

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOFYZIKY A FYZIKÁLNÍ CHEMIE



BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

BETA-GLUKANY - PŘÍRODNÍ IMUNOSTIMULÁTORY

Vedoucí bakalářské práce: Doc. Ing. Alice Lázníčková, CSc.

Hradec Králové, 2014

Lucie Špuláková

Poděkování

Ráda bych poděkovala Doc. Ing. Alici Lázníčkové, CSc. za vedení mé bakalářské práce, cenné rady, ochotu a trpělivost, které mi věnovala.

„Prohlašuji, že tato bakalářská práce je mým původním autorským dílem a veškeré myšlenky, data a jejich zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, řádně cituji. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové 25. 8. 2014

podpis

Obsah

1	Úvod a cíl práce	6
2	Historie	7
3	Imunitní systém	8
	3.1 Přirozená imunita.....	8
	3.2 Specifická imunita.....	8
	3.3 Složky imunitního systému	9
	3.3.1 Lymfatické tkáně a orgány	9
	3.3.2 Imunocyty	9
	3.4 Imunodeficit	10
4	Typy glukanů a jejich vlastnosti	11
5	Struktura glukanů	13
6	Mechanismus účinků glukanů.....	15
	6.1 Receptory pro glukany.....	15
	6.1.1 TLR	16
	6.1.2 Dectin-1	16
	6.1.3 Lactosylceramid	16
	6.1.4 CR3.....	17
	6.2 Aktivace glukanem	17
7	Biologické účinky glukanů.....	20
	7.1 Rakovina	20
	7.2 Infekce.....	21
	7.3 Vysoká hladina cholesterolu.....	23
	7.4 Vysoká hladina cukru v krvi	23
	7.5 Ostatní.....	24
	7.5.1 Psychologický a fyzický stres.....	24

7.5.2 Kožní poranění.....	25
7.5.3 Kosmetický průmysl.....	25
7.5.4 Veterinářství a chov zvířat	25
7.5.5 Zemědělství	26
8 Izolace glukanů	27
9 Zdroje izolace.....	27
9.1 Houby a kvasinky	27
9.2 Řasy	29
9.3 Obilniny	29
10 Glukan jako lék	30
11 Závěr	31
12 Seznam literatury	32

1 Úvod a cíl práce

Beta-D-glukany (dále už jen glukany) jsou přírodní polysacharidy, které dokážou podporovat imunitní reakce organismu. Řadí se tedy mezi imunostimulátory (též biostimulátory). Jeho účinky jsou prokázány už od 18. století, ale vědci začali s jejich výzkumem a izolací až v polovině minulého století. Glukany jsou stavební složky buněčných stěn rostlin, hub, řas a kvasinek. Mezi hlavní výhody patří především to, že nemají žádné vedlejší či toxické účinky a svojí biologickou aktivitu si zachovávají i po izolaci z výše zmíněných materiálů.

Mimo aktivaci imunitních dějů mají glukany řadu dalších funkcí jako například anti-oxidační funkci, ochranu před zářením, obnovu buněk při hojení kožních poranění, snižování hladiny cholesterolu a cukru v krvi či jako prevence proti rakovině.

Cílem této rešeršní práce bylo popsat jednotlivé typy glukanů, jejich mechanismy účinku a účinky na lidský organismus a také zdroje, které jsou využívány pro jejich izolaci.

2 Historie

Zájem o polysacharidy a obzvláště pak glukany má velmi dlouhou historii, během níž byly provedeny mnohé studie a dlouhodobé výzkumy prokazující imunomodulační vlastnosti glukanů. První zmínky pocházejí už z počátku 18. století, kdy bylo prokázáno, že některé infekční nemoci mají současně terapeutický vliv na maligní bujení. Z poloviny 19. století pak pocházejí záznamy o aplikování podobné léčby. V této době se snažil Bush léčit maligní nádory epitelové tkáně akutní streptokokovou infekcí. V roce 1894 zopakoval podobnou terapii americký chirurg Coley. První testovaná látka s imunoregulačními vlastnostmi byla patrně tzv. endotoxin, který pochází z gram-negativních bakterií. (1,2,3)

V roce 1940 Dr. Louis Pillemer objevil zymosan. Jedná se o směs polysacharidů izolovaných z buněčných stěn *Saccharomyces cerevisiae* (pekařská kvasinka). Ačkoliv tento extrakt stimuluje nespecifickou imunitní odpověď, nebylo zřejmé, která složka zymosanu je za tuto schopnost zodpovědná. Teprve po podrobném zkoumání zymosanu se ukázalo, že za aktivaci imunitního systému je zodpovědný glukan. V roce 1970 Nicholas R. DiLuzio se svým týmem poprvé izoloval glukan a začaly být testovány jeho účinky. (1, 4, 5, 6)

V roce 1975 Peter W. Mansell prokázal úspěšnost léčby rakoviny pomocí glukanů. Do uzlin devíti pacientů s maligní rakovinou kůže aplikoval beta-1,3-glukan a sledoval změnu velikosti lézí karcinomu. Velikost lézí se za pět dní výrazně zmenšila a malé léze úplně vymizely. (6)

Mezitím docházelo k řadě výzkumů také v japonské medicíně, ta byla založena na tradiční konzumaci hub (např. shiitake, nameko, maitake). Studie vědeckého týmu vedené Goro Chiharou prokázaly účinky těchto hub při léčbě rakoviny. Tento tým také jako první dokázal izolovat glukan "lentinan" z hub shiitake. (1, 5)

3 Imunitní systém

Glukany patří mezi látky, které se nazývají imunostimulátory, to znamená, že dokážou podporovat a stimulovat imunitní systém. Pro správné pochopení mechanismu účinku glukánů musíme znát alespoň základní principy fungování imunitního systému.

Imunitní systém je soustava buněk, tkání a orgánů, které vzájemně spolupracují na ochraně organismu před infekcí a vnějšími vlivy. Účastní se zajištění homeostaze organismu, zvláště pak na integritě a identitě. Je regulován nervovým a hormonálním systémem. Imunitní systém je pro člověka nezbytnou součástí a poškození jakékoliv jeho části může vést k vážným problémům. (7, 8)

Lidský imunitní systém se skládá ze dvou částí či úrovní - z imunity přirozené a z imunity specifické. Obě části vyžadují vzájemnou kooperaci.

3.1 Přirozená imunita

Přirozená imunita (někdy též nazývána vrozená či nespecifická) je evolučně starší. Jedná se o významnou část imunitního systému, která zajišťuje první obrannou linii organismu. Přirozená imunita zahrnuje tři druhy obrany: vnější neimunitní obranné mechanismy, jako jsou kůže a sliznice, dále buněčnou část jako jsou makrofágy a neutrofily a část humorální, která je tvořena komplementovým systémem, interferony a jinými sérovými proteiny. (7, 9)

Tato část imunitního systému musí umět odlišit cizorodé struktury od svých vlastních. Proto mají buňky přirozené imunity receptorovou výbavu, která je zakódována v genetické informaci a může být proto děděna. (10)

3.2 Specifická imunita

Specifická imunita (někdy též nazývána získaná či adaptivní) je doménou pouze obratlovců a umožňuje cílenou imunitní reakci proti konkrétnímu patogenu. Je zajišťována buněčnou složkou a složkou

humorální. Buněčná složka obsahuje T a B lymfocyty a plazmatické buňky a humorální část zahrnuje především protilátky a cytokiny. (7, 9)

Mechanismus specifické imunity reaguje na cizorodou látku působením specifických molekul, které jsou aktivní až po setkání s antigenem a další charakteristikou specifické imunity je imunologická paměť, která je založena na přítomnosti paměťových buněk. (9)

3.3 Složky imunitního systému

Imunitní systém je tvořen orgány a tkáněmi imunitního systému a buňkami imunitního systému (imunocyty).

