

# BIOLOGICKY AKTIVNÍ POLYSACHARIDY A MOŽNOSTI JEJICH VYUŽITÍ U ALERGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

MUDR. PAVEL KOSTIUK, CSc. \*, MUDR. JIŘÍ SLÍVA, PH.D.,  
PHARM.DR. VLADIMÍR VÉGH \*.

ÚSTAVY FARMAKOLOGIE 2. A 3. LF UK, PRAHA, \* EDUKAFARM, PRAHA



*Polysacharidy izolované z různých hub jsou zajímavé zejména svým komplexním působením na imunitní systém.*

Jejich použití sice vychází z tradiční, zejména orientální medicíny, nicméně poznatky moderní imunologie pomáhají identifikovat jak účinné složky, tak mechanismus jejich účinku.

Účinek těchto polysacharidů je imunomodulační, nejčastěji jsou využívány při běžných imunodeficiencích. Jejich působení je však širší a nejnovější poznatky naznačují i možnosti jejich použití u poruch imunitního systému alergického typu.



## HYGIENICKÁ HYPOTÉZA

Poměrně široce diskutovaná „hygienická hypotéza“ předpokládá, že pro správný rozvoj imunitního systému dítěte (i adekvátní funkci imunity u dospělého) je potřebné dostatečné množství přirozených antigenních stimulů. Do jisté míry lze říci, že tento princip je využíván řadou v sou-

časné době užívaných přirozených imunomodulátorů, jako jsou bakteriální lyzáty, probiotika anebo právě zmiňované polysacharidové struktury obsažené v buněčné stěně některých hub.

Zajímavé pozorování přináší z tohoto hlediska recentní metaanalýza epidemiologických studií z let 1980 - 2010, sledující vliv fungální kontaminace životního prostředí na stav imunity. Řada studií z minulých let poukazovala na zvýšení rizika alergických onemocnění u dětí vyrůstajících ve vlhkých a plesnivých domácnostech. Spóry a výtrusy plísní jsou považovány za poměrně agresivní faktor podporující vznik alergických onemocnění. To ostatně potvrdila i tato metaanalýza: při výskytu viditelných plísní v domácnosti, fungujících jako intenzivní zdroj spór a výtrusů, docházelo k významnému zvýšení výskytu alergického astmatu a alergické rýmy. Překvapivé výsledky však přineslo sledování souvislosti přítomnosti složek buněčné stěny hub - nejčastěji beta-glukanů - a extracelulárních polysacharidů (EPS) v daném prostředí a výskytu alergických onemocnění. Pokud se tyto látky vyskytovaly v domácnostech ve zvýšené míře, bylo naopak riziko rozvoje alergických onemocnění u dětí nižší.

Metaanalýza ukázala, že podobně jako ostatní přirozené imunomodulátory, patří tyto polysacharidové struktury k důležitým složkám z vnějšího prostředí ovlivňujícím rovnováhu imunitního systému.

## BIOLOGICKY AKTIVNÍ POLYSACHARIDY HOUBOVÉHO PŮVODU

Polysacharidy charakteristické pro houbovou stěnu jsou pro většinu organismů typickými látkami ze skupiny molekulárních vzorů asociovaných s patogenem (PAMPs – pathogen-associated molecular patterns). Do určité míry je možno říci, že tyto látky rozeznává imunitní systém jako znak napadení organismu fungální (plísňovou/kvasinkovou) infekcí a aktivují tak imunitní odezvu. Jejich konzervativní struktury jsou rozeznávány zejména složkami nespecifické imunity (makrofágy a složkami komplementu), které obsahují charakteristické receptory rozpoznávající vzory (PRRs – pattern recognition receptors).<sup>2</sup>

Z hlediska chemického složení se jedná většinou o homopolymery glukózy s lineární molekulou obsahující (1,3)- $\beta$ -D-glykosidové vazby a větvením do postranních řetězců (1,6)- $\beta$ -D-glykosidovými vazbami. Často bývají souhrnně označovány jako beta-glukany. Pokud jde o jejich působení na imunitu, nelze mluvit paušálně o celé této skupině: imunomodulační účinek je závislý na konkrétní struktuře (velikost

molekuly, rozsah větvení), která je specifická jak pro jednotlivé zdroje, tak pro způsob jejich zpracování. Pozorované účinky se tedy vztahují vždy pouze k danému specifickému typu polysacharidové struktury.

