant bei metastasierenden Nierenkarzinomen sowie bei malignen Melanomen eingesetzt. Auch in der klassischen Immuntherapie führten die letzten 30 Jahre zu positiven Ergebnissen, und man kann auch für die Zukunft mit weiteren Fortschritten rechnen. Vielleicht finden wir dann ähnliche Resultate, wie sie die Mikroimmuntherapie bereits heute für sich beanspruchen kann.

Die **perlinguale Resorption der Zytokine** wird durch die besondere Art ihrer Herstellung gewährleistet. Das Medikament wird praktisch von ganz allein resorbiert. In der Mundhöhle sind immunkompetente Zellen besonders zahlreich und sie befinden sich unmittelbar an der Schleimhautoberfläche. Darüber hinaus befinden sich in dieser Region zahlreiche Lymphstationen. Dadurch können die Zytokine in einer Konzentration verabreicht werden, die ihrer physiologischen Funktion und pathophysiologischen Rolle entspricht.

Natürlich handelt es sich bei dieser Konzentration in Wirklichkeit um eine **infinitesimale Verdünnung**, und wir verdanken diese Erkenntnis der klassischen Immunologie. Dank dieses Vorgehens sind keinerlei Nebenwirkungen mehr zu befürchten, und die Botschaft des Zytokins gelangt zu der das Antigen präsentierenden Zelle (APC) auf eine Weise und in einer Konzentration, die den Empfang, die Verarbeitung und die Weiterleitung der Botschaft bis zur nächsten Lymphstation und den

dort vorhandenen T-Lymphozyten garantiert. Die Informationen werden dort weiterverarbeitet und in Abhängigkeit von der Art des Zytokins und – entsprechend des Postulats der Mikroimmuntherapie – in Abhängigkeit von der Potenzierung des Zytokins in eine Immunantwort umgesetzt. Diese Immunantwort verbreitet sich anschließend entsprechend der dem Immunsystem eigenen Dynamik über den gesamten Organismus.

Die Mikroimmuntherapie wird, wie auch die noch in der Entwicklung befindliche konventionelle Immuntherapie, die gegenwärtig eingesetzten klassischen Therapien nicht ersetzen, sondern vielmehr ergänzen. Sie kann eine klassische medizinische Behandlung nicht ersetzen, denn es handelt sich um eine unterstützende Behandlung, die auf eine **Stärkung der physiologischen Abwehrkräfte** abzielt. Da die körpereigene Abwehr es nicht geschafft hat, die ersten Krebszellen an ihrer Entstehung und am weiteren Wachstum zu hindern, kann man die Mikroimmuntherapie als eine Therapie verstehen, die die Ursachen der Erkrankung bekämpft. Man kann hoffen, dass ihre Anwendung zu einer möglichen Heilung oder zumindest zu einer Remission beiträgt. Möglicherweise auftretende Metastasen mit geringer Zellmenge könnten, durch eine Stärkung der Fähigkeit des Immunsystems zur Erkennung und Entfernung von bösartigen Zellen in zellarmen Stadien, schon bei der Entstehung beseitigt werden.

Nach dieser etwas längeren Einführung wollen wir versuchen, den praktisch erkennbaren Wirkungsmechanismus der Mikroimmuntherapie zu verstehen. Dabei wollen wir uns zunächst daran erinnern, dass Tumorzellen über Eigenschaften verfügen, die sie unempfindlich gegen Wachstumshemmer und resistent gegen Alterung und Apoptose machen. Gleichzeitig sind sie fähig ein Gefäßwachstum zu induzieren und durch Schaffung ihrer eigenen Mikroumgebung in anderen Gewebearten zu wachsen.