3.3.1 Lymfatické tkáně a orgány

Orgány a tkáně imunitního systému dělíme na primární a sekundární lymfoidní tkáně a jsou s ostatními orgány a tkáněmi spojeny lymfatickými a krevními cévami. (8)

Mezi primární lymfoidní orgány řadíme thymus (brzlík) a kostní dřeň. V těchto orgánech dochází ke vzniku, diferenciaci a dozrávání buněk imunitního systému. (8, 9)

Mezi sekundární lymfoidní orgány řadíme lymfatické uzliny, slezinu, Peyerovy pláty ve střevě, tonsily a apendix. Sekundární orgány jsou osídleny především zralými imunitními buňkami a také v nich probíhá pomnožování T a B lymfocytů. Jsou to specializované struktury, ve kterých dochází k interakcím mezi imunocyty a antigeny. (8, 10)

3.3.2 Imunocyty

Mezi buňky imunitního systému neboli imunocyty řadíme především leukocyty. Jsou to buňky pocházející z hematopoetické pluripotentní kmenové buňky a vyvíjí se ve dvou liniích- myeloidní a lymfoidní. Z myeloidní linie se vyvíjejí monocyty a tkáňové makrofágy, granulocyty (neutrofilní, eozinofilní a bazofilní), erytrocyty a trombocyty. Z lymfoidní linie se vyvíjejí lymfocyty T, lymfocyty B (které

se diferencují na plazmatické buňky) a NK buňky tzv. „přirozené zabíječe“ (z anglického natural killer). (8, 11)

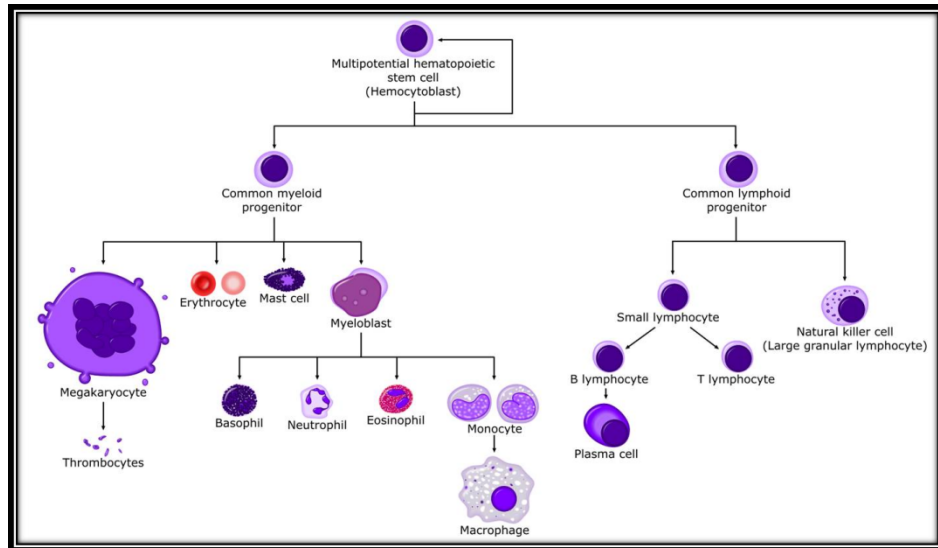


Figure 1: Hematopoiesis in Bone Marrow

Obrázek 1: Imunocyty z hematopoetické pluripotentní kmenové buňky (12)

3.4 Imunodeficit

Hladina přirozené imunity je snížena infekčním onemocněním, ale nejen infekce může snížit její hladinu. V dnešní době jsme vystaveni mnoha dalším rizikovým faktorům, jako je stres, nedostatek pohybu či naopak nadměrná fyzická zátěž, nedostatek spánku, znečištěné životní prostředí, špatné stravovací návyky či celý životní styl, nadměrné či špatné používání antibiotik a mnohé další. Tyto faktory mohou vést k oslabení imunitního systému (tzv. imunodeficit). Imunodeficitní pacienti pak často trpí na opakované infekce, špatné hojení ran, celkovou únavou, alergiemi, zvětšenými lymfatickými uzlinami a jsou vystaveni rizikům vzniku onkologického onemocnění. Imunodeficity můžeme klasifikovat podle příčiny vzniku na primární (vrozené) a sekundární (získané), které jsou častější. (1, 9, 13)

Imunitní systém lze povzbudit imunomodulátory, mezi ně právě patří glukany.

4 Typy glukánů a jejich vlastnosti

Od poloviny minulého století, kdy vědci začali s výzkumem těchto struktur, bylo objeveno a následně vyizolováno více než desítky různých typů glukánů. Glukany se liší ve stupni větvení, molekulovou hmotností, rozpustností a dále svými fyzikálně-chemickými vlastnostmi. Některé z těchto vlastností zásadně ovlivňují biologickou aktivitu glukánů, některé glukany nemají naopak biologickou aktivitu žádnou. (1)

Glukany můžeme rozdělit podle několika hledisek. Jedna ze základních klasifikací je podle zdroje, ze kterého je izolován. Může to být z kvasinek, hub, řas či obilnin. Bližšímu popisu jednotlivých zdrojů izolace je věnována kapitola číslo 8.

Další rozdělení je podle typu polymeru (lineární či větvený) a stupně rozvětvení. V tabulce 1 nalezneme příklady β - glukánů jejich zdroje, polymery a stupně větvení. Mezi další lineární glukany patří například Curdlan (zdroj *Alcaligenes faecalis*) či Laminaran (*Laminaria sp.*). (1)

Stupeň a struktura větvení odráží míru biologické aktivity. Glukany jsou polymery glukosy, kde je glukosa vázaná vazbami 1,3 nebo 1,6 a obsahuje další menší řetězce připojené vazbami 1,3; 1,4 i 1,6. Lineární nebo větvené glukany 1,4 mají obvykle velmi nízkou biologickou aktivitu, zatímco glukany s konfigurací 1,3 a dalším větvením v pozici 1,6 mají nejvyšší aktivitu. Z těchto důvodů, se také v některých literárních zdrojích uvádí beta-1,3-glukan jako beta-1,3/1,6 glukan. Tyto glukany jsou také nejlépe popsány, včetně jejich mechanismu účinku. (1, 14)

Na stupni větvení závisí molekulová hmotnost, která také ovlivňuje stupeň stimulace obranných reakcí. Více rozvětvené glukany mají větší molekulovou hmotnost, a proto i větší účinnost. (14)

Betaglukany jsou částečně rozpustné ve vodě. Míra rozpustnosti závisí opět na struktuře, která souvisí s původem, například u obilovin klesá v řadě oves > ječmen > pšenice. Čím více vazeb 1,4 polymer obsahuje, tím nižší je jeho rozpustnost. Rozpustnost se zvyšuje s teplotou, například při 40°C se

z ječmene extrahuje 20% glukanu, ale zvýšíme-li teplotu na 65°C extrakce stoupne na 30-70%.(15)

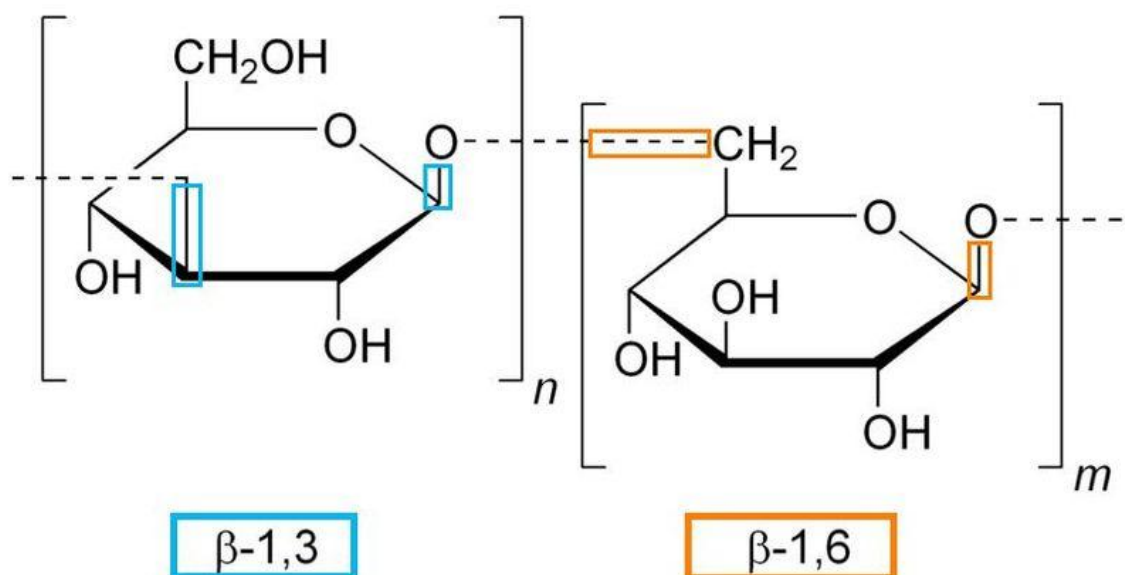
Tabulka 1: Základní klasifikace glukanů a příklady (1)

