

Lentinan und Schizophyllan – Immunstimulantien in der adjuvanten Tumorthherapie

Hartmut Laatsch
Göttingen

Trotz aller Fortschritte und Erfolge in der Vergangenheit ist die konventionelle Chemotherapie der Tumore immer noch mit einschneidenden Nebenwirkungen behaftet: Sie gleicht einem Schrotschuß auf das kranke Gewebe, der zwar das Ziel trifft, aber immer auch mehr oder weniger stark das Umfeld schädigt. Zudem wird eine Erkrankung, die durch genetische Veränderungen auslösbar ist, durch Medikamente bekämpft, die ihrerseits selbst mutagen wirken und Sekundärtumore hervorrufen können. Und schließlich beobachtet man unter einer Chemotherapie häufig die Ausbildung resistenter Zelllinien, die medikamentös schließlich nicht mehr beherrschbar sind.

Da Tumorerkrankungen nachweislich durch das Immunsystem beeinflusst werden, ist es naheliegend, eine Krebstherapie auch durch Verbesserung des Immunstatus zu unterstützen (auch diese Zeitschrift [1]). Diese

Möglichkeit gewinnt allerdings erst neuerdings an Boden; immunstimulierende Mittel sind zwar schon länger bekannt [2], wurden bisher aber vorwiegend von Außenseitern propagiert und haben nur zögerlich Eingang in die Schulmedizin gefunden: Wohl auch deswegen, weil erst spät erkannt wurde, daß die in der klinischen Erprobung erwartete Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Immunstimulantien einen anderen Verlauf nimmt und hohe Dosen keine oder sogar eine gegenteilige Wirkung zeigen können.

Während die positiven Wirkung von Medikamenten aus Mistel und Sonnenhut bei bestimmten Erkrankungen inzwischen grundsätzlich anerkannt wird, blieben die immunstimulierenden Polyglucane aus Pilzen in Europa fast unbekannt.

In der orientalische Volksmedizin besitzen verschiedene Pilzarten (vorwie-

gend Basidiomyceten) dagegen eine lange Tradition als Medikament zur Erhöhung der Abwehrkräfte und speziell in der Tumorbehandlung. Neben einer beeindruckenden cancerostatischen Potenz wurden den Wirkstoffen – sogenannten Polyglucanen – namentlich in der japanischen Literatur in neuester Zeit eine Vielzahl weiterer pharmakologischer Aktivitäten zugeschrieben und selbst ihr Einsatz in der klinischen HIV-Therapie erprobt.

Die wichtigsten Polyglucane aus Pilzen sind hochmolekulare Zucker, die ähnlich wie die Stärke aus verzweigten Glucose-Ketten aufgebaut sind, sich von letzterer jedoch durch Art und Grad der Verzweigung und vor allem durch eine starre, stabförmige Quartärstruktur aus drei ineinandergewundenen Einzelsträngen unterscheiden. Wie sich zeigt, ist die Antitumor-Aktivität der Glucane streng mit dieser Quartärstruktur korreliert. Verbindungen mit ähnlichen Strukturen und Aktivitäten sind auch als Bestandteile der Zellwand von Pflanzen und Mikroorganismen oder als Reservopolysaccharide bekannt.

Tausende von Basidiomyceten wurden seit dem ersten Nachweis von Wirkstoffen mit Antitumor-Aktivität im Steinpilz (*Boletus edulis*) untersucht. Zwischen 14 % und 63 % der wäßrigen Extrakte aus Fruchtkörpern von mehr als 1000 getesteten Spezies zeigten tumor-hemmende Eigenschaften, und sogar entsprechend gereinigte Extrakte aus Knollenblätterpilz (*Amanita phalloides*) waren aktiv.

Vor allem Lentinan [3] aus dem japanischen Speisepilz Shiitake (*Lentinus edodes*) sowie Schizophyllan [4] aus dem ungenießbaren Spaltblättling

(*Schizophyllum commune*) gelten als besonders aktiv und befinden sich in Japan seit Jahren im klinischen Einsatz. Dieser Artikel soll dazu anregen, diese in üblicher Dosierung von Nebenwirkungen weitgehend freien Substanzen auch bei uns in der adjuvanten Tumorthherapie zu erproben und einzusetzen.

Polyglucane aus Pilzen sind Stimulatoren des T- Zell-Systems

Anders als bei den ebenfalls immunstimulierenden Lipopolysacchariden ist die Adjuvans-Aktivität der Glucane auf die Immunantwort mehr auf die T-Zellen als auf die B-Zellen des Immunsystems orientiert. Der Antitumor-Effekt des Lentinans wird deshalb durch Hydrocortison inhibiert, das die Reifung der T-Zellen unterdrückt: Lentinan und einige andere antitumor-wirksame Polysaccharide verstärken bei Mäusen T-Zell-abhängige Reaktionen, Polysaccharide ohne tumor-regredierende Aktivität, mehrere Immunpotentiatoren wie BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*, ein Stamm von *Mycobacterium bovis*), Lipopolysaccharide, Dextransulfat oder Concanavalin A und chemische Entzündungsmediatoren wie Histamin, Serotonin oder Prostaglandin E1 dagegen nicht.