► Die Entwicklungen seit den neunziger Jahren

Anders als bei der Verwendung von

biologischen Medikamenten in der klassischen Immuntherapie verwenden wir in der Mikroimmuntherapie ein breites Spektrum an Zytokinen und bei jedem einzelnen können wir durch eine **niedrige Verdünnung** versuchen, eine **stimulierende Wirkung** zu erzielen, oder wir können im Gegenteil durch eine **hohe Potenzierung** versuchen, die **hohe potentielle Wirksamkeit abzuschwächen**. Diese Vorgehensweise weist in der Praxis zwei wichtige Vorzüge auf.

Die Verwendung der in der Immunphysiologie angetroffenen infinitesimalen Verdünnungen schließt Nebenwirkungen aus. Durch die Verwendung eines breiten Spektrums von Zytokinen sollen die natürlichen physiologischen Vorgänge bei der Ausbildung einer Immunantwort nachgebildet werden. Diese Strategie respektiert die Art dieser Funktion und ermöglicht eine sanfte und dauerhafte Wirkung bei wiederholter Anwendung, ohne eine Belastung für den Patienten darzustellen. Der Patient kommt in den Genuss der Wiederherstellung seiner Abwehrkräfte, die bereits zu Beginn seiner Erkrankung geschwächt waren und die durch die bedeutenden unerwünschten Nebenwirkungen der, leider unverzichtbaren, klassischen medizinischen Therapie noch zusätzlich gelitten haben.

Bei unserer Betrachtung der Zytokine wollen wir kurz die sehr komplexe Mikroimmuntherapie in der Onkologie behandeln. Erinnern wir uns zunächst an die wichtigsten physiologischen tumorhemmenden Wirkstoffe. In erster Linie handelt es sich um T-Lymphozyten. Normalerweise werden sie durch ein externes Antigen aktiviert, aber schon vor langer Zeit wurde nachgewiesen, dass sie ebenfalls durch Tumorantigene auf der Oberfläche von neoplastisch veränderten Zellen aktiviert werden. Manchmal sind die körperfremden Charakteristika nicht stark genug ausgeprägt, um die Dendritenzellen, Monozyten oder Makrophagen zu mobilisieren. Glücklicherweise besteht die Möglichkeit, ihre „Antennen auszufahren“, um eine wirksame Erkennung der Tumorantigene zwischen den auf der neoplastischen Zelle eben-

falls vorhandenen körpereigenen Antigenen zu ermöglichen. Von diesem Punkt an verfügt die Natur über eine Reihe von bemerkenswerten Aktivierungsmechanismen, die sich nachahmen lassen. Am Ende dieser Kette kommt es zu einer Mobilisierung von natürlichen Killerzellen (NK) und Lymphozyten aktivierten Killerzellen (LAK), die durch Monozyten/Makrophagen sowie durch eine Legion von zytotoxischen T-Lymphozyten unterstützt werden.

Nach dieser kurzen Vorstellung der beteiligten Effektoren wollen wir in groben Zügen die Zytokinstrategie bei der Tumorbehandlung mit Hilfe der Mikroimmuntherapie betrachten. Die wichtigsten beteiligten Substanzen sind **IL2, IL12 und IFN γ** . Diese werden auf verschiedene Weise durch weitere IL unterstützt.

IFN α und **TNF α** besitzen beide eine tumorhemmende Wirkung und haben ihren festen Platz. **RNA** und **DNA**, **SNA** der zu **neutralisierenden Onkogene** sowie **SNA** (Spezifische Nukleinsäure (SNS)) **der für die Strategie wichtigen HLA**, sind allesamt wichtige Bestandteile der bereits **fertig zusammengestellten Formeln**. Eine individuelle Zusammenstellung wäre angesichts der Komplexität der Aufgabe aussichtslos. Es bleiben die **Wachstumsfaktoren**, deren Risiken durch Verwendung einer hemmenden hohen Potenzierung abgeschwächt werden müssen, das ist z.B. bei IGF1 und EGF der Fall. Die durch die von den meisten Tumoren produzierte **TGF β** hervorgerufene Gefäßneubildung sollte bei der Verschreibung ebenfalls berücksichtigt werden. Dieses Zytokin ermöglicht es den Tumoren, nicht durch das Immunsystem erkannt zu werden, denn TGF β hemmt die zytotoxischen T-Zellen, die NK-Aktivität und die Expression der HLA-Moleküle. Es neutralisiert die Produktion von Zytokinen durch immunkompetente Zellen und hemmt die Produktion von cytotoxischen T-Zellen und lymphozytenaktivierten Killerzellen (LAK). TGF β wird demnach in hoher Potenzierung verschrieben.

