

MISTILTEINN 2005/6

Sonderdruck

Jahrgang	6
Seite	44 – 53
Autor	Tibor Hajto
Titel	Immunologische Aspekte bei der klinischen Anwendung von Mistelpräparaten
Copyright	Verein für Krebsforschung, Arlesheim/Schweiz
ISSN	1660–1173
Verlag	Kooperative Dürnau

Tibor Hajto

Immunologische Aspekte bei der klinischen Anwendung von Mistelpräparaten

Einleitung

Mit grosser Freude habe ich die kürzlich erschienene Publikation von H. Schramm gelesen [1], in der Auge und Tumor immunologisch verglichen wurden. Beide können im Organismus eine definierbare Immuntoleranz erreichen. Kann man diese Toleranz gegen Tumorzellen mit einer Immuntherapie überwinden, und wenn ja, wie? Epidemiologische Studien deuten immer wieder darauf hin, dass akute Entzündungen und Fieber der Entstehung bestimmter Krebsarten entgegenwirken können [2–5]. Chronische Entzündungen können aber zur Krebsentstehung beitragen [6]. Zu der Diskussion, wie es möglich wäre, die immunologische Tumortoleranz mit einer Iscadorthérapie aufzuheben, möchte ich mit einigen immunologischen Gedanken beitragen.

Gedanken zur Bedeutung des natürlichen Immunsystems

Obleich die Rolle des natürlichen Immunsystems in der Tumorkrankheit seit mehr als 100 Jahren gut bekannt ist, wurde sie in den letzten 20 Jahren immer wieder neu diskutiert. Verschiedene klinische und wissenschaftliche Arbeitsgruppen haben die Bedeutung der antitumoralen Abwehrmechanismen oft ganz unterschiedlich beurteilt. Bekanntlich ist das natürliche Immunsystem ein schnell mobilisierbarer und wichtiger Teil des körpereigenen Widerstandes und stellt die erste und letzte Verteidigungslinie des ganzen komplizierten Netzwerkes dar. Seine wichtigsten zellulären Komponenten sind die Granulozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen, gamma-delta T Lymphozyten, natürlichen Killer (NK)-Zellen und CD5+ B Lymphozyten. Seit längerer Zeit ist die klassische Definition dieser «natürlichen» Zellen unverändert geblieben. Sie können ohne Histokompatibilität (MHC-Restriktion, das heisst ohne für die spezifische Immunität charakteristische Präsentationsmoleküle) und ohne Gedächtnis gegen verschiedene Mikroorganismen und Tumorzellen unspezifisch wirken. Eine wichtige Eigenschaft dieser Zellen wird aber häufig vergessen. Sie haben eine permanente Vorstimulation, ein sogenanntes «Priming», welches eine Grundaktivität des ganzen Systems gewährleistet. Diese

Grundaktivität spielt für die Reaktionsfähigkeit der natürlichen Resistenz eine bedeutende Rolle. Neben dem neuroendokrinen System [2] nehmen zahlreiche zelluläre und humorale Faktoren an der Regulation dieser Grundaktivität teil und bei zahlreichen klinischen Situationen nimmt die mit diesem Priming zusammenhängende Reaktionsfähigkeit der natürlichen Resistenz ab. Zum Beispiel sind virale Infektionen bekanntlich fähig, mehrere Komponenten des natürlichen Immunsystems zu hemmen [8]. Ähnliche suppressive Wirkungen wurden bei chirurgischen Eingriffen oder bei der Anästhesie beobachtet [9–13]. Eine verminderte natürliche Grundaktivität des Immunsystems besteht auch bei Patienten mit malignen Tumoren. Diese tumorbedingte Suppression ist besonders intensiv erforscht.