β- glukan	Zdroj	Polymer	Stupeň větvení
Pachymaran	<i>Poria cocos</i>	lineární	0,015 – 0,02
Kvasničný glukan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	větvený	0,03 – 0,2
Lentinan	<i>Lentinus edodes</i>	větvený	0,23 – 0,33
Pleuran	<i>Pleurotus ostreatus</i>	větvený	0,25
Grifolan	<i>Grifola frondosa</i>	větvený	0,31 – 0,36
Schizophyllan	<i>Schizophyllum commune</i>	větvený	0,33
Sclerotinan	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	větvený	0,5

5 Struktura glukánů

Glukany patří mezi hemicelulosity, což je termín pro strukturální polysacharidy rostlin v buněčné stěně, které vyplňují prostory mezi vlákny celulosy. Do hemicelulos patří dvě hlavní skupiny polysacharidů- heteroglukany a heteroxylyany. Nás zajímá právě skupina heteroglukanů, která se dále rozděluje na xyloglukany a betaglukany. (15)

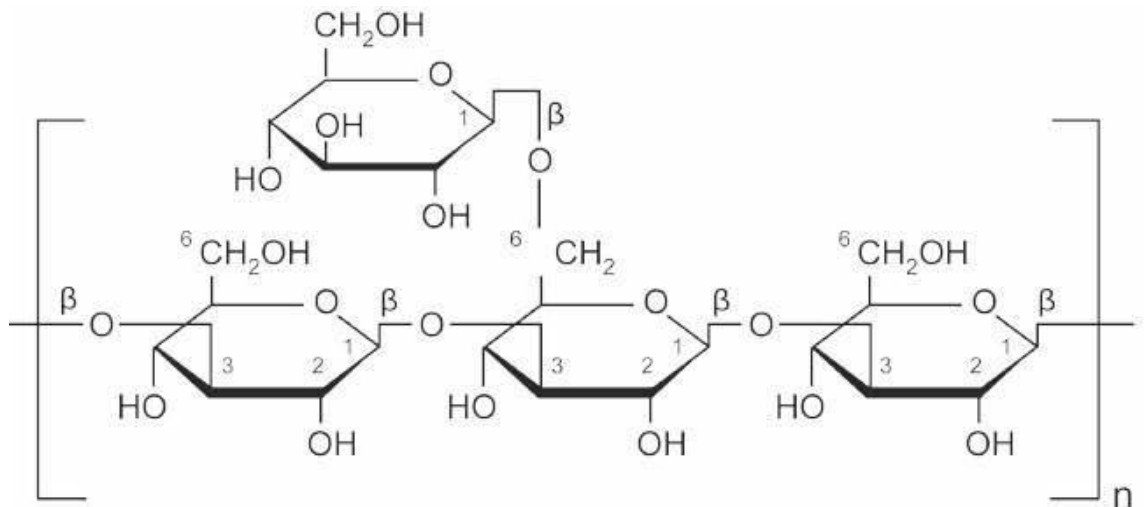
Glukany jsou složeny jen z jednoho typu jednotek a to z glukózy, řadíme je proto do skupiny homopolymerů. Jednotlivé glukózy jsou k sobě připojeny vazbami 1,3 nebo vazbami 1,6 (viz obrázek 2). Podle typu glykosidické vazby můžeme rozeznat α a β konfiguraci, proto označení betaglukany (nebo také β -glukany). (14)



Obrázek 2: Vazba 1,3 a 1,6

Tyto polymery mohou být lineární, obvykle ale obsahují menší postranní řetězce, které mohou být připojeny k jednotce glukózy vazbami 1,3; 1,4 a 1,6 v tzv. místech větvení a tvoří terciální strukturu glukánů. Nejreaktivnější formou jsou betaglukany s vazbami 1,3 a na ně napojené postranní řetězce v místě 1,6 (viz obrázek 3). Tyto glukany jsou izolované především z pekařských kvasnic (*Saccharomyces cerevisiae*) a je pravděpodobně nejvíce studovaným

glukanem. Můžou existovat i glukany, který mají víc bodů větvení na jedné jednotce glukózy. (1, 14)



Obrázek 3: Nejreaktivnější betaglukan (17)

Jednotlivé polymerní řetězce mohou existovat jako jedno spirálové vlákno nebo se mohou skládat do komplexu tří polymerních vláken tzv. triple helix. Trojšroubovice je stabilizována vodíkovými vazbami pomocí hydroxylové skupiny na druhém uhlíku. Vědci se domnívají, že se jedná o nejběžnější konformaci vyskytující se v přírodě. (18)



Obrázek 4: 3D model triple helix (18)

6 Mechanismus účinků glukanu

Glukany podléhají výzkumům už mnoho let a jejich stimulační účinky byly popsány u řady organismů včetně kmenu *Anthropoda* (členovci), kde se jedná o mechanismus pomocí aktivace kaskád. U korýšů byl prokázán stejný účinek, ale s principiálně odlišným mechanismem, a to aktivací enzymu fenoloxidasy. Mezi další živočichy, u nichž byly prokázány účinné efekty glukanu, patří například žížaly, krevety, ryby, kuřata, myši, králíci, ale i ovce, koně či krávy. Některé vědecké práce dokazují stimulaci obranných reakcí i u rostlin. (19)

I přes intenzivní výzkumy a vydávání publikací byl mechanismus účinku glukanu dlouho neznámý. Až v posledních deseti letech se podařilo objasnit, jaký vliv mají glukany na imunitní systém a jak fungují. (1)

Nejvýraznější účinek glukanu je zesílení fagocytózy a proliferativní aktivity fagocytujících buněk - granulocytů, monocytů, makrofágů a dendritických buněk. Makrofágy jsou považovány za základní efektorové buňky, které hrají důležitou roli v obraně organismu proti bakteriím, virům, parazitům, nádorovým buňkám a proti chybně vytvořeným vlastním buňkám. (20)

6.1 Receptory pro glukany

Makrofágy mají na svém povrchu receptory rozeznávající molekulární vzory tzv. PRR (pattern recognition receptors). PRR dokážou rozpoznat konzervované mikrobiální struktury PAMPs (pathogen associated molecular patterns). PAMPs bývají různé biopolymery a řadíme sem také glukany. Makrofágy dokážou detekovat PAMPs pomocí řadou různých receptorů, například pro beta-glukany jsou to receptory TLR-2 (toll-like receptor 2), dectin 1, CR3 (Complement receptor type 3), lactosylceramid a pravděpodobně ještě další. Tyto receptory nejsou příliš specifické a detekují proto i několik různých PAMPs. (20)

Právě zkoumání receptorů pro PAMPs vedlo k pochopení mechanismu účinku glukanu. Tento úspěch je připisován vědecké skupině louisvillské univerzity v Kentucky, kterou vedl profesor Gordon Ross. Vědci se zaměřili na zkoumání receptoru pro třetí složku komplementu (CR3). I

přes to, že makrofágy exprimují více druhů receptorů pro glukany, tento je nejspíše jeden z nejdůležitějších. (1, 19)

6.1.1 TLR

TLR (toll like receptor) byly objeveny teprve nedávno, přestože jsou jejich vlastnosti jednou z nejdůležitějších součástí přirozené imunity. Jsou typickými PRR. Pokud jsou spojeny vazbou s PAMPs, usnadňují tím aktivaci specifické imunity (u obratlovců). Jméno receptorů TLR je odvozeno od homologie s proteinem, jenž je kódován genem Toll. Tento gen nalezneme u hmyzu *Drosophilla* a hraje roly v embryogenezi, vývoji a pomáhá v obraně proti houbovým infekcím. TLR jsou transmembránové proteiny s opakujícími se sekvencemi bohatými na leucin. Prozatím bylo objeveno a popsáno 11 typů TLR. Beta-glukany jsou nejčastěji připojeny vazbou k typu TLR-2. (20)

