

# $\beta$ -Glukanlar ve İmmün Sistem

Received : 15.04.2015

Revised : 28.07.2015

Accepted : 05.10.2015

**Didem Şöhretoğlu\*<sup>o</sup>, Ayşe Kuruüzüm Uz\***

## Giriş

$\beta$ -glukanlar, D-glukozun farklı sayıda ve farklı şekillerde bağlanmasıyla oluşan polisakkarit yapısındadırlar ve ana iskelette  $\beta(1\rightarrow3)$ -glukoz ortakdır<sup>1</sup>. *Triticum* sp. (buğday), *Avena* sp. (yulaf), *Hordeum vulgare* (arpa), *Oryza sativa* (pirinç) gibi çok sık tükettiğimiz tahıllar, *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası), *Lentinus edodes* (Shiitake mantarı), *Ganoderma lucidum* (Reishi, ölümsüzlük mantarı), *Grifola frondosa* (Maitake mantarı), *Agaricus blazei* (blazei mantarı) gibi yenen veya tıbbi olarak kullanılan mantarlar da başlıca  $\beta$ -glukan kaynaklardır. Bunların haricinde, *Agrobacterium radiobacter*, *A. rhizogenes* gibi bakteriler, *Laminaria* sp. gibi algler, *Sclerotinia sclerotiorum* gibi funguslar da  $\beta$ -glukan kaynaklarına örnek olarak verilebilir<sup>1,2</sup>.

Tablo 1'de bazı  $\beta$ -glukanların bağlanma tiplerine, isimlendirilmelerine ve elde edildikleri kaynaklara örnekler verilmiştir<sup>1,2</sup>. Kimyasal modifikasyonlarla elde edilen asetillenmiş, karboksimetillenmiş, fosforlanmış veya sülfonlanmış yarı sentetik  $\beta$ -glukanların çözünürlük sorunu aşılmış olmasına rağmen, reseptöre afinitelerinin doğal  $\beta$ -glukanlar kadar iyi olmaması nedeniyle bu çalışmada sadece biyolojik kaynaklardan elde edilen doğal  $\beta$ -glukanlardan bahsedilmiştir.

$\beta$ -glukanların kimyasal yapısı elde edildikleri kaynaklara ve izole edilmiş metoduna göre değişkenlik göstermektedir. Örneğin, tahıllardan elde edilen  $\beta$ -glukan başlıca  $\beta(1\rightarrow3)$  ve  $\beta(1\rightarrow4)$  glukandan oluşurken, mantarlardan elde edilen  $\beta$ -glukan  $\beta(1\rightarrow3)$  ve  $\beta(1\rightarrow6)$  (Şekil 1)'nin karışımıdır.  $\beta$ -glukanların bağ tipleri, dallanmanın şekli ve derecesi, heliksel yapıları, moleküler ağırlıkları, suda çözünürlükleri ve solüsyon içerisindeki halka konformasyonları değişkenlik gösterir ve bu değişkenlikler biyolojik aktivitelerini etkilemektedir<sup>2-5</sup>. Örneğin,  $\beta$ -glukanın çözünürlüğünün artması, bağışıklık sistemi üzerinde-

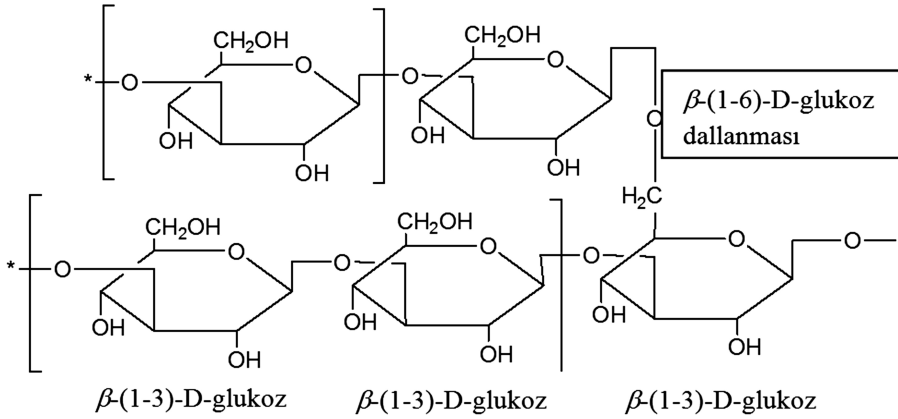
\* Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakognozi Anabilim Dalı, Ankara