Vor allem wird die in tumor-tragenden Wirten herabgesetzte Aktivität der T-Helfer-Zellen wiederhergestellt, woraus (bei Mäusen) eine verstärkte Induktion alloreaktiver cytotoxischer T-Lymphocyten und eine verstärkte Freisetzung von Kolonie-stimulierendem Faktor (CSF) durch T-Zellen resultiert.

Im Alter von 5–8 Wochen haben Mäuse und Ratten eine hohe Aktivität

Natürlicher Killerzellen (NK-Zellen), während bei Tieren, die älter als 12 Wochen sind, gewöhnlich keine Aktivität mehr gefunden wird. Wie mit der ^{51}Cr -Methode gemessen wurde, bewirkten 100 µg Lentinan/Maus jedoch auch bei erwachsenen CBA/J und BALB/c-Mäusen eine signifikante Verstärkung der NK-Aktivität. Die ausgezeichnete Wirkung von Lentinan auf die NK-Aktivität bei Krebspatienten legt einen ähnlichen Mechanismus am Menschen nahe.

Die für die NK-Aktivierung erforderliche Lentinan-Dosis ist allerdings deutlich höher als die für die Antitumor-Aktivität oder andere immunologische Reaktionen erforderliche. Daher ist der Anteil der NK-Zellen an der Antitumor-Aktivität des Lentinans derzeit noch ungewiß.

Einfluß auf Makrophagen und B-Zell-Aktivierungsfaktoren

Lentinan verstärkt nicht nur die antigenspezifische humorale und zelluläre Immunantwort, sondern ist auch in der Lage, antigenunspezifische Immunantworten gegen neoplastische Zellen auszulösen. Man hat beobachtet, daß Lentinan und seine antitumoraktiven Analoga cytotoxische peritoneale Makrophagen nach intraperitonealer oder intravenöser Injektion induzieren können, während andere Polyglucane allenfalls eine schwache Aktivierung bewirken. Wiederum werden peritoneale Exsudat-Zellen (PEC) durch Lentinan und andere Glucane aus Pilzen nur unter *in vivo*-Bedingungen cytotoxisch, während die meisten anderen Immunpotentioren dies auch *in vitro* bewirken. Dies ist allerdings von der durch Lentinan erhöhten Reaktivität der Makrophagen auf den Makrophagen-Aktivierungsfaktor (MAF, Interferon) zu trennen, die *in vivo* zu einer erhöhten Bildung cytotostischer und cytotoxischer Makrophagen führt. *In vitro* besitzen mit Lentinan behandelte Makrophagen zwar ebenfalls eine erhöhte Reaktivität gegen MAF, sind jedoch weder cytotoxisch, noch cytotosta-

tisch.

Die Eigenschaft von Polysacchariden, Makrophagen *in vivo* cytotoxisch werden zu lassen, ist möglicherweise mit ihrer Fähigkeit verbunden, den alternativen Weg des Complement-Systems zu aktivieren. β -Glucane binden anscheinend an den gleichen menschlichen Monocyten-Rezeptor, der die Phagozytose bei anderen Aktivatoren des alternativen Complementsystems steuert. In Gegenwart von T-Zellen oder B-Zellen bewirkt dies *in vivo* oder *in vitro* eine Verstärkung der DNA-Synthese und Immunglobulin-Produktion bei peripheren einkernigen Zellen und hat durch Inhibierung der Suppressor-T-Zell-Aktivität dadurch einen Effekt auf die frühen Abwehrmechanismen des Immunsystems.

Lymphokine, Interferon und Prostaglandine

Neoplasmen und Infektionen werden durch Interleukin 2, den Natürlichen Killerzellen-Faktor, Makrophagen-Aktivierungsfaktor, T-Zell-Replacing-Faktor, Kolonie-stimulierenden Faktor (CSF) und Interferon kontrolliert, aber auch durch Potentioren der Interleukin 1-Bildung.

Anscheinend bewirkt die verstärkte Bildung von Lymphocyt-Aktivierungsfaktor (Interleukin 1) eine beschleunigte Reifung von Zellen, die auf Interleukin 2 und NK-Faktor ansprechen. Die reifen Zellen werden in cytotoxische T-Lymphocyten und NK-Zellen differenziert. Die durch Lentinan bewirkte Reaktivität von Makrophagen auf den Makrophagen-Aktivierungsfaktor scheint ein Resultat der verstärkten Bildung von Effektor-Makrophagen zu sein, obwohl *in vitro* eine Abnahme der unspezifischen Cytotoxizität gegen Tumorzellen berichtet wurde.

