



# Natur-und GanzheitsMedizin

1/91 Wissenschaft und Praxis

## Resistenzsteigerung gegen Virusinfektionen durch biomolekulare Therapie

Der Einsatz von zytotropen Liposomen zur Stärkung  
der Immunabwehr

K. E. Theurer

Dr. med. Karl E. Theurer  
Laboratorium für Organo- und Immunotherapie  
Brunnwiesenstraße 21, W-7302 Ostfildern 1



Schattauer

K. E. Theurer

Dr. med. Karl E. Theurer  
Laboratorium für Organo-  
und Immunotherapie  
Brunnwiesenstraße 21  
W-7302 Ostfildern 1

# Resistenzsteigerung gegen Virusinfektionen durch biomolekulare Therapie

Der Einsatz von zytotropen Liposomen zur Stärkung  
der Immunabwehr

Die Resistenz gegen Virusinfektionen ist individuell, wie auch innerhalb der verschiedenen Tierarten unterschiedlich. Eine absolute Resistenz gegen alle Virusarten gibt es nicht. Auch der Verlauf einer Infektion zeigt individuelle Unterschiede. Diese beruhen auf einer besonderen Disposition und Reaktionsbereitschaft der Abwehrmechanismen, die durch molekulare Faktoren begründet ist. Dabei ist anzunehmen, daß diese Faktoren bereits in den Vorläufermechanismen des Immunsystems zur Wirkung gelangen. Es sind Zellen, die Viren phagozytieren und sie enzymatisch in ihre molekularen Bestandteile und Antigene zerlegen. Dazu gehören Gefäßendothelien, Epithelien, Leukozyten, Monozyten und Makrophagen. Zur Prophylaxe und Therapie von Viruserkrankungen können biomolekulare Faktoren verwendet werden, die aus resistenten, gesunden allogenen oder xenogenen Individuen gewonnen wurden.

## Resistenz erzeugende Mechanismen

Für das Eindringen von Viren in Zellen sind besondere Moleküle als Rezeptoren in der Zelloberfläche verantwortlich. Diese können bei resistenten Individuen fehlen. Die Rezeptoren werden genetisch codiert und exprimiert. Entweder fehlt

## Zusammenfassung

Zur Prophylaxe und Therapie von Viruserkrankungen können biomolekulare Faktoren eingesetzt werden, die von resistenten Individuen stammen und über die Bindung an Liposome in Zellen eingeschleust werden. Die Liposome werden parenteral, möglichst i.v. injiziert und bewirken eine unspezifische Immunstimulation. Liposome werden bisher bei parasitären Erkrankungen zur Makrophagenaktivierung sowie bei der lokalen Anwendung von Zytostatika zur Verminderung von Nebenwirkungen verwendet. In-vitro-Experimente bestätigen die am Menschen und an Tieren beobachtete Wirksamkeit dieser Methode. Das Immunsystem wird gestärkt, indem fehlende oder defekte Bestandteile der Zellen durch Faktoren aus gesunden Zellen substituiert werden können.

*Schlüsselwörter:* Immunsystem, biologische Therapie

## Increased Resistance to Viral Diseases through Biomolecular Therapy

For the prophylaxis and therapy of viral diseases, biomolecular factors can be used which originate from resistant individuals and which are introduced into cells through their binding to liposomes. The liposomes are injected parenterally – if possible intravenously – and they cause an unspecific immunostimulation. Liposomes have so far been used in the treatment of parasitic diseases in order to increase macrophage activity and with local application of cytostatica in order to decrease the side effects of that kind of treatment. In vitro experiments confirm the efficiency of this method, noticeable with human beings and with animals. It strengthens the immunological system in substituting missing or defective parts of the cells for factors from healthy cells.

*Key words:* immunological systems, biological therapy.

dann auch die genetische Information oder diese wird bei resistenten Individuen durch interne Repressoren unterdrückt. Repressoren können prophylaktisch und therapeutisch auch in der Onkologie genützt werden.