<sup>o</sup> Yazışma Yapılacak Yazar: E-posta: didems@hacettepe.edu.tr

**TABLO 1**Bazı  $\beta$ -glukanların bağlanma tipleri, isimleri ve elde edildikleri kaynaklar

<b>Kimyasal yapı</b>	<b>İsim</b>	<b>Elde edildiği kaynak</b>
Lineer (1,3)- $\beta$ -glukan	kurdilan	<i>Agrobacterium radiobacter</i> <i>Agrabacterium rhizogenes</i> <i>Rhizobium trifolii</i> <i>Bacillus sp</i>
	paramilon	<i>Euglena gracilis</i> <i>Pavlova mesolychnon</i>
	pakiman	<i>Poria cocos</i>
Yan zincire (1,6)- $\beta$ -glukozil veya (1,6)- $\beta$ -oligoglukozil bağlı lineer (1,3)- $\beta$ -glukanlar	kalloz	<i>Vitis vinifera</i> <i>Gossypium arboretum</i>
	laminarin	<i>Laminaria sp.</i>
	mikolaminarin	<i>Phytophthora sp.</i> <i>Achylya bisexualis</i>
	kiryosolaminarin	<i>Ochromonas malhamensis</i>
	lökosin	<i>Phaeodactylum tricornutum</i> <i>Stauroneis amphioxus</i>
	botiryofisheran	<i>Botryopshaeria rhodina</i>
	kineran	<i>Botrytis cinerea</i> <i>Claviceps purpurea</i>
	koriolan	<i>Coriolus versicolor</i> <i>Cryptoporus volvatus</i>
	epiglukan	<i>Epicoccum nigrum</i> <i>Ganoderma lucidum</i>
	grifolan	<i>Grifola frondosa</i>
	lentinan	<i>Lentinus edodes</i>
	pestalotan	<i>Pestalotia sp.</i>
	pendulan	<i>Porodisculus pendulus</i>
şizofillan	<i>Schizophyllum commune</i>	
sikloretan	<i>Sclerotinia sclerotiorum</i>	
(1,3) glukanların birbiriyle (1,6) dallanması ile oluşan $\beta$ -glukanlar		<i>Saccharomyces cerevisiae</i> <i>Candida albicans</i>
Lineer (1,3; 1,4)- $\beta$ -glukanlar		<i>Equisetum arvense</i> <i>Triticum aestivum</i> (Buğday) <i>Hordeum vulgare</i> (Arpa) <i>Avena sativa</i> (Yulaf)
Sıklık (1,3; 1,6)- $\beta$ -glukanlar		<i>Bradryrhizobium japonicum</i> <i>Rhizobium loti</i>
Yan zinciri dallanmış (1,3; 1,2)- $\beta$ -glukanlar		<i>Streptococcus pneumoniae</i>

ki aktivitesini azaltmaktadır. *Laminaria digitata*'dan elde edilen β-glukanın *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası)' dan elde edilen β-glukana göre çözünürlüğü daha fazladır. Bu β-glukanların modülatör etkisi incelendiğinde, *S. cerevisiae*' den elde edilen glukanın, dektin-1 reseptör afinitesinin daha yüksek olduğu ve bu nedenle de bağışıklık sistemini daha çok aktive ettiği gözlenmiştir<sup>6</sup>.



**Şekil 1**  
β(1→3), β(1→6) glukan

β-glukanlar, hücresel ve humoral bağışıklığı uyararak, hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığı değişik mekanizmalar yoluyla aktive etmektedirler. Makrofajlar ve hücre membranında bulunan bir takım reseptörle etkileşmekte ve apoptozisi düzenleyen bir takım genlerin ekspresyonuna neden olmaktadır<sup>7-8</sup>.

### β-glukanlar ve İmmünstimülan etki

β-glukanlar, nötrofil, eozinofil, monosit, makrofaj ve doğal öldürücü hücreleri (NK) aktive ederek biyolojik cevabın oluşmasını sağlamaktadırlar<sup>9</sup>. Hematopoezisi uyarırlar ve kemoterapötiklerin neden olduğu kemik iliği depresyonunu tersine çevirirler, *Streptococcus* sp, *Candida* sp, *Escherichia* sp., *Leishmania* sp. gibi bazı patojenlerin sebep olduğu enfeksiyonlarda bağışıklık yanıtını artırarak etki göstermektedir<sup>10-14</sup>. Ayrıca β-glukanlar bağışıklık sistem üzerinde makrofaj ve akyuvarlara bağlanarak onları aktive ederler. β-glukanların fagositoz, lizozomal enzim aktivitesi, IL-1 (interlökin) üretimi gibi makrofaj fonksiyonlarını artırdığı da değişik çalışmalarla gösterilmiştir<sup>15</sup>. Bu bileşikler kompleman reseptör 3 (CR-3), toll benzeri reseptör 2/6

(TLR2/6) ve dektin-1 reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler<sup>16</sup>.  $\beta$ -glukanların yapısında 1,6 yan zincirinin bulunması, molekülün dektin-1 reseptörüne olan afinitesini artırmaktadır<sup>17</sup>.

Maya kaynaklı çözünmeyen ve mantar kaynaklı çözünebilen, tahıl kaynaklı kısmen çözünebilen ve maya kaynaklı çözünebilen  $\beta$ -glukan taşıyan olmak üzere 4 farklı preparatın bağışıklık stimülanı etkisini incelemek üzere; fareler 14 gün boyunca 60 dk 4°C soğukta tutularak, stres oluşturulmuş ve eş zamanlı olarak da hayvanlara oral yolla  $\beta$ -glukan verilmiştir. Deney sonucunda soğuk nedenli stresin fagositozu %38 oranında inhibe ettiği, test edilen tüm  $\beta$ -glukan preparatlarının bu inhibisyonu azalttığı, hatta maya kaynaklı çözünmeyen preparatın ise fagositozu tamamen normal seviyeye getirdiği gözlemlenmiştir. Test edilen tüm glukan preparatlarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-12 salınımını artırdığı ve TNF- $\gamma$  (tümör öldürücü faktör) salınımını etkilemediği gözlemlenmiştir<sup>18</sup>.

