

Betaglukany – nadějně přírodní imunomodulační látky

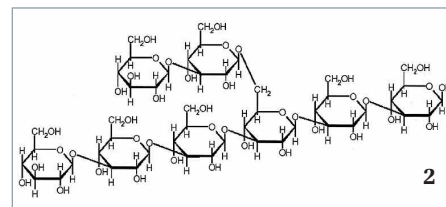
Převážná většina lidí na Zemi žije už po několik generací ve světě, který se diametrálně liší od toho, v němž se odehrávala evoluce *Homo sapiens*. Takzvaný moderní styl života přináší stále stoupající pracovní vypětí a zvýšenou psychickou zátěž. Není dostatek času pro aktivní fyzickou i duševní relaxaci. Převratně se změnila stravovací návyky i skladba potravy. Technologicky ne zcela vhodně upravované potraviny postrádají řadu složek důležitých pro zdraví člověka, což se často kompenzuje zvýšenou spotřebou podpůrných potravinových přípravků a v neposlední řadě léků. Všechna tato negativa snižují tělesnou zdatnost a hlavně připravenost imunity vzdorovat infekčním nemocem. Stále více specialistů, vědců i lékařů však dospívá k přesvědčení, že se oslabení imunity odráží v rozkolísanosti rovnováhy (homeostaze) vnitřního prostředí, a je tak nepřímě spojeno jak s nebývalým nárůstem výskytu alergií a autoimunitních onemocnění, tak i nesdělných, chronických chorob, zejména kardiovaskulárních, neurodegenerativních a nádorových, cukrovky 2. typu a osteoporózy. Existuje však řada látek s imunomodulačními vlastnostmi, které prokazatelně imunitní funkce posilují. K těm nejučinnějším patří betaglukany.

V poslední době se stále více ukazuje, že příčina těchto negativních trendů spočívá skutečně v oslabení imunitních funkcí. Každý člověk vyrůstá a žije v prostředí plném virů a bakterií. Náš imunitní systém se evolučně ustavil tak, že se musíme stále setkávat s antigenními stimuly, a to už od raného dětství. Když malé děti olizují špinavé prsty a předměty, jedí písek nebo dělají podobné „nepřístojnosti“, budují základy své odolnosti. Avšak současný životní styl je „posedlý čistotou“. Ale když si uvědomíme, že se na Zemi vyskytuje 10^{30} bakterií, jejichž celková hmotnost činí kolem 8 miliard tun (což mnohokrát převyšuje hmotnost všech mnohobuněčných

organismů, hub, rostlin i živočichů dohromady), je zřejmé, že každý jedinec, který byl od dětství vystavován přílišné hygieně, se pak nemůže optimálně vypořádat s normálním „zamořeným“ světem. Řada nedávných studií prokázala, že prodělat v dětství relativně bezpečné infekční choroby neohrožující život je velmi užitečné, protože se v dospělém věku sníží výskyt alergií, astmatu a některých nesdělných onemocnění, jako např. diabetu 2. typu.

Možnosti imunomodulace

Antigenní stimulaci jsme se naučili nahrazovat vakcínami, o které lékaři stále diskutují, kdy je vhodná a kdy zcela zbytečná,



2 Struktura polysacharidu betaglukanu tvořeného β -glukozou. Z archivu autora

nebo dokonce poškozující. Existují však ještě další možnosti jak získat odolnost proti infekčním chorobám: podporovat imunitu bakteriálními polyvalentními extrakty, tedy vytrénovat imunitní systém proti patogenním mikroorganismům pomocí směsi antigenů, které jsou jejich vlastními skladebnými součástmi, anebo využít některých přírodních látek z hub, rostlin, nebo dokonce živočichů (viz seriál Léčivé látky z živočišné říše, Živa 2001, 1–6).

Podle definice amerického National Cancer Institute z r. 2009 je imunomodulace „změna imunitního systému způsobená látkami, které aktivují, nebo potlačují imunitu.“ Imunomodulátory v širším pojetí jsou řazeny mezi tzv. modifikátory biologických reakcí (Biological Response Modifiers, BRM). Terapeuticky se využívají k nastavení imunitních funkcí na žádoucí úrovni, od její podpory (imunopotenciace, imunostimulace, imunorestaurace) až po její potlačení (imunotolerance, imunosuprese), např. při transplantacích.

