

Využitie beta-glukánov v imunomodulácii

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Edukafarm, Praha

Súhrn:

Imunomodulácia je dnes bežným pojmom medzi lekármi i farmaceutmi. Objavujú sa nové poznatky a zároveň na trh prichádzajú nové prípravky, ktoré predstavujú nové možnosti pre pacientov s recidivujúcimi či chronickými infekciami, u ktorých je v pozadí preukázaná či predpokladaná nedostatočná funkcia imunity. Imunomodulačné pôsobenie môže byť dvojakého charakteru: ako imunostimulácia sa označuje podpora imunity, ako imunosupresia snaha o jej potlačenie (napríklad u autoimunitných chorôb a pri transplantácii orgánov). Imunostimulácia či imunonormalizácia môžu byť súčasťou prevencie, ako aj terapie u jedincov trpiacich recidivujúcimi či chronickými infekciami. Podmienkou racionálnej imunomodulácie je vyšetrenie stavu imunitného systému pred zahájením liečby.

Glukány

V posledných rokoch sa pozornosť sústredila i na imunomodulačné látky prírodného pôvodu, ktoré sa nachádzajú v bunkových stenách kvasiniek, niektorých baktérií a húb. Beta-(1,3/1,6)-D-glukán predstavuje štruktúrally polysacharid, ktorý stimuluje prirodzenú imunitnú odpoveď aktiváciou imunitného systému, najmä makrofágov, neutrofilných granulocytov a NK-buniek (natural killers). Fungálne glukány sa naväzujú na beta-glukánové receptory (Dektínový receptor 1) umiestnené na povrchu bielych krviniek sústredených v Peyeroých plakoch v tenkom čreve a neprenikajú do cirkulácie. Pre biologickú účinnosť a zdravotnú bezpečnosť beta-glukánu je rozhodujúci spôsob výroby a úroveň purifikácie finálneho beta-glukánu. Vysoko purifikovaný fungálny beta-(1,3/1,6)-D-glukán PleraSAN® izolovaný z hlavy ustricovitej (*Pleurotus ostreatus*) je účinnou zložkou prípravkov rady Imunoglukán® (kapsuly/sirup/krém).

Farmakokinetika a farmakodynamika

Základnou charakteristikou glukánov je väzba na beta-glukánový receptor prítomný na makrofágoch, neutrofiloch a monocytoch. Receptorová aktivácia retikulo-endoteliálneho systému (RES) vedie k aktivácii fagocytózy. Pri jednorázovom podaní beta-glukánu je možné

pozorovať aktiváciu fagocytózy už po 6 hod., max. po 72 hod. Odoznenie fagocytózy sa pozoruje po 144 hod po jednorázovom podaní. Pri aktivácii fagocytózy je potrebný zvýšený prísun vitamínu C, nakoľko jeho koncentrácia v cytoplazme makrofágov je 40násobne väčšia ako v krvi. Vitamín C je potrebný pre ochranu bunky pred kyslíkovými radikálmi, ktoré vznikajú vo zvýšenej miere pri fagocytóze. Okrem fagocytózy aktivácia RES vedie k uvoľneniu enzýmov, interleukínov (IL-1, IL-12), INF γ , hemopoetického rastového faktoru GM-CSF.

Ďalším mechanizmom účinku beta-glukánov je väzba na komplementový receptor, ktorý má funkciu adhezívnej molekuly. Ide o receptor pre rozštiepenú C3b složku komplementu (iC3b). Väzba na tento receptor navodzuje cytotoxickú aktivitu u opsonizovaných cieľových buniek. Tento obranný mechanizmus sa uplatňuje napríklad v protinádorovej imunite. Vážobné miesta pre beta-glukány boli tiež preukázané na dermálnych keratinocytoch a fibroblastoch. Vďaka tomu má beta-(1,3/1,6)-D-glukán schopnosť funkčne modulovať tieto bunky, čo vysvetľuje jeho priaznivý účinok na hojenie ulcerácií a rán. K ďalším imunomodulačným účinkom beta-(1,3/1,6)-D-glukánov patrí vplyv na nasmerovanie diferenciácie lymfocytov Th1/Th2 v zmysle podpory Th1 imunitnej odpovede - ide

o protialergické pôsobenie.

Švajčiarska farmaceutická firma Ciba Geigy určila účinnú dávku beta-glukánu pleuran (z hlavy ustricovitej) v rozpätí od 1-3 mg/kg. Imunomodulačný efekt dávky pod 3mg/kg sa prejaví najmä pri dlhodobom užívaní. Pri vysokých dávkach poklesnú imunomodulačné vlastnosti a vzrastie význam pôsobenia beta-glukánu na metabolizmus, hlavne cholesterolu a glukózy.