Diğer bir çalışmada, çoklu  $\beta$ -glukan uygulamasının *Eimera vermis* kaynaklı enfeksiyona karşı oluşan bağışıklık yanıtı etkisi araştırılmak üzere 28 fare 4 gruba ayrılmış ve 24 gün süren bir deney yapılmıştır. 3 gruba intragastrik (ig) olarak çalışmanın başlangıcında  $2.5 \times 10^3$  *E. vermis* oositi verilmiştir. İlki çalışmanın başlangıcından 10 gün önce olmak üzere 2 gruba 48 saatte bir ig yolla 3 mg/fare veya subkütan (sc) olarak 500  $\mu$ g/fare olacak şekilde  $\beta$ -glukan verilmiştir. 3. grup enfeksiyon oluşturulan ancak  $\beta$ -glukan uygulanmayan kontrol grubu (NT), 4. grup ise enfeksiyon oluşturulmayan ve  $\beta$ -glukan uygulanmayan kontrol grubu (NE) olarak ayrılmıştır. Çalışmanın 24. gününde farelere ötanazi uygulanarak dalak ve mezenterik lenf nodları antijene spesifik olarak indüklenen IFN- $\gamma$  ve IL-4 salınımının tespiti için alınmıştır. Ayrıca bağırsaklar yıkanarak, elde edilen sıvıdan anti-sporozoit ve anti-merozoit IgG miktarı belirlenmiştir.  $\beta$ -glukan uygulamasının fekal oosit miktarını artırdığı gözlemlenmiştir. Oosit dökümü ig uygulamada % 39.6, sc uygulamada ise %28.5 azalmıştır. Sc yolla  $\beta$ -glukan uygulanan grubun NT grubuyla karşılaştırıldığında belirgin biçimde serum IgG, IgG<sub>1</sub> ve IgM anti-sporozoit ve anti-merozoit IgG seviyeleri artmıştır. Bu grupta intestinal anti-sporozoit IgA NT grubuna göre artmış, ig  $\beta$ -glukan uygulanan grupta ise anti-merozit IgA cevabı artmıştır.  $\beta$ -glukan uygulamasının antijen-spesifik indüklü sitokin sekresyonu üzerine etkisi incelendiğinde ise ig  $\beta$ -glukan uygulanan farelerde MLN hücrelerinde IL-4 salınımı yapan hücre sayısının azaldığı gözlemlenmiştir. Sonuç olarak,  $\beta$ -glukan uygulamasının spesifik ve non-spesifik bağışık yanıtı düzenleyerek *Eimera vermis* enfeksiyonuna rezistansı artırdığı belirlenmiştir<sup>15</sup>.

*Sclerotinia sclerotiorum*'dan elde edilen  $\beta$ -glukan 10 gün boyunca günde 2 mg olarak farelere verildiğinde Lewis akciğer karsinomunun metastazını inhibe ettiği belirlenmiştir<sup>19</sup>.

200  $\mu\text{g/ml}$   $\beta$ -glukan 10000 IU/ml IFN- $\alpha_{2b}$  ile birlikte uygulandığında ise *in vitro* olarak pankreas kanseri hücresi T24'ün gelişimini %75 azaltmış ve tek başına IFN- $\alpha_{2b}$  uygulamasına göre daha başarılı sonuç alınmıştır<sup>20</sup>.

Yapılan bir çalışmada  $\beta$ -glukanın, kemoterapi verilen farelerde IL-6 düzeylerini artırarak hematopoetik cevabı artırdığı görülmüştür<sup>10</sup>. Ayrıca Maitake mantarının (*Grifola frondosa*)  $\beta$ -glukan içeren fraksiyonunun MM46 tümörü bulunduran C3H/HeN farelerde dalaktan TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ , makrofajlardan ise IL-12 salınımını artırdığı gösterilmiştir<sup>21</sup>.

Harnack ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir araştırmada A20-lenfomalı farelerde düşük dozda siklofosamid (30 mg/kg) oral olarak  $\beta$ -glukan (400  $\mu\text{g/fare}$ ) ile beraber uygulandığında, tek başına uygulanmasına göre tümör büyümesini belirgin bir biçimde daha fazla baskılamıştır<sup>22</sup>. Ayrıca MM-164 karaciğer karsinomu bulunan farelere oral  $\beta$ -glukan uygulandığında, mitomisin-C'nin etkisini belirgin biçimde artırdığı bildirilmiştir<sup>23</sup>.

Oral  $\beta$ -glukan ( $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow4)$ -glukan) ve kombine iv (intravenöz) antikor 3F8 uygulaması nöroblastomasını (LAN-1,NMB7, SK-N-JD ve SK-N-ER) sadece  $\beta$ -glukan ya da sadece 3F8 uygulamasıyla karşılaştırıldığında belirgin olarak inhibe etmiş, ayrıca farelerin yaşam oranını artırmıştır<sup>24</sup>. Bir başka çalışmada ise 29 gün süresince oral  $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow4)$ -glukan ve haftada 2 kez olmak üzere iv antitümör antikor (mAb) verilerek insan tümör ksenograft paneline karşı etkisi incelenmiştir. Bu çalışmada da anti-EGF-R (epidermoid karsinomasına karşı antikor), anti-GD3 (melanomaya karşı antikor) ve anti-HER2'nin (Herseptin, meme karsinomuna karşı antikor)  $\beta$ -glukanla birlikte kombine uygulamasının tekli tedaviye karşı çok daha aktif olduğu belirlenmiştir<sup>25</sup>.

### $\beta$ -glukanlar ve Kanser

Sveinbjornsson ve arkadaşlarının,  $\beta$ -glukanın deneysel kolon kanserinin karaciğer metastazı üzerindeki etkisini incelemek üzere yaptıkları çalışmalarda sadece  $\beta$ -glukan, sadece IFN- $\gamma$  veya  $\beta$ -glukan ve IFN- $\gamma$  verildiğinde,  $\beta$ -glukan ve IFN- $\gamma$  karışımının, sadece IFN- $\gamma$  verilmesine göre daha etkili olarak tümör gelişimini neredeyse tamamen durdurduğu, tek başına  $\beta$ -glukan uygulamasının ise çok etkili olmadığı belirtilmiştir<sup>26</sup>.