V medicínské praxi se tak pod pojmem imunomodulace obvykle rozumí cílená aplikace těch látek, které ovlivňují reaktivitu imunitního systému v pozitivním směru – s cílem stimulovat jakýmkoli způsobem narušené dílčí imunitní mechanismy tak, aby byla opět navozena homeostaze vnitřního prostředí organismu, v obecném smyslu zdraví. Látky za tímto účelem používané pocházejí z různých zdrojů, a proto jsou chemicky odlišné a často velmi komplexní. Mohou to být bakteriální deriváty (DNA vakcíny, autovakcíny, např. známé komerční přípravky Biostim, Broncho-Vaxom, Imudon, Irs 19, Luivac, Ribomunyl, Stava, Stava-Nasal, Stafal aj.), látky živočišného původu a jejich směsi obsahující složky krve, hormony a jiné faktory (tymoziny, transfer faktor), syntetické imunomodulátory (Isoprinosin, Decarin) nebo rostlinné složky (pektiny, glukany, arabinglukany). Jejich účinky spočívají hlavně v aktivaci buněk, které hrají klíčovou úlohu při rozpoznávání antigenů (viz seriál Rozpoznávání – základ imunity, Živa 2010, 1–6). Imunostimulační charakter mají rovněž další látky, jež jsou skladebnou součástí potravy, jako nukleotidy, flavonoidy a vitamíny a také minerální látky a stopové prvky.

Člověk se odnepaměti snažil využít přírodních látek z hub a rostlin pro předcházení i léčbu nemocí. Není pochyb, že tuto znalost měli už pravěcí lidé, protože starověké národy ji dokonce písemně zaznamenaly. U mumie „ledového muže“ Ötziho objevené v Alpách, jejíž stáří se datuje nejméně na 5 000 let, byl nalezen váček se sušenými houbami. Nejstarší psané dokumenty zmiňující léčivé účinky hub jsou indické a staré rovněž 5 000 let. Egyptané



ŽÍT V PRAVDĚ JE VELMI OBŤIŽNÉ. PROTO SE TENTO NEZDRAVÝ ŽIVOTNÍ STYL VŠEOBECNĚ OPOUŠTÍ.

Kreslil V. Renčín 1

Tab. 1 Přehled významných objevů betaglukanů a jejich autorů

Rok	Látka	Autor	Poznámka
1941	zymozan	L. Pillemer a E. E. Ecker	frakce kvasnic
1943	Shearův polysacharid	M. J. Shear a kol.	mannóza, glukóza, extrakty z bakterie <i>Serratia marcescens</i>
1951	laminarin	W. Black a kol.	izolace z mořských řas
1956–64	zymozan	řada studií	rezistence k <i>Escherichia coli</i> protinádorové vlastnosti
1968	kurdlan	T. Harada a kol.	imunomodulační vlastnosti
1969	lentinan schizofyfan glukany	G. Chihara N. R. DiLuzio	izolace z hub protinádorové vlastnosti izolace z kvasnic
1970	glukany různého původu	N. R. DiLuzio S. J. Riggi	složky zymošanu
1974	kvasničný glukan	S. Kobayashi a kol.	složka buněčné stěny
1978	glukany různého původu	klinické zkoušky, Anglie	
1980	kvasničný glukan	M. L. Patchenová a E. Lotzová, USA V. Palisa a kol., LF UK v Plzni	stimulace krvetvorby po ozáření stimulace přirozené imunity
1983 1985	lentinan a schizofyfan	I. Nakao a kol.	první průkaz protinádorových účinků povolení v Japonsku jako protinádorový lék
1994–2004 2006 2007 2008 2010–2012	glukany různého původu	klinické zkoušky různé státy a společnosti (Sloan Kettering, Biothera, Brown Cancer Center, University of Louisville, USA Mikrobiologický ústav, ČR)	tvorba protilátek stres rakovina plic rakovina střev rezistence k antraxu snížení cholesterolu tvorba protilátek

před 3 000 lety pokládali houby za posvátnou potravu prodlužující život. V čínské Knize písní z 11. stol. př. n. l. se pojednává o léčení houbou pórnatkou kokosovou (*Poria cocos*). Stará japonská pověst vypráví o opicích, které nikdy neomocněly, ani neměly nádory, protože se živily houbou šiitake – houževnatcem jedlým (*Lentinus edodes*). Využití hub v boji proti nádorovým onemocněním bylo dobře známo také korejským lékařům, indiánským medicinmanům i asijským a africkým šamanům.