Klinické štúdie

Infekty horných dýchacích ciest u detí

Účinky glukánov boli predmetom celej rady štúdií s rôznym zameraním. Napríklad v multicentrickej štúdií (2005-2006) bola zisťovaná účinnosť beta-(1,3/1,6)-D-glukánu (Imunoglukán® sirup, vyr. Pleuran) u 215 detských pacientov s recidivujúcimi infekciami horných ciest dýchacích. Do štúdie boli zaradené deti vo veku 1-7 rokov s výskytom minimálne 5 infektov HCD za posledný rok. Imunoglukán® sirup užívali deti po dobu 6-9 mesiacov. Za pozitívny účinok sa považovalo zníženie počtu infektov o 50% a viac v priebehu roka. U 71,2 % (153 detí) z celkového počtu sledovaných detí bolo zaznamenané zníženie frekvencie infekcií HCD o 60%. Pokiaľ sa infekť vyskytol, došlo k zmierneniu symptómov.

Lokálna aplikácia

Z klinických štúdií zameraných na lokálnu kožnú aplikáciu (krém s obsahom beta-(1,3/1,6)-D-glukánu), najväčšia prebehla na pacientoch s diagnózou ulcus cruris (1991). Z celkového počtu 121 pacientov až 18,2 % bolo po troch týždňoch úplne vyliečených, u ďalších 32,2 % pacientov došlo k zmenšeniu priemeru vredu o viac ako 50 %, u ďalších 41,3 % sa priemer vredu zmenšil o menej ako 50 %. Ani v jednom prípade nebol zaznamenaný zhoršený liečebný účinok.

Imunosupresia u športovcov

Na rozdiel od miernej fyzickej aktivity, intenzívny dlhodobý tréning môže znižovať obranoschopnosť jedinca. Po akútnej fyzickej záťaži vzniká krátkodobá prechodná imunosupresia (tzv. imunosupresívne okno, ktoré pretrváva

približne 3 - 12 hodín. Pri nedostatočnej regenerácii a opakovanej prechodnej imunopresii môže dôjsť k takzvanému prekrytiu otvorených okien a tým k zníženiu imunitnej odolnosti organizmu. Tieto zmeny môžu predisponovať jedinca k častým opakovaným infekciám, hlavne počas 1-2 týždňovej zotavovacej fázy po dlhom a intenzívnom výkone (maratónci, vytrvalostné disciplíny), chronickému únavovému syndrómu a vírusovým (CMV, EBV, herpes), či parazitárnym infekciám. Veľmi nebezpečný je aj postvírusový chronický únavový syndróm, ktorý pretrváva niekoľko mesiacov a prejavuje sa zvýšenou únavosťou, letargiou, depresiou, nadmerným spánkom, nočným potením, bolesťami svalov a znížením výkonnosti športovcov. MUDr. Bergendiová, PhD. (2006) na súbore športovcov preukázala benefit užívania beta-glukánu (Imunoglukán® kapsuly, vyr. Pleuran) na zvýšenej fagocytárnej aktivite makrofágov (FA, FI a INT) a posilňovaní obranyschopnosti organizmu pri zvýšenej fyzickej záťaži.

Chronické zápalové ochorenia čreva

Medzi chronické zápalové ochorenia čreva sa zaraďuje ulcerózna kolitída a Crohnova choroba. Etiologicky sa jedná o zápalové ochorenia bez známej príčiny, ale predpokladá sa autoimunitný základ s poruchou prirodzenej imunity. Obe ochorenia sú charakteristické bohatou symptomatológiou. Z imunologickej stránky je porušená migrácia neutrofilov, porucha komplementu, pokles fagocytárnej aktivity a baktericídnych neutrofilných funkcií. Okrem štandardnej terapie kortikoidmi, 5-aminosalicylovou kyselinou a imunopresívami sa v súčasnosti dostáva do popredia aj biologická terapia ako monoklonálne protilátky proti TNF α , ale aj nešpecifické imunomodulátory a GM-CSF. Zaujímavé výsledky boli dosiahnuté pri používaní rastových faktorov bielych krviniek. Korzenik a kol. na súbore 124 pacientov dokázal výhody používania rastového faktora GM-CSF, v skupine s rastovým faktorom sa po 57. dni používania dosiahol 40% remisii a v placebo skupine iba 19%. Používanie GM-CSF zvyšuje fagocytárnu aktivitu a normalizuje hlavne prirodzenú imunitu. Beta-glukány okrem zvyšovania fagocytárnej aktivity zvyšujú aj prirodzenú hladinu GM-CSF. Tieto teoretické predpoklady použitia beta-glukánov potvrdila aj klinická štúdia u paci-

entov s ľahkou a stredne ťažkou ulceróznou kolitídou, ktorá sa realizovala pod vedením Doc. MUDr. Lubomíra Jurgosa, PhD. (2005) na súbore 19 pacientov. Pacienti užívali beta-glukán (Imunoglukán® kapsuly fy Pleuran) v kombinácii s 5-aminosalicylovou kyselinou. Zlepšenie stavu bolo dosiahnuté u 73% pacientov. Na preklinických štúdiách sa potvrdil aj pozitívny efekt beta-glukánu na migráciu leukocytov do miesta poškodeného čreva, čo zvyšuje čistiacu schopnosť čreva a znižuje pravdepodobnosť vzniku črevných zápalov.

