Localizador web
Artículo 174.381

Revisiones

Argumentos a favor de la incorporación de los β-D-glucanos a la alimentación

JOAQUÍN PÉREZ-GUISADO

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba. Córdoba. España.

Los β-glucanos son polisacáridos formados por glucosa o derivados de ésta unidos entre sí mediante enlaces glucosídicos de tipo β, que son los que les confieren su función estructural. Como ejemplo más característico, tenemos la celulosa y como principales fuentes alimenticias de β-glucanos, los vegetales, el salvado de los cereales integrales y hongos como la levadura y las setas. Los β-glucanos tienen importantes efectos en la salud cuando se administran tanto a humanos como a animales, pues mejoran la salud cardiovascular gracias a un descenso del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y de la respuesta glucémica. Además, pueden tener un potente efecto inmunomodulador y muestran efectos radioprotectores, mieloproliferativos, antiinflamatorios y antitumorales y promueven una mayor estimulación del sistema inmunitario innato contra las infecciones. De todos los glucanos conocidos, el que muestra unos mayores efectos inmunomoduladores estimulando la lucha contra las infecciones y los tumores es la forma soluble del (1→3),(1→6)-β-D-glucano de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza).
La administración oral de β-D-glucano se tolera bien, permite mantener la palatabilidad de los alimentos y no tiene efectos tóxicos. El peso molecular y el grado y la naturaleza de las ramificaciones parecen ser los principales motivos de sus efectos bioactivos y funcionales. Teniendo en cuenta los saludables efectos de los glucanos, sería recomendable el empleo de alimentos ricos en estas sustancias, como los vegetales, la fibra soluble de los cereales y sobre todo la levadura de cerveza, cuyos glucanos son de los que se ha comunicado mayor número de propiedades.

Palabras clave: Alimento funcional. Antiinfeccioso. Antitumoral. Fibra. Glucano. Hipolipemiante. Inmunoestimulante. Levadura. Receptores con patrón de reconocimiento. Respuesta glucémica.

ARGUMENTS IN FAVOR OF INCORPORATING β-D-GLUCANS IN FOOD

β-D-glucan belongs to a group of glucose polymers whose monomers are linked by β-glycosidic bonds, which give the glucan its structural function. The best-known example of glucan is cellulose. The main dietary sources of β-glucans are vegetables, cereal fibers, mushroom and fungi such as yeast.
β-glucans have important effects on health, both in animals and humans. These polysaccharides improve cardiovascular health by decreasing low-density lipoprotein cholesterol and glycemic response. They also exert potent immunomodulatory effects through radioprotective, myeloproliferative, antiinflammatory and antitumoral properties and promote an increased anti-infective state of the innate immune system. Among all the known glucans, the soluble form of (1→3),(1→6)-β-D-glucan from *Saccharomyces cerevisiae* (beer yeast) has been shown to have the greatest immunomodulatory effects, enhancing anti-tumour and anti-infection functions. Oral administration of β-D-glucan is well tolerated, does not impair the palatability of food, and has no toxic effects. Their molecular weight, degree of branching, and nature of the branches are believed to determine their bioactive and functional effects. In view of the healthy effects of glucans, intake of foods rich in these substances can be recommended. Such foods include vegetables, soluble cereal fiber and especially beer yeast, which contains the glucans with the greatest number of beneficial properties reported.

Key words: Functional food. Anti-infective. Antitumoral. Fiber. Glucan. Hypolypemic. Immunomodulatory. Yeast. Pattern recognition receptor. Glycemic response.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión bibliográfica se ha fundamentado principalmente en la búsqueda electrónica a través de la base de datos MEDLINE. El buscador *Google* ha sido utilizado con la intención de hallar conexiones de interés, que pudieran ser demostradas con posterioridad a través de publicaciones recogidas en MEDLINE. Concretamente, en MEDLINE se han utilizado como criterios de búsqueda: la lengua: inglés y español; que

Correspondencia: Dr. J. Pérez-Guisado.
Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba.
Avda. Menéndez Pidal, s/n. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: pv1peguj@uco.es

Manuscrito recibido el 14-7-2006 y aceptado para su publicación el 23-10-2006.

sean artículos con resumen disponible; en relación con las fechas de publicación: no se ha puesto límites, aceptándose cualquier fecha, con la intención de disponer de la mayor información posible; áreas en las que buscar las palabras clave introducidas: título y resumen; palabras clave introducidas y resultados de la búsqueda: "glucan and immune system" con 67 resultados, "glucan and immunomodulatory" con 35 resultados, "glucan and glucose" con 795 resultados, "glucan and glucose and glycemic" con 7 resultados, "glucan and lipids" con 48 resultados, "glucan and cholesterol" con 56 resultados, "glucan and biological function" con 23 resultados, "glucan and healthy" con 60 resultados y "glucan and functional food" con 10 resultados.

Además de la búsqueda electrónica, también se ha conseguido documentación de la base de datos de la biblioteca de la Universidad de Florida.

SOBRE LA ESTRUCTURA Y LA FUNCIÓN DE LOS GLUCANOS

Los β-glucanos son polisacáridos formados por glucosa o derivados de ésta unidos entre sí mediante enlaces glucosídicos del tipo β, que son los que les confieren su función estructural. Como ejemplo más característico, tenemos la celulosa y como principales fuentes alimenticias de β-glucanos, los vegetales, las setas, las levaduras y el salvado de los cereales integrales.

Su bioactividad no la determina el origen de los polisacáridos, sino el tipo de polisacárido con el que se corresponden en virtud de una serie de características que hay que tener en cuenta: la estructura de la cadena principal y de las cadenas laterales[1,2], la masa molecular media y la distribución de dicha masa molecular[3-5], la configuración espacial (incluido el grado de ramificación molecular y la naturaleza de esas ramificaciones)[6,7] y las propiedades estructurales físico-químicas, como su solubilidad[3-5,8].

De todos los β-D-glucanos existentes, son los de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura de cerveza) los que se ha estudiado mejor, pues se trata de una levadura barata y mundialmente utilizada en la elaboración tanto de productos de panadería como de bebidas alcohólicas. La especial fracción polisacárida β-D-glucano de la pared celular de la levadura de *S. cerevisiae* presenta como principales propiedades:

1. Su estructura está determinada por cadenas lineales de (1→3)-β-D-glucosa con cadenas laterales y ramificadas ricas en enlaces (1→6) y (3→6); el principal componente de los β-glucanos está formado en un 85% por enlaces (1→3)-β y en un 3%, por enlaces (1→6)-β[9,10].

2. A diferencia del componente principal, existe un segundo componente glucano muy ramificado, con un 70% de enlaces (1→6)-β y en un 16% de enlaces (1→3)-β, así como un 14% de unidades di-O-sustituidas (3→6)-β[11].

3. Existe también un tercer componente glucano compuesto en un 80-85% por enlaces del tipo (1→3)-β, en un 8-12% por enlaces del tipo (1→6)-β y en un 3-4% por enlaces del tipo (3→6)β[12].

