

(Nejen) mikroskopické houby využíváné v medicíně

Přirozeným zdrojem léčiv pro lidstvo byly od pradávna rostliny, v menší míře i houby a lišejníky. Z prostorů našeho civilizačního okruhu, jehož základy položily kultury Mezopotámie, Egypta a Řecka, máme řadu dokladů o využívání medicínálních rostlin, ale doložené použití hub mezi nimi nenajdeme. Jiná situace je dále na východě, kde známe recepty na léčiva z choroše lesklokorky *Ganoderma sichuanense* staré více než 2 000 let. Za nejstarší doložené využití hub v lékařství západní kultury je považován německy psaný recept z r. 1474. Týká se námele, tj. houby paličkovicice nachové (*Claviceps purpurea*), která se používala k urychlení lidského porodu (viz na str. 266 tohoto čísla). První použití v odborné lékařské praxi máme doloženo z USA v r. 1808. Již tehdy bylo jasné, že množství vedlejších účinků této drogy často vedlo k úmrtí novorozence. V prvním skutečně moderním seznamu léčiv (United States Pharmacopeia, 1820) byl proto námel, stále jako jediná houba, používán již pouze k potlačení poporodního krvácení, k čemuž slouží dodnes.

Zájem o drogy z hub vyvolal až objev penicilinu sirem Alexanderem Flemingem v r. 1928. Z mykologického hlediska je až příznačný proces hledání jména pro jeho producenta, tedy mikroskopickou houbu, kterou izoloval. Flemingův kmen byl nejdříve určen jako štětičkovec druhu *Penicillium rubrum* (1929), později přeřazen jako *P. notatum* (1945), *P. chrysogenum* (1977) a *P. griseoroseum* (1980). Nadto pro nejvíce populární *P. chrysogenum* existovala starší druhová jména (synonyma), takže tento název byl v r. 2006 nomenklatoricky konzervován, aby se zabránilo dalším změnám. Nástup moderních molekulárních metod ale vše opět změnil. Studium Flemingových autentických i odvozených průmyslových kmenů se ukázalo, že patří do druhu *P. rubens* (2011).

Objev penicilinu poukázal na možnosti využití přirozených antibiotických vlastností hub a bakterií, což nastartovalo skutečnou antimikrobiální revoluci. Ve stejné době jako penicilin G byl u houby *P. griseofulvum* objeven griseofulvin (1939), v dnešní době jediné široce používané

antimykotikum izolované z hub. Je zajímavé, že griseofulvin (a patrně i penicilin) do sebe dokážou vstřebat také rostliny, v nichž působí jako systémové antibiotikum. Nabízí se možnost, že houby, které asymptomaticky žijí v pletivech rostlin (endofytní houby, viz článek na str. 227) nebo v půdě, je touto cestou mohou chránit. Z ekologického hlediska tento aspekt příliš neznáme. Komerčnímu použití uvedených látek v zemědělství zase brání jejich poměrně vysoká cena. Antibióza, schopnost potlačovat růst jiných organismů, patří k jedné ze základních dovedností hub plynoucích z jejich životního stylu. Houbové mycelium pokrývá buněčná stěna a je nepohyblivé. Veškerá komunikace s okolím, nutnost obrany a příjem potravy probíhá přes buněčné sekrety, kterými jsou zejména enzymy a sekundární metabolity. Tyto látky musejí být zároveň dostatečně stabilní v běžných fyziologických podmínkách, což z nich dělá ideální cíl bioprospektorů. Bez nadsázky lze říci, že není houba, která by neprodukovala biologicky aktivní látky. Mezi antimykotiky můžeme uvést např. mucidin (1974), tvořený různými druhy hub, především stopkovýtrusných (Basidiomycota). Toto první československé antimykotikum bylo objeveno v Mikrobiologickém ústavu Akademie věd a pod názvem Mucidemin Spofa se používalo v lékařské praxi.

