Immunologi: Betaglukaner – fra teori til klinikk

Nedsatt immunforsvar kan skyldes en rekke tilstander som infeksjoner, fysisk eller psykisk stress, inadekvat ernæring, forgiftning, og for liten eksponering av mikrobielle molekyler som normalt modner og trimmer immunforsvaret.

Typiske tilstander relatert til uheldige immunreaksjoner er stadig tilbakevendende infeksjoner, kroniske infeksjons- og inflammasjons-forandringer, hud-forandringer, munnhuleforandringer, allergi, astma, utmattelses-syndromer, kronisk degenerative tilstander, artritter og artroser, sår som gror dårlig og svulstvekst.

Immunforsvaret består av det medfødte og det ervervede immunforsvar. Det *medfødte immunforsvaret* tar seg av 99 prosent av alle angrep vi blir utsatt for. Det *ervervede,* eller det *spesifikke,* immunforsvaret reagerer sent ved førstegangs infeksjon med produksjon av spesifikke anti-stoffer. Ved annen gangs infeksjon virker disse umiddel-bart. (*Flere detaljer. se tillegg 1*).

Immunforsvaret trenger jevnlig stimulering og trening for å fungere godt. Slik naturlig stimulering skjer ved at «vaktceller» (makrofager) i slimhinner, tarm og luft-veier fanger opp spesielle signalmolekyler (PAMS) som finnes i mikroorganismer som bakterier og sopp. Når slike stoffer oppdages, sender makrofagene ut kjemiske signalstoffer (interleukiner) som instruerer hele resten av immunforsvaret om hvordan det skal oppføre seg. De kontrollerer og styrer både hvordan det medfødte systemet skal reagere, og hvordan det spesifikke immun-systemet skal respondere på infeksjoner, vaksiner og allergener. *(For deg som vil lese mer om dette, se tillegg 2).*

Ved mange tilstander og sykdommer er det ubalanse mellom disse systemene.

Betaglukaner

Betaglukaner forekommer i veggen på forskjellige bakterie- og sopparter. Betaglukaner er naturlig fore-kommende polyglukosekjeder med sidegrener med spesiell avstand og lengde.

Glukanreseptorer på makrofagene forekommer i hele dyreriket. Stimulering av disse er viktig for å utvikle normal immunfunksjon, samt opprettholde og modulere funksjonen senere. Tilstedeværelse av betaglukaner i mat som naturlig påvirker det medfødte immunforsvaret, er derfor en meget effektiv strategi for at immunapparatet til enhver tid skal respondere opti-malt. *(For deg som vil vite mer om glukaner, se tillegg 3)*

Balansert og ubalansert immunreaksjon

T- hjelpecellene (Th) type 1 og 2 skiller ut signalstoffer som bestemmer og styrer de fleste immunresponsene. En balansert immunreaksjon fordrer et korrekt forhold mellom Th-1 celler og Th-2 celler. Litt forenklet kan vi si at Th-1 gir en akutt respons, mens Th-2 gir en kronisk respons og en forskyvning fra Ig-G til Ig-E produksjon.

Forholdet mellom Th-1 og Th-2 styres av signaler fra makrofager i slimhinner, særlig i tarmen. Ved å tilføre slike strukturer i maten, gjenoppretter vi immun-forsvarets naturlige funksjon. Destruksjon dempes, infeksjonsmotstand økes, og reparasjons-prosesser stimuleres. *(For deg som vil lese mer om Th-1/Th-2 reaksjoner, se tillegg 4).*

Det er viktig å forstå at Th-1/Th-2 balansen er basal for å styre de aller fleste immunresponser både i det medfødte og i det ervervede immunsystem. Påvirking av denne balansen er derfor helt essensiell for de aller fleste immunrelaterte tilstander og responser. Vi ser derfor resultatet av ubalanse/ balanse ved en lang rekke helt forskjellige tilstander.

Kliniske konsekvenser:

Betaglukaner benyttes i dag rutinemessig i stressfôr til oppdrettsfisk og smågris, noe som sammen med gode vaksiner gir meget god helsetilstand, tiltross for dramatisk redusert antibiotikabruk. Videre som kost-tilskudd til mennesker, hund, katt og gnagere.