## EXPERIMENTÁLNÍ PODKLADY PROTIALERGICKÉHO PŮSOBENÍ

Působení polysacharidů houbového původu zasahuje vývojově nejstarší složky imunity a proto je jejich působení velmi komplexní. Řetězovou reakcí dochází k ovlivnění celé řady cytokinů a buněčných linií.

Z hlediska alergických onemocnění se nejdůležitější zdá být ovlivnění diferenciací lymfocytů Th1/Th2 ve smyslu podpory linie Th1.<sup>3</sup> Lymfocyty Th1 produkují např. cytokiny IL-2, IL-12, IFN-gama. Naopak lymfocyty Th2 produkují zejména prozánětlivé cytokiny IL-4, IL-5, IL-6, IL-13; některé z těchto cytokinů aktivují mastocyty a eozinofily a vedou ke zvýšení hladiny IgE. Převaha Th2 tím přispívá ke vzniku alergických projevů.

Experimenty provedené v rámci modelového alergického respiračního onemocnění naznačují, že působením polysacharidů houbového původu dochází ke snížení eozinofilie v plicní tkáni, jakož i zvýšení počtu T regulačních lymfocytů a hladiny interleukinu-10, který má významné protizánětlivé působení.<sup>4</sup>

Zvýšení tvorby IL-10 působením beta-glukanů prostřednictvím toll-like receptorů je přitom specifické.<sup>5</sup> Tento efekt není pozorován např. při působení typického imunostimulátoru, jako je např. lipopolysacharid (LPS). Jak ukazuje zajímavá klinická práce Sanisló a kol.<sup>6</sup>, rozhodující význam pro alergická onemocnění má zřejmě odlišný profil stimulace cytokinové tvorby po podání jednotlivých imunostimulátorů. Zatímco v první fázi reakce dochází po podání imunoglukanu (beta-(1,3/1,6)-D-glukanu) i LPS k rychlému zvýšení produkce prozánětlivého tumor nekrotizujícího faktoru  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), po podání imunoglukanu dochází navíc přibližně do 24 hodin k intenzivnímu navýšení tvorby IL-10, který naopak zánětlivé působení TNF- $\alpha$  potlačuje. Zachována tak zůstává akutní zánětlivá odezva, avšak potlačena je pozdní fáze reakce.

## KLINICKÉ ZKUŠENOSTI U ALERGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

V současné době je publikováno v renomovaných časopisech několik klinických studií sledujících účinek biologicky aktivních polysacharidů u alergických onemocnění. V klinických podmínkách byly např. potvrzeny předchozí experimentální poznatky o vlivu těchto látek na rovnováhu Th1 a Th2 lymfocytů.<sup>7</sup> Pacientům s alergickou rinitidou byl po dobu 12 týdnů podáván beta-1,3-D-glukan či placebo. Následně byly u nich v tekutině získané nosní laváže stanovovány koncentrace cytokinů a celkový počet eozinofilů. Ve skupině užívající beta-glukan byly na konci studie prokázány významně nižší hladiny cytokinů produkovaných v Th2 (IL-4 a IL-5); naopak hladina IL-12, produkovaného zejména linií Th1 lymfocytů významně stoupla. Množství eozinofilů, považovaných za velmi důležité faktory v patogenезi alergického zánětu, po působení beta-glukanu signifikantně kleslo. Beta-glukan tedy významně snížil markery alergického zánětu a autory je považován za vhodný doplněk k standardní terapii alergické rinitidy.

Další studie sledovala účinek perorálního podávání mikronizovaného beta-glukanu izolovaného z houby *Lentinus edodes* (lentinan) na alergické příznaky pylové rinitidy a rinokonjunktivitidy.<sup>8</sup> Preventivní podávání po dobu 8 týdnů vedlo ke snížení závažnosti alergických symptomů (sekrece z nosu, kýčání, nazální kongesce a slzení) a snížilo titr

alergen-specifických i celkových IgE protilátek. Nástup účinku, pokud jde o potlačení symptomů alergie, byl zaznamenán už po 1 až 2 týdnech užívání. Příznivý účinek u některých pacientů přetrvával až po dobu 6 měsíců od ukončení aktivního podávání beta-glukanu, což naznačuje dlouhodobý charakter regulace imunitní odpovědi.

