LIFE Science Hub
JOURNAL OF SCIENCE
EXPANDING KNOWLEDGE ABOUT NUTRITION AND HEALTH

ORIGINAL RESEARCH
ISSN 2845-7471

LZ205, eine neu synthetisierte Flavonoidverbindung, übt eine entzündungshemmende Wirkung durch die Hemmung der M1-Makrophagen-Polarisierung über die Regulierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs aus – Überprüfung der Nachweise

Dott. A. Conte[1]

1 Ernährungsbiologe, Italy

1. ABSTRACT

Die analysierte Studie untersuchte, ob LZ205, ein synthetisches Flavonoid, Entzündungen durch die Veränderung des Verhaltens von Makrophagen – Immunzellen, die verschiedene funktionelle Zustände einnehmen können – abschwächen kann. In zellulären Experimenten reduzierte LZ205 die Sekretion von Zytokinen, die mit M1-Makrophagen assoziiert sind, also einem proinflammatorischen Profil. Bei Mäusen verringerte es zudem die Marker der M1-Polarisierung in Modellen von Dextransulfat-Natrium-induzierter Kolitis und Alaun-induzierter Peritonitis. Parallel dazu nahmen PI3K, phosphoryliertes AKT und phosphoryliertes mTOR ab – Komponenten eines Signalnetzwerks, das Energieverfügbarkeit, Zellstoffwechsel und Immunantwort miteinander verknüpft.Im Abschnitt 6.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi trägt die Publikation zu der Darstellung bei, dass die Unterdrückung der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade die M1-Makrophagen-Polarisierung begrenzen und experimentelle Entzündungen reduzieren kann. Unabhängige Studien an Modellen für Darmentzündungen stützen diese Kette, doch eine Arbeit an mit Rapamycin behandelten menschlichen Makrophagen zeigt ein gegenteiliges Ergebnis. Insgesamt ist die Bestätigung mechanistischer Natur: Sie betrifft vor allem Zellen und Tiere, nicht einen nachgewiesenen klinischen Nutzen beim Menschen.

ONLINE ARTICLE

ARTICLE INFORMATION

Published: November 25, 2026
Updated: November 25, 2026

DOI 10.5281/zenodo.24531236

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science entstand mit dem Ziel, wissenschaftliches Wissen zugänglich zu machen, ohne auf methodische Strenge, Qualität der Quellen und Verlässlichkeit der Inhalte zu verzichten. Die Zeitschrift fördert die Verbreitung von Wissen in den Gesundheits-, Ernährungs-, Medizin- und Langlebigkeitswissenschaften und schlägt so eine Brücke zwischen der Welt der Forschung und der Gesellschaft.

Durch Artikel, Übersichtsarbeiten, vertiefende Beiträge und Expertenbeiträge stärkt das Journal die evidenzbasierte Medizin und Wissenschaft, fördert eine korrekte Interpretation wissenschaftlicher Daten und tritt Fehlinformationen entgegen. Jeder Inhalt wird mit dem Ziel entwickelt, die Komplexität der Forschung in verständliche, nützliche und anwendbare Informationen zu übersetzen, wobei die Grundsätze von Genauigkeit, Transparenz und wissenschaftlicher Unabhängigkeit unangetastet bleiben.

Frei von politischen, industriellen und kommerziellen Einflüssen versteht sich die Zeitschrift als maßgeblicher und unabhängiger redaktioneller Raum, der der Förderung der wissenschaftlichen Kultur, der beruflichen Weiterbildung und dem Wachstum des Gesundheitsbewusstseins in der Bevölkerung gewidmet ist.

