

OBSAH:

Apiglukan (beta glukan a včelí med): ideální kombinace pro zdraví	str. 2
Beta glukan – obecně známé informace	str. 3-5
Odborné studie a klinické zkoušky (<i>výběr</i>)	str. 6-7
Beta glukan – pro odborníky	str. 8-11
Napsali o glukanech	str. 12-16
Lékařské reference, odborné studie, klinické zkoušky a patenty (<i>souhm</i>)	str. 17-27

APIGLUKAN = BETA GLUKAN A VČELÍ MED, IDEÁLNÍ KOMBINACE PRO ZDRAVÍ

BETA GLUKAN

Posílení imunitního systému je důležité zejména proto, že v moderní době je tento systém vystavován stále větší zátěži. Fyzické i psychické stresy, únava, smog, radioaktivní a elektromagnetické záření, určité léky (cytostatika, kortikoidy) a mnoho dalších negativních vlivů útočí na člověka od narození po celý život. Nepříznivé důsledky těchto faktorů spočívají především ve snížení výkonnosti imunitního systému. Ten potom není schopen dostatečně ochránit organismus před infekcemi, záněty nebo zhoubným nádorovým onemocněním.

Těchto látek, které se nazývají imunomodulátory, je známá celá řada. Vzhledem k tomu, že zvyšují výkonnost imunitního systému, jsou využívány v medicíně. Jsou to složité cukry, polysacharidy, které se nacházejí v různých vyšších druzích hub a také v kvasinkových membránách.

Neúčinnější složkou v těchto látkách je Beta-1,3-D-glukan (zkráceně: beta glukan).

Účinek beta-glukanu se v těle projevuje na různých úrovních. Především ovlivňuje buňky zvané **makrofágy**, tvořící jakousi první obrannou linii těla. Beta-glukan tyto makrofágy aktivuje a ty potom pohlcují a ničí infekční organizmy, ale hlavně nádorové buňky. Na ně má beta-glukan přímý cytostatický účinek, působící ale selektivně, tj. ničí jen buňky nádorové na rozdíl od klasické chemoterapie, která ničí všechno, tj. i mladé zdravé buňky.

Souhrnně řečeno, beta-glukan aktivuje imunitní systém a chrání organismus proti škodlivému vlivu různých druhů záření z televizorů, počítačů, mobilních telefonů a dalších přístrojů, které jsou součástí našeho každodenního života.

Je známo, že celosvětově se imunita trvale snižuje. Je zde celá řada faktorů, které na tom mají vinu. Zřejmě nejhorší je dlouhodobé zamoření celé naší planety radioizotopy, jako důsledek atomových výbuchů. To je ono příslovečné podřezávání větve. Proto vše, co bude zvyšovat imunitu, bude v budoucnu stále důležitější.

VČELÍ MED

Včelí produkty – a to na prvním místě **med** – byl pro člověka v celé jeho historii důležitou a nezbytnou součástí jeho výživy. Med v předindustriální době představoval hlavní sladidlo. Teprve průmyslová výroba cukru – sacharózy – zatlačila med do pozadí. Med ovšem – na rozdíl od sacharózy – není pouze sladidlem a zdrojem „prázdných kalorií“. Obsahuje mnoho přírodních látek a tím představuje významnou složku zdravé výživy člověka. Cukerná složka medu se skládá především z glukózy a fruktózy. Tyto cukry jsou lehce stravitelné.

Med je ovšem nejen významným zdrojem energie, ale rovněž představuje unikátní kombinaci látek, které mají významný účinek na zdraví člověka. V přehledu vědecké literatury, zpracovaném v USA, se uvádí, že v medu jsou kromě vitamínů obsaženy sloučeniny základních prvků (vápníku, hořčíku, železa, zinku atd...) aminokyseliny (stavební prvky bílkovin) a navíc flavonoidy, které působí jako antioxidanty. Mají schopnost vázat nebezpečné volné radikály, způsobující řadu chorob, z nichž nejzávažnější jsou nádorová onemocnění.

Med a další včelí produkty zaujímají důležité místo v historii starověkých kultur Egypta, Řecka, Říma, Číny atd. Řecký lékař Hippokrates, jehož přísahu skládají i dnešní lékaři, léčil medem a dalšími přírodními produkty.

Med má charakteristickou kyselou reakci (pH 3,2 – 4,5), což je další faktor, působící ničivě na řadu mikroorganismů. Koncentrovaný med tak spolehlivě snižuje růst patogenních organismů. Med je také tradičním lékem při žaludečních vředech a poruchách trávení. Rovněž příznivě působí u lehčích forem cukrovky, neboť zvyšuje hladinu krevního cukru podstatně méně než sacharóza. Součástí medu glukóza (hroznový cukr) je velice dobře znám u sportovců, neboť okamžitě zvyšuje energii při fyzickém a psychickém vyčerpání.

Nemocem je vždy lépe předcházet než je léčit. Jednou z možností jak předcházet onemocnění je posílení přirozených obranných schopností organismu, tj. posílení jeho imunity. Nabízí se možnost doplnit med složkou, která imunitu posiluje. A to je beta glukan.

