

ImmunoD im direkten postoperativer Einsatz

Insbesondere größere operative Eingriffe stellen eine Herausforderung für das Immunsystem dar. Es hat sich gezeigt, dass gerade in der direkten postoperativen Phase zirkulierende Tumor-Cluster zirkulieren, die im Anschluss an einen Eingriff zu einer Metastasierung führen können [1–3]. Dies hat zur Einführung der sogenannten „no-tough“ Technik geführt, die eine vermehrte Freisetzung dieser Cluster verhindern soll.

Auf der anderen Seite ist es aber auch wichtig, dass zirkulierende Cluster vom Immunsystem erkannt und effektiv eliminiert werden. Diese Cluster werden sowohl von zirkulierenden Macrophagen, als auch von T-Zellen und NK-Zellen angegriffen [4–8] [9].

Es hat sich aber auch gezeigt, dass gerade in den ersten Tagen nach großen Operationen die Immunfunktion deutlich reduziert ist [10]. Gerade die für die Eliminierung wichtige NK-Zellreihe ist in ihrer Funktion von 1. bis 3. postoperativen Tag praktisch ausgeschaltet und durch normale Signaltransduktoren wie Interleukin-2 nicht aktivierbar. Erst ab dem 5. postoperativen Tag erholt sich diese Funktion erst wieder und ist am 15. postoperativen Tag auf Werten, die über den prae-operativen Ausgangswerten liegen [10].

Daher scheint eine prae- und direkte postoperative Immunstimulation von bedeutender Wichtigkeit für die postoperative Metastasierung und das Überleben der Patienten zu haben [9].

Es hat sich weiterhin gezeigt, dass der perioperative Vitamin D-Spiegel und das Makrophagen aktivierende VDBP hierbei eine entscheidende Rolle spielen.

Vitamin D weist eine antimikrobielle Aktivität auf und sein Mangel hat schädliche Auswirkungen auf unser allgemeines Wohlbefinden und unsere Lebenszeitspanne [11, 12].

Vitamin D verringert das Infektionsrisiko durch mehrere Mechanismen. Vitamin D stärkt die angeborene Immunität durch Modulation der Produktion von antimikrobiellen Peptiden (AMPs) und der Zytokinreaktion.

Darüber hinaus tragen die Aktivierung von B- und T-Zellen sowie die Steigerung der Aktivität von Monozyten und Makrophagen zu einer starken systemischen antimikrobiellen Wirkung bei [12, 13].

Die direkte Invasion durch Pathogene kann an Stellen wie den Atemwegen minimiert werden [14], indem die Clearance eindringender Organismen verbessert wird.

Ein Vitamin-D-Vollzustand scheint vor meisten Infektionen zu schützen.

Vitamin D stellt weiterhin eine prophylaktische Option und sogar ein therapeutisches Produkt dar, entweder für sich allein oder als synergistisches Mittel in Kombination mit herkömmlichen antimikrobiellen Mitteln [12].

Vitamin (1,25-D) wirkt hierbei als Modulator des Immunsystems [15].

Nahezu alle Zellen weisen einen spezifischen Vitamin-D-Rezeptor (VDR) auf, einschließlich B- und T-Lymphozyten (sowohl ruhend als auch aktiviert), Monozyten und dendritische Zellen [15].

Der Mangel an Vitamin D beeinträchtigt signifikant regulatorische T-Zellen [16].

Vitamin D übt seine immunmodulatorische Aktivität sowohl auf mononukleäre als auch auf mehrkernige Zelllinien durch seine Wirkungen auf den VDR aus [23]. Vitamin D tendiert dazu, einen mononukleären Phänotyp zu begünstigen und die VDR-Expression auf Monozyten und Makrophagen zu erhöhen [17, 18].

Zirkulierende Vitamin D-Spiegel haben einen direkten Einfluss auf Makrophagen und erhöhen ihr "oxidatives Burst"-Potential (Reifung und Produktion von Zytokinen, saurer Phosphatase und Wasserstoffperoxid) [1, 25] und verhindern eine übermäßige Expression von entzündlichen Zytokinen.

Vitamin D erleichtert auch die Motilität von Neutrophilen und die phagozytische Funktion [19].

ImmunoD beinhaltet beide dieser protektiven Faktoren

Eine sofortige Supplementierung zur Erzielung dieser prophylaktischen und therapeutischen Wirkung von 1,25-D₃ (Cholecalciferol) ist aufgrund seiner natürlichen lipophilen Struktur kompliziert und im Akutfall nicht möglich.