2. ANALYSIERTE STUDIE

Die Forschungsfrage lautete, ob LZ205 Entzündungen durch eine Wirkung auf Makrophagen reduzieren kann. Makrophagen sind Zellen des angeborenen Immunsystems, die Mikroorganismen und Zelltrümmer beseitigen, aber auch Entzündungen verstärken oder begrenzen können. Die Bezeichnung M1 steht konventionell für eine Reihe von Eigenschaften, die mit der Produktion pro-inflammatorischer Mediatoren assoziiert sind; M2 hingegen steht für Programme, die eher mit der Gewebereparatur und der Regulierung der Immunantwort in Verbindung gebracht werden. Diese Klassifizierung ist in Experimenten nützlich, doch in lebenden Organismen können Makrophagen intermediäre und wechselnde Zustände einnehmen.Die Hypothese der Autoren war, dass LZ205 das M1-Programm über PI3K/AKT/mTOR hemmt. Dieser Signalweg ist eine Reihe von Proteinen, die Informationen über Nährstoffe, Wachstum und externe Reize an die Zelle weiterleiten. PI3K aktiviert AKT, eine Proteinkinase; AKT kann dann die Aktivierung von mTOR fördern, einem Regulator des Stoffwechsels und der Proteinsynthese. Die Veröffentlichung ist für den Abschnitt in Kapitel 6.4 von „Die Wahl zu leben in Gesundheit oder Krankheit“ von Dr. A. Colonnese und R. Panzironi relevant, da sie im untersuchten Modell das Segment dokumentiert: Verringerung der PI3K/AKT/mTOR-Aktivität geringere M1-Polarisierung weniger Entzündungssignale.Die Studie kann zeigen, dass LZ205 unter den verwendeten experimentellen Bedingungen mit diesen Veränderungen assoziiert ist und dass diese Veränderungen mit dem vorgeschlagenen Mechanismus übereinstimmen. Sie kann jedoch nicht feststellen, dass LZ205 bei Menschen mit Colitis, Peritonitis, Autoimmunerkrankungen oder anderen entzündlichen Erkrankungen wirksam oder sicher ist. Sie kann auch nicht beweisen, dass jeder mTOR-Inhibitor notwendigerweise denselben Effekt auf alle Makrophagen und in allen Geweben ausübt.

3. MATERIALIEN UND METHODEN DER ORIGINALSTUDIE

Das verfügbare Material beschränkt sich auf das Abstract; der Volltext ist nicht zugänglich. Infolgedessen sind zahlreiche methodische Details im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Die Autoren führten *in vitro*-Experimente an Makrophagen durch und bewerteten die Sekretion von Zytokinen, die mit dem M1-Phänotyp assoziiert sind, sowie die Konzentrationen der Boten-RNA von Zytokinen, die mit dem M2-Phänotyp assoziiert sind. Der genaue Typ der Makrophagen, die Anzahl der biologischen Replikate, die Konzentrationen von LZ205, die Dauer der Behandlungen, die pharmakologischen Kontrollen und die detaillierten analytischen Verfahren sind im verfügbaren Material nicht angegeben.Der *in vivo*-Teil verwendete Mäuse mit einer durch Dextransulfat-Natrium, allgemein als DSS abgekürzt, induzierten Kolitis sowie Mäuse mit einer durch Alaun induzierten Peritonitis. Die DSS-Kolitis ist ein experimentelles Modell für Schädigungen und Entzündungen des Dickdarms; die durch Alaun induzierte Peritonitis hingegen löst eine Entzündungsreaktion in der Bauchhöhle aus. Die Anzahl der Tiere, das Geschlecht, der Stamm, die Dosierungen, der Weg und die Häufigkeit der Verabreichung von LZ205, die Dauer der Nachbeobachtung sowie die Kriterien für Randomisierung und Verblindung sind im verfügbaren Material nicht aufgeführt.Dem Abstract zufolge wurden im Dickdarmgewebe und in den peritonealen Makrophagen PI3K, phosphoryliertes AKT, bezeichnet als p-AKT, und phosphoryliertes mTOR, bezeichnet als p-mTOR, bewertet. Die Phosphorylierung ist eine chemische Modifikation, die häufig die Aktivierung oder eine Funktionsänderung eines Proteins signalisiert. Die Labortechniken und die angewandte statistische Methode sind im verfügbaren Material nicht angegeben.