In vivo-Anwendung von Lentinan oder Schizophyllan verstärkte die *in vitro* durch Interleukin 2 ausgelöste Induktion Lymphokin-aktivierter Killerzellen ebenso wie die ähnlich induzierte Aktivierung von Killerzellen gegen einen weiten Bereich solider

Tumoren bei Mäusen. Als möglicher Mechanismus der Antitumor-Wirkung wurde eine Makrophagen-abhängige CTL-Reaktion vorgeschlagen und kürzlich auch am Menschen für Schizophyllan bewiesen [5]: Wie durch Immunreaktionen festgestellt wurde, war in Lymphknoten von Patientinnen mit Cervixkrebs die Zahl der Zellen mit Interleukin-2 Rezeptoren nach einer Schizophyllanbehandlung stark erhöht; die Reaktion lief der Zahl der Glucan-Injektionen und der Schwere der Erkrankung parallel und war bei fortgeschrittenen Cervixkrebs selbst in metastatischen Lymphknoten nachweisbar.

Lentinan stimuliert auch die Produktion von Interleukin 1 (Lymphocyt-Aktivierungsfaktor) in menschlichen Monocyten oder in Lentinan-induzierten Peritoneal-Makrophagen selbst in Konzentrationen von 0.1 µg/ml *in vivo* und *in vitro*. Die Aktivierung von Killer-T-Zellen durch Interferon-Induktion wurde jedoch nur beschleunigt, wenn Responderzellen mit Stimulatorzellen und gleichzeitig mit Lentinan gemischt wurden. Die Aktivität Natürlicher Killerzellen peripherer einkerniger Zellen war 48 Stunden lang erhöht, und parallel dazu war der Interferon-Spiegel im peripheren Blutkreislauf bei Krebspatienten noch 12 Stunden nach der Lentinan-Gabe erhöht, obwohl stärkere Interferon-Induktoren wie Poly-I:C NK-Zellen nicht im selben Ausmaß beeinflussen; Patienten mit Lymphatischer Leukämie sprachen besonders gut auf Lentinan an. Die Antitumor-Aktivität ist jedoch wahrscheinlich nicht allein auf eine erhöhte NK-Aktivität zurückzuführen, da die für eine NK-Aktivierung erforderlichen Lentinan-Dosen deutlich höher sind, als die für die Antitumor-Reaktion oder andere Immunreaktionen des Lentinans erforderlichen.

Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Immunpotentioren kann Lentinan zu einer Herabsetzung der Prostaglandin-Synthese führen. Da die Prostaglandine (PG) in der Zellmembran synthetisiert werden, hat es den Anschein, als würden die Polysaccharide *in vivo* eine langanhaltende Modula-

tion der Phospholipid-Zusammensetzung der Membran bewirken und möglicherweise gleichzeitig zu einer verringerten Verfügbarkeit von Arachidonsäure und Dihomo- γ -linolensäure führen, Vorläufern der Prostaglandin-Biosynthese.

Die Wirkung auf Serum-Proteine und Hormon-Rezeptoren

Vor einiger Zeit wurde in Mäuseserum kurz nach einer Lentinan-Gabe ein neuer Serumfaktor entdeckt, der die Produktion der Akutphasen-Transportproteine Haptoglobin, Hämoexin und Coeruloplasmin stimuliert. Dieser Induktor (APPIF, Akutphasen-Transportproteine induzierender Faktor) wird von Makrophagen gebildet und reguliert möglicherweise die Produktion der Akutphasen-Transportproteine in Hepatocyten. Das Auftreten von APPIF scheint neben einer verstärkten Bildung vasodilatatorischer und Hämorrhagie-induzierender Faktoren sowie Interleukin 1 eines der ersten Anzeichen für das Eintreten der Lentinan-Wirkung zu sein.

Dies ist mit Beobachtungen verwandt, daß die normale Lymphocytenreaktion auf Phytohämagglutinine durch Zugabe von Serum krebskranker Patienten zu Zellkulturen signifikant gehemmt wird, wobei ein vom Krankheitsverlauf abhängiger Einfluß beobachtet wird. Diese Befunde zeigen an, daß Serumfaktoren, die möglicherweise *in vivo* und *in vitro* mit der immun-suppressiven Aktivität korrelieren, bei Krebspatienten erhöht sind. Besonders ein α_2 -Macroglobulin (IAP, immunsuppressives acides Protein), das bei gesunden Kontrollpersonen fehlt, blockiert die Antigen-Erkennung durch menschliche Lymphocyten sehr effektiv.

Nach einer Tumorthherapie mit Lentinan zeigte andererseits ein Teil der Patienten eine Verminderung der immun-suppressiven Aktivität, begleitet von Symptomen einer klinischen Besserung. In den Seren dieser Patienten, nicht jedoch in denen ohne klinische

Besserung, war ein β -Globulin erhöht, das die Reaktion normaler Lymphocyten auf Phytohämagglutinine verstärkte und eine bemerkenswerte Inhibition des Tumorwachstums bei Mäusen zeigte.

Der Spiegel des Kolonie-stimulierenden Faktors (CSF) wurde durch eine einzige i.p. Injektion von PSK erhöht (wenn auch erst bei hohen Dosen), wie an Knochenmarkszellen der Maus gezeigt wurde. Anscheinend ist die Erhöhung des CSF-Spiegels einer der Tumorabwehr-Mechanismen, die durch immunmodulierende Antitumor-Wirkstoffe *in vivo* induziert werden.

