

# **Expertní zpráva**

*přípravek obsahující*

**beta-1,3-D glukán**

## **Přírodní imunostimulátor**

### **1. Biochemie účinné látky**

*Glukan je poly-beta-1,3-D-glukopyróza s vysokou molekulovou hmotností. Rozvětvený polymer b-1,3-D-glukanu je přírodní polysacharid, který se nachází v buněčných stěnách kvasinek a hub. Třídídimenzionální struktura této molekuly je helix. Tato molekula je ve vodě málo rozpustná až téměř nerozpustná.*

*Molekula CM-b-1,3-D-glukan je karboxymethyl-glukan, která se rozpouští ve vodě a má význam zejména pro lokální použití v kosmetických a dermatologických přípravcích.*

### **2. Farmakologie účinné látky**

#### **2.1 Farmakologické vlastnosti**

*Existuje několik odlišných typů glukanů s různou mírou aktivity. Ovšem většina z nich je inertních a používá se jako prostá výživa či potravina. Nejaktivnější druh glukanu je b-1,3-D-glukan, který lze izolovat z buněčných stěn kvasinek a některých hub. Ve výzkumném středisku Harvardské Univerzity bylo zjištěno, že existují určité receptory na membránách makrofágů, které dovedou tyto glukany zachytit. Obvykle jde o receptory, které rozeznávají zhruba sedm sacharidových jednotek. Význam této interakce spočívá především v aktivaci makrofágů, které zajišťují nespecifickou imunitu.*

*Tento receptor je tvořen proteinovým komplexem, který se pravděpodobně vyskytuje od počátku zrání těchto buněk v kostní dřeni i během jejich diferenciaci. Zralé makrofágy se prakticky vyskytují ve všech tkáních včetně centrálního nervového systému.*

*Dojde-li k setkání makrofágu s b-1,3-D-glukanem, molekula se naváže na makrofág prostřednictvím specifického receptoru a makrofág se aktivuje. Aktivace představuje následující děje:*

- zvýšení fagocytární funkce makrofágu*
- uvolňování primárních i sekundárních cytokínů (IL-, IL-2, IL-6, ...)*
- uvolňování kolonizačních stimulačních faktorů GM-CSF a interferonů*
- aktivace buněk specifického imunitního systému: T a B buňky*

*Aktivované makrofágy se spolu s dalšími uvolněnými cytokíny podílí na nespecifické imunitě:*

- fagocytární funkce má význam při eliminaci cizorodých látek v těle organismu; virové, bakteriální, plísňové a parazitární infekční*

onemocnění; snížení hladiny přebytečných látek z výživy (např. cholesterol apod.) nebo přebytečných hormonů (fyzická či psychická zátěž) atd.

- uvolňování cytokínů a dalších stimulačních látek se uplatňuje při léčbě onemocnění imunitního systému; léčba zhoubných nádorů, HIV infekce, UV záření atd.

Tento glukan vedle aktivačního účinku na makrofágy působí jako tzv. scavenger (zachycovač) volných radikálů a antioxidační látka. Z volných radikálů má nejvyšší afinitu k volným hydroxylovým radikálům. Tento účinek se velmi příznivě projevuje při profylaxi z ozařování (UV, g-záření apod.) nebo při léčbě onemocnění z ozařování. Volné radikály vznikají i z nesprávného stravování nebo při nadměrné konzumaci potravin s konzervačními látkami. Proto je glukan vhodný potravinový doplněk pro korekci tvorby volných radikálů vzniklých z potravin.

Molekula b-1,3-D-glukan podporuje i specifický imunitní systém prostřednictvím uvolněných cytokínů, které aktivují a stimulují proliferaci a diferenciaci T i B buněk, což se příznivě projevuje zejména při léčbě infekčních onemocnění.

Molekula b-1,3-D-glukan působí jako:

- a) antioxidační agens a scavenger volných radikálů
- b) radioprotektivní agens
- c) regenerátor tkáně
- d) adjuvantní prostředek k dalším terapeutikám

## **2.2 Farmakodynamika**

Molekula b-1,3-D-glukan je rezistentní vůči kyselému prostředí, nehydrolyzuje se. Po perorální aplikaci přípravku s touto účinnou látkou dochází k postupnému průchodu glukanu přes žaludek beze změny až do střeva. Ve střevě je dostatek specifického enzymu b-1,3-D-glukanózy, který může glukan štěpit. Pomocí receptorů makrofágů v intestinální stěně je b-1,3-D-glukan vychytáván. Díky receptorové interakci dojde k okamžité aktivaci makrofágů, která se zpětně přenáší do lokálních lymfatických uzlin (Payerovy pláty) a stejně jako při přirozené prezentaci antigenu se uvolňují cytokíny, které následně indikují celkovou aktivaci imunitního systému. Tento mechanismus se označuje jako fagocytární transport.

