



[Clin Rev Allergy Immunol](#). Autorenmanuskript; verfügbar in PMC 2018 1. April.

PMC- ID: PMC5680136

Veröffentlicht in endgültig bearbeiteter Form als:

NIHMSID: NIHMS912752

[Clin Rev Allergy Immunol. April 2018; 54\(2\): 213–223.](#)

PMID: [28251581](#)

doi: [10.1007/s12016-017-8600-0](#)

Chitin und seine Auswirkungen auf Entzündungs- und Immunreaktionen

[Daniel Elieh Ali Komi](#) , ^{1, 2} [Lokesh Sharma](#) , ³ und [Charles S. Dela Cruz](#) ^{3, 4}✉

Abstrakt

Chitin, ein potenziell allergieförderndes pathogenassoziiertes molekulares Muster (PAMP), ist ein lineares Polymer, das aus *N*-Acetylglucosaminresten besteht, die durch β verbunden sind-(1,4)-glykosidische Bindungen. Säugetiere sind potentielle Wirte für Chitin enthaltende Protozoen, Pilze, Arthropoden und Nematoden; Säugetiere selbst synthetisieren Chitin jedoch nicht, und daher wird es als potenzielles Ziel für die Erkennung durch das Immunsystem von Säugetieren angesehen. Chitin wird hauptsächlich in der Lunge oder im Darm wahrgenommen, wo es eine Vielzahl angeborener (Eosinophile, Makrophagen) und adaptiver Immunzellen (IL-4/IL-13-exprimierende T-Helfer-Typ-2-Lymphozyten) aktiviert. Chitin induziert Zytokinproduktion, Leukozytenrekrutierung und alternative Makrophagenaktivierung. Die intranasale oder intraperitoneale Verabreichung von Chitin (variierend in Größe, Acetylierungsgrad und Reinheit) an Mäuse wurde als routinemäßiger Ansatz angewendet, um die Priming-Effekte von Chitin auf die angeborene und adaptive Immunität zu untersuchen. Strukturelles Chitin, das in Mikroorganismen vorhanden ist, wird aktiv durch echte Chitinasen des Wirts, einschließlich saurer Säuger-Chitinasen und Chitotriosidase, in kleinere Fragmente abgebaut, die von Säugerrezeptoren wie FIBCD1, NKR-P1 und RegIIIc erfasst werden können. Die Immunerkennung von Chitin umfasst auch Mustererkennungsrezeptoren, hauptsächlich über TLR-2 und Dectin-1, um Immunzellen zu aktivieren, um die Produktion von Zytokinen und die Schaffung eines Immunnetzwerks zu induzieren, das zu entzündlichen und allergischen Reaktionen führt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf verschiedene immunologische Aspekte der Wechselwirkung zwischen Chitin und dem Immunsystem des Wirts, wie z. B. Wahrnehmung, Wechselwirkungen mit Immunzellen, Chitinasen als Chitin abbauende Enzyme und immunologische Anwendungen von Chitin. einschließlich saurer Säugetier-Chitinasen und Chitotriosidase in kleinere Fragmente, die von Säugetierrezeptoren wie FIBCD1, NKR-P1 und RegIIIc wahrgenommen werden können. Die Immunerkennung von Chitin umfasst auch Mustererkennungsrezeptoren, hauptsächlich über TLR-2 und Dectin-1, um Immunzellen zu aktivieren, um die Produktion von Zytokinen und die Schaffung eines Immunnetzwerks zu induzieren, das zu entzündlichen und allergischen Reaktionen führt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf verschiedene immunologische Aspekte der Wechselwirkung zwischen Chitin und dem Immunsystem des Wirts, wie z. B. Wahrnehmung, Wechselwirkungen mit Immunzellen, Chitinasen als Chitin abbauende Enzyme und immunologische Anwendungen von Chitin. einschließlich saurer Säugetier-Chitinasen und Chitotriosidase in kleinere Fragmente, die von Säugetierrezeptoren wie FIBCD1, NKR-P1 und RegIIIc wahrgenommen



werden können. Die Immunerkennung von Chitin umfasst auch Mustererkennungsrezeptoren, hauptsächlich über TLR-2 und Dectin-1, um Immunzellen zu aktivieren, um die Produktion von Zytokinen und die Schaffung eines Immunnetzwerks zu induzieren, das zu entzündlichen und allergischen Reaktionen führt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf verschiedene immunologische Aspekte der Wechselwirkung zwischen Chitin und dem Immunsystem des Wirts, wie z. B. Wahrnehmung, Wechselwirkungen mit Immunzellen, Chitinasen als Chitin abbauende Enzyme und immunologische Anwendungen von Chitin. um Immunzellen zu aktivieren, um die Produktion von Zytokinen und die Schaffung eines Immunnetzwerks zu induzieren, das zu entzündlichen und allergischen Reaktionen führt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf verschiedene immunologische Aspekte der Wechselwirkung zwischen Chitin und dem Immunsystem des Wirts, wie z. B. Wahrnehmung, Wechselwirkungen mit Immunzellen, Chitinasen als Chitin abbauende Enzyme und immunologische Anwendungen von Chitin. um Immunzellen zu aktivieren, um die Produktion von Zytokinen und die Schaffung eines Immunnetzwerks zu induzieren, das zu entzündlichen und allergischen Reaktionen führt. In dieser Übersicht konzentrieren wir uns auf verschiedene immunologische Aspekte der Wechselwirkung zwischen Chitin und dem Immunsystem des Wirts, wie z. B. Wahrnehmung, Wechselwirkungen mit Immunzellen, Chitinasen als Chitin abbauende Enzyme und immunologische Anwendungen von Chitin.

Schlüsselwörter: Chitin, Chitinase, Immunsystem, angeborene Immunität, adaptive Immunität



Einführung

Chitin ist ein Poly(β - (1-4) -N -acetyl-D-glucosamin), das erstmals 1884 identifiziert wurde und ein natürliches Polysaccharid von großer biologischer Bedeutung ist [1]. Chitin ist ein ungiftiges, biologisch abbaubares und biokompatibles Polymer [2 , 3] mit schlechter Löslichkeit bei neutralem pH [4]. Aufgrund seiner chemischen Eigenschaften hat [Chitin](#) viele Anwendungen in der Biomedizin und Biotechnologie gefunden, wie [z. 8](#)], Gewebezüchtung und Krebsdiagnose [9]. Es wurde gezeigt, dass Chitin und sein deacetyliertes Derivat Chitosan immunstimulierende Eigenschaften bei Säugetieren und Pflanzen besitzen [2]. Chitin ist ein struktureller Bestandteil in Zellwänden von Bakterien und Pilzen, dem Exoskelett von Krebstieren [10], Insekten [11] und Eierschalen von Nematoden [12]. Tatsächlich profitieren solche Organismen vom Besitz von Chitin zum Schutz vor rauen Umweltbedingungen oder vor den Immunantworten des Wirts gegen Parasiten/Pathogene [11]. Chitin kann vom angeborenen Immunsystem wahrgenommen werden und immunmodulatorische Wirkungen auf die adaptive Immunität haben, die in diesem Review diskutiert werden.

Struktur und allgemeine Eigenschaften

Chitinpolymere werden intrazellulär durch Chitinsynthese synthetisiert, durch die Plasmamembran transloziert und verschmelzen zu starren Kristalliten, die schließlich die Chitinteile von Mikroorganismen formen [13]. Chitin hat drei verschiedene kristalline Allomorphe, nämlich das α -Chitin (die am weitesten verbreitete Form), das β -Chitin und das γ -Chitin (das in Pilzen vorkommt), die sich alle in der Ausrichtung ihrer Mikrofibrillen unterscheiden [14]. Chitinase und β - N -Acetylglucosaminidase vermitteln die vollständige Hydrolyse von Chitin zu GlcNAc-Einheiten [15]. Pilze profitieren von glukavernetzten Chitinfasern, um ihre Zellwand zu stärken. Der alkaliunlösliche Kern des *Aspergillus fumigatus* Zellwand enthält Chitin, das mit β -1,3-Glucanen assoziiert ist [16 , 17], wohingegen Insekten Protein-Chitin-vernetzte Fasern in ih-

rem Exoskelett verwenden. Bakterien und Pilze scheiden Chitinasen und Chitosanasen aus, um große Mengen an Chitin/Chitosan zu GlcNAc/GlcN zu recyceln [[18](#)]. Hausstaubmilben profitieren nicht nur von Chitin als Bestandteil ihrer Zellwand, sondern setzen Chitin auch in die Umwelt frei, da ihre Kotpellets mit chitinhaltigen Materialien bedeckt sind [[19](#)]. Die Vermeidung einer Exposition gegenüber Chitin in der Umwelt ist aufgrund der großen Mengen an Chitin, die von Mikroorganismen wie Hausstaubmilben produziert werden, die T-Helfer Typ 2 (Th2) entzündliche Atemwegserkrankungen wie Asthma bei sensibilisierten Personen hervorrufen [[20](#)], unmöglich.

Chitin-Erkennung durch das Immunsystem

Chitin/Chitosane sind potenzielle Ziele für die Erkennung durch das Immunsystem von Säugetieren, da Säugetieren solche Biopolymere von Natur aus fehlen. Säugetier-Chitinasen und Chitinasen-ähnliche Proteine (C/CLPs) binden bei Exposition gegenüber Chitin-tragenden Mikroben an Chitin, während echte Chitinasen wie saure Säugetier-Chitinasen und Chitotriosidase Chitin ebenfalls aktiv abbauen können [[21](#) , [22](#)]. FIBCD1, NKR-P1 und RegIIIc wurden als Säugetier-Chitin-bindende Rezeptoren identifiziert [[18](#)]. Darüber hinaus sind der Toll-like-Rezeptor (TLR) 2, Dectin-1 (ein β -Glucan-Rezeptor, der die Entwicklung von T-Helfer-Typ 17 (Th17) und folglich die Rekrutierung von Neutrophilen vermittelt) und der Mannose-Rezeptor ebenfalls an der Vermittlung von Immunantworten auf Chitin beteiligt [[18](#) , [23](#) , [24](#)]. Der Mannose-Rezeptor (CD206) ist als ein endozytischer Rezeptor bekannt, der im endozytischen Recycling-Kompartiment vorhanden ist. Die CD206-Erkennung ist pH-abhängig, wobei, sobald eine Ansäuerung im endosomalen Kompartiment stattfindet, Mannoserezeptoren von ihren Liganden dissoziieren und die leeren Rezeptoren zurück zur Plasmamembran recycelt werden [[25](#)] ([Abb. 1](#)). Semenuk und Kollegen berichteten über NKR-P1, einen Oberflächenrezeptor aus der tierischen C-Lektin-Superfamilie, der auf natürlichen Killerzellen (NK) vorhanden ist und als Chito-Oligomer-Rezeptor fungiert [[26](#)].