In Ratten mit 7,12-Dimethylbenzanthracen-induzierten Mamma-Tumoren wurde der Spiegel der Östrogen-Rezeptoren durch Lentinan-Behandlung geringfügig herabgesetzt, der Gehalt der Progesteron-Rezeptoren stieg dagegen erheblich an. Die Konzentration von Prolactin im Blut sank auf die Hälfte des Wertes in Kontrollgruppen, was die deutliche Suppression des Tumorwachstums unter Lentinan erklärt, da Prolactin als wichtigstes Hormon für das Wachstum von Dimethylbenzanthracen-induzierten Mammatumoren bei Ratten verantwortlich ist. Der einzige Parameter, der durch den inhibitorischen Effekt von Lentinan auf Methylcholanthren-induzierte transplantierbare Fibrosarcome beeinflußt wurde, war dagegen die Bildung des die Zellwanderung inhibierenden Faktors (MIF). Zellen aus regionalen Lymphknoten-zellen mit Lentinan behandelte Mäuse zeigten ein Maximum der Reaktion zu dieser Zeit, während von Zellen aus der unbehandelten Kontrollgruppe praktisch kein MIF gebildet wurde, im Gegensatz zu Lentinan-behandelten Mäusen, die die Tumoren in allen Fällen abstießen.

Von Bedeutung ist auch die Induktion des endogenen Tumor-Nekrose-Faktors (TNF) durch Kombinationen von Lentinan und einem Trigger wie OK-432 (= Picibanil). Die TNF-Aktivität hielt bis zu 10 Stunden nach der Lentinangabe an. Ein synergistischer Effekt von teilgereinigtem TNF in Kombination mit Lentinan (und auch Che-

motherapeutica) ist mehrfach bestätigt worden [6]: Dies zeigt, daß Lentinan das therapeutische Potential von TNF erweitert und bei der Vorbeugung gegen Metastasen von Nutzen sein kann. Cyclophosphamid verringerte dagegen die Aktivität des TNF.

Synergistische Effekte im Tiermodell

Eindrucksvoller als Resultate mit den reinen Pilzglucanen sind die synergistischen Antitumoreffekte von Schizophyllan und besonders Lentinan in Kombination mit anderen Immunmodulatoren oder Chemotherapeutica: Die Kombinationstherapie von Lentinan (als langsam wirkendem Immunmodulator) und Lipopolysacchariden oder der *Streptococcus pyrogenes*-Präparation OK-432 als schnellwirkendem Immunmodulator erwies sich gegen zahlreiche experimentelle Tumoren als außerordentlich wirksam. Auch schwach immunogene Tumoren ließen sich erfolgreich bekämpfen, wenn zusätzlich OK-432 oder Cyclophosphamid zur Verstärkung der verzögerten Hypersensitivitäts-Reaktion bzw. zur Auslösung intratumoraler Entzündungsreaktionen verabreicht wurde. Im Gegensatz zu einer Behandlung allein mit Glucanen sprachen auch Lungenmetastasen auf eine Kombination von Schizophyllan oder Lentinan mit Cyclophosphamid an. Nachweisbar ist *in vitro* eine unter der Behandlung erhöhte cytolytische Aktivität der Makrophagen im Lungengewebe.

In Kombination mit Amphotericin B (10 mg/kgKG/Tag) ergab Lentinan (10 Tage, je 1 mg/kgKG/Tag) eine Tumorinhibition (Ehrlich Ascites) von 99% und Totalremission in 7 von 8 Fällen. Ähnliche beeindruckende Ergebnisse wurden mit Lentinan in Kombination mit Cyclophosphamid, Mitomycin C, 5-Fluoruracil, Cytosin-arabinosid, 6-Mercaptopurin, Azaserin oder menschlichem Interleukin 2 beobachtet.

Interferon und Interferon-Induktoren spielen anscheinend eine bedeutende Rolle bei der Eingrenzung von Nebenwirkungen von Drogen mit spezifi-

scher Toxizität auf den Zellzyklus, ohne jedoch deren Antitumoraktivität zu erniedrigen: So schützte Interferon-Induktion durch Lentinan bei 5-Fluoruracil auch vor einer tödlichen Überdosierung (140 mg/kgKG). Durch Cytofluorometrie von Knochenmarkszellen wurde nachgewiesen, daß unter der Behandlung der Übergang der Zellen in die S-Phase verzögert und eine Akkumulation in der G₀/G₁-Phase während der ersten 48 Stunden bewirkt wurde. Ganz entscheidend wurde auch eine Verbesserung des Blutbildes durch Lentinan nach Bestrahlungen beobachtet.