Podle mechanismu účinku lze očekávat rychlý nástup účinku již po 2 hodinách od perorálního podání.

Perorální parenterální aplikace b-1,3-D-glukanu je v účinnosti stejná.

## **3. Toxikologie**

Přípravky obsahující účinnou látku b-1,3-D-glukan jsou velmi bezpečné. Dlouhodobé používání těchto přípravků nezaznamenalo žádný výskyt nežádoucích účinků.

Perorální aplikace mechanismus komplikací v praxi nepotvrdila, a proto lze přípravky s b-1,3-D-glukanem považovat za vysoce bezpečné.

## **4. Indikace přípravků s b-1,3-D-glukanem**

*Přípravky s glukanem jsou určeny pro hojení ran, k léčbě infekčních onemocnění, k podpůrné léčbě zhoubných nádorových onemocnění, ke stimulaci nescifického i specifického imunitního systému, ke kompenzaci nežádoucích účinků z radioterapie, chemoterapie nebo imunosupresivní léčby, k podpůrné léčbě dermatologických onemocnění apod.*

*Jiné použití nachází i v prevenci či profylaxii před ozářením UV paprsků, při nesprávných návycích konzumace potravin, při fyzických i psychických zátěžových situacích, apod.*

*Aplikace glukanu nachází své uplatnění i u dlouhodobě nemocných či zdravotně rizikových skupin: kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, HIV infekce, vyšší věk apod.*

### **4.1 Infekční onemocnění**

*Klinické i experimentální studie potvrdily významné zlepšení a zrychlení léčby infekčních onemocnění virového, bakteriálního, plísňového i parazitárního původu. Tyto studie ukázaly i výrazné snížení potřebného množství antibiotik a antivirotik. Široké spektrum antiinfekčního účinku b-1,3-D-glukanu lze vysvětlit tím, že jeho imunostimulace je nescifická a může se uplatnit u celé řady mikrobiálních patogenů na rozdíl od běžných antiseptik. Mnoho studií potvrdilo teorii o synergickém účinku antibiotik a makrofágového aktivátoru – b-1,3-D-glukanu.*

*Experimentální peritonitida u krys byla využita pro prokázání synergie mezi běžně používaným antibiotikem (ampicilinem) a glukanem. Výsledky studie potvrdily významnou účinnost kombinované léčby: 100 % krys přežilo, zatímco krysy léčené pouze glukanem přežily ze 30 % a ampicilinem ze 65 %.*

*56% přežití bylo dosaženo po podávání subterapeutické dávky gentamycinu v kombinaci s intraperitoneálně podaným glukanem (0,1 mg/myš). Myši byly infikovány bakterií *Escherichia coli*. Výsledky studie ukázaly velmi významné zvýšení počtu myší, které přežily, vzhledem ke skupině myší léčených bez antibiotika nebo s nízkými dávkami samotného antibiotika, které neposkytly žádnou ochranu (0% přežití), zatímco léčba samotným glukanem poskytla 9% přežití. Rozdíl mezi kontrolní a kombinovanou léčbou byl statisticky významný (Browder, 1987).*

*Obzvláště zajímavý je fungicidní efekt b-1,3-D-glukanu. Glukan, který byl perorálně podáván myším s chronickou generalizovanou kandidózou, poskytl významné zvýšení kandidicidní aktivity alveolárních a slezinných makrofágů. Glukan podobně spolupůsobil synergicky s fungicidními léky jako je Amphotericin B (Nicoletti, 1992).*

*Jiné studie u myší s *Herpes simplex*, kterým byl podáván glukan, ukazují významné snížení mortality (Wyde, 1990).*

### **4.2 Nádorová onemocnění**

Účinná látka *b-1,3-D-glukanu* aktivuje makrofágy, zvyšuje jejich fagocytární účinek, produkci cytokínů a dalších imunostimulačních látek. Glukan má lokální i systémový protinádorový účinek.

Lokálně podané injekce *b-1,3-D-glukanové* suspenze do melanomové léze přinesly úspěšné výsledky (Mansell, 1978). Histologický rozbor tkáně odebrané z nádoru prokázal absenci tumoru, ale zvýšené množství aktivovaných makrofágů. Poslední výsledky studií poskytují velký příslib léčby nejen v melanomu, ale i bazálních nádorových buněk.