Abhängigkeit der antitumoralen Immunmechanismen von der Grundaktivität des natürlichen Immunsystems

Verunmöglichung der antitumoralen Funktionen der T-Lymphozyten durch pathologische Veränderungen an der Oberfläche von Tumorzellen

Über eine ziemlich lange Zeit war eine Voreingenommenheit bezüglich der phylogenetisch hochentwickelten T-Lymphozyten in der Tumorimmunologie stark verbreitet [14], die ironisch als T-Zelle-«Chauvinismus» bezeichnet wurde. Aber immer mehr Daten sprechen dafür, dass maligne Tumore in ihrer Umgebung die Funktionen der T-Lymphozyten hemmen können [15]. Es wurde auch nachgewiesen, dass unspezifische inflammatorische Reaktionen viel grössere antimetastatische und lokalrezidivhemmende Wirkungen haben als die T-Lymphozyten [16]. Dementsprechend könnten die natürlichen Immunmechanismen für die Überlebenszeit der Tumorpatienten eine wichtigere Rolle spielen als die T-Lymphozyten [16]. Bekanntlich ist die unversehrte Anwesenheit der Antigene der MHC-class I an der Tumorzelloberfläche für die normale antitumorale Funktion der T-Lymphozyten unerlässlich. Aber je invasiver die Tumorzellen sind, desto häufiger treten verschiedene Defekte in den Antigenen der MHC class I auf, und desto weniger sind sie gegenüber der zytotoxischen Wirkung der T-Zellen empfindlich [17–19]. Dieses Phänomen gehört zu den sogenannten «escape»-Mechanismen der Tumorzellen.

Natürliche («innate») Abwehrmechanismen der Tumorkrankheit

Die natürlichen Killer (NK)-Zellen repräsentieren die phylogenetisch höchste Entwicklungsstufe im natürlichen Immunsystem. Im Gegensatz zu den T-Lymphozyten stellen Antigene der MHC class I an der Tumorzelloberfläche keine notwendige Voraussetzung für

eine zytotoxische Aktivität der NK-Zellen dar. In letzter Zeit wurden die molekularen Mechanismen der NK-Funktionen viel besser verstanden [20]. Wir wissen heute, dass die Expression der Antigene der MHC class I an den Tumorzellen für die NK-Zellen ein negatives Signal bedeutet. Das «off»-Signal wird besser verstanden als das «on»-Signal [20–21]. Diese Kenntnisse sind sehr hilfreich, wenn es darum geht zu verstehen, warum NK-Zellen nicht fortwährend stimulierbar sind.

Es ist allgemein akzeptiert, dass NK-Zellen in der immunologischen Überwachung eine bedeutende Rolle spielen. Trotzdem ist die Empfindlichkeit der verschiedenen Tumorzellen auf die zytotoxische Aktivität der NK-Zellen ziemlich unterschiedlich. Das Spektrum der NK-Empfindlichkeit der Tumorzellen kann aber in extremer Weise zunehmen, wenn die NK-Zellen aktiviert sind. Von den zahlreichen stimulatorischen Mechanismen lassen sich zwei Zytokine herausheben: Interleukin (IL)-2 und IL-12 [22–23].

Trotz der erwähnten neuen Erkenntnisse der Tumorummunologie existieren bis heute Arbeitsgruppen, welche die Bedeutung der T-Zellen betonen [24–26]. Auf der anderen Seite gibt es aber zunehmend Beweise, dass die Effektorzellen des natürlichen Immunsystems, wie NK-Zellen [27–28], Makrophagen [29–31], Mastzellen [32–34], neutrophile/eosinophile Granulozyten [35–36] und die dendritischen Zellen [37] in verschiedenen Krebsarten eine prognostische Bedeutung haben. Eine Reihe von präklinischen und klinischen Daten sprechen dafür, dass diese Zellen für die antitumorale Resistenz des Organismus unerlässlich sind [38–51]. Die Wirkungsmechanismen der natürlichen Effektorzellen sind sehr vielfältig. Neben dem direkten «Tumorkilling» produzieren sie Zytokine, Enzyme, chlorhaltige Oxidantien und viele andere biologisch aktive Substanzen, sie aktivieren andere Effektorzellen, hemmen die Angiogenese, induzieren Apoptose und stellen eigentlich eine funktionelle Einheit in einem komplexen Netzwerk dar.

Abschwächung der proinflammatorischen Grundaktivität (Priming) des natürlichen Immunsystems bei Tumorerkrankungen

Seit längerer Zeit wird immer wieder beobachtet, dass das Priming (Vorstimulation) von phagozytischen Zellen hauptsächlich in der Tumorumgebung parallel zur Progression der Krankheit reduziert ist. Diese tumorinduzierte Suppression der proinflammatorischen Grundaktivität des natürlichen Immunsystems ist bis heute nicht ganz verständlich. Dieses Phänomen könnte auch zu den «escape»-Mechanismen gehören. Eine Reihe von Experimenten suchte eine Antwort auf diese Frage [52–55]. Besonders häufig werden aus den Tumorzellen stammende «solubilis» (humorale) Faktoren diskutiert.