$\beta$ -glukanın radyoprotektif etkisi incelenmek amacıyla, HEPG2 hücreleri 72 saat inkübe edilmiş ve ardından radyasyon uygulandığında,  $\beta$ -glukanın apoptozisi ve DNA hasarını azalttığı gözlenmiştir<sup>27</sup>.

#### $\beta$ -glukanlar ve Sitotoksosite

Yulaftan elde edilen  $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow4)$  glukanın insan deri melanoma hücre hattı olan HTB-140'a karşı *in vitro* sitotoksitesisi LD<sub>50</sub> 194.6  $\pm$  9.8  $\mu$ g/ml olarak belirlenmiştir.  $\beta$ -glukanın doza bağımlı olarak kaspaz-3/7 aktivasyonu yaptığı ve apoptozu indüklediği gözlenmiştir<sup>28</sup>.

Maiteke mantarından elde edilen  $\beta$ -glukan, 480  $\mu$ g/ml konsantrasyonda insan prostat kanseri hücreleri (PC-3)'ün %90'ını öldürmüştür<sup>29</sup>.

#### $\beta$ -glukanlar ve Antianjiyogenik etki

$\beta$ -glukanlar ayrıca antianjiyogenik etki ile antikanser özellik göstermektedir. Sarkoma S180 tümörü bulunan farelerde  $\beta$ -glukan vasküler endotelial hücre büyüme faktörünü baskılamış; tümör vasküler dansitesinde ve tümör ağırlığında azalma görülmüştür<sup>30</sup>.

#### Klinik çalışmalarda $\beta$ -glukanlar

Literatürde maalesef saf  $\beta$ -glukanla ilgili klinik çalışma azdır. Mevcut klinik çalışmaların çoğu ya yüksek oranda  $\beta$ -glukan içerdiği bilinen ekstrater ya da ekstraterlerden saflaştırılmış fraksiyonlar üzerinedir. Kanserde kullanımının özellikle Çin ve Japonya'da yaygın olması nedeniyle, klinik çalışmaların önemli bir kısmı bu ülke dillerinde hazırlanmış ve bu çalışmada bahsedilememiştir.

Maiteke mantarından elde edilen  $\beta$ -glukanın yapılan kontrolsüz klinik çalışmalarla meme, akciğer ve karaciğer kanserinde etkili olduğu belirtilmiştir<sup>23</sup>.

Konvansiyonel kemoterapi alan ovaryum kanseri hastalarında yapılan randomize bir klinik çalışmada  $\beta(1\rightarrow3)$ ;(1 $\rightarrow$ 6)-glukanın uzun dönem yaşam oranını arttırdığı gözlenmiştir<sup>31</sup>. Meme kanseri hastası 30 kadında yapılan kontrollü bir klinik çalışmada iki kemoterapi uygulaması arasında günde 2 kez 10 mg  $\beta$ -glukan verilmesinin, hastanın yaşam kalitesini belirgin bir biçimde arttırdığı görülmüştür<sup>32</sup>. Kemoterapi alan, ileri derece meme kanseri hastası 23 kadın üzerinde yapılan kontrollü bir klinik çalışmada, deneklere 1 gün boyunca günde 2 kez 10 mg  $\beta$ -glukan verilmiştir. Başlangıçta ve 15. gündeki kan tabloları incelenmiştir. Monosit sayısı başlangıçta 326+124/mm<sup>3</sup> iken artarak, 15. günde 496+194/mm<sup>3</sup>, monosit miktarı ise başlangıçta %7,4'ten 15. günde %12'e çıkmıştır. Ayrıca sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CD14 pozitif monositlerde bulunan hücre yüzeyinde yer

alan ve apoptotik sinyalleri hücre içerisine gönderen bir molekül olan CD95 (Fas, Apo-1) ve bir aktivasyon belirteci olan CD45RA'nın belirgin bir biçimde arttığı görülmüştür<sup>33</sup>.

Maitake mantarının (*Grifola frondosa*)  $\beta$ -glukan içeren fraksiyonu, evre II-IV kanser hastalarına oral olarak günde 2x100 mg dozda 34 hafta boyunca verildiğinde, NK hücrelerinin aktivitesinin 1,2-1,7 kez arttığı belirlenmiştir. Karaciğer, meme, akciğer kanseri hastalarında kanser gelişimi azalmış ve bazı semptomlarda belirgin iyileşme gözlenmiş, lösemi, mide ve beyin kanseri hastalarında belirgin bir iyileşme görülmemiştir<sup>21</sup>

Daha önce radyoterapi alan nasofarinks hastaları üzerinde yapılan kontrollü 38 denekli bir klinik çalışmada adjuvan olarak *Coriolus versicolor* isimli mantardan elde edilen koriolan grubu bir  $\beta$ -glukan verildiğinde, uzak mesafe metastazı oranının azaldığı, ortalama yaşam süresinin uzadığı ve 5 yıllık yaşam oranının arttığı görülmüş, ancak  $\beta$ -glukanın primer hastalığın iyileşmesine katkısı olmamıştır<sup>34</sup>.

Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir deneyde ileri derecede kolorektal kanserli 47 hastaya Reishi mantarı (*Ganoderma lucidum*)'un triterpen içermeyen polisakkarit fraksiyonu 12 hafta boyunca günde 5,4 g dozda verilmiş, CD3, CD4, CD8 and CD56 lenfosit sayısını, plazma IL-2, IL-6 ve IFN- $\gamma$  miktarını ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırdığı bildirilmiştir<sup>35</sup>.

