

# Propolis a imunita

*Propolis je včelí produkt, složený z látek především rostlinného původu, jež mohou být ovšem modifikovány včelími enzymy. Jeho terapeutický potenciál je značný; co o něm bylo po staletí známo empiricky, je nyní postupně potvrzováno i vědeckými metodami.*

Propolis se skládá zhruba z 50% procent pryskyřic a balzámů, 30% vosku, 10% silic, 5% pylu a 5% ostatních látek (Burdock 1998). Je známo více než 300 látek v propolisu obsažených (Cunha, Sawaya et al. 2004). Včelám slouží především jako antimikrobní a konzervační tmel, kterým bojují proti destrukci svých příbytků (úlů, dutin) mikroorganismy z jinak neodstranitelných zdrojů, např. z hyf plísní prorůstajících zvenčí nebo z vetřelců usmrčených, ale nestransportovatelných ven (myš).

Pojem propolis je velmi relativní, protože jeho složení závisí na rostlinách, z nichž pochází. Složení propolisu kolísá jak geograficky, tak sezónně (Jorge, Furtado et al. 2008), nicméně určité společné vlastnosti lze najít. Propolis funguje jako směs svých součástí a je třeba předpokládat u něj tzv. koktejlový efekt: Celkový efekt směsi látek je jiný než suma účinků jednotlivých komponent. Lze předpokládat, že transferem do propolisu získají rostlinné látky jinou kvalitu, jde o jakýsi holistický účinek. Pokud budou dále uváděny efekty propolisu (jako směsi), pak údaje vždy platí pouze pro propolis použitý v daných experimentech a nelze je jednoduše zobecňovat.

S ohledem na diverzitu propolisových komponent není od věci rezignovat na zkoumání propolisů jako různých vnitřně se potencujících směsí látek, ale naopak pokorně použít analýzu biologických účinků jeho jednotlivých složek. Budeme-li znát účinky jednotlivých látek, pak bude možno pro určité účely

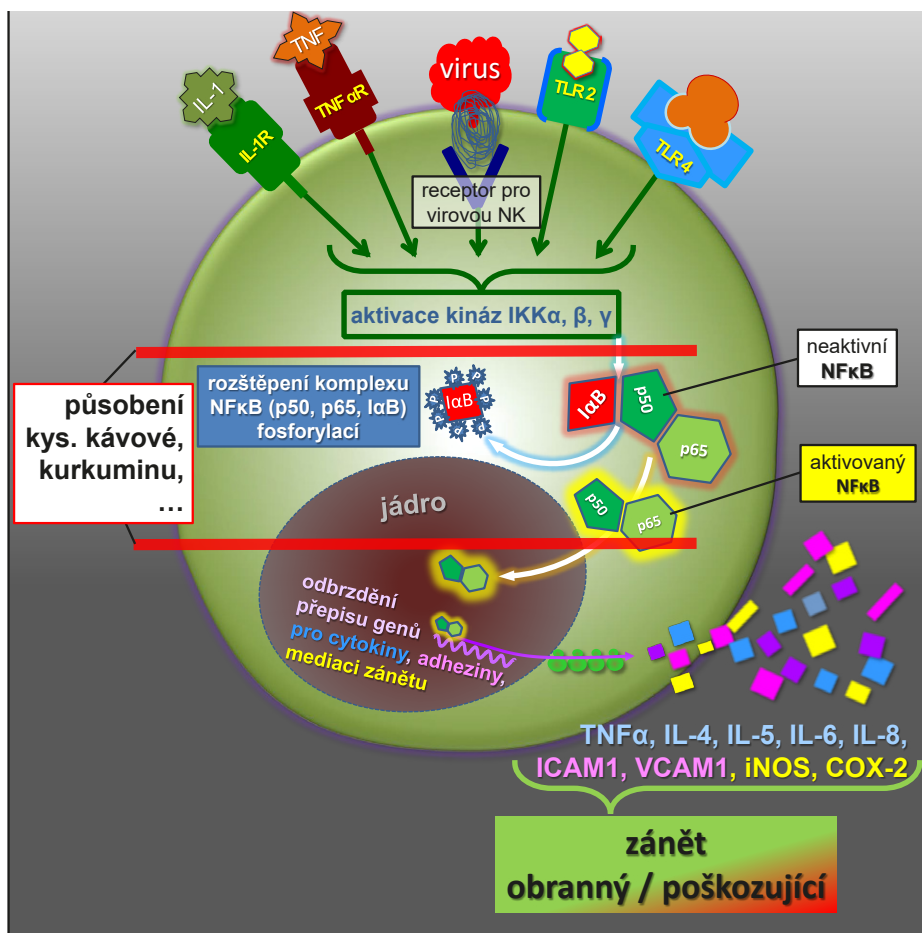
vybírat propolisy s vyšším obsahem účelně využitelné látky, zatímco pro jiné využití bude vhodnější propolis jiného složení, a tudíž i původu. V dalším textu bude řeč jak o některých složkách propolisů, tak o propolisu jako takovém. Účinky takto zmíněného propolisu nelze generalizovat, ale lze vzít do úvahy terapeutický potenciál, jež daný propolis měl, a pokud by se měl uvedený efekt využít, bylo by třeba jej hledat v propolisu stejného složení či provenience.

