

Fytofarmaka a imunita

MUDr. Petra Čamborová, Ph.D.

Dětské oddělení, KNTB, a. s., Zlín

V průběhu celé historie lidé studují účinky různých rostlin na zdraví člověka. Vývoj nových moderních léčiv se i v dnešní době opírá o historické znalosti použití a přípravy rostlin a jejich extraktů k medicínám účelům. Fytofarmaka jsou jednou ze skupin léčivých přípravků, která mají ve svém složení alespoň jednu rostlinnou látku extrahovanou přímo z rostlin. Další skupinou jsou pak tradiční rostlinné přípravky, které se liší tím, že obsahují výtěžky několika různých rostlin a není u nich proto známá konkrétní účinná látka zodpovědná za mechanismus účinku (1).

Klíčová slova: fytofarmakologie, imunomodulace, Echinacea, beta-glukany

Phytopharmaceuticals and immunity

Throughout history, people have studied the effects of various plants on human health. Even today, the development of novel modern drugs relies on historical knowledge of using and preparing plants and their extracts for medicinal purposes. Phytopharmaceuticals are among those medicinal products the composition of which contains at least one herbal substance removed directly from plants. Another group involves traditional herbal medicinal products that differ in that they contain extracts from several different plants; as a result, a particular active substance responsible for the mechanism of action is not known in this group.

Key words: herbal medicine, immunomodulation, Echinacea, beta-glucans

Ve zdravém organismu udržuje imunitní systém určitou homeostázu. Imunomodulátory jsou různé endogenní či exogenní látky, které mohou působit stimulačně nebo supresivně na vrozenou i získanou imunitu, mohou se podílet na protiproliferačním působení na nádorové buňky a také zvyšovat schopnost hostitele bránit se působení toxických látek. Chemicky je vyráběno mnoho imunomodulačně působících molekul, jejich nevýhodou je ale i značné množství nežádoucích efektů. Právě díky bezpečnosti se v posledních letech zaměřuje pozornost na přírodní imunomodulátory a jejich potenciál v bezpečném ovlivnění imunitního systému. Většina výzkumů se nyní zaměřuje na identifikaci a zkoumání biochemických látek a konkrétních molekul v účinnosti na konkrétní nemoci. Protože se tyto látky v syrovém stavu nacházejí ve směsích, je tento proces mimořádně náročný. Chemicky se jedná o skupiny fruktanů, polyfenolů, terpenoidů, esenciálních olejů, polysacharidů, alkaloidů či glykozidů.

Imunitní systém se dělí na dvě kategorie, vrozený (nespecifický) a získaný (specifický, protilátkový). Hlavními mediátory jsou cytokiny, proteiny akutní fáze, makrofágy, monocyty, komplement a neutrofilové. Evolučně se vyvinul mechanismus, kterým dochází k rozpoznání patogenu a spuštění adekvátní obranné reakce. Všechny fáze nespecifické imunity obsahují antigen – prezentující buňky a makrofágy, které hrají klíčovou roli v buňkami mediované cytotoxicitě, produkci cytokinů a oxidu dusného ústící ve fagocytózu antigen – prezentující buňky. Dále dochází k aktivaci B a T

lymfocytů, regulaci NK buněk a produkci TNF – alfa (tumor necrosis factor), interferonu a růstových faktorů. Terciální součástí vrozené imunity je i komplement, který je hlavním faktorem humorální imunity. Stimulační ovlivnění vrozené nespecifické imunity je hlavním místem působení látek rostlinného původu.

Imunomodulační charakteristiky léčiv rostlinného původu jsou předmětem mnoha klinických studií, kdy je zkoumán jejich potenciál k vývoji nových imunomodulačních agens, které by doplnily již dostupná chemoterapeutika. Těchto látek je známo nepřeberné množství a popis všech by překročil rozsah tohoto sdělení. Proto budou níže zmíněny pouze některé, běžně dostupné, jako součást fytofarmak i v našich zemích.