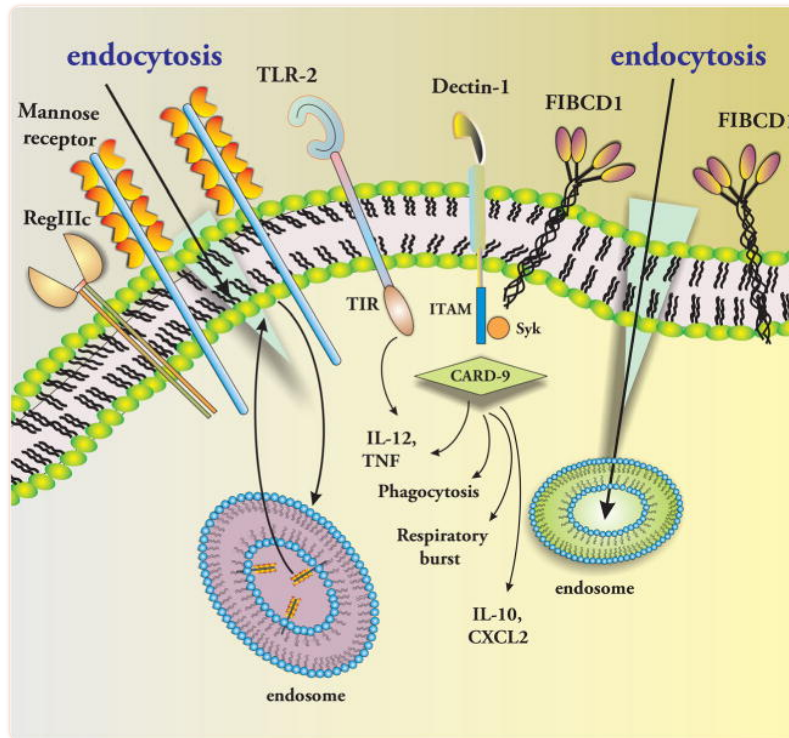


Abb. 1

Chitin-bindende Rezeptoren aus verschiedenen Superfamilien erkennen Chitinfragmente über verschiedene Wege und aktivieren die Signalübertragung. FIBCD1 bindet Chitin und dirigiert acetylierte Komponenten zum Abbau in den zytoplasmatischen Endosomen durch Endozytose. Dectin-1 induziert durch seine Signalgebung den respiratorischen Burst und die Phagozytose. Die durch die TIR-Domäne vermittelte TLR-2-Signalgebung führt zur Induktion der IL-12- und TNF-Produktion ähnlich wie bei Dectin-1. Mannoserezeptoren sind an der Endozytose von Chitinmaterialien zusammen mit der Bildung von Endosomen beteiligt. Mannose-Rezeptoren dissoziieren pH-abhängig von Liganden und werden zur Plasmamembran zurückgeführt

Die Chitin-bindende Aktivität von RegIIIy, einem sezernierten C-Typ-Lektin, und seinem menschlichen Gegenstück HIP/PAP sind entscheidend für ihre Funktion als Mustererkennungsproteine [27]. Schlosser et al. berichteten, dass ein Chitinrezeptor, FIBCD1, strukturell wie ein homotetrameres 55-kDa-Typ-II-Transmembranprotein ist. FIBCD1 wird im Gastrointestinaltrakt stark exprimiert [28]. Immunhistochemische Befunde zeigten, dass FIBCD1 eine stark polarisierte Lokalisation an der apikalen Oberfläche aufweist, die dem Bürstensaum von Epithelzellen des Dünn- und Dickdarms entspricht. Diese Gruppe berichtete auch über FIBCD1 als ein Calcium-abhängiges Acetylgruppen-bindendes Molekül, das in der Lage ist, an Chitin, aber nicht an andere PAMPs zu binden [29]. In Pflanzen ist CERK1 [30] und CEBiP (ein Chitin-Elicitor-Bindungsprotein) tragen zur Chitin-Signalübertragung bei [31]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass einige Insekten wie die Mücke *Anopheles gambiae* Sp22D besitzen, eine modulare Chitin-bindende Protease, die mit Hämocyten und Hämolymphe assoziiert ist [32].

Mehrere physikalische Variablen von Chitin, einschließlich Größe, Form, Quelle und Reinigungsmethode, beeinflussen die Immunerkennung, Zytokinprofile und die Rekrutierung von Entzündungszellen [33 , 34]. Es wurde berichtet, dass die Vorbehandlung von Mäusen mit gereinigten Chitinpartikeln von *C. albicans* ihr Überleben nach einer experimentellen Infektion durch *C. albicans* verbessert. In diesem Experiment wurde die candidazide Aktivität von peri-

tonealen Makrophagen durch die erhöhte Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies verstärkt [[35](#)]. Andere Studien berichteten jedoch, dass hochreines Chitin aus *C. albicans* keine signifikante Immunantwort hervorrufen konnte, wenn es mit mononukleären Zellen des menschlichen peripheren Blutes inkubiert wurde [[33](#)]. Große Chitinpolymere (wie die von Chitin enthaltenden Pathogenen) sind biologisch inert, während die kleinen Fragmente von Chitin gezeigt haben, dass sie wirksam Immunantworten induzieren. Die antiparasitären Reaktionen während der Exposition führen zur Fragmentierung des Chitins und zur Auslösung von Immunantworten [[11](#)].

Hochgereinigtes Pilzchitin stimuliert nicht direkt die Produktion von Zytokinen aus PBMCs, aber Chitinfragmente mit einer Größe von 40 bis 70 μm waren in der Lage, die TNF- α -Produktion durch einen Phagozytose-unabhängigen Mechanismus zu stimulieren [[36](#)]. Die durch die katalytische Aktivität von Chitinasen produzierten Zwischenfragmente interagieren mit TLR-2-, Dectin-1- und Mannose-Rezeptoren auf der Oberfläche von Makrophagen, um entzündungsfördernde Zytokine und Mediatoren zu produzieren, darunter IL-17, IL-18, IL-23, TNF- α und LTB₄, die wiederum die Produktion der C/CLPs stimulieren. Darüber hinaus führt die katalytische Aktivität von AMCase zur Produktion kleinerer Fragmente, die von Dectin-1 wahrgenommen werden und IL-10 und YKL-40 (auch bekannt als CHI311 und BRP-39) induzieren [[11](#)] ([Abb. 2](#)). Der Unterschied in der Entzündungsreaktion, der durch unterschiedlich große Fragmente ausgelöst wird, könnte auf die Verwendung verschiedener Kombinationen von TLR2, Dectin-1 und in geringerem Maße Mannoserezeptor und Phagozytose zurückzuführen sein, um unterschiedliche Signalwege zu aktivieren, die die Produktion von TNF- α unterschiedlich regulieren und IL-10 [[37](#)]. Da Silva et al. untersuchten die stimulierenden Wirkungen einer Chitin-Exposition auf die Makrophagen-IL-17-Produktion über den TLR-Weg [[38](#)]. Durch diese Studie an Chitin-stimulierten Makrophagen von Wildtyp-Mäusen und Mäusen mit Nullmutationen von MyD88, TLR-2 oder TLR-4 wurde deutlich, dass MyD88 und TLR-2, aber nicht TLR-4, eine Schlüsselrolle spielen in der Fähigkeit von Chitin, IL-17AR zu stimulieren [[38](#)].

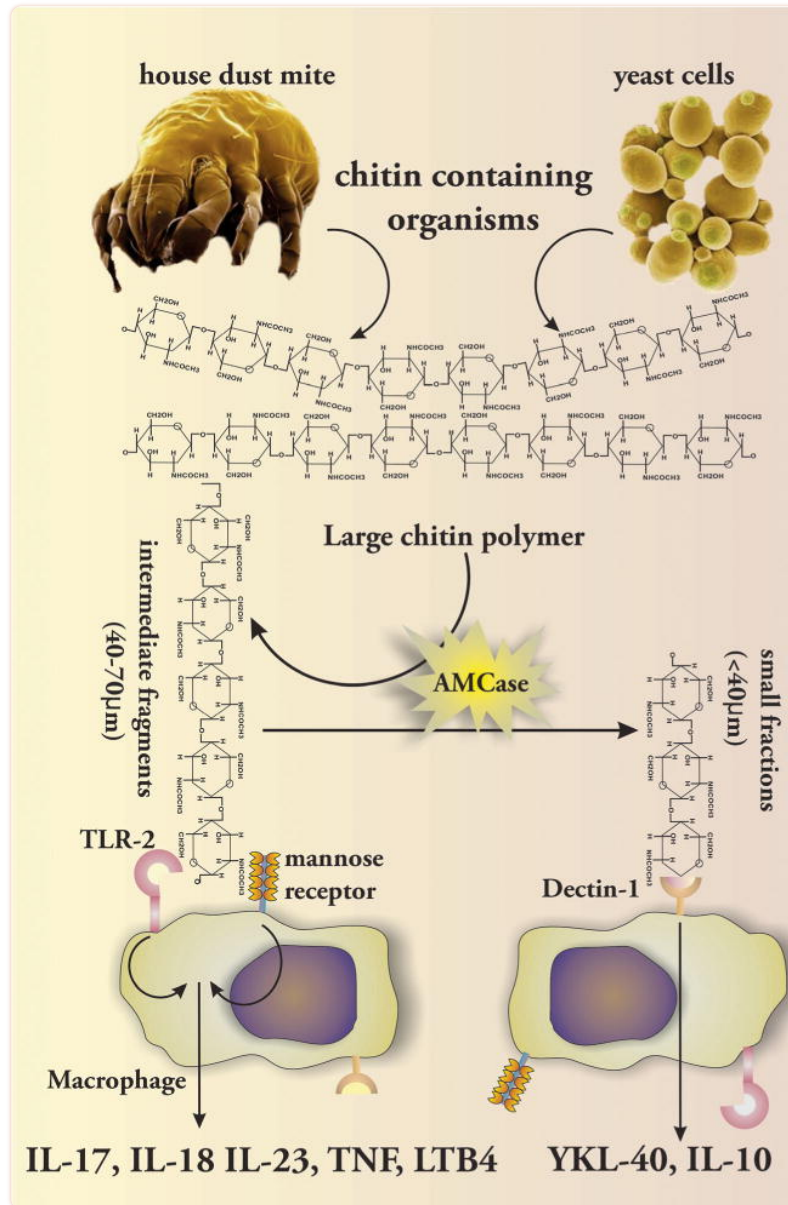


Abb. 2

Große Chitinpolymere aus Chitin enthaltenden Organismen sind inert, aber unter chitinolytischer Aktivität von AMCase produzieren Zwischenfragmente, die erfolgreich von Chitin-bindenden Rezeptoren auf der Oberfläche von Makrophagen erfasst werden. Jeder Rezeptor induziert je nach Aktivierungsweg spezifische Zytokine