Vědci a lékaři se začali zajímat, o jaké látky vlastně jde a zda by se daly šetrně izolovat tak, aby mohly být využity pro léčbu a zároveň neztratily své účinky (traduje se, že výše zmíněná legenda o opicích byla podnětem pro japonské vědce, aby studovali, které látky v šiitake mají ony zázračné účinky). Intenzivní výzkum začal v 60. a 70. letech 20. stol. a ukázalo se, že tyto látky jsou makromolekuly polysacharidů tvořené propojením mnoha molekul glukózy. Později dostaly označení glukany.

Imunoregulační účinky betaglukanů

Betaglukany jsou polysacharidy, homopolymery β -glukózy. V přírodě se vyskytují v nejrůznějších konfiguracích. Pro chemicky více orientované čtenáře může být zajímavé, že jejich molekuly jsou tvořeny 1,3-D-glukózovou kostrou s glykozidickými můstky v pozicích $\beta(1-3)$ a $\beta(1-6)$, na něž jsou navázány různé dlouhé postranní řetězce 1,6-D-glukózy. Protože ve většině

případů jde o řetězec větvený v polohách 1 a 3, užívá se termín β -1,3-D-glukan (obr. 2). β -1,4-glukany (větvené i lineární) prakticky imunitu nepodporují, větší účinky už mají β -1,6-glukany a největší β -1,3-glukany s 1,6 větvením. Účinnost betaglukanů se zvyšuje s jejich četnějším větvením a vzrůstající molekulovou hmotností. Uvádá se, že nejučinnější jsou betaglukany s molekulovou hmotností kolem 5 000 až 10 000 kD.

Pro úplnost je třeba se zmínit, že vedle betaglukanů existují také alfa-glukany, kde jsou molekuly glukózy propojeny α -vazbou. Jako příklady alfa-glukanů lze uvést dextran (α -1,6-glukan), škrob (α -1,4- a α -1,6-glukan) nebo glykogen (α -1,4- a α -1,6-glukan). V porovnání s betaglukany se však výzkumem těchto látek z hlediska jejich imunomodulačních účinků zabývalo jen málo badatelů. Podpůrný vliv na imunitu byl např. prokázán u polysacharidové frakce pečárky dvouvýtrusé (*Agaricus bisporus*, obsahuje 90 % alfa-glukanů), dále u alfa-glukanů ze spor leskloporky lesklé (*Ganoderma lucidum*), léčivé rostliny chebule srdčité (*Tinospora cordifolia*) nebo lišejníku *Ramalia celastri* (který tvoří tradiční součást stravy novozélandských Maorů). V r. 2005 popsali čínští vědci imunomodulační vlastnosti alfa-glukanů povijnice jedlé, tzv. sladkých brambor neboli batátů (*Ipomoea batatas*), jež tvoří převažující složku výživy jako bohatý zdroj škrobů hlavně v rozvojových zemích a u nichž už dříve byly prokázány antidiabetické účinky.

Historie imunomodulačních betaglukanů

Užívání polysacharidů co by imunomodulátorů je záležitost dlouhodobá, poprvé byl takto aplikován tzv. Shearův polysacharid, a to před více než 60 lety (1943). Zájem potom na 20 let opadl a objevil se až v souvislosti s průkazem účinku hrubého extraktu buněčných stěn kvasinek na aktivaci komplementového systému, který je hlavní součástí přirozené imunity. Studie biologických vlastností betaglukanů se nejdříve zaměřily na antiinfekční imunitu a později na problematiku rakoviny. Po úspěšných výsledcích byly v polovině 80. let minulého stol. v Japonsku povoleny dva typy betaglukanů – lentinan a schizofyfan – pro podpůrnou léčbu některých typů zhoubných nádorů. V této době prudce vzrostl zájem vědců z celého světa o léčivé vlastnosti betaglukanů. Významné mezníky v objevování a definování imunomodulačních vlastností betaglukanů a hlavní autory dnes už klasických studií uvádí tab. 1.

