

Houby při podpoře imunity organismu člověka

Pojmem imunomodulace rozumíme medicínskou intervenci do imunitního systému zaměřenou pozitivním směrem, tj. ve smyslu ochrany organismu, reparace odchylek případně na stimulaci dílčích mechanismů imunity s cílem udržet integritu organismu. Rozlišujeme několik typů imunomodulátorů

- ❖ Vakcinace
- ❖ Enzymoterapie
- ❖ Působení polynukleotidů
- ❖ Látky získané z bezobratlých
- ❖ Látky získané z rostlin. Mezi látky získanými z rostlin patří glukany.

Některé houby patří podle obsahu specifických účinných látek do skupiny organismů, jejichž plodnice či mycelia nazýváme jako immunocuticals, to znamená, že podporují imunitu organismu.

Staří Egyptané roku 3000 př.n.l. věřili, že houby jsou posvátnou potravou prodlužující život. U mumie „ledového muže“ Oetziho let objevené v Alpách staré 5000 byl nalezen pytlík se sušenými houbami. Využití hub v boji proti rakovině je známé již po dlouhou dobu v Japonsku, Koreji, Číně, Rusku, USA a Kanadě. Nejstarším psaným dokumentem zmiňujícím léčivé účinky hub je indické pojednání staré 5 000 let. Podle staré japonské legendy tamní divoké opice nikdy netrpěly rakovinou, vysokým krevním tlakem a cukrovkou a to proto, že sbíraly a pojídaly pravidelně houbu šiitake. Tato legenda vnukla myšlenku japonským vědcům studovat složení houby a její medicínské účinky.

Bylo studováno více než 7 000 kultur na obsah protirakovinných látek. U více než 50 druhů byly působky s protirakovinnými účinky zjištěny. Jedny z nejvíce probádaných účinných látek jsou glukany.

Buněčná stěna většiny hub je složena z glukoproteinů, chitinu, beta-glukanů, a alfa glukánů. Glukany jsou složeny z molekul glukózy spojených glykosidickými vazbami. Jedna molekula glukózy může být spojena kovalentními vazbami s více než dvěma dalšími molekulami glukózy, takže vznikají silně větvené makromolekuly. Ty mají ohromnou schopnost pojmout a přenést značné množství informací vzhledem četným možnostem kombinací vazeb a molekul. Makromolekulu glukanu tvoří základní lineární páteřová osa. Způsobem napojení a počtem bočních řetězců se jednotlivé glukany odlišují jak strukturou tak následně i léčivými účinky. Mezi nejúčinnější patří beta 1,3 glukany. Alfa glukany nevykazují žádnou nebo jen slabou aktivitu. Se vzrůstající molekulovou hmotností se zvyšuje i účinnost glukánů.

- ❑ Glukany hrají významnou roli v podpoře imunity organismu člověka:
- ❑ Stimulují nespecifické rezistence vůči infekcím, nádorům a radiačnímu poškození.
- ❑ Zachycují volné radikály působící vznik zhoubných nádorů.
- ❑ Snižují vedlejší účinky chemoterapie.
- ❑ V USA byla prokázána jejich možnost využití proti bioterorismu (v kombinaci s antibiotiky, byly schopny u naočkovaných zvířat zlikvidovat nákazu antraxem)

Wasser se domnívá, že houbové polysacharidy lze považovat za modifikátory biologické reakce (biological response modifiers). Tyto modifikátory BRM lidské tělo nepoškozují a nezpůsobují mu žádný stres, ale naopak mu pomáhají adaptovat se na různé stresy prostředí. Mají podobný účinek jako dnes velmi populární výtažky z rostlin Astragalus (kozinec) a Echinacea (třapatka).

Mechanismus působení gluknanů spočívá v tom, že podporují všechny systémy organismu - nervový, imunitní i hormonální. Neatakují rakovinové buňky přímo, ale aktivují různé imunitní reakce organismu. Posilují částice imunitního systému a to tak že:

- Urychlují samotné tvorby lymfocytů v kostní dřeni
- Zvyšují aktivitu leukocytů první linie imunity - makrofágů a stimulují fagocytózu
- Stimulují aktivitu leukocytů druhého pásma imunity a to - T-lymfocytů a udržují rovnováhu mezi leukocyty Th-1 a Th-2
-

Glukany se používají buď formou potravy v přirozené stravě jako houby nebo ve formě tablet ze sušených hub případně jako čisté glukany. V některých případech lze čisté glukany podávat formou injekcí. Houbové glukany v podílu 0,5 – 2% jsou dnes součástí řady běžných kosmetických přípravků a plní úkol udržování optimální vlhkosti pokožky a vykazují protizánětlivé účinky.

