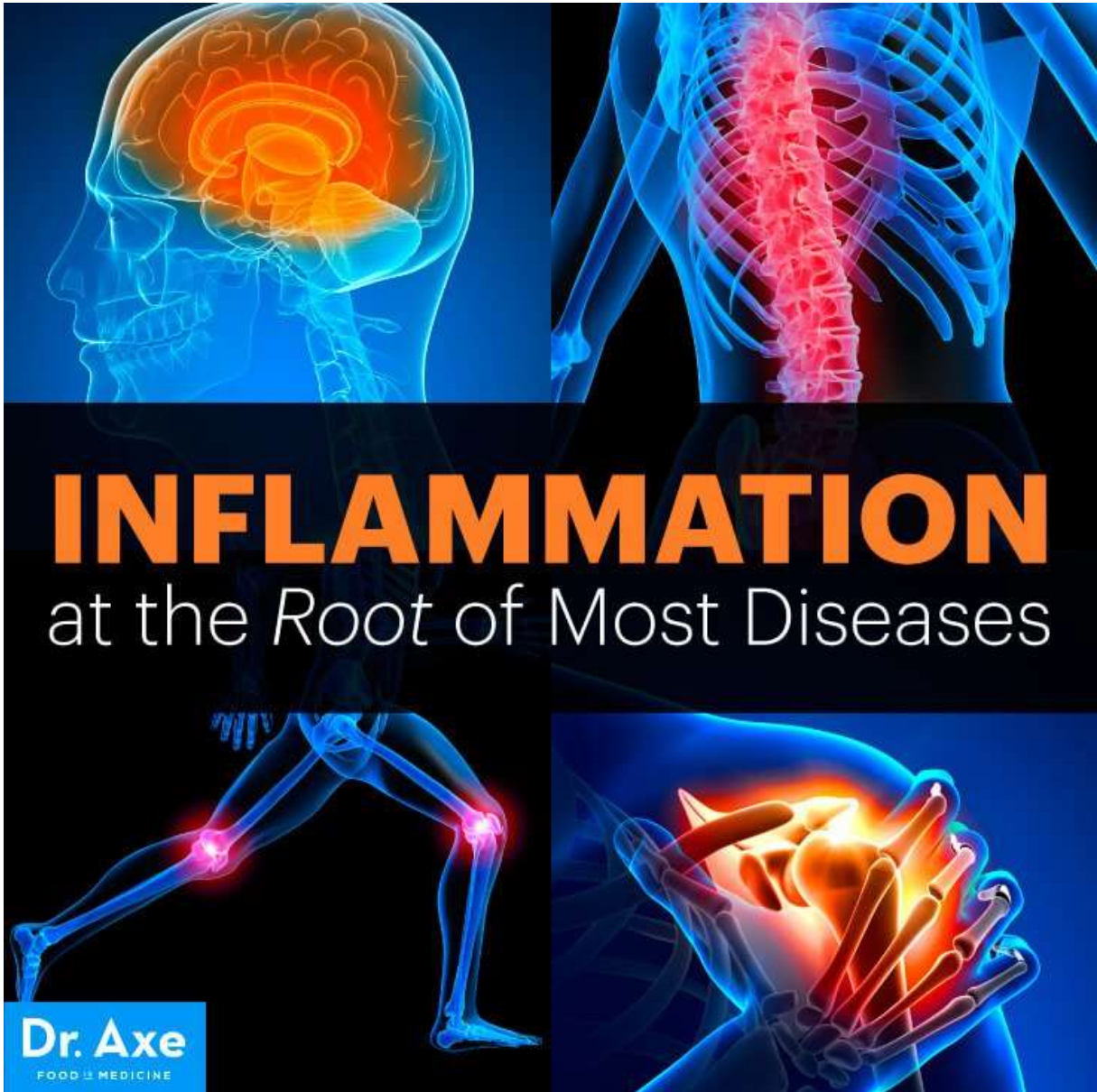


Als und Entzündungen



Einleitung

ALS ist charakterisiert durch ein unkontrolliertes rekrutieren der Microglial Zellen im ZNS. Hierbei wird durch noch nicht vollständig verstandene Mechanismen Motoneuronen angegriffen. (14) Einige der Faktoren sind in entzündliche Prozesse involviert, eosinophil-derived neurotoxin, eotaxin, granzyme A and granzyme B, high mobility group box 1 (HMGB1) autoantibody, interleukin-6, interferon- γ , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor receptor, und wide-range C-reactive protein (wrCRP) wurden in erhöhter Konzentration bei ALS Patienten gefunden. (48–51, 57–63, 67). Gleichzeitig wurden verringerte Level von granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), OX40, soluble receptor für advanced glycation end products, und soluble tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand gefunden. [50, 64, 66, 68] In einigen Fällen waren diese mit den klinischen Parametern assoziiert. Die Konzentration von interferon- γ , MCP-1, TNF- α , und GM-CSF korrelierte mit der Dauer der Krankheit (49, 50) und die Spiegel von of granzyme B, HMGB1 autoantibody, and wrCRP korrelierten mit der Schwere der Krankheit. (59, 60, 63) Wie im Blut wurde auch im CSF ein erhöhter Spiegel an MCP-1 gefunden. (58) Andere Studien berichten nur von einer Erhöhung von chemokynen nur im CSF. (78)

Übersicht

Biomarker	ALS	Controls	Finding	Reference
	42	38H 34ND	Low monocyte expression	[51]
CCR2	51	75H	Low monocyte expression	[52]
	50	40H	Low PBMC expression Less CCR2 + PBMCs in limb versus bulbar onset	[53]
CD14 + monocyte	51	75H	Low level	[52]
CD4 + T lymphocyte	51	75H	High level	[52]
