

Immunomodulator Olarak β - Glukanlar

Yazar : V. Vetvicka

Kaynak : Journal of American Nutraceutical
Assoc. (JANA) 2001; 3:4

Özet

Polisakaridler yıllardan beri birçok ülkede kanser savaşında ve immün sistemi stimüle etmede kullanılmakla beraber, ancak son yıllarda yoğun çalışmaların odağı olmuştur. Çeşitli çalışmalara rağmen glukan-hücre etkileşmelerinin kesin mekanizmaları ancak şimdi anlaşılmaya başlanmıştır. Aşağıdaki çalışmada bu ilginç ve ticari ve klinik yönlerden önemli alandaki başlıca gözlemlerin bir derlenmesi yapılmıştır.

Giriş

Polisakaridlerin immunomodulatorler olarak çok uzun bir geçmişi vardır: O zamanki adıyla Shear's polisakaridin tümör-nekroze etkileri üzerindeki ilk araştırma yaklaşık 60 yıl önce yayınlanmıştı. Çalışmalarda zymosanın (kaba maya hücresi preparatı) makrofajları, kompleman sistemin aktivasyonu yoluyla stimüle ettiği görüldükten sonra polisakaridlere ilgi arttı. Bundan sonra birçok araştırmacı glukana odaklandı. Glukanlar fungus ve bakterilerin hücre duvarında primer bir komponent olarak bulunan glukoz polimerlerdir. Ayrıca, bunlar genellikle çeşitli funguslar tarafından ekstraselüler olarak salgılanır. Çalışmalarda partikül ya da solubl β -glukanların antibakteriyal ve antitümör aktiviteler gösterdiği kaydedilmiştir.

Japonya'da 1985 de 2 tip glukan, lentinan ve şizofilan, kanser tedavisinde etkili immunostimulanlar olarak ruhsatlandı. Lentinan yenebilen mantar Lentinus edodes'den elde edildi; şizofilan ise Shizophyllum comömune'in kültür sıvısından izole edildi. Her iki glukan da dallı 1,3- β -glukandır. Farelerde oluşturulan bir sarcoma 180 modeli kullanarak her iki glukanın da güçlü tümör inhibe edici aktiviteleri bulunduğu görüldü. Lentinanın immunomodulator etkileri konusunda kapsamlı bir derleme Chilara tarafından yapılmıştır.

Glukanın Çeşitli Kaynakları

Yaklaşık her tür mayadan çeşitli tiplerde glukan izole edilebilir. Bununla beraber, en yaygın şekilde araştırılmış ve en yüksek biyolojik etkiler göstermiş olan Saccharomyces cerevisiae (fırıncı mayacı) dan türetilen glukandır. Glukan mannan, proteinler, lipidler ve küçük miktarlarda çitin de birlikte maya hücresi duvarının bir bölümünü oluşturur.

Çeşitli tip mantarlardan glukan izole edilmesi, birçok ülke halklarının mantarları koca karı ilacı olarak kullanmasının mantıklı bir izlemesidir. Çeşitli izole proseslerin ve biyolojik etkilerin derlenmesi Miski ve Kalenta'nın çalışmasında bulunabilir. Bu glukanlar yapılarındaki farklılıkların yanı sıra, dallanma ve 3D yapısında da çok farklıdır. Bunların immunostimulan aktiviteleri yapılarındaki üçlü heliks yapısı ile ilgilidir. D-arabinofuronosil ya da D-mannopiranosil dallarının ilave edilmesi bu glukanların antitümör aktivitelerini artırdı.