4. ERGEBNISSE

In Zellexperimenten reduzierte LZ205 die Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, die mit M1-Makrophagen assoziiert sind, statistisch signifikant. Einfach ausgedrückt: Die Zellen setzten weniger chemische Botenstoffe frei, die typisch für

eine Entzündungsreaktion sind. Das Abstract gibt nicht an, welche einzelnen Zytokine gemessen wurden, und enthält weder absolute Werte, prozentuale Veränderungen, *P*-Werte noch Konfidenzintervalle.Im selben experimentellen System veränderte LZ205 die Spiegel der Boten-RNA (mRNA) der mit M2-Makrophagen assoziierten Zytokine nicht. Dieser Befund deutet darauf hin, dass der beobachtete Effekt auf das M1-Programm deutlicher ausgeprägt war als auf die von den Autoren untersuchten M2-Marker. Ohne den vollständigen Text ist es jedoch nicht möglich zu wissen, welche M2-Marker analysiert wurden, noch können Auswirkungen auf andere Aspekte der Makrophagenfunktion ausgeschlossen werden.Bei Mäusen hemmte LZ205 die M1-Polarisierung sowohl im DSS-induzierten Kolitismodell als auch im durch Alaun induzierten Peritonitismodell statistisch signifikant. Parallel dazu reduzierte es im Dickdarm und in den Peritonealmakrophagen die Expression von PI3K sowie die p-AKT- und p-mTOR-Signale. Die biologische Bedeutung steht im Einklang mit einer geringeren Aktivität des PI3K/AKT/mTOR-Netzwerks an den entzündeten Stellen und einem schwächeren M1-Profil. Das Abstract enthält keine histologischen Scores der Kolitis, Körpergewichte, klinischen Schweregrade, Überlebensraten, Wirkstoffkonzentrationen, Effektstärken oder quantitativen Daten zur Entzündung.Das zentrale Ergebnis, das für das Buch relevant ist, stellt somit keinen klinischen Nachweis für die Behandlung von Kolitis oder Peritonitis dar. Es handelt sich um die experimentelle Beobachtung, dass die Verringerung der PI3K/AKT/mTOR-Signale mit einer Reduktion der proinflammatorischen M1-Makrophagen-Polarisierung und der Entzündungssignale in den untersuchten Modellen einhergeht.

5. INTERPRETATION

Für einen nicht-technischen Leser ist die wesentliche Botschaft, dass Makrophagen nicht einfach nur „an“ oder „aus“ sind: Sie empfangen metabolische und immunologische Signale, die ihr Verhalten verändern. In der Studie wurde LZ205 mit einer geringeren Aktivierung eines zellulären Netzwerks, PI3K/AKT/mTOR, und einer geringeren Präsenz oder Aktivität des pro-inflammatorischen M1-Programms in Verbindung gebracht.Der von den Autoren vorgeschlagene Zusammenhang ist biologisch plausibel. PI3K, AKT und mTOR können den Nährstoffverbrauch, die Proteinsynthese und die Produktion von Entzündungsmediatoren beeinflussen. Die gleichzeitige Reduktion von p-AKT, p-mTOR und M1-Markern beweist jedoch nicht allein, dass die Blockade dieses Signalwegs die einzige Ursache für die Wirkung von LZ205 ist. Eine Verbindung kann auf mehrere Ziele wirken, und eine Verringerung der allgemeinen Entzündung kann ihrerseits sekundär die Aktivierung dieses Signalwegs reduzieren.Das in der Publikation, die Gegenstand der Evidenzprüfung ist, dokumentierte Segment deckt sich mit dem im Buch berichteten: In den betrachteten Zell- und Mausmodellen reduzierte LZ205 die M1-Polarisierung und Entzündung zusammen mit der Unterdrückung der PI3K/AKT/mTOR-Kaskade. Die Publikation belegt nicht die umfassendere These, dass ein Eingreifen in mTOR bei immunvermittelten Krankheiten universell nützlich sei, noch erlaubt sie es, die Wirkungen von LZ205 automatisch auf Rapamycin oder andere Medikamente zu übertragen, die auf mTOR wirken.

6. UNABHÄNGIGE BESTÄTIGENDE NACHWEISE

Eine besonders relevante Bestätigung stammt aus einer unabhängigen Studie zu Darmentzündungen und Makrophagen. Liao und Kollegen beobachteten, dass fortgeschrittene oxidierte Proteinprodukte die Aktivierung des PI3K/AKT/mTOR-Signalwegs verstärkten, die M1-Polarisierung förderten und die Autophagie beeinträchtigten – das zelluläre System, das beschädigte Komponenten entfernt und recycelt. Die Experimente umfassten RAW264.7-Zellen, aus dem Knochenmark stammende Makrophagen sowie Mäuse, die den oxidierten Produkten ausgesetzt waren. Die Hemmung von PI3K schwächte die Störung der Autophagie ab, reduzierte die M1-Polarisierung und verringerte die Darmentzündung bei den Mäusen. Diese Studie stützt direkt den Teil der Kette, der sich auf PI3K/AKT/mTOR M1 Darmentzündung bezieht, durch einen pharmakologischen Eingriff in den Signalweg. Die Einschränkung besteht darin, dass das Modell einen experimentellen Kontext von Morbus Crohn reproduziert und nicht die Wirksamkeit von