6.1.2 Dectin-1

Dectin-1 je lektin¹ lokalizovaný na povrchu makrofágů a má specifickou účast na detekci a fagocytóze houbových patogenů. V některých případech spolupracuje s TLR-2. Jedná se také o transmembránový protein s mnoha funkcemi, například vázání na plísňové PAMP, příjem a likvidace buněk napadající organismus a indukce produkce cytokinů a chemokinů. (20)

6.1.3 Lactosylceramid

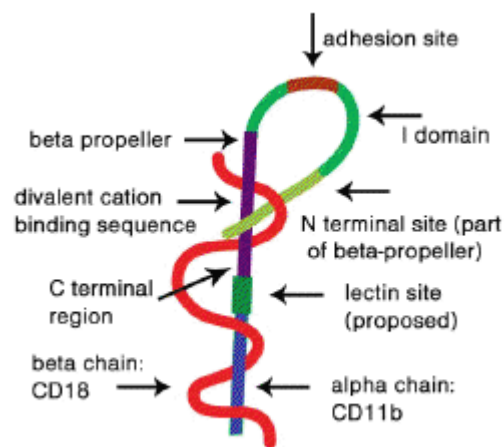
Lactosylceramid je glykosfingolipid PRR, který je lokalizovaný v cytoplasmatické membráně. Receptor, na který se váže beta-glukan, prochází řadou signálních změn a způsobuje různé buněčné změny včetně produkce cytokinů či respirační vzplanutí fagocytů². Jeho účinky ještě nejsou plně objasněny a pro pochopení role v imunitních reakcích bude vyžadováno další zkoumání. (1, 20)

¹ **Lektin**- druh proteinů neimunitního původu, který je schopen rozpoznávat a vázat cukry

² **Respirační vzplanutí fagocytů**- ničení mikroorganismů pomocí volných radikálů

6.1.4 CR3

Receptor CR3 má několik účinků, ovlivňuje fagocytózu, cytotoxicitu a jako adhezivní molekula se účastní diapedéze³ leukocytů. CR3 receptor je dvouřetězová molekula tvořená několika biologicky důležitými doménami. Betaglukan se váže na lektinovou oblast molekuly pro sacharidy a mezitím je fragment komplementu iC3b vázán na své vazebné místo. Vazba glukanu spouští fagocytózu a degranulaci. (1, 20)



Obrázek 5: Molekula CR3 a její vazebná místa (21)

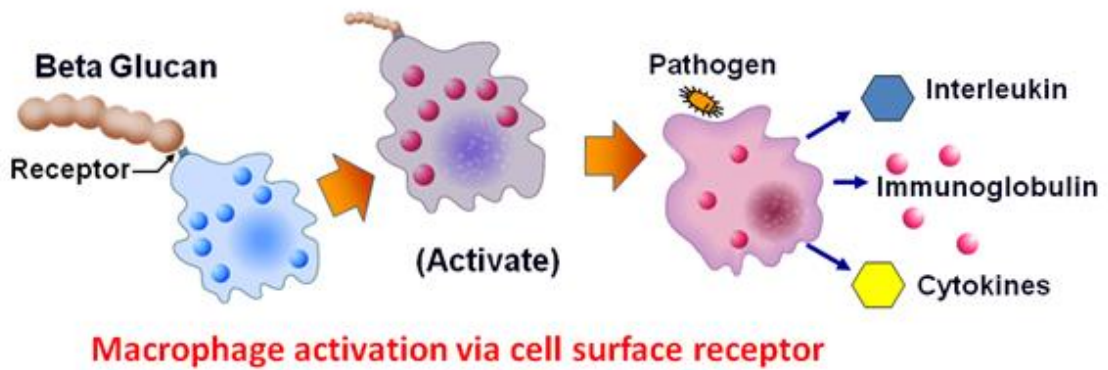
6.2 Aktivace glukaniem

Makrofág se aktivuje po navázání glukanu na lektinové místo CR3. Glukanová aktivace se skládá z řady procesů, které jsou vzájemně propojeny. Skládají se ze zvýšené chemokineze⁴, chemotaxe⁵, migrace makrofágů k cizorodým částicím, degranulace a migrace makrofágů do dalších tkání. Po stimulaci fagocytózy nastane sekrece primárních a sekundárních cytokinů, uvolnění interferonů a aktivaci T a B lymfocytů. (1, 20)

³ **Diapedéza**- vstup leukocytů přes neporušenou stěnu cévy

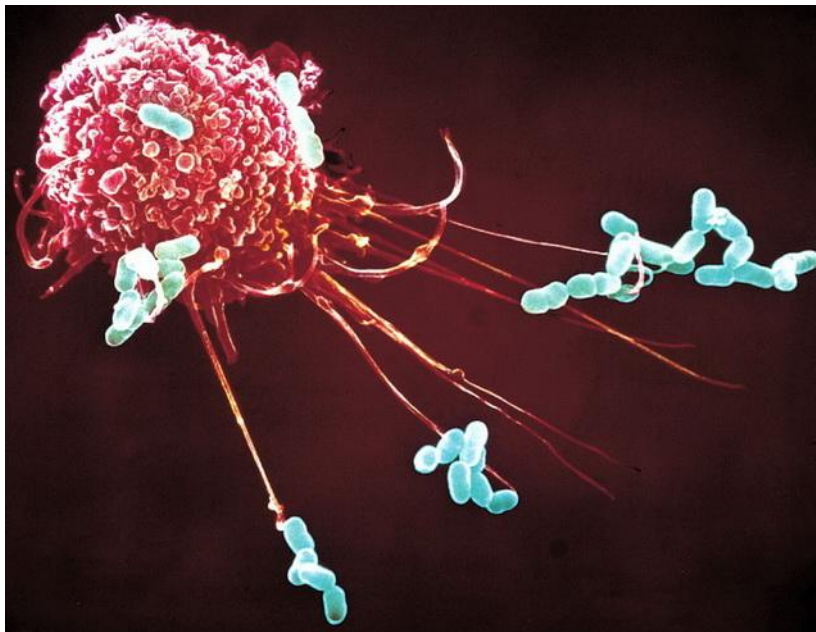
⁴ **Chemokineze**- neřízený pohyb buněk

⁵ **Chemotaxe**- řízený pohyb buněk na chemický podnět



Obrázek 6: Aktivace makrofága betaglukanem navázaným na receptor na povrchu buňky (21)

Aktivované makrofágy likvidují zárodky vyvolávající jejich aktivitu, ale také ničí všechny cizorodé částice, které se dostanou do jejich blízkosti. Proto je pro savce makrofág jediný způsob, jak glukan v těle zlikvidovat. Glukan, který je pohlcený makrofágem, se postupně rozpadá na malé rozpustné části, které jsou roznášeny do celého organismu pomocí migrace makrofága. (1)



Obrázek 7: Makrofág pohlcující bakterie (22)

Fagocytóza je jeden z nejdůležitějších procesů, protože tvoří první linii obrany organismu. Je důležitá nejen u lidí, ale i u zvířat, u kterých nenalezneme žádný druh, který by nevyužíval obranného mechanismu fagocytózy. (1)

Glukan nemá jen funkci ve stimulaci imunocytů, ale dokáže také regulovat jejich počet. Jak už víme, všechny buňky imunitního systému pocházejí z kostní dřeně z hematopoetické kmenové buňky (viz obrázek 1). Zde může pomoci právě glukan, který stimuluje produkci prekurzorových buněk, to způsobuje větší počet nově vytvořených imunocytů v krevním oběhu a v jednotlivých orgánech. Větší počet imunocytů znamená pro organismus lepší dohled nad imunitou. Už například při stresových situacích klesá množství imunocytů a obranyschopnost je tím snížena. Glukan může být využit i v extrémních případech jako je třeba rakovina, kdy dochází ke snížení počtu imunitních buněk v důsledku chemoterapie. (1)

Ve zkratce tedy glukany působí jak na specifickou, tak i nespecifickou imunitu. Ke stimulaci specifické imunity dochází během působení na makrofágy (fagocytóza) a imunita nespecifická je stimulována zvýšením počtu imunocytů (především lymfocytů). (1, 23)

7 Biologické účinky glukanuů

Biologické účinky glukanuů byly popsány v řadě studií, a to experimentálních i klinických. Glukany působí na obě části imunitního systému a proto jsou jejich účinky velmi rozsáhlé. Pomáhají při maligních nádorech, infekcích, snižují hladinu glukózy v krvi a cholesterolu, podporují obnovu buněk při kožních poraněních a mnohé další. Jejich účinky jsou dokonce využívány i u veterinářů, v zemědělství či v kosmetice.