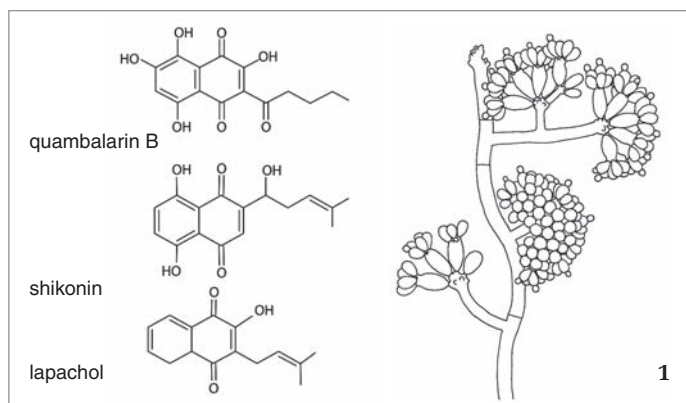
Řada antibiotických látek uvolňovaných houbami má zajímavé vedlejší účinky. Příkladem může být antimykotikum cyklosporin A (1978, producenty jsou věckovýtrusné houby rodu *Tolypocladium*, Ascomycota), u kterého byla zjištěna schopnost potlačovat lidskou imunitní odpověď. Působí specificky na T lymfocyty, podílející se na odmítavé reakci k cizím tkáním, a naopak neinteraguje s B lymfocyty, které nás chrání před infekcí. Zavedení cyklosporinu odstartovalo éru transplantací medicíny a jeho význam se přirovnává k penicilinu. Cyklosporin byl až do konce 90. let nenahraditelný (představoval jediné léčivo ve své třídě) a dodnes se používá nejen při transplantacích, ale také při léčbě autoimunitních onemocnění. Žádná z vyjmenovaných látek, i když

široce užívaná, nepředstavuje vrchol komerčního úspěchu metabolitů izolovaných z hub. Tím jsou jistě statiny, látky snižující LDL (Low Density Lipoprotein) cholesterol, čímž výrazně redukuje riziko kardiovaskulárních chorob. Statin Atorvastatin se dlouhodobě považuje za nejprodávanejší lék na světě s tržbou 125 miliard USD asi za 15 let. První statin, ze kterého byla ostatní léčiva této třídy odvozena, byl lovastatin (1987) izolovaný z půdní houby kropidláku zemního (*Aspergillus terreus*). Je zajímavé, že imunopresivní potenciál metabolitů rodu *Tolypocladium* byl rozvíjen také v bývalém Československu. Původní patent na cyklosporin A popisoval (patrně kvůli utajení) producenta jako *Trichoderma*. Až publikace (1986) jeho skutečné identity (že jde o rod *Tolypocladium*) vedla ke zjištění, že u nás vyvíjené

1 Molekulární struktura několika přírodních drog. Slibné sekundární metabolity poznáme již podle typické (drug-like) stavby. Jde většinou o nízkomolekulární látky, které mají alespoň jeden aromatický kruh a nejsou ani extrémně polární nebo nepolární. Často také mají jednu ionizovatelnou skupinu. Vodítkem pro hledání biologické aktivity bývá podobnost k známým léčivům.

Vyobrazená látka quambalarin B je metabolit stopkovýtrusné houby *Quambalaria cyanescens* (na obr. vpravo), který byl objeven v Mikrobiologickém ústavu AV ČR (Stodůlková a kol. 2015). Strukturou se podobá vyobrazeným drogám shikonin a lapachol. Shikonin se získává z rostliny *Lithospermum erythrorhizon* a hlavně v Číně se hojně využívá (také jako součást tradiční medicíny) při léčbě rakoviny. Lapachol tvoří součást čaje lapačo, léku amazonských indiánů. Stejně jako tyto látky má quambalarin B schopnost potlačovat rakovinné bujení a jeho další použití je předmětem probíhajícího výzkumu. Orig. kolektivu vědců z MBÚ AV ČR a P&F UK (např. Grobárová a kol. 2016)

2 Plodnice choroše lesklokorky lesklé (*Ganoderma lucidum*), rostoucího od Evropy po Asii. Toto jméno se dosud používá i pro ling-zhi, což je medicínsky ceněná čínská lesklokorka, která se komerčně pěstuje a lze ji koupit i na českém trhu. S nástupem molekulárních taxonomických metod se ukázalo, že ling-zhi patří do samostatného druhu *G. sichuanense*. Liší se obsahovými látkami, přičemž obsahuje výrazně více biologicky aktivních terpenů. Foto M. Kříž



antimykotikum tolypin je vlastně cyklosporin a lze ho použít také k potlačení imunitní reakce. Výsledkem bylo patentování československého kmene, které umožnilo nezávislou produkci cyklosporinu.