4. Las masas moleculares medias de los glucanos de la levadura fluctúan entre 200 y 250 kDa[9,10].

5. Los (1→3)-β-D-glucanos lineales forman estructuras helicoidales[13].

Tales características distinguen, según los conocimientos actuales, este tipo de glucanos, con pocas excepciones (p. ej., el hongo *shiitake*), de otras estructuras glucánicas de origen vegetal y microbiano.

EFECTOS BIÓTICOS DE LOS β-D-GLUCANOS RELACIONADOS CON EL PERFIL GLUCÉMICO Y LIPÍDICO

Una de las ventajas que aportan los β-glucanos es su capacidad para reducir el índice glucémico de los alimentos que acompañan sin reducir su palatabilidad. Esto se debe a que su presencia favorece una absorción más lenta y paulatina de los hidratos de carbono digeridos, con lo que se evita subidas bruscas de la glucemia[14]. Éste es el motivo que explicaría la mejora en el metabolismo de la glucosa, tanto en la respuesta glucémica como en la insulínica, que experimentan las personas que consumen estas sustancias[15]. Por ello, podrían ser de gran utilidad en personas normales como preventivos de estados prediabéticos y en personas intolerantes a la glucosa o con diabetes tipo 2.

A la hora de utilizar β-glucanos en el enriquecimiento de productos alimenticios, es muy importante tener en cuenta que el procesamiento de la comida e incluso el tipo o la forma en que ésta se encuentre podrían influir en el efecto fisiológico hipolipemiante que pudieran tener en el organismo. Así, Kerckhoffs et al[16] comprobaron que las preparaciones de β-glucanos procedentes del salvado de avena incorporadas al zumo de naranja eran más efectivas a la hora de redu-

TABLA 1. β-D-glucanos y metabolismo glucolipídico

Mecanismo de acción
Absorción más lenta y paulatina de los hidratos de carbono
Inhibición en la absorción intestinal de colesterol
Peso molecular mínimo para efecto hipolipemiante: 1.200 kDa
Efectos de interés
Absorción más lenta y paulatina de los hidratos de carbono
Evitan subidas bruscas de la glucemia
Mejoran la respuesta glucémica e insulínica
Descienden el cLDL y el cociente colesterol total/cHDL
No afectan a las concentraciones plasmáticas de lípidos antioxidantes
No reducen la palatabilidad de los alimentos

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

cir el cLDL y la relación entre el colesterol total y el de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) que las incorporadas al pan y las galletas. De la misma forma, Naumann et al[17] comprobaron que la suplementación con una bebida de frutas enriquecida con β-glucanos procedentes de avena originaba un descenso en los valores plasmáticos de cLDL y colesterol total sin afectar a los de antioxidantes liposolubles. Según los autores, dicho efecto se debe a una inhibición en la absorción intestinal del colesterol.

Se ha señalado que las discrepancias entre estudios que utilizan los β-glucanos procedentes del salvado de avena podrían deberse a multitud de factores, como el tipo de cultivo empleado y las condiciones de crecimiento y de procesamiento a que se somete a la avena[18,19]. Esto se podría relacionar con el hecho de que los β-glucanos que son de escasa solubilidad y bajo-moderado peso molecular podrían perder sus propiedades beneficiosas en el perfil lipídico[4,5]. Una hipótesis plausible es que causarían una menor viscosidad en el contenido intestinal o perderían capacidad para fijar la bilis y sustancias grasas de la dieta, ya que ambos mecanismos parecen ser causa del descenso del cLDL y el colesterol total asociado a los β-glucanos[5,20]. El peso molecular parece tener un gran protagonismo, ya que pesos moleculares de 370 kDa[4] e incluso de 1.000 kDa[5] no tienen efectos beneficiosos en el perfil lipídico; sin embargo, cuando los pesos moleculares son de 1.200 kDa, sí causan un descenso en el cLDL[3]. Teniendo en cuenta estos datos, se podría afirmar que el umbral mínimo de peso molecular necesario para que los β-glucanos procedentes de la avena pudieran tener un efecto hipolipemiante se sitúa en torno a los 1.200 kDa.

Considerando el efecto pernicioso que tienen en el aparato cardiovascular las elevadas concentraciones de insulina relacionadas con los altos índices glucémicos de los alimentos y los elevados valores de LDL, los β-D-glucanos se comportarían como alimentos biofuncionales con efecto protector de nuestro aparato cardiovascular.

En la tabla 1 puede observarse, a modo de resumen, todos los efectos beneficiosos que los β-D-glucanos aportarían en el metabolismo glucolipídico.

EFECTOS BIÓTICOS DE LOS (1→3),(1→6)-β-D-GLUCANOS EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Inconscientemente, estas sustancias han sido utilizadas por el hombre desde hace miles de años; de hecho, el saludable efecto de muchos extractos de hongos y hierbas medicinales de la medicina asiática se adjudica a los β-D-glucanos contenidos en esos productos, que se caracterizan por ser especialmente ricos en (1→3),(1→6)-β-D-glucanos. Como ejemplos tenemos diferentes tipos de setas, como las *shiitake,* que contienen el lentinano (compuesto estrechamente emparentado con el glucano de la levadura de cerveza), el basidiomiceto *reishi* y el *maitake*. Por sus efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores y anticancerígenos se los denomina "potenciadores de las defensas del huésped" *(host defence potentiator)* y "adaptógenos". Estudios médicos respaldan esos efectos, como los de Taguchi[21], Hishida et al[22] y Marchetti et al[23]. De la misma forma, Ooi et al[24] ofrecen una visión general.

En primer lugar hay que decir que la aplicación local del (1→3),(1→6)-β-D-glucano microparticular de *S. cerevisiae,* su toma oral o su incorporación a un tejido alterado por una enfermedad no causan alteraciones tóxicas en el organismo[25], por lo que resulta totalmente seguro e inocuo. Por ello pronto se realizaron ensayos clínicos para la explotación terapéutica de los efectos favorables de estas sustancias.

Los β-glucanos se caracterizan por presentar un efecto inmunoestimulante cuando se administran tanto a humanos como a animales[26]. En este efecto inmunoestimulante parece ser que son importantes el peso molecular, el grado de ramificación molecular y la naturaleza de esas ramificaciones[6,7].

De la forma soluble β-D-glucano derivada de *S. cerevisiae,* el (1→3),(1→6)-β-D-glucano, se ha demostrado, además de su buena tolerabilidad por vía oral[27], que potencia la actividad antimicrobiana de los neutrófilos in vitro[28], reduce la formación de abscesos por estafilococos en cerdos[29] y las infecciones postoperatorias en pacientes de alto riesgo por cirugía gastrointestinal[30], aumenta las tasas de supervivencia en sepsis polimicrobiana[31,32], en personas politraumatizadas[33] y pacientes quirúrgicos[34,35] y aumenta en pollos las tasas de supervivencia y de rendimiento productivo cuando se producen infecciones por *Escherichia coli*[36]. Hay evidencias de que los β-D-glucanos también son activos cuando se aplican a las mucosas o la piel, con un efecto coadyuvante en las vacunas experimentales por medio de nebulizadores nasales o como una ayuda en la reparación temprana de las heridas[37-39]. La prevención y el tratamiento de la mucositis y las ulceraciones inducidas por las radiaciones son otras de las posibles aplicaciones de estos agentes. Los β-glucanos tienen un efecto radioprotector[40-42], mieloproliferativo[43-45] y antiinflamatorio[46-48], además de estimular el sistema inmunitario[49-51].