Die Immunstimulation resultiert ebenfalls in einem synergistischen Effekt von Lentinan und der chirurgischen endocrinen Tumorthherapie. Lentinan beschleunigt die Degenerierung der Tumorzellen und induziert die Infiltration von Lymphocyten, Makrophagen und inflammatorischen Zellen in die carcinomatösen Herde, wirkt aber wahrscheinlich auch durch regulatorische Mechanismen über die hormonale Homöostase des Wirts. Die chirurgische endocrine Therapie allein (Ovariectomie, Adrenalectomie, oder Adrenalectomie plus Ovariectomie) resultierte in einer nur teilweisen Hemmung des Tumorstadiums bei Ratten mit palpablen Mammatumoren. Die mehrfache Injektion von Lentinan vor oder nach einer chirurgischen endocrinen Therapie erniedrigte das Risiko der Metastasenbildung und bewirkte eine weit stärkere Regression des Tumorstadiums als die Operation allein oder auch deren Kombination mit Tamoxifen.

Die durchschnittliche Überlebensdauer wurde unter einer Kombinationstherapie mit MFC (Mitomycin C, 5-Fluoruracil und Cytosin-arabinsid) durch Lentinan um etwa 30 % erhöht. Auch hier sprach die Immunotherapie am besten an, wenn der Tumor bereits eine gewisse Größe erreicht hatte.

Bei der Operation von Primärtumoren konnten Lungenmetastasen bei 70 % der Mäuse vermieden werden, wenn Cyclophosphamid vor der Operation, Lentinan jedoch *danach* gegeben wurde. Überhaupt erwies sich die richtige zeitliche Abfolge der einzelnen Medi-

kamente als sehr wichtig.

Lentinan in der klinischen Anwendung

Lentinan, Schizophyllan und PSK sind in Deutschland nicht zugelassen, in Japan jedoch gebrauchsfertig kommerziell erhältlich [7]. Gestützt auf die Tierversuche wurden die klinischen Phase I und II-Versuche entweder mit 0,5-1,0 mg Lentinan/Patient alle 4 Tage oder mit 2 mg/Woche durchgeführt; dies ist die wirksamste Dosierung, sehr viel höhere Dosen sind unwirksam oder sogar Tumor-fördernd. In Kombination mit 5-Fluoruracil oder Tegafur wurde eine signifikante Verlängerung der Überlebenszeit (über 30 %) bei Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Magenkrebs, Hirntumor, Lungenkrebs, Colo-rectal-Carcinom oder Uterus/Cervical-Krebs beobachtet, wie die Resultate mehrjähriger Phase III-Studien zeigten.

Besonders die Verhütung von Mikrometastasen nach der chirurgischen Resektion von Tumoren ist eine Domäne von Lentinan und ähnlichen Glucanen. Dabei ist allerdings ein genauer Zeitplan wichtig: Die besten Resultate wurden in Kombination mit einer Chemotherapie beobachtet, wenn Lentinan i.m. 2-3 Wochen *nach* der Behandlung mit z.B. Cyclophosphamid gegeben wurde; vorher oder nachher wurden deutlich geringere Effekte beobachtet. Oral sind Lentinan und fast alle anderen Pilzglucane übrigens weit weniger wirksam.

In der Kombination mit einer intraarteriellen Infusion von 250 mg 5-Fluoruracil/Tag und einer überlagerten systemischen Therapie von *abwechselnd* Lentinan und Picibanil im Rhythmus von jeweils 4 Wochen wurden beeindruckende Resultate bei inoperablem Magenkrebs erzielt [8]: Hervorstechendes Merkmal war eine Verbesserung der immunologischen Parameter und ein Anstieg der Zahl peripherer Leukocyten und Lymphocyten. Auch wenn ein Abfall nach der Chemotherapie eingetreten war, erreichten die Zahlen rasch wieder die Normwerte, wobei gleichzeitig die Konzentration

von Tumorzellen in den Körperflüssigkeiten beträchtlich abnahm.

Klinische randomisiert kontrollierte Studien [9] haben die Effektivität und Sicherheit der Anwendung von Lentinan bei adrenalectomisierten und ovariectomisierten Patienten mit rezidivierendem Brustkrebs gezeigt. Unter der Behandlung mit Lentinan allein oder in Kombination mit Chemotherapeutica zeigten die Patienten längere krankheitsfreie Intervalle und längere Überlebenszeit und zu 50 % eine Überlebenszeit von 35 Monaten gegenüber nur 12 Monaten in der Kontrollgruppe. In einer Langzeitstudie wurde eine Überlebensrate von über 30 % bei stark hormonabhängigem Brustkrebs erreicht. Schwere Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In Kombination mit chirurgischen Maßnahmen gilt Lentinan in Japan daher als nützliches und sicheres Medikament zur Behandlung von Mammatumoren.

Multi-institutionale randomisierte Kontrollstudien über die Wirkung von Schizophyllan in der Tumorbehandlung hat Furue [4] zusammengefaßt: Bei i.m. Injektion dieses Glucans in Dosen von 2 x 20 mg/Woche über 7-10 Wochen in Kombination mit einer konventionellen Chemotherapie erhöhte sich die 50 %-Überlebenszeit von Patienten mit operablem oder fortgeschrittenem Magenkrebs, Lungenkrebs und vor allem Ovarialkrebs gegenüber der Kontrollgruppe signifikant.

