

Bereits nach 5 Jahren ein Klassiker: Das Review zur Metainflammation

Hotamisligil GS, Erbay E: Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. Nat Rev Immunol 2008;8:923-934.

The proper functioning of the pathways that are involved in the sensing and management of nutrients is central to metabolic homeostasis and is therefore among the most fundamental requirements for survival. Metabolic systems are integrated with pathogen-sensing and immune responses, and these pathways are evolutionarily conserved. This close functional and molecular integration of the immune and metabolic systems is emerging as a crucial homeostatic mechanism, the dysfunction of which underlies many chronic metabolic diseases, including type 2 diabetes and atherosclerosis. In this review we provide an overview of several important networks that sense and manage nutrients and discuss how they integrate with immune and inflammatory pathways to influence the physiological and pathological metabolic states in the body.

Kommentar – Florian Überall, Innsbruck

Diese Arbeit ist in der Literatur einzigartig und beschreibt weltweit erstmalig in einer Zusammenschau metabolische Erkrankungen vor dem Hintergrund zellulärer Sensorsysteme, die die Nahrungserkennung steuern und mit den Regelkreisen der Entzündung verknüpfen. Zentral wird dabei der Begriff der Metainflammation gebraucht. Darunter verstehen die Autoren die Entgleisung des Stoffwechsels und damit einhergehende chronische Entzündungsprozesse, die die Aufrechterhaltung der regulären zellulären Signalweiterleitung gefährden und somit persistierende Störungen der Stoffwechsel- und Immunhomöodynamik verursachen. Die damit vergesellschafteten Erkrankungen werden durch chronische Stressstimuli wie hyperkalorische oder Fehlernährung ausgelöst und manifestieren sich vorwiegend als metabolische Stoffwechselstörungen, die mit einem systemischen Entzündungsstatus (Metainflammation) assoziiert sind. Die Anzahl der Begleit- und Folgeerkrankungen solcher metabolisch-immunologischer Dysfunktionen nimmt rapide zu, sodass man beinahe von einem pandemartigen Auftreten sprechen kann.

Zahlreiche Vorarbeiten der Autoren weisen dabei auf den Sonderbegriff der adipösen Metainflammation hin. Diese ist durch eine massive Verschiebung der Energiebilanz in den beteiligten Zellsystemen des Fettgewebes und durch die Modulation wichtiger immunologischer Prozesse durch eingewanderte Makrophagen gekennzeichnet. Sowohl Adipozyten als auch Makrophagen sind bedeutende zelluläre Sensoren und zugleich Effektoren der metabolischen Entgleisungen, was auch durch die enge genetische Verwandtschaft und funktionelle Verknüpfung der beiden Zelltypen erklärt werden kann. Besonderes Augenmerk legen die Autoren auch auf die Rolle des Nervensystems als Signalintegrator der metabolischen Homöostase. Kommt es ernährungsbedingt zu einer krankhaf-

ten Zunahme des weißen, viszeralen Fettgewebes, tritt – ausgelöst durch eine Störung der Adipozytokinsekretion – eine erhöhte Zirkulation freier Fettsäuren auf; eine vorerst milde Entzündungsreaktion wird induziert. Gelingt es innerhalb eines bestimmten Zeitraums nicht, die metabolische Störung zu revidieren, werden vermehrt Immunzellen ins Fettgewebe rekrutiert. Eine chronische Entzündung des Fettgewebes führt zur Entwicklung von Insulin- und Leptin-Resistenz und löst weitere pathophysiologische Mechanismen aus. Diese wirken sich systemisch im ganzen Organismus aus und begünstigen chronische Entzündungsprozesse und Krebs. Derartige Prozesse stellen ein neuartiges Entzündungsphänomen dar, da die Zellantwort nicht bakteriell oder viral, sondern durch persistierende metabolische Entgleisungen ausgelöst wird. Fettleibigkeit wird unter diesem Gesichtspunkt nicht nur zu einem «Formfehler», sondern zu einem bedeutenden Risikofaktor für eine persistierende Entzündung.