Chitin und angeborene Immunität

Chitin wird vom Immunsystem als PAMP über spezifische membrangebundene Rezeptoren wahrgenommen und spielt eine Schlüsselrolle bei der Abwehr von Krankheitserregern [39]. Die Expression von Chitin-bindenden Rezeptoren auf der Oberfläche angeborener Immunzellen wie Makrophagen macht sie zu Meisterzellen bei Chitin-Immunsystem-Interaktionen. Nachdem angeborene Immunzellen Chitin als PAMP wahrnehmen, werden verschiedene molekulare Signalkaskaden ausgelöst, um die Zytokinprofile und den zellulären Phänotyp zu verändern. Die *A. fumigatus* Zellwand besteht aus kovalent gebundenem β -Glucan (erkannt durch den C-

Typ-Lektinrezeptor Dectin-1), Chitin, Galactomannan und α -Glucan, die bei Säugetieren fehlen und primäre Ziele für die Erkennung als PAMPs durch PRRs auf Wirtszellen darstellen. Die Dectin-1-Aktivierung fördert die Phagozytose, die ROS-Produktion und die entzündliche Zytokinproduktion. Die Exposition gegenüber Chitin erhöht die Expression von CCL2, IL-25, IL-33 und TLSP durch Lungenepithelzellen, um angeborene Lymphoidzellen vom Typ 2 (ILC2) zu induzieren, IL-5- und IL-13-Zytokine zu sezernieren, die für die Akkumulation von Eosinophilen und essentiell sind alternativ aktivierte oder M2-Makrophagen [40].

Es wurde berichtet, dass die Chitin-induzierte Sekretion von IL-17A und TNF- α aus Makrophagen vom TLR-2/MyD88- bzw. Dectin-1/TLR2-Weg abhängt [34]. Die intranasale Verabreichung von Chitinpartikeln in die Lunge aktivierte Alveolarmakrophagen, um die Expression von Zytokinen einschließlich IL-12, Tumornekrosefaktor TNF- α und IL-18 zu induzieren, was zur IFN- γ -Produktion hauptsächlich durch NK-Zellen führte [11]. Darüber hinaus erhöht diese Chitinbehandlung den oxidativen Ausbruch von Makrophagen signifikant, wenn sie später in vitro mit Phorbolmyristatacetat (PMA) stimuliert wird [41]. Reese et al. zeigten die Fähigkeit von Chitin, die Akkumulation von IL-4-exprimierenden angeborenen Immunzellen in Geweben, einschließlich Eosinophilen und Basophilen, zu induzieren, wenn es Mäusen verabreicht wurde. In diesen Experimenten wurde berichtet, dass Chitin eine alternative Makrophagenaktivierung vermittelt, was darauf hindeutet, dass diese Zellen Sensoren für Chitin in Geweben darstellen könnten. Chitin kann auch die T-Zellfunktionen, die NK-Zellaktivität und die Produktion von Interferon (IFN- γ) durch NK-Zellen verbessern [2] .

Arginase I (argI) ist ein Signaturgen, das in alternativ aktivierten Makrophagen induziert wird. Reese und Kollegen erzeugten Mäuse, die einen IRES-gesteuerten Enhanced Yellow Fluorescent Protein (eYFP)-Reporter enthielten, um die Fähigkeit von Chitin zu bewerten, eine alternative Makrophagenaktivierung in vivo zu induzieren. Es wurden keine eYFP-positiven Makrophagen in den Lungen oder im Peritoneum von ArgI-Reportermäusen (YARG-Mäusen) unter Ruhebedingungen identifiziert, wohingegen am 9. Tag nach der *N. brasiliensis* -Infektion eine große Anzahl von eYFP-positiven CD11b⁺, CD11c⁻ und Gr1⁻ Makrophagen waren in beiden Geweben vorhanden. Daher ruft die Exposition gegenüber Chitin während einer parasitären Infektion die Akkumulation von Arginase-I-positiven Makrophagen hervor [42]. Bei Chitinexposition exprimieren Makrophagen häufig alternativ aktivierte Phänotyp- oder M2-Marker, die durch Arg1, Ym1 (auch bekannt als Chitinase-like 3 oder Chil3 oder homolog zum eosinophilen chemotaktischen Faktor), Fizz1, Mannoserezeptor, Produktion von IL-10 und gekennzeichnet sind Chemokine wie CCL17 und CCL24 [43] und Leukotrien B4, das als Chemolockstoff für Eosinophile wirkt [12]. Obwohl die Chitin-Exposition in vivo eine M2-Polarisation induziert, erwerben Makrophagen in vitro keinen M2-Phänotyp, wenn sie Chitin ausgesetzt werden, und sezernieren stattdessen TNF- α , was darauf hindeutet, dass Makrophagen einen Faktor für die In-vivo-Polarisation benötigen. Royet et al. führten In-vivo- und In-vitro-Experimente mit AMJ2-C11- und LA-4-Maus-Makrophagen-abgeleiteten Zelllinien sowie CCR2- und CCL2-Knockout (KO)-Mäusen durch. Sie berichteten, dass CD326+ Atemwegsepithelzellen CCL2 als Reaktion auf Chitin sezernieren, das ein Schlüsselfaktor bei der alternativen Aktivierung von Makrophagen und allergischen Entzündungen in vivo ist [44].

Typ-II-Alveolarepithelzellen (ATII), bei denen es sich um kleine, quaderförmige Zellen handelt, sind entscheidend für die Reparatur der verletzten Alveole, indem sie sich in alveoläre Epithelzellen vom Typ I differenzieren [45]. Diese ATII-Zellen exprimieren IL-33 während der Infektion mit Chitin-tragenden Nematodenparasiten wie *Strongyloides venezuelensis*. Von ATII-Zellen stammendes IL-33 induziert die ILC2-Proliferation und aktiviert sie zur Produktion von IL-5

und IL-13, die in Kombination eine eosinophile Entzündung in der Lunge induzieren [46]. Die epithelialen Zytokine IL-25, IL-33 und TSLP aktivieren ILC2-Zellen, um große Mengen der Th2-Zytokine IL-5 und IL-13 zu produzieren. Darüber hinaus setzen Mastzellen und Makrophagen PGD2 und Leukotrien D4 (LTD4) frei und stimulieren weitere ILC2-Zellen [45]. Von ILC2 abgeleitetes IL-5 stimuliert die Aktivierung und das Überleben von Eosinophilen, während IL-13 eine Hyperreaktivität der Atemwege induziert und zusammen mit IL-9 die Schleimproduktion fördert [47] (Abb. 3). Yasuda et al. zeigten die Rolle von IL-33 bei der Induktion von Eosinophilie nach Verabreichung von Chitin bei Mäusen. Sie zeigten, dass die Anzahl der IL-33-exprimierenden ATII-Zellen und die IL-33-Proteinspiegel in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit von Wildtyp-Mäusen anstiegen, von denen erwartet wurde, dass sie nach einer Chitinbehandlung eine pulmonale Eosinophilie entwickeln, während bei IL33-Mangel keine Eosinophilie beobachtet wurde Mäuse. Die Forscher in dieser Studie untersuchten auch, ob eine *S. venezuelensis*- Infektion eine pulmonale Eosinophilie ohne die Hilfe von Th2-Zellen unter Verwendung von infiziertem WT und Rag2^{-/-} induzierte Mäuse (um den Beitrag von T-Zellen auszuschließen). Beide Arten von Mäusen zeigten gleichermaßen eine erhöhte Anzahl von IL-33-exprimierenden ATII-Zellen und entwickelten eine Lungeneosinophilie; somit sind die adaptiven Immunzellen nicht essentiell für die IL-33-induzierte Akkumulation von Eosinophilen in der Lunge [46].

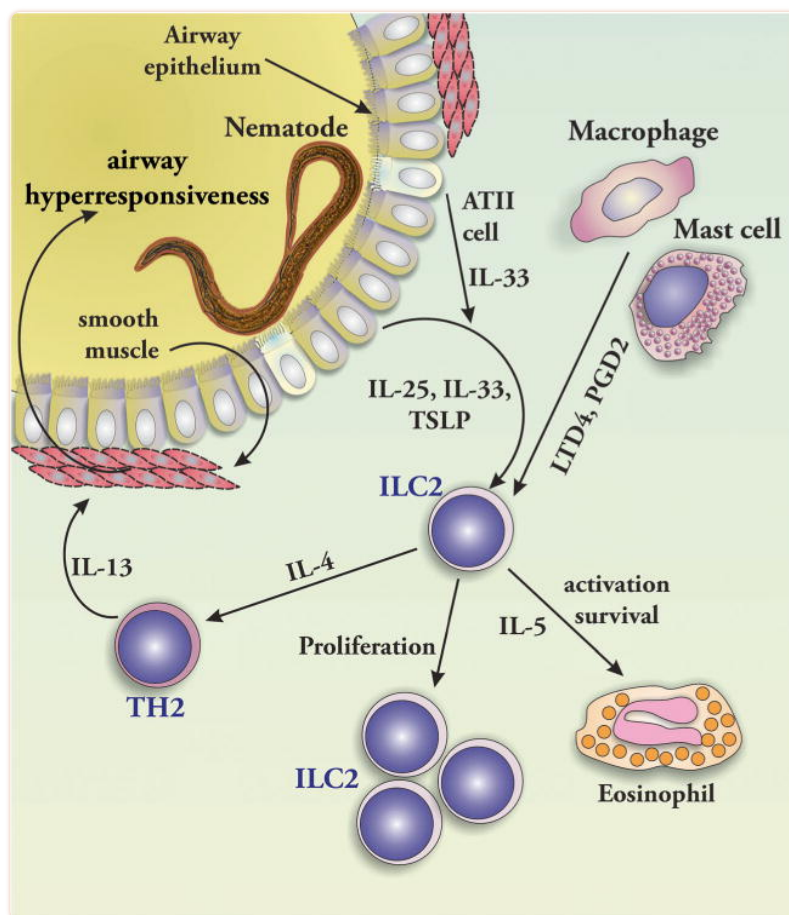


Abb. 3

Die Infektion durch Chitin enthaltende Nematoden führt zur Freisetzung von IL-33, IL-25 und TSLP aus dem Atemwegsepithel, die ILC-2-Zellen aktivieren. Die letzteren Zellen produzieren die Th2-Zytokine IL-4, IL-5 und IL-13, durch die eine Th2- und Eosinophilen-Aktivierung erfolgt. Makrophagen und Mastzellen tragen zur weiteren ILC2-Aktivierung bei, indem sie PGD2 und LTD4 produzieren