Tilstedeværelse av betaglukaner i mat som naturlig modulerer det medfødte immunforsvaret, vil medvirke til at immunapparatet til enhver tid responderer opti-malt. Dermed påvirkes uønskede og skadelige reaksjoner ved en rekke immunmedierte tilstander.

Lifeline AS. Tromøyveien 20, 4841 Arendal
Telefon: + 47 22 07 19 40 Fax +47 947 65 077 E-mail: post@lifeline.no www.lifeline.no

Publikasjoner

Det foreligger en lang rekke publikasjoner og flere hundre ernæringsforsøk gjort med menneske, ku, gris, fjærfe, hund, katt, kanin, rotte, mus, fisk, reke og akvatiske larver som dokumenterer virkningsmekanismer, effekter og sikkerhet av glukaner.

De forskjellige immunologiske virknings- og reaksjonsmekanismer beskrives og forklares i detalj. *(I tillegg 5 finner du oppsummert konklusjoner fra publikasjoner om betaglukaner).*

Tillegg for deg som ønsker ytterligere informasjon

Tillegg 1

Det medfødte immunforsvaret innbefatter makrofager, dentrittiske celler, og nøytrofile granulocytter. Det er det medfødte immunsystemet som tar seg av 99 prosent av alle angrep vi blir utsatt for. Det ervervede eller det spesifikke immunforsvaret består av det cellulære og det humorale system med spesifikke antistoffer.

Tillegg 2

Litt om PAMS

Gjennom millioner av år har naturen valgt ut naturlig forekommende PAMS (**P**atogen **A**ssosierte **M**olekylære **S**trukturer) fra mikroorganismer, og laget reseptorer på immunceller (hos alle dyrearter) som detekterer tilstedeværelse av disse. Slike molekyler er fraværende i dyreriket, og er derfor hensiktsmessige alarmsignaler. Celler med reseptorer for forskjellige PAMS finnes i alle slimhinner og utgjør ryggraden i kroppens medfødte immunsystem, som er førstelinje forsvaret mot de fleste infeksjoner. Når disse stimuleres, sendes det ut signalstoffer som regulerer de forskjellige immunreaksjonene både i det medfødte og i det spesifikke system. De kontrollerer og styrer hvordan det spesifikke immunsystemet responderer på infeksjoner, vaksiner og allergener.

Tillegg 3

Betaglukaner

Betaglukaner forekommer i veggen på forskjellige bakterie- og sopparter. Betaglukaner er naturlig forekommende polyglukosekjeder med sidegrener med spesiell avstand og lengde. Disse er svært viktige PAMS. (1,3-1,6 betaglukan er det viktigste glukan.) Glukanreseptorer forekommer i hele dyreriket, og stimulering av disse er viktig for å utvikle normal immunfunksjon, samt opprettholde og modulere funksjonen senere. Tilstedeværelse av betaglukaner i mat som naturlig modulerer det medfødte immunforsvaret, er derfor en meget effektiv strategi for at immunapparatet til enhver tid skal

Lifeline AS. Tromøyveien 20, 4841 Arendal
Telefon: + 47 22 07 19 40 Fax +47 947 65 077 E-mail: post@lifeline.no www.lifeline.no

respondere optimalt. Betaglukaner er makrofagstimulerende og øker organismens evne til mikrobedrap, og endrer cellens reaksjon mot bakterielle endotoksiner (lipopolysakkarider). Makrofager produserer vekstfaktorer og regulerer dermed sårtilheling og arrdannelse.

De medfødte immunforsvarsmekanismene er også viktige for organismens evne til å eliminere kreftceller gjennom aktivering av killer-celler.