Fruktany jsou solubilní polymery fruktózy, které se podle typu vazby koncové molekuly glukózy dělí na inuliny, levany a graminany. Fruktany přispívají ke zdraví mnohými mechanismy. Jsou selektivním substrátem pro probiotické bakterie, jsou scavengerem pro reaktivní kyslíkové radikály, čímž snižují zánětlivou aktivitu zejména na zvýšení produkce oxidu dusného (NO), interleukinů (IL-1, IL-6, IL-10), interferonu gamma či TNF-alfa. Jejich fermentací vznikají mastné kyseliny s krátkým řetězcem, které mají prokázány pozitivní vliv na zdraví člověka. Předpokládá se i přímý kontakt mezi fruktany a imunitními buňkami střeva. Inulin jako chemicky nejjednodušší polysacharid ze skupiny fruktanů nedokáže lidský organismus dále štěpit a chová se proto ve střevě jako vláknina, kterou dokážou zpracovat až střevní bakterie, pro které je pre-

biotikem. Stimuluje kmeny *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* k redukci patogenů ve střevě snížením jejich adherence k střevní stěně a přímému antimikrobiálnímu efektu, co vede k obnovení normálního složení mikrobiálního spektra (2). Prebiotika a probiotika se podílejí na imunomodulaci prostřednictvím lymfatického systému střeva (GALT – gut associated lymphoid tissue). Zdrojem fruktanů je například čekanka obecná, agáve, topinambur či česnek. V souvislosti s imunitou je u nás nejčastěji zmiňovaná *Echinacea*.

Echinacea spp. (třepatka spp.) a její extrakty byly v posledních 30 letech předmětem mnoha klinických studií a zájem o ni pořád roste. Kromě fruktanů také obsahuje mnoho bioaktivních látek (echinakosidy, kyseliny kávové, polysacharidy a glykoproteiny). Neexistuje však zatím všeobecná shoda ohledně aktivní složky zodpovědné za její domnělé léčivé vlastnosti. In vitro působí aktivaci makrofágů a uvolnění TNF a interleukinů, má i určitou antioxidační aktivitu a protizánětlivý účinek zprostředkovaný inhibicí cyklooxygenázy. Na zvířecích modelech působí na imunitní systém zvýšením počtu cirkulujících bílých krvinek, zvýšením fagocytózy, aktivity lymfocytů, stimulací produkce cytokinů a spouští alternativní cestu komplementu a v neposlední řadě moduluje apoptózu (3). Klinicky je využívána k prevenci chřipky a nachlazení.

Allium sativum (česnek kuchyňský) je po staletí užíván jako aromatické dochucovadlo a také přírodní léčivo. V klinických studiích byl prokázán jeho efekt na zvýšení aktivity a počtu NK buněk (natural killers), v jiných jeho efekt na imunitu a zánětlivou

odpověď u dospělých (4). Tyto studie dokazují slibný potenciál česnekového extraktu, ale identifikace aktivní složky, která je klíčová pro efekt na imunitu, vyžaduje ještě další výzkumy.

Polyfenoly jsou dobře známé farmakologicky aktivní složky (flavonoidy, kyselina fenolová, stilbenoidy a taniny) tvořené výlučně rostlinami a působící mimo jiné i imunomodulačně. In vitro i in vivo studie prokázaly jejich antioxidační, protizánětlivý antitumorózní efekt. Silbenoidy (např. resveratrol) mají prokázaný přímý efekt na makrofágy, lymfocyty a dendritické imunitní buňky, ale v některých studiích vykazoval resveratrol signifikantní vedlejší účinky (5). Curcumin (*Curcuma longa*) je také jednou z látek patřící do této skupiny, která má prokázaný protizánětlivý a antioxidační efekt tím, že zvyšuje produkci oxidu dusného (NO) NK buňkami, co vede k apoptóze nádorových buněk.