## Propolis a jeho využití

Propolis je od nepaměti používán jako prostředek protimikrobní a protizáněťový. Přímemu protimikrobnímu účinku propolisů vůči mikroorganismům se nebudeme (na rozdíl od nepřímého efektu daného např. stimulací protiinfekční imunity) dále zabývat, nicméně pro ilustraci uvedme odkaz na potvrzení antimikrobního efektu propolisu českého původu z naší laboratoře (Buchta, Černý et al. 2011) a např. propolisu z Brazílie (de Aguiar, Zeoula et al. 2013).

Pokud jde o imunomodulační účinky propolisů a jejich složek, ocitáme se na tenkém ledě tajícím pod vlivem protichůdných laboratorních výsledků, jež jedny jakoby negovaly ty druhé. Ať budeme hovořit o efektu protizáněťovém a zdánlivě protikladné stimulaci protiinfekční aktivity, vždy budeme mít na zřeteli účinek imunomodulační, zahrnující jak efekty imunostimulační, tak imunosupresiv-





Působení kyseliny kávové v imunocytech. Imunocyty používají mimo jiných i signální dráhu založenou na nukleárním faktoru kappa B. Tuto dráhu mohou blokovat, a tím imunocyty tlumit, obsahové látky propolisu, např. kyselina kávová.

ní, jak efekty protialergické, tak potenciál alergizační. Ze všech nashromážděných poznatků je patrné, že propolis, resp. jejich složky, jsou imunitním systémem reflektovány, ovlivňují jej a záleží jen na tom, které látky v jakých dávkách a intervalech a v jakých aktuálních konstelacích imunitního systému budou použity tak, aby přinesly zamýšlený účinek.

Pokud posoudíme práce hodnotící imunomodulační účinky propolisů jako komplexních směsí, pak se často setkáme s informacemi o imunostimulační aktivitě (Orsatti, Missima et al. 2010). V případech, že hledáme informace o jednotlivých složkách propolisů, setkáme se s popisem účinků tlumivých (Bachiega, Orsatti et al. 2012), v obou případech jde o poznatky získané jednou pracovní skupinou.

### Obsahové látky a jejich působení

Obsahovou látkou propolisů s laboratorně prokázanými imunomodulačními účinky je například kyselina kávová (= hydroxyskořicová) a její deriváty, které dále budeme uvádět jako kyselinu kávovou. V závislosti na dávkách a způsobech testování bylo ojedinele publikováno, že kyselina kávová a její deriváty stimulují některé imunitní parametry, např. počty pomocných lymfocytů T (Takagi, Choi et al. 2005) nebo protihoubovou aktivitu monocytů (Bufalo, Bordon-Graciani et al. 2014). Ovšem i v těchto zmí-

něných pracích a v mnoha dalších najdeme informace o tlumivém, především protizáněťovém a protilaregickém účinku. Mechanismus protizáněťového efektu kyseliny kávové je patrně zprostředkován tlumivým účinkem na buňky přirozené imunity, tedy na monocyty a z nich vzniklé makrofágy a dendritické buňky.