Da Chitin von Mikroorganismen exprimiert wird, die an vielen Hautallergien beteiligt sind, könnten die Keratinozyten-Chitin-Wechselwirkungen bei der Regulierung der epidermalen Immunität wichtig sein. Koller und Kollegen untersuchten die Bioaktivität und die angeborenen Immunmodulationsantworten von Chitin auf Keratinozyten nach Exposition gegenüber Chitinfragmenten unter Verwendung sowohl der immortalisierten Keratinozyten-Zelllinie HaCaT (die TLR1–5 und TLR10 exprimieren) als auch primärer menschlicher Keratinozyten HEK-Zellen (die TLR2, TLR3 exprimieren, TLR5 und TLR9). Ihre Ergebnisse zeigten, dass Chitin in beiden Keratinozyten-Zelllinien dosisabhängig die Sekretion von CXCL8, IL-6 und TSLP induziert. Die Blockierung von TLR2 vor der Chitinbehandlung hob die Chitin-induzierte entzündliche Zytokinproduktion auf.[48](#)] ([Abb. 4](#)). Es wurde gezeigt, dass die Makrophagen die Produktion von IL-12, IL-18 und TNF- α initiieren, die alle extrazelluläre Signalzytokine für die IFN- γ -Produktion bei phagozytierenden Bakterien wie dem durch Hitze abgetöteten (HK) *Mycobacterium bovis* BCG oder *Propionibacterium sind parvum* oder ihre Produkte durch Mannose-Rezeptoren. Yoshimiet al. verwendeten 1–10 μm große Chitinfragmente, um seine mikrobiologische Eigenschaft nachzuahmen, allergische Entzündungen in vivo herunterzuregulieren, die ebenfalls von Makrophagen über die Mannoserezeptoren erkannt und aufgenommen werden konnten. In ihren Mausmodellen wurde sowohl BALB/c- als auch C57BL/6-Mäusen endotoxinfreies Ambrosia-Allergen injiziert, und allergische Reaktionen wurden durch Messungen der IgE-Spiegel und Ex-vivo-Splenozyten-Stimulationsassays bewertet. Es wurde gezeigt, dass Chitin Milzzellen von Ragweed-sensibilisierten Mäusen stimuliert, IFN- γ und IL-10, aber nicht IL-4 oder IL-5 zu produzieren, was zu einer Verschiebung der T-Helferzellantworten zugunsten von Th1 führt. Es wurde auch gezeigt, dass mit Chitin behandelte Mäuse signifikant verringerte IgE-Spiegel aufwiesen. Interessanterweise waren auch Ambrosia-spezifische IgE-Spiegel nach Chitin-Behandlung signifikant reduziert, während Ambrosia-spezifische IgG2a-Spiegel erhöht waren. Der Kontakt mit Ambrosia-Allergen in Ambrosia-immunisierten Mäusen wurde von einer Migration von Lymphozyten, Eosinophilen und Neutrophilen in BAL-Flüssigkeit begleitet, während eine Chitinbehandlung diese entzündlichen Wirkungen aufhob. Darüber hinaus wurden im Vergleich zur nicht mit Chitin behandelten Kontrollgruppe die peribronchiale, perivaskuläre und totale Lungenentzündung in der mit Chitin behandelten Gruppe gehemmt [[49](#)]. Wagener et al. analysierten in ähnlicher Weise die immunologischen Eigenschaften von gereinigtem Chitin, das aus *Candida albicans* stammt, und stellten fest, dass der Mannoserezeptor, NOD2 und TLR9 Chitin erkennen und an der Vermittlung einer entzündungshemmenden Reaktion durch die Sekretion des Zytokins IL-10 beteiligt sind [[50](#)].

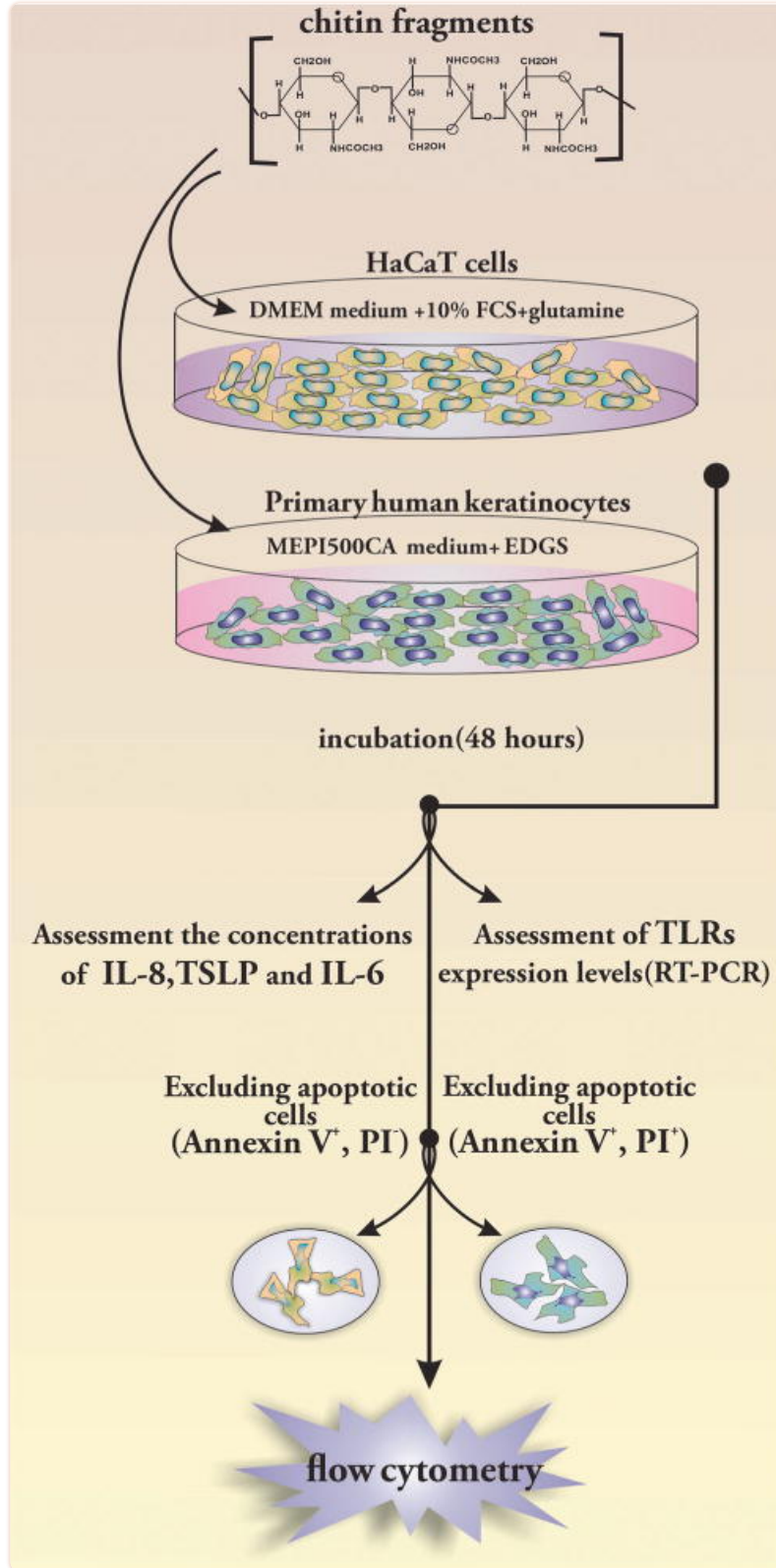


Abb. 4

TLR-Expressions- und Zytokin-Produktionsmuster nach Chitin-Exposition zur Bewertung der Chitin-Bioaktivität

Chitosan, das am besten untersuchte Chitinderivat, ist auch in der Lage, das NLRP3-Inflammasom in geprinten, aus dem Knochenmark stammenden Makrophagen zu aktivieren, was zur Induktion einer robusten IL-1 β -Antwort führt. Eine solche immunaktivierende Eigenschaft hat

Auswirkungen auf Chitosan in translationalen Anwendungen; Beispielsweise könnte seine Verwendung als Arzneimittel- oder Impfstoffabgabesystem zu einer starken, gezielten Entzündungsreaktion führen [51]. Chitin aktiviert nicht nur angeborene Immunzellen, sondern aktiviert auch das Komplementsystem. Um den Mechanismus der Chitin-induzierten Komplementaktivierung zu beschreiben, haben Roy et al. fügte dem Serum Chitin in Gegenwart von neutralisierendem Antikörper gegen C1q hinzu, um den klassischen Aktivierungsweg zu blockieren, oder gegen Faktor B, um den alternativen Weg zu blockieren. Interessanterweise blockierten neutralisierende Antikörper gegen Faktor B, aber nicht gegen C1q, die Aktivierung des Komplements durch Chitinpartikel im Serum, was darauf hindeutet, dass ein alternativer Weg der Hauptmechanismus bei der Komplementaktivierung in Gegenwart von Chitin ist [52].

Immunmodulatorische Wirkungen von diätetischem Chitin auf die angeborene Immunität der Goldbrasse (*Sparus aurata L.*) zeigten, dass Chitin in der Lage ist, die respiratorische Burst-Aktivität, die natürliche hämolytische Komplementaktivität und die zytotoxische Aktivität zu erhöhen, während es die Phagozyten- und Serum-Lysozym-Aktivität nicht erhöht [53]. Hausstaubmilben (HDMs) gelten als die Hauptquelle inhalierter Allergene, von denen bekannt ist, dass sie entzündliche Atemwegserkrankungen vom Th2-Typ, einschließlich Asthma, bei sensibilisierten Personen auslösen. Es wird berichtet, dass die Sensibilisierung der Atemwege mit Chitin aus HDM plus OVA-verstärkte OVA-induzierte Entzündung der Atemwege mit der erhöhten Expression von Th1-, Th2- und Th17-Zytokinen im Vergleich zu OVA allein verbunden war. Interessanterweise wurde die durch Chitin verstärkte OVA-spezifische Th2-Zellantwort durch die Behandlung mit Chitinase aufgehoben. Es wird auch geschlussfolgert, dass von HDM abgeleitetes Chitin die Überempfindlichkeit der Atemwege gegenüber inhalierten Allergenen über den TLR2-abhängigen Signalweg verstärkt. Chitin-induziertes TNF- α wird auch als Schlüsselmediator bei der Entwicklung einer Th2-Zellantwort auf inhalierte Allergene beschrieben [20].