CD16 + leucocyte	27	8H 9ND	High level in ALS subtypes	[54]
	51	75H	Low level	[52]
CD8 + T lymphocyte	36	35H	High level	[55]
E-selectin	25	14ND	High serum level	[56]
EDN	44	44H 82ND	High serum level	[57]
Eotaxin	20	20ND	High serum level	[58]
GM-CSF	29	36H	Low plasma level Correlated with duration	[50]
Granzyme A and B	30	30H	High serum level	[59]

			Granzyme B level correlated with severity	
HLA-DR	51	75H	Low monocyte expression	[52]
HMGB1 autoantibody	61	40H 80ND	High serum level Correlated with severity	[60]
IL-6	20	20ND	High serum level in hypoxic patients	[61]
Interferon- γ	22	20H	High serum level Correlated with duration	[49]
	85	16H 33ND	High serum level but low in later stages	[48]
	27	30ND	High serum level	[62]
MCP-1	42	38H 34ND	High plasma level	[51]
	29	36H	High plasma level Correlated with duration	[50]
NK T lymphocyte	36	35H	High level	[55]
NLR	80	80H	High ratio	[63]
OX40	25	15H	Low serum level	[64]
	51	75H	Low level	[52]
Regulatory T cell	36	35H	Low level Correlated with progression	[55]
	54	33H	High level in slow progression illness Low level in rapid progression illness	[65]
sRAGE	20	20H	Low serum level	[66]
	20	20ND	High serum level in hypoxic patients	[61]
TNF-	22	20H	High serum level Correlated with duration	[49]
	88	40H	High plasma level	[67]
TNF receptor	88	40H	High plasma level	[67]
TRAIL	25	20H	Low serum level	[68]
wrCRP	80	80H	High level Correlated with ALSFRS-R	[63]

Im Detail

Monozyten:

Periphere Monozyten scheinen einen neuroprotektiven Effekt zu erreichen. Daher sollte die Anwendung von Immunglobulinen untersucht werden. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26910103>

Immunsystem:

In dieser Studie fanden wir im Blut erhöhte Level an CD4+; verringerte Level an CD8+ Lymphozyten; letzteres aufgrund der Reduzierung von anti-apoptotischen Molekülen Bcl-2, signifikant reduzierte CD4+ CD25+ regulatory T (Treg) cells und monocytes (CD14+), reduzierte Expression von HLA-DR und CCR2 expression. Da die Resident-Mikroglia teilweise von zirkulierenden aktivierten Monozyten herrührt und Treg-Zellen bekannt sind, dass sie mit der lokalen Mikroglia interagieren, verstärkt diese Studie die Hypothese einer Beteiligung des adaptiven Immunsystems, das mit einem neuroinflammatorischen Prozess in der Pathobiologie von ALS assoziiert ist.

Neurotoxine:

EDN wird aus human aktivierten Eosinophilen und Neutrophilen sekretiert [47] und ist ein starkes und wichtiges Neurotoxin, das neuronale und axonale Schäden hervorruft, indem es den Verlust normaler Zellform induziert. Bei ALS fanden wir eine signifikante Erhöhung von EDN die nicht altersabhängig war, daraus schlussfolgern wir, dass EDN als Biomarker für MNE fungieren kann.

EDN Labor: <http://www.labor-duesseldorf.de/?p=5&b=E&i=1328>

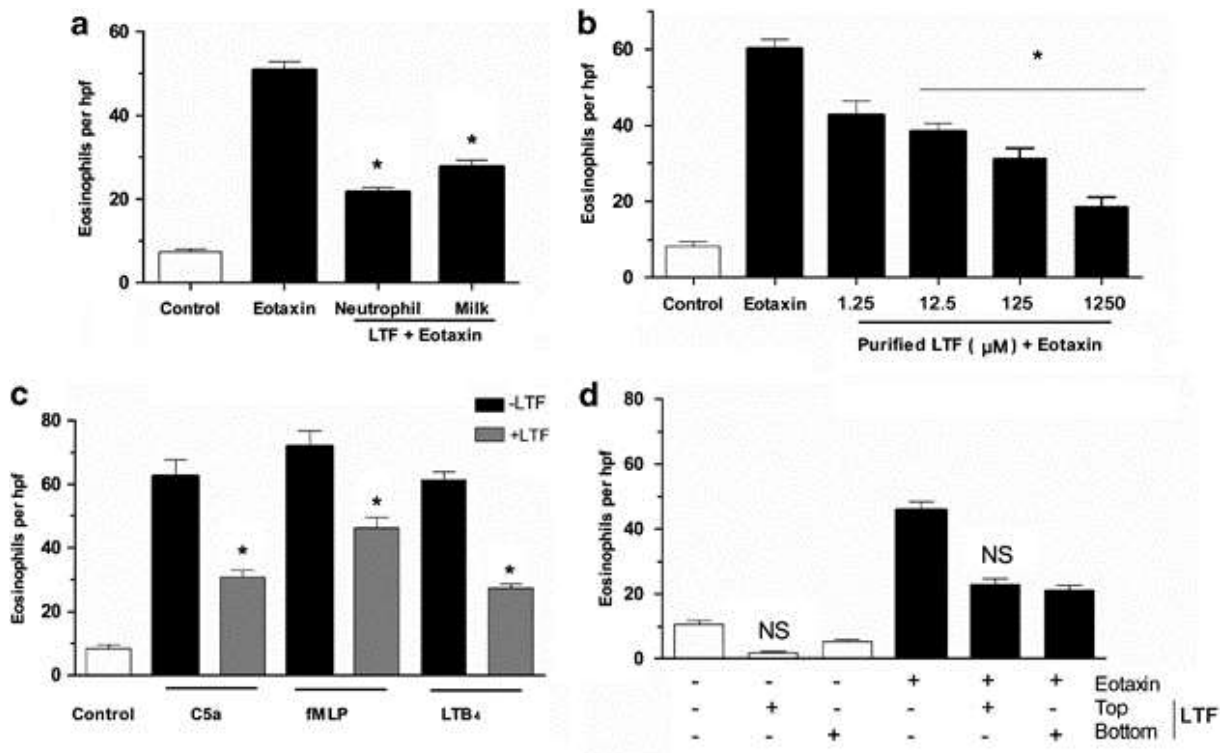
Triazol-Doppelkopf-Ribonukleoside als Inhibitoren des von Eosinophilen abgeleiteten Neurotoxins
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206815300316>