Die Autoren verweisen in dieser Arbeit zudem auf die notwendige Energiehomöostase. Auch die Speicherung von Energie ist eine essenzielle überlebensstrategische Maßnahme, sowohl im Sinne der Aufrechterhaltung der basalen metabolischen Grundversorgung als auch für die Keimabwehr. Sie steht damit im Vordergrund der Stoffwechselform. Wird der Organismus von Pathogenen bedroht, stellt die Einleitung und Aufrechterhaltung der Immunantwort einen metabolisch kostspieligen Mechanismus dar, der unter Mangel- oder Fehlernährungsbedingungen nicht effizient ablaufen kann. Fieber oder Sepsis sind stark energieverbrauchende Prozesse; so führt z.B. die Erhöhung der Körpertemperatur um 1 °C zu einer Zunahme des Kalorienverbrauchs um 7–13% ($9,4 \times 10^6$ J). Ist der Organismus nicht in der Lage, diese Energie bereitzustellen, kollabiert das Immunsystem. Im Umkehrschluss führen nicht-physiologische Fastenkuren und Fehlernährung ebenfalls zu einer verminderten Immunreaktion. In Tierversuchen an Nagern konnte gezeigt werden, dass eine totale Reduktion des Körperfettes zur Abnahme jener Energiereserven führt, die für eine Immunantwort zur Verfügung stehen. Auch bei Insekten wurde eine drastische Senkung der Vitalität und Überlebensrate unter Mangelernährung beobachtet. Somit wird klar, dass die Aufrechterhaltung der Immunantwort auf Kosten anderer, energieaufwendigerer Prozesse wie Reproduktion, Thermoregulation oder Zellwachstum geht.

Interessanterweise kann aber auch ein Energieüberfluss, wie er bei Adipösen oder bei Patienten mit metabolischem Syndrom vorhanden ist, die Effizienz der Immunabwehr vermindern. Diese Störungen sind von exzessiven Entzündungs- und Abbaureaktionen (z.B. Verlust der essenziellen Aminosäure Tryptophan) begleitet, die je nach Ausprägung das Immunsystem schwächen oder es zum Erliegen bringen. Die Autoren kommen zum Schluss, dass ein ausgeglichener Energiefluss und die Aufrechterhaltung der metabolischen Homöodynamik für eine korrekte Immunantwort notwendig sind. Diese Aussage verknüpft in überzeugender Weise all die Maßnahmen der komplementärmedizinischen Therapie, die

auf einen ausgewogenen metabolischen Prozess des Körpers abzielen. In der tibetischen Medizin herrscht das Paradigma vor, dass am Anfang jeder Erkrankung ein Energieproblem steht. Diese Sichtweise wird in dieser Übersichtsarbeit durch die biochemische Zusammenschau von Gökhan Hotamisligil und Ebru Erbay eindrucksvoll untermauert.

Address for Reprints: Gokhan S. Hotamisligil, PhD, Department of Genetics and Complex Diseases, Harvard School of Public Health, 02115 Boston, MA, USA, ghotamisligil@harvard.edu

Kontaktadresse: Prof. Florian Überall, Biocenter Innsbruck, Fritz Pregl Straße 3, 6020 Innsbruck, Österreich, florian.ueberall@i-med.ac.at

Netzwerkpharmakologie und TCM – auf der Spur der Wirkungstypologie

Li R, Ma T, Gu J, Liang XJ, Li S: Imbalanced network biomarkers for traditional Chinese medicine syndrome in gastritis patients. Sci Rep 2013;3:1543.

Cold Syndrome and Hot Syndrome are thousand-year-old key therapeutic concepts in traditional Chinese medicine (TCM), which depict the loss of body homeostasis. However, the scientific basis of TCM Syndrome remains unclear due to limitations of current reductionist approaches. Here, we established a network balance model to evaluate the imbalanced network underlying TCM Syndrome and find potential biomarkers. By implementing this approach and investigating a group of chronic superficial gastritis (CSG) and chronic atrophic gastritis (CAG) patients, we found that with leptin as a biomarker, Cold Syndrome patients experience low levels of energy metabolism, while the CCL2/MCP1 biomarker indicated that immune regulation is intensified in Hot Syndrome patients. Such a metabolism-immune imbalanced network is consistent during the course from CSG to CAG. This work provides a new way to understand TCM Syndrome scientifically, which in turn benefits the personalized medicine in terms of the ancient medicine and complex biological systems.

Kommentar – Herbert Schwabl, Hinwil

Dies ist eine aus mehrfacher Sicht interessante Arbeit. Zum einen ist sie Ausdruck der immens wachsenden Menge an Publikationen zur traditionellen Medizin aus Asien, insbesondere aus China. In diesem Fall hat sich die ansonsten eher konservativ einzuschätzende «Nature Publishing Group» mit ihrem neuen Journal «Scientific Reports» für einen innovativen Forschungsansatz eingesetzt. Ein weiterer interessanter Aspekt ist das Thema selbst.

