

MOŽNOSTI POUŽITIA IMUNOGLUKÁNU® V PEDIATRII

Miloš Jeseňák, Zuzana Rennerová, Peter Bánovčin

Betaglukány sú efektívne imunomodulátory prirodzene sa vyskytujúce najmä v hubách. Objav tejto skupiny aktívnych látok na prírodnej báze s minimom nežiadúcich vedľajších účinkov použiteľných aj v detskom veku je z pohľadu súčasnej medicíny veľmi dôležitý. V mnohých klinických, ako aj experimentálnych štúdiách bola opakovane dokázaná účinnosť prípravkov na báze týchto látok v liečbe a prevencii viacerých chorobných stavov vznikajúcich najmä na podklade porúch v imunitnom systéme.

Kľúčové slová: betaglukány, Imunoglukan®, imunomodulácia, poruchy imunitného systému

POTENTIAL USE OF IMUNOGLUKAN® IN CHILDREN

Beta-glucans are effective immunomodulatory agents which are naturally occurring in fungi. The invention of this group of active substances on natural basis with minimum of side effects with potential applications also in children is from the point of view of current medicine very important. Many human and also animal experiments and studies repeatedly confirmed their effectiveness in the treatment and also prevention of many diseases predominantly based on the disbalance in immune system.

Key words: beta-glucans, Imunoglukan®, immunomodulation, immune system disturbances

Pediatrics (Bratisl.) 2009; 4 (5): xxx-xxx

Úvod

Metabolity a zložky húb sa používajú v medicíne už po mnohé stáročia s cieľom využiť vlastnosti viacerých ich aktívnych zlúčenín. Mnohé z týchto látok prirodzene obsiahnutých v hubách majú dokázateľný vplyv na jednotlivé zložky imunitného systému, pričom medzi najdôležitejšie skupiny týchto imunomodulačných látok patria: **polysacharidy** (obzvlášť betaglukány), **polysacharidopeptidy**, **polysacharidové proteíny** a **proteíny**. Okrem nich boli izolované aj ďalšie zložky húb s biologickým účinkom, ako napr. **triterpény**, **fenoly** alebo rôzne **lipidy**. Hlavným mechanizmom je mitogénny a aktivačný vplyv na jednotlivé populácie imunkompetentných buniek, ako napr. hemopoetické kmeňové bunky, lymfocyty, makrofágy, dendritické bunky, NK-bunky s následnou produkciou viacerých cytokínov s komplexnými účinkami. Okrem typických buniek imunitného systému majú betaglukány aj preukázateľný vplyv na iné bunkové populácie, ako napr. fibroblasty, keratinocyty či iné bunky spojivového tkaniva. Práve preto sa v mnohých klinických

Obrázok 1. Charakteristiky jednotlivých typov prírodných betaglukánov v závislosti od ich pôvodu (upravené podľa VOLMAN J.J., et al. *Physiol & Behaviour*, 94, 2008, s. 276-284)

Beta-glukány		
Typ	Štruktúra	Molekula
Baktérie		lineárna, β -1 \rightarrow 3 väzba (napr. kurdlan)
Huby		rozvetvená, β -1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6 väzba (napr. pleuran)
Plesne		rozvetvená, β -1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 6 väzba (napr. betafektín)
Obilniny		lineárna, β -1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4 väzba

aj experimentálnych štúdiách skúmal efekt týchto látok na prevenciu a liečbu akútnych a recidivujúcich infekčných ochorení, vrodených aj získaných porúch imunity, onkologických, autoimunitných či alergických ochorení^(35,56).

Betaglukány sú polysacharidy prírodného pôvodu, ktoré sa prirodzene vyskytujú v hubách, rastlinách a niektorých baktériách. V hubách predstavujú hlavnú zložku bunkovej steny, pričom sú tvorené molekulami glukózy viazanej dvomi druhmi väzieb: β -(1 \rightarrow 3) v hlavnom lineárnom reťazci a β -(1 \rightarrow 6), pomocou ktorých sa na hlavný polysacharidový reťazec napájajú bočné reťazce variabilnej dĺžky. Podobné zlúčeniny možno nájsť aj v rastlinách, obzvlášť v obilninách, avšak tu sú jednotky glukózy navzájom viazané väzbami β -(1 \rightarrow 3) a β -(1 \rightarrow 4) a molekula betaglukánu je lineárna (**obrázok 1**)⁽⁴⁶⁾. Malá časť baktérií a plesní ako napr. *Streptococcus species*, *Pneumocystis carinii*, *Agrobacterium*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, *Candida albicans* alebo *Saccharomyces cerevisiae* môže tiež tvoriť betaglukány, ktoré sa nachádzajú v ich periplazme alebo v puzdre. V živočíšnej ríši sa tieto zlúčeniny nevyskytujú⁽⁵³⁾.

O imunomodulačných účinkoch rôznych extraktov z húb sa vie dlho, avšak najmä v ostatných rokoch sa pozornosť upriamila na **betaglukány**, ktoré sa v prírode vyskytujú ako typická stavebná zložka bunkových stien húb. Tvoria veľkú skupinu prírodných látok s imunomodulačným účinkom, z ktorých mnohé majú dobre opísanú štruktúru a známy mechanizmus účinku. Ide o homopolyméry glukózy buď s lineárnou molekulou obsahujúcou β -(1 \rightarrow 3)-D-glykozidové väzby alebo s rozvetvenou štruktúrou s postrannými reťazcami viazanými typickou β -(1 \rightarrow 6)-D-glykozidovou väzbou. Jednotlivé betaglukány sa líšia intenzitou imunostimulačného/modulačného účinku, pričom za najúčinnejšie sa považujú **pleuran** (*Pleurotus ostreatus*, Hliva ustricovitá), **schizophyllan** (*Schizophyllum commune*, Klanoľupeňovka obyčajná) a **lentinan** (*Lentinus edodes*, Húževnatec jedlý)^(35,46). Treba zdôrazniť, že je nesprávne zamieňať