Randomize, plasebo kontrollü, açık uçlu 42 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir klinik çalışmada *Lentinus edodes* (Shiitake mantarı)'ndan elde edilen  $\beta$ -glukan, günde 2,5 mg olarak 6 hafta boyunca verilmiş, 4 hafta ara verildikten sonra tekrar 6 hafta aynı dozda devam edilmiştir. Çalışmanın sonunda B-hücrelerinin sayısında belirgin bir artış gözlenirken kandaki güvenilirlik göstergeleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında hiçbir değişiklik olmadığı belirlenmiştir<sup>36</sup>.

Randomize, plasebo kontrollü, çift körlü, çok merkezli 162 deneği kapsayan bir klinik çalışmada tekrarlayan soğuk algınlığı bulunan hastalara gün 900 mg *S. cerevisiae*' den elde edilen  $\beta$ -glukan 16 hafta boyunca verilmiş ve enfeksiyon semptomları izlenerek semptom skoru belirlenmiştir. Çalışma sonucunda  $\beta$ -glukan verilen grup plasebo ile karşılaştırıldığında enfeksiyon görülme oranının %25 oranında semptom skoru %15 oranlarında azalmış, ayrıca soğuk algınlığı semptomlarına bağlı uykusuzluk oranında önemli bir azalma meydana gelmiştir<sup>37</sup>.

*S. cerevisiae*' den elde edilen  $\beta$ -glukanın bağışıklık sistemi üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla 60 sağlıklı deneğe 10 gün boyunca günde 250 mg  $\beta$ -glukan verilir, ardından 7 gün uygulamaya ara verilmiştir. Denekler

egzersize tabi tutulmuş, egzersiz öncesi, sonrası ve egzersizden 2 saat sonra kan örneği alınarak total monosit konsantrasyonu, plazma sitokin düzeyi ve lipopolisakkarit tarafından indüklenen sitokin üretimi incelenmiştir. Egzersiz sonrası ve 2 saat sonraki CD14<sup>+</sup> konsantrasyonu ve pro-inflamatuvar monosit konsantrasyonu (CD14<sup>+</sup>/ CD16<sup>+</sup>) plasebo verilen grupla karşılaştırıldığında  $\beta$ -glukan verilen grupta belirgin olarak artmıştır. Ayrıca lipopolisakkarit tarafından salınan IL-2, IL-4, IL-5 ve IFN- $\gamma$  miktarları egzersiz öncesi ve sonrasında plasebo verilen grupla karşılaştırıldığında  $\beta$ -glukan verilen grupta belirgin olarak artmıştır<sup>38</sup>.

Kemoterapi alan 22 hasta üzerinde yapılan Faz I ve Faz II klinik çalışmalarda hastalara 6 ay boyunca kemoterapi ile eş zamanlı olarak  $\beta$ -glukan verildiğinde, hastaların  $\beta$ -glukanı iyi tolere ettiği, özellikle kronik lenfositik lösemi ve lösemi hastalarında hematopoezisi indüklediği belirtilmiştir<sup>39</sup>.

$\beta$ -glukanların yan etkileri, etkileşmeleri ve toksisiteleri

$\beta$ -glukanların suda çözünmeyen ve zor çözünen türevlerinin iv ve im uygulamalarda granüloma oluşumu, mikroembolizasyon, ağrı ve enflamasyon oluşumuna neden oldukları belirtilmiştir<sup>40-41</sup>.

$\beta$ -glukanın indometazin ile beraber uygulandığında farelerde sitokin seviyesini değiştirdiği ve sistemik enflamatuvar yanıt oluşturduğu gözlenmiştir<sup>42</sup>. Ayrıca 20 kronik lenfositik lösemi hastası üzerinde yapılan Faz I ve Faz II çalışmalarında *Saccharomyces cerevisiae*' den elde edilen  $\beta$ -glukanın alemtuzumab ve rituximabla birlikte kullanıldığında iyi tolere edildiği bildirilmiştir<sup>43</sup>.

8-12 yaşları arasında soğuk algınlığı geçiren çocuklarda yapılan randomize, açık uçlu bir çalışmada ise hastalara 30 gün boyunca 100 mg  $\beta$ -glukan verildiğinde bağışık yanıtta artma belirlenmiş ve deneklerin bu dozu tolere edebildiği gözlenmiştir<sup>44</sup>.

*Lasiodiplodia theobromae* adlı mantardan elde edilen  $\beta(1\rightarrow6)$  glukanın (lasiodiplodan) 32 adet fare üzerindeki subkronik toksisite çalışmasında biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik değerleri araştırılmış ve 50 mg/kg dozda herhangi bir olumsuz etki veya toksisite göstermediği bulunmuştur<sup>45</sup>.

## Sonuç ve Tartışma

Ülkemizde *Saccharomyces cerevisiae*'den (ekmek mayasından) elde edilen ve yapısı  $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow6)$  glukan olan  $\beta$ -glukanın ticari preparatları satılmaktadır<sup>46</sup>.  $\beta$ -glukanların deneysel tümör modellerinde etkisi üzerinde birçok



araştırma bulunmaktadır. Bu çalışmalara göre  $\beta$ -glukanın etkisi tümörün tipi, deneğin genetik yapısı, veriliş doz ve süresi gibi birçok faktörden etkilenmekle birlikte, mevcut araştırmaların çoğunda kullanılan  $\beta$ -glukan yapısının homojenliği hakkında detaylı bilgi olmaması nedeniyle genel bir çıkarım yapmak mümkün değildir. Çalışmaların büyük kısmında etki makrofaj, nötrofil, lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin aktive edilmesiyle açıklanmıştır. Mevcut klinik çalışmalarda, kemoterapi uygulanan hastalarda kullanımının ise özellikle hematopoezisi indüklediği ve hastaların yaşam kalitesini arttırdığı belirtilmiştir. Yapılan toksikolojik değerlendirmelerde mantar kaynaklı  $\beta(1\rightarrow6)$  glukanın subkronik toksisite çalışmasında biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik bulgularda olumsuz bir değişiklik saptanmamıştır<sup>45</sup>.  $\beta$ -glukanlarla ilgili olarak yapılan derlemede görüldüğü gibi daha çok sayıda nitelikli klinik araştırmaya, doz ve toksisite çalışmalarına gerek vardır. İmmün sistem üzerine önemli etkileri nedeniyle üzerinde detaylı çalışmaların yapılması gereken bir gruptur.