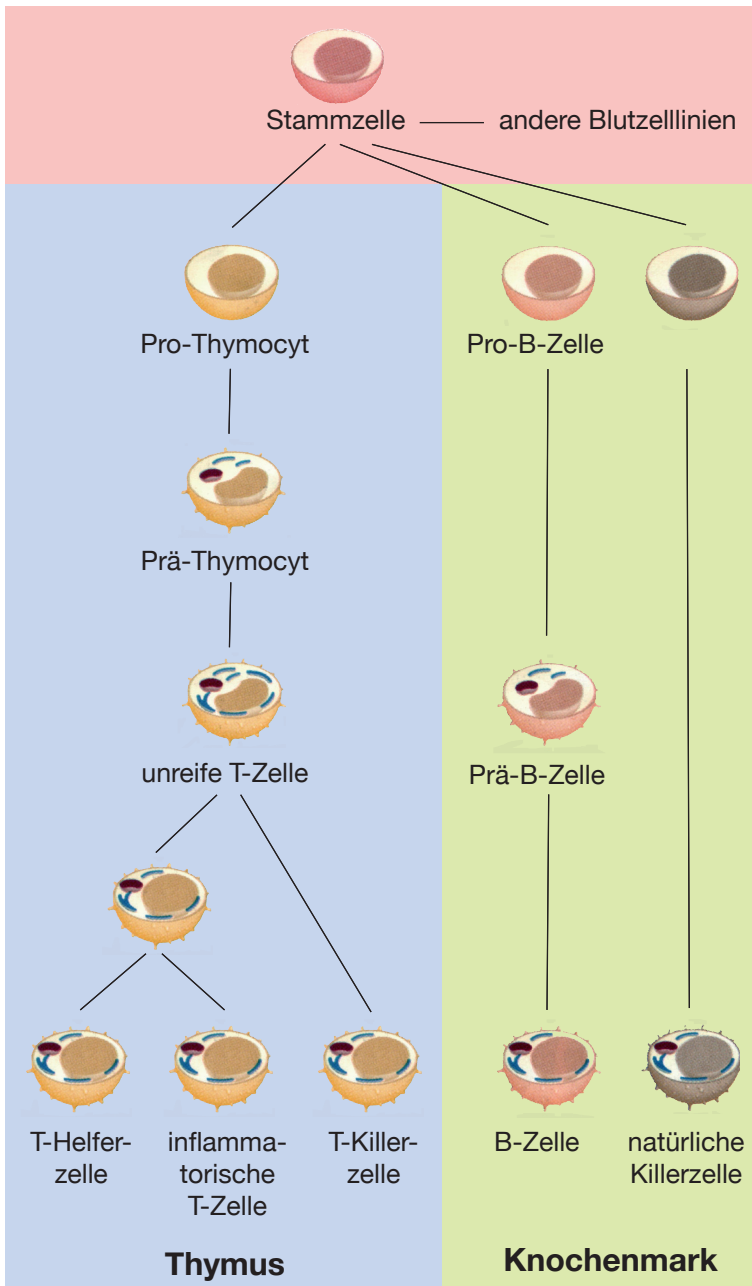


Abb. 1: Schematische Darstellung der Entwicklung von Immunzellen

Zahlreiche Immunzellen stammen wie alle anderen Sorten von Blutzellen von den sich selbst erneuernden Stammzellen ab, die im Knochenmark sitzen. Während die B-Zellen sich im Knochenmark ausdifferenzieren, wachsen die T-Zellen im Thymus heran. T- und B-Zellen sind für zelluläre und humorale spezifische Immunreaktionen verantwortlich. Natürliche Killerzellen gehören zu dem unspezifischen, sogenannten natürlichen Immunsystem, ähnlich wie die Makrophagen oder die dendritischen Zellen.