KOMBINACÍ PASTOVÉHO VČELÍHO MEDU A BETA-GLUKANU VZNIKLA NEJNOVĚJŠÍ POTRAVINA URČENÁ PRO ZVLÁŠTNÍ VÝŽIVU S VYSOCE LÉČEBNÝMI ÚČINKY:

A P I G L U K A N

TENTO PRODUKT VYROBENÝ FIRMOU „VÁCLAV GRULICH & SYN“, SCHVÁLENÝ MINISTERSTVEM ZDRAVOTNICTVÍ ČR HEM-350-10.6.02-16429 A CHRÁNĚNÝ PRŮMYSLOVÝM PRÁVEM, JE SVÝMI IMUNOMODULAČNÍMI ÚČINKY PREVENČÍ A TERAPIÍ MNOHÝCH CHOROB A JE TAKÉ ZÁKLADNÍ SOUČÁSTÍ ALTERNATIVNÍ LÉČBY ZHOUBNÝCH NÁDORŮ.

**prim. MUDr. Miroslav Pekárek, onkolog, bývalý pracovník Akademie věd
Naturcentrum Salvea Praha**

BETA GLUKAN – OBECNĚ ZNÁMÉ INFORMACE

Nový potravinový doplněk zvyšující imunitu. Průlom v preventivní výživě. Účinné anti-oxidační vlastnosti. Radiačně-ochranný efekt. Bezpečný, netoxický, nenávykový.

Účinky potvrzeny a osvědčeny studiem prestižních ústavů jako Harvard, Tulane, Baylor College of Medicine, Ústav imunologie, Vojenská lékařská akademie J. E. P. Hradec Králové, Mikrobiologický ústav AV ČR. Silný aktivátor makrofágů (buněk imunity).

Beta glukán je unikátní přírodní polysacharid. Jedná se o ryze přírodní a bezpečnou prevenci a doplňkové řešení zdravotních potíží typu infekčních onemocnění, onemocnění způsobené oslabením imunitního systému a rakoviny, alergií, kloubního a mimokloubního revmatismu, vysoké hladiny cholesterolu, syndromu chronické únavy, žaludečních vředů a podpory krvev tvorby.

Je skutečností, že se vystavujeme známým rizikovým faktorům (duševní stres, kouření, nadměrná konzumace alkoholu, vysoký příjem živočišných tuků a škodlivých látek), zanedbáváme preventivní kontroly (při dlouhodobém často velmi slabém krvácení do stolice, častých průjmech nebo zácpách bez zjevné příčiny), nevěnujeme velkou pozornost osvětě. Pokud se sebekriticky zamyslíme a rozhodneme se aktivně věnovat prevenci, musíme se nejprve vyvarovat známých rizikových faktorů.

Desítky let výzkumu a stovky studií prováděných na univerzitách v Harvardu, Bayloru, Tulane a Kentucku prokázaly, že pravidelná denní konzumace beta glukánu optimálně stimuluje buňky obranného systému - makrofágy a výsledkem je obranný systém vyladěný na optimální "výkon".

Hlavní funkce beta glukánu

Ve výzkumném středisku Harvardské Univerzity bylo zjištěno, že existují určité receptory (speciální orgány citlivé na určité podněty) na membránách makrofágů (buněk imunity), které dovedou glukány zachytit. Význam spočívá především v aktivaci makrofágů, které zajišťují nespecifickou imunitu. Tento receptor je tvořen proteinovým komplexem, který se vyskytuje od počátku zrání těchto buněk v kostní dřeni. Dojde-li k setkání makrofágu s beta glukánem, molekula se naváže na makrofág prostřednictvím receptoru a makrofág se aktivuje, a dojde k:

- *zvýšení schopnosti makrofágu pohlcovat cizorodé částice*
- *uvoňování primárních i sekundárních cytokinů*
- *uvolňování kolonizačních stimulačních faktorů GM-CSF a interferonů*
- *aktivace buněk specifického imunitního systému: T a B buňky*
Aktivované makrofágy spolu s uvolněnými cytokiny se podílí na nespecifikované imunitě:
- *zvýšení schopnosti makrofágu pohlcovat cizorodé částice má význam při snižování množství těchto cizorodých částic v těle organismu - viry, bakterie, paraziti, plísňe*
- *snížení hladiny přebytečných látek z výživy (např. cholesterol apod.)*
- *nebo přebytečných hormonů (fyzická či psychická zátěž)*
- *uvolňování cytokinů a dalších stimulačních látek se uplatňuje při léčbě onemocnění imunitního systému a zhoubných nádorů*

1. Aktivátor imunity

Beta glukán aktivuje makrofágy, neboli "obraně buňky těla" které: chytí a pohltnou cizorodé látky (látky cizí konkrétnímu tělu); varují a mobilizují veškerý systém imunity; rozpoznávají a ničí zmutované buňky; vytvářejí obranu proti virům a bakteriím, mykotickým, parazitárním nebo rakovinovým vetřelcům. Aktivované buňky zahájí řadu akcí aby celý systém imunity byl varován a mobilizován v přirozeném sledu. Výsledkem je zesílení imunitního systému až do doby, kdy jsou "vetřelci" zničeni.