### Özet

$\beta$ -glukan, D-glukoz monomerlerinin değişik şekillerde bağlanmasıyla oluşan, bitki, mantar, alg, maya ve bazı bakterilerin hücre duvarının komponenti olan doğal polimerlere verilen genel bir isimdir. Buğday, arpa, yulaf, pirinç gibi *çok sık tükettiğimiz tahullar*, Shiitake, Reishi (ölümsüzlük mantarı), Maitake, Blazei mantarı gibi yiyecek olarak da tüketilebilen tıbbi mantarlar ve *Saccharomyces cerevisiae* (ekmek mayası) başlıca  $\beta$ -glukan kaynaklarıdır. Bunların haricinde *Agrobacterium radiobacter*, *A. rhizogenes* gibi bakteriler ve *Laminaria* sp. gibi algler de  $\beta$ -glukan kaynaklarına örnek olarak verilebilir.  $\beta$ -glukanların bağışıklık stimülanı, antitümoral, antienflamatuvar, kolesterol düşürücü, antidiyabetik, antimikrobiyal, antiviral, hepatoprotektif, antiallerjik, radyoprotektif, antioksidan, antikoagülan etkileri olduğu bilinmektedir. Ayrıca,  $\beta$ -glukan özellikle Japonya'da kanser hastalarında adjuvan olarak kullanılmakta ve oral  $\beta$ -glukan uygulamasının monoklonal antikolların etkisini artırdığı bildirilmektedir. Bu çalışmada çok çeşitli biyolojik etkileri bulunan ve gerek besinlerle gerek gıda desteği olarak kullanılan  $\beta$ -glukanların özellikle bağışıklık sistemindeki ve kanserdeki etkileri ile ilgili çalışmaları ve bu bileşikler üzerinde yapılmış olan toksisite çalışmalarını derlenmiştir. Ülkemizde piyasada bulunan yoğun olarak  $\beta$ -glukan içeren ekstrelerin ve saflaştırılmış  $\beta$ -glukan içeren ticari preparatların  $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow6)$  yapısı taşıması nedeniyle, araştırmamızda daha çok bu tip  $\beta$ -glukanlar üzerindeki çalışmalara yer verilmiştir.

*Anahtar kelimeler:*  $\beta$ -glukanlar; bağışıklık sistemi; kanser

## Abstract

### **$\beta$ -glucans and the Immune System**

$\beta$ -glucan is a common name for natural polymers which consist of D-glucose monomers binding to each other at different positions. They are components of cell walls of plants, fungi, algae, yeasts and some bacteria. Grains like wheat, barley, oat, and rice consumed frequently in daily diet; medicinal fungi also consumed as food like Shiitake, Reishi, Maitake, Blazei fungi; and *Saccharomyces cerevisiae* (Baker's yeast) are the most common  $\beta$ -glucan sources. Moreover, some bacteria such as *Agrobacterium radiobacter*, *Agrobacterium rhizogenes* and some algae like *Laminaria* sp. are other examples of  $\beta$ -glucan sources.  $\beta$ -glucans possess immunostimulant, antitumor, antiinflammatory, cholesterol lowering, antidiabetic, antimicrobial, antiviral, hepatoprotective, antiallergic, radioprotective, antioxidant and anticoagulant activities. Furthermore,  $\beta$ -glucans are used as adjuvant for cancer patients, especially in Japan, and it is reported that oral administration of  $\beta$ -glucans enhances effects of monoclonal antibodies. In this study, we reviewed the effects of  $\beta$ -glucans which possess a wide range of biological activities especially on immune system and cancer cells when consumed both in diet and as dietary supplement. We also reviewed the toxicity studies on  $\beta$ -glucans. Because the extensively  $\beta$ -glucan containing extracts and purified  $\beta$ -glucan products on the market in Turkey contain the structure of  $\beta(1\rightarrow3)$ ;  $\beta(1\rightarrow6)$ , we mainly reviewed the studies on this type of  $\beta$ -glucans.