Je na místě vysvětlit úlohu gluknanů v imunitním systému. Makrofágy mají specifické receptory, které rozpoznají gluknan. Fagocyty (makrofágy, monocyty a granulocyty) mají řadu povrchových receptorů, které dovedou tyto glukany zachytit. Obvykle jde o receptory, které rozlišují jednotlivé sacharidové jednotky. Význam této interakce spočívá především v aktivaci makrofágů, které zajišťují nespecifickou imunitu. Tento receptor je tvořen proteinovým komplexem. 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 cytokinů (IL-, IL-2, IL-6, ...)
- uvolňování interferonů
- aktivace buněk specifického imunitního systému: T a B buňky
- Aktivované makrofágy se spolu s dalšími uvolněnými cytokiny podílejí 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 (při fyzické či psychické zátěži) atd.
- uvolňování cytokinů a dalších stimulačních látek se uplatňuje při léčbě onemocnění imunitního systému; léčbě zhoubných nádorů, HIV infekce, UV záření atd.

Každý z receptorů spouští jinou činnost fagocytů. Mnoho receptorů rozpoznává a váže cizorodé struktury jako jsou mikroby, viry a kvasinky. Některé receptory vpravují do těchto „vetřelců“ rozpoznávací sérum – opsinin. Fagocyty a další částice – přirození zabíječi (natural killers) mají ale také povrchové receptory rozpoznávající a vážící beta 1,3 glukany. Úspěch gluknanů jako imunomodulátorů je dán jejich schopností zprostředkovat vazbu na tyto receptory. Glukany s více vazebnými místy jsou nejúčinnější imunomodulátory. Schopnost imunitního systému rozeznat glukany je dána v průběhu evoluce všem živočichům od bezobratlých až po člověka.

Glukan vedle aktivačního účinku na makrofágy působí jako zachycovače 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 nebo při léčbě onemocnění z ozáření. Volné radikály vznikají i z nesprávného stravování nebo při nadměrně

konzumaci potravin s konzervačními látkami. Proto jsou glukany vhodnými potravinovými doplňky pro korekci tvorby volných radikálů vzniklých z potravin.

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

Glukany se odlišují svými postranými řetězci, které jsou specifické pro jednotlivé druhy hub podle původu a to Schizophylan z klanolístky (*Schizophyllum commune*), Lentinan z šiitake (*Lentinus edodes*), Pleuran z hlívy (*Pleurotus ostreatus*), Skleroglukan (*Sclerotium glaucanicum*).

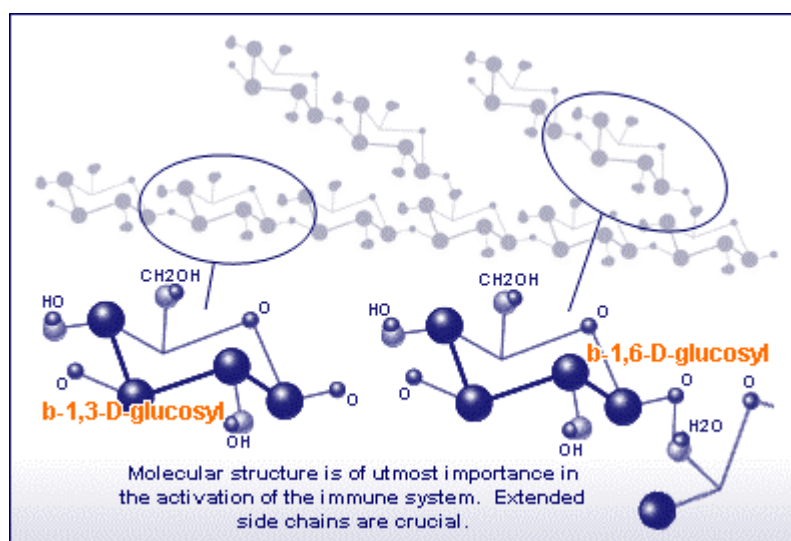
Přehled glukánů zjištěných v některých houbách