samotnú hlivu ustricovitú (zdroj betaglukánu) a izolovaný betaglukán vzhľadom na to, že imunostimulačný účinok možno pozorovať až po purifikácii účinnej látky a odstránení balastných látok. Samotná hliwa ustricovitá má sice celkový pozitívny vplyv na organizmus (obsahuje aj vitamín B, C, D, K, stopové prvky ako chróm, sodík, meď, jód, selén, zinok), avšak priamy imunomodulačný efekt samotnej hlivy je zanedbateľný. Počas výrobného procesu dochádza k aktivácii a uvoľneniu betaglukánu z bunkových stien huby, pričom platí priama závislosť medzi stupňom purifikácie a imunostimulačným účinkom⁽⁴³⁾. Z pediatrického hľadiska je z tejto skupiny prírodných aktívnych látok najvýznamnejší prípravok **Imunoglukán®** dostupný vo forme sirupu (obsahuje aj vitamín C), kapsúl ako aj v podobe krému. Účinnou látkou je beta-(1 → 3/1 → 6)-D-glukán (pleuran), ktorý pôsobí na imunitný systém na mnohých úrovniach. Aplikácia betaglukánu má preukázateľné pozitívne účinky na organizmus, spomedzi ktorých treba zdôrazniť najmä imunostimulačný účinok, protinádorový účinok, ako aj antiinfekčný účinok proti kvasinkovým, bakteriálnym, vírusovým či protozoárnym infekciám⁽⁵⁴⁾.

Mechanizmus účinku betaglukánov na imunitný systém

Aktivácia imunitného systému človeka prebieha prostredníctvom systému receptorov, ktoré sú schopné rozpoznávať tzv. **molekulové vzory patogenosti mikroorganizmov** (PAMPs, *pathogen-associated molecular patterns*). PAMPs sú konzervatívne molekulové štruktúry, ktoré sú spoločné pre jednotlivé skupiny príbuzných organizmov, ako napr. lipopolysacharidy pre gramnegatívne baktérie alebo betaglukány pre huby. Medzi receptory schopné rozpoznávať tieto PAMPs patria najmä tie, ktoré sú zahrnuté v rozpoznávaní extracelulárnych patogénov – Toll-like receptory (TLR) a lektínové receptory C-typu (CLR). Rozpoznanie mikróbových štruktúr pomocou týchto receptorov vedie k ich fagocytóze a následnému usmrteniu škodlivých patogénov. Na druhej strane aktivácia týchto receptorov spúšťa kaskádu zápalovej odpovede s následným uvoľnením mnohých cytokínov, chemokínov a iných rozpustných faktorov, ktoré vedú k aktivácii viacerých populácií imunokompetentných buniek tak špecifickejšie, ako aj nešpecifickejšie časti imunitného systému s následným rozvojom antigén-špecifickej imunity^(53,56).

Schopnosť betaglukánov aktivovať jednotlivé zložky imunitného systému, a tým modulovať imunitnú odpoveď je závislá od dĺžky ich reťazca, stupňa vetvenia ako aj terciárnej štruktúry⁽⁷⁾. Vo všeobecnosti možno povedať, že **betaglukány s veľkou molekulou** (napr. pleuran, kurdlan, zymozan) majú schopnosť priamo aktivovať leukocyty, stimulovať fagocytózu, ako aj produkciu cytokínov, chemokínov a iných zápalových mediátorov⁽¹⁰⁾. **Glukány so strednou veľkosťou molekuly** (napr. glukán-fosfát) v podmienkach *in vitro* nie sú schopné aktivovať leukocyty, hoci *in vivo* môžu prostredníctvom aktivácie nukleárných transkripčných faktorov stimulovať tvorbu malého množstva cytokínov a modulovať zápalové reakcie prostredníctvom stimulácie fosfoinozítid-3-kinázovej cesty^(1,63). **Nízko-**

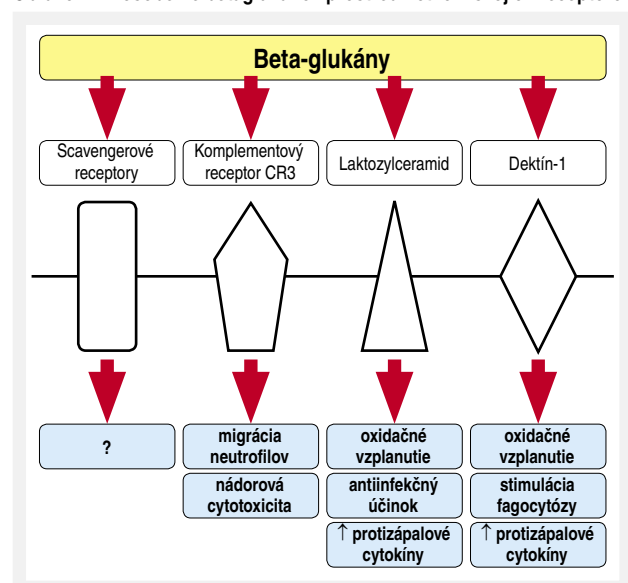
molekulové betaglukány (napr. laminarín) nie sú aktívne ani *in vivo* ani *in vitro*. Schopnosť betaglukánov modulovať imunitnú odpoveď má mnoho potenciálnych aplikácií v klinickej aj experimentálnej medicíne s cieľom zabezpečiť efektívnu obranu proti negatívnym vplyvom z vonkajšieho (napr. mikroorganizmom), ako aj vnútorného prostredia (napr. nádorové alebo poškodené bunky). Mnoho štúdií sa zaoberalo účinkom parenterálne podávaných betaglukánov, hoci na základe výskumu je evidentné, že sú aktívne a účinné aj po perorálnej aplikácii⁽²²⁾.

Receptory pre betaglukány boli nájdené na mnohých imunokompetentných bunkách, ako aj na bunkách, ktoré nepatria medzi typické zložky imunitného systému: neutrofilné a eozinofilné leukocyty, NK-bunky, monocyty, makrofágy, endotelové bunky, fibroblasty, alveolárne epitelové bunky, bunky mikrogliu a iné⁽⁸⁾. Spomedzi všetkých receptorov pre betaglukány (**dektín-1, toll-like receptory, komplementový receptor 3, tzv. scavengerové receptory, laktosylceramid** a iné) treba vyzdvihnúť dektín-1, ktorý predstavuje primárny receptor pre betaglukány minimálne na povrchu leukocytov a hrá centrálnu rolu v imunomodulácii mediovanej betaglukánmi (**obrázok 2**)^(9,11,24,29). To, či jednotlivé betaglukány vykazujú imunostimulačný alebo imunosupresívny účinok v jednotlivých fázach imunitnej odpovede, závisí od dávky, cesty aplikácie, frekvencie podávania ako aj celkového stavu imunitného systému organizmu.