Es ist erwähnenswert, daß Lentinan und andere Glucane als Immunstimulantien folgerichtig auch die Widerstandsfähigkeit gegen bakterielle Infektionen erhöhen, die bei der Chemotherapie von Tumoren häufige Begleiterscheinung sind.

Toxizität

Die akute Toxizität von Lentinan und Schizophyllan ist sehr niedrig. Bei Mäusen und Ratten liegt die LD₅₀ bei 250-500 mg/kg (i.v.; nach anderen Berichten sogar > 4000 mg/kg). Die höheren Dosen bewirken Zyanose, Krämpfe und Tod. Bei der Obduktion

findet man eine Vergrößerung der Milz, Nodulen in den Nieren, Erytheme der Ohren, hämorrhagische Veränderungen in Lunge und Abdomen, Vergrößerung der mesenterischen Lymphknoten und Ödeme in Diaphragma und Intestinum.

Die Langzeiteffekte einer Überdosierung von Lentinan sind am Rhesus-Affen mit Schaumzell-Reaktionen in Lunge, Leber, Nieren, Milz, Lymphknoten und Knochenmark verbunden, in wechselndem Ausmaß auch mit Vasculitis und damit einhergehenden Reaktionen. Am Beagle-Hund werden ähnliche Veränderungen und filamentöse Einschlüsse in Leber, Nieren und Milz beobachtet. Von beiden Tierarten wurden Dosierungen von 0,5 mg/kg/Tag ohne Folgen vertragen.

Mehrere Studien befassen sich mit der Wirkung von Lentinan auf die prä- und postnatale Entwicklung bei Ratten. Es fanden sich keinerlei Anzeichen dafür, daß die Behandlung der Eltern die Entwicklung oder die Reproduktion des Wurfes schädigte. Auch bei Kaninchen wurde in Dosierungen bis 1,0 mg/kg/Tag Lentinan i.v. keine Schädigung festgestellt.

Am Menschen wurden in verschiedenen klinischen Phase I/II-Studien mit Lentinan in 3 von 50, 17 von 185 und 38 von 1354 Fällen [10] leichte Leberfunktionsstörungen, Beklemmungsgefühle in der Brust oder Petechien an den Beinen beobachtet. In Kombination mit 5-Fluoruracil oder Tegafur wurden in 10 von 14 Fällen die folgenden Symptome beobachtet und auf Lentinan zurückgeführt: Übelkeit und Erbrechen (2 Fälle), Druck in der Brust (4), Hitzewallungen, Hautrötung und Schwitzen (2), Blutdruckanstieg und Kopfschmerzen (2). Alle Vorfälle waren vorübergehend und nicht ernst.

Nach Infusion von Lentinan-Lösung bei Patienten mit Magenkrebs wurde der maximale Blutspiegel (51-73 ng/ml) nach 2 Stunden erreicht; danach fiel der Spiegel allmählich ab, war jedoch noch nach 1 Woche nachweisbar (5 ng/ml). Im Tierexperiment mit ³H-Methyl-lentinan verschwand die Radioaktivität rasch aus Blut, Lunge