İmmunomodülasyon

β -glukanın immunomodulan etkisi immun reaksiyon gelişmesi sırasında iyice saptandı. Çeşitli glukanların stimulatif etkileri artropodlar gibi çeşitli evolüsyoner "ilkel" canlılarda tanımlandı. Etki mekanizması çeşitli serin proteazlara bağlı reaksiyon silsilesi yoluyla pıhtılandırma sisteminin aktivasyonudur. Bu silsilenin uç noktası bakteriyi hareketsizleştirip, yayılmasını önleyen bir jel formasyonudur. Buna benzer olarak, istakoz ve karides gibi kabuklu hayvanların immun sistemini artırmada β -glukan bağlayan bir protein önemli bir faktördür. Bu protein profenoloksidaz – aktive edici enzimin aktivasyonunu artırır; bu da sonra fenoloksidaz aktivasyonunu indükler. Ayrıca, glukan aynı zamanda karides hemositlerini de direkt olarak aktive eder. Daha sonraki çalışmalarda β -glukanın solucan, balık, tavuk, fare, sıçan, tavşan, kobay, koyun, domuz ve sığırları içeren diğer türlerde de güçlü immunostimulan aktivitesi bulunduğu görüldü. Bu sonuçlara dayanarak β -glukan immunostimulasyonunun geniş bir biyolojik tür spektrumuna aktivitesi bulunduğu ve evolüsyonu spektrumu kapsayan ilk immunostimulan olduğu sonucuna varılır. β -glukanın evolüsyon yönünden tüm türlerin savunma reaksiyonlarının çok eski bir stimulanı olduğu düşünülür. β -glukanın maya, bakteri ve fungus hücre duvarlarının başlıca komponentleri olarak tanımlanması filogenetik proses sırasında gelişen ilk savunma mekanizmasına aittir.

Bireysel glukanların sayısı, bunun izole edilmesi için kullanılan kaynakların sayısı kadar yüksektir. Tüm dünyada yapılmış olan birçok çalışmaya rağmen belirli bir glukanın optimum immunomodulatör olduğu söylenemez. Solubilité, primer yapı, molekül ağırlığı, dallanma ve polimer şarj gibi farklı fizyokimyasal parametreler de polisakaridin immun reaksiyonları modüle edip etmediğini saptamada rol oynar. Glukanların biyolojik aktivitelerini etkileyen yapısal özelliklerini derleyen Yadome'un çalışmasından bazı sonuçlar çıkartılabilir. Dallanmış ya da doğrusal 1,4- β -glukanların aktivitesi kısıtlıdır ya da hiç yoktur. Konfigürasyonu 1,6 olan glukanların da aktivitesi kısıtlıdır. 1-3 bağlı D-glukoz nezdülerinin 0-6 pozisyonunda ilave dallanma ile bir 1,3 konfigürasyonu bulunan glukanlar en yüksek immunostimulan aktiviteye sahiptir.

Terapötik doz düzeylerini hesaplamak için β -glukanların farmakokinetik parametreleri çok önemlidir. Büyük glukanların glomerüler filtrasyona ve karaciğer klerans satürasyonuna dirençleri nedeniyle daha iyi oldukları görülür; fakat çok büyük glukanların olumsuz yan etki oluşturma potansiyeli daha yüksektir. Bu durum özellikle düşük moleküler solübl glukanlar

kullanıldığı zaman önemlidir; çünkü bu glukanlar bireysel CR3 moleküllerine bağlanır ve ancak, sonra IC3b - kaplı av ile çapraz-bağlandığı zaman reaksiyon gösterir. Burada tüm immün reaksiyon silsilesinin bir belirli mekanizmasının çok spesifik bir stimülasyonu söz konusudur.