Tillegg 4
Balansert versus ubalansert immunreaksjon Th-1 –Th-2

Th-1-respons hjelper det cellulære og det medfødte immunforsvaret til å produsere og aktivere effektorceller som makrofager, granulocytter og dreper-celler. Th-2-respons stimulerer B-cellenes antistoffproduksjon, men kan også sette i gang en del uønskede reaksjoner, som for eksempel allergi. Ved kroniske inflammasjonsprosesser har vi ofte en ubalanse i favør av Th-2. For å få en optimal reparasjonsprosess, og for å dempe de destruktive prosessene, ønsker vi en forskyvning i retning Th-1, slik at balanse gjeninntrer.

Forholdet mellom Th-1 og Th-2 styres av interleukiner fra makrofager i slimhinner, særlig i tarmen, som detekterer PAMS i lumen. Ved å tilføre slike strukturer i maten, gjenoppretter vi immun-forsvarets naturlige funksjon. Destruksjon dempes, infeksjonsmotstand økes, og reparasjons-prosesser stimuleres.

Tillegg 5
Konklusjoner fra publikasjoner og status for betaglukanforskning

- Betaglukan er et naturlig forekommende, non-toksisk, non-immunogent (kroppen danner ikke antistoffer mot dem) fiberkompleks som utgjør celleveggskjelett hos en rekke mikroorganismer.
- Makrofager, dentrittiske celler og nøytrofile granulocytter i slimhinner særlig i tarm, har spesifikke TLR-reseptorer for betaglukan. Dette registreres som et alarmsignal, fremmed for dyreriket. Ved stimulering sender disse ut interleukiner som aktiviserer både det spesifikke og det medfødte immunforsvaret.
- Normal utvikling av immunforsvar, samt optimal immunrespons fordrer slik stimulering gjennom hele livsløpet.
- Ved stimulering av reseptorer for betaglukan, normaliseres forholdet mellom Th-1 og Th-2
- Ved kroniske og allergiske tilstander er Th-2 dominerende. Tilstedeværelse av glukan normaliserer balansen, og dermed forskyves respons fra TNF (tumor nekrosefaktor) til INF gamma (Interferon).

Tilførsel av naturlige glukaner vil:

- aktivere fagocytose gjennom mekanismer beskrevet i detalj både på molekylært nivå og cellulært nivå
- gi økt beskyttelse mot virus, bakterier, sopp og parasitter.
- dempe allergiske responser (Økt Th-2 gir økt Ig E)
- indusere kroppens anticancer mekanismer (INF, IL-12 og økt killer-celleaktivitet)
- stimulere det spesifikke system i positive tilbakesløyfer og gir derfor adekvat produksjon av antistoffer
- kompensere for manglende/ inadekvat mikrobiell eksponering som forekommer i den industrialiserte verden, der naturlig bakteriell stimulering *som er essensiell for normal utvikling og funksjon i immunforsvaret mangler.*

Lifeline AS. Tromøyveien 20, 4841 Arendal
Telefon: + 47 22 07 19 40 Fax +47 947 65 077 E-mail: post@lifeline.no www.lifeline.no

Fagperspektiv: Referanseliste

1. Vorland L. Naturlig forekommende antimikrobielle peptider – lovende nye antibiotika eller ris til egen bak? Tidsskr Nor Lægeforen 2001;121: 3191–6.

2. Ganz T, Lehrer RI. Antimicrobial peptides in innate immunity. I: Karl Lohner, red. Development of novel antimicrobial agents: emerging strategies. Norfolk: Horizen Scientific Press, 2001: 139–47.

3. Hancock REW, Scott MG. The role of antimicrobial peptides in animal defenses. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 8856– 61.

4. Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature 2001; 406: 782–7.

5. Rook GAW, Stanford JL. Give us this day our daily germs. Immunol Today 1998; 19: 113–6.

6. Seljelid R, Rasmussen LT, Larm O, Hoffmann J. The protective effect of beta-1,3-D-glucan derivatized plastic beads against Escherichia coli infection in mice. Scand J Immunol 1987; 25: 55–60.

7. Kaneko Y, Chihara G. Potentiation of host resistance against microbial infections by lentinan and its related polysaccharides. I: Friedman H, Klein TW, Yamaguchi H, red. Microbial infections: role of biological response modifiers. New York: Plenum Press, 1992: 201–15.