Nach oraler Einnahme kann Vitamin D₃ nur in wasserlöslicher Form durch Bindung an das Vitamin D-bindende Protein (VDBP) im Blutkreislauf transportiert werden.

Zusätzlich besitzt dieses Protein, das im ImmunoD bereits an das Vitamin D gekoppelt ist, für sich gesehen bereits eine Immun-Aktivierungsfunktion [20–22] [23–35].

ImmunoD kombiniert die bekannten positiven Wirkungen von Vitamin D und seinem Transportprotein auf das Immunsystem.

Die immunmodulierenden Vorteile beider Substanzen werden in diesem Präparat genutzt und eine wasserlösliche Transportform von Vitamin D₃ (Cholecalciferol) entwickelt, indem ein Dimer aus Vitamin D₃ und einem speziellen Genotyp eines rekombinanten dgVDBP gebildet wird (Interleukin 42), das unter dem Label ImmunoD® von HG Pharma, Wien/Kirchberg in Tirol hergestellt und vertrieben wird.

Diese Form hat bei Tieren [20, 35] und Menschen [36, 37] auch in hohen Dosen und weder als orale noch in der iv-Applikationsform gravierende Nebenwirkungen gezeigt [20].

Darüber hinaus zeigten Untersuchungen, neben einer signifikanten Steigerung des Vitamin D-Spiegels, eine signifikante Verbesserung der Makrophagenfunktion [21]

Die Wirkungsweise wurde im Januar 2020 in einem PubMed-gelisteten wissenschaftlichen Artikeln im Journal Clin Lab veröffentlicht, in welchen der renommierte Wissenschaftler und Editor-in-Chief Prof. Dr. Holick diese Arbeit persönlich begutachtet hat und die Ergebnisse sofort zur Publikation akzeptierte, da er ihr Potenzial erkannte [21].

Resumee der Studie: Il-42 zeigte eine höhere Makrophagenaktivierung und einen geringeren oxidativen Burst als VitD-freies dgVDBP und VDBP, welches aus einem synergistischen Effekt resultieren kann, indem Protein gebundenes Vitamin D Makrophagen besser präsentiert wird.

Der klinische Nutzen nach oraler Einnahme wurde nachgewiesen und für diesen Einsatz als diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke klassifiziert und registriert [36, 37].

Es ist bekannt, dass ImmunoD und seine Hauptsubstanz Sedeprovid (Interleukin 42) sogar ein unterdrücktes Abwehrsystem (Immunzellen) während des Vorhandenseins von Krankheitserregern in unserem Körper [21] aktiviert oder neu startet. Daher ist die Substanz nicht als krankheitsspezifisch, sondern Immunsystem-spezifisch.

ImmunoD ist die erste bekannte Substanz, die ein derartiges Potenzial besitzt.

Resumee der Studie: Il-42 zeigte eine höhere Makrophagenaktivierung und einen geringeren oxidativen Burst als VitD-freies dgVDBP und VDBP, welches aus einem synergistischen Effekt resultieren kann, indem Protein gebundenes Vitamin D Makrophagen besser präsentiert wird.

Eine klinische Studie an Tieren mit übernatürlich hohen intravenös verabreichten Dosen (10 bis 20 höher als beim Menschen) wurde ebenfalls durchgeführt und publiziert, wobei selbst in diesen Konzentrationen keine Nebenwirkungen auftraten [20].

Daher halten wir eine direkte post-operative Gabe dieser Substanz für dringend angeraten.

Literatur:

1. Denis MG, Lipart C, Leborgne J, LeHur PA, Galmiche JP, Denis M, Ruud E, Truchaud A, Lustenberger P: Detection of disseminated tumor cells in peripheral blood of colorectal cancer patients. *Int J Cancer* 1997,74:540.
2. Weitz J, Kienle P, Lacroix J, Willeke F, Benner A, Lehnert T, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M: Dissemination of tumor cells in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 1998,4:343.
3. Weitz J, Kienle P, Magener A, Koch M, Schrödel A, Willeke F, Autschbach F, Lacroix J, Lehnert T, Herfarth C, von Knebel Doeberitz M: Detection of disseminated colorectal cancer cells in lymph nodes, blood and bone marrow. *Clin Cancer Res* 1999,5:1830.
4. Faber TJ, Japink D, Leers MP, Sosef MN, von Meyenfeldt MF, Nap M: Activated macrophages containing tumor marker in colon carcinoma: immunohistochemical proof of a concept. *Tumour Biol* 2012,33:435.
5. Herwig R, Pelzer A, Horninger W, Rehder P, Klocker H, Ramoner R, Pinggera GM, Gozzi C, Konwalinka G, Bartsch G: Measurement of intracellular versus extracellular prostate-specific antigen levels in peripheral macrophages: a new approach to noninvasive diagnosis of prostate cancer. *Clin Prostate Cancer* 2004,3:184.
6. Herwig R, Horninger W, Rehder P, Klocker H, Ramoner R, Thurnher M, Pinggera GM, Gozzi C, Konwalinka G, Bartsch G: Ability of PSA-positive circulating macrophages to detect prostate cancer. *Prostate* 2005,62:290.
7. Herwig R, Mitteregger D, Djavan B, Kramer G, Margreiter M, Leers MP, Glodny B, Haider DG, Hörl WH, Marberger M: Detecting prostate cancer by intracellular macrophage prostate-specific antigen (PSA): a more specific and sensitive marker than conventional serum total PSA. *Eur J Clin Invest* 2008,38:430.
8. Leers MP, Nap M, Herwig R, Delaere K, Nauwelaers F: Circulating PSA-containing macrophages as a possible target for the detection of prostate cancer: a three-color/five-parameter flow cytometric study on peripheral blood samples. *Am J Clin Pathol* 2008,129:649.
9. Moretto R, Corallo S, Belfiore A, Rossini D, Boccaccino A, Lonardi S, Centonze G, Morano F, Germani MM, Loupakis F, Morelli L, Urbani L, Brich S, Marmorino F, Prisciandaro M, Aprile G, Fassan M, Cillo U, Cattaneo L, Fontanini G, De Braud F, Falcone A, Milione M, Pietrantonio F, Cremolini C: Prognostic impact of immune-microenvironment in colorectal liver metastases resected after triplets plus a biologic agent: A pooled analysis of five prospective trials. *Eur J Cancer* 2020,135:78.
10. Herwig R, Brinkmann OA, Sievert KD, Brodner G, Hertle L. Cystectomy causes immunosuppression in bladder cancer. In 539(Pt B), Edited by In: Atala A. SDBD, Part A. Springer, Boston, MA. Department of Urology, Department of Anesthesiology, University of Muenster, Germany., 2003, p 741.
11. Holick MF: Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004,79:362.
12. Youssef DA, Miller CW, El-Abbassi AM, Cutchins DC, Cutchins C, Grant WB, Peiris AN: Antimicrobial implications of vitamin D. *Dermatoendocrinol* 2011,3:220.
13. Jeffery LE, Wood AM, Qureshi OS, Hou TZ, Gardner D, Briggs Z, Kaur S, Raza K, Sansom DM: Availability of 25-hydroxyvitamin D(3) to APCs controls the balance between regulatory and inflammatory T cell responses. *J Immunol* 2012,189:5155.
14. Hasegawa K, Stewart CJ, Celedón JC, Mansbach JM, Tierney C, Camargo CA: Circulating 25-hydroxyvitamin D, nasopharyngeal airway metabolome, and bronchiolitis severity. *Allergy* 2018,73:1135.
15. Toubi E, Shoenfeld Y: The role of vitamin D in regulating immune responses. *Isr Med Assoc J* 2010,12:174.