Potřeba nových antibiotik se zvyšuje s celosvětově rozšířenou a stále vzrůstající rezistencí bakterií. Reakcí na výskyt rezistence je např. antibiotikum Plectasin (producent vřeckovýtusná houba *Pseudoplectania nigrella*), zatím ve stadiu klinických testů. Dalším úspěchem se stala nová řada antibiotik ze skupiny pleuromutilinů. Jde o dlouho známé antibiotikum (1950), izolované ze stopkovýtusné houby mechovky *Clitopilus passeckerianus*, jehož modifikací byly získány nové látky, posléze patentované, a tedy klinicky zkoumané. Pro vývoj nových látek z přírodních zdrojů je totiž nezbytná jejich patentovatelnost. Látka musí být skutečně nová a její použití nesmí být popsáno dříve, než dojde k udělení patentu. Tím jsou diskvalifikovány stovky známých antibiotik, jejichž účinky byly nejdříve popsány ve vědecké literatuře. Samotnému uvedení léčiva na trh předcházejí náročné testy na živých organismech včetně člověka. Tyto náklady jsou v současné době schopny hradit jen velké farmaceutické firmy. Pokud je patent udělen, tak bude látka a hlavně její použití chráněno 20letou lhůtou, což postačuje k uhrazení nákladů spojených s jejím zavedením. Po uplynutí této lhůty se z látky stává generikum, které může vyrábět a prodávat kdokoli. Zachování exkluzivity lze např. patentováním látky odvozené, u níž bylo chemickou modifikací dosaženo nové struktury a lepších nebo jiných účinků.

Další možností uvedení účinných látek na trh je registrace jako potravinový doplněk, tedy nikoli jako léčivo, za které bývá často mylně pokládáno. U těchto přípravků není nutné prokazovat účinnost klinickými testy. Např. lovastatin produkuje různé houby, včetně běžně pěstované hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*). Tradičním producentem lovastatinu je druh *Monascus purpureus*, používaný k fermentaci rýže při výrobě „rudé rýže koji“. V Číně se užívá

přes dva tisíce let jako potravina, dochucovadlo a barvivo a přes tisíc let také v tradiční čínské medicíně. V současné době se tento produkt prodává po celém světě. Jako dobrý příklad neregistrované látky s prokazatelně léčivými vlastnostmi poslouží i čínský všelék – housenice čínská (*Ophiocordyceps sinensis*). Tato vřeckovýtusná houba se přirozeně vyskytuje v horách Nepálu a Tibetu a napadá housenky mūr, na nichž vytváří velká stromata se zanořenými peritecií. V některých částech Tibetu tvoří její sběr až 40 % oblastního příjmu a kilogram suchých plodnic se prodává až za jeden milion korun. Housenice čínská je blízce příbuzná výše uvedené houbě rodu *Tolyptocladium*. Během infekce uvolňuje látky modulující buněčné děje housenky a následně uvolňuje antibiotika, která zabrání nežádoucím konkurentům v růstu. Tato pro Číny ikonická houba se stala středem zájmu mnoha vědeckých týmů a u více než 20 jí produkováných látek byla zjištěna silná biologická aktivita. Komerční pěstování stromat je však zatím znemožněno nutností velmi specifických podmínek. Malá část produkce je zajišťována pomocí kultivace mycelia *in vitro*. Tím se sice mění spektrum produkováných látek, ale některé významné metabolity, jako třeba proti rakovině působící kordycepin, takto lze produkovat.

Tradiční čínská medicína je také nejčastějším zdrojem dalších potravinových doplňků z hub – houbových polysacharidů. Mezi ně náležejí zejména betaglukany, což jsou polymery (řetězené molekuly glukózy) obsažené v buněčné stěně všech hub (viz Živa 2012, 2: 52–54). Stanovení houbové specifických betaglukanů v lidské krvi se proto používá pro odhalení systémové infekce houbami. Houbové glukany jsou rozpoznány bílými krvinkami (makrofágy) a vyhodnoceny jako přítomnost infekce v těle, následuje celková stimulace imunitního systému. Populárními zdroji betaglukanu jsou především hlíva ústříčná, lesklokorka (v čínštině ling-zhi, v japonštině reishi, *G. sichuanense*; obr. 2) a houževnatec jedlý (shiitake, *Lentinula edodes*). Výzkumy ukázaly, že všechny houbové glukany