Alle diese Ausführungen zeigen, wie wichtig die Stimulation der Funktion

der tumorbekämpfenden zytotoxischen Mechanismen ist. Darüber hinaus ist es ebenfalls von Bedeutung, die tumorale Mikroumgebung zu beeinflussen, die den Tumor gegen die Attacken des Immunsystems schützt. Dabei folgt der Tumor dem Leitsatz, dass Angriff stets die beste Verteidigung darstellt. Der Tumor schüttet IL10 aus, um die Expression von HLA-Molekülen zu verhindern. Es wurde nachgewiesen, dass die Abwesenheit von MHC-Markern (hauptsächlich Kl. I) den Tumor schützt und dessen Metastasierung fördern kann. Die Metastasierung kommt auch durch verschiedene genetische Mutationen zustande, darunter eine Mutation der leichten Kette der β 2-Mikroglobuline, deren Variationen biologisch nachweisbar sind.

Wir wollen uns an den Fall des **ICAM-1** (ein interzelluläres Adhäsionsmolekül) erinnern, dessen reichliches Vorkommen mit einer Beschleunigung des Tumorwachstums korreliert. Es verfügt als besondere Eigenschaft über die Fähigkeit, die Angiogenese zu fördern. Der Prozeß der Angiogenese ist für das Überleben des Tumors, seine Entwicklung und Ausbreitung unabdingbar. Die Mikroimmuntherapie kann sie durch eine hohe Potenzierung der tumoreigenen Zytokine hemmen, vor allem von **VEGF** (vascular-endothelial Growthfactor) und **FGF** (fibroblast-Growthfactor). Die Produktion dieser Zytokine wird vor allem durch Sauerstoffmangel gefördert. Letzterer begünstigt darüber hinaus das Auftreten von Zellvarianten ohne das Protein **P53**, durch Mutation dieses tumorhemmenden Gens. Daneben kann auch ein nicht klassisches HLA I in Erscheinung treten, das unter der Einwirkung von IFN γ von der Tumorzelle produziert wird.

In Bezug auf die Angiogenese möchte ich noch eine Information hinsichtlich der Verwendung von Lipidsenkern bei Krebspatienten hinzufügen. Dabei handelt es sich um eine sehr häufige Beobachtung. Der Cholesterinspiegel von Patienten mit einer aktiven Krebserkrankung ist im Allgemeinen recht niedrig. In den vielen von mir in den letzten Jahren eingesehenen Arbeiten habe ich für diesen Umstand jedoch

keine Erklärung gefunden. Ich stehe der Verwendung von Lipidsenkern bei Krebspatienten daher mit Misstrauen gegenüber. Gegen eine entsprechend angepasste Diät ist aber selbstverständlich nichts einzuwenden.