A fin de evaluar los probados efectos protectores de los β-glucanos en diferentes modelos animales, de Felippe et al[32] usaron, en un estudio a doble ciego, (1→3),(1→6)-β-D-glucano de *S. cerevisiae* con la intención de prevenir la neumonía nosocomial y la sepsis en heridos graves politraumatizados. Los hallazgos fueron sorprendentes, pues presentaron neumonías 11 de los 20 pacientes del grupo control y 2 de los 21 pacientes del grupo tratado; 7 de los 20 pacientes del grupo de control mostraron síntomas de sepsis y en el grupo experimental lo hicieron 2 de los 21 pacientes. La mortalidad resultante de la infección ascendió al 30% en el grupo de control y al 4,8% en el grupo tratado

con (1→3),(1→6)-β-D-glucano; es decir, en el grupo control la mortalidad fue unas 6 veces más alta que en el grupo tratado. Parecidos resultados han obtenido otros grupos de investigadores con pacientes de intervenciones quirúrgicas[33-35].

Los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos de *S. cerevisiae* no sólo tienen un efecto antibacteriano, sino también antiviral. Su solubilidad desempeña un papel importante en esta propiedad, ya que se ha comprobado que el hecho de que el β-D-glucano utilizado sea soluble es determinante cuando se administra, pues si lo es, tiene capacidad de estimular la respuesta inmunitaria antiviral mediante un aumento en los linfocitos Th1, que son células productoras de interferón gamma; en cambio, si no es soluble, pierde esta capacidad[8]. Se ha comprobado que el β-D-glucano de *S. cerevisiae* podría utilizarse vía oral en la profilaxis y el tratamiento de la infección por el virus de la gripe, pues en cerdos infectados por dicho virus, los que fueron tratados tenían una menor replicación viral y un menor número de lesiones pulmonares[52]. Esto podría ser actualmente de gran utilidad, ya que la introducción de un suplemento o alimento enriquecido con dichos β-D-glucanos podría aportar una medida de bajo coste y con cierta efectividad ante una pandemia gripal.

El (1→3),(1→6)-β-D-glucano también puede ser de gran utilidad en el tratamiento de problemas alérgicos mediados por la inmunoglobulina E, como la rinitis alérgica, ya que se ha comprobado que disminuye la interleucina (IL) 4 y la IL-5 que, producidas por linfocitos Th2, son causa de la reacción alérgica. Por otro lado, a este efecto hay que añadir la capacidad que tienen para aumentar la IL-12 que, producida por los linfocitos Th1, tiene un efecto antialérgico, pues inhibe los linfocitos Th2[53].

Por último, y en conexión con el sistema inmunitario, los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos también estimulan la lucha del sistema inmunitario contra los tumores y pueden ser una herramienta tanto preventiva como terapéutica que tener muy en cuenta. Esta propiedad, por su trascendencia, se tratará en un apartado independiente.

TABLA 2. Beneficios de los β-D-glucanos en el sistema inmunitario

Efectos inmunitarios demostrados
Inmunoestimulante
Antibacteriano
Antiviral: antigripal
Antialérgico
Antitumoral
Potenciador de las vacunas
Radioprotector
Mieloproliferativo
Antiinflamatorio
Aumento de las tasas de supervivencia demostrados en
Sepsis polimicrobiana
Personas politraumatizadas
Pacientes quirúrgicos
Pacientes con neumonía

En la tabla 2 puede observarse, a modo de resumen, todos los efectos beneficiosos que los β-D-glucanos aportan al sistema inmunitario.

MECANISMOS QUE EXPLICAN EL EFECTO DE LOS (1→3),(1→6)-β-D-GLUCANOS EN EL SISTEMA INMUNITARIO

Como principales mecanismos relacionados con los efectos inmunoestimulantes (tabla 3), hay que destacar su capacidad para:

– Favorecer una mayor movilidad de los leucocitos[54] y la activación de los monocitos-macrófagos[55].

– Activar el proceso de fagocitosis por los macrófagos y los granulocitos de tipo neutrófilo[56].

– Incrementar la formación de especies reactivas de oxígeno (ROS; *reactive oxygen species*) por los macrófagos, hecho que permite incrementar su poder destructivo antimicrobiano[57].

– Incrementar la producción de NO interviniendo en el proceso de inmunorregulación a través de la formación de citocinas por los monocitos-macrófagos[58]; se puede destacar de éstos una mayor liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) e interleucinas del tipo IL-1 e IL-6[59].

– Favorecer una mayor liberación de lisozima, enzima con acción bactericida, por los monocitos[60].

– Favorecer la activación del sistema de complemento[61] que, como ya se sabe, interviene en la lucha contra las infecciones.

– Favorecer una mayor síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado[62]. Estas proteínas se sintetizan cuando el organismo se enfrenta a una agresión como un proceso infeccioso y cumplen una función protectora limitando la agresión y contribuyendo a la reparación.

– Favorecer la maduración y la diferenciación de las células sanguíneas que se producen en la médula ósea,

TABLA 3. Principales mecanismos inmunoestimulantes de los β-D-glucanos

Capacidad demostrada para
Activar los monocitos-macrófagos
Activar el proceso de fagocitosis
Incrementar el poder destructivo antimicrobiano de macrófagos por aumento de ROS
Favorecer una mayor liberación de lisozima en los monocitos
Intervenir en el proceso de inmunorregulación: más liberación de IL y TNF-α
Activar el sistema del complemento
Aumentar la síntesis de proteínas de fase aguda en el hígado
Estimular la hematopoyesis tanto en la serie roja como en la blanca
Favorecer la síntesis de anticuerpos
Estimular los fibroblastos y las células de Langerhans de la piel
Estimular la inmunidad local en mucosas mediada por la inmunoglobulina A
Aumentar la efectividad de los tratamientos con antibióticos e inmunoglobulinas

es decir, la hematopoyesis[63], aumentando el número de células sanguíneas tanto de la serie roja como de la blanca[64]. Además, se ha comprobado que la alta proporción de cadenas laterales y la estructura helicoidal simple de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos son la principal causa del mayor aumento en las células fagocíticas[1,2].

– Favorecer un incremento en la síntesis de anticuerpos por el organismo[65].

– Tener efecto estimulante de los fibroblastos[66] y las células de Langerhans presentes en la piel que favorece los mecanismos celulares de la defensa y la curación de las heridas[33].

– Favorecer la inmunidad local de las mucosas mediada por la inmunoglobulina A, ya que aumenta las concentraciones de esta inmunoglobulina[27].