Tyto buňky jsou aktivovány látkami typickými pro mikroorganismy a pro poškozenou lidskou tkáň; jinak řečeno buňky přirozené imunity jsou citlivé na složky mikrobiálních těl (tzv. PAMP), a to zejména v přítomnosti známek poškození tkáně. Za těchto podmínek je zahajován obranný zánět. Je řada podnětů a jejich kombinací aktivujících prozáněťové imunocyty. Pro detekci typických mikrobiálních produktů (buněčná stěna, virová nukleová kyselina) slouží receptory typu Toll (TLR). Pro zachycení signálních molekul jiných, již aktivovaných imunocytů, jsou receptory pro cytokiny, existují i receptory pro látky uvolňované poškozenými buňkami, jako jsou např. bílkoviny tepelného šoku (HSP).

Na obsazení zmíněných různorodých receptorů navazuje systém signálních drah, tedy druhých cytoplasmových posílů, které přenášejí informaci o obsazení receptorů do jádra, v němž odbrzdí geny kódující bílkoviny související s programem buňky, zde s rozvojem záněťové odpovědi. Signálních drah je popsáno několik, zde se zaměříme na dráhu využívající tzv. nukleární faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B), protože právě tato dráha hraje důležitou roli při aktivaci imunocytů,



PharmDr. Petr Jílek, CSc.  
 Farmaceutická fakulta UK  
 v Hradci Králové

### LITERATURA

- Ahn, M. R., K. Kunimasa, S. Kumazawa, T. Nakayama, K. Kaji, Y. Uto, H. Hori, H. Nagasawa and T. Ohta (2009). Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. *Mol Nutr Food Res* 53(5): 643-651.
- Armutcu, F., S. Akyol, S. Ustunsoy and F. F. Turan (2015). Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects (Review). *Exp Ther Med* 9(5): 1582-1588.
- Bachiega, T. F., C. L. Orsatti, A. C. Pagliarone and J. M. Sforcin (2012). The effects of propolis on cytokine production by murine macrophages. *Phytother Res* 26(9): 1308-1313.
- Bretz, W. A., D. J. Chiego, M. C. Marcucci, I. Cunha, A. Custodio and L. G. Schneider (1998). Preliminary report on the effects of propolis on wound healing in the dental pulp. *Zeitschrift Fur Naturforschung C-a Journal of Biosciences* 53(11-12): 1045-1048.
- Bufalo, M. C., A. P. Bordon-Graciani, B. J. Conti, M. de Assis Golim and J. M. Sforcin (2014). The immunomodulatory effect of propolis on receptors expression, cytokine production and fungicidal activity of human monocytes. *J Pharm Pharmacol* 66(10): 1497-1504.
- Buchta, V., J. Černý and V. Opletalová (2011). In vitro antifungal activity of propolis samples of Czech and Slovak origin. *Central European Journal of Biology* 6(2): 160-166.
- Burdock, G. A. (1998). Review of the biological properties and toxicity of bee propolis (propolis). *Food and Chemical Toxicology* 36(4): 347-363.

Další literatura u autorů.

a především proto, že je ovlivnitelná složkami propolisu, např. kyselinou kávovou nebo kurkuminem.

Komplexní bílkovina NFκB je v klidových buňkách přítomna v neaktivní formě. Při obsazení aktivačních receptorů na vnější straně buněčné membrány se změní jejich struktura, a to v částech, které procházejí membránou a jsou ukotveny v cytoplasmě. S cytoplasmovými částmi obsazených receptorů jsou funkčně spojeny enzymy kinázy (IKKα, IKKβ a IKKγ), které v tuto chvíli dokážou fosforylovat podjednotku NFκB, označovanou IαB. Fosforylovaná IαB se z komplexu NFκB uvolní. Tím se NFκB stane schopným vstoupit do buněčného jádra a tam odbrzdit přepis genů, které má buňka k odbrzdění připraveny. V případě makrofágů a dendritických buněk jde o geny kódující prozáněťové cytokiny (TNFα, IL-1, IL-6, IL-8) adhezní molekuly nebo enzymy nutné pro syntézu nízkomolekulárních mediátorů zánětu (syntáza oxidu dusnatého, cyklooxygenáza 2. typu). Nitrobuněčné pochody v buňkách jsou znázorněny na obrázku a jsou popsány proto, že kyselina kávová, kurkumin a možná i další obsahové látky propolisů blokují právě signální dráhu založenou na NFκB, čímž se dá vysvětlit protizáněťový účinek kyseliny kávové a potažmo propolisu (podobně též i účinek antiproliferační u nádorových buněk).