Chitin und adaptive Immunität

Bei Pilzinfektionen sind Typ-1-T-Helfer (Th1)-Antworten im Allgemeinen schützend, während Th2-Antworten zu schlechten Krankheitsergebnissen führen. O'Dea et al. verglichen die T-Helfer-Antworten bei experimenteller Aspergillose unter Verwendung von zwei Pilzisolaten mit unterschiedlichem Chitingehalt, nämlich Af293 und Af5517 (mit höherem Chitingehalt). Sie fanden heraus, dass CD4⁺-T-Zellen in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit von mit Af5517 aspirierten Mäusen eine verringerte IFN- γ -Sekretion, aber eine erhöhte Interleukin-4-Sekretion aufwiesen. Darüber hinaus war die Rekrutierung von Eosinophilen mit der Höhe der Chitinexposition während der Pilzkeimung korreliert und wurde durch die konstitutive Lungenchitinaseexpression verringert [54]. Zuletzt haben Wiesner et al. untersuchten die Th2-Antworten auf eine Kryptokokkeninfektion und lieferten neue Beweise dafür, dass Chitin an der spezifischen Lungenpilzimmunität beteiligt ist. Sie berichteten, dass die Chitinerkennung über Chitotriosidase zur Einleitung einer schädlichen Th2-Zelldifferenzierung durch Beitrag von CD11b⁺ -Lungenresidenten dendritischen Zellen als Reaktion auf eine Pilzinfektion der Lunge führt. Während ihrer experimentellen Infektion mit Kryptokokken in Mäusen war die Chitinase-Aktivität in Lungenhomogenaten im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht.

Um die Hypothese zu testen, dass die Th2-Zell-assoziierte Krankheit von Chitinasen abhängt, infizierten diese Forscher Wildtyp-, Chit1KO- und AMCaseKO-Mäuse mit *C. neoformans* und quantifizierten die Th2-Zellantwort. Sie fanden heraus, dass infizierte Chit1KO-Mäuse im Vergleich zu WT-Kontrollen zehnmal weniger Th2-Zellen in ihren Lungen hatten, während ein AM-

Case-Mangel die Anzahl der Th2-Zellen nicht beeinflusste [55]. Über Chitin-Mikropartikel (CMPs) wurde auch von Nagatani et al. positive Wirkungen bei der Bekämpfung von Darmentzündungen haben. Sie verabreichten C57Bl/6 WT- und C57Bl/6 TCR α KO-Mäusen im Entwöhnungsalter alle 3 Tage CMPs (1,5 mg/Tag/oral) oder PBS an akute und chronische Colitis-Modelle. Diese Gruppe induzierte Kolitis unter Verwendung von Natriumdextransulfat (DSS) in C57Bl/6-IL-10-Reportermausen und opferte später Mäuse am Tag 12 nach der DSS-Verabreichung zur histologischen Beurteilung des Darmgewebes. Zellen der Milz, des mediastinalen Lymphknotens (MLN) und des Dickdarms wurden durch Durchflusszytometrie auf die Produktion von CD4 und IFN- γ analysiert. Aus Knochenmark der Maus stammende dendritische Zellen (JAWSII) wurden ebenfalls mit 100 μ g CMPs inkubiert und als antigenpräsentierende Zellen für den in vitro-CD4+-Stimulationstest verwendet. Sie berichteten, dass aus dem Mediastinal-Lymphknoten (MLN) stammende CD4+ T-Zellen von CMP-behandelten TCR α KO-Mäusen eine siebenfach höhere Menge an IFN- γ in Gegenwart von dendritischen Mauszellen (DCs) und CMPs im Vergleich zu PBS-behandelten Kontrollmäusen produzierten. Die Hochregulierung von IFN- γ durch orale Verabreichung von CMPs besserte die DSS-induzierte akute Kolitis. Darüber hinaus gab es eine IL-10-Produktion im entzündeten Dickdarm [56].

Baeet al. untersuchten die Rolle von Chitin und Chitosan bei der Hemmung von Nahrungsmittelallergien auf Erdnüsse. Sie behandelten C3H/HeJ-Mäuse mit α -Chitin, β -Chitin und β -Chitosan für 6 Wochen, beginnend 1 Woche vor der Erdnussensibilisierung. Sie bewerteten die allergischen Symptome 30–40 Minuten nach der oralen Belastung mit gemahlene ganzen Erdnüssen (GWP) und berichteten über die Fähigkeit von Chitin und Chitosan, die Anaphylaxie-Symptome von Erdnuss-induzierten Überempfindlichkeiten zu unterdrücken. Darüber hinaus waren die erdnusspezifischen IgE-Spiegel bei mit α -Chitin und β -Chitosan behandelten Mäusen reduziert. Das Zytokinprofil von kultivierten Splenozyten, die von Mäusen erhalten wurden, zeigte, dass die Chitin- und Chitosangruppe viel niedrigere Spiegel von IL-5 und IL-10 produzierten, den Th2-Zytokinen, die für die Infiltration und Aktivierung von Eosinophilen entscheidend sind [57].

Chitin und Chitinasen

Es wurde berichtet, dass sowohl Chitin als auch Chitinasen in einer Vielzahl von Organismen, einschließlich Pflanzen, Insekten und Säugetieren, an den Immunantworten des Wirts gegen Mikroben beteiligt sind [58]. Säugetiere einschließlich Menschen exprimieren trotz fehlender Chitinbiosynthese Chitinasen, von denen Chit1 und AMCase eine chitinolytische Aktivität besitzen [59]. Enzymatisch aktive Säuger-Chitinasen (besitzen Endo/Exochitinase-Aktivität, um die β -1,4-Bindungen in Chitin zu hydrolysieren) [60 , 61] und CLPs gehören zur Familie der 18 Glycosylhydrolasen, die eine Chitin-Bindungsdomäne enthalten [62]. CLPs besitzen im Gegensatz zu echten Chitinasen nicht die typische Chitin-bindende Domäne, die sechs Cysteinreste enthält, aber sie können dennoch mit hoher Affinität an Chitin binden [63]. Chitinasen sind auch wichtig bei der Modulation der Immunantwort. Eine erhöhte Sekretion von Chitinasen ist eng mit pathophysiologischen Zuständen verbunden, die von T-Helfer-Typ-2-Zellen (Th2) dominiert werden, einschließlich Infektionen, Fibrose, Allergien und Asthma [64 , 65]. Chitin-Exposition stimuliert direkt die Expression der Pro-Th2-Mediatoren AMCase und Eotaxin-3 in Kulturen von sinusalen Epithelzellen [66]. Aufgrund ihrer enzymatischen Funktion werden unterschiedlich große Chitinfragmente produziert, die die Mustererkennungsrezeptoren der angeborenen Immunität (PRRs) dazu veranlassen, den Tumornekrosefaktor TNF- α , IL-17 und/oder IL-10 zu induzieren [21]. Einige Pilzparasiten wie *Magnaporthe oryzae* entziehen

sich jedoch dem pflanzlichen Immunsystem, indem sie Chitin mit β -1,3-Glucan maskieren, das die enzymatische Verdauung von Chitin stört [67]. Verschiedene Pilzpathogene wie *Cladosporium fulvum* sezernieren LysM (Proteine mit Lysinmotiven)-Effektoren, um Chitinfragmente abzufangen und so der Erkennung durch Immunrezeptoren des Wirts zu entgehen [68].

Immunologische Anwendung

Die immunologische Aktivität von Chitinderivaten und ihre Wirkung als Adjuvans wurden vor fast drei Jahrzehnten bewertet [69 , 70]. Anschließend wurde von Hamajima et al. [64]. Da Silva et al. untersuchten die adjuvanten Eigenschaften von Chitin zur Induktion adaptiver Th2-, Th1- und Th17-Immunantworten unter Verwendung von In-vivo- und In-vitro-Modellen. Sie verwendeten fünf Gruppen von Mäusen, darunter TLR2-, TLR4-, MyD88-, IL17A-defiziente Mäuse und C57BL/6-Wildtyp-Mäuse als Kontrollgruppe. Die Mäuse erhielten zwei intraperitoneale Injektionen von Chitin plus Ovalbumin (OVA) oder Alaun plus OVA, um die adjuvante Aktivität von Chitin zu vergleichen. Alaun und Chitin erwiesen sich beide gleichermaßen als Adjuvantien für OVA-induzierte BAL und Gewebeentzündung, eosinophile Infiltration und OVA-spezifische IgE-Induktion. MyD88 und IL-17 spielten eine entscheidende Rolle bei den Chitin-vermittelten Antworten, während TLR2 eine begrenztere Rolle mit nur mäßiger Abnahme der Alaun-bezogenen Antworten spielte, wenn TLR2 nicht vorhanden war. Die adjuvanten Wirkungen von Chitin bei der T-Zell-Proliferation wurden jedoch durch TLR2 vermittelt. Die induzierte IL-4-, IL-5- und IL-13-Produktion wurde sowohl in OVA/Chitin-geprägten als auch in OVA/Alaun-geprägten T-Zellen beobachtet. Interessanterweise wurde die Adjuvans-Kapazität von Chitin in IL-17A-Null-Mäusen vollständig außer Kraft gesetzt. Weitere Untersuchungen ergaben auch, dass der TLR2-abhängige Weg, an dem IL-17A beteiligt ist, die adjuvanten Wirkungen von Chitin vermittelt [71] (Abb. 5). Chitosan wurde auch umfassend als Adjuvans in DNA- und Protein-basierten Impfstoffen untersucht [72]. In dieser Hinsicht profitiert Chitosan von mehreren Mechanismen, darunter Antigenschutz, Depotbildung, verbesserte Antigenaufnahme und -präsentation sowie direkte Modulation von Immunantworten für seine Adjuvanskapazität, wenn es in injizierbaren und Schleimhautimpfstoffen verwendet wird [73].