Vor zwei Jahren veröffentlichte ein Wissenschaftler der Université catholique de Louvain (Belgien) eine Arbeit über die Förderung der Angiogenese durch Statine. Für vaskuläre Indikationen ist diese Therapie sicher von Vorteil, aber bei Krebspatienten stellt sie wohl eher ein Danaergeschenk dar. Eine ganz neue Veröffentlichung bestätigt mich in meinem Misstrauen. Ein Forscherteam aus Quebec (Noël M et al. Lipids Health Dis. 2004; 3: 7) hat die vorteilhafte Wirkung von Simvastatin bei Vitiligo bestätigt. Dabei handelt es sich um eine Störung aus dem Bereich der Autoimmunerkrankungen. Im Blut von Patienten mit Vitiligo finden sich T-Lymphozyten, die gegen melanozytäre Antigene und Antikörper mit identischem Tropismus reagieren. Die betroffenen Hautareale weisen eine große Menge T-Lymphozyten auf, die auf ihrer Oberfläche MHC Kl II tragen und für die Übertragung der melanozytären Ag zuständig sind. Statine hemmen die Induktion der Expression von MHC II durch IFN γ . Eine ausgewählte Therapie in der Onkologie sollte sich kaum durch ein derartiges immunsuppressives Potential auszeichnen.

Die Komplexität all dieser Wechselwirkungen wird nach und nach von den Immunologen aufgedeckt. Am Ende wird man den roten Faden entdecken, der auf längere Sicht die Entwicklung einer langfristig nutzbaren Strategie ermöglichen wird. Dabei werden die entsprechenden Waffen auch im Rahmen der Mikroimmuntherapie kurzfristig verfügbar werden.

Sie verstehen wahrscheinlich jetzt die Notwendigkeit von sorgfältig entwickelten und vorbereiteten hochwirksamen Formeln im Rahmen einer umfassenden antitumoralen Strategie.

► Die ersten Versuche

Als im Jahr 1967 eine mit Hilfe des Verfahrens der Potenzierung und hauptsächlich für Krebspatienten her-

gestellte RNA-DNA-Rezeptur erhältlich wurde, erweckte ihre Wirksamkeit bei gemeinsamer Verabreichung zusammen mit den klassischen Therapien auf diesem Gebiet, eine gewisse Aufmerksamkeit, auch wenn die Erklärung dafür schwierig war. Eigentlich bestand die ursprüngliche Absicht lediglich in dem Ziel das Allgemeinbefinden zu verbessern. Man könnte die Frage a posteriori in der folgenden Weise beantworten: Bei den auch heute noch verwendeten RNA und DNA handelt es sich um unspezifische Nucleinsäuren. Aber überlassen wir das Wort doch einfach einmal Etienne Capieaux (La Micro Immunothérapie au secours de la gériatrie. – Dr. M. Jenaer 2005 S. 68).

Unspezifische Nucleinsäuren:

- ▶ Die Desoxyribonucleinsäuren (DNA) sind die Träger von allen genetischen Informationen des Organismus, aus dem sie stammen.
- ▶ Die Ribonucleinsäuren (RNA) umfassen alle RNA des Zellpools des Organismus, aus dem sie stammen. Dabei handelt es sich um Messenger-RNA (mRNA), Transfer-RNA (tRNA) oder ribosomale RNA (rRNA).

Die Nucleinsäuren werden durch chemische Extraktion aus einem lebenden Organismus gewonnen, wie z. B. Bäckerhefe (*Saccharomyces cerevisiae*) oder aus Pflanzen.

Spezifische Nucleinsäuren (SNA®):

Im Gegensatz zu den Ribonucleinsäuren im Allgemeinen entsprechen die SNA® nur einem kleinen Teil eines einzigen Gens eines Organismus. Spezifische Nucleinsäuren werden im Labor durch chemische Reinsynthese hergestellt. Mit SNA® stellt man eine kleine (DNA- oder RNA-) Sequenz von Nucleinbasen eines interessierenden Gens durch chemische Kettenelongation her. Die Informationen stammen aus einer entsprechenden Computerdatenbank.