*Keywords:*  $\beta$ -glucans; immune system; cancer

## KAYNAKLAR

1. Barsanti, L., Passarelli, V., Evangelista, V., Frassanito, A.M., Gualtieri, P.: Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of  $\beta$ -glucans. *Natural Product Reports*, 28, 457-466, (2011).
2. Stone, B.A. 'Chemistry of  $\beta$ -Glucans', Bacic, A., Fincher, G.B., Stone, B.A., eds. *Chemistry, Biochemistry, and Biology of 1-3 Beta Glucans and Related Polysaccharides*. 1st ed. San Diego, CA, Elsevier, (2009), p. 5-46.
3. Zekovic, D.B., S. Kwiatkowski, M.M., Vrvic, D., Jakovljevic, A., Moran, C.A.: Natural and Modified (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-Glucans in Health Promotion and Disease Alleviation. *Critical Reviews in Biotechnology*, 25, 205-230, (2005).
4. Surenjav, U., Zhang, L., Xu, X., Zeng, F.: Effects of molecular structure on antitumor activities of (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucans from different *Lentinus edodes*. *Carbohydrate Polymer*, 63, 97-104, (2006).
5. Volman, J.J., Ramakers, J.D., Plat, J.: Dietary modulation of immune function by  $\beta$ -glucans. *Physiology Behavior*, 94, 276-284, (2008).
6. Goodridge, H.S., Reyes, C.N., Becker, C.A., Katsumoto, T.R., Ma, J., Wolf, A.J., Bose, N., Chan, A.S.H., Magee, A.S., Danielson, M.E., Weiss, A., Vasilakos, J.P., Underhill, D.M.: Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a 'phagocytic synapse' *Nature*, 472, 471-476, (2011).
7. Novak, M., Vetvicka, V.:  $\beta$ -Glucans, History, and the Present: Immunomodulatory Aspects and Mechanisms of Action. *Journal of Immunotoxicology*, 5, 47-57, (2008).
8. Brown, G.D., Gordon, S.: Fungal  $\beta$ -glucans and mammalian immunity. *Immunity*, 19, 311-315, (2003).
9. Hong, F., Yan, J., Baran, J.T., Allendorf, D.J., Hansen, R.D., Ostroff, G.R.: Mechanism by Which Orally Administered  $\beta$ -1,3-Glucans Enhance the Tumoricidal Activity of Antitumor Monoclonal Antibodies in Murine Tumor Models. *Journal of Immunology*, 173, 797-806, (2004).
10. Cramer, D.E., Wagner, S., Li, B., Liu, J., Hansen, R., Reza, R.: Mobilization of Hematopoietic Progenitor Cells by Yeast-Derived  $\beta$ -Glucan Requires Activation of Matrix Metalloproteinase-9. *Stem Cells*, 26, 1231-1240, (2008).
11. Wagnerova, J., Liskova, A., Navarova, J., Kristofova, A., Trnovec, T., Ferencik, M.: The Effect of Two Glucan Carboxymethyl Derivatives with Various Substitution Degrees on Cyclophosphamide Immunosuppression in Mice. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 15, 227-242, (1993).
12. Kernodle, D., Gates, H., Kaiser, A.B.: Prophylactic Anti-Infective Activity of Poly-[1-6]- $\beta$ -D-Glucopyranosyl-[1-3]- $\beta$ -D-Glucopyranose Glucan in a Guinea Pig Model of Staphylococcal Wound Infection. *Antimicrobial Agents Chemotherapy*, 42(3), 545-549, (1998).
13. Onderdonk, A.B., Cisrenos, R.L., Hinkson, P., Ostroff, G.: Anti-Infective Effect of Poly- $\beta$ 1-6-Glucotriosyl- $\beta$ 1-3-Glucopyranose Glucan *In Vivo*. *Infection and Immunity*, 60(4), 1642-1647, (1992).
14. Cook, J.A., Holbrook, T.W.: Immunogenicity of soluble and particulate antigens from *Leishmania donovani*: effect of glucan as an adjuvant *Infection and Immunity*, 40, 1038-1043, (1984).
15. Yun, C.H., Estrada, A., Van Kessel, A., Gajadhar, A., Redmond, M., Laarveld, B.: Immunomodulatory effects of oat  $\beta$ -glucan administered intragastrically or parenterally on mice infected with *Eimeria vermiciformis*. *Microbiology Immunology*, 42, 457-465, (1998).

16. Brown, G.D., Gordon, S.: A new receptor for  $\beta$ -glucans. *Nature*, 413, 36-37, (2001).
17. Adams, E.L., Rice, P.J., Graves, B., Ensley, H.E., Yu, H., Brown, G.D.: Differential High-Affinity Interaction of Dectin-1 with Natural or Synthetic Glucans Is Dependent upon Primary Structure and Is Influenced by Polymer Chain Length and Side-Chain Branching *Journal of Pharmacology and Experimental Theraphy*, 325, 115-123, (2008).
18. Vetvicka, V., Vancikova, Z.: Anti-stress action of several orally given  $\beta$ -Glucans. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký Olomouc Czech Repub* 154(3), 235-238, (2010).
19. Suzuki, I., Sakurai, T., Hashimoto, K., Oikawa, S., Masuda, A., Ohsawa, M.: Inhibition of experimental pulmonary metastasis of Lewis lung carcinoma by orally administered  $\beta$ -glucan in mice. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 39, 1606-8, (1991).
20. Louie, B., Rajamahanty, S., Won, J., Choudhury, M., Konno, S.: Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells. *British Journal of Urology International*, 105,1011-5, (2010).
21. Kodama, N., Komuta, K., Sakai, N., Nanba, H.: Effects of D-Fraction, a Polysaccharide from *Grifola frondosa* on Tumor Growth Involve Activation of NK Cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25,1647-1650, (2002).
22. Harnack, U., Eckert, K., Pecher, G.: Beta-(1-3),(1-6)-D-glucan Enhances the Effect of Low-dose Cyclophosphamide Treatment on A20 Lymphoma in Mice. *Anticancer Research*, 31,1169-1172, (2011).
23. Nanba, H.: Maitake D-fraction: Healing and preventive potential for cancer. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 12, 43-50, (1997).
24. Cheung, N.K., Modak, S.: Oral (1, 3):(1, 4)-  $\beta$ -D-glucan synergizes with antiganglioside GD2 monoclonal antibody 3F8 in the therapy of neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, 8, 1217-1223, (2002).
25. Cheung, N.K., Modak, S., Vickers, A., Knuckles, B.: Orally administered-glucans enhance anti-tumor effects of monoclonal antibodies. *Cancer Immunology Immunotherapy*, 51, 557-564, (2002).
26. Sveinbjornsson, B., Rushfeldt, C., 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*, 27(5), 1241-1248, (1998).
27. Ghavamia, L., Goliaeia, B., Taghizadeha, B., Nikoofar, A.: Effects of barley  $\beta$ -glucan on radiation damage in the humanhepatoma cell line HepG2. *Mutation Research- Genetical Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 775-776, 1-6, (2014).
28. Parzonko, A., Makarewicz-Wujecb, M., Jaszewska, E., Harasym, J., Kozłowska-Wojciechowska, M. Pro-apoptotic properties of (1,3) (1,4)  $\beta$ -D-glucan from *Avena sativa* on human melanoma HTB-140 cells *in vitro* *International Journal of Biological Macromolecules*, 72, 757-763, (2015).
29. Fullerton, S.A., Samadi, A.A., Tortorelis, D.G., Choudhury, M.S., Mallouh, C., Tazaki, H., Konno, S.: Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with  $\beta$ -glucan (Maitake mushroom polysaccharide) *Molecular Urology*, 4(1), 7-13, (2000).
30. Ho, J.C.K., Konerding, M.A., Gaumann, A., Groth, M., Liu, W.K.: Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice *Life Sciences*, 75, 1343-1356, (2004).
31. Inoue, M., Tanaka, Y., Sugita, N., Yamasaki, M., Yamanaka, T., Minagawa, J.: Improvement of long-term prognosis in patients with ovarian cancers by adjuvant sizofiran immunotherapy: a prospective randomized controlled study. *Biotherapy*, 6(1), 13-18, (1993).