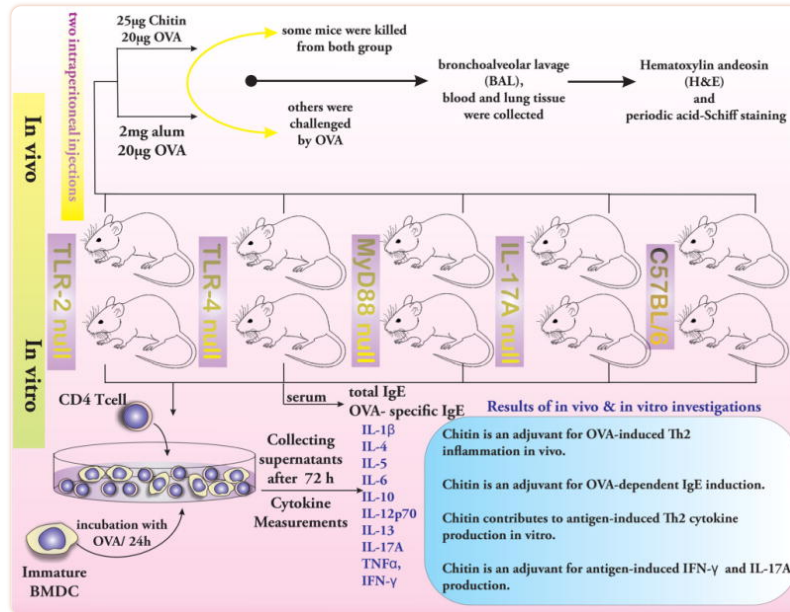


Abb. 5

Adjuvans-Eigenschaft von Chitin, bewertet unter Verwendung von TLR2-, TLR4-, MyD88-, IL-17A-Null-Mäusen und Kontroll-C57BL/6. In-vivo- und in-vitro-Untersuchungen wurden an jeder Gruppe durchgeführt, nachdem sie mit Alaun- oder Chitinfragmenten exponiert worden waren. Es wurde festgestellt, dass MyD88 und IL-17 eine Schlüsselrolle bei Chitin-Antworten spielen. Weitere Zytokin-Assays zeigten, dass Chitin eine hohe Fähigkeit besitzt, als Adjuvans zu wirken, um adaptive Th2-, Th1- und Th17-Immunantworten zu induzieren

Klinische Auswirkungen von Chitin

In den letzten Jahrzehnten wurde über eine Vielzahl medizinischer Auswirkungen von Chitin und seinem deacetylierten Derivat Chitosan berichtet [74]. Es wurde gezeigt, dass aus Chitin hergestellte Nähte einem Angriff in Galle, Urin und Bauchspeicheldrüsensaft widerstehen. Darüber hinaus wurde berichtet, dass mehrere patentierte Wundauflagen, darunter Beschitin W, bestehend aus Chitin-Vliesstoff, in der klinischen Praxis von Vorteil sind [75]. Die Gewebezüchtung profitiert von Chitin in verschiedenen Formen, einschließlich Hydrogelen, Fasergestrukturen oder porösen Schwämmen, in denen die geeigneten Zelltypen zum Zweck der Reparatur verletzter Körperteile kultiviert werden könnten [76]. Die antimikrobielle Aktivität von Chitin und seinen Derivaten gegen Bakterien, Hefen und Pilze hat in den letzten Jahren beträchtliche Aufmerksamkeit erfahren. Die vorgeschlagenen Mechanismen der antimikrobiellen Aktivität umfassen Zellyse, Abbau der zytoplasmatischen Membranbarriere und die Chelatbildung von Spurenmetallkationen durch das Chitosan [77]. Außerdem wurden einige Chitinderivate auf ihre Fähigkeit zur Arzneimittelabgabe untersucht. Carboxymethylchitin (CMC)-Nanopartikel wurden beispielsweise erfolgreich zur verzögerten und kontrollierten Freisetzung von 5-Fluorouracil bei pH 6,8 eingesetzt [78]. Darüber hinaus führte die einzigartige biologische Charakterisierung von Chitin und seinen Derivaten zur Entdeckung neuer medizinischer Anwendungen. Beispielsweise wirken Chitin und insbesondere Chitosan als Inhibitoren des Angiotensin-Converting-Enzyms, dem Enzym, das mit Bluthochdruck in Verbindung gebracht wird [79]. Interessanterweise interferiert Chitosan aufgrund seiner fettbindenden Eigenschaft aktiv mit

der Absorption von Nahrungslipiden aus dem Gastrointestinaltrakt. Darüber hinaus wurde berichtet, dass es die Leptinkonzentration im Serum erhöht und gleichzeitig das C-reaktive Protein (CRP), einen sensiblen Entzündungsmarker, verringert [[80](#)].

Fazit

Die Bedeutung von Chitin und seinen Derivaten auf Immunantworten wurde nicht vollständig gewürdigt. Solche Antworten spiegeln nicht nur Chitin wider, sondern auch Chitinasen und Chitinase-ähnliche Proteine während einer natürlichen oder experimentellen Exposition, die jeweils ihre eigenen Mechanismen zur Induktion und Regulierung von Immunantworten haben. Es gibt viele Aspekte der Chitin-Immunsystem-Wechselwirkungen, die noch nicht vollständig verstanden sind. Chitinrezeptoren auf myeloiden Zellen, die eine phagozytische Antwort induzieren, müssen noch definitiv identifiziert werden. Darüber hinaus kann unlösliches Chitin in voller Länge von Rezeptoren nicht erkannt werden, aber lösliche Nebenprodukte des Chitinverdaus können erkannt werden. Die unterschiedlichen Wirkungen von Chitin und Chitinrezeptorinteraktion auf die Immunmodulation erfordern weitere Untersuchungen. Kommerzielles Schalentier-Chitin wurde in den meisten Studien zur Chitin-Immunologie verwendet, und unser Wissen über andere Quellen von Chitin wie Pilzchitin in ähnlichen Studien bleibt unvollständig. Die von jeder Chitinquelle erhaltenen Ergebnisse können sich aufgrund ihrer strukturellen Unterschiede als Folge der variablen Bindung von Chitin an andere immunologisch aktive Materialien von anderen unterscheiden. Pilz-Chitin ist strukturell mit Glucanen und glykosylierten Proteinen verbunden, die spezifische angeborene Reaktionen wirksam hervorrufen und modifizieren. Chitin ist in Mikroorganismen natürlicherweise mit anderen Zellwandbestandteilen verbunden, und ihre Eliminierung ist ein anspruchsvoller Prozess. Das Fehlen neuer Methoden zur Chitinreinigung kann die widersprüchlichen Daten in der Literatur zu Immunantworten auf Chitin erklären. Die weite Verbreitung von Chitin macht seine Exposition unvermeidlich; die Vermeidung einer Chitin-Exposition muss jedoch untersucht werden.

Abkürzungen

| | |
|--------|--|
| PAMP | Pathogen-assoziiertes molekulares Muster |
| PBMCs | Periphere mononukleäre Blutzellen |
| AMCase | Saure Säugetier-Chitinase |
| Chit1 | Chitotriosidase |
| CLPs | Chitinase-ähnliche Proteine |

Fußnoten

Einhaltung ethischer Standards: Hiermit erkläre ich, dass keiner der Co-Autoren und der korrespondierende Autor dieses Papiers in einem Interessenkonflikt stehen und es ohne Verwendung finanzieller Mittel zur Veröffentlichung vorbereitet wurde. Darüber hinaus enthält das Papier keine Studien mit menschlichen Teilnehmern oder Tieren, die von einem der Autoren durchgeführt wurden.

Interessenkonflikt: Daniel Elieh Ali Komi, Lokesh Sharma und Charles S. Dela Cruz geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Verweise

1. Younes I, Rinaudo M. Chitin- und Chitosan-Zubereitung aus marinen Quellen. Struktur, Eigenschaften und Anwendungen. *Meeresdrogen*. 2015; 13 (3): 1133–1174. doi: 10.3390/md13031133. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Cuesta A, Esteban MA, Meseguer J. In-vitro-Wirkung von Chitinpartikeln auf das angeborene zelluläre Immunsystem der Goldbrasse (*Sparus aurata* L) *Fisch- und Schalentierimmunologie*. 2003; 15 (1): 1–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Esteban MA, Mulero V, Cuesta A, Ortuno J, Meseguer J. Auswirkungen der Injektion von Chitinpartikeln auf die angeborene Immunantwort der Goldbrasse (*Sparus aurata* L) *Fisch- und Schalentierimmunologie*. 2000; 10 (6):543–554. doi: 10.1006/fsim.2000.0271. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Jung WJ, Park RD. Bioproduktion von Chitooligosacchariden: Gegenwart und Perspektiven. *Meeresdrogen*. 2014; 12 (11):5328–5356. doi: 10.3390/md12115328. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. J. Zdarta, L. Klapiszewski, M. Wysokowski, M. Norman, A. Kolodziejczak-Radzimska, D. Moszynski, H. Ehrlich, H. Maciejewski, AL. Stelling, T. Jesionowski. Chitin-Lignin-Material als neuartige Matrix für die Enzymimmobilisierung. *Meeresdrogen*. 2015; 13 (4): 2424–2446. doi: 10.3390/md13042424. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Badwan AA, Rashid I, Omari MM, Darras FH. Chitin und Chitosan als Hilfsstoffe für die Direktverpressung in pharmazeutischen Anwendungen. *Meeresdrogen*. 2015; 13 (3): 1519–1547. doi: 10.3390/md13031519. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Azuma K, Izumi R, Osaki T, Ifuku S, Morimoto M, Saimoto H, Minami S, Okamoto Y. Chitin, Chitosan und seine Derivate für die Wundheilung: alte und neue Materialien. *Zeitschrift für funktionelle Biomaterialien*. 2015; 6 (1): 104–142. doi: 10.3390/jfb6010104. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [Zurückgezogen](#)
8. Azuma K, Osaki T, Minami S, Okamoto Y. Antikrebs- und entzündungshemmende Eigenschaften von Chitin- und Chitosan-Oligosacchariden. *Zeitschrift für funktionelle Biomaterialien*. 2015; 6 (1): 33–49. doi: 10.3390/jfb6010033. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Jayakumar R, Deepthy M, Manzoor K, Nair SV, Tamura H. Biomedizinische Anwendungen von Chitin- und Chitosan-basierten Nanomaterialien – eine kurze Übersicht. *Kohlenhydratpolymere* 2010 [[Google Scholar](#)]
10. Ayyaru G, Venkatesan A. *Immunmodulatorische Wirkungen der Nahrungsaufnahme von Chitin, Chitosan und Levamisol auf das Immunsystem von Cyprinus carpio und Bekämpfung von Aeromonas hydrophila - Infektionen in Teichen*. Elsevier; 2006. [[Google Scholar](#)]
11. Lee CG, Da Silva CA, Lee JY, Hartl D, Elias JA. Chitin-Regulation von Immunantworten: ein altes Molekül mit neuen Aufgaben. *Curr Opin Immunol*. 2008; 20 (6): 684–689. doi: 10.1016/j.coi.2008.10.002. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