Die therapeutische Modulation des natürlichen Immunsystems bei Tumorkrankheiten als aktuelle wissenschaftliche Aufgabe

Wenn wir die jetzt kurz dargestellte Problematik der Tumorummunologie in Betracht ziehen, sieht die Durchführung einer therapeutischen Modulation der natürlichen Resistenz relativ eindeutig aus. Trotzdem gehört die Immuntherapie noch nicht zu den anerkannten Therapiemodalitäten in der Onkologie. Die wissenschaftlichen Kenntnisse sind geringer als die klinischen Erwartungen. Eine ununterbrochene Aktivierung des natürlichen Immunsystems ist weder möglich noch erwünscht, da eine permanente proinflammatorische Aktivität immer wieder gegenregulatorische Mechanismen auslöst und zu einer dauerhaften Produktion von reaktiven Sauerstoffradikalen und sogar zur Bildung von mutagenen Substanzen führen kann [56]. Die Produkte der Entzündungen (reaktive Substanzen, Zytokine, Wachstumsfaktoren etc.) können in einer kleinen und optimierten Menge therapeutisch wirken, aber ihre Überproduktion führt zu toxischen Effekten. In den letzten Jahren trat noch ein weiteres Problem auf. Permanente proinflammatorische Aktivität kann das Gleichgewicht des natürlichen Immunsystems schädigen [57], was zu einer Abnahme der zellvermittelten antitumoralen Funktionen der natürlichen Effektorzellen führen kann. Parallel können sich bestimmte humoral induzierte Immunvorgänge sogar verstärken (z.B. durch IgA), wenn solche natürlichen Effektorzellen zu dominieren beginnen, welche die Th2-vermittelten Immunmechanismen aktivieren.

Neue Perspektiven in der Immuntherapie durch die Erforschung der Iscadortherapie

Zuckerbindende Mistellektine zur immunologischen Standardisierung von Mistelpräparaten

Bei der immunologischen Wirkung der Iscadortherapie spielen Mistellektine eine entscheidende Rolle. In der Zellkultur durchgeführte Untersuchungen wiesen darauf hin, daß die Lektin-Zucker-Interaktionen für immunmodulatorische Effekte der Mistelpräparate verantwortlich sind. Deshalb korrelierte oft die Menge der zuckerbindenden Lektine von Mistelpräparaten mit ihrer immunologischen Aktivität. Mit der ELLA (Enzym-Linked-Lectin-Assay)-Methode mit einem stark glykolysierten foetalen Protein (Asialofetuin) können alle drei bindungsaktiven und somit auch immunologisch wirksamen Mistellektine bestimmt werden. Damit besteht die Möglichkeit, mit Mistelpräparaten besser reproduzierbare immunologische Forschung anzustellen. Das könnte neue Perspektiven für die weitere Erforschung der oben erwähnten Problematik der ganzen Immuntherapie eröffnen.

Stimulation der Grundaktivität des Innate-Immunsystems durch Mistelpräparate

Wie schon vor 10 Jahren publiziert, binden Mistellektine in kleinen Konzentrationen bevorzugt an die Zellmembran von natürlichen Effektorzellen (Granulozyten, Monozyten) im Vergleich mit anderen Zellen [58]. Wenn wir die Lektinmenge oder die Inkubationszeit erhöhen, hört diese Selektivität auf. So kann man vermuten, daß die mit Mistelpräparaten applizierten Mistellektine ihre immunmodulatorischen Effekte nur dann erreichen können, wenn sie sich selektiv hauptsächlich an natürliche Effektorzellen binden können. Wenn sie in höheren Mengen appliziert werden, geht die mit der Selektivität zusammenhängende immunologische Wirksamkeit zurück. Es wurde auch nachgewiesen, daß die Lektin-Zucker-Interaktionen an der Zellmembran eine Biosignalisierung in den Monozyten hervorruft [59]. Das könnte eine Erklärung für die Mistel-induzierte Verbesserung der Grundaktivität des natürlichen Immunsystems abgeben. Es gibt in der immunologischen Mistelforschung noch viel zu tun: man muß exaktes Standardmaterial für präzise Messungen der Lektin-Zucker-Interaktionen herstellen; man muß die Wirkung anderer Inhaltsstoffe auf die lektininduzierte Immunmodulation nicht nur *in vitro*, sondern auch *in vivo* erforschen; man muß weitere, exakt definierte neue Wege der immunologischen Applikation finden; man muß die bei den akuten Entzündungen beobachteten natürlichen Immunreaktionen, die für die Tumorkrankheit erwünscht sind, rhythmisch so auslösen, daß wir dadurch die durch Tumorkrankheit verursachte Gleichgewichtsstörung verbessern können; man muß andere immunologisch günstige Effekte (wie z.B. Erhöhung der Körpertemperatur, Diät, Bewegungen, Relaxationsübungen, Antioxidantien, Spurenelemente etc.) mit Mistelpräparaten kombinieren und erforschen; wir müssen die in den Mistelpräparaten und/oder in den Mistelpflanzen vorhandenen Antioxidantien (wie z.B. Flavonoide), die evtl. auch fettlösliche Substanzen sein können, in Kombination mit anderen Inhaltsstoffen prüfen, um die erwähnte Nebenwirkung der Immuntherapie zu vermindern.