Die Arbeit verknüpft zum einen das spannende Thema der Netzwerkpharmakologie mit der Traditionellen Chinesischen Medizin (TCM), wobei auch klinische Daten mit einbezogen werden. Ausgangspunkt ist dabei das therapeutischen Konzept der TCM von «heißer» und «kalter» Krankheit.

Als Vorarbeit haben die Autoren schon in früheren Arbeiten durch Analyse der ausgenickten Gene bei einer kleinen

Patientengruppe ein genetisches Netzwerkmodell mit den TCM-Aspekten Hitze/Kälte korreliert. Die Transkriptionsprofile von Patienten des Typs Hitze, respektive Kälte wurden mit jenen einer Normal-Gruppe verglichen, um Netzwerk-Auslenkungen festzustellen. Daraus entstehen spezifische molekulare Gen-Netzwerke für den Kälte- (cold network) und für den Hitze-Typ (hot network). Verbunden damit konnten die Gene an den zentralen Netzwerkknoten identifiziert werden. Diese Gene werden in der Folge als potenzielle Biomarker betrachtet und dienen als Startpunkt für die weiteren Überlegungen. Unter der Annahme, dass ein TCM-Syndrom einer komplexen Auslenkung des gesamten Netzwerkes entspricht, wird dem jeweiligen Kälte-/Hitze-Netzwerk eine spezifische Netzwerk-Auslenkung abweichend vom Normalwert zugeschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurden ambulante Patienten, die über obere gastrointestinale Schmerzen klagten, an 2 TCM Kliniken in Peking untersucht. Eine endoskopische Gewebeentnahme und nachfolgende Histopathologie klassifizierte das pathologische Geschehen entweder als chronische, oberflächliche (CSG) oder atrophische (CAG) Gastritis nach dem «Updated Sydney System». Kälte- und Hitze-Typ wurden durch 2 erfahrene TCM-Gastroenterologen diagnostiziert und nach dem «National TCM Diagnosis Principle» dokumentiert. Lediglich Patienten mit typischen Signalen des Typs Hitze/Kälte wurden für die vorliegende Arbeit eingeschlossen. Die Normalkontrolle umfasste Freiwillige ohne gastrointestinale Beschwerden.

Von den 81 eingeschlossenen Patienten wurden 37 als Kälte- und 44 als Hitze-Typ klassifiziert. Genexpressionsanalysen an Magengewebeproben wurden bei 35 Patienten durchgeführt; davon waren 17 vom Kälte-Typ (davon 8 CSG und 9 CAG) und 18 vom Hitze-Typ (davon 8 CSG und 10 CAG). Um weitere Biomarker zu bestimmen wurde Serum von 24 Patienten vom Kälte-Typ, 27 vom Hitze-Typ und 8 von Kontrollpersonen entnommen. Für die immunhistochemischen Analysen wurden Gewebeproben von 30 respektive 37 Patienten (Kälte/Hitze) entnommen.

Diese zum Teil inkonsistenten Zahlen, die durch die nur partielle Inklusion der Kontrollgruppe zustande kommen, ist sicherlich einer der Mängel dieser Pilotstudie. Auch wurden die Kontrollgruppe sowie die einzelnen Gentabellen nicht weiter dokumentiert.

In der Folge wurde beschrieben, dass bei der Genanalyse 513 exprimierte Gene bei CSG- und 646 bei CAG-Patienten gefunden wurden. Die unterschiedlich exprimierten Gene wurden mit statistischen Methoden (principal component analysis; hierarchical clustering method) analysiert. Auch dabei zeigte sich ein Unterschied zwischen Kälte- und Hitze-Typ. Die Genanalyse kann also die TCM-Muster von Kälte und Hitze bei Gastritispatienten unterscheiden.

Als wichtigstes Ergebnis hatten CAG-Patienten des Kälte-Typs höhere Leptin-Rezeptor-Spiegel als diejenigen des Hitze-Typs. Leptin als Biomarker zeigte eine niedrige Nährstoffaufnahme und damit einen niedrigen Energie-Spiegel bei den Kälte-Typen. Weitere Marker zeigten einen allgemein