Eosinophilen

Normal sind Eosinophilen hauptsächlich auf den Verdauungstrakt begrenzt, sind aber auch in anderen Organen vorhanden. Bei verschiedenen Krankheiten reichern sich jedoch auch andere Organe mit Eosinophilen an. Die Anwesenheit von Eosinophilen ist mit der Freisetzung von Eosinophilen vermittelten Entzündungsmediatoren assoziiert wie: major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil-derived neurotoxin und eosinophil peroxidase.

Wir haben kürzlich gezeigt, dass Lactoferritin im Menschen bei der Regulation der Entzündungshemmung eine bedeutende Rolle spielt, indem es den Signalweg der Eosinophilen hemmt. Zudem ist LFT ein Eisenchelator.

Eotaxin



<http://www.nature.com/icb/journal/v88/n2/full/icb200986a.html>

CCL2 (MCP-1) und IL-8

Es wird vermutet das CCL2 bei der pathogenese von Krankheiten wie Psoriasis, Rheumatoide Arthritis und Atherosklerose beteiligt ist. Auch bei Glomerulonephritis konnte durch die Gabe von anti-CCL2 Antikörpern im Tiermodell, eine reduzierte Makrophagen und T-Zell Infiltration beobachtet werden. Ebenfalls konnte bei neuroinflammatorischen Prozessen im Zentralnervensystem eine Beteiligung von CCL2 beobachtet werden. In Gliazellen von Epileptikern und Alzheimer Patienten kommt es zu einer verstärkten CCL2 Expression.

Wir fanden einen erhöhten Spiegel von MCP-1 im Liquor von ALS. Darüber hinaus deuteten erhöhte Niveaus von IL-8 im Liquor auf eine proentzündliche Cytokinkaskade nach der Mikrogliaaktivierung hin. Bei Patienten mit erhöhtem MCP1 Spiegel war der Zeitraum zur Diagnose kürzer.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2009.02560.x/abstract>

Bindarit ist ein MCP1 Hemmer!

Reparixin a IL-8 Inhibitor

- **Natürliche IL-6 Inhibitoren:** <https://selfhacked.com/2014/11/01/il-8/>
- Quercetin; Resveratrol; Theaflavin; L- Theanin;

GM-CSF, L Ferritin etc

GM-CSF ist ein Glykoprotein, welches von verschiedenen Zellen des Immunsystems und dem Endothel ins Blut abgegeben wird. Es ist Teil der Immunantwort auf Antigene und Mitogene. Seinen Namen hat es durch seine Fähigkeit erhalten, im Labor die Differenzierung von Vorläuferzellen des Knochenmarks zu Makrophagen und Granulozyten zu stimulieren.

GM-CSF ist ein Glykoprotein, welches von verschiedenen Zellen des Immunsystems und dem Endothel ins Blut abgegeben wird. Es ist Teil der Immunantwort auf Antigene und Mitogene. Seinen Namen hat es durch seine Fähigkeit erhalten, im Labor die Differenzierung von Vorläuferzellen des Knochenmarks zu Makrophagen und Granulozyten zu stimulieren.

ALS Patienten hatten signifikant höhere Plasmaspiegel von L-Ferritin und niedrigere Konzentrationen von Transferrin im Vergleich zu gesunden Kontrollen. Die Dauer der ALS-Symptome korrelierte positiv mit den Konzentrationen des Monozyten-Chemoattractant-Proteins 1 (MCP-1) und negativ mit den Mengen an Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor (GM-CSF). Das Biomarkerprofil legt nahe, dass die Eisenhomöostase bei ALS-Patienten gestört wird und Veränderungen in Ferritin und Transferrin (Tf) als Indikatoren für anhaltende entzündliche Prozesse erscheinen. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.21625/abstract>

Granzyme A and B

Granzyme sind Enzyme aus der Gruppe der Serinproteasen. Sie sind insbesondere in den intrazellulären Granula von NK-Zellen und Zytotoxischen T-Zellen zu finden. Zusammen mit Perforinen sind Sie am apoptotischen Abbau virusinfizierter Zellen beteiligt. Derzeit sind 5 verschiedene Granzyme bekannt.