Betaglukány pôsobia na imunitný systém na mnohých úrovniach, pričom spomedzi všetkých známych mechanizmov treba zdôrazniť najmä^(13,23,26-28,30-33,36-42,44,47,48,50,55-58) (**obrázok 3**):

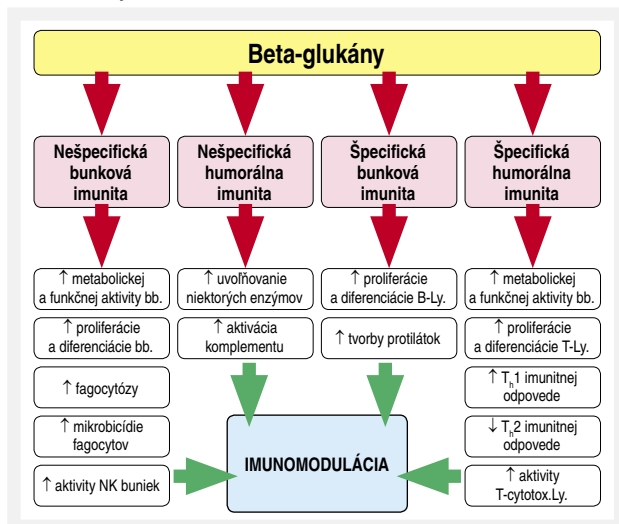
- ↑ metabolickú a funkčnú aktivitu imunokompetentných buniek (špecifická aj nešpecifická imunita)
- ↑ proliferáciu a diferenciáciu tak T- ako aj B-lymfocytov
- ↑ obsah sekrečných IgA protilátok v slinách, čím zvyšujú lokálnu obranyschopnosť slizníc
- ↑ fagocytózu → ↑ efektívnosť imunitnej odpovede na endogénne aj exogénne podnety

Obrázok 2. Pôsobenie betaglukánov prostredníctvom svojich receptorov



- ↑ baktericídnu aktivitu monocytov aj neutrofilov
- alternatívnou, ako aj klasickou cestou aktivujú komplementovú kaskádu s následným vznikom mnohých zlúčenín s priamym alebo nepriamym imunomodulačným účinkom
- ↑ aktivitu T-cytotoxických lymfocytov a NK-buniek → antikancerogénny účinok (terapeutický aj preventívny)
- vykazujú priamy aj nepriamy (cez IFN- γ z makrofágov) stimulačný účinok na NK-bunky → ↑ obranu proti intracelulárnym vírusovým, baktériovým alebo parazitárnym infekciám
- modulujú hemopoetickú aktivitu kostnej drene → prostredníctvom granulocyty-makrofágy kolónie stimulujúceho faktora (GM-CSF) → ↑ proliferáciu kmeňových hemopoetických buniek kostnej drene
- ↑ fenotypovú a funkčnú maturáciu dendritických buniek (DC), potencujú stimulačný efekt DC na proliferáciu T-lymfocytov a zvyšujú expresiu viacerých diferenciačných znakov na povrchu DC (napr. MHC I, MHC II, CD-86, CD-80, a iné) → zefektívnenie prezentácie cudzorodých antigénov
- ↑ uvoľňovanie a aktivitu mnohých enzýmov (napr. lyzozým, elastáza, kolagenáza, syntáza oxidu dusnatého), zložiek komplementu, cytokínov (IL-1 β , IL-10, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF), iných signálnych molekúl (oxid dusnatý a iné nitrozlúčeniny) → proliferácia imunokompetentných buniek, ich migrácia, ↑ baktericídny a cytocídny účinok
- viažu sa na dermálne fibroblasty a keratinocyty → zlepšenie hojenia rán a chronických kožných chorôb (vrátane atopického ekzému, *acne vulgaris*, *ulcus cruris*, zle sa hojace operačné rany)
- majú regulačný vplyv na diferenciáciu T_h1/T_h2 lymfocytov → ↑ T_h1 imunitnej odpovede → ↑ IL-10, IL-2, IL-18 → zmiernenie príznakov alergických ochorení a prevencia rozvoja atopie
- ↑ T_h1 cytokínovú odpoveď pri súčasnom potlačení T_h2 odpovede → perspektívne použitie jednak pri

Obrázok 3. Mechanizmus pôsobenia betaglukánov na jednotlivé zložky imunitného systému



ochoreniach a stavoch s insuficientnou T_h1 odpoveďou (napr. diabetes mellitus II. typu, starnutie), ako aj pri tých, kde dochádza k neprimeranej stimulácii T_h2 odpovede (napr. alergické ochorenia)

- ↑ antioxidačný účinok → spomalenie procesov starnutia tkanív → rádioprotektívny účinok
- prostredníctvom inhibície inducibilnej syntázy oxidu dusnatého (iNOS), cyklooxygenázy (COX-2), tvorby IL-1 β a iných cytokínov → protizápalový účinok → liečba endotoxémie alebo sepsy

Účinky betaglukánov

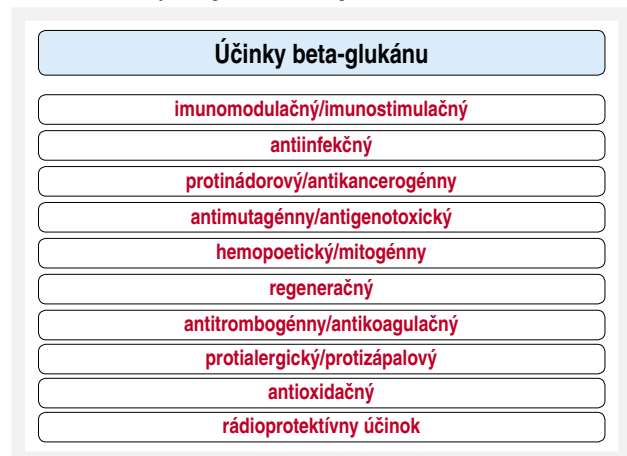
Medzi klinicky najdôležitejšie biologické účinky tejto skupiny prírodných aktívnych látok patrí účinok (**obrázok 4**)^(14,37):