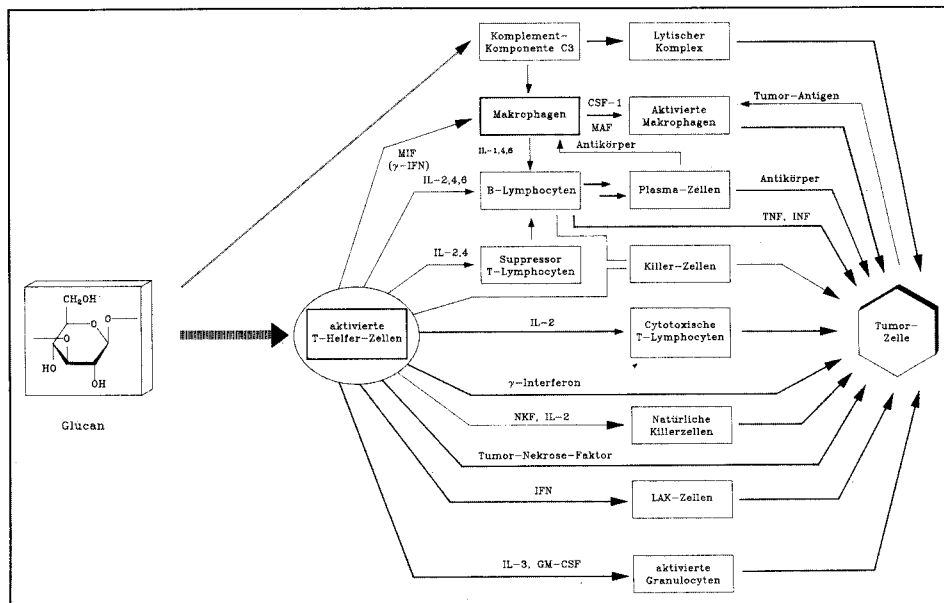


Abbildung: Interaktion von Lentinan mit der zellulären und humoralen Immunabwehr. Undifferenzierte Knochenmark-Stammzellen reifen unter dem Einfluß verschiedener Zytokine zu Makrophagen und Vorläufer-Lymphocyten. Letztere werden zu B-Zellen und Plasmazellen (den Trägern der humoralen Immunantwort) oder nach einer Passage durch die Thymus-Drüse zu T-Zellen. Diese differenzieren sich weiter zu T-Helfer-Zellen, Suppressor-Zellen und verschiedenen Effektor-Zellen. Lentinan stimuliert vornehmlich die T-Helferzellen, die ihrerseits über verschiedene Zytokine wie CSF (Kolonie-stimulierender Faktor), MIF (Migration inhibierender Faktor), NKf (Natürlicher Killer-Faktor), MAF (Makrophagen-Aktivierungsfaktor), TNF (Tumor-Nekrose-Faktor) und verschiedene Interleukine eine Kaskade von Abwehrmechanismen in Gang setzen, die mit der Zerstörung der Tumorzelle endet. Weitere Einzelheiten über Zusammenhänge im Immunsystem findet man in Lit. [6].

und Nieren und reichte sich in Leber, Milz und mesenterischen Lymphknoten an. Ausscheidung über den Urin wurde beobachtet, die Abatmung von Tritium war jedoch gering. Über die Galle oder die Milch wurden nur Spuren ausgeschieden, auch ein Transport zum Fetus ist ohne Bedeutung. Eine selektive Inkorporation in Tumorgewebe wurde nicht beobachtet.

Da hochreine Polysaccharide keine Antigen-Eigenschaften haben, sind sie bei Anwendung therapeutischer Dosierungen generell wenig bedenklich. Es ist jedoch zu beachten, daß Lentinan die Histamin- oder Serotonin-Empfindlichkeit erhöht, was bei Anwendungen von Lentinan in Kombination mit Serotonin von Bedeutung sein kann. Auch auf die von Schleicher und Bannasch [1] zusammengefaßten Gefahren einer unkontrollierten Immunmodulation in der Onkologie sei nochmals hingewiesen.

Zusammenfassung

Unter den verschiedenen Polysacchariden mit Antitumor-Wirkung aus Pilzen ist über Lentinan am meisten bekannt. Obwohl nicht direkt cytotoxisch, stellt es nach zahlreichen Untersuchungen einen der wirksamsten Immunpotentioren überhaupt dar. Es unterscheidet sich von anderen Immunpotentioren wie BCG, *C. parvum*, Zymosan oder Endotoxinen dadurch, daß es (1) ein T-Zell-orientiertes Adjuvans bzw. ein T-Helferzellen-Stimulator ist (dessen Effekt der Produktion von T-Zell-Wachstumsfaktor verwandt ist). Es verstärkt (2) die Aktivität der Natürlichen Killerzellen, die unspezifische Cytotoxizität der Makrophagen und (3) die humorale Antikörper-abhängige zellvermittelte Immunantwort (ohne Toxizität gegen den Wirt zu zeigen): Lentinan verstärkt dagegen nicht die Phagozytose-Aktivität der Makrophagen und induziert keine Suppressor-Lymphocyten.

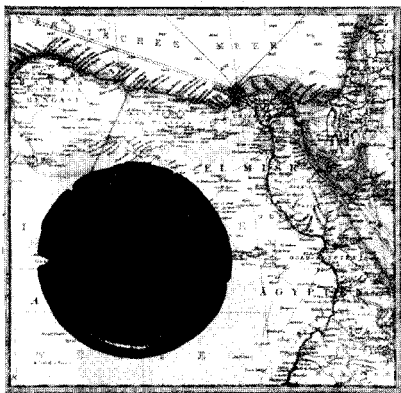
Die Münzen der Griechen in Italien und Sizilien



Die Münzen der Griechen in Italien und Sizilien

■eigen von den Anfängen im 6. Jh. bis zum Ende im 1. Jh. v. Chr. die historischen und kulturellen Zusammenhänge, katalogmäßig gegliedert, nach dem neuesten Forschungsstand.
240 Seiten, ca. 1500 Abb., 17 × 22 cm, Einband Leinenstruktur, DM 84,-

Die Münzen der Römischen Kaiser in Alexandrien



Die Münzen der römischen Kaiser in Alexandrien

Die hier vorliegende Sammlung von 1400 Münzen ist bis auf wenige Ausnahmen von dem Frankfurter Naturforscher Dr. Eduard Rüppell anlässlich seiner Forschungsreisen in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts in Ägypten zusammengetragen worden.
456 Seiten, 1400 slw Abb., 17 × 22 cm, DM 145,-

Bitte bestellen bei:
Verlag Gutenberg
3508 Melsungen
Postfach 240
Telefon (05661) 8016-8019