▶ SNA®

Es existieren zwei Arten von SNA®:

1. SNA®, die ein fremdes Genom zum Ziel haben. Dabei handelt es sich

um spezifische SNA® eines infektiösen Mikroorganismus. Im Fall von mikroimmuntherapeutischen Verschreibungen handelt es sich um virale Eindringlinge und gelegentlich um Parasiten. Eine SNA® wird in jedem Fall dazu entwickelt, um entweder ein für die Entfaltung der infektiösen Fähigkeit des Pathogens notwendiges Gen oder aber die Fähigkeit des Mikroorganismus zur Reproduktion zu beeinflussen. Wir sollten uns daran erinnern, dass nur ein kleiner Teil des im Genom des Eindringlings vorhandenen Gens chemisch reproduziert und in sehr hoher Potenzierung verabreicht wird (10-32 M), so dass jede Befürchtung einer mikrobiologischen Kontamination von vornherein grundlos ist.

2. SNA, die ein eigenes Genom zum Ziel haben.

Wir unterscheiden hier zwei Untergruppen:

- a) SNA®, die ein an einer immunologischen Funktion beteiligtes menschliches Gen zum Ziel haben. Dieser Ansatz dient uns beispielsweise zur Behandlung von bestimmten Zuständen, die durch eine Hyperreaktivität des Immunsystems oder im Gegenteil durch eine Immunschwäche charakterisiert sind.
- b) SNA®, die ein nicht mit einer immunologischen Funktion in Verbindung stehendes menschliches Gen zum Ziel haben. Wir finden hier vor allem Gene, die für bestimmte physiologische Mangelzustände verantwortlich sind. Dieser Aspekt ist besonders viel versprechend, denn möglicherweise gibt es Hoffnung für Patienten mit Erkrankungen, deren Ursache in einer fehlerhaften Regulierung der Expression bestimmter Gene besteht.

▶ Ein SNA® ist kein Gegenrichtungsstrang (Antisense)

Die Mikroimmuntherapie auf der Basis von SNA® hat nichts mit einer Antisense-Therapie zu tun und darf mit dieser keineswegs in Verbindung gebracht werden. Bei einer Antisense-Therapie wird ein gegenläufiges Oligonucleotid in allopathischer Dosierung gegeben, und es beeinflusst den

Ablauf der Umschreibung der Messenger-RNA in Proteine durch die physikalische Blockierung der Ribosomen auf ihrer Matrix. Diese Blockade entsteht durch die molekulare Hybridbildung des Antisense-Moleküls auf dem RNA-Strang, so dass die Übersetzung der Messenger-RNA in das entsprechende Protein unterbunden wird. In der Mikroimmuntherapie wird die SNA® in infinitesimaler Dosierung gegeben und jede Möglichkeit einer molekularen Hybridbildung ist ausgeschlossen. Die mechanistische Theorie hat in der Mikroimmuntherapie eben keinen Platz. Die Erklärung liegt ganz woanders.

▶ Das Konzept der SNA®

Die durch Potenzierung hergestellten SNA® sind international patentiert. Die Wirksamkeit von SNA® hängt von den folgenden Kriterien ab: Wahl des Strangs (C oder W) (*), Wahl zwischen RNA oder DNA, Position auf dem C- oder W-Strang der genetischen Matrix auf die Base genau, und der Art der Herstellung des Oligonucleotids. ((*)) Aus Höflichkeit gegenüber den Entdeckern werden die Stränge der DNA-Doppelhelix gewöhnlich als C (Crick) und W (Watson) bezeichnet. Wir schließen uns dieser Bezeichnung anstatt der Bezeichnung „Richtung“ bzw. „Gegenrichtung“ an, da kein Strang eines Chromosoms ausschließlich „Sense“- oder „Antisense“-Informationen trägt. Die Bezeichnungen „Richtung“ bzw. „Gegenrichtung“ haben eine Daseinsberechtigung nur dann, wenn man sich auf ein bestimmtes Gen bezieht.)