12. Brodaczevska K., Donskow-Lysoniewska K., Doligalska M. *Acta parasitologica*. 2. Bd. 60. Witold Stefanski Institut für Parasitologie; Warszawa, Polen: 2015. Chitin, ein Schlüsselfaktor bei der Immunregulation: Lehren aus Infektionen mit Pilzen und Chitin-tragenden Parasiten; S. 337–344. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Cohen E. Chitinsynthese und -hemmung: eine Wiederholung. *Pest Manag Sci*. 2001; 57 (10): 946–950. doi: 10.1002/ps.363. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Elieh-Ali-Komi D, Hamblin MR. Chitin und Chitosan: Herstellung und Anwendung vielseitiger biomedizinischer Nanomaterialien. *International Journal of Advanced Research* 2016 [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Purushotham P, Arun PV, Prakash JS, Podile AR. Chitin-bindende Proteine wirken synergistisch mit Chitinasen in *Serratia proteamaculans* 568. *PLoS One*. 2012; 7 (5):e36714. doi: 10.1371/journal.pone.0036714. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Barreto-Bergter E, Figueiredo RT. Pilzglykane und die angeborene Immunerkennung. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4 :145. doi: 10.3389/fcimb.2014.00145. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Fontaine T, Simenel C., Dubreucq G., Adam O., Delepierre M., Lemoine J., Vorgias CE, Diaquin M., Latge JP. Molekulare Organisation der alkaliumlöslichen Fraktion der Zellwand von *Aspergillus fumigatus*. *JBiolChem*. 2000; 275 (52):41528. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bueter CL, Specht CA, Levitz SM. Angeborene Wahrnehmung von Chitin und Chitosan. *PLoS-Pathog*. 2013; 9 (1):e1003080. doi: 10.1371/journal.ppat.1003080. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Gregory LG, Lloyd CM. Orchestrierung einer Hausstaubmilben-assoziierten Allergie in der Lunge. *Trends Immunol*. 2011; 32 (9): 402–411. doi: 10.1016/j.it.2011.06.006. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Choi JP, Lee SM, Choi HI, Kim MH, Jeon SG, Jang MH, Jee YK, Yang S, Cho YJ, Kim YK. Aus Hausstaubmilben gewonnenes Chitin verstärkt die Reaktion der Th2-Zellen auf inhalierte Allergene, hauptsächlich über einen TNF-alpha-abhängigen Signalweg. *Allergie, Asthma Immunol Res*. 2016; 8 (4): 362–374. doi: 10.4168/air.2016.8.4.362. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. CG Lee, CA Da Silva, CS Dela Cruz, F Ahangari, B Ma, MJ Kang, CH He, S Takyar, JA Elias. Rolle von Chitin und Chitinase/Chitinase-ähnlichen Proteinen bei Entzündungen, Gewebeumbau und Verletzungen. *Annu Rev Physiol*. 2011; 73 :479–501. doi: 10.1146/annurev-physiol-012110-142250. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. CS Dela Cruz, W Liu, CH He, A Jacoby, A Gornitzky, B Ma, R Flavell, CG Lee, JA Elias. Chitinase 3-like-1 fördert die Abtötung von *Streptococcus pneumoniae* und erhöht die Wirtstoleranz gegenüber antibakteriellen Reaktionen der Lunge. *Zellwirt Mikrobe*. 2012; 12 (1): 34–46. doi: 10.1016/j.chom.2012.05.017. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. B. Dong, D. Li, R. Li, SC Chen, W. Liu, W. Liu, L. Chen, Y. Chen, X. Zhang, Z. Tong, Y. Xia, P. Xia, Y. Wang, Y. Duan sklerotische Zellen von *Fonsecaea pedrosoi* hemmen die Dectin-1-vermittelte murine Th17-Entwicklung durch Maskierung von Beta-Glucanen. *Plus eins*. 2014; 9 (12):e114113. doi: 10.1371/journal.pone.0114113. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Dostert C, Tschopp J. ERKENNUNG VON pilzlichen Krankheitserregern. *Nat. Immunol*. 2007; 8 (1): 17–18. doi: 10.1038/ni0107-17. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Taylor PR, Gordon S, Martinez-Pomares L. Der Mannoserezeptor: Verknüpfung von Homöostase und Immunität durch Zuckerkennung. *Trends Immunol*. 2005; 26 (2): 104–110. doi: 10.1016/j.it.2004.12.001. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
26. T. Semenuk, P. Krist, J. Pavlicek, K. Bezouska, M. Kuzma, P. Novak, V. Kren. *Glycoconj J*. 2001; 18 (10): 817–826. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Cash HL, Whitham CV, Behrendt CL, Hooper LV. Symbiotische Bakterien direkte Expression eines intestinalen bakteriziden Lektins. *Wissenschaft (New York, NY)* 2006; 313 (5790): 1126–1130. doi: 10.1126/science.1127119. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Thomsen T, Schlosser A, Holmskov U, Sorensen GL. Ficoline und FIBCD1: lösliche und membrangebundene Mustererkennungsmoleküle mit Acetylgruppenselektivität. *Mol Immunol.* 2011; 48 (4): 369–381. doi: 10.1016/j.molimm.2010.09.019. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
29. A. Schlosser, Thomsen, J. B. Moeller, O. Nielsen, I. Tornoe, J. Mollenhauer, SK Moestrup, U. Holmskov. *Journal of Immunology (Baltimore, MD: 1950)* 2009; 183 (6): 3800–3809. doi: 10.4049/jimmunol.0901526. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
30. M. Hayafune, R. Berisio, R. Marchetti, A. Silipo, M. Kayama, Y. Desaki, S. Arima, F. Squeglia, A. Ruggiero, K. Tokuyasu, A. Molinaro, H. Kaku, N. Shibuya Reisrezeptor CEBiP beruht auf einer einzigartigen Dimerisierung vom Sandwich-Typ. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2014; 111 (3):E404–E413. doi: 10.1073/pnas.1312099111. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. H. Kaku, Y. Nishizawa, N. Ishii-Minami, C. Akimoto-Tomiyama, N. Dohmae, K. Takio, E. Minami, N. Shibuya. Pflanzenzellen erkennen Chitinfragmente für Abwehrsignale durch einen Plasmamembranrezeptor. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2006; 103 (29): 11086–11091. doi: 10.1073/pnas.0508882103. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Danielli A, Loukeris TG, Lagueux M, Müller HM, Richman A, Kafatos FC. Eine modulare Chitin-bindende Protease, assoziiert mit Hämocyten und Hämolymphe in der Mücke *Anopheles gambiae*. *Proc Natl Acad Sci US A.* 2000; 97 (13): 7136–7141. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Alvarez FJ. Die Wirkung von Chitingröße, -form, -quelle und -reinigungsverfahren auf die Immunerkennung. *Moleküle.* 2014; 19 (4): 4433–4451. doi: 10.3390/Moleküle19044433. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Amarsaikhan N, Templeton SP. Co-Erkennung von Beta-Glucan und Chitin und Programmierung der adaptiven Immunität gegen *Aspergillus fumigatus*. *Vorderseite Mikrobiol.* 2015; 6 :344. doi: 10.3389/fmicb.2015.00344. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Suzuki K, Okawa Y, Hashimoto K, Suzuki S, Suzuki M. Schutzwirkung von Chitin und Chitosan auf experimentell induzierte murine Candidiasis. *Mikrobiol. Immunol.* 1984; 28 (8): 903–912. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Mora-Montes HM, Netea MG, Ferwerda G, Lenardon MD, Brown GD, Mistry AR, Kullberg BJ, O'Callaghan CA, Sheth CC, Odds FC, Brown AJ, Munro CA, Gow NA. Erkennung und Blockierung angeborener Immunzellen durch *Candida albicans* Chitin. *Immun anstecken.* 2011; 79 (5): 1961–1970. doi: 10.1128/iai.01282-10. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Da Silva CA, Chalouni C, Williams A, Hartl D, Lee CG, Elias JA. Chitin ist ein größenabhängiger Regulator der TNF- und IL-10-Produktion von Makrophagen. *Journal of Immunology (Baltimore, MD: 1950)* 2009; 182 (6): 3573–3582. doi: 10.4049/jimmunol.0802113. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Da Silva CA, Hartl D, Liu W, Lee CG, Elias JA. TLR-2 und IL-17A bei Chitin-induzierter Makrophagenaktivierung und akuter Entzündung. *Journal of Immunology (Baltimore, MD: 1950)* 2008; 181 (6):4279–4286. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Klauser D, Flury P, Boller T, Bartels S. Mehrere MAMPs, einschließlich Chitinfragmente, verstärken den durch AtPep ausgelösten oxidativen Ausbruch unabhängig von der Verletzung. *Signalverhalten der Anlage* 2013; 8 (9) doi: 10.4161/psb.25346. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

40. Van Dyken SJ, Mohapatra A, Nussbaum JC, Molofsky AB, Thornton EE, Ziegler SF, McKenzie AN, Krummel MF, Liang HE, Locksley RM. Chitin aktiviert parallele Immunmodule, die unterschiedliche Entzündungsreaktionen über angeborene lymphoide Typ-2- und Gammadelta-T-Zellen steuern. *Immunität*. 2014; 40 (3): 414–424. doi: 10.1016/j.immuni.2014.02.003. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Shibata Y, Foster LA, Metzger WJ, Myrvik QN. Alveolarmakrophagen-Priming durch intravenöse Verabreichung von Chitinpartikeln, Polymeren von N-Acetyl-D-Glucosamin, bei Mäusen. *Immun anstecken*. 1997; 65 (5): 1734–1741. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Reese TA, Liang HE, Tager AM, Lustre AD, Van Rooijen N., Voehringer D., Locksley RM. Chitin induziert eine Akkumulation von angeborenen Immunzellen im Gewebe, die mit einer Allergie assoziiert sind. *Natur*. 2007; 447 (7140):92–96. doi: 10.1038/natur05746. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. T. Satoh, O. Takeuchi, A. Vandenbon, K. Yasuda, Y. Tanaka, Y. Kumagai, T. Miyake, K. Matsushita, T. Okazaki, T. Saitoh, K. Honma, T. Matsuyama, K. Yui, T. Tsujimura, DM Standley, K. Nakanishi, Nakai K, Akira S. Die Jmjd3-Irf4-Achse reguliert die M2-Makrophagenpolarisation und die Wirtsreaktionen gegen Wurminfektionen. *Nat. Immunol*. 2010; 11 (10): 936–944. doi: 10.1038/ni.1920. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Roy RM, Wuthrich M., Klein BS. Chitin löst CCL2 aus Epithelzellen der Atemwege aus und induziert eine CCR2-abhängige angeborene allergische Entzündung in der Lunge. *Journal of Immunology (Baltimore, MD: 1950)* 2012; 189 (5): 2545–2552. doi: 10.4049/jimmunol.1200689. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Wang D, Haviland DL, Burns AR, Zsigmond E, Wetsel RA. Eine reine Population von alveolären Epithelzellen der Lunge vom Typ II, die von menschlichen embryonalen Stammzellen stammen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104 (11):4449–4454. doi: 10.1073/pnas.0700052104. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Yasuda K, Matsumoto M, Nakanishi K. Bedeutung sowohl der angeborenen als auch der erworbenen Immunität für die schnelle Austreibung von *S. venezuelensis*. *Vorderseite Immunol*. 2014; 5 :118. doi: 10.3389/fimmu.2014.00118. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Lund S, Walford HH, Doherty TA. Typ 2 angeborene lymphoide Zellen bei allergischen Erkrankungen. *Curr Immunol Rev*. 2013; 9 (4): 214–221. doi: 10.2174/1573395510666140304235916. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Koller B, Muller-Wiefel AS, Rupec R, Korting HC, Ruzicka T. Chitin moduliert die angeborene Immunantwort von Keratinozyten. *Plus eins*. 2011; 6 (2):e16594. doi: 10.1371/journal.pone.0016594. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Shibata Y, Foster LA, Bradfield JF, Myrvik QN. Die orale Verabreichung von Chitin reguliert die Serum-IgE-Spiegel und die Lungeneosinophilie bei der allergischen Maus herunter. *J Immunol*. 2000; 164 (3): 1314–1321. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. J. Wagener, RK Malireddi, MD Lenardon, M. Koberle, S. Vautier, DM MacCallum, T. Biedermann, M. Schaller, MG Netea, TD Kanneganti, GD Brown, AJ Brown, NA Gow. Chitin aus Pilzen dämpft Entzündungen durch IL-10-Induktion, die durch NOD2- und TLR9-Aktivierung vermittelt wird. *PLoS-Pathog*. 2014; 10 (4):e1004050. doi: 10.1371/journal.ppat.1004050. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Bueter CL, Lee CK, Wang JP, Ostroff GR, Specht CA, Levitz SM. Spektrum und Mechanismen der Inflammation-Aktivierung durch Chitosan. *Journal of Immunology (Baltimore, MD: 1950)* 2014; 192 (12): 5943–5951. doi: 10.4049/jimmunol.1301695. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Roy RM, Paes HC, Nanjappa SG, Sorkness R., Gasper D., Sterkel A., Wuthrich M., Klein BS. Die Komplementkomponente 3C3 und der C3a-Rezeptor werden bei einer Chitin-abhängigen allergischen Sensibilisierung gegen *Aspergillus fumigatus* benötigt, sind jedoch bei einer Chitin-induzierten angeborenen allergischen Entzündung