Die Vorläuferzellen des Immunsystems bauen Viren enzymatisch ab zu Einzelantigenen, die von Hel-

fer- und Immunzellen erkannt werden. Ein Fehlen oder ein Defekt an bestimmten Enzymen könnte zu Abbauprodukten führen, die vom Immunsystem nicht erkannt werden, so daß die Kaskade von Regulationsvorgängen im Immunsystem ausbleibt. Durch die Infektion werden Monozyten und Makrophagen zur Freisetzung löslicher Proteine

aktiviert, den Monokinen, die das Immunsystem zur Funktion anregen. Zu diesen gehören auch das Gamma-Interferon und das Interleukin I. Diese aktivieren die T-Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen präsentieren die von ihnen aufgearbeiteten Virusbestandteile an ihrer Zelloberfläche, den T- und B-Lymphozyten, in denen dann die eigentliche Immunabwehr ausgelöst wird. Diese antigenpräsentierenden (A-)Zellen (8) arrangieren das Antigen zusammen mit einem eigenen Histokompatibilitäts-Antigen, dem MHC (Major Histokompatibilitätskomplex). Die Kombination von MHC mit dem Antigen könnte bei nichtresistenten Individuen insuffizient sein.

Für die enzymatische Zerlegung von Viren und komplexen Antigenen könnten in resistenten Zellen zusätzliche Enzyme vorhanden sein: Proteinasen für die Zerlegung von Virus-Eiweiß und Nukleasen sowie Restriktionsenzyme für den Abbau von DNS und RNS. Durch den Abbau der Virusnukleinsäuren wird die Infektiosität beseitigt und verhindert, daß Zellen des Immunsystems durch das Virus geschädigt werden.

## **Beeinflussung und Nachweis der Resistenz**

Der Nachweis der Infektionsresistenz von Individuen kann *in vitro* an Zellkulturen erfolgen. Es ist anzunehmen, daß sich auch *in vitro* die Beeinflussbarkeit der Resistenz durch Behandlung mit geeigneten Biomolekülen nachweisen läßt. In Vergleichsversuchen mit nicht behandelten entsprechenden Zellkulturen könnte die Unterdrückung der Virusvermehrung erfaßt werden.

Die Beeinflussung der Resistenz gegenüber grippalen Infektionen und Erkältungskrankheiten durch Behandlung mit xenogenen Biomolekülen aus resistenten, gesunden Individuen konnte bereits 1979 an der Kinderklinik der Technischen Universität München durch H. Weinmann in einer Doppelblindstu-

die nachgewiesen werden (10). Das behandelte Kollektiv erkrankte signifikant weniger häufig als die mit Placebo behandelte Gruppe, der Krankheitsverlauf wurde erleichtert und die Krankheitsdauer verkürzt.

Die Anwendung der biomolekularen Faktoren, verpackt in Liposome, mit Tropismus zu Zellen des Immunsystems (Thymus, Lymphknoten und Milz) hat 1988 in Mexico P. Rothschild (3) erprobt. Bei einer Behandlungsdauer von 14 Tagen haben sich Symptome, auch von seiten des Blutbildes, zurückgebildet und normalisiert. Es erscheint deshalb aussichtsreich, diesen Weg weiter zu beschreiten und den Tropismus zu den Vorläuferzellen des Immunsystems durch Verwendung von isolierten Faktoren aus in Kultur gezüchteten Granulozyten, Monozyten, Makrophagen oder auch zytotoxischen T4-Lymphozyten noch zu verstärken. Liposome mit Organ- oder Zelltropismus erscheinen auch für eine gezielte Pharmakotherapie, insbesondere auch zur Substitution von Enzymen, insbesondere von Restriktionsenzymen und Nukleasen sowie Regulationsfaktoren des Synthesestoffwechsels, und zu einer genetischen Beeinflussung der Zellen durch Transfer von Nukleinsäuren und deren Untereinheiten bei anderen Indikationen, einschließlich solchen der Onkologie, geeignet (6).