Nejnovější klinická studie na toto téma se věnuje specificky roli IL-10 jako důležitého protizánětlivého cytokinu.<sup>9</sup> Beta-glukan byl v tomto případě podáván subkutánně. Do studie bylo zahrnuto 20 dětí ve věku 6 až 12 let s alergickým astmatem nedostatečně kontrolovaným při základní léčbě budesonidem. Stav pacientů vyžadoval záchrannou medikaci častěji než dvakrát týdně. Beta-glukan byl podáván subkutánně injekcí po dobu 4 týdnů vždy v intervalu 1krát týdně. V průběhu podávání beta-glukanu došlo k nárůstu systémových hladin IL-10 z 6,4 pg/ml na 11,3 pg/ml. I když studie nebyla primárně zaměřena na klinické symptomy, byl zaznamenán pokles symptomového skóre u projevů obstrukce a denního i nočního kašle.

V českých klinických podmínkách byla právě dokončena randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie biologicky aktivního polysacharidu imunoglukanu izolovaného z hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*), a to u alergických dětí. Do studie bylo zařazeno více než 150 dětských pacientů, léčených ve specializovaných imunologicko-alergických ambulancích v letech 2009-2011. Podávání imunoglukanu vedlo k významnému snížení celkové nemocnosti dětí (infekce dýchacích cest) a zlepšení řady důležitých laboratorních parametrů dokládajících také protialergické působení imunoglukanu. Kompletně zpracované výsledky lze očekávat v září tohoto roku (2011), předběžně však lze konstatovat, že zmíněná studie dokládá velmi dobré zkušenosti z klinické praxe nejen na úrovni účinnosti, ale zejména také bezpečnosti.

## ZÁVĚR

Polysacharidy houbového původu představují velmi perspektivní skupinu imunomodulátorů, využitelných díky jejich imunomodulačním účinkům jak u nedostatečné aktivity imunitního systému, tak u onemocnění s alergickým podkladem. Dysbalance imunitních regulací, která je podkladem alergických onemocnění, je v případě podávání beta-glukanu pozitivně ovlivňována posunem poměru Th1 a Th2 lymfocytů směrem k fyziologickému stavu a zvýšenou tvorbou protizánětlivého cytokinu IL-10. I když se v případě glukanů jedná o přípravky doplňující základní léčiva, zejména u účinné látky imunoglukan existují klinické poznatky, jež reprezentují významný potenciál využitelný pro normalizaci narušené imunitní odezvy.

### Literatura

- 1 Tischer C, Chen CM, Heinrich J. Association between domestic mould and mould components, and asthma and allergy in children: a systematic review. *Eur Respir J* 2011. [Epub ahead of print]
- 2 Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. Immunomodulatory dietary polysaccharides: a systematic review of the literature. *Nutr J* 2010; 9:54.
- 3 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* 2002;2:673-89.
- 4 Sayers I, Severn W, Scanga CB, et al. Suppression of allergic airway disease using mycobacterial lipoglycans. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:302-9.
- 5 Samarasinghe R, Tailor P, Tamura T, et al. Induction of an anti-inflammatory cytokine, IL-10, in dendritic cells after toll-like receptor signaling. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:893-900.
- 6 Sanisló E, Železniková T, Cholujová D, et al. Imunomodulační efekt beta-(1,3/1,6)-D-glukanu z *Pleurotus ostreatus* účinkuje cez zvýšenou produkciu IL-10 in-vitro. (V tisku.)
- 7 Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, et al. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Cytokine Netw* 2005;16:128-34.
- 8 Yamada J, Hamuro J, Hatanaka H, et al. Alleviation of seasonal allergic symptoms with superfine beta-1,3-glucan: a randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1119-26.
- 9 Sarinho E, Medeiros D, Schor D, et al. Production of interleukin-10 in asthmatic children after beta-1-3-glucan. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:188-92.

Převzato z časopisu *Pediatric praxi* č. 3/2011