Opuštění krevního řečiště a migrace k "nepříteli". Dalším krokem je jeho pohlcení. Tento lidský makrofág je "fagocyt" neboli pojídací buňka (phago = "pojídat", cyte = "buňka"). Makrofágy používají svoji buněčnou kostru k obklopení nežádoucích vetřelců.

2. Anti - oxidant

Beta glukán spouští imunní reakce v těle, napomáhá vytvářet systém obrany proti virům, bakteriím, plísním, parazitárním a rakovinotvorným vetřelcům. Je také silný "scavenger" - zachycovač volných radikálů.

3. Ochrana proti radiaci - záření

Beta glukán aktivuje makrofágy aby byly schopné zachytávat zbytky a poškozené buňky způsobené radiací. V dnešním světě je několik forem záření, kterým se nelze vyhnout: (rentgenové paprsky, ultrafialové paprsky ze slunečního záření, mobilní telefony, obrazovky počítačů, vedení vysokého napětí, běžné mamogramy, cestování letadly).

4. Regenerace tkání

Beta glukan urychluje zotavení poškozených tkání.

5. Nápomocný efekt

Beta glukan pomáhá jiným lékům jako např. antibiotika, proti-plísňovým a proti-parazitárním lékům pracovat lépe, zvyšuje jejich účinky.

6. Protirakovinový efekt

Beta glukan napomáhá makrofágům rozpoznat a likvidovat mutující buňky.

Podle molekulové váhy existují dvě základní formy beta glukanu - ve vodě rozpustné, které jsou obsaženy zejména ve vodných a vodnoalkoholických extraktech hlívy ústříčné a nerozpustné, připravené speciální technologií přímo biomasy plodnic hlívy ústříčné. Oba druhy vykazují silnou imunostimulační, protinádorovou a protizánětlivou aktivitu, která je dána tím, že aktivuje makrofágy a tím zvyšuje jejich schopnosti, produkci cytokinů a dalších imunostimulačních substancí. Např. lokálně podané injekce beta glukanové suspenze do melanomové léze (zmnožené buňky) přinesly úspěšné výsledky (**Mansel, 1978**). Histologický rozbor tkáně odebrané z nádoru prokázal absenci tumoru, a zvýšené množství glukanem aktivovaných buněk makrofágů.

Experimentální studie na zvířatech ukázaly významné snížení nádorového růstu a významné prodloužení přežití u myši, kterým byl transplantován melanom. U myši s adenokarcinomem došlo po podávání glukanu k 85% redukcii nádorové masy s prodloužením přežití. Studie na zvířatech s anaplastickým nádorem prsu ukázala 70% nádorovou regresi a 80% přežití ve skupině léčené glukanem vzhledem k 100% úmrtnosti ke skupině bez léčby. Klinické podávání glukanu myším s lymfocytickou leukémií významně zlepšilo jejich přežití. (DiLuzio, 1980) Rovněž byla vypracována **klinická studie provedená u žen, které měly rekurentní maligní nádory prsu** po mastektomii a ozařování. Po podávání beta glukanu došlo ke kompletnímu vyléčení těchto velmi indolentních nádorů. Navíc se po léčbě velmi rychle obnovila kůže v místě nádoru. **Pro poznání vlastností a účinků beta glukanu je významná práce japonských specialistů z National Cancer Center research institute, Tokyo, která byla uveřejněna v květnu 1984 pod názvem: "Antitumor polysaccharides from P. ostreatus Fr. Quel: Isolation and structure of a betaglukan"** V této práci autoři popisují, že již dávka 0,1 mg/kg živé váhy vyznačovala protinádorovou aktivitu.

Studie prestižních (nejen) amerických univerzit prokázaly bioaktivní účinky beta glukanu jako jedinečný pro posílení obranného systému organismu. Aktivuje přímo buňky imunitního systému, což vede k rychlejšímu uzdravení, a naše tělo není zaplavováno chemickými látkami.

PRO KOHO JE beta glukan URČEN?

Plísňové infekce * Špatná výživa * Alergie * CMV * Virus Herpes * Bakteriální infekce * Bronchitida * Radiace, záření * Mononucleóza * Diabetes * Rakovina * Parazitární infekce * Rozedma * Kandidóza * Stres * Periodontální (dásňové) nemoci * Epstein Barr Virus * Chronické infekce * Chirurgické zákroky * Zápal plic * Virové infekce * Syndrom chronické únavy.