– Favorecer la protección de la piel contra la radiación ultravioleta y contra el estrés oxidativo asociado a ésta[67].

– Aumentar la efectividad de los tratamientos con antibióticos e inmunoglobulinas, incluso en infecciones que se hacen resistentes a los antibióticos[68].

– Favorecer un descenso de la tasa de infección en lesiones de intervenciones quirúrgicas[34,35].

– Activar las células citolíticas *natural killer* (NK), de reconocida capacidad citotóxica, y favorecer una mayor eliminación de células tumorales[69] y la inhibición del crecimiento de células cancerosas, tumores y metástasis tumorales[70].

EFECTOS BIÓTICOS DE LOS (1→3),(1→6)-β-D-GLUCANOS EN LA LUCHA CONTRA EL CÁNCER

A escala molecular, se ha comprobado que los β-D-glucanos por vía oral tienen la peculiar habilidad de aumentar la citotoxicidad de los anticuerpos monoclonales de efecto antitumoral dirigidos hacia marcadores tumorales, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER) 2 y el antígeno CD20 diferenciador de células en modelos tumorales de xenoinjertos[70]. Teniendo en cuenta este mecanismo de acción, no resultan extraños los hallazgos de Mansell et al[71,72], que observaron una disminución de los tumores (melanomas, carcinomas de pulmón y de mama) tras la inoculación directa de (1→3),(1→6)-β-D-glucano o de *S. cerevisiae* en los propios tumores. Los monocitos-macrófagos penetraron en el tejido y causaron la necrosis de las células cancerosas. De esta manera se ha podido reducir incluso metástasis tumorales[73]. También se ha comprobado que los pacientes a los que se administró β-D-glucano después de una operación quirúrgica por cáncer mostraron tasas de supervivencia notablemente superiores a las de los controles no tratados[74]. Bohn et al[7] apuntan al efecto que tiene el β-D-glucano como inmunopotenciador, pues aumenta la función destructiva de los macrófagos, las células auxiliares T y las células NK contra las células tumorales, con lo que disminuye el potencial de crecimiento de éstas. Esos mismos autores llaman la atención sobre la siguiente consideración: la oncoterapia agresiva con quimioterapia y radioterapia causa daños a la médula ósea (mielosupresión) y limita la proliferación no sólo de la serie roja, sino también de los granulocitos y los macrófagos, hecho que favorece la sepsis causante de muerte por infecciones polimicrobianas. Si tenemos en cuenta todo lo anterior y que los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos de *S. cerevisiae* tienen un efecto estimulante de la hematopoyesis[45,64], podríamos deducir la gran utilidad que podrían tener estas sustancias como terapia auxiliar o concominante en la lucha contra el cáncer.

MECANISMOS BIOLÓGICO-MOLECULARES QUE EXPLICAN LA ACTIVIDAD INMUNOESTIMULANTE DE LOS (1→3),(1→6)-β-D-GLUCANOS

Por su presencia sobre todo en paredes celulares o como componentes extracelulares de hongos, bacterias y plantas, se podría considerar a los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos estructuras celulares conservadas durante el proceso de evolución, de tal forma que serían similares a los lipopolisacáridos bacterianos de bacterias gramnegativas (LPS). Resultado de todo ello es la formación de estructuras de reconocimiento y defensa por parte del sistema inmunitario innato, tanto del hombre como de otras especies animales, contra estas estructuras moleculares, hecho que les conferiría su especial inmunobioactividad. Con ayuda de los receptores de β-D-glucanos, las células animales reconocerían potenciales patógenos como extraños y podrían reaccionar sin demora contra ellos[75].

Comprobamos que algunos estudios clínicos, especialmente con pacientes politraumatizados[32] o pacientes quirúrgicos[34,35], indican que los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos aislados contribuyen a un potencial efecto inmunomodulador en caso de riesgo de infecciones secundarias o sepsis. Las publicaciones citadas indican los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos proporcionan un refuerzo controlado y no patógeno de la reacción de defensa propia del cuerpo.

Un concepto capital de los mecanismos de acción presupone una unión de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos a receptores que existen en la superficie celular como sistema del sistema inmunitario innato conservado para reconocer estructuras microbianas[76-78]. Por este motivo, se constata la existencia de varios receptores de (1→3),(1→6)-β-D-glucanos en el sistema leucocitario de monocitos-macrófagos; de hecho, Brown et al[79] y Willment et al[80] aislaron y caracterizaron estos receptores y demostraron su presencia en el sistema monocitos-macrófagos y otros tipos celulares del sistema inmunitario del ratón y del hombre. Además de las células inmunocompetentes, las células epiteliales[81], las endoteliales[82] y los fibroblastos dérmicos[66] también tienen receptores para los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos.

En cuanto al tipo de receptor de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos, se ha observado diferentes tipos de receptores en diversas células. Entre éstos están el receptor del complemento tipo 3[83], un glucoesfingolípido[84-86] y los llamados receptores con patrón de reconocimiento *(pattern recognition receptors),* como son los receptores *scavenger* y la dectina 1[79,87,88]. Las evidencias descritas apuntan a un papel central de los *pattern recognition receptors* en el reconocimiento de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos, mientras que el receptor de complemento 3 no parece tener un papel destacado como receptor[79]. La dectina 1 sería crucial en la respuesta inflamatoria a los patógenos, pues conduciría a una activación de las citocinas proinflamatorias IL-12 y TNF-α en macrófagos y células dendríticas[89,90]. Además, el β-D-glucano derivado de la levadura podría favorecer la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígeno[91].

La proteína perteneciente a los *pattern recognition receptors,* concretamente la dectina 1, posee en el lado exterior de la membrana celular un sitio de reconocimiento para los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos ramificados, un tallo que atraviesa la membrana y, en el lado interior, un enlace de activación inmunorreceptor-tirosina (ITAM). Los datos actuales indican una zona de 7 unidades de glucosa o heptasacárido (7D) como sitio directo de reconocimiento del receptor[92,93]. Una probable consecuencia de las interacciones entre el β-D-glucano y el receptor es la endocitosis de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos, a la que seguirían diversas reacciones transductoras de señal. Tras la unión del modulador se desencadenarían, por intermediación de los TLR *(toll-like receptors)*[94,95], otro tipo de *pattern recognition receptors,* que formarían un complejo con la dectina 1, una serie de reacciones de repuesta intracelulares que conducirían a la activación del factor nuclear kappa B (NF-κB), que sería la causa final en la inducción nuclear de la síntesis de mediadores de la inflamación[96]. Así, se ha demostrado que los factores de transcripción leucocitarios, como el NF-κB[28,97], son activados por los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos hidrosolubles, previa activación del complejo dectina 1-TLR. La unión del NF-κB al ADN daría paso a la síntesis de mediadores de la inflamación como las IL. Destaca el hallazgo de que leucocitos y células endoteliales producen IL-8 cuando se utiliza (1→3),(1→6)-β-D-glucanos solubles y químicamente puros[82,98,99]. Este mecanismo celular de acción se ilustra en la figura 1.