Liposome sind künstliche Membranen in Form kleinster Fetttropfchen mit wässrigen oder lipophoben Arzneimittellösungen in ihrem Innern (2). Mittels ihres Lipidmantels können sich Liposome an die Zellwand anlagern und ihren Inhalt ins Zellinnere abgeben. Für eine mehr oder weniger zytotrope Anlagerung an Zellen ist eine Ergänzung der Zellmembran der Liposome durch Einbau von Markierungssubstanzen mit einem Tropismus zu den Zielzellen zusammen mit Faktoren erforderlich, die die Fusion mit diesen erleichtern. Wir verwenden hierzu Membranfragmente aus Zellen des Immunsystems, die in die Liposomenmembran eingebaut oder an diese angelagert werden (7). Die tropismuserzeugenden Faktoren zu den Vorläufermechanismen

des Immunsystems sollten deshalb besonders aus Phagozyten, Monozyten und Makrophagen gewonnen werden. Diese lassen sich auch *in vitro* in Zellkulturen züchten. Ins Innere der Liposome werden molekulare Faktoren aus dem Protoplasma von virusresistenten allogenen oder xenogenen Zellen, insbesondere aus Thymus, Lymphknoten, Milz und Dezidua (materner Anteil der Placenta) inkorporiert. Die Liposome mit Zelltropismus werden parenteral, möglichst i.v. injiziert.

Die Membranlipide der Liposome bewirken zusätzlich eine unspezifische Immunstimulation, ähnlich wie Freundsches Adjuvans aus Paraffinöl, das zusammen mit einem Emulgator und mit dem Antigen und beim kompletten Freundsches Adjuvans zusätzlich mit Endotoxinen parenteral i.m. injiziert wird. Dabei kommt es jedoch zu einer beträchtlichen lokalen Entzündung und Granulombildung im Injektionsbereich, die bei der Anwendung von Liposomen nicht zu befürchten sind (2). Normalerweise werden aber die Liposome i.v. appliziert. Die Anwendung von zytotropen Membranfragmenten aus Liposomen, in die zusätzlich Wirkstoffe eingebaut werden können, erscheint ebenfalls therapeutisch sinnvoll.

## **Biomoleküle aus Virusresistenten Individuen**

Liposome werden bisher bereits bei parasitären Erkrankungen zur Makrophagenaktivierung und zur rascheren Entfernung toxischer Substanzen, sowie bei der lokalen Anwendung von Zytostatika zur Verminderung von Nebenwirkungen verwendet. Zytotrope Liposome, wie auch Membranfragmente von diesen, werden in wässrigen Lösungen oder in Dilutionen einer Mischung der genannten biomolekularen Faktoren und ihrer Untereinheiten suspendiert. Die Beeinflussung des Krankheitsgeschehens erfolgt also multifaktoriell. Jedoch können Liposome auch zur Applika-

tion von Monosubstanzen verwendet werden.

Die Verarbeitung der xenogenen Organteile oder der in vitro gezüchteten Organ- bzw. Blutzellen geschieht in besonders schonender Weise (5) bei sehr tiefen Kältegraden in flüssigem Stickstoff. Während der Trocknung werden die Organpulver im Vakuum den Dämpfen von Per-Säuren ausgesetzt. Dies führt zu einer Verbesserung der Löslichkeit der Makromoleküle und einer Erweiterung des Spektrums, wobei die Organspezifität erhalten bleibt. Gleichzeitig werden Viren durch dieses Verfahren inaktiviert. Die einzelnen Faktoren lassen sich durch verschiedene Trennverfahren isolieren und anreichern. Aus den Produkten werden wässrige Lösungen in verschiedenen Verdünnungsstufen sowie auch volllösliche Trockenpulver hergestellt. Diese können in allen Applikationsarten appliziert werden und ermöglichen durch ansteigende Konzentrationen eine immunologisch tolerogene Dosierung, die Immunreaktionen gegenüber den Organfaktoren verhindert und eine einwandfreie Verträglichkeit gewährleistet. Zur weiteren Aufschließung der Biomoleküle in ihre Domänen und Untereinheiten wird den Organverdünnungen ein Detergens zugesetzt. Diese Wirkung wird durch homöopathische Verfahrensweisen verstärkt.

