

Imunoglukan a akutní respirační infekce

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., PharmDr. Lucie Kotlářová, PharmDr. Vladimír Végh Edukafarm, Praha MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. Ústavy farmakologie 2. a 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Praha

Infekce horních cest dýchacích patří k nejčastějším lidským infekčním onemocněním. Průměrný výskyt představuje u dospělých 2–4 epizody onemocnění ročně, u dětí však až 6–10 epizod. I když má většina těchto infekcí tendenci k spontánnímu vyléčení, nese významné riziko sekundárních bakteriálních infekcí a má významné socioekonomické dopady.

Hlavními původci těchto onemocnění jsou viry (více než 400 různých druhů, např. rhinoviry, parainfluenza viry, adenoviry, respiračně syncytiální virus a další) a bakterie (např. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*). Bakteriální infekce se vyskytují jak ve formě primární, tak jako sekundární superinfekce, nasedající na infekce virové. Vzhledem k velkému počtu potenciálních patogenů i k možnosti jejich mutací je zřejmé, že cílená ochrana před těmito infekcemi ovlivněním specifické imunity (např. vakcinací) není možná. Jedinou možností je proto podpora systému vrozené imunity, který je rozhodující pro iniciální detekci a rozpoznání patogenů a také pro následnou aktivaci adaptivní (specifické) imunitní odezvy.

Systém vrozené imunity je fylogeneticky nejstarší systém rozpoznávání patogenů, z velké části založený na systému rozpoznání specifických molekul – tzv. molekulárních vzorů asociovaných s patogeny (*pathogen-associated molecular patterns*, PAMP). Pokud tyto molekulární vzory dokážeme z přírodních zdrojů (např. některých hub) izolovat, můžeme jejich podáním stimulovat nespecifickou imunitní odezvu. Imunitní systém totiž tyto přírodní struktury vnímá obdobným způsobem jako napadení organismu patogenem a zvyšuje tak svoji protiinfekční pohotovost. Mezi nejlépe známé PAMP patří strukturální polysacharidy buněčných stěn hub, označované jako β -glukany.^{1,2}

Strukturální polysacharidy hub a odezva imunitního systému

Struktury β -glukanů jsou identifikovány (jako PAMP) zejména imunitními buňkami, které obsahují tzv. receptory rozpoznávající vzory. Po této identifikaci následuje aktivace imunitního systému. Jej

mechanismus sice dosud není zcela zmapován, ale jsou známé hlavní kroky, které se podílejí na rozpoznání PAMP systémem nespecifické imunity i přenosu těchto podnětů na specifickou imunitní odezvu. Hlavní roli v tomto procesu hrají receptory dektin-1, komplementový receptor CR3 a receptory TLR-2/6, které spouštějí kaskádu reakcí zasahující makrofágy, neutrofile, monocyty, NK buňky a dendritické buňky. Např. receptor dektin-1 po navázání β -glukanu spouští fagocytózu, proliferaci mononukleárních a produkci prozánětlivých cytokinů, např. interleukinů 6 a 12. Dektin-1 zajišťuje též fagocytózu nevstřebatelných β -glukanových řetězců, a tím i jejich přenos k dalším složkám imunitního systému. V tomto ději se uplatňuje také další mechanismus, zprostředkovaný aktivovaným komplementovým receptorem na NK buňkách, neutrofilech a lymfocytech. Výsledkem je zlepšení imunitní funkce, například posílení cytotoxické odezvy neutrofilů vůči opsonizovaným nežádoucím buňkám. Podrobný souhrn současných poznatků k této problematice lze nalézt v přehledové práci Goodridge a kol.³ nebo Zanonih a Granucciho.⁴

Většina z polysacharidových PAMP (včetně β -glukanů) je po perorálním podání pouze do jisté míry fermentována střevní mikroflórou. Jejich systémové účinky jsou však velmi dobře prokazatelné. Prokázanou cestou stimulace imunity je přímá internalizace epitelovými buňkami střevní sliznice a střevní lymfatické tkáně (GALT). Perorálně podávané β -glukany jsou dále vychytávány makrofágy střevní sliznice, fagocytovány a posléze štěpeny na menší fragmenty, které stimulují periferní granulocyty.⁵

Poznání molekulárního mechanismu účinku β -glukanů ukázalo význam jejich izolace z přírodních zdrojů. Tyto glukany jsou relativně heterogenní skupinou molekul, které se liší makromolekulární strukturou, molekulární hmotností,

rozpuštěností, viskozitou a také biologickou aktivitou. Nejrozšířenější jsou polymery glukózy s molekulou obsahující (1→3)- β -D-glykosidové vazby, případně s větvenou molekulou obsahující postranní řetězce vázané (1→6)- β -D-glykosidovými vazbami. Makromolekulární struktura, stupeň větvení a délka řetězců je do značné míry specifická pro přírodní zdroj, ze kterého je β -glukan izolován. Tyto strukturální faktory významně určují i odezvu imunitního systému při kontaktu s nimi.⁶ Glukany izolované z různých zdrojů tak mohou mít velmi rozdílnou imunomodulační aktivitu. Aktuální poznatky ukazují, že například nejsilnější stimulaci cytokinové produkce lze očekávat u β -(1→3) a β -(1→6)-glukanů.⁷