<i>Druh houby</i>	<i>Název glukanu</i>
Šiitake (<i>Lentinus edodes</i>)	Lentinan
Trsnatec lupenitý (<i>Grifola frondosa</i>)	Grifolan, GRN, Grifron-D
Outkovka pestrá (<i>Trametes versicolor</i>)	Krestin, (PSK), PSP (polysacharid Kureha)
Klanolístka (<i>Schizophyllum commune</i>)	Schizophylan, SPG
Hlíva (<i>Pleurotus ostreatus</i>)	Pleuran
<i>Sclerotium sclerotiorum</i>)	Skleroglukan (SSG)

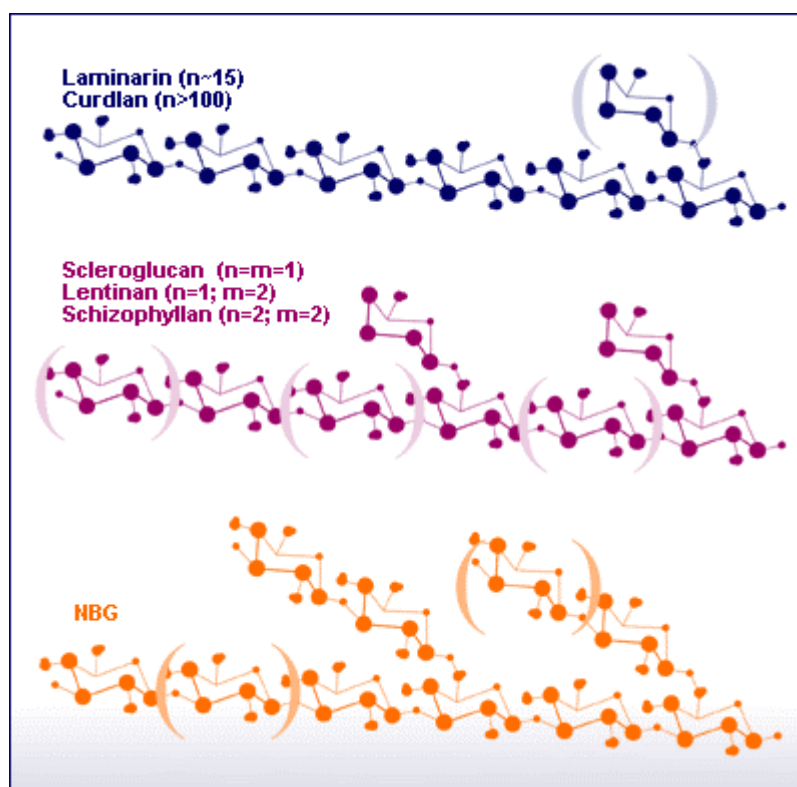
Lentinan zvyšuje účinnost cis-platiny jako cytostatika. Lentinan a **SPG** byly v Japonsku zavedeny jako standardní součást léčby některých nádorů. Glukany z *Cordyceps* a *Ganoderma* chrání játra a ledviny v pokusech s chemoterapií laboratorních zvířat. **PSK** účinkuje jako antioxidant svojí schopností stimulovat tvorbu superoxidu dismutázy (SOD) což je nejvýznamnější antioxidační enzym v těle.

Účinky glukánů:

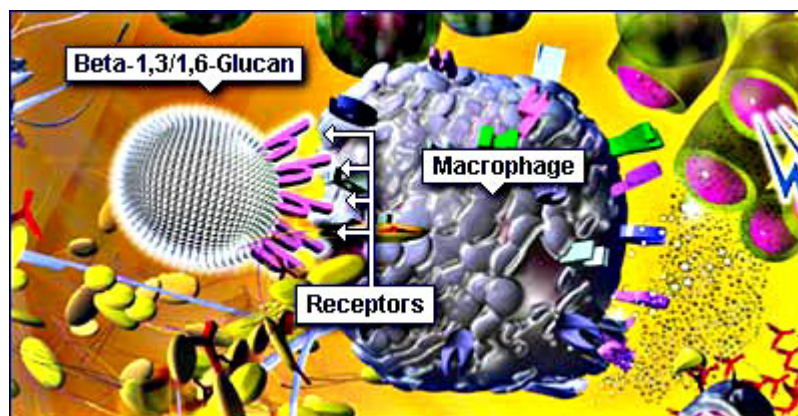
- imunostimulační
- antiinfekční
- protinádorové
- radioprotektivní



Struktura glukanu má mimořádný význam při aktivaci imunitního systému. Rozhodující jsou proto postranní řetězce vycházející z hlavního řetězce. Četnější větvení glukanu a jeho vyšší molekulová hmotnost zvyšuje aktivaci imunitního systému.