Suda çözünen düşük molekül ağırlıkları β -glukanların aksine, çok büyük ya da insoluble olan β -glukanlar, spesifik bir hedef moite bulunmadığı zaman, immün reaksiyonları non-spesifik olarak aktive edebilir. SSG, şizofilan ya da lentinan gibi çeşitli büyük glukanlar bir respiratuar patlamayı tetikler ve IL-6, IFN ve TNF gibi çeşitli immunoaktif maddelerin üretimini stimüle eder. Glukanlar intraperitoneal ve intravenöz yoldan etkili uygulamalarına ek olarak oral yoldan verilince de aktiftir

Tüm araştırmalara rağmen, glukanın immün sistem üzerindeki etkilerini oluşturan selüler ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmez. İlk aşama savunma reaksiyonlarında içerilen çeşitli hücre tipleri üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanmaz. Bu reseptörlerin spesifik "priming" ine ek olarak, immün reaksiyonların daha az spesifik yada tamamen nonspesifik stimülasyonu, daha sonra interlökin 6, nukleer faktör β B, süperoksit anyon ve tümör nekroze faktör gibi biyolojik yünden aktif moleküllerin salınması ile meydana gelir. β -glukanların makrofajlar ve nötrofiller üzerindeki spesifik β -glukan reseptörlerine bağlandığı iyice saptanmıştır. Bu bağlanma, protein kinaz C tarafından regüle edilen reseptör - kanallar yoluyla Ca^{2+} infüsüne neden olur. Mayadan elde edilen β -glukanların antienfektif özelliklerini Bleicher ve Madiun çalışmalarında kapsamlı olarak derlenmişlerdir. Glukanların tüm değilde de birçok etkileri gibi bu özelliklerine de makrofajların stimülasyonu ve bunların mikrobisit potansları neden olur.

İnsan hücrelerinin β -glukanlar ile etkileşmelerinin ayrıntılı analizinde β -glukanların bağlanma ve biyolojik etkilerine başlıca kompleman reseptör tip 3 ün (CR3; CD 11b/CD18) neden olduğu görüldü. CR3 ün, iC3b-opsonize immün komplekslerin fagositik sistem ile kleransını saplayan en önemli reseptör olduğu düşünülür. Sitotoksikite ve fagositoz için bir reseptör olmasının yanısıra, aynı zamanda lökosit diyapedezinden sorumlu bir adhezyon molekülü görevini yapar. CR3 ün β -glukan tarafından aktivasyon mekanizmasını, β -glukanın bir CR3 molekülünde bir lektin bölgesine bağlanması başlatır. Bağlanmadan sonra, bir iC3b fragmanının CR3 molekülünün farklı bir bölümüne bağlanması nedeniyle CR3 sitotoksik degranülasyon için "prime" edilir. Bu bulgular daha sonra CR3- bulunmayan farelerden kullanılan hücrelerin β -glukanın etkilerine dirençli olması ile onaylandı.

İnsanlar Üzerindeki etkiler

Deneysel bulguların çok büyük bir bölümü çeşitli hayvan modellerinden elde edilmiştir; insan sisteminin immünostimülasyonu üzerindeki bulgular kısıtlıdır. Browden ve ark. travma hastalarında insan makrofajlarının stimülasyonunu

tanımladılar. Glukan tedavisi septik morbiditeyi büyük ölçüde düşürdü. Çok-merkezli, çift-kör yöntemli bir çalışmada yüksek-riskli cerrahi hastalarında glukanın optimum dozu bulundu. Ayrıca bu çalışmalarda majör toraks ya da batin cerrahi müdahalesi uygulanmış hastalarda glukanın etkili ve emniyetli olduğu görüldü. Glukan enfüzyonu hiçbir olumsuz ilaç yan etkisine neden olmadığından, glukan tedavisi uygulanan hastalarda enfeksiyon oranı anlamlı derecede düşüktü. Lentinan'ın mide kanseri bulunan hastalarda lenf bezlerinde CD4 pozitif lenfositlerin sayısını artırdığı görüldü. Buna ek olarak, tümör enfilte edici lenfositlerde CD4, Leu II (NK hücreler) ve Leu M3 (makrofajlar) sayıları yükseldi. Diğer bir çalışmada, inoperabl ya da nükseden mide kanseri bulunan hastalarda kemoterapötik ajanlar ile kombinasyon da uygulanan lentinan'ın yaşam süresini uzatıcı etkileri onaylandı. Kardiyopulmoner bypass'dan sonraki hastalarda da pozitif etkileri görüldü. HIV-enfekte hastalarda antiviral aktiviteyi inhibisyonu ise şaşırtıcı idi. Mayadan elde edilmiş Betafectin adlı solüble bir glukan ile gönüllüler, klinik – öncesi hayvan çalışmaları ve Faz I/II klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar alındı;β-glukanların immunomodulatör etkilerine ek olarak, hiperkolesterolemik hastalarda total ve LDL kolesterol düzeylerini düşürdüğü de görüldü.