Experimentální studie na zvířatech ukázaly významné snížení nádorového růstu a významné prodloužení přežití u myši, kterým byl transplantován melanom. U myši s adenokarcinem došlo po podávání glukanu k 85% redukci nádorové hmoty s prodloužením přežití.

Klinická studie provedená u žen, které měly rekurentní maligní nádory prsu po mastektomii a ozáření po podávání beta-glukanu došlo ke kompletnímu vyléčení těchto velmi indolentních nádorů. Navíc se po léčbě velmi rychle obnovila kůže v místě nádoru.

Kombinovaná léčba glukanem a protinádorovými přípravky může mít významný synergický:

- a) přímo protinádorový účinek
- b) schopnost působit proti chemoterapeuticky vyvolaným imunosupresivním reakcím, zejména u pacientů s vysokým rizikem infekce.

Dále je zajímavé užití glukanu při léčbě kortikoidy. Glukan může kompenzovat sníženou fagocytární schopnost makrofágů způsobenou touto skupinou hormonů.

### **4.3 Ochrana před ozářením**

Schopnost zvýšené rezistence organismu vůči mikrobiální invazi po podávání glukanu lze vysvětlit i na základě zvýšené a prodloužené funkce makrofágů. Experimentální studie potvrzují, že glukan může působit rovněž jako účinný „scavenger“ (zachycovač) volných radikálů.

V jedné z pozoruhodných studií, provedených v U. S. Armed Forces Radiobiology Institute, byl *b-1,3-D-glukan* podáván perorálně krysám, které byly ozářeny letální dávkou radiace. Sedmdesát procent těchto krys, kterým byla po radiaci perorálně podána dávka *b-1,3-D-glukanu*, bylo kompletně chráněno proti účinkům radiace.

Myra Patchen zjistil, že *b-1,3-D-glukan* působí jako scavenger volných radikálů. Je schopný chránit makrofágy cirkulující v krvi od napadení volnými radikály při i po radiaci, aniž by došlo ke změně jejich důležitých funkcí, jako uvolňování důležitých cytokínů a faktorů (jako např. GM-CSF) pro obnovení tvorby normální kostní dřeně.

### **4.4 Lokální léčba**

Glukan je výhodným přípravkem při léčbě a hojení ran. V experimentální studii bylo zjištěno, že zvířata lokálně léčená b-1,3-D-glukanem měla v místě zranění zvýšený počet makrofágů, dříve došlo k opravnému zánětlivému procesu s velmi malým počtem polymorfonukleárních neutrofilů na rozdíl od skupiny zvířat, která nebyla glukanem léčena. Jak reepitelizace, tak fibroplazie byly započaty dříve ve skupině léčené b-1,3-D-glukanem. Po pětidenní léčbě byla poraněná zvířata kompletně reepitelizována a fibroplasty byly obnoveny u většiny léčených b-1,3-D-glukanem již za 5 až 7 dní (Leibovich, 1980).

Zajímavý lokální účinek b-1,3-D-glukanu byl prokázán i v případě nepoškozené kůže. Po podávání glukanu došlo k revitalizaci kůže, k redukci počtu vrásek, k úpravě vlhkosti kůže vůči skupině žen, které glukan nepoužívaly (Smith, 1991).

Lokálně aplikovaný glukan aktivuje epidermální makrofágy (Langerhansovy buňky). Navíc účinek scavenger volných radikálů umožňuje glukanu působit i jako fotoprotektivní přípravek.

#### **4.5 Výživa a prevence**

Studie v oblasti perorálního použití glukanu za účelem snížení cholesterolu, které stále pokračují, ukazují na zvýšení účinnosti redukčních látek jako jsou niacin a Lopid.

Velmi často se vyrábí glukan v kombinaci s vitamínem C a jeho deriváty. Obsah intracelulárního askorbátu ve fagocytujících buňkách dosahuje 40krát vyšších hodnot než plasmatický askorbát. Makrofágy aktivované b-1,3-D-glukanem vykazují významný úbytek obsahu intracelulárního askorbátu. To může vést k vyčerpání schopnosti těchto buněk působit jako scavenger volných radikálů stejně jako ke snížení pohyblivosti makrofágů a snížení produkce některých enzymů makrofágy. Proto přípravek, který obsahuje navíc vitamín C minimalizuje tento efekt.

#### **4.6 Chronická onemocnění**

Makrofágy jsou v těle hlavním zdrojem interleukinu IL-1, který zvyšuje produkci inzulínu, a jejich tvorba může být zesílena aktivací b-1,3-D-glukanu. Beta-1,3-D-glukan je evidentní adjuvans pro zlepšení života pacientů s diabetes mellitus, trpících komplikacemi aterosklerózy a vyžadující adjuvantní léčbu antioxidanty.