Granzyme A und B sind bei der ALS signifikant erhöht:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009912011000683>

HLA-DR und CCR2

Reduzierte Expression von HLA-DR und CCR2-Expression als Marker der Aktivierung in Monozyte.

[http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728\(09\)00068-X/abstract](http://www.jni-journal.com/article/S0165-5728(09)00068-X/abstract)

HL-Antigene sind in der Zellmembran verankerte Glykoproteine, die zu den Immunglobulinen gezählt werden. Sie bilden die individuelle "Signatur" der Zellen und spielen eine Schlüsselrolle bei der Unterscheidung zwischen körpereigenen und körperfremden Strukturen durch das Immunsystem.

Die wichtigste Funktion der HLA-Antigene besteht in der Vermittlung der immunologischen Antwort auf körperfremde Peptide. Sie sind von entscheidender Bedeutung bei der Aktivierung cytotoxischer T-Lymphozyten und T-Helferzellen.

Bei einem Virusbefall des Organismus dringen die Viren nach Andocken an die entsprechenden Rezeptoren in die jeweiligen Körperzellen ein und bewirken dort die Synthese bestimmter virusspezifischer Proteine. Nachdem diese durch zytoplasmatische Proteasen intrazellulär gespalten und die entstandenen Peptide in das endoplasmatische Retikulum der befallenen Zellen transportiert

wurden, werden sie dort an neu synthetisierte HLA-Moleküle der Klasse I gebunden. Sterisch betrachtet bilden die HLA-Moleküle eine Grube oder Tasche, in welche die Peptide eingelagert werden. Allerdings kann nicht jedes HLA-Molekül alle Peptide binden; die Peptide müssen in die jeweilige Grube bzw. Tasche „passen“. Da unterschiedliche HLA-Antigene unterschiedliche Taschen- oder Grubenform aufweisen, ist es vom HLA-Typ abhängig, welche Peptide gebunden werden können und welche nicht.

Chemokinrezeptoren sind Proteine in der Oberflächenmembran von Zellen, die an Chemokine binden. Diese Bindung aktiviert den Rezeptor und löst eine Wanderung der Zellen aus, die sich daraufhin in Richtung der höchsten Chemokinkonzentration bewegen (Chemotaxis). Die ungefähr 20 bekannten Chemokinrezeptoren gehören zu der pharmakologisch wichtigen Gruppe der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren. Die Signaltransduktion erfolgt vor allem über heterotrimere G-Proteine der Gi-Familie. Weit verbreitet sind sie bei den Zellen des Immunsystems, die in der Regel mehrere unterschiedliche Chemokinrezeptoren tragen.

HMGB1-Autoantikörper

Da die hohe Mobilitätsgruppe 1 (HMGB1) im Rückenmarksgewebe von Patienten mit ALS erhöht ist, wurde vermutet, dass Serum-Autoantikörper gegen HMGB1 (HMGB1 autoAb) einen wirksamen Biomarker für ALS darstellen könnten.

High-Mobility-Group-Protein B1 (HMGB1), ist ein High-Mobility Group-Protein, das von abgestorbenen Zellen freigesetzt wird (Nekrose) und physiologisch als körpereigener Alarmstoff dient. Hohe Konzentrationen im Blut deuten häufig auf ernste bis tödliche Erkrankungen hin, zum Beispiel bei Blutvergiftungen (Sepsis) oder dem Endstadium der Malaria. HMGB1 spielt auch bei Tumorentwicklung und Immunabwehr eine wichtige Rolle. Im Tiermodell und in klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass HMGB1 auch an der Entstehung von zahlreichen rheumatischen Erkrankungen beteiligt ist. In gesunden Zellen ist HMGB1 zudem an der Genexpression, dem Lesen der Erbanlagen, beteiligt (Transkription)

Glycyrrhizin ist ein natürlicher HMGB1 Inhibitor!