Vor der klinischen Versuchsphase und der klinischen Synthese wird die Nucleotidsequenz der SNA® durch verschiedene hoch entwickelte Techniken ausgewählt. Bei der Wahl der SNA® darf kein Fehler auftreten, sondern sie muss auf die Base genau ausfallen. Nach elfjähriger Verwendung hat sich die Therapie mit SNA® bei verschiedenen Erkrankungen in der Klinik bewährt, z.B. bei Infektionen durch Herpes Simplex (Typ I und II), Epstein-Barr-Virus (EBV) oder humanes Papillomvirus (HPV).

► **Hypothese des Wirkungsmechanismus der SNA®**

Die Mikroimmuntherapie erzeugt, wie jede homöopathische Therapie, einen Anreiz bzw. eine Anweisung, die der Organismus empfängt und in entsprechende Maßnahmen zur Korrektur der jeweiligen Störung des Patienten umsetzt. Dank der darin enthaltenen Informationen überträgt die Zubereitung von SNA® mittels Potenzierung eine Information und erzeugt eine Reaktion durch das dafür empfängliche betroffene Genom. Entsprechend dem Prinzip der Aktion – Reaktion, in Abhängigkeit von der Dosis, wird die genetische Expression des betroffenen Genoms durch die Informationen der SNA® moduliert.

In meiner **Arbeitshypothese** gehe ich davon aus, **dass die regulierende Funktion der SNA® allein die Transkription betrifft**, d.h. die Produktion eines Transkripts (einer RNA) durch die RNA-Polymerase, einen auf die Kettenelongation spezialisierten Enzymkomplex. Im Fall von Genen, die ein Protein codieren, handelt es sich bei der betroffenen RNA um eine durch Klasse II-RNA-Polymerase synthetisierte Messenger-RNA. Unsere Betrachtungen sind aber ebenso auf ribosomale oder Transfer-RNA anwendbar, die jeweils durch RNA-Polymerasen der Klassen I bzw. III produziert werden. Nach diesem Schema wirken SNA® sowohl auf regulierende Elemente strangaufwärts oder unmittelbar im Zentrum des Gens. Das Ziel-Gen kann darüber hinaus eine regulierende Funktion auf ein oder mehrere Proteine oder auf ein oder mehrere Gene ausüben (z. B. Kaskadenreaktionen).

Ich hatte in der Vergangenheit die Gelegenheit, ein Modell für die genetische Regulation bei der allgemeinen Steuerung des Wachstums von Hefezellen auf der Transkriptionsebene vorzustellen und zu veröffentlichen (Capieaux et al., 1989).

In diesem besonderen Fall wollen wir ein Beispiel für eine Nukleotidsequenz hervorheben, die sich in einer Reihe von verschiedenen Genen findet, die im Rahmen von ganz verschiedenen essentiellen biochemischen Funktionen eine Rolle spielen,

beispielsweise bei der Glykolyse, Zelldifferenzierung, aktiver Nährstofftransport, DNA-Replikation, Translation, Transkription von tRNA und rRNA. Diese Nukleotidsequenz wird durch einen Proteinfaktor über eine Brückenbildung zu dem Nukleotidskelett aller Gene erkannt.

Aufbauend auf diesen Ausführungen möchte ich ein Modell für die Übertragung der Informationen vorstellen, die in einer hoch potenzierten Lösung mit spezifischen Nucleinsäuren enthalten sind. Die Übertragung dieser Informationen geschieht demnach über Änderungen der Konformation von für die räumliche Organisation des Chromatins verantwortlichen Kernstrukturen bzw. des Chromatins selbst. Nach diesem Schema beeinflussen, die auf der Basis von SNA® hergestellten potenzierten Präparate, den RNA-Transkriptionsmechanismus eines Gens entweder im Sinne einer Stimulation oder Hemmung.

Die Länge der SNA® wird so berechnet, dass sie eine bestimmte individuelle Spezifität für das betreffende Genom besitzen. Anders ausgedrückt findet sich die Sequenzhomologie zwischen der spezifischen Nucleinsäure und dem entsprechenden Teil des betreffenden Genoms weder in anderen Genen des betroffenen Genoms noch im Genom des Gasts, sofern das Zielgenom zu einem infektiösen Mikroorganismus gehört. Die SNA® weist sowohl eine Spezifität als auch eine individuelle Homologie auf.