Se ha comprobado que la simple unión al heptaglucósido del receptor no tiene relación con su actividad biológica[93]. Es probable que la inducción de actividades biológicas no sólo exija una unión, sino lo que se llama un *cross-linking* de receptores de (1→3),(1→6)-β-D-glucanos[76], para lo cual se precisa un óptimo peso molecular de éstos. Respecto a otros procesos de activación leucocitarios como, por ejemplo, la producción de citocinas, los hallazgos son contradictorios, dependiendo de las diferentes preparaciones, particulares o solubles, de los (1→3),(1→6)-β-D-glucanos y de las correspondientes interacciones ligando-receptor. No obstante, la afinidad de unión de los glucanos al receptor es distinta debido a la diferente conformación estructural (como la formación helicoidal), el peso molecular, la carga, etc.[77].

Teniendo en cuenta todo esto, nos podríamos preguntar cómo es posible que la ingestión oral de una sustancia pueda tener un efecto inmunoestimulante general, en todo el organismo. Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la respuesta es sencilla, aunque habría que demostrarla: lo más probable es que actúen como un agente infeccioso, de tal forma que los β-D-glucanos solubles e ingeridos por vía oral, a su paso a los macrófagos de las tonsilas y placas de Peyer de la pared intestinal y en el proceso de absorción, se activarían de igual forma que las células de Kupffer del hígado. Estos macrófagos activados, por medio de las IL y los linfocitos T migratorios, harían llegar los efectos inmunomoduladores a órganos de especial trascendencia en la respuesta inmunitaria, como el hígado, la médula ósea y los ganglios linfáticos. El hígado reaccionaría con una secreción diferencial de proteínas de fase aguda, en los ganglios linfáticos se estimularía la producción de linfocitos y en la médula ósea, el proceso de hematopoyesis madurando más leucocitos que fluirían a la sangre. Todo esto daría como resultado una respuesta que afectaría en mayor o menor medida a la totalidad del organismo.

CONSIDERACIONES FINALES

Analizando las innumerables propiedades de este tipo de sustancias, su falta de toxicidad, que en España no se comercializan productos a base de (1→3),(1→6)-β-D-glucanos solubles (a pesar de que ya se venden en internet) y que aunque faltara consen-

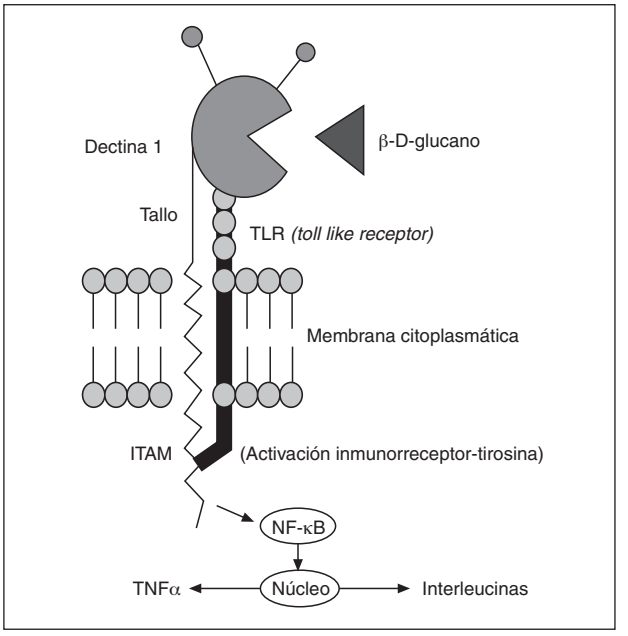

Fig. 1. Mecanismo celular de acción de los β-D-glucanos.

so científico sobre cuál es la dosis oral ideal que emplear, sería recomendable incorporar estas sustancias a la dieta empleando alimentos ricos en ellas.

En relación con la dosis a emplear, parece ser que la dosis mínima eficaz de (1→3),(1→6)-β-D-glucano es unos 0,5 mg/kg de peso[51]. No obstante, hay estudios que demuestran la eficacia de dosis mayores, 1 mg/kg de peso[30,51], 2 mg/kg de peso[35,51], 4 mg/kg de peso[51] o incluso 10 mg/kg de peso. Teniendo en cuenta todo esto, el rango de dosis sería muy amplio, pues para una persona de 70 kg abarcaría entre los 35 y los 700 mg.

En cuanto a los alimentos ricos en β-D-glucanos que se puede consumir en España, podemos observar que en las verduras y frutas el rango oscila entre 150 y 400 mg cada 100 g de extracto seco. Si tenemos en cuenta que los vegetales tienen entre un 80 y un 90% de agua, es decir, un 10-20% de extracto seco, para obtener 150-400 mg (que es una buena dosis) deberíamos tomar 0,5-1 kg de frutas/verduras al día. Con las setas, su alto contenido en agua (en torno al 90%) es compensado por su alto contenido en β-D-glucanos, de tal forma que 100 g al día sería más que suficiente: el champiñón aporta unos 270 mg y la seta ostra (identificada erróneamente como seta de cardo), unos 806 mg.

No obstante, de todos los alimentos el que presenta con diferencia mayor contenido de β-D-glucanos, concretamente (1→3),(1→6)-β-D-glucanos, es la levadura de cerveza seca, ya que con tan sólo tomar 1 g/día estaríamos tomando de 300-350 mg de β-D-glucanos. Si a esto sumamos que no todos los β-D-glucanos son iguales y que las propiedades inmunoestimulantes que se ha comunicado están en su mayor parte en las especiales características de la cadena (1→3),(1→6)-β-D-glucano de la levadura de cerveza, recomendaría tomar este suplemento nutricional independientemente de la cantidad de vegetales y setas que consumamos al día, pues podría sernos de gran ayuda para nuestra salud. En cuanto a la dosis, recomendaría un mínimo de 1 g/día y no establecería a priori un máximo, pues muchos vegetarianos toman del orden de 25-100 g de levadura de cerveza seca al día y sólo reportan virtudes, ya que además de ser una excelente fuente de β-D-glucanos también lo es de proteínas y vitaminas del complejo B.