Interferon- γ

Interferon- γ ist an Entzündungsprozessen beteiligt. IFN γ hat antivirale, immunstimulierende und Anti-Tumor-Eigenschaften.

IF- γ ist bei ALS erhöht: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11064-007-9564-x>

NK T lymphocyte CD8 + T Zellen

CD8 zytotoxischen T - Zellen und natürliche Killer (NK) T - Zellen wurden in unseren Patienten mit ALS im Vergleich mit der Kontrollgruppe (signifikant erhöht $P = 0,02$ und $P = 0,04$, respectively). Treg - Zellen wurden signifikant reduziert im Vergleich zu normalen Kontrollen ($P = 0,01$). Treg - Zellen wurden auch mit dem Fortschreiten der Erkrankung (negativ korreliert $P = 0,017$).

Unsere Ergebnisse legen nahe dass eine systemische Immunaktivierung bei Patienten mit ALS vorhanden ist. Die hohe Produktion von CD8 + T und NKT - Zellen können eine immunologische Reaktion auf einige unbekannte oder unerkannte endogene Proteine oder Viren sein.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2011.01528.x/abstract>

BSG, Neutrophilen-to-Lymphozyten Verhältnis (NLR), wrCRP

Der Neutrophilen/Lymphozyten (N/L) Quotient im Blut ist ein einfaches Zeichen einer klinischen Entzündung. Er ist zur Abschätzung der Prognose mancher maligner Erkrankungen und der koronaren Herzkrankheit zum Einsatz gekommen. In der vorliegenden Studie haben wir die N/L Quotienten bei Patienten mit CU in der Aktiven Phase und in Remission untersucht. (Je höher der N/L desto mehr entzündliche Reaktionen liegen vor)

Die Entzündungswerte (Entzündungszeichen) im Blut haben eine unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit: C-reaktives Protein (CRP) reagiert im Vergleich zur Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) schneller. Der CRP-Wert steigt etwa 6 bis 10 Stunden nach Erkrankungsbeginn im Blut; außerdem normalisiert sich dieser Blutwert nach Beendigung der Erkrankung schneller (nach etwa 2 Wochen) als die BSG. Daher sind die CRP-Werte in der Diagnostik akuter Infektionen der BSG als Entzündungsmarker überlegen. Einzig bei Autoimmunerkrankungen kann es vorkommen, dass der CRP-Wert im Blut kaum oder nicht erhöht ist, während die BSG fast immer beschleunigt ist.

Bei ALS Patienten wurde im Blut die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), quantitative Fibrinogen, Weitbereichs C-reaktives Protein (wrCRP) Konzentrationen, Leukozytenzahl und Neutrophilen-to-Lymphozyten Verhältnis (NLR) bestimmt. WrCRP, Fibrinogen, ESR und NLR Werte waren signifikant erhöht wurden bei Patienten mit ALS im Vergleich zu den gesunden Probanden.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2008.01112.x/abstract>

OX 40 (CD134)

OX 40 ist im Blut bei ALS Patienten signifikant verringert.

http://hrcak.srce.hr/index.php?show=clanak&id_clanak_jezik=127627

OX40 hat die ersten 3 Tage keinen Effekt auf die CD4+ Zellen, danach beginnen die nachentwickelten Zellen langsamer zu wachsen, die Sterberate der Zellen steigt.

sRAGE

Die Studie zeigte , dass sRAGE - Spiegel signifikant im Serum der Patienten mit ALS verringert ist im Vergleich zu der Kontrollgruppe (P <0,05) <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2008.01133.x/abstract>

TNF-alpha

Der Tumornekrosefaktor ist ein Signalstoff des Immunsystems (Zytokin), welcher bei Entzündungsprozessen beteiligt ist. Der Tumornekrosefaktor gehört einer Gruppe von Zytokinen an, die alle die Akute-Phase-Proteine aktivieren. Er wird hauptsächlich von Makrophagen ausgeschüttet und kann verschiedene Prozesse auslösen. Dazu zählt Apoptose, Zellproliferation, Zelldifferenzierung und die Ausschüttung weiterer Zytokine.