- *Při onemocněních způsobených oslabením imunitního systému*
- *Při infekcích, prevence a podpora léčby bakteriální a virové infekce, nachlazení a chřipková nemocnění*
- *Účinný při rekonvalescencích, zvláště po léčbě antibiotiky*
- *Pro diabetiky, příznivě ovlivňuje hladinu cukru v krvi, aktivuje buňky slinivky*
- *Pro kardiaky, snižují hladinu cholesterolu v krvi (jak v roce 1998 prokázal i americký Úřad pro kontrolu léčiv FDA), upravuje krevní tlak*
- *Pro astmatiky*
- *Příznivě ovlivňuje léčení chorob prostaty*
- *Všeobecně pomáhá při zánětech, alergiích a chorobách z povolání (snižují rizika z ozáření)*
- *Při léčbě žaludečních vředů*
- *Při alergiích a kožních alergických projevech*
- *Pozitivně ovlivní kloubní a mimokloubní revmatismus*
- *Při syndromu chronické únavy*
- *Pro postižené nádorovým onemocněním, glukany zvyšují cílené zabíjení nádorových buněk. Některými odborníky v oblasti onkologie je ve vyšších dávkách dokonce užívání glukanů doporučováno jako podpůrná léčba některých typů gynekologických nádorů včetně nádorů vaječníků.*
- *Chrání buňky při chemoterapii a ozařování, podporuje krvetvorbu – tvorbu červených a bílých krvinek (růst kmenových buněk kostní dřeně)*
- *Zlepšuje metabolismus, potlačuje tvorbu hemeroidů*
- *Pro celkové osvěžení a vzpružení organismu*
- *Působí proti stresu a depresím (není droga, není návykový)*

Z hlediska očekávaného preventivně kurativního účinku lze rozdělit působnost beta glukanu do několika skupin. V první z nich se jistě zmíním o jeho imunomodulační aktivitě. Beta-glukan zvyšuje antimikrobiální funkci neutrofilů, přičemž jejich vzájemná interakce je zprostředkovávána glykosfingolipidem laktosylceramidem, který je součástí buněčné membrány. Kromě toho dochází vlivem beta glukanu také k zvýšené myeloidní a megakaryocytové progenitorové proliferaci. Tento růst imunoaktivity není ovšem, a to je jedna z nejcennějších vlastností beta glukanu, spojen s jakoukoliv produkcí zánětlivých cytokinů. Z řady studií je zřejmé, že imunomodulační efekt beta glukanu je nezávislý a obecně není spojen s následným vyplavením zánětlivých cytokinů. Této vlastnosti se využívá v mnoha směrech. Glukan může zvyšovat clearanci zlatého Stafylokoka, rezistentního na antibiotika. Tato clearance je spojena s nárůstem účinku monocytů a neutrofilů, čímž dochází ke zvýšení efektu tradiční antibiotické léčby. Může chránit preventivně před rozvojem sepse.

Posttraumatické abnormality v imunitním systému můžeme charakterizovat v zásadě dvěma souběžně probíhajícími ději: rychlým nástupem masivního zánětu a depresí imunitní odpovědi, zprostředkované buňkami. Za těchto okolností je schopnost organismu přežít vlastními silami traumatický stav nedostatečná a musí být posílena z vnějšku něčím, co zabrání přechodu zánětu do bakteriální sepse a do septického šoku. Ukázalo se, že beta glukan je (např. vedle interleukinu 11) tohoto pozitivního vlivu schopen, a že je použitelný pro zvládnutí postraumatické nebo postoperativní infekce. Protektivní vlastnost glukanu byla dále vyzkoušena v případě experimentálně navozeného endotoxinového šoku nebo intraabdominální sepse. Je celkem jasné, že sloučenina s tak mohutným imunomodulačním efektem je dostatečnou podporou organismu a jeho imunitní výbavy i v případech běžných infekcí.

Preventivní význam beta glukanu je dán především jeho schopností zvýšit aktivitu imunitního systému, a to bez následné provokace cytokinů s prozánětlivým účinkem. Toto zjištění je dále velkým příslibem pro alergiky, u nichž pokles imunitní aktivity za současného protrahovaného efektu cytokinů znemožňuje jiný typ imunomodulace. Už kdyby měl glukan jen tuto schopnost, opravňovalo by to dostatečně k jeho preventivnímu podávání. Zmíněné studie však odhalily ještě jeho další využití, čímž není řečeno, že nemohou být v průběhu dalších výzkumů nalezeny i jiné oblasti jeho využití.

Další možnou aplikací je oblast tvorby kostní hmoty, respektive její obnova. Beta-glukan je jak v podmínkách in vitro, tak in vivo, schopen výrazné hematopoetické aktivity a může být použit jak v prevenci, tak při léčbě myelosuprese, zejména tehdy, jestliže je spojena s předchozí chemoterapií.