- **imunostimulačný/imunomodulačný** (→ ovplyvnenie špecifickej aj nešpecifickej imunity)
- **antiinfekčný** (→ parazity, baktérie, vírusy, plesne)
- **protinádorový/antikancerogénny** (→ prevencia vzniku a diseminácie nádoru)
- **antimutagénny/antigenotoxický** (→ ochrana genetickej informácie)
- **hemopoetický** (→ potenciácia delenia krvných buniek)
- **mitogénny** (→ delenie buniek imunitného systému)
- **regeneračný** (→ prostredníctvom vplyvu na keratinocyty a fibroblasty)
- **antitrombogénny/antikoagulačný** (→ vplyv na koagulačný systém)
- **protialergický** (→ priaznivý vplyv na priebeh alergických ochorení)
- **protizápalový** (→ modulácia zápalovej odpovede organizmu)
- **antioxidačný** (→ zmiernenie ischemicko/reperfúzneho poškodenia)
- **rádioprotektívny** (→ zmiernenie účinkov radiačného žiarenia)

Imunomodulačný účinok

Jednou z najvýznamnejších indikácií aplikácie betaglukánu v detskom veku sú opakované infekcie horných aj dolných dýchacích ciest, primárne aj sekundárne imunodefi-

Obrázok 4. Účinky betaglukánov na organizmus



cientné stavy rôznej etiológie, ako aj opakované podávanie antibiotík^(26,42,43,47). Šemberová et al.⁽⁴⁸⁾ pozorovali signifikantné zmenšenie objemu adenoidných vegetácií u detí po 40-dňovej kúre prípravkom obsahujúcim betaglukán. Spomedzi všetkých prípravkov obsahujúcich betaglukány treba vyzdvihnúť najmä **Imunoglukán®** dostupný vo forme sirupu a kapsúl (obsahujú aj vitamín C), ako aj v podobe krému. Účinnou látkou je beta-(1-3/1-6)-D-glukán (pleuran), ktorý pôsobí na imunitný systém na mnohých úrovniach. Sirup je vhodný pre deti od 3. roku (1 ml/5 kg hmotnosti), kapsule pre staršie deti (obyčajne 1 cps. denne) (**obrázok 5**). V indikovaných prípadoch možno sirup podávať už deťom od prvého roku života, pričom v týchto prípadoch treba rešpektovať všetky zákonitosti postupného dozrievania jednotlivých zložiek imunitného systému dieťaťa. Práve preto by mal byť prípravok vo vekovej skupine jedno- až trojročných detí podávaný až po konzultácii s ošetroujúcim lekárom prípadne detským imunológom. Z hľadiska užívania sú možné „imunostimulačné“ kúry v trvaní asi 2-3 mesiace 1-2-krát počas roka, alebo ho možno užívať krátkodobo pri akútnych infekciách počas 10-14 dní (**obrázok 6**). Ďalšou možnou schémou užívania Imunoglukánu® je jeho zvýšenie na dvojnásobnú dávku počas akútnej infekcie

Obrázok 5. Dostupné formy Imunoglukánu® a ich zloženie

Dostupné formy Imunoglukánu® a ich zloženie			
forma	obsah pleuranu	obsah vitamínu C	dávkovanie
sirup	10 mg/1 ml	10 mg/1 ml	1 ml/5 kg 1x denne
kapsuly	100 mg/1 cps.	100 mg/1 cps.	1-3 cps. 1x denne
krém	2,5 mg/1 g.		2-3x denne lokálne

APLIKAČNÁ SCHÉMA:

Imunomodulačné kúry v dĺžke trvania 1-3 mesiacov, a to 1-2x v priebehu jedného roka.

Zvýšiť počas akútnych infekcií na dvojnásobnú dávku počas 10-14 dní trvania ochorenia.

Obrázok 6. Možnosti použitia Imunoglukánu®

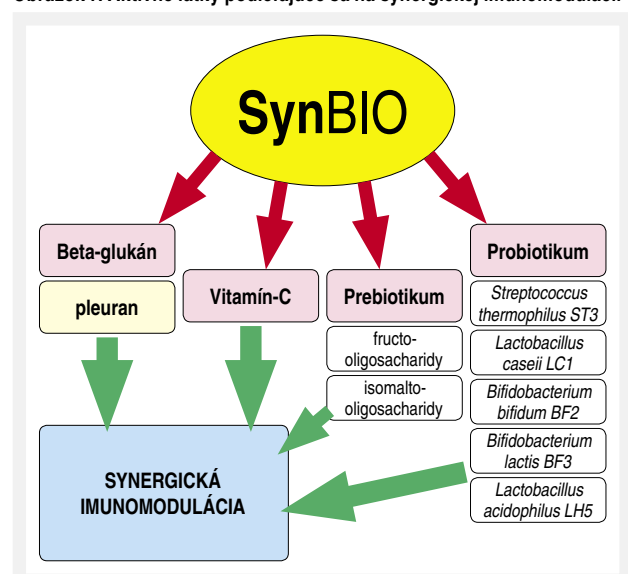
Imunoglukán
Krátkodobé užívanie:
počas chrípky a chrípkovitých ochorení
pri opakovanom užívaní antibiotík (↑ účinnosti ATB, zabránenie črevnej dysmikróbie, ↓ vzniku rezistencie na antibiotiká)
Dlhodobé užívanie:
recidivujúce infekcie (baktériové, vírusové, kvasinkové, parazitárne)
doplnok liečby pri chemoterapii alebo rádioterapii onkologických pacientov (zmiernenie imunosupresie, ↓ nežiaducich účinkov)
imunodeficientné stavy rôznej etiológie (primárne, sekundárne)
alergické ochorenia (rinitída, astma, atopický ekzém)
zvýšený stres (psychický, fyzický)

na 10-14 dní a následne sa vrátiť na klasické dávkovanie. Na trhu je momentálne dostupná aj kombinácia betaglukánu s probiotikom, prebiotikom a vitamínom C (tzv. **potencované probiotikum**, prípravok **SynBIO®**), ktorá je vhodná pre pacientov s rôznymi alergickými ochoreniami alebo gastrointestinálnymi ťažkosťami ako napr. zápcha, meteorizmus či chronické bolesti brucha, ovplyvňuje priebeh hnačiek spôsobených vírusovou alebo baktériovou infekciou. Účinne obnovuje rovnováhu v črevnej mikroflóre počas antibiotickej, ale aj chemoterapeutickej a rádioterapeutickej liečby. Zároveň ho možno užívať aj ako prevenciu pred hnačkou cestovateľov. Vzájomná potenciácia účinku betaglukánu a probiotika sa označuje ako **synergická imunomodulácia**, ktorej výsledkom je komplexné pôsobenie na špecifickú aj nešpecifickú zložku imunitného systému (**obrázok 7**)⁽³⁴⁾.