Nach diesen langen Ausführungen denke ich, dass ich noch eine zusätzliche Information einbringen kann, die vor allem für die Onkologie von Bedeutung ist. Dabei handelt es sich um die **Methylierung der DNA**.

Die Biologen, die sich mit den an die DNA angelagerten Methylgruppen befassten, hielten diese für eine begleitende Erscheinung und für ein epigenetisches Phänomen ohne größere Bedeutung. In den neunziger Jahren brachte die Möglichkeit der selektiven Ausschaltung von Genen bei der Maus (sog. Knock-out-Gene) die Wende. Die Inaktivierung der für die Methylierung verantwortlichen Gene förderte eine unerwartete Aktivität zutage – die be-

troffenen Mäuse starben noch während der Embryogenese. Bis dahin hatte sich die Forschung lediglich mit Mutationen und vor allem mit deren potentiellen Konsequenzen befasst, beispielsweise mit der Aktivierung von Onkogenen aus Protoonkogenen (Myc – Fos – Jun ...) oder mit der Deaktivierung von tumorsuppressiven Genen (p58, p21).

Bei 65 % der Krebserkrankungen finden sich Veränderungen der DNA-Methylierung. Anders als Mutationen sind DNA-Methylierungen jedoch reversibel. Das bei der Zellteilung zu Chromosomen kondensierende Chromatin besteht in erster Linie aus dem Nucleosom, welches seinerseits aus einem Komplex aus DNA und Histonen besteht. Diese Proteine können durch Enzyme modifiziert werden, die so genannten DNA-Methyltransferasen (DNMT), welche die Methylierung sowie eine Hemmung der Genexpression bewirken (François Fuks. La lettre du FNRS, n° 56).

Die **Verabreichung von Produkten zur Hemmung der DNA-Methylierung** hat in der klassischen Medizin bereits zu Remissionen von Krebserkrankungen geführt und die Verabreichung nach der Regel „similia similibus curantur“ von RNA-DNA oder SNA wird wahrscheinlich in die gleiche Richtung gehen. Vor allem könnte die Verwendung der SNA Myc in den bereits seit mehreren Jahren verwendeten Rezepturen in einen dafür spezifischen Mechanismus eingreifen. Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass das Onkoprotein Myc (Transkriptionsfaktor und damit in beide Richtungen wirksamer Schlüssel des Gens) die Wirkung der DNMT des tumorsuppressiven Gens p21 beeinflusst. All dies zeigt die Bedeutung der SNA® und der RNA-DNA, die genau wie die Zytokine, in die gegenwärtig eingesetzten Rezepturen aufgenommen wurden.

Weitere Informationen finden Sie in den Zusammenfassungen der folgenden Veröffentlichungen:

1. Artikel von Prof. Mor, Dr. Santi von Juli/September 1999, erschienen in MEDICINA BIOLOGICA unter folgendem Titel: **Erste Resultate einer komplementären Behandlung von Patienten mit malignen Tumoren in**

fortgeschrittenem Stadium mit Immuntherapie in periphysiologischer induzierender Dosierung, Chinonen und Kaliumascorbat.

Zusammenfassung: Patienten mit malignen Tumoren in einem fortgeschrittenen Stadium erhielten ergänzend zu ihrer Chemotherapie oder Radiotherapie eine Behandlung mit einem Immunmodulator (MI-C1), Chinonen in niedriger Dosierung sowie Kaliumascorbat. In einer Gruppe von 45 Patienten (davon 14 Mammakarzinome, 7 metastasierende Lungenkarzinome und 14 metastasierende gastrointestinale Karzinome) fanden die Autoren nach zwei Jahren eine Überlebensrate von 70,3 % der Patienten, eine partielle Reduktion der Tumormasse in 40,0 % der Fälle sowie eine Verbesserung der Lebensqualität in 71,1 %. Für eine entsprechende Überprüfung dieser Resultate sollte eine Phase 2-Studie durchgeführt werden.