Verbesserung der Lebensqualität mit immunologisch wirksamen Mistelpräparaten

Eine weitere Optimierung der Mistel-induzierten Immuntherapie könnte wesentlich zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen, weil die Grundaktivität des natürlichen Immunsystems für die Lebensqualität eine wichtige Rolle spielt [60]. Viele Beschwerden der Tumorpatienten hängen mit den Tumor-induzierten immunologischen Störungen der natürlichen Resistenz zusammen. So könnte eine immunologisch weiter optimierte Misteltherapie ge-

gen Schmerzen, Depression, Müdigkeit etc. noch stärker wirken. Ausserdem dürfen wir auch nicht vergessen, daß die Knochenmarkfunktionen [61] und Reparaturmechanismen [62] auch von dem natürlichen Immunsystem abhängig sind.

Quo vadis Iscadorthérapie? Was kann man von einer zytostatischen oder immunologischen Anwendung klinisch erwarten?

Wenn wir jetzt die Leitsubstanz der Mistel berücksichtigen, müssen wir auf eine kürzlich durchgeführte klinische Studie mit dem rekombinanten Mistellektin verweisen [63]. Einundvierzig Tumorpatienten wurden mit einer zytostatisch wirkenden Hochdosierung (von 10 ng/kg bis 6400 ng/kg Lektin) behandelt. Es gibt keine einzige klinische Verbesserung. Eine neue (noch nicht publizierte) Studie im Tiermodell zeigt, daß eine Iscador-induzierte Apoptose im Thymus nur mit niedrigeren Dosierungen zustande kommt. Das bedeutet, daß die apoptotischen Wirkungen der Mistel (ähnlich wie die immunologischen Effekte) eine glockenförmige Dosis-Wirkungs-Beziehung zeigen. Vielleicht können immunologische und apoptotische Effekte gar nicht so scharf voneinander getrennt werden. Proinflammatorische Aktivität spielt in der Regulation der Apoptose eine bedeutende Rolle. Was können wir von der immunologisch weiter optimierten Dosierung erwarten? Die internationale Forschungsliteratur über das natürliche Immunsystem kann mit immer neuen Daten untermauern, daß eine Verbesserung der Aktivität des natürlichen Immunsystems zu einer Verlängerung der Überlebenszeit und zur Verzögerung eines Rezidivs führen kann. Ausserdem dürfen wir die gelegentliche Möglichkeit der Immuntherapie-induzierten Spontanremission nicht vergessen. Schliesslich gibt es keine andere Wahl, als auf den harten Wegen der mit Daten untermauerten Medizin immer weiter vorwärts zu schreiten.