Antiinfekčný účinok

Podávanie betaglukánov chráni pred infekciami spôsobenými tak baktériami, vírusmi, plesňami, ako aj protozoami⁽⁹⁾. Liečba dokáže eliminovať počet mikroorganizmov, hoci presný mechanizmus účinku nie je doposiaľ objasnený. Ich vplyv na imunitný systém je modulačný, čiže dochádza tak k stimulácii, ako aj potlačeniu jednotlivých imunitných reakcií. Sľubné výsledky ukazujú štúdie u pacientov s infekciou HIV, ako aj pri prevencii postoperačných infekcií^(16,19). V štúdiách bol dokázaný výrazný antiinfekčný efekt napríklad proti *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Listeria monocytogenes*, *Leishmania donovani* a vírusu chrípky⁽²⁾. Na animálnom modeli pneumónie spôsobenej vírusom prasacej chrípky boli pozorované menšie mikroskopické deštrukčné zmeny u tých jedincov, ktorí boli predliečení podávaním betaglukánu⁽³⁵⁾. V zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii sa sledoval vplyv betaglukánu na prevenciu postoperačných infekcií u vysokorizikových pacientov (po hrudnej alebo abdominálnej operácii). Pacienti, ktorí dostávali betaglukán, mali menšiu frekvenciu

Obrázok 7. Aktívne látky podieľajúce sa na synergickej imunomodulácii



ciu infekčných pooperačných komplikácií, vyžadovali menej často antibiotickú liečbu a mali kratší pobyt na jednotke intenzívnej starostlivosti po operácii^(3,16).

Využitie v dermatológii

Perspektívnou skupinou ochorení, pri ktorých by sa mohol využiť tak účinok celkovo podávaných betaglukánov, ako aj lokálna aplikácia betaglukánu vo forme krému, sú akútne aj kožné ochorenia rôznej etiológie. Betaglukány vplyvajú prostredníctvom ubikvitárne distribuovaných receptorov aj na bunky, ktoré nie sú súčasťou imunitného systému, a to fibroblasty a keratinocyty. Ich pozitívny účinok na hojenie rán je sprostredkovaný stimuláciou tvorby kolagénu vo fibroblastoch⁽¹⁵⁾. Z ďalších mechanizmov treba spomenúť zvýšenú produkciu TNF- α z kožných keratinocytov, ktorý ovplyvňuje viabilitu Langerhansových buniek a stimuluje regeneráciu tkanív, remodeláciu spojiva a hojenie rán. Okrem toho betaglukány indukujú uvoľňovanie metaloproteinázy-9 z keratinocytov spolu s ich aktiváciou⁽³⁶⁾. Po lokálnej aplikácii betaglukán ovplyvňuje funkciu Langerhansových buniek a stimuluje fibroblasty a keratinocyty kože. Významný je aj jeho antioxidantný účinok vzhľadom na dokázanú účasť poruchy antioxidantnej ochrany pri viacerých chronických kožných chorobách⁽²⁵⁾. Imunoglukán v lokálnej aplikácii bol s úspechom použitý v liečbe atopického ekzému, a to jeho miernej, ako aj stredne ťažkej formy (kde liečba trvala o niečo dlhšie). Oproti topickým kortikoidom nespôsobuje atrofiu podkožia a tvorbu strií a ani nezvyšuje riziko lokálnych vírusových infekcií kože, ktoré hrozia pri dlhodobej liečbe inými topickými imunomodulátormi (napr. pimecrolimus, tacrolimus)^(18,25). V talianskej štúdii bol topický účinok pleuranu porovnateľný s účinkom lokálne aplikovaného antihistaminika u pacientov s atopickým ekzémom. Z ostatných kožných ochorení, pri ktorých sa osvedčila aplikácia krému Imunoglukán[®], treba spomenúť seboroickú dermatitídu, *ulcus cruris*, zle sa hojace pooperačné rany, recidivujúce paronychiá, *acne vulgaris* či *rosacea faciei*. Diskutovaným ostáva aj protektívny účinok betaglukánov pred starnutím kože (\rightarrow prostredníctvom antioxidantného pôsobenia, stimuláciou keratinocytov a fibroblastov). Ďalším možným využitím je liečba herpetických a varicelózných eflorescencií. Betaglukán v topickej aplikácii predstavuje perspektívny lokálny modulátor imunitných reakcií v koži.

Protinádorový účinok

Protinádorový účinok tejto skupiny aktívnych látok bol dokázaný v mnohých štúdiách, kde autori pozorovali inhibíciu rastu nádoru, ako aj zvýšenie prežívania jedincov s nádorovým ochorením. Samotný protinádorový efekt je závislý od konkrétneho typu nádoru, ako aj druhu použitého beta-glukánu. Protinádorový účinok týchto prípravkov je pravdepodobne sprostredkovaný cez aktiváciu NK-buniek s priamym cytotoxickým účinkom na nádorové bunky, \uparrow uvoľňovanie tumory-nekrotizujúceho faktora- α (TNF- α) zo splenocytov a NK-buniek a \uparrow IFN- γ zo splenocytov⁵⁹. Betaglukány zároveň stimulujú uvoľňovanie IL-12

z makrofágov, ktorý následne aktivuje NK-bunky^(30,31). Samotný efekt glukánov je ešte výraznejší pri kombinovanej liečbe s monoklonovými protilátkami (\rightarrow stimulácia cytotoxicity závislej od protilátok). Počas užívania betaglukánov môže dôjsť prostredníctvom aktivácie makrofágov a cytotoxického aktivity NK-buniek k oplyvneniu nádorového tkaniva napríklad spomalením jeho rastu. Redukcia proliferácie nádorových buniek, ako aj inhibícia metastatického rozsevu primárneho nádoru je pravdepodobne výsledkom antiangiogénneho účinku týchto aktívnych látok. Bol dokázaný supresívny účinok na produkciu cievneho endotelového rastového faktora ako aj na novotvorbu ciev⁽²¹⁾.