LZ205 beim Menschen belegt [1].Eine zweite Studie untersuchte Mäuse mit DSS-induzierter Kolitis, die mit Sphingosin-1-Phosphat, einem lipidbasierten Signalmolekül, behandelt wurden. Im Vergleich zu unbehandelten Mäusen mit Kolitis zeigten die behandelten Tiere geringere Anzeichen von Schäden und Entzündungen des Dickdarms, einen geringeren Anteil an F4/80+CD86+-Makrophagen, die als Indikator für M1 verwendet werden, und einen höheren Anteil an F4/80+CD206+-Makrophagen, die als Indikator für M2 dienen. Im gleichen Vergleich ergaben die Genexpressionsanalyse und Proteinexperimente eine Reduktion der PI3K-AKT-Signale in der behandelten Gruppe. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit der Darstellung im Buch und der ursprünglichen Studie: Bei experimenteller Kolitis geht eine geringere Aktivität des Signalwegs mit geringeren M1-Signalen und einer geringeren Entzündung einher. Die Autoren selbst weisen jedoch darauf hin, dass der direkte kausale Zusammenhang zwischen PI3K-AKT und der durch Sphingosin-1-Phosphat induzierten Polarisierung nicht definiert wurde; die Bestätigung ist daher konvergent, aber nicht endgültig [2].Zusammengenommen validieren diese unabhängigen Studien LZ205 nicht als Therapie. Sie stärken jedoch den spezifischen mechanistischen Punkt: In einigen Modellen von Darmentzündungen ist der Anstieg des PI3K/AKT/mTOR-Signals mit M1-Eigenschaften assoziiert, und die Hemmung oder Reduktion dieses Signals kann mit einer Abnahme der Entzündung einhergehen. Die Stärke der Bestätigung bleibt durch die Tatsache begrenzt, dass die Daten hauptsächlich aus Zellkulturen und Nagetieren stammen.

7. WIDERSPRÜCHLICHE NACHWEISE

Die Wirkungsrichtung ist nicht in jedem experimentellen Kontext identisch. Mercalli und Kollegen untersuchten Makrophagen aus dem Blut von sechs gesunden Spendern und stellten fest, dass Rapamycin, ein mTOR-Inhibitor, bestimmte M1-Marker und Zytokine in M1-polarisierten Makrophagen erhöhte. Insbesondere stiegen CD86, CCR7, Interleukin-6, TNF-a und Interleukin-1b an, während einige mit M2 assoziierte Marker abnahmen. In einer kleinen Gruppe von 12 Personen, die vor einer Inselzelltransplantation mit Rapamycin behandelt wurden, beschrieben die Autoren zudem eine quantitative Verschiebung hin zu einem M1-Profil nach der Behandlung [3].Dieses Ergebnis steht in direktem Widerspruch zu einer vereinfachten Annahme, wonach die Hemmung von mTOR immer die M1-Polarisierung reduziert. Dies hebt die Übereinstimmung zwischen der ursprünglichen Studie und dem Abschnitt im Buch nicht auf, zeigt jedoch, dass der Effekt vom Typ des Inhibitors, dem Differenzierungsstadium des Makrophagen, dem Entzündungsreiz, dem Gewebe und wahrscheinlich dem Gleichgewicht zwischen den Komplexen mTORC1 und mTORC2 abhängt. Zudem ist Rapamycin nicht LZ205 und weist eine andere Pharmakologie auf. Die kleine menschliche Stichprobe und das Fehlen eines randomisierten klinischen Vergleichs schränken die Möglichkeit, dieses Ergebnis zu verallgemeinern, weiter ein.

8. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

Die Tabelle unterscheidet die im Review behandelte Publikation von unabhängigen Forschungsarbeiten. Die Stärke der Evidenz bezieht sich auf die spezifische Kette, die im Kapitel des Buches beschrieben wird, nicht auf die therapeutische Wirksamkeit beim Menschen.