Účinnú látku beta-(1,3/1,6)-D-glukán v optimálnej kombinácii s vitamínom C vo forme Ca-askorbátu (oproti kyseline askorbovej je to vhodnejšia forma vitamínu C - nedráždi žalúdočnú sliznicu) obsahujú prípravky Imunoglukán® sirup/kapsuly - doplnky výživy prvej voľby pre posilnenie odolnosti organizmu a na podporu liečby pri ochoreniach súvisiacich s oslabením imunitného systému.

Použitie

Imunoglukán® sirup/kapsuly je doplnok výživy podporujúci obranyschopnosť organizmu. Je vhodný pre osoby s náchylnosťou na opakované infekcie a zvýšenou citlivosťou na alergény, stavy vyčerpania, psychickú, fyzickú záťaž a stres. Pomáha normalizovať zníženú obranyschopnosť organizmu, napríklad po opakovanom podávaní antibiotík, rádioterapii a chemoterapii a pri celkovej únave. Sirupová forma prípravku je vhodná najmä pre deti a pre ľudí uprednostňujúcich sirupovú formu. Podávanie sirupu Imunoglukán® je vhodné aj pri užívaní antibiotík. Znižuje sa tým pravdepodobnosť opakovania infekcie a zároveň sa znižujú aj vedľajšie účinky antibiotík súvisiace s poškodením bakteriálnej flóry čreva.

Imunoglukán® krém sa používa na podporu liečby problémovej, suchej, drsnej a poškodennej kože, ktorá je menej odolná voči infekciám a citlivejšia na rôzne vonkajšie škodliviny, u starnejšej pleti (anti-aging efekt), pri atopickom ekzeme a u chronických štádií rosacea

facei, na podporu hojenia neinfikovaných rán (bércových vredov). Urýchľuje regeneráciu a obnovu kože.

Nežiaduce účinky a kontraindikácie

V doterajších štúdiách neboli zistené žiadne vedľajšie účinky beta-(1,3/1,6)-D-glukánu v porovnaní s placebo. Prípravok Imunoglukán® je kontraindikovaný u osôb s transplantovanými orgánmi alebo užívajúcimi imunopresívami. Nie je určený pre deti do veku 3 rokov. U menších detí je užívanie možné po konzultácii s lekárom.

Dávkovanie a spôsob užívania

Imunoglukán® kapsuly

1 kapsula (200 mg) obsahuje : 100 mg beta-(1,3/1,6)-D-glukánu a 100 mg vitamínu C (Ca-askorbátu). Na posilnenie obranyschopnosti organizmu sa doporučuje užívať 1 až 3 kapsuly 1x denne, a to dlhodobu (minimálne 2-3 mesiace). Kapsula sa prehltá vcelku a zapíja sa dostatočným množstvom vody, najlepšie večer pred spaním alebo ráno nalačno. Balenie: 20, 30, 60 kapsúl

Imunoglukán® sirup

1 ml sirupu obsahuje : 10mg beta-(1,3/1,6)-D-glukánu a 10 mg vitamínu C (Ca-askorbátu). Preventívna a udržiavacia dávka: 1ml sirupu/5kg hmotnosti denne. Zvýšená dávka (pri začínajúcej infekcii a pri oslabení obranyschopnosti organizmu) : 2 ml/5kg hmotnosti 1x denne. Zvýšenú dávku je potrebné užívať minimálne 3 dni (ráno nalačno alebo večer pred spaním). Balenie: 120 ml

IMUNOGLUKÁN® krém

1 g krému obsahuje 2,5 mg beta-(1,3/1,6)-D-glukánu. Nanáša sa v prímieranej vrstve na postihnuté miesto 2x až 3x denne. Balenie: 30g

viac informácií na www.imunita.sk

Literatúra:

- 1) McKee C.A. et al. The effects of supplemental ascorbic acid and beta-glucan on immune function, growth, and behaviour in neonatal calves. Research Workers In Animal Diseases Conference Proceedings, Chicago, IL, 2000
 - 2) Korzenik J.R. et al. Sargramostim for Active Crohn's Disease. N Engl J Med 2005;352:2193-2201.
 - 3) Nosáľová V. et al. Effects of pleuran (β -Glucan Isolated from *Pleurotus ostreatus*) on experimental colitis in rats. Physiol Res 2001;50:575-581.
 - 4) Pleuran, data on file.
- Poznámka: Materiál bol spracovaný s použitím literatúry firmy Pleuran s.r.o., v spolupráci s MUDr. Luboslavom Sanislom.