Podávanie betaglukánov počas chemoterapie a rádioterapie znižuje rádiotoxicitu a má benefičný účinok pri reštitúcii hemopoézy^(12,44). Tento účinok je sprostredkovaný cez zvýšenie produkcie IL-1 β , IL-6 ale najmä granulocyty-makrofágy kolónie stimulujúceho faktora (GM-CSF) pri súčasnej supresii tvorby TNF- α , ktorý je pravdepodobne zodpovedný za postradiačné tkanivové poškodenie. Preto ich možno podávať aj u imunokompromitovaných pacientov s poškodenou kostnou dreňou⁽²⁷⁾. Podobný efekt bol pozorovaný aj na animálnom modeli dreňového útlmu spôsobeného aplikáciou cyklofosfamidu⁽²⁰⁾. Efekt Imunoglukánu sa prejavil aj pri doplnkovej liečbe pri ťažkých mukozitidách u neutropenických onkologických pacientov v dreňovom útlme po cytostatickej terapii. Zároveň sa predpokladá aj preventívny vplyv betaglukánu na karcinogénu prostredníctvom neutralizácie účinku genotoxických karcinogénov. Na animálnom modeli bol dokázaný inhibičný efekt na bunkovú nádorovú transformáciu vyvolanú aktiváciou onkogénov⁽⁶²⁾.

Betaglukán možno teda efektívne použiť ako podpornú terapiu pri liečbe onkologických ochorení, pri predchádzaní metastázovania primárnych nádorov, ako aj simultánne s aplikovanou chemoterapiou⁽⁶⁰⁾.

Ostatné významné účinky betaglukánov

Prostredníctvom zníženia absorpcie lipidov a cukrov v tenkom čreve môžu betaglukány vo vyššom dávkovaní znižovať cholesterolemiu (\downarrow LDL-cholesterol), ako aj glykémii. Niektorí autori zaznamenali aj vplyv na zvýšený krvný tlak či reštitúciu zmien po ischemicko-reperfúznom poškodení tkaniva^(24,29,46,61). Betaglukány vykazujú tiež antioxidantný účinok. Na zvieracom modeli predliečenie betaglukánom znížilo orgánové poškodenie spôsobené následnou aplikáciou metotrexátu. Tento efekt je sprostredkovaný pravdepodobne prostredníctvom inhibície apoptózy leukocytov a blokady deplécie glutatiónu so silným antioxidantným účinkom⁽⁴⁹⁾. Aplikácia Imunoglukánu[®] spolu s 5-aminosalicylanmi má priaznivý efekt na priebeh ľahkej až stredne ťažkej ulceróznej kolitídy⁽⁶⁾. Podávanie Imunoglukánu[®] vrcholovým športovcom môže efektívne modulovať a upravovať narušenú homeostázu imunitného systému (predovšetkým jeho nešpecifickej časti), vznikajúcu ako následok intenzívneho telesného zaťaženia⁽⁵⁾. Ďalšou perspektívnou skupinou ochorení, kde môže byť betaglukán účinný ako komplementárna terapia, sú reumatické ochorenia⁽⁴⁾.

Nežiaduce účinky betaglukánov

Vo všeobecnosti možno považovať aplikáciu betaglukánov za bezpečnú s minimom nežiaducich účinkov. Pri intravenóznom podaní niektorých typov betaglukánov možno pozorovať tvorbu granulómov a vznik hepatosplenomegálie. Opísaný negatívny účinok na gastrointestinálny systém pri kombinovanej liečbe betaglukánov s niektorými nesteroidnými antiflogistikami (napr. indometacínom)⁽⁵²⁾, sa nepotvrdil⁽⁵⁶⁾. Pri animálnych experimentoch sa pozorovalo, že u predisponovaných jedincov môžu betaglukány aktivovať autoimunitné ochorenia^(17,45,64). Z kontraindikácií podávania týchto prípravkov treba spomenúť osoby s transplantovanými orgánmi alebo užívanie intenzívnej imunosupresívnej liečby⁽⁴⁷⁾. Podávanie betaglukánov pacientom s imunosupresívnou liečbou by sa malo konzultovať s imunológom.

Záver

Betaglukány sú efektívne imunomodulátory s mnohými potenciálnymi klinickými aplikáciami. Objav tejto skupiny aktívnych látok na prírodnej báze s minimom nežiaducich vedľajších účinkov použiteľných aj v detskom veku je z pohľadu súčasnej medicíny veľmi dôležitý. V mnohých

klinických, ako aj experimentálnych štúdiách bola opakovane dokázaná účinnosť týchto prípravkov v liečbe a prevencii viacerých chorobných stavov vznikajúcich najmä na podklade porúch v imunitnom systéme. V súčasnosti poznáme presné ciele pôsobenia betaglukánov v organizme, ako aj mechanizmus ich účinku. Indikačné kritériá pre ich aplikáciu sa rozširujú čoraz viac. Ide o skupinu prípravkov so širokým a potentným imunostimulačným účinkom na viaceré cesty imunitných reakcií. Vo všeobecnosti možno povedať, že betaglukány aktivujú imunitný systém a modifikujú bunkovú odpoveď, z čoho možno odvodiť široké spektrum možností ich klinického použitia tak u detí, ako aj v dospelom veku.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Miloš Jeseňák, PhD., MBA
Centrum experimentálnej a klinickej respirológie UK
Klinika detí a dorastu UK JLF a MFN
Kollárova 2, Martin, 036 59 Slovensko
Clinica Pediatrica, Universitá „La Sapienza“
Via Grottarossa 1035/1039, 001 89 Rím, Taliansko
e-mail: jesenak@gmail.com