Zdroje betaglukanů

Počet molekulárních variant betaglukanů je téměř tak velký jako počet zdrojů, z nichž jsou izolovány. Betaglukany jsou strukturální komponenty buněčných stěn bakterií, sinic, řas, kvasinek a hub, dokonce se v hojné míře nacházejí také v zrnek obilovin. Primární zdroje betaglukanů pro imunomodulační studie i pro léčebné aplikace jsou víceméně tradiční, jen částečně dané jejich větší dostupností. V Evropě a USA jde o zymošanu z kvasnic využívaných v pekařství a pivovarnictví, ve Francii glukany z mořských řas, v Kanadě a Brazílii glukany z obilovin, v Japonsku, Číně a Rusku jsou to nejrůznější druhy hub (šiitake, maitake, reiši).

Princip účinku

Od 90. let až dodnes se výzkum soustřeďuje na otázku, jak vlastně betaglukany fungují. Ukázalo se, že stimulují funkce imunitního systému v principu stejným mechanismem jako jiné imunomodulační látky. Jako stavební složky potenciálních patogenních organismů – bakterií, kvasinek i hub představují evolučně konzervované struktury označované jako molekulární struktury vlastní mikrobům – MAMPs (Microbe-Associated Molecular Patterns). Mnohobuněční živočichové se za stamiliony let evoluce naučili rozpoznávat je a pokud by pronikly do jejich vnitřního prostředí, umějí proti nim okamžitě reagovat svými obrannými mechanismy. Znamená to tedy, že schopnost rozpoznávat betaglukany je fylogeneticky zakódována od bezobratlých až po člověka.

MAMPs jsou rozpoznávány specifickými buněčnými receptory. Jako příklady receptorů, jimiž nejrůznější buňky rozpoznávají betaglukany, lze jmenovat TLR2, dektin-1, nebo makrofágový receptor pro třetí složku komplementu (označovaný také jako Mac-1 nebo CD11b/CD18). Podle posledních výzkumů se zdá, že právě tento poslední receptor je nejdůležitější. Po vazbě molekuly betaglukanu dochází ke stimulaci složek nespecifické imunity, tedy k aktivaci zejména makrofágů. Přitom se zvyšuje nejen fagocytóza, ale také jejich produkce cytokinů (interleukiny – IL-1,



IL-2 a IL-6, faktor nekrotizující nádory TNF- α a interferon gama). Fagocytóza má význam při odstraňování mikroorganismů a cizorodých látek z organismu. Cytokiny stimulují různé složky imunity, a to je příčinou zvýšení pohotovosti a účinnosti protinádorové a antiinfekční imunity.

Vedle tohoto přímého efektu na imunitní systém bylo zjištěno, že betaglukany působí také antioxidačně (zachycují volné radikály vyvolávající vznik nádorů). Volné radikály vznikají i následkem nesprávného stravování (např. nadměrný příjem potravin s konzervačními látkami). Betaglukany lze využít jako vhodné potravinové doplňky při kardiovaskulárním onemocnění a diabetu 2. typu, protože korigují tvorbu nutričních volných radikálů, snižují hladinu cholesterolu a krevního cukru a jako nespecifická vláknina upravují střevní mikrobiální skladbu, čímž podporují regeneraci sorpčních funkcí střeva. Jejich imunomodulační působení na lymfoidní tkáň obklopující střevo, která představuje nej-

větší imunitní orgán, je systémové, což vysvětluje, že betaglukany podávané perorálně mají generalizovaný imunostimulační efekt.

V posledních letech se ukázalo, že betaglukany zasahují rovněž do regulačních homeostatických pochodů. Ve stadiu výzkumů je jejich aplikace při fyzické, psychické, environmentální nebo postinfekční zátěži a při léčbě chronického únavového syndromu. Už od 80. let minulého stol. známe jejich podpůrný vliv na kvetvorbu, takže se podávají pro zmírnění vedlejších účinků radiačního poškození, chemoterapie a intoxikace těžkými kovy.