#### **4.7 Indikace b-1,3-D-glukanu (kde všude pozitivně působí)**

1) Osoby s imunodeficiencí jakéhokoliv původu:

- HIV infekce
- vysoký výskyt infekčních onemocnění
- zhoubná nádorová onemocnění
- imunosupresivní léčba, chemoterapie a radioterapie
- osoby starší 40 let, u nichž dochází ke zpomalení některých přirozených imunitních reakcí
- geriatřiční pacienti

2) Osoby infikované:

- virovou infekcí
- bakteriální infekcí
- plísňovou infekcí
- parazitární infekcí

3) *Osoby s chronickým onemocněním:*

- osoby s diabetes mellitus
- osoby s chronickým zánětem
- osoby s častými infekcemi

4) *Osoby po expozici extrémních podmínek zvyšujících tvorbu volných radikálů:*

- UV záření a elektromagnetické pole
- radiační záření
- nesprávné stravovací návyky
- větší konzumace potravin s vysokým obsahem konzervačních látek

5) *Osoby exponované zátěží:*

- profesionální a amatérští sportovci
- osoby s vysokou pracovní zátěží
- osoby vystavené fyzickému nebo psychickému stresu

6) *Osoby s vysokým rizikem aterosklerózy (kornatění tepen, hromadění lipidů v cévní stěně)*

*Glukany je tedy možné aplikovat do organismu v různých formách. Složení nabízených přípravků umožňuje aplikaci glukanu kromě různých podpůrných dietetik i přes dermální přípravky, tedy jeho pronikání přes systém kůže.*

*Velký význam v postavení glukanu mezi léčivými látkami má vědecky potvrzená skutečnost, že má nesporné radioprotektivní účinky, tedy pozitivní vliv na nemoci, u nichž se používá ozářování a jako velice účinná ochrana před nepříznivými vlivy „ozónových děr“.*

*Glukanové výrobky jsou významnou a doposud ničím nenahraditelnou složkou v péči proti stárnutí. Jejich intenzivní účinek nahrazuje zdroje epidermu a tak obnovuje přirozeným způsobem fyziologické funkce, jež aktivují naši buněčnou činnost. Krémy se okamžitě vstřebávají do pokožky a přinášejí výživné i ochranné složky do našeho organismu. Všechny uvedené výrobky s obsahem glukanu se dají bez nadsázky označit za novou generaci dieteticko-podpůrných a léčivých kosmetických přípravků.*

### **Radioprotektivní účinky glukanu beta- /1,3/-D**

*Podmínky moderního života nám znemožňují vyhnout se zdrojům ionizujícího a neionizujícího záření jako jsou: letecká doprava, počítačové terminály, vysokonapěťová vedení, radioterapie, rentgen, ultrazvuk, rutinní mamografy, UV záření a blízkost jaderných zařízení.*

*Výzkum, který pochází z United States Armed Forces Radiological Research Institute, potvrdil účinnost beta-/1,3/-D glukanu jako radioprotektivního činidla. Mechanismus ochrany byl popsán následovně:*

1. *Beta-/1,3/-D glukan chránil makrofágové buňky před poškozením volným radikálem vyvolaným zářením.*
2. *Neporušené makrofágy jsou schopné odstranit rozsáhlý rozpad buněk a zbytky způsobené vysokou dávkou záření.*
3. *Aktivované makrofágy pokračovaly v pozorné obraně hostitele proti potenciálním oportunním infekcím.*
4. *Buňky makrofágů uvolňují faktory důležité pro obnovení tvorby kostní dřeně týkající se té, která vydržela nadměrný radioaktivní útok.*

*Buňky makrofágů jsou v porovnání s buňkami infekčních organismů a jiných buněk imunitního systému obrovské. Název pochází z řeckého slova makro – veliký a phage – zničit nebo pohltit. Tato specializovaná buňka je první z řady imunitní obrany. I když je jen jednou aktivovaná, vytváří řetězové reakce, které mají za následek mobilizaci a rozšíření celého imunitního systému. Na makrofágu existuje zvláštní receptor specifický pro beta-/1,3/-D glukan.*

*Beta-/1,3/-D glukan se váže k receptoru celkově aktivujícímu makrofág. Podobný rozzlobené chobotnici roztahuje makrofág chapadla jako ramena, fyzicky vtahující infekční útočníky, vstřebávající a likvidující je leptavými enzymy. Když je celkově aktivován, stává se makrofág – tak jak zkoumající imunologové poznamenali – „arsenálem imunitní obrany“.*

---