Literatúra

- ADAMS E.L., RICE P.J., GRAWES B., et al. Differential high affinity interaction of Dectin-1 with natural or synthetic glucans is dependent upon primary structure and is influenced by polymer chain length and side chain branching. *J Pharmacol Exp Ther*, 325, 2008, s. 115-123.
- AKRAMIENE D., KONDROTAS A., DIDŽIAPETRIENE J., KEVALAITIS E. Effects of β -glucans on the immune system. *Medicina (Kaunas)*, 43, 2007, s. 597-606.
- BABINEAU T.J., MARCELLO P., SWAILS W., et al. Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. *Ann Surg*, 220, 1994, s. 601-609.
- BAUEROVA K., PAULOVICOVA E., MIHALOVA D., et al. Study of new way of supplementary and combinatory therapy of rheumatoid arthritis with immunomodulators. Glucomanan and Imunoglukan in adjuvant arthritis. *Toxicol Ind Health*, 25, 2009, s. 329-335.
- BERGENDIOVÁ-SEDLÁČKOVÁ K., FERENČÍK M., TIBENSKÁ E., et al. Vplyv športovej záťaže na imunitný systém. *Čes-slov Pediatr*, 7, 2000, s. 442-447.
- BOBEK P., NOSALOVA V., CERNA S. Effect of pleuran (beta-glucan from *Pleuritis ostreatus*) in diet or drinking fluid in colitis in rats. *Nahrung*, 45, 2001, s. 360-363.
- BOHN J.A., BEMILLER J.N. (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers*, 28, 1995, s. 3-14.
- BROWN G.D. Dectin-1: a signalling non-TLR pattern-recognition receptor. *Nat Rev Immunol*, 6, 2006, s. 33-43.
- BROWN G.D., GORDON S. Fungal beta-glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19, 2003, s. 311-315.
- BROWN G.D., GORDON S. Immune recognition of fungal β -glucans. *Cell Microbiol*, 7, 2005, s. 471-479.
- BROWN G.D., HERRE J., WILLIAMS D.L., et al. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucan. *J Exp Med*, 197, 2003, s. 1119-1124.
- BURDELYA L.G., KRIVOKRYSENKO V.I., TALLANT T.C., et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models. *Science*, 320, 2008, s. 226-230.
- CAO L.Z., LIN Z.B. Regulation on maturation and function of dendritic cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Immunol Lett*, 83, 2002, s. 163-169.
- DALMO R.A., BOGWALD J. β -glucans as conductor of immune symphonies. *Fish Shellfish Immunol*, 25, 2008, s. 384-396.
- DANHOF J.E. Potential reversal of chronological and photo-aging of the skin by topical application of natural substance. *Phytoterapy Res*, 7, 1993, s. 53-56.
- DELLINGER E.P., BABINEAU T.J., BLEICHER P., et al. Effect of PGG-glucans on the rate of serious postoperative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations. Betafectin Gastrointestinal Study Group. *Arch Surg*, 134, 1999, s. 977-983.
- DOUWES J. (1 \rightarrow 3)-Beta-D-glucans and respiratory health: a review of the scientific evidence. *Indoor Air*, 15, 2005, s. 160-169.
- FERENČÍK M. Imunomodulačné a iné farmakologické účinky glukánov. *Recepte*, 1977, s. 110-111.
- GORDON M., GURALNIK M., KANEKO Y., et al. A phase II controlled study of a combination of the immune modulator, lentinan, with didanosine (ddl) in HIV patients with CD4 cells of 200-500/mm³. *J Med*, 26, 1995, s. 193-207.
- HARADA T., MIURA N., ADACHI Y., et al. Effect of SCG, 1,3- β -D-glucan from *Sparassis crispa* on the hematopoietic response in cyclophosphamide induced leucopenic mice. *Biol Pharm Bull*, 25, 2002, s. 931-939.
- HO J.C.K., KONERDING M.A., GAUMANN A., et al. Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sci*, 75, 2004, s. 1343-1356.
- HONG F., YAN J., BARAN J.T., et al. Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models. *J Immunol*, 173, 2004, s. 797-806.
- CHANG F.Y., SHAO M.F. Decreased cell-mediated immunity in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*, 28, 1995, s. 137-146.
- CHEN J., SEVIOUR R. Medicinal importance of fungal beta-(1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 6)-glucans. *Mycol Res*, 111, 2007, s. 635-652.
- JESEŇÁK M., HAVLÍČEKOVÁ Z., PLAMENOVÁ I., BÁNOVČIN P. Atopický ekzém a jeho liečba v detskom veku. *Pediatrica (Bratisl.)*, 3, 2008, s. 35-40.
- JESEŇÁK M., RENNEROVÁ Z., HAVLÍČEKOVÁ Z., et al. Prevencia recidivujúcich infekcií respiračného traktu u detí - 2. časť - Ostatné doplnkové farmakologické i nefarmakologické možnosti. *Pediatrica (Bratisl.)*, 4, 2009, s. 167-173.
- JIN M., JUNG H.J., CHOI J.J., et al. Activation of selective transcription factors and cytokines by water-soluble extract from *Lentinus lepideus*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228, 2003, s. 749-758.
- LEE J.W., CHUNG C.H., JEONG H., et al. Effects of alkali extract of *Ganoderma lucidum* IY007 on complement system. *Korean J Mycol*, 18, 1990, s. 137-144.
- LI C., HA T., KELLEY J., et al. Modulating Toll-like receptors mediated signalling by (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan rapidly induces cardioprotection. *Cardiovasc Res*, 61, 2004, s. 538-547.
- KODAMA N., KOMUTA K., SAKAI N., et al. Enhancement of cytotoxicity of NK cells by D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Oncol Rep*, 13, 2005, s. 497-502.
- KODAMA N., KOMUTA K., SAKAI N., et al. Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involve activation of NK cells. *Biol Pharm Bull*, 25, 2002, s. 1647-1650.
- LEHNE G., HANEBERG B., GAUSTAD P., et al. Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. *Clin Exp Immunol*, 143, 2006, s. 65-69.
- LESOURD B.M. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr*, 66, 1997, s. 478S-484S.
- LUKÁČ M. Synergická imunomodulácia. *Revue Medicíny v Praxi*, 2, 2009, s. 20.
- LULL C., WICHERS J., SVELKOUK H.F. Anti-inflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm*, 2, 2005, s. 63-80.
- MAJTAN J., KUMAR P., KOLLER J., et al. Induction of metalloproteinase 9 secretion from human keratinocytes by pleuran (β -glucan from *Peurotus ostreatus*). *Z Naturforsch C*, 64, 2009, s. 597-600.