## Propolis a zánět

Je popsána snížená produkce cytokinů (TNFα a IL-10) v monocitech aktivovaných prostřednictvím TLR-4, pokud byly vystaveny působení kyseliny kávové (Conti, Bufalo et al. 2013). Protizáněťový efekt kyseliny kávové byl popsán v různých experimentálních modelech a lze ho považovat za významný (Orban, Mitsiades et al. 2000, Jung, Choi et al. 2008, Juman, Yasui et al. 2012, Kim, Koo et al. 2013, Shen, Yen et al. 2013, Kassim, Mansor et al. 2014, Murtaza, Karim et al. 2014). Přehled aktivit podávají Armutcu nebo Sforcin (Sforcin 2007, Armutcu, Akyol et al. 2015). Uvedené informace naznačují terapeutický potenciál propolisu obsahujícího kyselinu kávovou při tlumení zánětu. V případě zánětu poškozujícího se to jeví jako užitečné.

Ale co zánět antimikrobní, obranný? Nebude nepřiměřeně oslaben? Ze staletých zkušeností s propolisem lze dovodit, že nikoliv, třeba proto, že propolis obsahuje z podstaty svého přírodního určení látky antimikrobní, které samy o sobě infekci potlačují a snižují tak nutnost obrany zánětem (Buchta, Černý et al. 2011, de Aguiar, Zeoula et al. 2013). Při konfliktech makroorganismus–patogen existuje řada situací, kdy nelze rozhodnout, zda více

poškozuje patogen sám nebo imunitní reakce namířená proti němu, např. při septickém šoku, při němž pacientovi více pomůže blokáda prozáněťových cytokinů než antibiotika. I zde, zatím v experimentu, pozitivně působí kyselina kávová (Kassim, Mansor et al. 2014). Proto souběžné tlumení zánětu a likvidace mikrobů, které ho vyvolávají, může být účelné (da Silva, Mizokami et al. 2015). Protizáněťový a antimikrobní účinek je vhodný i při používání propolisu pro podporu hojení ran (Bretz, Chiego et al. 1998). Podobně lze vysvětlovat i hojivý efekt propolisu na kůži poškozenou UV zářením (Cole, Sou et al. 2010).

Nepřekvapuje, že kyselina kávová je zmiňována též jako potenciální antialergikum (Wang, Lin et al. 2009, Wang, Chu et al. 2010). Pokud jde o protialergický účinek propolisu, lze jako dobrou zprávu hodnotit informaci o jeho schopnosti zvyšovat aktivitu „protialergických“ lymfocytů TH1 na úkor „proalergických“ TH2, tedy alespoň u myši (Pagliarone, Missima et al. 2009).

## Propolis a imunostimulace

Kyselina kávová působí i na lymfocyty, které představují efektoře specifické buněčné imunity. Zde je předpokládán podobný mechanismus účinku jako u buněk přirozené imunity, tedy zásah do nitrobuněčné signalizace od povrchových receptorů do jádra. Jako místo zásahu kyseliny kávové u lymfocytů je udáván jak dříve zmiňovaný NFκB, tak jeho funkční analog, nukleární faktor aktivovaných lymfocytů T (NFAT) (Marquez, Sancho et al. 2004, Cheung, Sze et al. 2011). Účinek založený na blokádě NFAT je základem působení vysoce efektivních imunopresiv, jako je např. cyklosporin A. Nepřekvapuje tedy informace o tom, že propolis, resp. kyselina kávová z něj, tlumí v experimentech na zvířatech autoimunitní retinitidu a idiopatickou plicní fibrózu (Larki, Hemmati et al. 2013, Choi, Roh et al. 2015).

Podobný efekt jako u kyseliny kávové byl popsán u galanginu, který bývá součástí propolisů a má protizáněťový účinek díky tomu, že blokuje makrofágy (Jung, Kim et al. 2014). Vedle toho má galangin účinky hepatoprotektivní (Luo, Zhu et al. 2015).