32. Ostadrahimi, A., Esfahani, A., Jafarabadi, M.A., Ziaei, J.E., Movassaghpourakbari, A., Farrin, N.: Effect of Beta Glucan on Quality of Life in Women with Breast Cancer Undergoing Chemotherapy: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 4(Suppl 1), 471-477, (2014).
33. Demir, G., Klein, H.O., Mandel-Molinas, N., Tuzuner, N. Beta glucan induces proliferation and activation of monocytes in peripheral blood of patients with advanced breast cancer. *International Immunopharmacology*, 7(1), 113-116, (2007).
34. Go, P., Chung, CH. Adjuvant PSK immunotherapy in patients with carcinoma of the nasopharynx. *The Journal of International Medical Research*, 17(2):141-149, (1989).
35. Chen, X., Hu, Z.P., Yang, X.X., Huang, M., Gao, Y., Tang, W., Chan, S.Y., Dai, X., Ye, J., Ho, P.C., Duan, W., Yang, H.Y., Zhu, Y.Z., Zhou, S.F.: Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *International Immunopharmacology*, 6(3), 499-508, (2006).
36. Gaullier, Sleboda, J., Snorre, E.O., Ulvestad, E., Nurminiemi, M., Moe, C.: Supplementation with a soluble  $\beta$ -glucan exported from Shiitake medicinal mushroom, *Lentinus edodes* (Berk.) singer mycelium: a crossover, placebo-controlled study in healthy elderly. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 13(4), 319-324, (2011).
37. Auinger, A., Riede, L., Bothe, G., Busch, R., Gruenwal, J.: Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: a double blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. *European Journal of Nutrition*, 52, 1913-1918, (2013).
38. Carpenter, K.C., Breslin, W.L., Davidson, T., Adams, A., McFarlin, B.K.: Baker's yeast  $\beta$ -glucan supplementation increases monocytes and cytokines post-exercise: implications for infection risk? *British Journal of Nutrition* 109, 478-486, (2013).
39. Weitberg, A.B.: A phase I/II trial of beta-(1,3)/(1,6) D-glucan in the treatment of patients with advanced malignancies receiving chemotherapy. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 27, 40, (2008).
40. Maeda, Y.Y., Watanabe, S.T., Chibara, C., Rokutanda, M. Denaturation and Renaturation of a  $\beta$ -1,6;1,3-Glucan, Lentinan, Associated with Expression of T-Cell-mediated Responses. *Cancer Research*, 48(3), 671-675, (1998).
41. Tanriverdi, P., Yuksel, B.C., Rasa, K., Guler, G., Iskit, A.B., Guc, M.O. The effects of selective nitric oxide synthase blocker on survival, mesenteric blood flow and multiple organ failure induced by zymosan. *Journal of Surgical Research*, 124, 67-73, (2005).
42. Yoshioka, S., Ohno, N., Miura, T., Adachi, Y., Yadomae, T. Immunotoxicity of soluble beta-glucans induced by indomethacin treatment. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 21(3), 171-9, (1998).
43. Zent, C.S., Call, T.G., Bowen, D.A., Conte, M.J., LaPlant, B.R., Witzig, T.E.: Early Treatment of High Risk Chronic LymphocyticLeukemia with Alemtuzumab, Rituximab and PGG Beta Glucan is Well Tolerated and Achieves High Complete Remission Rates. *Leukemia& Lymphoma* 2015; in press doi: 10.3109/10428194.2015.1016932
44. Richter, J., Svozil, V., Král, V., Dobiášová, L.R., Štiborová, I., Vetricka, V.: Clinical trials of yeast-derived  $\beta$ -(1,3) glucan in children: effects on innate immunity. *Annals of Translational Medicine*, 2(2), 15, (2014).
45. Türmina, J.A., Carraro, E., Alves da Cunha, M.A., Dekker, R.F.H., Barbosa, A.M., Seidel dos Santos, F. Toxicological assessment of  $\beta$ -(1-6)-Glucan (Lasiodiopdan) in mice during a 28-day feeding study by gavage. *Molecules* 17, 14298-14309, (2012).
46. Üstünes, L. *Rx Media Pharma*, 14.04.2015.