Die Einschleusung der biologischen Wirkfaktoren in die gefährdeten oder geschädigten Organzellen

erfolgt bei Verkleinerung der biomolekularen Faktoren zum Teil spontan. Dies läßt sich durch die Beeinflussung von Zellkulturen in vitro (4) nachweisen. Die Aufnahme in Zielzellen wird durch Applikation in zytotropen Liposomen verbessert. Besonders bei Viruserkrankungen und in der Onkologie erschließen sich damit neue Möglichkeiten.

Diese Ergebnisse fundieren die am Menschen und an natürlich erkrankten Tieren gefundene Wirksamkeit. Die Wirkungsmechanismen entsprechen den heute gültigen Erkenntnissen der Molekular- und Immunbiologie ebenso wie den Vorstellungen von einer biologischen Therapie, die die Anregung und Aktivierung von Abwehr- und Selbstheilungsmechanismen in lebenden Zellen anstrebt, indem sie fehlende oder defekte Bestandteile des Stoffwechselmetabolismus und Mediatorstoffe substituiert und die Synthese solcher Stoffe durch Regulationsstoffe der Synthesemechanismen induziert. Auch ist eine Wiederherstellung von defekten Molekülen durch Reaggregation mit Domänen und Untereinheiten der zugeführten natürlichen gesunden Biomoleküle möglich. Voraussetzung ist jedoch, daß diese Faktoren aus gesunden Zellen stammen, die im Falle der Virusinfektion resistent gegen die Infektion sind. Zum Teil dürfte es heute schon technisch möglich sein, daß solche Faktoren durch gentechnische Methoden künstlich erzeugt werden.

#### LITERATUR

- (1) Axmann, G., P. Chandra: Stimulierung der Proteinsynthese in Gehirn und Pankreas mit makromolekularen Organpräparaten bei Konzentrationen im ng-Bereich. Diplomarbeit Institut f. therapeut. Biochemie der Univ. Frankfurt (10.2.73).
- (2) Goldinger: Liposome – Arzneistoffträger der Zukunft. Arzneimitteltherapie 1983; 5: 169–170.
- (3) Rothschild, P. R.: MembranoSOME® in der AIDS-Therapie. Therapiewoche Juni 1988; 38: 43–44.
- (4) Paffenholz, V., K. E. Theurer: Einfluß von molekularen Organsubstanzen auf menschliche Zellen in vitro – I. Diploide Kulturen. Der Kassenarzt Sept. 1978; 27. II. Tumorzellkulturen. Der Kassenarzt Mai 1979; 19: 1876–1887.
- (5) Theurer, K. E.: Pharmakologie – Eingliederung der Therapie mit makromolekularen Organextrakten in die moderne Pharmakologie. Der Kassenarzt 1981; 21, 12: 3–8.
- (6) Theurer, K. E.: Liposomen – Biologische Vehikel mit Zelltropismus. Therapiewoche 1984; 34, 26A: 40–42.
- (7) Theurer, K. E.: Basistherapeutikum mit Zelltropismus zum Immunsystem und zu Zellmembranen. EHK 1986; 35, 10: 684–86.
- (8) Tonegawa, S.: Die Moleküle des Immunsystems. In »Spektrum der Wissenschaft«, Heidelberg 1987, S. 78.
- (9) Wahn, K., H. Will: Virusinaktivierung durch Säuredampf. Therapiewoche Mai 1990; 40: 123–126.
- (10) Weinmann, H.: Klinische Doppelblindstudie: Beeinflussung der Infektanfälligkeit von Kindern mit makromolekularen Organpräparaten. EHK 1979; 2: 103–105.