Propolis jako včelí produkt je známý pro celou řadu jeho pozitivních účinků. Pro včely je důležitým stavebním materiálem s antimikrobiálním účinkem, který obsahuje včelí vosk, pryskyřice, silice, ale také flavonoidy, kyselinu kávovou a kumarovou. Již v tradiční medicíně byl využíván jako antiseptikum, dnes zejména k prevenci a léčbě infekcí v dutině ústní, kožních a respiračních infekcí. Působí protizánětlivě, antioxidačně a imunomodulačně. Výzkum prokázal, že jeho účinky jsou většinou důsledkem synergického působení jeho jednotlivých složek, kterých obsah se liší podle materiálu, který včely sbírají na jeho produkci. Při jeho systémové aplikaci působí imunostimulačně prostřednictvím aktivace makrofágů a zvýšením jejich mikrobicidní aktivity pomocí zvýšené sekrece cytokinů (TNF-alfa, IL-6, IL-8), dále stimuluje lytickou aktivitu NK buněk a podporuje produkci protilátek (6).

Hippophae rhamnoides (rakytník řešetlákový) obsahuje kromě vitaminů (C, B, E, K) i polyfenoly, díky kterým má baktericidní a antivirový účinek, biostimulační účinek spočívá v zlepšení přenosu kyslíku v organismu. Extrakt z rakytníku se tradičně využívá při prevenci chřipkových onemocnění.

Pelargonium sidoides (léčivý muškát) a jeho extrakt s 11% etanolem je fytofarmakum s poměrně dobře vědecky ověřeným účinkem. Složením jde o poměrně rozsáhlou směs účinných látek, mimo jiné kumariny, kyselinu fenolovou či flavonoidy. Ve studiích byl prokázán antivirový a antibakteriální a stejně tak imunomodulační potenciál (7). Vykazuje silný inhibiční efekt na bakteriální kmeny (např. *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*)

pomocí aktivace makrofágů se zapojením interferonu gamma a zvýšením produkce oxidu dusného. Aktivované makrofágy poté produkují cytokiny a interleukiny. Antivirový efekt může být přímý nebo zprostředkovaný interferony. Dalším popisovaným mechanismem účinku je ztížení adheze bakterií na epitel dýchacích cest a zvýšení jeho ciliární motility (8).

Skupinou biologicky aktivních polysacharidů, jejichž imunomodulační účinek je v současnosti předmětem mnoha výzkumů, jsou β -glukany. Jsou to přirozené součásti stěn některých bakterií, hub, řas a vyšších rostlin. Již po tisíciletí je známý zdravotní benefit přírodních látek obsahujících β -glukany, vycházející i z japonské legendy o opicích bez rakoviny či jiných nemocí, které se živily pouze houbou *Lentinula edodes*. Využíván je jejich silný imunostimulační efekt, antitumorózní působení, či schopnost snižovat hladinu cholesterolu a triglyceridů. Velikost a biochemické složení β -glukanů izolovaných z různých zdrojů ovlivňuje jejich imunomodulační schopnosti. Nejlépe je dokumentován imunomodulační efekt β -glukanů pocházejících z buněčných stěn hub. Působí na mnoha úrovních imunitní kaskády, jejich receptory se nacházejí na membránách makrofágů, monocytů, dendritických buněk či NK buněk a také se podílejí na zvýšení produkce cytokinů a protilátkové odpovědi (9). Mají tedy komplexní vliv na imunitní systém a prokazatelně posilují odolnost organismu proti infekcím a tumorům. Ve studiích se však účinnost liší podle čistoty a původu zkoumaného β -glukanu. Kromě přímého působení na imunitní kaskádu se předpokládá i jejich význam jako nutričního suplementu či prebiotika pro střevní bakterie. V posledních letech je dominantně diskutován mikrobiom, jehož složení může významně ovlivňovat homeostázu mnoha orgánových systémů. β -glukany působící jako probiotikum a prebiotikum zlepšují složení mikrobioty, střevní integrity a odolnosti vůči patogenním bakteriím (10). Přesný mechanismus všech benefitů tohoto působení je zatím předmětem intenzivních výzkumů.