Několik výzkumných týmů v USA, Japonsku i u nás se od první poloviny 80. let zabývalo protinádorovým působením beta glukanu a jeho dalším uplatněním imunoterapií. Z mnoha publikovaných studií vybíráme několik příkladů:

BETAGLUKAN – ODBORNÉ STUDIE A KLINICKÉ ZKOUŠKY

U pacientů s gynekologickými nádory způsobil beta glukan zvýšení aktivity makrofágů, zvýšení produkce IL-1, TNF, zvýšení specifického zabíjení nádorových buněk, doporučeno pro podpůrnou léčbu některých typů rakoviny včetně nádorů vaječnicků *Jeannin et al., Int.J.Immunoph., 10:855, 1998*
Snížení hladiny cholesterolu v krvi *Braaten et al., Eur.J.Clin.Nutrition 48:465, 1994*
Snížení celkové hladiny cholesterolu a hladiny LDL cholesterolu v krvi *Behall et al., J.Am.Coll.Nutrition 16:46, 1997*

Zabránění infekcím u chirurgických zákroků *Bleicher, J.Biotechnology in Healthcare, 2:207, 1995*
Zvýšení počtu CD4 lymfocytů, Snížení hladiny p24 u pacientů s HIV *Gordon et al., J.Med., 29:305, 1998*
Pomáhá blokovat membránovou fúzi při infekci buněk virem HIV *Jagodzinski et al., Virology, 202:735, 1994*

Zvyšuje procento přežití po operacích nádorů krku a hlavy, pacienti měli mnohem rychlejší návrat buněčné imunity poškozené radiací a chemoterapií *Kimura et al., Acta Otolaryngol., 511:192, 1994*

Úspěšné léčení pacientů s paracocdiomykózou *Meira et al., Am.J.Trop.Med.Hyg., 55:496, 1996*

Intravenózní podání zabraňuje imunosupresi vzniklé jako následek postoperačního traumatu, snížení počtu úmrtí o 30 % *Browder et al., Ann.Surg., 211:605, 1990*

Klinická studie provedená u žen, které měly rekurentní maligní nádory prsu po mastektomii a ozařování. Po podávání beta glukanu došlo ke kompletnímu vyléčení těchto velmi indolentních nádorů. Navíc se po léčbě velmi rychle obnovila kůže v místě nádoru. Pro poznání vlastností a účinků beta glukanu je významná práce japonských specialistů z National Cancer Center research institute, Tokyo, která byla uveřejněna v květnu 1984 pod názvem: "*Antitumor polysaccharides from P. ostreatus Fr. Quel: Isolation and structure of a betaglukan*" V této práci autoři popisují, že již dávka 0,1 mg/kg živé váhy vyznačovala protinádorovou aktivitu.

Nádorová nekróza způsobené podáváním beta glukanu je zprostředkována spolupůsobením místních a systemických cytokinů.

Seljelid R, Figenschau Y, Bogwald J, Rasmussen LT, Austgulen R. Scand J Immunol. 1989 Dec;30(6): 687-94. PMID: 2532395 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Studie prokazující protinádorovou aktivitu vícejaderných leukocytů aktivovaných beta glukaniem.

Kasai S, Fujimoto S, Nitta K, Baba H, Kunimoto T. J Pharmacobiodyn. 1991 Sep;14(9): 519-25. PMID: 1779406 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Studie zabývající se izolací, charakteristikou a protinádorovou aktivitou na buněčnou stěnu polysacharidů z *Elsinoe leucospila*.

Shirasugi N, Misaki A. Biosci Biotechnol Biochem. 1992 Jan;56(1):29-33. PMID: 1368133 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Bylo prokázáno, že beta glukan získávaný z bakterií, hub, kvasnic a obilovin působí jako imunostimulator (imunomodulator). V překladané studii dokazujeme, že orálně podávaný beta glukan (získaný z kvasnic) má významný efekt jako profylaktický prostředek snižující mortalitu myši při antraxové infekci. Dále působí i jako inhibitor růstu metastatických rakovinných buněk in vivo. Mechanismus působení zahrnuje stimulaci tří důležitých cytokinů: IL-2, IFN- γ a TNF. Tyto výsledky přinášejí předklinické důkazy prospěšného efektu orálně podávaného kvasnicového beta glukanu.
Větička, V, Terayama K, Mandeville R, Brousseau P, Kournikakis B, Ostroff G Journal of the American Nutraceutical Association. Vol. 5, No. 2, Spring 2002: 16-20.

Pro další studium:

K dispozici jsou 2 druhy vysoce aktivních beta-glukanů derivovaných z kvasinek: Betaglukan - nerozpustný ve vodě β -(1,3), (1,6)-glucan (obr. 1 – viz originál) a jeho karboxymethylovaná forma částečně rozpustná ve vodě (obr. 2 – viz originál). Beta glukan je dostupný také jako 2% roztok ve vodě.

K získávání a čištění beta-glukanů z buněčných stěn kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* jsou používány dokonalé techniky. Výsledkem tohoto procesu je vysoce aktivní beta-glukan s přesnou trojrozměrnou strukturou a velkou molekulární hmotností s velmi vysokou čistotou.