7.1 Rakovina

Rakovina nebo také maligní (zhoubný) nádor, je skupina onemocnění charakterizovaná nekontrolovatelným růstem buněk, jejich špatným dělením a diferenciací. Příčiny můžou být externí a interní. Mezi externí faktory řadíme karcinogeny fyzikální (ionizující záření), chemické (tabákový kouř, těžké kovy), biologické (produkty plísní např. aflatoxin⁶) a onkogenní viry. Mezi interní pak řadíme genetické mutace, hormony a imunologické vlivy. (1, 24)

Pouze 5% případů rakoviny je prokazatelně dědičných, proto je důležitá prevence, která v určitých případech může odstranit riziko rakoviny, nejlepším příkladem je zde nadměrné kouření, ale i nadměrná konzumace alkoholu. I v dnešní době, po desetiletí výzkumu je nádorové onemocnění jedna z nejčastějších příčin úmrtí. (1, 24)

Imunitní systém dokáže sice rozpoznat nádorovou buňku, ale obvykle už nestačí na to, aby zabránil nekontrolovatelnému růstu. Glukany dokážou v léčbě rakoviny pomoci v několika úrovních:

- Aktivují imunocyty (především pak makrofágy, neutrofilly a NK buňky) a ty jsou poté schopny rozpoznat a zničit rakovinné buňky.
- Spolupracují s monoklonálními protilátkami v imunoterapii. Samotné protilátky jsou k léčbě rakoviny nedostatečné. I když monoklonální protilátky jsou v poslední době považovány za nadějnou léčbu, často

⁶ **Aflatoxin**- mykotoxin produkovan plísní *Aspergillus*, toxický, silný karcinogen

dochází k relapsu onemocnění, proto je vhodně podpořit aktivitu protilátek glukánem.

- Podporují imunitní systém během stresu způsobeného rakovinou a chrání ho tak před infekčními nemocemi.
- Snižují vedlejší účinky léčby rakoviny jako je ozařování a chemoterapie. Jedná se především o leukopenii⁷ a celkové oslabení imunitního systému. Glukán stimuluje kostní dřeň, aby docházelo k vytváření nových buněk.
- Zvyšují biologické aktivity nově vzniklých imunitních buněk. To prokazují nedávno publikované německé a turecké studie.
- Pomáhají v prevenci rakoviny. Chrání organismus před řadou karcinogenů, ale ne všechny karcinogeny byly nebo jsou předmětem výzkumu. (1)

Za posledních 30 až 40 let proběhlo mnoho výzkumů protinádorových účinků glukánů, nejedná se jen o zvířecí studie, ale i o studie na lidech. Většina této práce pochází z Japonska a byla založena především na tradiční konzumaci hub, ale stejné účinky byly zaznamenány i z kvasinek a obilnin. (1, 25)

7.2 Infekce

Antiinfekční účinky glukánů jsou jedny z prvních účinků, které byly u glukánů studovány. Glukany stimuluje imunitní systém po infekci virem, bakteriemi, plísněmi, kvasinkami i parazity. Kromě obranných účinků proti infekcím bylo prokázáno, že glukán dokáže zvýšit účinek antimikrobiální léčby, jako jsou antibiotika, antivirová či protiplísňová léčba. Přínosné je to zejména u bakterií, u kterých často dochází k antibiotikové rezistenci. Také je možné pomocí glukánů snížit účinné dávky podávaných léků. V následující tabulce jsou příklady bakterií, kvasinek a prvoků, proti nimž byl prokázán antiinfekční účinek glukánů. (1, 14)

⁷ **Leukopenie**- snížení počtu leukocytů v krvi pod hodnotu $4 \cdot 10^9/l$

Tabulka 2: Příklady antiinfekčních účinků (1, 14)

bakterie	<i>Sterptococcus suis, Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Bacillus subtilis</i>
kvasinka	<i>Candida albicans, Saccharomyces cerevisiae</i>
prvok	<i>Leishmania major, Leishmania donovani, Toxoplasma gondii, Plasmodium berghei, Mesocystoides corti, Trypanosoma druzi, Eimeria vermiformis</i>

Velká skupina klinických zkoušek potvrdila účinky glukanů u pooperačních stavů, kde výrazně snižují úmrtnost na následky sepse. Účinky byly sledovány u pacientů po hrudních a břišních chirurgických zákrocích, kde bylo zjištěno snížení rizika infekce (nebo propuknutí pouze lehčí infekce) a také nedochází k interakcím s podávanými léčivými. (1, 26)

Z publikovaných výsledků se zdá, že účinky glukanů proti infekci jsou dvojího typu:

- Aktivují makrofágy, které následně produkují látky (např. H₂O₂) a ty pak bakterie přímo zabíjejí.
- Stimulují B-lymfocyty, které pak produkují více protilátek. (1)

Účinky glukanů na protiinfekční imunitu jsou popsány velmi dobře, naproti tomu o účincích proti virovým infekcím se to říci nedá. Proběhlo několik klinických zkoušek na zvířatech, kdy se jednalo zejména o infekci myši hepatitidou, koňskou encephalomyelitidou a virem Herpes simplex. Studie prokázaly lepší obranu organismu před těmito infekcemi. Přestože byly prokázány antivirové účinky u řady glukanů, neproběhlo ani mnoho studií na lidech. Jedna z lidských studií proběhla v 80. letech u pacientů HIV pozitivních a bylo dokázáno, že i u takto imunodeficitních pacientů, byly po podání glukanů zvýšené hladiny cytokinů jako je IL-1, IL-2 a interferon. (1, 14)

7.3 Vysoká hladina cholesterolu

Je známé, že vysoká hladina cholesterolu má přímý vliv na vznik kardiovaskulárních chorob, které jsou nejčastější příčinou úmrtí. Samozřejmě existuje mnoho léků na snížení cholesterolu, ale také mají řadu vedlejších účinků na rozdíl od glukánů, které jsou přírodního původu. Už v roce 1960 byly popsány pozitivní účinky vlákniny ve stravě na vysoký cholesterol. Později bylo dokázáno, že za tyto účinky jsou zodpovědné právě glukany. Většina studií byla zaměřena na ovesné glukany, což je pochopitelné vzhledem k tomu, že oves je součástí vloček, které jsou konzumovány ve formě cereálií, ovesných kaší a podobně. Později byly prokázány obdobné účinky i u ječných glukánů. (1, 27, 28)

Nutno říci, že proběhlo několik studií na tyto účinky, ale s velmi rozdílnými výsledky. To může být vysvětleno jednak rozdílnými typy glukánů, ale také tím, že mnohé studie využívala pouze hrubé extrakty, místo purifikovaných glukánů. Jelikož chybí přímé důkazy o mechanismu působení glukánů, vysvětluje se jejich účinek tím, že v tenkém střevě glukany vytvářejí viskózní vrstvu, která snižuje absorpci cholesterolu ze stravy a stejně i zpětnou resorpci žlučových kyselin. Žlučové kyseliny se dostávají do střeva spolu s trávicími enzymy a jsou produktem cholesterolu. Díky tomu je potřeba cholesterol k produkci dalších žlučových kyselin a dochází ke snížení vstřebávání cholesterolu z potravy a snížení cholesterolu v krvi. Ovesné glukany prokazatelně zlepšují hladinu HDL⁸ (z anglického high density liprotein) a snižují hladinu LDL⁹ (z anglického low density lipoprotein) cholesterolu, a to o 5-10%. (1, 27, 29)