Betaglukany se aplikují pro podporu imunity převážně jako potravinové doplňky. Jsou však také součástí některých kosmetických přípravků (slouží zejména k udržování optimální vlhkosti pokožky a mají protizánětlivý účinek). Jejich imunomodulační působení se rozsáhle využívá i ve veterinárním lékařství ke zvýšení anti-parazitární imunity např. v chovech pra-

3–6 Příklady druhů hub (viz tab. 2) obsahujících betaglukany: outkovka pestrá (*Trametes versicolor*, 3), penízovka sametonohá (*Flammulina velutipes*, 4), hlízenka hlíznatá (*Sclerotinia sclerotiorum*, 5) a klanolístka obecná (*Schizophyllum commune*, 6). Snímky M. Kříže

sat, k podpoře antiinfekční imunity a snížení mortality v akvakulturách ryb (krmivo pro více než 80 % všech komerčně chovaných lososů obsahuje betaglukany) nebo krevet.

Závěry

Betaglukany mají nesporně kladné imunomodulační účinky, doposud nebyly pozorovány toxické ani jiné vedlejší následky při jejich perorálním podávání. Americkým Úřadem pro léky a potraviny (Food and Drug Administration, FDA) byly označeny jako „bezpečné látky“ – GRAS (Generally Recognized as Safe). Je však třeba si uvědomit, že se nikdy nestanou univerzálním lékem. Ne vše o mechanismech působení betaglukanů v organismu víme, především neznáme jejich interakce s jinými léky (např. při současném podávání antibiotik nebo chemoterapeutik). V současné době lze např. na internetu nalézt mnoho pozitivních vyjádření ke glukánům a stovky vděčných komentářů od lidí trpících různými neduhy. Avšak v některých případech nezabírají. Ani zkušený odborník přítom není s to vysvětlit, proč v dané situaci tato léčba nepomohla. Probíhající klinické zkoušky dávají naději, že v průběhu několika příštích let budou vybrané betaglukany po vzoru Japonska povoleny jako lék také v jiných státech.



Tab. 2 Nejčastěji využívané betaglukany a jejich zdroje

Název	Původ
AM-ASN	muchomůrka červená (<i>Amanita muscaria</i>)
betaglukan I (AAG)	bolcovitka bezová, ucho Jidášovo (<i>Auricularia auricula-judae</i>)
flammulin	penízovka sametonohá (<i>Flammulina velutipes</i>)
ganopol	lesklokorka lesklá – reiši (<i>Ganoderma lucidum</i>)
grifolan	trsnatec lupenitý – maitake (<i>Grifola frondosa</i>)
chryzolaminaran	slanomilná rozsivka <i>Chaetoceros mülleri</i>
krestin	outkovka pestrá – junši (<i>Trametes versicolor</i>)
kurdlan	gramnegativní bakterie z tlustého střeva <i>Alcaligenes faecalis</i> <i>Alcaligenes</i> , půdní bakterie <i>Agrobacterium</i> , <i>Rhizobium</i>
kvasničný glukan	kvasinka pивní (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
laminarin	hnědé řasy (čepelatky) <i>Laminaria</i> sp.
lentinan*	houževnatec jedlý – šiitake (<i>Lentinus edodes</i>)
pachymaran**	pórnatka kokosová (<i>Poria cocos</i>)
pleuran	hlíva ústříčná (<i>Pleurotus ostreatus</i>)
schizofyfan*	klanolístka obecná (<i>Schizophyllum commune</i>)
sklerotinan	hlízenka hlíznatá (<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>)
skleroglukan	hlížečka hlíznatá (<i>Sclerotium glucanicum</i>)
tylopilan	hřib žlučník (<i>Tylopilus felleus</i>)
T-4-N, T-5-N	hadovka smrdutá (<i>Dictyophora indusiata</i> , syn. <i>Phallus indusiatus</i>)
zymosan	kvasinka pивní

*) Přes 1 000 let se tradičně pěstuje v Japonsku, Koreji a Číně; povoleny v Japonsku jako součást standardní léčby některých nádorů. **) První zmínka v čínské Knize písní z 11. stol. př. n. l.