Literatur

1. Schramm, H.: Forsch Komplementärmed Klass Naturheilkd 2005; **12**: S. 37–46.
2. Abel U., Becker N., Angerer R. et al.: J Cancer Res Clin Oncol 1991; **117**: S. 339–344.
3. Albonico H.U., Kräker H.U., Hüsler J.: Med Hypotheses 1998; **51**: S. 315–320.
4. Kölmel K.F., Pfahlberg A., Mastrangelo G.: Melanoma Res 1999; **9**: S. 511–519.
5. Vena J.E., Bona J.R., Byers T.E. et al.: Am J Epidemiol 1985; **122**: S. 66–74.
6. Balkwil F., Mantovani A.: Lancet 2001; **357**: S. 539–545.
7. Berczi I., Bertok L., Chow D.A.: Ann NY Acad Sci 2000; **917**: S. 248–257.
8. Woodworth C.D.: Front Biosci 2002; **7**: S. 2058–2071
9. Beilin B., Shavit Y., Cohn S., Kedar E.: Clin Immunol Immunopathol 1992; **64**: S. 173–176.
10. Beilin B., Shavit Y., Hart J., Mordashov B., Cohn S., Notti I., Bessler H.: Anesth Analg 1996; **82**: S. 492–497.
11. Mealy K., O'Farrelly C., Stephens R., Feighery C.: J Surg Res 1987; **43**: S. 393–397.
12. Griffith J.P., Everitt N.J., Lancaster F., Boylston A., Richards S.J., Scott C.S., Benson E.A., Sue-Ling H.M., McMahon M.J.: Br J Surg 1995; **82**: S. 677–680.
13. MacLean L.D.: Surg Gynecol Obstet 1988; **166**: S. 285–293.
14. Houghton A.N., Lloyd K.O.: Nat Med 1998; **4**: S. 270–271.
15. Blohm U., Roth E., Brommer K., Dumrese T., Rosenthal F.M., Pircher Corrie A.M., Marijnen H.: J Immunol 2002; **169**: S. 5522–5530.
16. Nagtegaal I.D., Klein Kranenbarg E., Mulder-Stapel A. et al.: BMC Cancer 2001; **1**: S. 7.
17. Seliger B., Maeurer M.J., Ferrone S.: Immunol Today 2000; **21**: S. 455–464.
18. Ferrone S., Marincola F.M.: Immunol Today 1995; **16**: S. 487–494.
19. Garrido F., Cabrera T., Concha A., Glew S., Ruiz-Cabello F., Stern P.L.: Immunol Today 1993; **14**: S. 491–499.
20. Moretta L., Biassoni R., Bottino C., Mingari M.C., Moretta A.: Scand J Immunol 2002; **55**: S. 229–232.
21. Takeda K., Smyth M.J., Cretney E., Hayakawa Y., Yamaguchi N., Yagita H., Okumura K.: Cell Immunol 2001; **214**: S. 194–200.
22. Mariani E., Meneghetti A., Tarozzi A., Cattini L., Facchini A.: Scand J Immunol 2000; **51**: S. 618–625
23. Okuno K., Jinnai H., Lee Y.S., Kaneda K., Yasutomi M.: Hepatogastroenterology 1996; **43**: S. 1196–1202.
24. Dolcetti R., Viel A., Doglioni C., Russo A., Guidoboni M., Capozzi E. et al.: Am J Pathol 1999; **54**: S. 1805–1813.

25. Goedegebuure P.S., Eberlein T.J.: *Immunol Res* 1995; **14**: S. 119–131.
26. Ropponen K.M., Eskelinen M.J., Lipponen P.K., Alhava E., Kosma V.M.: *J Pathol* 1997; **182**: S. 318–324.
27. Espi A., Arenas J., Garcia-Granero E., Marti E., Lledo S.: *Dis Colon Rectum* 1996; **39**: S. 429–434.
28. Coca S., Perez-Piqueras J., Martinez D., Colmenarejo A., Saez M.A., Vallejo C. et al.: *Cancer* 1997; **79**: S. 2320–2328.
29. Skinner J.M., Jarvis L.R., Whitehead R.: *J Pathol* 1983; **139**: S. 97–103.
30. Higgins C.A., Hatton W.J., McKerr G., Harvey D., Carson J., Hannigan B.M.: *Biologicals* 1996; **24**: S. 329–332.
31. Cameron D.J., O'Brien P.: *Cancer* 1982; **50**: S. 498–502.
32. Lachter J., Stein M., Lichtig C., Eidelman S., Munichor M.: *Dis Colon Rectum* 1995; **38**: S. 290–293.
33. Fisher E.R., Paik S.M., Rockette H., Jones J., Caplan R., Fisher B.: *Hum Pathol* 1989; **20**: S. 159–163.
34. Nielsen H.J., Hansen U., Christensen I.J., Reimert C.M., Brüner N., Moesgaard F. et al.: *J Pathol* 1999; **189**: S. 487–495.
35. Pretlow T.P., Keith E.F., Cryar A.K., Bartolucci A.A., Pitts A.M., Pretlow T.G. et al.: *Cancer research* 1983; **43**: S. 2997–3000.
36. Satomi A., Murakami S., Ishida K., Hashimoto T., Sonoda M.: *Acta Oncol* 1995; **34**: S. 69–73.
37. Chapoval A.I., Tamada K., Chen L.: *Blood* 2000; **95**: S. 2346–2351.
38. Wood G.A., Korkola J.E., Archer M.C.: *Carcinogenesis* 2001; **22**: S. 357–359.
39. Hamlin I.M.E.: *Br J Cancer* 1968; **22**: S. 383–401.
40. Black M.M., Barclay T.H.C., Hankey B.F.: *Cancer* 1975; **36**: S. 2048–2055.
41. Bassler R., Dittman A.M., Dittrich M.: *Virchows Arch A Pathol Anat Histol.* 1981; **393**: S. 75–91.
42. Lichtenstein A.: *Human Cancer Immunology*. Vol 1. Philadelphia, PA: Saunders; 1990: S. 731–747.
43. Midorikawa Y., Yamashita T., Sendo F.: *Cancer Res* 1990; **50**: S. 6243–6247.
44. Matsumoto Y., Saiki I., Murata J., Okuyama H., Tamura M., Azuma I.: *Int J Cancer* 1991; **49**: S. 444–449.
45. Colombo M.P., Ferrari G., Stoppacciaro A., et al.: *J Exp Med* 1991; **173**: S. 889–897.
46. Di Carlo E., Forni G., Lollini P.L., Colombo M.P., Modesti A., Musiani P.: *Blood*, 2001; **97**: S. 339–345.
47. Kindzelskii A.L., Petty H.R.: *J Immunol* 1999; **162**: S. 3188–3192.
48. Heijnen I.A.F.M, Rijks L.J.M, Schiel A. et al.: *J Immunol* 1997; **159**: S. 5629–5639.
49. Kushner B.H., Cheung N.V.: *Blood* 1992; **79**: S. 1484–1490.
50. Kushner B.H., Cheung H.K.V.: *Blood* 1989; **73**: S. 1936–1941.