7.4 Vysoká hladina cukru v krvi

Především vyspělé země mají problémy s vysokou hladinou cukru v krvi, inzulinovou rezistencí a diabetem. Například v Americe je statisticky dokázáno, že jedno ze tří dětí bude diabetik. Je to dáno vysokým příjmem

⁸ **HDL**- vysokodenzitní lipoprotein, lidově zvaný „hodný“ cholesterol, ochranný faktor pro rozvoj koronárních onemocnění, fyziologická hodnota u dospělého člověka je nad 1,0 mmol/l u mužů a nad 1,2 mmol/l u žen

⁹ **LDL**- nízkodenzitní lipoprotein, lidově zvaný „zlý“ cholesterol, podílí se na vzniku aterosklerózy, částečně ovlivnitelný stravou, fyziologická hodnota do 3 mmol/l

kalorií (mnohdy až dvojnásobným), zvláště pak cukrů. Glukan může být dobrým pomocníkem při těchto problémech, ale je to jen jedna z věcí, která by měla doplňovat zdravou stravu a celkový životní styl. (25)

Bohužel účinky glukanů na snižování a udržování hladiny glukózy v krvi jsou studovány ještě méně než je tomu u cholesterolu. Přestože máme několik studií prokazujících jak preventivní tak i léčebné účinky glukanu v této oblasti, mechanismus jejich účinků je dále neznámý. Některé starší výzkumy naznačili schopnost glukanu redukovat vstřebávání cukru po jídle a to působením střevní peristaltiky. Další studie potom ukazují glukany jako přírodní látky s hypoglykemickým účinkem. Některé studie se přiklání k podobným mechanismům účinků jako při snižování cholesterolu, to znamená zvyšování viskozity střev a změny ve vyprazdňování žaludku. (1, 25)

Jedna z japonských studií pak studovala vliv glukanů při prevenci diabetu. Využity byly laboratorní krysy s vysokým spontánním výskytem cukrovky a inzulitidy¹⁰. Výsledky byly velmi uspokojivé, výskyt diabetu se ze 43,3% snížil na 6,7% a výskyt inzulitidy se snížil z 82,6% na 23,4%. Z tohoto výzkumu vyplývá, že glukany mohou modulovat autoimunitní mechanismy, které ovlivňují Langerhansovy ostrůvky a také mohou zpomalovat rozvoj diabetu. (1)

7.5 Ostatní

Glukany mají širokou škálu biologických účinků a použití. Vyjmenování všech by vystačilo na celou knihu, proto jsem vybrala některé další hlavní účinky a jiné zajímavosti použití glukanů.

7.5.1 Psychologický a fyzický stres

Byly popsány účinky na psychologický ale i fyzický stres, především u vrcholových sportovců. Při fyzickém vypětí klesá počet imunocytů, což navozuje imunodeficitní stav, tady zasahuje glukan, který dokáže imunocyty opět aktivovat. U psychického stresu pomáhá

¹⁰ **Inzulitida**- zánět Langerhansových ostrůvků obvykle autoimunitního původu, vede k destrukci pankreatických ostrůvků a ke vzniku diabetu 1. typu

regulovat hladinu kortikosteronu¹¹, která se zvedá působením stresových faktorů. Studie ukázali, že glukany jsou schopné udržet hladinu hormonu na téměř normální úrovni. (1,14)

7.5.2 Kožní poranění

Glukan má silné léčivé schopnosti při popáleninách a poraněních kůže. Jedna ze studií měla mimořádný úspěch, aplikovala směs glukanu s kolagenem jako léčbu na popáleniny u dětí. Výzkum měl tak dobré výsledky, že vznikl komerčně vyráběný produkt glukan-kolagenové síťky. Nejenže tento výrobek urychluje hojení, ale usnadňuje každodenní převazy popálenin a zmírňuje jejich bolesti. Glukan se účastní prvních i pozdějších stádií hojení. V prvním stádiu dochází ke stimulaci tvorby a ukládání kolagenu, v pozdějším stádiu dochází ke zvyšování síly nových vláken. (1, 25)

7.5.3 Kosmetický průmysl

Není překvapující, že se glukanu chopily také kosmetické společnosti. Glukany mají výrazné lokální účinky především na kůži obličeje, jejich působením dochází k redukci vrásek a zpomalení stárnutí pleti obecně. Je prokázáno že glukan je schopný pronikat do hlubokých vrstev kůže a tedy může mít podpůrné účinky. Za tyto účinky je zodpovědná stimulace fibroblastů a ukládání kolagenu v dermis. Již nyní můžeme nalézt několik kosmetických produktů (především pleťových krémů) s obsahem betaglukanu. Nutno ale říci, že většina z nich nemá dostatečné množství účinné látky. Za dostatečné množství se považuje alespoň 1% glukanu. Glukan v této podobě může pomoci i proti lupénce či ekzému. (1, 25)

7.5.4 Veterinářství a chov zvířat

Po dlouhou dobu byl výzkum glukánů zaměřen pouze na zvířecí modely, proto nikoho nepřekvapí, že účinky glukánů jsou hojně užívány i ve veterinářství a průmyslovém chovu zvířat. I v životě zvířat nastávají období, kdy je vhodné posilovat imunitní systém. Využívá se

¹¹ **Kortikosteron**- steroidní hormon kůry nadledvin, účastní se stresové reakce

tak především u mladých jedinců ke stimulaci obranyschopnosti a u starých jedinců k oddálení poklesu imunity. Podle vědeckých studií dokážou glukany podpořit imunitní odpověď při vakcinaci jak u štěňat, tak i dospělých psů. (1, 30)

Glukany jsou hojně využívány i při chovu komerčně chovaných zvířat jako jsou prasata, krevety či ryby. Glukan je přidáván do krmných směsí a jeho účinky jsou velmi dobré především u ryb, kdy dochází v počátečních stádiích k vysokému procentu úmrtí. Glukan jako potravinový doplněk pro chovná zvířata (především ryby) je často používán a finančně nenáročný. (1)

7.5.5 Zemědělství

Glukany mají tak silné stimulační účinky na imunitu, že dokážou podporovat obranyschopnost nejen lidí a zvířat ale i rostlin. Tato skutečnost je známá už od 70. let. Vědecké studie prokázaly, že glukany vyvolávají produkci obranných proteinů u řady rostlin jako například tabáku, sóji, rajčete, fazole, rýže či pšenice. U rostlin tabáku byla navíc zjištěna antivirová účinnost glukanů. Je proto možné využít glukany jako ochranný prostředek užitkových rostlin. (1)

8 Izolace glukanů

Izolace glukanů je složitý proces a hlavním problémem je odstranění nežádoucích složek jako jsou lipidy a manoproteiny tak, aby nedošlo ke ztrátě biologické aktivity glukanu. Právě tyto nečistoty mohou maskovat nebo přímo potlačovat biologickou aktivitu vzniklého produktu. Způsoby izolace jsou různé a mění se podle toho z jakého zdroje se glukan izoluje, nicméně přesné postupy jsou výrobním tajemstvím dané firmy. V podstatě se obvykle jedná o alkalickou hydrolýzu příslušného biologického materiálu a následnou separaci glukanů určitého rozsahu velikostí molekul, například gelovou permeační chromatografií, přičemž velikost jednotlivých frakcí separovaných glukanů pak závisí na podmínkách hydrolýzy, jako je doba, čas a pH prostředí. (1, 31)

9 Zdroje izolace

Jak už bylo zmíněno, je mnoho zdrojů, ze kterých mohou být glukany izolovány. Jednotlivé zdroje se nijak výrazně neliší účinky, ale závisí spíše na dostupnosti zdroje v dané zemi. Například kvasinky (pekařské či pivovarské) jsou využívány především v Evropě a USA, zatímco houby jsou využívány především v Japonsku, Číně a východním Rusku, kde houby vždy patřili k tradičnímu léčení. Glukan z mořských řas je izolován především ve Francii, zejména u oblasti západního pobřeží, kde je těchto řas nadbytek. Ovesné a ječné glukany jsou izolovány především v Kanadě. (1, 32)