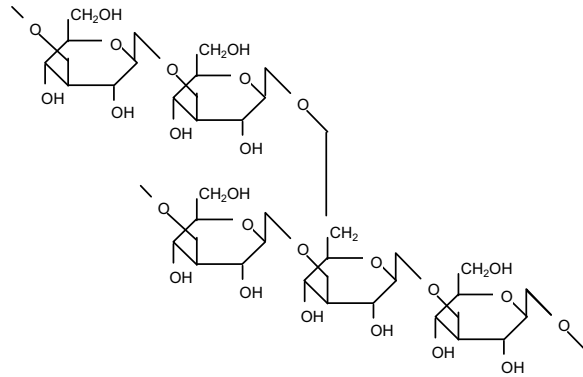


Fig. 1: simplified molecular structure of Betaglucan

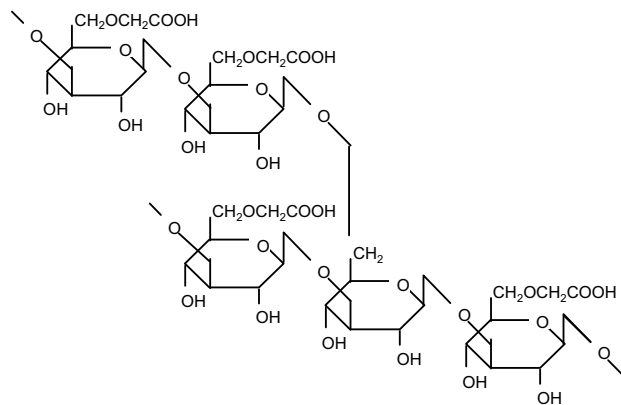


Fig. 2: simplified molecular structure of Betaglucan (INCI name: Sodium carboxymethyl betaglucan)

BETA GLUKAN - TEXT PRO ODBORNÍKY

Biochemie účinné látky

Glukan je poly-beta-1,3-D-glukopyróza s vysokou molekulovou hmotností. Rozvětvený polymer beta-1,3-D-glukanu je přírodní polysacharid, který se nachází v buněčných stěnách kvasinek a hub. Třídídimenzionální struktura této molekuly je helix. Tato molekula je ve vodě málo rozpustná až téměř nerozpustná.

Molekula CM-beta-1,3-D-glukan je karboxymethyl-glukan, která se rozpouští ve vodě a má význam zejména pro lokální použití v kosmetických a dermatologických přípravcích.

Farmakologie účinné látky

Existuje několik odlišných typů glukanů s různou mírou aktivity. Ovšem většina z nich je inertních a používá se jako prostá výživa či potravina. Nejaktivnější druh glukanu je beta-1,3-D-glukan, který lze izolovat z buněčných stěn kvasinek a některých hub. Ve výzkumném středisku Harvardské Univerzity bylo zjištěno, že existují určité receptory na membránách makrofágů, které dovedou tyto glukany zachytit. Obvykle jde o receptory, které rozeznávají zhruba sedm sacharidových jednotek. Význam této interakce spočívá především v aktivaci makrofágů, které zajišťují nespecifickou imunitu. Tento receptor je tvořen proteinovým komplexem, který se pravděpodobně vyskytuje od počátku zrání těchto buněk v kostní dřeni i během jejich diferenciaci. Zralé makrofágy se prakticky vyskytují ve všech tkáních včetně centrálního nervového systému. Dojde-li k setkání makrofágu s beta-1,3-D-glukanem, molekula se naváže na makrofág prostřednictvím specifického receptoru a makrofág se aktivuje. Aktivace představuje následující děje:

- zvýšení fagocytární funkce makrofágu
- uvolňování primárních i sekundárních cytokinů (IL-1, IL-2, IL-6, ...)
- uvolňování kolonizačních stimulačních faktorů GM-CSF a interferonů
- aktivace buněk specifického imunitního systému: T a B buňky

Aktivované makrofágy se spolu s dalšími uvolněnými cytokiny podílí na nespecifické imunitě:

- fagocytární funkce má význam při eliminaci cizorodých látek v těle organismu; virové, bakteriální, plísňové a parazitární infekční onemocnění; snížení hladiny přebytečných látek z výživy (např. cholesterol apod.) nebo přebytečných hormonů (fyzické či psychické zátěže) atd.

- uvolňování cytokinů a dalších stimulačních látek se uplatňuje při léčbě onemocnění imunitního systému; léčbě zhoubných nádorů, HIV infekce, UV záření atd.

Tento glukan vedle aktivního účinku na makrofágy působí jako tzv. scavenger (zachycovač) volných radikálů a antioxidantní látka. Z volných radikálů má nejvyšší afinitu k volným hydroxylovým radikálům. Tento účinek se velmi příznivě projevuje při profylaxi z ozařování (UV, g-záření apod.) nebo při léčbě onemocnění z ozáření. Volné radikály vznikají i z nesprávného stravování nebo při nadměrné konzumaci potravin s konzervačními látkami. Proto je glukan vhodný potravinový doplněk pro korekci tvorby volných radikálů vzniklých z potravin.

Molekula beta-1,3-D-glukan podporuje i specifický imunitní systém prostřednictvím uvolněných cytokinů, které aktivují a stimulují proliferaci a diferenciaci T i B buněk, což se příznivě projevuje zejména při léčbě infekčních onemocnění.