8. Maeda YY, Yonekawa H, Chihara G. Application of lentinan as cytokine inducer and host defence potentiator in immunotherapy of infectious diseases. I: Masihi N, red. Immunotherapy of infections. New York: Marcel Dekker, 1994: 261–79.

9. Williams DL, Mueller A, Browder W. Glucan- based macrophage stimulators: a review of their anti-infective potential. Clin Immunotherapy 1998; 5: 392–9.

10. Seljelid R, Gao Q, Berge A, Ugelstad J. Biological effects of the immunomodulator beta-1,3-D-polyglucose are strongly potentiated by conjugation to biodegradable microbeads. Scand J Immunol 1997; 45: 683–7.

11. Williams DL, Mueller A, Browder W. Preclinical and clinical evaluation of carbohydrate immunopharmaceuticals in the prevention of sepsis and septic sequelae. Journal of Endotoxin Research 1995; 2: 203–8.

12. Vereschagin EI, Lambalgen AAV, Dushkin MI, Schwartz YS, Polyakov L, Heemskerk A et al. Soluble glucan protects against endotoxin shock in the rat: the role of the scavenger receptor. Shock 1998; 9: 193–8.

13. Rylander R, Holt PG. (1–3)-beta-D-Glucan and endotoxin modulate immune response to inhaled antigen. Mediators of Inflammation 1998; 7: 105–10.

14. Soltys J, Quinn MT. Modulation of endotoxin- and enterotoxin-induced cytokine release by in vivo treatment with beta-(1,6)-branched beta-(1,3)-glucan. Infect Immun 1999; 67: 244–52.

15. Portera CA, Love EJ, Memore L, Zhang L, Müller A, Browder W et al. Effect of macrophage stimulation on collagen biosynthesis in the healing wound. Am Surg 1997; 63: 125–31.

16. Seljelid R. Tumor regression after treatment with aminated beta-1,3-D-polyglucose is initiated by circulatory failure. Scand J Imunol 1989; 29: 181–92.

17. Sveinbjørnsson B, Rushfeldt R, Seljelid R, Smedsrød B. Inhibition of establishment and growth of mouse liver metastases after treatment with interferon gamma and beta-1,3-D-glucan. Hepatology 1998; 27: 1241–8.

18. Jong SC, Birmingham JM. Medicinal and therapeutic value of the Shiitake mushroom. Adv Appl Microbiol 1993; 39: 153–84.

19. Robertsen B, Rørstad G, Engstad R, Raa J. Enhancement of non-specific disease resistance in Atlantic salmon, Salmo salar L, by a glucan from Saccharomyces cerevisiae cell walls. Journal of Fish Diseases 1990; 13: 391–400.

20. Dritz SS, Shi J, Kielian TL, Goodband RD, Nelssen JL, Tokach MD. Influence of dietary beta-glucan on growth performance, nonspecific immunity, and resistance to Streptococcus suis infection in weanling pigs. J Anim Sci 1995; 73: 3341–50.

21. Nagler-Anderson C. Man the barrier! Strategic defences in the intestinal mucosa. Nat Rev Immunol 2001; 1: 59–67.

22. Levy JA. The importance of the innate immune system in controlling HIV infection and disease. Trends Immunol 2001; 22: 312–6.

23. Gura T. Innate immunity. Ancient system gets new respect. Science 2001; 291: 2068–71.

24. Kimbrell DA, Beutler B. The evolution and genetics of innate immunity. Nat Rev Genet 2001; 2: 256–67.

25. Willment JA, Gordon S, Brown GD. Characterization of the human Beta-glucan receptor and its alternatively spliced isoform. J Biol Chem 2001; 276: 43818–23.

26. Medzhitov R. CpG-DNA: a security code for host defense. Nature Immunol 2001; 2: 15–6.

Lifeline AS, Tromøyveien 20, 4841 Arendal
Telefon: + 47 22 07 19 40 Fax +47 947 65 077 E-mail: post@lifeline.no www.lifeline.no