51. Ragnhammar P., Frödin J.E., Trotta P.P., Mellestedt H.: *Cancer Immunol Immunother* 1994; **39**: S. 254–262.
52. Van Spriël A.B., Leusen J.H., van Egmond M., Dijkman H.B., Assmann K.J., Mayadas T.N., van de Winkel J.G.: *Blood*; **97**: S. 2478–86.
53. Kikuchi T., Abe T., Ohno T.: *J Neurooncol* 2002; **58**: S. 125–130.
54. Gabrilovich D.I., Cheng P., Fan Y., Yu B., Nikitina E., Sirotkin A., Shurin M., Oyama T., Adachi Y., Nadaf S., Carbone D.P., Skoultchi A.I.: *J Leukoc Biol* 2002; **72**: S. 285–96.
55. Baskic D., Acimovic L., Samardzic G., Vujanovic N.L., Arsenijevic N.N.: *Neoplasma* 2001; **48**: S. 169–174.
56. Maeda H., Akaike T.: *Biochemistry* 1998; **63**: S. 854–865.
57. Sanchez-Torres C., Garcia-Romo G.S., Cornejo-Cortes M.A., Rivas-Carvalho A., Sanchez-Schmitz G.: *Int Immunol* 2001; **13**: S. 1571–1581.
58. Hostanska K., Hajto T., Spagnoli G., Fischer J., Lentzen H., Herrmann R.: *Nat Immun* 1995; **14**: S. 295–304.
59. Walzel H., Bremer H., Gabius H.-J.: In: Gabius H.-J., Gabius S. (eds): *Lectins and Glycobiology*. Berlin, Springer Verlag, 1993; S. 357–361.
60. Heiny B.M., Albrecht V., Beuth J.: *Anticancer Res* 1998; **18**: S. 583–586.
61. Vehmeyer K., Hajto T., Hostanska K., Könermann S., Lösert H., Saller R., Wörmann B.: *Eur J Hematol* 1998; **60**: S. 16–20.
62. Kovacs E., Hajto T., Hostanska K.: Improvement of DNA repair in lymphocytes of breast cancer patients treated with *Viscum album* extract (Iscador). *Eur J Cancer* 1991; **27**: S. 1672–1676.
63. Schöffski P., Riggert S., Fumoleau P. et al: *Annals of Oncology* 2004; **15**: S. 1816–1826.
64. Hajto T., Hostanska K., Weber K. et al.: *Nat Immun* 1998; **16**: S. 34–46.