Molekula beta-1,3-D-glukan působí jako:

- a) antioxidantní agens a scavenger volných radikálů
- b) radioprotektivní agens
- c) regenerátor tkáně
- d) adjuvantní prostředek k dalším terapeutikám

Farmakodynamika

Molekula beta-1,3-D-glukan je rezistentní vůči kyselému prostředí, nehydrolyzuje se. Po perorální aplikaci přípravku s touto účinnou látkou dochází k postupnému průchodu glukanu přes žaludek beze změny až do střeva. Ve střevě je dostatek specifického enzymu beta-1,3-D-glukanózy, který může glukan štěpit. Pomocí receptorů makrofágů v intestinální stěně je beta-1,3-D-glukan vychytáván. Díky receptorové interakci dojde k okamžité aktivaci makrofágů, která se zpětně přenáší do lokálních lymfatických uzlin (Payerovy pláty) a stejně jako při přirozené prezentaci antigenu se uvolňují cytokiny, které následně indikují celkovou aktivaci imunitního systému. Tento mechanismus se označuje jako fagocytární transport.

Podle mechanismu účinku lze očekávat rychlý nástup účinku již po 2 hodinách od perorálního podání.

Perorální parenterální aplikace beta-1,3-D-glukanu je v účinnosti stejná.

Toxikologie

Přípravky obsahující účinnou látku beta-1,3-D-glukan jsou velmi bezpečné. Dlouhodobé používání těchto přípravků nezaznamenalo žádný výskyt nežádoucích účinků.

Perorální aplikace mechanismus komplikací v praxi nepotvrdila, a proto lze přípravky s beta-1,3-D-glukanem považovat za vysoce bezpečné.

Indikace přípravků s beta-1,3-D-glukanem

Přípravky s glukánem jsou určeny pro hojení ran, k léčbě infekčních onemocnění, k podpůrné léčbě zhoubných nádorových onemocnění, ke stimulaci nespecifického i specifického imunitního systému, ke kompenzaci nežádoucích účinků z radioterapie, chemoterapie nebo imunosupresivní léčby, k podpůrné léčbě dermatologických onemocnění apod.

Jiné použití nachází i v prevenci či profylaxii před ozářeními UV paprsků, při nesprávných návycích konzumace potravin, při fyzických i psychických zátěžových situacích, apod. Aplikace glukánu nachází své uplatnění i u dlouhodobě nemocných či zdravotně rizikových skupin: kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus, HIV infekce, vyšší věk apod.

Infekční onemocnění

Klinické i experimentální studie potvrdily významné zlepšení a zrychlení léčby infekčních onemocnění virového, bakteriálního, plísňového i parazitárního původu. Tyto studie ukázaly i výrazné snížení potřebného množství antibiotik a antivirotik. Široké spektrum antiinfekčního účinku beta-1,3-D-glukánu lze vysvětlit tím, že jeho imunostimulace je nespecifická a může se uplatnit u celé řady mikrobiálních patogenů na rozdíl od běžných antiseptik. Mnoho studií potvrdilo teorii o synergickém účinku antibiotik a makrofágového aktivátoru - beta-1,3-D-glukánu.

Experimentální peritonitida u krys byla využita pro prokázání synergie mezi běžně používaným antibiotikem (ampicilinem) a glukánem. Výsledky studie potvrdily významnou účinnost kombinované léčby: 100% krys přežilo, zatímco krysy léčené pouze glukánem přežily ze 30% a ampicilinem ze 65%.

56% přežití bylo dosaženo po podávání subterapeutické dávky gentamycinu v kombinaci s intraperitoneálně podaným glukánem (0,1 mg/myš). Myši byly infikovány bakterií *Escherichia coli*. Výsledky studie ukázaly velmi významné zvýšení počtu myší, které přežily, vzhledem ke skupině myší léčených bez antibiotika nebo s nízkými dávkami samotného antibiotika, které neposkytly žádnou ochranu (0% přežití), zatímco léčba samotným glukánem poskytla 9% přežití. Rozdíl mezi kontrolní a kombinovanou léčbou byl statisticky významný (Browder, 1987).

Obzvláště zajímavý je fungicidní efekt beta-1,3-D-glukánu. Glukan, který byl perorálně podáván myším s chronickou generalizovanou kandidózou, poskytl významné zvýšení kandidicidní aktivity alveolárních a slezinných makrofágů. Glukan podobně spolupůsobil synergicky s fungicidními léky jako je Amphotericin B (Nicoletti, 1992)

Jiné studie u myší s Herpes simplex, kterým byl podáván glukán, ukazují významné snížení mortality (Wyde, 1990).

Nádorová onemocnění

Účinná látka beta-1,3-D-glukánu aktivuje makrofágy, zvyšuje jejich fagocytární účinek, produkci cytokinů a dalších imunostimulačních látek. Glukan má lokální i systémový protinádorový účinek.