Z izolovaných složek propolisu má imunostimulační účinky také kyselina kumarová (Bachiega, Orsatti et al. 2012). Propolis zvyšuje expresi TLR na imunocytech u stresovaných myši (Orsatti and Sforcin 2012) a tím zvyšuje citlivost imunocytů k mikrobiálním produktům, čímž se zlepšuje, a hlavně urychluje rozeznání mikrobů na začátku imunitní odpovědi. Mikrobiální ataka je tak zastavena dříve, tedy s men-

šími „následky“. Jinak řečeno, imunitní reaktivita potlačená stresovými kortikoidy může být díky propolisu obnovena (Pagliarone, Orsatti et al. 2009). Podobné imunorestaurační účinky má propolis na imunocyty poškozené po terapii cyklofosfamidem (Fan, Lu et al. 2013) nebo pocházejících starých jedinců (myši) (Gao, Wu et al. 2014). Propolis mají mnohé další výhodné imunomodulační účinky. Jsou testovány jako potenciální adjuvancia, tedy látky zesilující účinek vakcín (Fan, Hu et al. 2010, Fischer, Paulino et al. 2010, Ma, Guo et al. 2011).

## Propolis a protinádorová rezistence

Pokud se zabýváme imunomodulačními účinky propolisu či jeho složek, nejde nezmínit jejich protinádorový potenciál, daný doloženými přímými účinky antionkogenními (Kimoto, Koya et al. 2000), antiproliferačními (Shimizu, Das et al. 2005, Demestre, Messerli et al. 2009), proapoptotickými (Kimoto, Aga et al. 2001) nebo antiangiogenními (Ahn, Kunimasa et al. 2009). Novotvorba cév v nádoru (i v hojící se ráně) je zprostředkována makrofágy, které připravují prostory pro vrůstání nových cév. Jsou-li makrofágy tlumeny, např. kurkuminem, pak je vaskularizace nádorů, a tudíž i jejich růst zablokovan (Das and Vinayak 2012).

Rovněž je třeba uvažovat o nepřímém účinku propolisu, tedy o imunomodulaci protinádorové imunity (Watanabe, Amarante et al. 2011, Chan, Cheung et al. 2013, Premratanachai and Chanchao 2014, Yamanaka, Tajima et al. 2014). Shromážděné údaje pocházejí z laboratorních, často in vitro experimentů a zdají se být velmi vzdálené od praktické aplikace, ovšem využití propolisových přípravků jako podpůrných přípravků u onkologických pacientů není nepatřičné, jak přehledně popisuje Patel (Patel 2016). Složky propolisu např. potlačují nežádoucí účinky chemoterapie (doxorubicin) (Rizk, Zaki et al. 2014) nebo potencují terapeutický efekt paklitaxelu (Silva-Carvalho, Miranda-Goncalves et al. 2014). Artepilin z propolisu stimuluje popřípadě pacientovy vlastní protinádorové mechanismy (indukci apoptózy v nádorových buňkách) (Szliszka and Krol 2011).

Z uvedeného lze shrnout, že terapeutický potenciál propolisu je značný, i pokud jde o jeho imunomodulační účinky. To, co bylo v této oblasti po staletí známo empiricky, je nyní postupně potvrzováno i vědeckými metodami. Protizáněťový a protialergenní potenciál, dané kombinací několika účinků, se zdají být dobře využitelné jako jedna z terapeutických modalit.

# Propolis E.P.I.D. nové generace

# E P I D

## PREVAPIS JUNIOR

**PATENTOVANÁ**  
biotechnologie zbavující propolis  
balastních a alergenních látek



**Eliminace vosku,  
mastných kyselin  
a alergenních látek**  
(pylů a esterů kyseliny kávéové)

**Unikátní biotechnologický patent**  
založený na využití přírodních rozpouštědel  
a probiotických bakterií (*Lactobacillus helveticus*)

## PREVAPIS

### E P I D

Extrakt Propolisu Izolovaný Disperzní

**1**  
**Garantovaný  
standardizovaný obsah  
účinných látek  
– polyfenolů 3 %**  
[Analytická metoda HPLC-DAD (MS)]

**2**  
**Studie biologické  
dostupnosti u lidí**

**3** **Lokální a systémové působení**

doplňky stravy



**SÁČKY**  
pro správnou imunitu



**SIRUP TUS**  
balzamický efekt  
na dýchací cesty



**ÚSTNÍ SPREJ**  
úleva pro krk



**SIRUP**  
pro správnou imunitu



**TABLETY**  
úleva pro krk

**NOVINKA**  
PRO DOSPĚLÉ A DĚTI OD 12 LET



**ŠUMIVÉ TABLETY**  
pro správnou imunitu  
(URČENO PRO DOSPĚLÉ)

doplňek stravy