Rostlinou odpradáva fascinující celé generace svou léčivou silou je *Aloe vera*. V jejím gelu bylo popsáno více jak 75 biologicky aktivních komponent, přičemž neaktivnější terapeutický efekt se přisuzuje obsaženým polysacharidům. Využívá se její protizánětlivý účinek (zejména lokálně) ale i antioxidační, antitumorózní, antibakteriální účinek při celkovém užití. Obecně jej lze farmakologicky považovat za posilovač imunity a detoxikant savčích organismů (11).

Závěr

Systematické studie zaměřené na účinek specifických léčivých bylin na imunitní systém jsou určeny k získání vědeckých poznatků založených na důkazech o vhodném používání tradičních léčivých přípravků. Vývoj imunologie vedl k zjištění další složitosti v kombinované patogenese infekčních nemocí. Nejdůležitější je však pochopení, jak je možné ovlivnit imunitní systém novými technikami a léky. Je paradoxem, že s rozvojem imunologie a zvyšování našich poznatků o molekulární úrovni průběhu imunitních dějů a možností jejich ovlivnění, se k možnostem terapeutického ovlivnění obracíme zpět k přírodním produktům. Mnoho nemocí lze alternativně léčit imunomodulací pomocí léčivých rostlin místo chemoterapie, která má i množství nežádoucích účinků.

Literatura

1. Vranova V. Fytofarmaka jsou registrovanými léky. *Remedia* 2017; 27: 596–598.
2. Franco-Robles E, López MG. Implication of Fructans in Health: Immunomodulatory and Antioxidant Mechanisms. *ScientificWorldJournal*. 2015; 2015: 289267.
3. Dibrange E, Peshev D, Loedolff B, Van den Ende W. Fructans as Immunomodulatory and Antiviral Agents: The Case of Echinacea. *Biomolecules*. 2019 Oct 16; 9:10.
4. Xu C, Methews AE, Rodrigues C, et al. Aged garlic extract supplementation modifies inflammation and immunity of adults with obesity: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Clinical Nutrition ESPEN*, 2018; 24: 148–155.
5. Rauf A, Imran M, Butt MS, Nadeem M, et al. Resveratrol as an anticancer agent: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Jun 13; 58(9): 1428–1447.
6. Ding S, Jiang H, Fang J. Regulation of Immune Function by Polyphenols. *J Immunol Res*. 2018 Apr 12; 2018: 1264074.
7. Careddu D, Pettenazzo A. Pelargonium sidoides extract EPs 7630: a review of its clinical efficacy and safety for treating acute respiratory tract infections in children. *Int J Gen Med*. 2018 Mar 8; 11: 91–98.
8. Roth M, Fang L, Stolz D, Tamm M. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One*. 2019 Feb 1; 14(2): e0210702.
9. Vetvicka V, Vannucci L, Sima P, Richter J. Beta Glucan: Supplement or Drug? From Laboratory to Clinical Trials. *Molecules*. 2019 Mar 30; 24(7). pii: E1251.
10. Jayachandran M, Chen J, Chung SSM, X, B.A. critical review on the impacts on gut microbiota and human health. *J Nutr Biochem*. 2018 Nov; 61: 101–110.
11. Kumar R., et al. Therapeutic potential of Aloe vera-A miracle gift of nature. *Phytomedicine*. 2019 Jul; 60: 152996. doi: 10.1016/j.phymed.2019.152996. Epub 2019 Jun 20

Článek je převzatý z:
Fytoterapie 2020; *Pediatr. praxi* 2020;
 (Suppl B), *Med. praxi* 2020; (Suppl B):32–34.
 ISBN 978-80-7471-298-2.

MUDr. Petra Čamborová, Ph.D.
 Dětské oddělení, KNTB a. s., Zlín
 pcambor@email.cz