2. Artikel von Prof. Mor, Dr. Santi, Dr. Baroli, Dr. Coerezza von Januar - März 2002, erschienen in MEDICINA BIOLOGICA unter dem Titel: Spezifische Mikroimmuntherapie und Kaliumascorbat.

Zusammenfassung: In einer klinischen Studie wurden 37 Patienten untersucht, die nach einer Tumorerkrankung von verschiedenen Organen, an Lebermetastasen erkrankt waren. Das Ziel dieser Studie bestand in der Untersuchung der Wirksamkeit einer komplementären Behandlung durch

Gabe von Kaliumascorbat in einer Dosierung von 0,5g zweimal täglich in Kombination mit einer Mikroimmuntherapie (Zytokinkomplex), die nach dem homöopathischen Verfahren der Potenzierung (Verdünnung/Dynamisierung) hergestellt wurde.

Es wurden 37 Patienten ausgewertet. Von diesen verweigerten 5 die Alternative der Chemotherapie und erhielten ausschließlich die komplementäre Therapie. Ihre Überlebensrate betrug nach einjähriger Behandlung 33,3 %. Die verbleibenden 32 Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe (17 Patienten) wurde nach einem konventionellen chemotherapeutischen Protokoll behandelt und wies nach einjähriger Behandlung eine Überlebensrate von 35,3 % auf. Die zweite Gruppe (15 Patienten) erhielt eine kombinierte Behandlung (Chemotherapie + Mikroimmuntherapie + Kaliumascorbat). Nach einjähriger Behandlung betrug die Überlebensrate 62,8 %.

3. Artikel von Prof. Mor und Dr. Santi vom Frühjahr 2003, erschienen im Journal of tumor marker oncology, Band 18, Nr.2 unter dem Titel: Anwendung der Mikroimmuntherapie als ergänzende antineoplastische Therapie – Studie an Patienten mit metastasierenden Tumoren.

Zusammenfassung: Die von Jenaer und Marichal entwickelte Mikroimmuntherapie (MIT) hat das Ziel, das gesamte Immunsystem durch Gabe

von Zytokinen, Wachstumsfaktoren und Nukleinsäuren in periphysiologischer Dosierung zu stimulieren. Nachdem die fehlende Toxizität des Medikaments 2LC1 Labo Life nachgewiesen war, behandelten die Forscher 99 Patienten mit metastasierenden Krebserkrankungen zusätzlich zur Chemotherapie und Radiotherapie mit diesem Medikament, in einer Dosierung von einer Gelatine kapsel täglich. Nach drei Monaten Therapie hatte sich der Karnofsky-Index zur Beurteilung der Lebensqualität bei 61 % der Patienten verbessert. Bei 24 % der Patienten fand sich objektiv ein partielles Ansprechen auf die Therapie. Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 69 % und nach zwei Jahren 44 %. Die Patienten vertrugen darüber hinaus die Chemotherapie besser, und 4 Patienten konnten diese wieder aufnehmen, nachdem sie die Therapie aufgrund von toxischen Symptomen (Grad III bis IV) abbrechen mussten. Unter Berücksichtigung der, durch ihren Charakter als reine Beobachtungsstudie bedingten, Einschränkungen erlaubt uns diese Studie eine positive Aussage in Bezug auf die Verbesserung der Lebensqualität durch das Medikament. In Anbetracht dieser Beobachtungen kamen die Autoren zu dem Schluss, dass für eine bessere Beurteilung der Wirksamkeit dieser Therapie eine randomisierte Doppelblindstudie durchgeführt werden sollte. ■