entbehrlich. *MBio*. 2013; 4 (2) doi: 10.1128/mBio.00162-13. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

53. Esteban MA, Cuesta A, Ortuno J, Meseguer J. Immunmodulatorische Wirkungen der Nahrungsaufnahme von Chitin auf das angeborene Immunsystem der Goldbrasse (*Sparus aurata L.*). *Immunologie von Fischen und Schalentieren*. 2001; 11 (4): 303–315. doi: 10.1006/fsim.2000.0315. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]

54. EM O'Dea, N. Amarsaikhan, H. Li, J. Downey, E. Steele, SJ Van Dyken, RM Locksley, SP Templeton. Eosinophile werden als Reaktion auf eine Chitin-Exposition rekrutiert und verstärken die Th2-vermittelte Immunpathologie bei einer *Aspergillus fumigatus*-Infektion. *Immun anstecken*. 2014; 82 (8): 3199–3205. doi: 10.1128/iai.01990-14. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

55. DL Wiesner, CA Specht, CK Lee, KD Smith, L Mukaremera, ST Lee, CG Lee, JA Elias, JN Nielsen, DR Boulware, PR Bohjanen, MK Jenkins, SM Levitz, K. Nielsen Typ-2-Helfer-T-Zellantworten auf eine Kryptokokkeninfektion. *PLoS-Pathog*. 2015; 11 (3):e1004701. doi: 10.1371/journal.ppat.1004701. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Nagatani K, Wang S, Llado V, Lau CW, Li Z, Mizoguchi A, Nagler CR, Shibata Y, Reinecker HC, Mora JR, Mizoguchi E. Chitin-Mikropartikel zur Kontrolle von Darmentzündungen. *Entzündliche Darmerkrankung* 2012; 18 (9): 1698–1710. doi: 10.1002/ibd.22874. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

57. Bae MJ, Shin HS, Kim EK, Kim J, Shon DH. Die orale Verabreichung von Chitin und Chitosan verhindert eine erdnussinduzierte Anaphylaxie in einem murinen Nahrungsmittelallergie-Modell. *Int. J. Biol. Macromol*. 2013; 61 : 164–168. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2013.06.017. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Beckerman AP, de Roij J, Dennis SR, Little TJ. Ein gemeinsamer Abwehrmechanismus gegen Raubtiere und Parasiten: Chitinregulation und ihre Auswirkungen auf die Theorie der Lebensgeschichte. *Ökologie und Evolution*. 2013; 3 (15): 5119–5126. doi: 10.1002/ece3.766. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

59. Vega K, Kalkum M. Chitin, Chitinase-Antworten und invasive Pilzinfektionen. *Internationale Zeitschrift für Mikrobiologie*. 2012; 2012 : 920459. doi: 10.1155/2012/920459. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Funkhouser JD, Aronson NN., Jr. Chitinase-Familie GH18: Evolutionäre Erkenntnisse aus der Genomgeschichte einer vielfältigen Proteinfamilie. *BMC Evolution Biol*. 2007; 7:96 . doi: 10.1186/1471-2148-7-96. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

61. Kanneganti M, Kamba A, Mizoguchi E. Rolle der Chitotriosidase (Chitinase 1) unter normalen und Krankheitsbedingungen. *Zeitschrift für Epithelbiologie und Pharmakologie*. 2012; 5 :1–9. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Lee CG. Chitin, Chitinasen und Chitinase-ähnliche Proteine bei allergischer Entzündung und Gewebeumbau. *Yonsei Med J*. 2009; 50 (1): 22–30. doi: 10.3349/ymj.2009.50.1.22. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

63. Kawada M, Hachiya Y, Arihiro A, Mizoguchi E. Rolle von Säugetier-Chitinasen bei entzündlichen Erkrankungen. *Das Keio-Journal für Medizin*. 2007; 56 (1): 21–27. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

64. Muzzarelli RA. Chitine und Chitosane als Immunadjuvantien und nicht allergene Wirkstoffträger. *Meeresdrogen*. 2010; 8 (2): 292–312. doi: 10.3390/md8020292. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

65. Komi DE, Kazemi T, Bussink AP. Neue Einblicke in die Beziehung zwischen Chitinase-3-like-1 und Asthma. *Aktuelle Allergie- und Asthmaberichte*. 2016; 16 (8): 57. doi: 10.1007/s11882-016-0637-2. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]

66. Lalaker A, Nkrumah L, Lee WK, Ramanathan M, Lane AP. Chitin stimuliert die Expression von saurer Säuger-Chitinase und Eotaxin-3 durch humane Nasennebenhöhlen-Epithelzellen in vitro. *Amerikanische Zeitschrift für Rhinologie und Allergie*. 2009; 23 (1): 8–14. doi: 10.2500/ajra.2009.23.3256. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. T. Fujikawa, A. Sakaguchi, Y. Nishizawa, Y. Kouzai, E. Minami, S. Yano, H. Koga, T. Meshi, M. Nishimura. *PLoS-Pathog.* 2012; 8 (8):e1002882. doi: 10.1371/journal.ppat.1002882. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Sanchez-Vallet A, Saleem-Batcha R, Kombrink A, Hansen G, Valkenburg DJ, Thomma BP, Mesters JR. Der Pilzeffektor Ecp6 übertrifft den Immunrezeptor des Wirts um die Chitinbindung durch LysM-Dimerisierung innerhalb der Kette. *Leben*. 2013; 2 :e00790. doi: 10.7554/eLife.00790. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Li X, Min M, Du N, Gu Y, Hode T, Naylor M, Chen D, Nordquist RE, Chen WR. Chitin, Chitosan und glykiertes Chitosan regulieren Immunantworten: die neuartigen Adjuvantien für Krebsimpfstoffe. *Klinische & Entwicklungsimmunologie*. 2013; 2013 : 387023. doi: 10.1155/2013/387023. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Nishimura K, Nishimura S, Nishi N, Saiki I, Tokura S, Azuma I. Immunologische Aktivität von Chitin und seinen Derivaten. *Impfung*. 1984; 2 (1): 93–99. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. CA Da Silva, P. Pochard, CG Lee, JA Elias. Chitinpartikel sind vielseitige Immunadjuvantien. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182 (12): 1482–1491. doi: 10.1164/rccm.200912-18770C. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Levitz SM, Huang H, Ostroff GR, Specht CA. Nutzung von Bestandteilen der Zellwand von Pilzen in Impfstoffen. *Semin Immunopathol*. 2015; 37 (2): 199–207. doi: 10.1007/s00281-014-0460-6. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Carroll EC, Jin L, Mori A, Munoz-Wolf N, Oleszycka E, Moran HB, Mansouri S, McEntee CP, Lambe E, Agger EM, Andersen P, Cunningham C, Hertzog P, Fitzgerald KA, Bowie AG, Lavelle EG. Das Impfstoff-Adjuvans Chitosan fördert die zelluläre Immunität über eine DNA-Sensor-cGAS-STING-abhängige Induktion von Typ-I-Interferonen. *Immunität*. 2016; 44 (3): 597–608. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.004. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Dutta PK, Dutta J, Tripathy VS. Chitin und Chitosan: Chemie, Eigenschaften und Anwendungen. *Journal of Scientific & Industrial Research* 2004 [[Google Scholar](#)]
75. Kumar MNVR. *Ein Überblick über Anwendungen von Chitin und Chitosan*. Elsevier Ltd.; 2000. [[Google Scholar](#)]
76. Venkatesan J., Vinodhini PA, Sudha PN, Kim SK. Chitin- und Chitosan-Verbundstoffe für die Regeneration von Knochengewebe. *Adv Food Nutr Res*. 2014; 73 :59–81. doi: 10.1016/b978-0-12-800268-1.00005-6. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Park BK, Kim MM. Anwendungen von Chitin und seinen Derivaten in der biologischen Medizin. *Int. J. Mol. Sci*. 2010; 11 (12):5152–5164. doi: 10.3390/ijms11125152. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Ashish Deva JCM, Ashish Deva JCM, Sreejaa V, Tamurab H, Patzkec GR, Hussainc F, Weyenethd S, Naira SV, Jayakumar R. *Novel Carboxymethyl Chitin Nanoparticles for Cancer Drug Delivery Applications*. Elsevier Ltd.; 2010. [[Google Scholar](#)]
79. Senevirathne M, Kim SK. Nutzung von Nebenprodukten der Meeresfrüchteverarbeitung: medizinische Anwendungen. *Adv Food Nutr Res*. 2012; 65 :495–512. doi: 10.1016/b978-0-12-416003-3.00032-9. [[PubMed](#)] [[Querverweis](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Walsh AM, Sweeney T, Bahar B, O'Doherty JV. Multifunktionale Rollen von Chitosan als potenzieller Schutzstoff gegen Fettleibigkeit. *Plus eins*. 2013; 8 (1): e53828. doi: 10.1371/journal.pone.0053828. [[PMC-freier Artikel](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