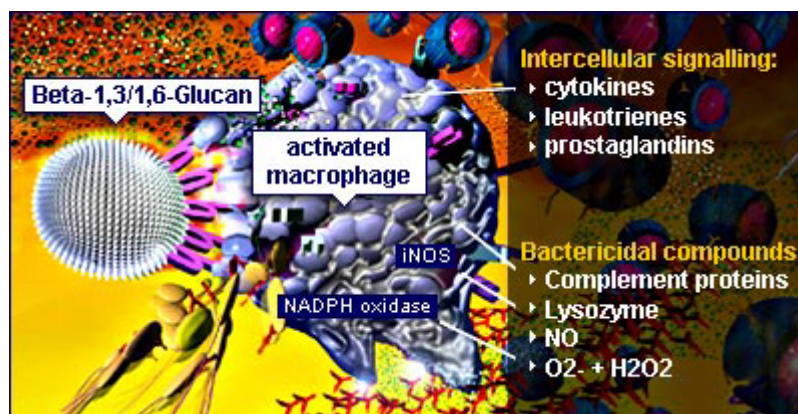


Buňky makrofágů dovedou pomocí receptorů (cytokinů) rozeznat rozdíly mezi jednotlivými glukany a podle toho i reagovat. (Sklerogukan je produkt houby Sclerotinia sclerotiorum, Lentinan vytváří houby Lentinus edodes a Schizophyllan houba Schizophyllum commune. NBG je glukan vyrobený z kvasinek)



Jak působí glukany na imunitní systém?

Především tak, že glukany jsou rozeznávány leukocyty pomocí specifických receptorů. Receptory jsou „očima“ a „ušima“ těchto buněk. V závislosti na to, který z receptorů je zapojen, tak leukocyt reaguje. Mnoho receptorů zodpovídá za rozpoznání a vazbu na cizorodé struktury jako jsou mikroby, viry, kvasinky a parazity. Buďto tyto struktury zakonzervuje a nebo do nich vpraví rozpoznávací séra opsininy. Fagocyty a buňky přirozených zabíječů mají receptory rozpoznávající glukany. Receptory se vážou na glukanový řetězec a úspěch glukanu spočívá v imunostimulaci na tento receptor. Nejvyšší imunostimulaci vykazují glukany s vyšším počtem vazebných míst – postranních řetězců. Glukany působí na leukocyty jak první (makrofágy) tak i druhé (lymfocyty – přirození zabíječi) obranné linie organismu.

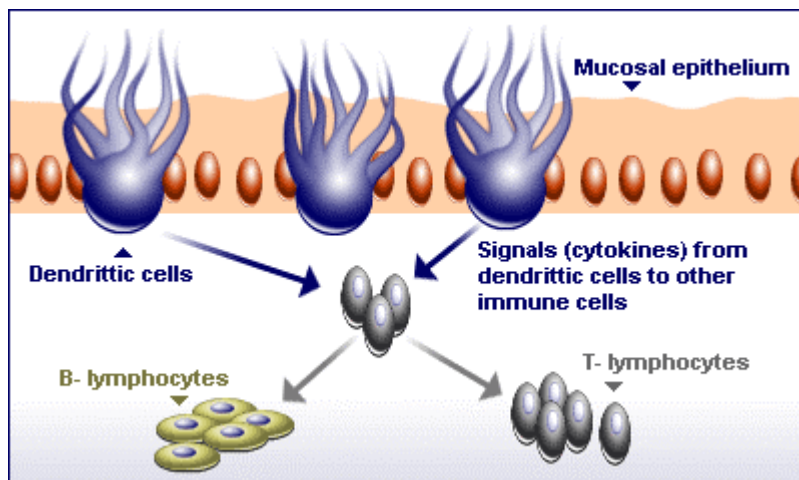


Jak se projeví interakce mezi glukánem a jeho receptory na leukocytech?

Leukocyty (monocyty, makrofágy) a přirození zabíječi mají povrchové receptory specificky rozeznávající jednotlivé glukany. V závislosti na koncentraci beta 1.3 D glukánů se buňky přímo aktivují a buď začnou produkovat zvýšené koncentrace baktericidů a nebo se stávají

Jakmile se setká makromolekula glukanu se skupinou glukanových receptorů, buňka je aktivována a vytváří baktericidní složky jako lysozym (určité nejvýznamnější bílkoviny komplementu), reaktivní kyslíkové radikály a kysličníky dusíku. Dále buňky začnou vytvářet několik cytokinů, které aktivují okolní fagocyty a leukocyty které zodpovídají za tvorbu získané (specifické) imunity. Takže glukany indukují jak lokální aktivaci buněk ale také indukují systemickou reakci organismu, protože cytokiny jsou produkovány buňkami migrujícími z místa, kde reagovaly s glukany.