Wegen des raschen enzymatischen Abbaus im Organismus durch gewisse Glucan-Hydrolasen sind (1 → 4)- α - (wie z. B. Cellulose), (1 → 4)- β - (Stärke), (1 → 6)- β - (Sephadex) oder (1 → 3)- α -Glucane gewöhnlich gegen Tumore unwirksam. Offenbar tritt Antitumor-Aktivität nur dann auf, wenn gewisse strukturelle Voraussetzungen erfüllt werden und Polysaccharide mit (1 → 3)- β -D-glucopyranosyl-(1 → 3)- β -D-glucopyranosyl-Resten als der kleinsten gemeinsamen Einheit vorliegen. Ebenso wichtig für die Antitumor-Aktivität wie die Primärstruktur sind die molekulare Konformation und supramolekulare Strukturen.

Wahrscheinlich ist die rasche Regression von Tumoren ein Phänomen, das bei allen Antitumor-Polysacchariden einem gemeinsamen Mechanismus gehorcht: dafür spricht auch die jüngste Isolierung eines Monocytenrezeptors für β -Glucanstrukturen [11]. Erster Schritt in einer Sequenz von Ereignissen könnte eine gesteigerte Effizienz der Vermehrung von Vorläufern cytotoxischer T-Lymphocyten (CTL-P) sein, eine größere Empfindlichkeit der CTL-P-Zellen gegen Interleukin 2 oder eine indirekte Wirkung auf der Ebene von T-Helferzellen; am wahrscheinlichsten wirkt Lentinan jedoch durch die erhöhte Zahl der verfügbaren CTL-P-Zellen. Dies löst eine verstärkte Produktion verschiedener bioaktiver Serumfaktoren aus, die in eine komplexe Stimulation des T-Zell-abhängigen Pfades einmündet und mit der Zerstörung der Tumorzellen endet. Weitere Einzelheiten sind bei Chihara, Akiyama, Levy und Furth nachzulesen.

Der mangelnden Selektivität der konventionellen Chemotherapie, ihren Nebenwirkungen und der unvermeidbaren Suppression des Immunsystems könnte eine Behandlung mit Pilzglucanen wirksam entgegensteuern. Obwohl die Glucane in Europa bisher überwiegend kritisch beurteilt wurden, erscheint es dennoch lohnenswert, diesen Naturstoffen besonders in der Tumorthherapie zukünftig mehr Beachtung zu schenken.

Literatur:

- [1] P. Schleicher, L. Bannasch, notabene medici **7** (1992) 336–342. Stellenwert der Immunodiagnostik und der Immuntherapie in der Onkologie
- [2] J. Kraus, Pharmazie i. u. Zeit **19** (1990), 157–164. Biopolymere mit antitumorale und immunmodulierender Wirkung
- [3] Y. Kaneko, G. Chihara, T. Taguchi, Int. J. Immunother. **5** (1989) 203–13. Activity of lentinan against cancer and AIDS
- [4] H. Furue, Med. Actual. **23** (1987) 335–46. Biological characteristics and clinical effect of sizofilan (SPG).
- [5] Y. Shimizu, H. Teshima, J. T. Chen, I. Fujimoto, K. Hasumi, K. Masubuchi, Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi, **43** (1991) 581–8. Augmentative effect of sizofiran on the immune functions of regional lymph nodes in patients with cervical cancer
- [6] T. Gatanaga, K. Takahashi, M. Yamazaki, D. Mizuno, S. Abe, Jpn. J. Cancer Res. (GANN) **76** (1985) 631–6. Studies on combination antitumor therapy. Part VI. Combination antitumor therapy with rabbit tumor necrosis factor and chemo- and immunotherapeutic agents against murine tumors
- [7] Ajinomoto Co., 5–8, Kyobashi 1-Chome, Chuo-Ku, Tokyo 104, Japan
- [8] T. Shimizu, T. Aoki, H. Miyakoshi in T. Aoki, I. Urushizaki, E. Tsubura (Hrsgb.), Manipulation of Host Defence Mechanisms, International Congress Series **576**, 199–206, Excerpta Medica, Elsevier, Amsterdam 1981. A combination of regional chemotherapy and systemic immunotherapy for the treatment of inoperable gastric cancer
- [9] T. Taguchi, T. Aoki, H. Furue, H. Mazima, in T. Aoki, I. Urushizaki, E. Tsubura (Hrsgb.), Manipulation of Host Defence Mechanisms, International Congress Series **576**, 259–267, Excerpta Medica, Elsevier, Amsterdam 1981. Phase I and II studies of Lentinan
- [10] J. Hamuro, G. Chihara, Immunol. Ser., **25** (Immune Modulation Agents Their Mech.) (1984) 409–36. Lentinan, a T-cell-oriented immunopotentiator. Its experimental and clinical applications and possible mechanism of immune modulation
- [11] J. K. Czop et al., J. Exp. Med. **173** (1991) 1511.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. rer. nat. Hartmut Laatsch,
Institut für Organische Chemie der Universität
Göttingen,
Tammannstraße 2, D-3400 Göttingen.