9.1 Houby a kvasinky

Houby (*Fungi*) jsou samostatná říše v systému organismů. Pro obsah beta-glukanu jsou významné zejména houby patřící do oddělení tzv. pravých hub (*Eumycota*). Ty se dělí na 4 třídy- spájkivé (*Zygomycota*), vřecovýtrusé (*Ascomycota*), stopkovýtrusé (*Basidiomycota*) a nedokonalé (*Fungi imperfecti*). (33)

Podle nedávné publikace je fungální buněčná stěna tvořena z pěti hlavních složek- 1,3-beta-D-glukan, 1,6-beta-D-glukanu, 1,3-alfa-D-glukan, chitin a glykoproteiny. Buněčná stěna tvoří podstatnou

část hmotnosti celé buňky, u kvasinek je to cca 15-20%. Přestože se modely buněčné stěny hub se částečně liší, společným znakem je umístění 1,3-beta-glukanu v buněčné stěně. Ten podle těchto výzkumů neleží na povrchu buněčné stěny, ale je do ní zanořen. To samozřejmě stěžuje samotnou izolaci a čištění preparátu. (20)

Pro izolaci glukanů se využívají především kvasinky, které patří do třídy *Ascomycota*. Důvodem je snadná dostupnost především v západních zemích, používají se zejména kvasinky pивní *Saccharomyces cerevisiae*. Dále jsou využívány houby z třídy *Basidiomycota* kam řadíme většinu makromycet (houby jedlé-nejedlé v běžném slova smyslu) například hlíva ústřičná. Na Dálném východě jsou používány především tradiční houby, především shiitake. V tabulce 3 můžeme najít přehled významných glukanů izolovaných z hub. (1, 20)

Tabulka 3: Přehled významných glukanů izolovaných z hub (20)

název	Zdroj	
	latinský název	český název
pachyman	<i>Poria cocos</i>	pórnatka kokosová
zymosan	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	kvasinka pивní
lentinan	<i>Lentinula edodes</i>	houževnatec jedlý (<i>shiitake</i>)
HA	<i>Pleurotus ostreatus</i>	hlíva ústřičná
skleroglukan	<i>Sclerotium glaucanicum</i>	hlízečka obecná
AM-ASN	<i>Amanita muscaria</i>	muchomůrka červená
tylopilan	<i>Tylopilus felleus</i>	hřib žlučník
schizofyllan	<i>Schizophyllum commune</i>	klánolístka obecná
grifolan	<i>Grifola frondou</i>	trsnatec lupenitý
β-glukan I	<i>Auricularia auricula-judae</i>	bolcovitka bezová (ucho jidášovo)



Obrázek 8: Shiitake (34)



Obrázek 9: Hlíva ústříčná (35)

9.2 Řasy

I některé řasy jako krásnoočka či některé hnědé řasy obsahují glukany. Plní funkci zásobní polysacharidů a mají glykosidickou vazbu 1,3. Jedná se například o glukán paramylon a laminarin. Jejich izolace je známá především na západním pobřeží Francie v Bretani, kde je těchto řas nadbytek. (1, 36)

9.3 Obilniny

Glukany s vazbami 1,3 a 1,4 jsou obsaženy také v buněčných stěnách dvouděložných rostlin, v daleko větším množství jsou pak zastoupeny v obilovinách. Jejich obsah se liší druhem obilí, ale závisí i na vegetačních podmínkách jako například na hladině dusíku, teplotě a srážkách. Glukán může tvořit až 30% sušiny neškrobových polysacharidů. V pšenici a žitu bývá glukanu obvykle jen 0,2-2% hmotnosti zrna, v neloupané rýži 1-2%, v ovsu 3,2-6,8%, v ječmeni 3-7%. U některých vyšlechtěných odrůd ječmene bylo prokázáno dokonce 14-16% glukanu. Glukany jsou umístěné v celém endospermu, přesněji řečeno v aleuronové vrstvě. (15, 37)

10 Glukan jako lék

Proč tedy nejsou glukany využívány jako léčivo, když mají tak výborné výše popsané účinky? Důvodu je hned několik. Existuje příliš mnoho typů glukanů z různých zdrojů, což znemožňuje zajistit stejné podmínky izolace. Dále je to nemožnost zaručit stejné vlastnosti všech extraktů. To je v rozporu s předpisy farmaceutického průmyslu. Popularitě nepříspěly ani pochybné reklamní kampaně firem propagující glukanové preparáty, které hlásají zázračné účinky glukanů, přestože jejich preparáty často obsahují jen zlomek účinné látky. (19)

Nutno dodat, že v Japonsku je betaglukan oficiálním lékem a je hojně využíván při léčbě rakoviny žaludku a střev, kdy se využívá především v kombinaci s cytostatickými chemoterapeutiky. (1)

Velkou výhodou glukanů je to, že nemají žádné téměř žádné vedlejší účinky. Výzkumy ukázali, že smrtelné dávky jsou nesmírně vysoké, a proto nehrozí předávkování. Některé publikace uvádějí vedlejší účinky spojené s intravenózním podáním nerozpustných glukanů, ale tomu jde lehce předejít vybráním jiného glukanu. Řadu let je také testována toxicita vdechovaného glukanu, výsledky jsou velmi rozporuplné, je nutné si ale uvědomit, že podpoření imunity pomocí glukanu neznamena jeho vdechování. Tyto studie byly zkoumány z hlediska dlouhodobé inhalace vysokých dávek glukanu, což u běžného používání glukanu nehrozí. Při perorálním podání nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky. (1, 38)

Další výhodou glukanů je fakt, že neinteragují s jinými léčivy a léčivými metodami. Naopak je mohou ještě podporovat, jak je tomu u chemoterapie či vakcinace. V posledních dvaceti letech se ale objevila otázka, zda glukan má kombinovaný s indomethacinem¹² nežádoucí nebo dokonce smrtelné účinky. Naznačily to japonské studie, která popsala toxické účinky na myších, způsobené septickým šokem. Všechny tyto studie ale pocházeli z jedné laboratoře. Jiná studie tyto nežádoucí účinky vyvrátila. Jediným možným vysvětlením takto odlišných výsledků je to, že japonská studie použila pro svůj pokus glukan, který má takto specifickou biologickou aktivitu. (1)

¹² **Indomethacin**- nesteroidní protizánětlivý lék

11 Závěr

Betaglukany nejsou jedinými imunomodulátory, ale jejich účinky patří k nejlépe zdokumentovaným. Mají prokazatelný vliv na antiinfekční i protinádorovou imunitu, urychlují hojení ran, pomáhají při snižování cholesterolu a udržování hladiny cukru v krvi, chrání proti nepříznivým vlivům jako je stres či záření a mnohé další. Můžeme je izolovat z řady zdrojů, mezi něž patří houby, kvasinky, bakterie, řasy ale i obilniny. Přesto jsou známější jiné imunostimulátory, které jsou méně účinné a méně prozkoumané jako například Echinacea či Aloe vera.

Proto věřím, že se dostanou glukany do podvědomí širší veřejnosti, kterým pomůže se zdravotními problémy. Přestože nejsou glukany v naší republice legislativně schváleny jako lék, mají široké spektrum účinků, které by neměly být opomíjeny.