TNF alpha ist bei ALS Patienten signifikant erhöht ($P < 0,001$).

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11064-007-9564-x>

TRAIL

TRAIL ist ein Zytokin, das Krebszellen in den Selbstmord (Apoptosis) treibt. Dies funktioniert im Allgemeinen gut, ab einer bestimmten Tumorgröße nimmt die Zahl der Krebszellen im Blut so stark zu, dass die NK-Zellen überfordert sind. Experten schätzen, dass ein 1 Gramm schwerer solider Tumor pro Tag etwa eine Million Krebszellen ans Blut abgibt.

TRAIL ist bei ALS Patienten signifikant verringert.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2007.00947.x/abstract>

wrCRP

CRP ist ein Eiweiß (Protein), das in der Leber gebildet wird. Es ist ein Entzündungsparameter wie die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit, der Leukozytenanstieg und die Temperaturerhöhung.

CRP ist bei ALS Patienten signifikant erhöht.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0404.2008.01112.x/abstract>

Behandlung

Mechanismus	↑↓*	Natürliche Behandlung verfügbar	Chemische Behandlung verfügbar	Behandlung nicht verfügbar	Labortest
EDN ist neurotoxisch	↓	Senkung der Eosinophilen mit Lactoferritin		Triazole double-headed ribonucleosides	
CCL2 (MCP-1)	↓		Bindarit (vielleicht verfügbar)		
IL-8	↓	Quercetin ; Resveratrol; Theaflavin; L-Theanin	Reparixin (vielleicht verfügbar)		
L Ferritin	↓	Lactoferritin , Eisenchelator			
GM-CSF	↑	<i>Immuntherapie</i>	<i>Immuntherapie</i>		
Granzyme A / B		<i>Immuntherapie?</i>	<i>Antivirale Therapie, da Granzyme A/B Expression wegen Viren?</i>	Protease Inhibitor 9 (körpereigenes Protein)	
HMGB1	↓	Glycyrrhizin			
HLA-DR	↑	<i>Immuntherapie?</i>	<i>Immuntherapie?</i>		
CCR2	↑	<i>Immuntherapie?</i>	<i>Immuntherapie?</i>		
Interferon-γ	↓	<i>Immuntherapie?</i>	<i>Immuntherapie?</i>		
NK T lymphocyte	↓	<i>Immuntherapie?</i>	<i>Immuntherapie?</i>		
CD8 + T	↓	<i>Immuntherapie?</i>	<i>Immuntherapie?</i>		
BSG	↓	<i>Entzündungshemmer?</i>			
Neutrophilento-Lymphozyten	↓	<i>Entzündungshemmer?</i>			
WrCRP	↓	<i>Entzündungshemmer?</i>			
OX 40	↑				
sRAGE	↑				
TNF-alpha	↓	Resveratrol EGCG Nicotinamide Riboside NAD+ PQQ Vitamin D Milk thistle Katzenkralle und Stephania tetrandra	Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab sowie das gentechno Pentoxifyline		
TRAIL	-				
wrCRP	↓	Entzündungshemmer	Entzündungshemmer		

* Das therapeutische Ziel.

Besonders geeignete Biomarker

Mechanismus	↑↓*	Liquor	Serum	Weitere	Labor	Test kosten
EDN	↑	✓	?	Stuhl		
L Ferritin	↑	✓	✓	-		
TNF-alpha	↑	✓	?	-		

* Veränderung bei ALS Patienten.