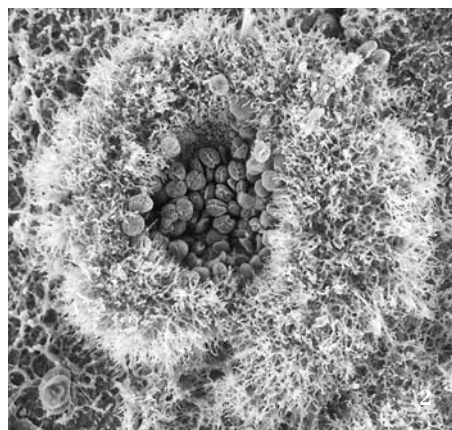
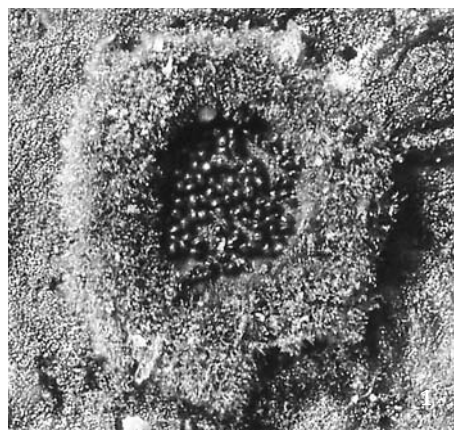
vykazují velice podobné účinky a důležitá je hlavně kvalita jejich přípravy. Primárním zdrojem betaglukanu mohou být tedy i sbírané houby, nebo třeba pivovarské kvasinky. Buněčná stěna hub je ale velmi těžko stravitelná a betaglukanu v ní obsažené jsou proto špatně dostupné a jejich příjem při běžné konzumaci je zanedbatelný. Pro léčebné použití betaglukanů je nutná jejich extrakce. Ta zahrnuje zejména vaření a macerování v alkoholu a lze ji tedy zvládnout i v kuchyňských podmínkách.

Kromě polysacharidů (glukanů) výše uvedený přehled pojednává zejména o nízkomolekulárních látkách (obr. 1). Hub lze ale využít i k produkci různých extracelulárních enzymů. Nejčastěji jde o enzymy rozkládající buněčnou stěnu hub a bakterií, které mají zároveň schopnost rozrušovat mikrobiální biofilmy. Preparáty založené na produkci těchto enzymů mohou obsahovat přímo živou houbu, nebo pouze enzymy, jež si svou aktivitu udrží po řadu let. Příkladem mohou být preparáty na bázi tzv. chytré houby, *Pythium oligandrum*. Tento organismus ve skutečnosti není houba, patří mezi řasovky (Peronosporomycota), dříve řazené mezi houby, dnes spadající mezi Stramenopila. Díky evoluční konvergenci u nich došlo k celkové podobnosti s houbami, včetně životní strategie, tvorby mycelia a produkce enzymů. *Pythium* umí vstupovat do mezibuněčného prostor rostlin, svou přítomností indukuje v rostlině nespecifickou imunitní odpověď, a tím ji chrání před ostatními patogeny. Zároveň působí jako silný mykoparazit, tedy schopný ničit buňky hub. Rod *Pythium* stejně jako další biopesticidy (houby rodu *Penicillium*, *Talaromyces*, *Clonostachys* a *Trichoderma*) představují ekologickou alternativu ke komerčním fungicidům. Většina těchto biopesticidů svým růstem navíc zlepšuje úživnost půdy a odborně o nich mluvíme jako o biofertilizérech. Jejich hlavní devizou je schopnost zpřístupnit těžko rozpustné formy fosforu, tedy živiny zásadní pro rostlinný růst.

Použitá literatura uvedena na webu Živy.

Pozvánka na výstavu se Živou

Paralelní mykosvět



Náhoda, nebo účel?

Ve světě mikroskopických hub mají na první pohled známé objekty a struktury zcela jiný význam a funkci.

Redakční rada a redakce časopisu Živa ve spolupráci s mykologickou skupinou katedry botaniky Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy vás zve na výstavu fotografií z méně známého světa hub.

**Galerie a literární kavárna
knihkupectví Academia
prosinec 2017 v Praze,
březen a duben 2018 v Brně**

1 a 2 Ptačí hnízdo se spoustou vajíček? Kolonie tropické vřeckovýtusné houby rodu *Hermatomyces* na suché větvičce liány. Fotografie z optického (obr. 1) a ze skenovacího elektronového mikroskopu (2). Snímky: J. Machač a O. Koukol