12 Seznam literatury

- (1) VĚTVIČKA, Václav. *Beta Glukan: tajemství přírody*. Brno: Gynpharma, 2011, 126 s. ISBN 978-80-254-9143-0.
- (2) Historie. *Betaglukan.cz* [online]. 2008-2013 [cit. 2014-07-25]. Dostupné z: <http://www.betaglukan.cz/historie-betaglukanu/>
- (3) TODAR, Kenneth. Bacterial Endotoxin. *Todar's Online Text Book of Bacteriology* [online]. 2008-2012 [cit. 2014-07-25]. Dostupné z: <http://textbookofbacteriology.net/endotoxin.html>
- (4) HROMÁDKA, Róbert, Viera ŠANDRIKOVÁ, Miloš BERAN a Soňa SEMERÁDOVÁ. B -Glucans from yeast biomass. In: *NEXARS* [online]. 2009 [cit. 2014-07-25]. Dostupné z: http://www.nexars.com/soubory/obrazky/Beta_Glucans_from_yeast_Vitamins_2009.pdf
- (5) The History of Beta Glucan. *Beta Force: The only answer* [online]. 2012 [cit. 2014-07-25]. Dostupné z: http://www.beta-glucan-info.com/history_betaglucan.htm
- (6) History of Beta-1,3/1,6-Glucan Research. *Beta Glucan Research* [online]. 2014 [cit. 2014-07-25]. Dostupné z: <http://www.betaglucan.org/history.htm>
- (7) The Human Immune System and Infectious Disease. *The History of Vaccines: A Project of the College of Physicians of Philadelphia* [online]. 2014 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.historyofvaccines.org/content/articles/human-immune-system-and-infectious-disease>
- (8) JÍLEK, Petr. *Základy imunologie*. 2., přeprac. vyd. Praha: Anyway, 2008, 79 s. ISBN 978-80-254-2422-3.
- (9) HOŘEJŠÍ, Václav a Jiřina BARTŮŇKOVÁ. *Základy imunologie*. 4. vyd. Praha: Triton, 2009, 316 s. ISBN 978-807-3872-809.

- (10) KREJSEK, Jan a Otakar KOPECKÝ. *Klinická imunologie*. 1. vyd. Hradec Králové: NUCLEUS HK, 2004, 941 s. ISBN 80-862-2550-X.
- (11) FERENČÍK, Miroslav. *Imunitní systém: informace pro každého*. 1. vyd. Překlad Kristýna Pokorná. Praha: Grada Publishing, c2005, 236, [4] s. ISBN 80-247-1196-6.
- (12) Pluripotent Stem Cells in Bone Marrow and Cord Blood. *InTech* [online]. 2004-2014 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://www.intechopen.com/books/blood-cell-an-overview-of-studies-in-hematology/pluripotent-stem-cells-in-bone-marrow-and-cord-blood>
- (13) Oslabený imunitní systém. *Česká průmyslová zdravotní pojišťovna* [online]. 2009 [cit. 2014-08-11]. Dostupné z: <http://www.cpzp.cz/clanek/2227-0-Oslabeny-imunitni-system.html>
- (14) CHOVANCOVÁ, Anna a Ernest ŠTURDÍK. VPLYV BETA-GLUKÁNOV NA IMUNITNÝ SYSTÉM ČLOVEKA. *Nova Biotechnologica* [online]. 2005, V-I [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: http://www.nbc-journal.fpv.ucm.sk/archive/revue_nova_biotechnologica_5_1/14-Chovancova.pdf
- (15) VELÍŠEK, Jan. *Chemie potravin*. Rozš. a přeprac. 3. vyd. Tábor: OSSIS, 2009, xxii, 580 s. ISBN 978-80-86659-17-6.
- (16) File:BetaGlucanReference.jpg. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2009 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:BetaGlucanReference.jpg>
- (17) What is Imukan beta 1,3/1,6-D glucan (Betox93)? *ImmunoMedic* [online]. 2011 [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: <http://immunomedic.com/what-is-beta-1316-d-glucan-beta-glucan/>
- (18) Beta Glucan Research - Glucan Chemistry. *Department of Surgery* [online]. [cit. 2014-08-12]. Dostupné z: http://www.etsu.edu/com/surgery/research/williams_research_pages/glucan_chemistry.aspx

- (19) VĚTVIČKA, Václav. Chytrý glukan. *Chemické listy* [online]. 2004, č. 98 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: http://www.chemicke-listy.cz/docs/full/2004_11_intro.pdf
- (20) NOVAK, Miroslav a Václav VETVICKA. B -Glucans, History, and the Present: Immunomodulatory Aspects and Mechanisms of Action. *Journal of Immunotoxicology*. 2008, vol. 5, issue 1, s. 47-57. DOI: 10.1080/15476910802019045. Dostupné z: http://www.betaglukan.cz/data/citace_100.pdf
- (21) Effects of beta glucan. *ImmunoMedic* [online]. 2011 [cit. 2014-08-13]. Dostupné z: <http://immunomedic.com/effects-of-beta-glucan-2/>
- (22) Az elmúlt tíz év legjelentősebb tudományos eredményei. *ORIGO* [online]. 2010 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.origo.hu/tudomany/20101219-viz-a-marson-fosszilis-dns-mikrobiom-klimavaltozas-metaanyagok-az.html?pldx=10>
- (23) Houby při podpoře imunity organismu člověka. *Bylinné prostředky pro krásu a zdraví* [online]. 2005 [cit. 2014-08-14]. Dostupné z: <http://hladik.hopem.cz/byliny/lecive-ucinky-hub.pdf>
- (23) Onkogenetika. *Genetika- Váš zdroj informací o genetice* [online]. 2003-2011 [cit. 2014-08-17]. Dostupné z: <http://genetika.wz.cz/onkogenetika.htm>
- (25) MASON, Roger. *What is beta glucan?: a concise guide to the benefits and uses of the most powerful natural immune enhancer known to science* [online]. Summer 2004 revision. Sheffield, MA: Safe Goods, 2004 [cit. 2014-08-17]. ISBN 18-848-2066-2. Dostupné z: <http://www.youngagain.org/books/betaglukan.pdf>
- (26) Beta glukan. *BetaGlukan: vaše přírodní prevence* [online]. 2011 [cit. 2014-08-18]. Dostupné z: <http://www.prirodniprevence.cz/cz/betaglukan.html>
- (27) Glukan a hladina cholesterolu. *Betaglukan.cz* [online]. 2008-2010 [cit. 2014-08-18]. Dostupné z: <http://www.betaglukan.cz/odborne-cholesterol/>

- (28) Ječné beta-glukany snižují cholesterol stejně jako ovesné. *Informační centrum bezpečnosti potravin* [online]. 2012 [cit. 2014-08-18]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/jecne-beta-glukany-snizuji-cholesterol-stejne-jako-ovesne.aspx>
- (29) VRÁNOVÁ, Dana. Ovesné β -glukany a jejich vztah ke zdraví. *ChemPoint: Vědci pro průmysl a praxi* [online]. 2014 [cit. 2014-08-18]. Dostupné z: <http://www.chempoint.cz/ovesne>
- (30) MUDRÁKOVÁ, Martina. Aktuální trendy ve složení diet pro psy a kočky s gastrointestinálními problémy. *Herriot* [online]. 2012, č. 9 [cit. 2014-08-18]. Dostupné z: <http://cms2.netnews.cz/files/attachments/67080/22230-Herriot-25-trendy.pdf>
- (31) RAHAR, Sandeep, Gaurav SWAMI, Navneet NAGPAL, Manisha A. NAGPAL a GaganShah SINGH. Preparation, characterization, and biological properties of β -glucans. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology* [online]. 2011, vol. 2, issue 2 [cit. 2014-08-25]. DOI: 10.4103/2231-4040.82953. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3217690/>
- (32) Co jsou to glukany. *M.J.Beta: Doplnky stravy z hlívy ústříčné* [online]. 2011-2014 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.mjbeta.cz/o-glukanech/co-jsou-to-glukany/>
- (33) AMBROŽOVÁ, Jana. *Mikrobiologie v technologii vod*. 1. vyd. Praha: VŠCHT, 2004, 244 s. ISBN 80-708-0534-X.
- (34) Shii Take. *Lekker Plant-Aardig* [online]. 2002 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.lekkerplantaardig.net/shii-take.htm>
- (35) Hlíva ústříčná. *Linkovník* [online]. 2008-2013 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://linkovnik.wz.cz/hliva-ustricna/>
- (36) Oddělení Euglenophyta. *Sinice a řasy* [online]. 2003-2014 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.sinicearasy.cz/134/Euglenophyta>

(37) B-glucan. *Oats and Health* [online]. 2013 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://www.oatsandhealth.org/composition-oats-and-health-27/beta-glucan-oats-and-health-38>

(38) ŠÍMA, Petr. Betaglukany- nadějně přírodní imunomodulační látky. *Živa* [online]. 2012, č. 2 [cit. 2014-08-19]. Dostupné z: <http://ziva.avcr.cz/files/ziva/pdf/betaglukany-nadejne-prirodni-imunomodulacni-latky.pdf>