V buněčné stěně hub jsou tyto strukturální polysacharidy obsaženy zejména ve střední vrstvě stěny; na povrchu je volně dostupná pouze malá část. Odstraněním nepotřebných částí (např. povrchových glykoproteinů a kotevních proteinů) se velmi významně zvýší schopnost β -glukanu interagovat s cílovými imunitními buňkami – odhalí se tím podstatně větší část vzorů PAMP rozpoznávaných nespecifickou imunitou. Zároveň musí být izolace dostatečně šetrná, aby při tomto zpracování nedošlo ke štěpení dlouhých vláknitých polysacharidových řetězců a větvení, protože polysacharidy s narušenou přirozenou strukturou (s nedostatečným větvením či nízkou molekulární hmotností) ztrácejí imunomodulační účinnost. U klinických aplikací tak nelze účinnost paušalizovat, ale je potřebné důsledně rozlišovat na základě klinické dokumentace, specifické pro zcela konkrétní typ β -glukanu.

Klinické zkušenosti s imunoglukanem u dětí

S ohledem na množství klinických zkušeností patří u běžných re-

spiračních infekčních onemocnění k nejlépe popsaným imunomodulačním polysacharidům látka označovaná jako **imunoglukan**. Strukturálně patří do skupiny β -1,3-D-glukanů, izolovaných z hlívy ústříčné. Díky efektivnímu obnažení imunomodulačních molekulárních struktur při patentovaném výrobním procesu se vyznačuje specifickými vlastnostmi, které ho řadí k nejperspektivnějším látkám. Jeho použití je rozšířeno a zdokumentováno zejména u dětské populace.

Za největší studii hodnotící účinnost a bezpečnost imunoglukanu u dětí je možno považovat česko-slovenskou multicentrickou pediatrickou studii, která hodnotila vliv imunoglukanu na frekvenci infekcí horních cest dýchacích (IHCD) u dětí.⁸ Do studie se zapojilo 28 pediatriů prvního kontaktu z Česka a Slovenska. Byly zařazeny děti ve věku 3–7 let s výskytem 5 a více (IHCD) léčených antibiotiky za předchozí rok. Pacienti užívali sirup s obsahem imunoglukanu po dobu 6 měsíců. Statisticky významně příznivý účinek mělo užívání sirupu u 71,2% sledovaných dětí. U těchto dětí došlo ke snížení frekvence respiračních infekcí v následujícím roce o více než polovinu (60%). Pokud se u nich vyskytly tyto infekce, ve většině případů nebyla pro terapii potřebná antibiotika a postačovala symptomatická léčba. Zlepšení klinického stavu těchto dětí bylo doprovázeno i pozitivní změnou imunologických laboratorních parametrů (CD16/56, fagocytová aktivita). Tato studie potvrdila výrazný účinek imunoglukanu v prevenci infekčních onemocnění v dětském věku. Nežádoucí účinky imunoglukanu nebyly pozorovány.

V další, dvojitě zaslepené, multicentrické, placebem kontrolované studii⁹ byla sledována skupina 175 dětí ve věku $5,65 \pm 2,39$ roků s více než 5 respiračními infekcemi za posledních 12 měsíců. Pacienti byli randomizováni do aktivního ramena, kteří byli léčení imunoglukanem ve formě sirupu po dobu 6 měsíců a do ramena s „aktivním placebem“ – vitamínem C. Výsledky ukázaly, že podávání imunoglukanu snížilo frekvenci respiračních infekcí a celkovou nemocnost. Imunoglukan signifikantně zvýšil plazmatickou koncentraci všech tří izotypů imunoglobulinů (IgG, IgA, IgM), a to hlavně během podávání léčby. Celkový počet CD3+, CD4+ a CD8+ T lymfocytů zůstal ve skupině beta-glukanu stabilní, přičemž ve skupině placebo pomalu klesal. Na konci studie byl celkový počet CD8+ T lymfocytů v aktivním rameni signifikantně vyšší než v rameni placebo. Studie prokázala imunostimulační účinnost

imunoglukanu u dětí, a to jak v klinické, tak laboratorní oblasti.