Glukanın Toksikolojisi

Glukanın biyolojik etkileri üzerindeki birçok çalışmaya rağmen tam toksikolojisi henüz saptanmamıştır. Lentinan'ın akut ve subakut toksisite fareler, sıçanlar, köpekler ve maymunlara intravenöz enfeksiyon ile araştırıldı. Tüm çalışmalarda LD₅₀ 100 mg/kg in üstündeydi. Daha düşük dozların kullanılması ile kronik toksisite görülmedi. Ayrıca, anafilaksi testlerinde hiçbir aşırı duyarlılık kaydedilmedi. Candida albicans'dan türetilmiş β-glukan ile yapılan 52 haftalık bir oral toksisite çalışmasında, test edilen en yüksek doz olan 200 mg/kg/gün e kadar hiçbir toksisite ya da yan etki görülmedi. Glukan verilmiş sıçanlarda kontrol grubuna oranla hiçbir fizyolojik fark bulunmadı.

Özet

Nonspesifik olarak immun reaksiyonları etkileyen maddelerin araştırılması potansiyel klinik uygulama ve veteriner ilaçlar yönlerinden gittikçe daha önem kazanmaktadır. Ticari yönden önemli birçok hayvan stresli koşullar altında yetiştirilmektedir.; bunların immünitelerini kolayca hazırlanan ticari immunostimulanlar ile artırmak, strese bağlı hastalıkların indüklediği mortaliteyi önemli ölçüde düşürecektir. Hayvanlarda glukanlar sadece nonspesifik stimulanlar olarak değil, aynı zamanda güncel kullanılan aşılamalara bir ilave olarak da araştırılmaktadır. Veteriner ve ticari uygulamalara ek olarak, immunomodulatör polisakaridler dünyanın birçok bölgesinde güncel olarak yoğun klinik-öncesi ve klinik araştırmaların odağıdır. "Optimum immunomodulatör olarak hangi glukan seçilmelidir. " sorusu henüz cevaplanmamıştır. Gene de bir sonuca varılabilir-mayadan elde edilen glukanların daha ekonomik olma ve daha iyi tanımlanmış bir kaynaktan elde edilme ile birlikte daha yüksek bir biyolojik aktiviteye sahip olma üstünlükleri vardır. Ne yazık ki β-glukanların birçok ticari kaynağı, ya başlıca glukoz veya

mannozdan elde edilmiş olan düşük kalite ürünler sunar. Buradaki laboratuvarında yapılan testlerde piyasada bulunan glukanların çok büyük bir bölümünün biyolojik aktivitelerinin çok sınırlı olduğu görülmüştür. Bununla beraber bazı yeni firmalar sadece izole edilme ve karakterizasyon proseslerine değil, aynı zamanda çeşitli hayvan modellerindeki biyolojik testlere de özel bir özen göstermektedir.

β -glukanlar hiçbir zaman vücudu tüm hastalıkları iyileştirebilecek şekilde besleyen sihirli ilaçlar olmayacaktır. Hayvanlar ve insanlarda yapılan dikkatle planlanmış çalışmalarda, immün sistemi uygun şekilde destekleyebilecek ve güçlendirebilecek yüksek aktiviteye sahip preparatlar hazırlanabilir.