Quadro comparativo

Referenz	Studientyp	Population oder Modell	Hauptergebnis	Evidenzrichtung	Evidenzstärke
Originalstudie	Zell- und Tiermodell	Makrophagen; Mäuse mit DSS-induzierter Kolitis und Alaun-induzierter Peritonitis	LZ205 reduzierte M1-assoziierte Zytokine, die M1-Polarisierung sowie PI3K-, p-AKT- und p-mTOR-Signale.	direkte Bestätigung	moderat
[1]	Zell-, Tier- und Beobachtungsstudie	RAW264.7-Makrophagen, aus Knochenmark gewonnene Makrophagen, Mäuse mit Exposition gegenüber oxidierten Proteinprodukten; Beobachtungen bei Menschen mit Morbus Crohn	Die Hemmung von PI3K reduzierte die M1-Polarisierung und die Darmentzündung im Mausmodell.	direkte Bestätigung	moderat
[2]	Tiermodell	C57BL/6-Mäuse mit DSS-induzierter Kolitis	Die Behandlung reduzierte PI3K-AKT-Signale, M1-Makrophagen und die Entzündung des Dickdarms, während M2-Indikatoren erhöht wurden.	indirekte Bestätigung	moderat
[3]	Zell- und Beobachtungsstudie	Makrophagen von sechs gesunden Spendern; 12 Personen, die vor einer Inselzelltransplantation mit Rapamycin behandelt wurden	Rapamycin erhöhte unter spezifischen experimentellen Bedingungen M1-Marker und -Zytokine.	widersprüchliche Evidenz	moderat

9. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die analysierte Studie stützt konsistent den spezifischen Prozess, für den sie zitiert wird: LZ205 reduzierte die PI3K/AKT/mTOR-Signalwege, die M1-Makrophagen-Polarisierung sowie Entzündungsprozesse in zellulären Systemen und zwei Mausmodellen. Unabhängige Belege bestätigen, dass dieses Netzwerk zur proinflammatorischen Polarisierung von Makrophagen und zu experimenteller Kolitis beitragen kann.Die angemessenste Schlussfolgerung ist, dass der Zusammenhang auf mechanistischer Ebene bestätigt ist. Es ist nicht erwiesen, dass LZ205 entzündliche Erkrankungen beim Menschen verhindert oder heilt, noch dass die bloße Hemmung von mTOR immer einen entzündungshemmenden Effekt hat. Die Wirkungen können je nach verwendetem Wirkstoff, biologischem Kontext und dem beteiligten Makrophagentyp variieren.

Aggiornato al 25/11/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

10. TRANSPARENZ UND WISSENSCHAFTLICHE VERANTWORTUNG

Künstliche Intelligenz wurde ausschließlich als Hilfsmittel zur redaktionellen und dokumentarischen Unterstützung eingesetzt. Sämtliche Inhalte, Interpretationen, Literaturangaben und Schlussfolgerungen wurden vom Autor geprüft, überarbeitet und freigegeben, der die volle wissenschaftliche Verantwortung dafür übernimmt.

Das Manuskript wurde zudem vor der Veröffentlichung einem unabhängigen Peer-Review-Verfahren unterzogen.

Um größtmögliche Transparenz zu gewährleisten, ist die vollständige Chronologie des Artikels, einschließlich der Daten von Einreichung, Überarbeitung, Annahme und Veröffentlichung sowie der Angaben zum Peer-Review-Verfahren, auf der eigenen Seite zur Artikelhistorie verfügbar.

11. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

[1] **Advanced oxidation protein products impair autophagic flux in macrophage by inducing lysosomal dysfunction via activation of PI3K-Akt-mTOR pathway in Crohn's disease**
Liao et al., 2021
Free Radical Biology and Medicine
DOI: https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.018

[2] **Rapamycin unbalances the polarization of human macrophages to M1**
Mercalli et al., 2013
Immunology
DOI: https://doi.org/10.1111/imm.12126

[3] **Sphingosine-1-phosphate alleviates colitis by regulating macrophage polarization and PI3k-Akt signaling**
Hu et al., 2025
Frontiers in Immunology
DOI: https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1622094