Klinické zkušenosti u dospělých

Dokumentace účinku imunoglukanu je k dispozici i u dospělých. Z dosud nepublikovaných výsledků klinických pozorování lze zmínit např. práci MUDr. Júlie Michaličkové z oddělení klinické imunologie Národního ústavu tuberkulózy a respiračních chorob v Bratislavě, která u pacientů s častým výskytem infekcí horních cest dýchacích (5x a více v jednom roce) zaznamenala při podávání imunoglukanu signifikantní pokles četnosti infekcí. Obdobné zkušenosti zaznamenal MUDr. Kováč z Děnní ORL kliniky NZZ v Banské Bystrici, který při podávání imunoglukanu pozoroval u tohoto typu pacientů snížení počtu akutních exacerbací, recidiv a spotřeby antibiotik.

Důkladně byla dokumentována imunostimulační účinnost imunoglukanu u dospělých zatěžovaných sportovců a výsledky těchto studií byly publikovány v renomovaných odborných časopisech. V randomizované a dvojitě zaslepené studii¹⁰ byl u vrcholových sportovců (běžkařů) sledován vliv podávání imunoglukanu na okamžitou odezvu imunitního systému po akutní fyzické zátěži. Tato zátěž představuje stres, který u skupiny sportovců užívajících placebo vyvolal snížení aktivity NK lymfocytů až o 28%. U sportovců užívajících imunoglukan však autoři nezjistili žádné významné změny, což svědčí pro rychlý imunostimulační účinek imunoglukanu.

Druhá studie¹¹ sledovala dlouhodobý prospěšný vliv podávání imunoglukanu u intenzivně trénujících dospělých sportovců (vodáků a triatlonistů) na základní imunologické parametry a charakter respiračních onemocnění. Oproti skupině užívající placebo byl při stejné fyzické zátěži v průběhu 3měsíčního podávání imunoglukanu pozorován významně lepší stav imunity, dokumentovaný jak zlepšením laboratorních parametrů (významně vyšší počet NK buněk a vyšší fagocytová aktivita), tak i výrazně méně závažným průběhem onemocnění horních cest dýchacích.

Velkým přínosem těchto studií je důkaz účinnosti imunoglukanu v reálných zátěžových podmínkách. Je obecně známo, že k oslabení imunitního systému může vést jak nadměrná fyzická, tak i psychická zátěž. V obou případech dlouhodobý stres vede k uvolňování řady stresových mediátorů a hormonů (noradrenalin, kortisol atd.), kte-

ré se považují za faktory, vedoucí k narušení funkce imunity. Vysokou fyzickou zátěží lze do určité míry považovat za ekvivalent psychické zátěže (stres) a získané výsledky je možno relevantně aplikovat i na běžnou dospělou populaci.

Závěr

Imunomodulátory přírodního původu představují zajímavou možnost jak řešit stále častější výskyt poruch imunitního systému v populaci. Stimulace nespécifických složek imunity prostřednictvím izolovaných PAMP, jako jsou například strukturální polysacharidy izolované z hub (mj. β -glukany), působí na řadu komponent obranyschopnosti a pomáhá u dětí i dospělých vytvářet stabilní imunitní systém účinně chránící organismus před infekcemi.

Literatura:

- Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA: Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutr J* 2010; 9: 54–76.
- Thompson IJ, Oyston PC, Williamson DE: Potential of the beta-glucans to enhance innate resistance to biological agents. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010; 8: 339–352.
- Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM: Beta-glucan recognition by the innate immune system. *Immunol Rev* 2009; 230: 38–50.
- Zanoni I, Granucci F: Regulation and dysregulation of innate immunity by NFAT signaling downstream of pattern recognition receptors (PRRs). *Eur J Immunol* 2012; 42: 1924–1931.
- Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T et al.: Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 314: 79–108.
- Barsanti L, Passarelli V, Evangelista V et al.: Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of β -glucans. *Nat Prod Rep* 2011; 28: 457–466.
- Noss I, Doekes G, Thorne PS et al.: Comparison of the potency of a variety of β -glucans to induce cytokine production in human whole blood. *Innate Immun* 2012 May 30 [Epub ahead of print].
- Jeseňák M, Sanislo L, Kuniaková R a kol.: Imunoglukan P4H v prevencii recidivujících infekcí dýchacích ciest v detskom veku. *Čes Slov Pediatr* 2010; 65: 639–647.
- Jeseňák M, Bánovčin P, Rennerová Z et al.: Immunomodulatory effect of beta-glucan isolated from *Pleurotus ostreatus* on adaptive immunity in children with recurrent respiratory tract infections. *Congress EAACI 2012* (Abstracts, poster 380).
- Bobovčák M, Kuniaková R, Gabriž J et al.: Effect of Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular immune response after intensive exercise in elite athletes. *Appl Physiol Nutr Metab* 2010; 35: 755–762.
- Bergendiova K, Tibenska E, Majtan J: Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation, cellular immune response and respiratory tract infections in athletes. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 2033–2040.