BIBLIOGRAFÍA

1. Saito H, Yoshioka Y, Uehara N, Aketagawa J, Tanaka S, Shibata Y. Relationship between conformation and biological response for 1,3-β-D-glucans in the activation of coagulation factor G from limulus amebocyte Iysate and host mediated antitumor activity. Demonstration of single helix conformation as a stimulant. Carbohydr Res. 1991;217:181-90.
2. Perret J, Bruneteau M, Michel G, Marias MF, Joseleau JP, Ricci P. Effect of growth conditions on the structure of β-D-glucans from Phytophthora parasitica Dastur, a phytopathogenic fungus. Carb Polymers. 1992;17:231-6.
3. Braaten JT, Wood PJ, Scott FW, Wolynetz MS, Lowe MK, Bradley-White P, et al. Oat β-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. Eur J Clin Nutr. 1994;48:465-74.
4. Törrönen R, Kansanen L, Uusitupa M, Hanninen O, Myllymaki O, Harkonen H, et al. Effects of an oat bran concentrate on serum lipids in free-living men with mild to moderate hypercholesterolaemia. Eur J Clin Nutr. 1992;46:621-7.
5. Beer MU, Arrigoni E, Amado R. Effects of oat gum on blood cholesterol levels in healthy young men. Eur J Clin Nutr. 1995;49:517-22.
6. Engstad RE, Robertsen B. Effect of structurally different beta-glucans on immune responses in Atlantic salmon. J Mar Biotech. 1995;3:203-7.
7. Bohn JA, BeMiller JN. (1→3)-beta-D-glucans as biological response modifiers: a review of structure-function relationships. Carbohydr Polym. 1995;28:3-14.
8. Xiao Z, Trincado CA, Murtaugh MP. Beta-glucan enhancement of T cell IFN gamma response in swine. Vet Immunol Immunopathol. 2004;102:315-20.
9. Manners DJ, Masson AJ, Patterson JC. The structure of a β-I,3-D-glucan from yeast cell walls. Biochem J. 1973;135: 19-30.
10. Manners DJ, Masson AJ, Patterson JC, Björndal H, Lindberg B. The structure of β-1,6-D-glucan from yeast cell walls. Biochem J. 1973;135:31-6.
11. Bacon JS, Farmer VC, Jones D, Taylor JF. The glucan component of the cell wall of baker's yeast (Saccharomyces cerevisiae) considered in relation to its ultrastructure. Biochem J. 1969;114:557-67.
12. Jamas S, Rha CK, Sinskey AJ. Morphology of yeast cell wall as affected by genetic manipulation of P-1,6-glycosidic linkage. Biotechn Bioeng. 1986;28:769-84.
13. Kogan G, Alfodi J, Masler L. C 13-nrnr-spectroscopic investigation of two cell wall P-D-glucans. Biopolymers. 1988;27: 1055-63.
14. Jenkins AL, Jenkins DJ, Zdravkovic U, Wursch P, Vuksan V. Depression of the glycemic index by high levels of beta-glucan fiber in two functional foods tested in type 2 diabetes. Eur J Clin Nutr. 2002;56:622-8.
15. Behall KM, Scholfield DJ, Hallfrisch JG, Liljeberg-Elmstahl HG. Consumption of both resistant starch and beta-glucan improves postprandial plasma glucose and insulin in women. Diabetes Care. 2006;29:976-81.
16. Kerckhoffs DA, Hornstra G, Mensink RP. Cholesterol-lowering effect of beta-glucan from oat bran in mildly hypercholesterolemic subjects may decrease when beta-glucan is incorporated into bread and cookies. Am J Clin Nutr. 2003;78:221-7.
17. Naumann E, Van Rees AB, Onning G, Oste R, Wydra M, Mensink RP. Beta-glucan incorporated into a fruit drink effectively lowers serum LDL-cholesterol concentrations. Am J Clin Nutr. 2006;83:601-5.
18. Luhaloo M, Martensson A-C, Andersson R, Aman P. Compositional analysis and viscosity measurements of commercial oat brans. J Sci Food Agric. 1998;76:142-8.
19. Asp NG, Mattsson B, Önning G. Variation in dietary fibre, β-glucan, starch, protein, fat and hull content of oats grown in Sweden 1987-1989. Eur J Clin Nutr. 1992;46:31-7.
20. Lund EK, Gee JM, Brown JC, Wood PJ, Johnson IT. Effect of oat gum on the physical properties of the gastrointestinal contents and on the uptake of D-galactose and cholesterol by rat small intestine in vitro. Br J Nutr. 1989;62:91-101.
21. Taguchi T. [Effects of lentinan in advanced or recurrent cases of gastric, colorectal, and breast cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 1983;10:387-93.
22. Hishida l, Nanba H, Kuoda H. Antitumor activity exhibited by orally administered extract from fruit body of Grifola frondosa (maitake). Chem Pharm Bull. 1988;36:1819-27.
23. Marchetti M, Pisani S, Pietropaolo V, Seganti L, Nicoletti R, Degener A, et al. Antiviral effect of a polysaccharide from