16. Vijayendra Chary A, Hemalatha R, Seshacharyulu M, Vasudeva Murali M, Jayaprakash D, Dinesh Kumar B: Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015,147:48.
17. Rockett KA, Brookes R, Udalova I, Vidal V, Hill AV, Kwiatkowski D: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 induces nitric oxide synthase and suppresses growth of *Mycobacterium tuberculosis* in a human macrophage-like cell line. *Infect Immun* 1998,66:5314.
18. Veldman CM, Cantorna MT, DeLuca HF: Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) receptor in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2000,374:334.
19. Lorente F, Fontan G, Jara P, Casas C, Garcia-Rodriguez MC, Ojeda JA: Defective neutrophil motility in hypovitaminosis D rickets. *Acta Paediatr Scand* 1976,65:695.
20. Greilberger J, Greilberger M, Petek T, Philipp S, Bettina L, Reichl H, Kamel A, Herwig R: Effective Increase of Serum Vitamin D3 by IV Application of a Cholecalciferol-N-Acetyl-Galactosamine-Stabilized Dimer: a Clinical Murine Trial Study. *Clin Lab* 2019,65
21. Greilberger J, Herwig R: Vitamin D - Deglycosylated Vitamin D Binding Protein Dimer: Positive Synergistic Effects on Recognition, Activation, Phagocytosis and Oxidative Stress on Macrophages. *Clin Lab* 2020,66
22. Hirota K, Nakagawa Y, Takeuchi R, Uto Y, Hori H, Onizuka S, Terada H: Antitumor effect of degalactosylated gc-globulin on orthotopic grafted lung cancer in mice. *Anticancer Res* 2013,33:2911.
23. Ades EW, Bosse D, Nicholson JK, Galbraith R: Interaction of Gc (vitamin-D binding protein) with membrane of activated natural cytolytic cells. *Tokai J Exp Clin Med* 1988,13:293.
24. Bahr GM, Eales LJ, Nye KE, Majeed HA, Yousof AM, Behbehani K, Rook GA: An association between Gc (vitamin D-binding protein) alleles and susceptibility to rheumatic fever. *Immunology* 1989,67:126.
25. DiMartino SJ, Trujillo G, McVoy LA, Zhang J, Kew RR: Upregulation of vitamin D binding protein (Gc-globulin) binding sites during neutrophil activation from a latent reservoir in azurophil granules. *Mol Immunol* 2007,44:2370.
26. Guha C, Osawa M, Werner PA, Galbraith RM, Paddock GV: Regulation of human Gc (vitamin D--binding) protein levels: hormonal and cytokine control of gene expression in vitro. *Hepatology* 1995,21:1675.
27. Homma S, Yamamoto M, Yamamoto N: Vitamin D-binding protein (group-specific component) is the sole serum protein required for macrophage activation after treatment of peritoneal cells with lysophosphatidylcholine. *Immunol Cell Biol* 1993,71:249.
28. Kew RR, Sibug MA, Liuzzo JP, Webster RO: Localization and quantitation of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) in human neutrophils. *Blood* 1993,82:274.
29. Kew RR, Fisher JA, Webster RO: Co-chemotactic effect of Gc-globulin (vitamin D binding protein) for C5a. Transient conversion into an active co-chemotaxin by neutrophils. *J Immunol* 1995,155:5369.
30. Koga Y, Naraparaju VR, Yamamoto N: Antitumor effect of vitamin D-binding protein-derived macrophage activating factor on Ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999,220:20.
31. McLeod JF, Kowalski MA, Haddad JG: Characterization of a monoclonal antibody to human serum vitamin D binding protein (Gc globulin): recognition of an epitope hidden in membranes of circulating monocytes. *Endocrinology* 1986,119:77.
32. Naraparaju VR, Yamamoto N: Roles of beta-galactosidase of B lymphocytes and sialidase of T lymphocytes in inflammation-primed activation of macrophages. *Immunol Lett* 1994,43:143.
33. Nel AE, Navailles M, Emerson DL, Goldschmidt-Clermont P, Pathak SK, Tsang KY, Galbraith RM: Altered configuration of Gc on the plasma membrane of transformed and malignant human B lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol* 1985,37:191.

34. Petrini M, Galbraith RM, Werner PA, Emerson DL, Arnaud P: Gc (vitamin D binding protein) binds to cytoplasm of all human lymphocytes and is expressed on B-cell membranes. *Clin Immunol Immunopathol* 1984,31:282.
35. Pihl TH, Jørgensen CS, Santoni-Rugiu E, Leifsson PS, Hansen EW, Laursen I, Houen G: Safety pharmacology, toxicology and pharmacokinetic assessment of human Gc globulin (vitamin D binding protein). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010,107:853.
36. Greilberger J, Greilberger M, Herwig R: Measurement of oxidative stress parameters, vitamin D and vitamin D binding protein during vitamin D treatment in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Integr Mol Med* 2017,4:1.
37. Greilberger J, Greilberger M, Herwig R: Positive Effect on Behaviour of Autistic Children by Supplementation of New Complexed Cholecalciferol is Combined With Reduction of Lipid Peroxidation: A Pilot Study. *Curr Trends Biomedical Eng & Biosci* 2018,14:555893.