37. MANTOVANI M.S., BELLINI M.F., ANGELI J.P.F., et al. β -glucans in promoting health: Prevention against mutation and cancer. *Mut Res*, 658, 2008, s. 154-161.
38. MIZUNO M., SHIOMI Y., MINATO K., et al. Fucogalactan isolated from *Sarcodon aspratus* elicits release of tumor necrosis factor- α and nitric oxide from murine macrophages. *Immunopharmacology*, 46, 2000, s. 113-121.
39. MURATA Y., SHIMAMURA T., TAGAMI T., et al. The skewing to Th1 induced by lentinan is directed through the distinctive cytokine production by macrophages with elevated intracellular glutathione content. *Int Immunopharmacol*, 2, 2002, s. 673-689.
40. NOVAK M., VETVICKA V. Beta-glucans, history, and the present: immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *J Immunotoxicol*, 5, 2008, s. 47-57.
41. PARK S.K., KIM G.Y., LIM J.Y., et al. Acidic polysaccharides isolated from *Phellinus linteus* induce phenotypic and functional maturation of murine dendritic cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 312, 2003, s. 449-458.
42. POTUŽÁK M. Léčivé rostliny v pediatrii. *Pediatr pro Praxi*, 10, 2009, s. 167-168.
43. PROCHÁZKA Z. a kol. Beta-glukán alebo hliva ustricová? *Lekárnik*, 13, 2008, s. 32.
44. ROSSI G.D., VETVICKA V., YAN J., et al. Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer. *Immunopharmacology*, 42, 1999, s. 61-74.
45. RYLANDER R., LIN R.H. (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan-relationship to indoor air-related symptoms, allergy and asthma. *Toxicology*, 152, 2000, s. 47-52.
46. SADIQ BUTT M., TAHIR-NADEEM M., KHAN M.K., et al. Oat: unique among the cereals. *Eur J Nutr*, 47, 2008, s. 68-79.
47. SANISLÓ L. Imunoglukán. *Revue Medicíny v Praxi*, 7, 2009, s. 5-7.
48. ŠEMBEROVÁ J., PAULOVIČOVÁ E., JELEMENSKÁ A., JAKUBÍKOVÁ J. Indukcia TNF- α imunomodulačnou liečbou s obsahom β -glukánu u detských pacientov so zväčšenou nosohltanovou mandľou. *Klin Imunol Alergol*, 19, 2009, s. 15-17.
49. SENER G., EKSIÖGLU-DEMIRALP E., CETINER M., et al. β -glucan ameliorates methotrexate-induced oxidative organ injury via its antioxidant and immunomodulatory effects. *Eur J Pharmacol*, 542, 2006, s. 170-178.
50. SHIMIZU S., KITADA H., YOKOTA H., et al. Activation of the alternative complement pathway by *Agaricus blazei* Murill. *Phytomedicine*, 9, 2002, s. 536-545.
51. SUDA M., OHNO N., HASHIMOTO T., et al. Kupfer cells play important roles in the metabolic degradation of a soluble anti-tumor (1 \rightarrow 3)-beta-D-glucan, SSG, in mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 15, 1996, s. 93-100.
52. TAKAHASHI H., OHNO N., ADACHI Y., et al. Association of immunological disorders in lethal side effects of NSAIDs on beta-glucan-administered mice. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 31, 2001, s. 1-14.
53. TSONY S.V., BROWN G.D. β -Glucans and Dectin-1. *Ann N Y Acad Sci*, 1143, 2008, s. 45-60.
54. TZIANABOS A.O. Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clin Microbiol Rev*, 13, 2000, s. 523-533.
55. Van HOFFEN E., RUITER B., FABER J., M'RABET L., KNOL E.F., STAHL B., ARSLANOGLU S., MORO G., BOEHM G., GARSSSEN J. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy. *Allergy*, 64, 2009, s. 484-487.
56. VETVICKA V., VETVICKOVA J. β -glucan-indomethacin combination produces no lethal effects. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 153, 2009, s. 111-116.
57. VOLMAN J.J., RAMAKERS J.D., PLAT J. Dietary modulation of immune system by β -glucans. *Physiol & Behaviour*, 94, 2008, s. 276-284.
58. WANG H.X., NG T.B., OOI V.E., et al. Actions of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum* on macrophages, splenocytes and lifespan in sarcoma-bearing mice. *Anticancer Res*, 17, 1997, s. 419-424.
59. WANG S.Y., HSU M.L., HSU H.C., et al. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T-lymphocytes. *Int J Cancer*, 70, 1997, s. 699-705.
60. WASSER S.P. Medicinal mushroom as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol*, 60, 2002, s. 258-274.
61. WEI D., ZHANG L., WILLIAMS D.L., et al. Glucan stimulates human dermal fibroblast collagen biosynthesis through a nuclear factor-1 dependent mechanism. *Wound Repair Regen*, 10, 2002, s. 161-168.
62. WENDY HSIAO W.L., LI Z.Q., LEE T.L., et al. Medicinal mushroom extracts inhibit ras-induced cell transformation and the inhibitory effect requires the presence of normal cells. *Carcinogenesis*, 25, 2004, s. 1177-1183.
63. WILLIAMS D.L., LI C., HA T., et al. Modulation of phosphoinositide 3-kinase pathway alters resistance to polymicrobial sepsis. *J Immunol*, 172, 2004, s. 449-456.
64. YOSHITOMI H., SAKAGUCHI N., KOBAYASHI K., et al. A role for fungal β -glucans and their receptor Dectin-1 in the induction of autoimmune arthritis in genetically susceptible mice. *J Exp Med*, 201, 2005, s. 949-960.