Sclerotium glucanicum toward herpes simplex virus type 1 infection. Planta Med. 1996;62:303-7.
24. Ooi VE, Liu F. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. Curr Med Chem. 2000;7: 715-29.
25. Bobn JA, BeMiller JN. (I→3)-β-D-glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. Carbohydrate Polymers. 1995;28:3-14.
26. Williams DL. Overview of (1→3)-beta-D-glucan immunobiology. Med Inflamm. 1997;6:247-50.
27. Lehne G, Haneberg B, Gaustad P, Johansen PW, Preus H, Abrahamsen TG. Oral administration of a new soluble branched beta-1,3-D-glucan is well tolerated and can lead to increased salivary concentrations of immunoglobulin A in healthy volunteers. Clin Exp Immunol. 2006;143:65-9.
28. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, Fisette L, Nathans RS, Crowley JJ, et al. PGG-glucan, a soluble beta-(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF-kappa B-like factor in human PMN: evidence for a glycosphingolipid beta-(1,3)-glucan receptor. Immunopharmacology. 1999;41:89-107.
29. Kernodle DS, Gates H, Kaiser AB. Prophylactic anti-infective activity of poly-[1→6]-beta-D-glucopyranosyl-[1→3]-beta-D-glucopryanose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42:545-9.
30. Dellinger EP, Babineau TJ, Bleicher P, Kaiser AB, Seibert GB, Postier RG, et al. Effect of PGG-glucan on the rate of serious postoperative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations. Betafectin Gastrointestinal Study Group. Arch Surg. 1999;134:977-83.
31. Williams DL, Ha T, Li C, Kalbfleisch JH, Laffan JJ, Ferguson DA. Inhibiting early activation of tissue nuclear factor-kappa B and nuclear factor interleukin 6 with (1→3)-beta-D-glucan increases long-term survival in polymicrobial sepsis. Surgery. 1999;126:54-65.
32. De Felippe J, Da Rocha e Silva M, Maciel FMB, De Macedo Soares A, Mendes NF. Infection prevention in patients with severe trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). Surg Gynecol Obstet. 1993;177:383-8.
33. Browder W, Williams D, Pretus H, Olivero G, Enrichens F, Mao P, et al. Beneficial effect of enhanced macrophage function in the trauma patient. Ann Surg. 1990;211:605-13.
34. Babineau TJ, Marcello P, Swails W, Kenler A, Bistrian B, Forse RA. Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. Ann Surg. 1994;220:60-9.
35. Babineau TJ, Hackford A, Kenler A, Bistrian B, Forse RA, Fairchild PG, et al. A phase II multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of three dosages of an irnmunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients. Arch Surg. 1994;129:1204-10.
36. Huff GR, Huff WE, Rath NC, Tellez G. Limited treatment with beta-1,3/1,6-glucan improves production values of broiler chickens challenged with Escherichia coli. Poult Sci. 2006;85:613-8.
37. Wei D, Williams D, Browder W. Activation of AP-1 and SP1 correlates with wound growth factor gene expression in glucan-treated human fibroblasts. Int Immunopharmacol. 2002; 2:1163-72.
38. Delatte SJ, Evans J, Hebra A, Adamson W, Othersen HB, Tagge EP. Effectiveness of beta-glucan collagen for treatment of partial-thickness burns in children. J Pediatr Surg. 2001; 36:113-8.
39. Portera CA, Love EJ, Memore L, Zhang L, Muller A, Browder W, et al. Effect of macrophage stimulation on collagen biosynthesis in the healing wound. Am Surg. 1997;63: 125-31.
40. Hofer M, Pospisil M. Glucan as stimulator of hematopoiesis in normal and gamma-irradiated mice. A survey of the authors' results. Int J Immunopharmacol. 1997;19:607-9.
41. Patchen ML, DiLuzio NR, Jacques P, MacVittie TJ. Soluble polyglycans enhance recovery from cobalt-60-induced hemopoietic injury. J Biol Response Mod. 1984;3:627-33.
42. Patchen ML, D'Alesandro MM, Brook I, Blakely WF, MacVittie TJ. Glucan: mechanisms involved in its 'radioprotective' effect. J Leukoc Biol. 1987;42:95-105.
43. Burgaleta C, Golde DW. Effect of glucan on granulopoiesis and macrophage genesis in mice. Cancer Res. 1977;37: 1739-42.
44. Niskanen EO, Burgaleta C, Cline MJ, Golde DW. Effect of glucan, a macrophage activator, on murine hemopoietic cell proliferation in diffusion chambers in mice. Cancer Res. 1978;38:1406-9.
45. Turnbull JL, Patchen ML, Scadden DT. The polysaccharide, PGG-glucan, enhances human myelopoiesis by direct action independent of and additive to early-acting cytokines. Acta Haematol. 1999;102:66-71.
46. De Felippe Junior J, Da Rocha e Silva Junior M, Maciel FM, Soares Ade M, Mendes NF. Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta 1-3 polyglucose (glucan). Surg Gynecol Obstet. 1993;177:383-8.
47. Li C, Ha T, Kelley J, Gao X, Qiu Y, Kao RL, et al. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1–3)-beta-D-glucan rapidly induces cardioprotection. Cardiovasc Res. 2004; 61:538-47.
48. 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 Immunol. 1999; 67:244-52.
49. Kernodle DS, Gates H, Kaiser AB. Prophylactic anti-infective activity of poly-[1→6]-beta-D-glucopyranosyl-[1→3]-beta-D-glucopryanose glucan in a guinea pig model of staphylococcal wound infection. Antimicrob Agents Chemother. 1998;42:545-9.
50. Bowers GJ, Patchen ML, MacVittie TJ, Hirsch EF, Fink MP. Glucan enhances survival in an intraabdominal infection model. J Surg Res. 1989;47:183-8.
51. Liang J, Melican D, Cafro L, Palace G, Fisette L, Armstrong R, et al. Enhanced clearance of a multiple antibiotic resistant Staphylococcus aureus in rats treated with PGG-glucan is associated with increased leukocyte counts and increased neutrophil oxidative burst activity. Int J Immunopharmacol. 1998;20:595-614.
52. Jung K, Ha Y, Ha SK, Han DU, Kim DW, Moon WK, et al. Antiviral effect of Saccharomyces cerevisiae beta-glucan to swine influenza virus by increased production of interferon-gamma and nitric oxide. J Vet Med B Infect Dis Vet Public Health. 2004;51:72-6.
53. Kirmaz C, Bayrak P, Yilmaz O, Yuksel H. Effects of glucan treatment on the Th1/Th2 balance in patients with allergic rhinitis: a double-blind placebo-controlled study. Eur Cytokine Netw. 2005;16:128-34.
54. Harler MB, Reichner J. Increased neutrophil motility by beta-glucan in the absence of chemoattractant. Shock. 2001;16: 419-24.
55. Lee DY, Ji IH, Chang HI, Kim CW. High-level TNF-alpha secretion and macrophage activity with soluble beta-glucans from Saccaromyces cerevisiae. Biosci Bioteclmol Biochem. 2002;66:233-8.
56. Czop JK, Fearon DT, Austen KF. Opsonin-independent phagocytosis of activators of the altemative complement pathway by human monocytes. J Immunol. 1978;120:1132-8.
57. Adam R, Kuczera F, Kohler H, Schroten H. Superoxide anion generation in human milk macrophages: opsonin-dependent versus opsonin-independent stimulation compared with blood monocytes. Pediatr Res. 2001;49:435-9.