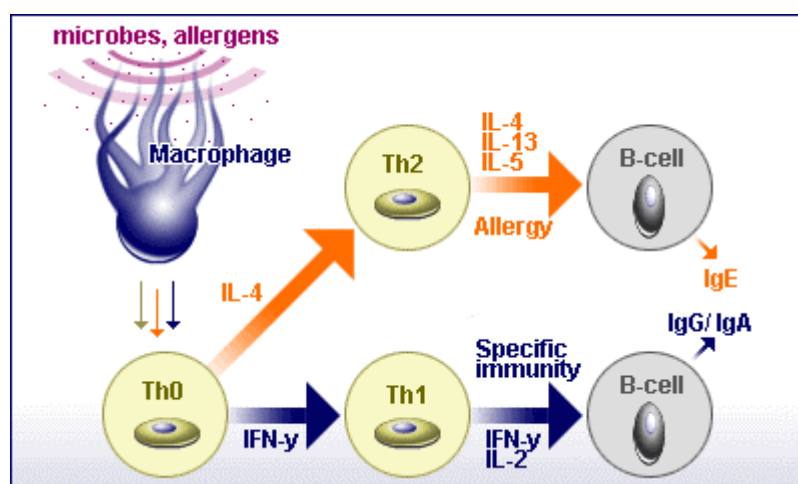
Makrofágy mají takový dosah, že mohou projít povrchem sliznice kde jsou vystaveny působení receptorů pro alergeny. V důsledku aktivace za pomoci imunomodulátorů (m.j. glukánů) zachycují, degradují a likvidují cizorodé látky (mikroby, alergeny) a předávají zpracované látky jiným buňkám imunitního systému



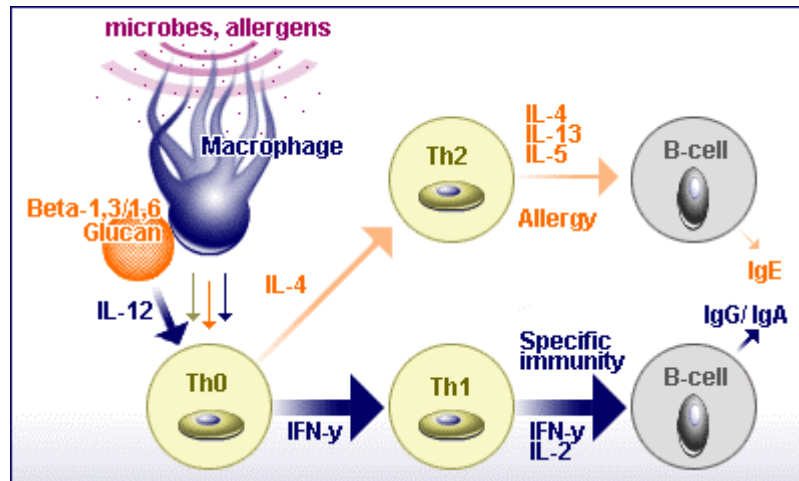
Přirození zabíječi zvaní NK buňky (natural killer cells) nejsou vybaveny receptory pro specifické antigeny a přesto dovedou rozeznat a ničit nádorové buňky nebo buňky napadené virem a vyhnout se přitom poškození normálních buněk vlastního organismu.

Existují 2 subpopulace pomahačských lymfocytů a to Th1 a Th2. Th1 lymfocyty odpovídají za imunitu vůči intracelulárním parazitům a Th2 za imunitu proti extracelulárním. Narušení jejich rovnováhy a převládnutí může způsobit autoimunitní reakce. Převaha Th2 je spojena se vznikem alergie.

Každá subpopulace lymfocytů tvoří charakteristické spektrum cytokinů (přenašečů). Pro lymfocyty Th1 je charakteristickým cytokinem interferon gama (INF gama). Dále tvoří interleukin 2 (IL2). Naproti tomu pro lymfocyty Th2 je charakteristická tvorba IL-4 a vedle toho IL-5 a IL-6



Pokud nedochází k regulaci aktivity lymfocytů může dojít k porušení rovnováhy mezi lymfocyty Th 1 A Th 2 a v důsledku toho dochází k alergii



Glukany vytvářejí podmínky pro vznik rovnováhy ve prospěch Th-1 lymfocytů.