58. Ohno N, Hashimoto T, Adachi Y, Yadomae T. Conformation dependency of nitric oxide synthesis of murine peritoneal macrophages by beta-glucans in vitro. Immunol Lett. 1996;53: 157-63.
59. Abel G, Czop JK. Stimulation of human monocyte 13-glucan receptors by glucan particles induces production of TNF-α and IL-1β. Int J lnmunopharmacol. 1992;14:1363-73.
60. Janusz MJ, Austen KF, Czop JK. Isolation of a yeast heptaglucoside that inhibits monocyte phagocytosis of zymosan particles. J Immunol. 1989;142:959-65.
61. Zhang MX, Brandhorst TT, Kozel TR, Klein BS. Role of glucan and surface protein BAD1 in complement activation by Blastomyces dermatitidis yeast. Infect Immunol. 2001;69: 7559-64.
62. Fleischer LC, Gerber G, Gremmels HD, Lippert E, Westphal G. Effect of (1→3),(1→6)-β-D-glucan from Saccharomyces cerevisiae on acute phase proteins in the lactating sow. 2nd European Colloquium on Animal Acute Phase Proteins. Bonn, 11-13 de mayo de 2001.
63. Turnbull JL, Patchen ML, Scadden DT. The polysaccharide, PGG-glucan, enhances human myelopoiesis by direct action independent of and additive to early-acting cytokines. Acta Haematol. 1999;102:66-71.
64. Fleischer LC, Gerber G, Liezenga RW, Lippert E, Scholl MA, Westphal G. [Blood cells and plasma proteins of chickens fed a diet with (1→3),(1→6)-β-D-glucan of S. cerevisiae and enrofloxacin]. Arch Anim Nutr. 2000;53:59-73.
65. De Oliveira SL, Da Silva MF, Soares AM, Silva CL. Cell wall fractions from Paracoccidioides brasiliensis induce hypergammaglobulinemia. Mycopathologia. 1993;121:1-5.
66. Kougias P, Wei D, Rice PJ, Ensley HE, Kalbtleisch J, Williams DL, et al. Normal human fibroblasts express pattern recognition receptors for fungal (1→3)-β-D-glucans. lnfect lmmunol. 2001;69:3933-8.
67. Zülli F, Suter F, Biltz H, Nissen HP. Improving skin function with CM-glucan, a biological response modifier from yeast. Int J Cosmetic Sci. 1998;20:79-86.
68. Tzianabos AO, Cisneros RL. Prophylaxis with the immunomodulator PGG glucan enhances antibiotic efficacy in rats infected with antibiotic-resistant bacteria. Ann N Y Acad Sci. 1996;797:285-7.
69. Duan X, Ackerly M, Vivier E, Anderson P. Evidence for involvement of betaglucan-binding cell surface lectins in human natural killer cell function. Cell Immunol. 1994;157:393-402.
70. Cheung NK, Modak S, Vickers A, Knuckles B. Orally administered beta-glucan enhance anti-timor effects of monoclonal antibodies. Cancer Immunol Immunother. 2002;51:557-64.
71. Mansell PWA, Ichinose H, Reed RJ, Krementz ET, McNamee R, Di Luzio NR. Macrophage-mediated destruction of human malignant cells in vivo. J Natl Cancer Inst. 1975;54: 571-80.
72. Mansell PWA, Di Luzio NR, McNamee R, Rowden G, Proctor JW. Recognition factors and nonspecific macrophage activation in the treatrnent of neoplastic disease. Ann N Y Acad Sci. 1976;277:20-44.
73. Israel L, Edelstein R. Treatment of cutaneous and subcutaneous metastatic tumor with intralesional glucan. En: Chirigos MA, editor. lmmune modulation and control of neoplasia by adjuvant therapy., New York: Raven Press; 1978. p. 244-54.
74. Ueno H. Beta-1,3-D-glucan, its immune effect and its clinical use. Jap J Soco Terminal Syst Dis. 2002;6:151-4.
75. Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. Cell. 1997;91:295-8.
76. Poutsiaka DD, Mengozzi M, Vannier E, Sinha B, Dinarello CA. Cross-linking of the β-glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production. Blood. 1993;82:3695-700.
77. Müller A, Raptis J, Rice PJ, Kalbfleisch JH, Stout RO, Ensley HE, et al. The influence of glucan polymer structure and solution confirmation on binding to (1→3)-β-D-glucan receptors in a human monocyte-like cell line. Glycobiology. 2000; 10:339-46.
78. Müller A, Rice PJ, Ensley RE, Coogan PS, Kalbfleisch JH, Kelley JL, et al. Receptor binding and internalization of a water soluble (1→3)-β-D-glucan biologic response modifier in two monocyte/macrophage cell lines. J lmmunol. 1996;156: 3418-25.
79. Brown GO, Taylor PR, Reid DM, Willment JA, Williams DL, Martinez-Pomares L, et al. Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages. J Exp Med. 2002;196:407-12.
80. Willment JA, Gordon S, Brown GD. Characterization of the human beta-glucan receptor and its alternatively spliced isoforms. J Biol Chem. 2001;276:43818-23.
81. Ahren IL, Williams DL, Rice PJ, Forsgren A, Riesbeck K. The importance of a beta-glucan receptor in the nonopsonic entry of nontypeable Haemophilus influenzae into human monocytic and epithelial cells. J Infect Dis. 2001;184:150-8.
82. Lowe EP, Wei D, Rice PJ, Li C, Kalbfleisch J, Browder IW, et al. Human vascular endothelial cells express pattern recognition receptors for fungal glucans which stimulates nuclear factor kappa B activation and interleukin 8 production. Ann Surg. 2002;68:508-17.
83. Thornton BP, Vetvicka V, Pitman M, Goldman RC, Ross GD. Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3. J lmmunol. 1996;156:1235-46.
84. Zimmerman JW, Lindermuth J, Fish PA, Palace GP, Stevenson TT, DeMong DE. A novel carbohydrate-glycosphingolipid interaction between a beta-(1→3)-glucan immunomodulator, PGG-glucan, and lactosylceramide of human leukocytes. J Biol Chem. 1998;273:22014-20.
85. Wakshull E, Brunke-Reese D, Lindermuth J, Fisette L, Nathans RS, Crowley JJ, et al. PGG-glucan, a soluble beta-(1,3)-glucan, enhances the oxidative burst response, microbicidal activity, and activates an NF-kappa B-like factor in human PMN: evidence for a glycosphingolipid beta-(1,3)-glucan receptor. Immunopharmacology. 1999;41:89-107.
86. Hahn PY, Evans SE, Kottom TJ, Standing JE, Pagano RE, Limper AH. Pneumocystis carinii cell wall beta-glucan induces release of MIP-2 from alveolar epithelial cells via a lactosylceramide mediated mechanism. J Biol Chem. 2003;278: 2043-50.
87. Rice PJ, Kelley JL, Kogan G, Ensley HE, Kalbfleisch JH, Browder IW, et al. Human monocyte scavenger receptors are pattern recognition receptors for (1→3)-β-D-glucans. J Leukoc Biol. 2002;72:140-6.
88. Taylor PR, Brown GD, Reid DM, Willment JA, Martinez-Pomares L, Gordon S, et al. The beta-glucan receptor, dectin-1, is predominantly expressed on the surface of cells of the monocyte/macrophage and neutrophil lineages. J Immunol. 2002; 169:3876-82.
89. Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. J Exp Med. 2003;197: 1107-17.
90. Herre J, Marshall AS, Caron E, Edwards AD, Williams DL, Schweighoffer E. Dectin-1 uses novel mechanisms for yeast phagocytosis in macrophages. Blood. 2004;104:4038-45.
91. Kikuchi T, Ohno N, Ohno T. Maturation of dendritic cells induced by Candida beta-D-glucan. Int Immunopharmacol. 2002; 2:1503-8.
92. Janusz MJ, Austen KF, Czop JK. Lysosomal enzyme release from human monocytes by particulate activators is mediated by beta-glucan inhibitable receptors. J lmmunol. 1987;138: 3897-901.
93. Lowe E, Rice P, Ha T, Li C, Kelley J, Ensley HE, et al. A (1→3)-β-D-linked heptasaccharide is the unit ligand for glu-

can pattem recognition receptors on human monocytes. Microbes Infect. 2001;3:789-97.
94. Yang RB, Mark MR, Gurney AL, Godowski PJ. Signaling events induced by lipopolysaccharide-activated toll-like receptor 2. J Immunol. 1999;163:639-43.
95. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway Jr CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science. 1999; 284:1313-8.
96. Adams DS, Pero SC, Petro JB, Nathans R, Mackin WM, Wakshull E. PGG-glucan activates NF-κB-like and NF-IL-6-like transcription factor complexes in a murine monocytic cell line. J Leukoc Biol. 1997;62:865-73.
97. Battle J, Ha T, Li C, Delia Baffa V, Rice P, Kalbfleisch J, et al. Ligand binding to the (1→3)-β-D-glucan receptor stimulates NFκB activation, but not apoptosis in U937 cells. Biochem Biophys Res Comm. 1998;249:499-504.
98. Williams DL, Mueller A, Browder W. Preclinical and clinical evaluation of carbohydrate immunopharmaceuticals in the prevention of sepsis and septic sequelae. J Endotoxin Res. 1995;2:203-8.
99. Engstad CS, Engstad RE, Olsen JO, Osterud B. The effect of soluble beta-1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. Int Immunopharmacol. 2002;2:1585-97.