Lokálně podané injekce beta-1,3-D-glukánu suspenze do melanomové léze přinesly úspěšné výsledky (Mansell, 1978). Histologický rozbor tkáně odebrané z nádoru prokázal absenci tumoru, ale zvýšené množství aktivovaných makrofágů. Poslední výsledky studií poskytují velký příslib léčby nejen v melanomu, ale i bazálních nádorových buněk. Experimentální studie na zvířatech ukázaly významné snížení nádorového růstu a významné prodloužení přežití u myší, kterým byl transplantován melanom. U myší s adenokarcinomem došlo po podávání glukánu k 85% redukci nádorové hmoty s prodloužením přežití.

Klinická studie provedená u žen, které měly rekurentní maligní nádory prsu po mastektomii a ozařování po podávání beta-glukánu došlo ke kompletnímu vyléčení těchto velmi indolentních nádorů. Navíc se po léčbě velmi rychle obnovila kůže v místě nádoru.

Kombinovaná léčba glukánem a protinádorovými přípravky může mít významný synergický:

- a) přímo protinádorový účinek
- b) schopnost působit proti chemoterapeuticky vyvolaným imunosupresivním reakcím, zejména u pacientů s vysokým rizikem infekce.

Dále je zajímavé užití glukánu při léčbě kortikoidy. Glukan může kompenzovat sníženou fagocytární schopnost makrofágů způsobenou touto skupinou hormonů.

Ochrana před ozářeními

Schopnost zvýšené rezistence organismu vůči mikrobiální invazi po podávání glukánu lze vysvětlit i na základě zvýšené a prodloužené funkce makrofágů. Experimentální studie potvrzují, že glukán může působit rovněž jako účinný "scavenger" (zachycovač) volných radikálů.

V jedné z pozoruhodných studií, provedených v U. S. Armed Forces Radiobiology Institute, byl beta-1,3-D-glukan podáván perorálně krysám, které byly ozářeny letální dávkou radiace. Sedmdesát procent těchto krys, kterým byla po radiaci perorálně podána dávka beta-1,3-D-glukánu, bylo kompletně chráněno proti účinkům radiace.

Myra Patchen zjistil, že beta-1,3-D-glukan působí jako scavenger volných radikálů. Je schopný chránit makrofágy cirkulující v krvi od napadení volnými radikály při i po radiaci, aniž by došlo ke změně jejich důležitých funkcí, jako uvolňování důležitých cytokinů a faktorů (jako např. GM-CSF) pro obnovení tvorby normální kostní dřeně.

Lokální léčba

Glukan je výhodným přípravkem při léčbě a hojení ran. V experimentální studii bylo zjištěno, že zvířata lokálně léčená beta-1,3-D-glukanem měla v místě zranění zvýšený počet makrofágů, dříve došlo k opravnému zánětlivému procesu s velmi malým počtem polymorfonukleárních neutrofilů na rozdíl od skupiny zvířat, která nebyla glukanem léčena. Jak reepitelizace, tak fibroplazie byly započaty dříve ve skupině léčené beta-1,3-D-glukanem. Po pětidenní léčbě byla poraněná zvířata kompletně reepitelizována a fibroplasty byly obnoveny u většiny léčených beta-1,3-D-glukanem již za 5 až 7 dní (Leibovich, 1980).

Zajímavý lokální účinek beta-1,3-D-glukanu byl prokázán i v případě nepoškozené kůže. Po podávání glukanu došlo k revitalizaci kůže, k redukci počtu vrásek, k úpravě vlhkosti kůže vůči skupině žen, které glukan nepoužívaly (Smith, 1991).

Lokálně aplikovaný glukan aktivuje epidermální makrofágy (Langerhansovy buňky). Navíc účinek scavenger volných radikálů umožňuje glukanu působit i jako fotoprotektivní přípravek.

Výživa a prevence

Studie v oblasti perorálního použití glukanu za účelem snížení cholesterolu, které stále pokračují, ukazují na zvýšení účinnosti redukčních látek jakou jsou niacin a Lopid.

Velmi často se vyrábí glukan v kombinaci s vitamínem C a jeho deriváty. Obsah intracelulárního askorbátu ve fagocytujících buňkách dosahuje 40 krát vyšších hodnot než plasmatický askorbát. Makrofágy aktivované beta-1,3-D-glukanem vykazují významný úbytek obsahu intracelulárního askorbátu. To může vést k vyčerpání schopnosti těchto buněk působit jako scavenger volných radikálů stejně jako ke snížení pohyblivosti makrofágů a snížení produkce některých enzymů makrofágy. Proto přípravek, který obsahuje navíc vitamín C minimalizuje tento efekt.

Chronická onemocnění

Makrofágy jsou v těle hlavním zdrojem interleukinu IL-1, který zvyšuje produkci inzulínu, a jejich tvorba může být zesílena aktivací beta-1,3-D-glukanu. Beta-1,3-D-glukan je evidentní adjuvans pro zlepšení života pacientů s diabetes mellitus, trpících komplikacemi aterosklerózy a vyžadující adjuvantní léčbu antioxidanty.

Indikace beta-1,3-D-glukanu (kde všude pozitivně působí)

1) Osoby s imunodeficiencí jakéhokoliv původu:

- HIV infekce
- vysoký výskyt infekčních onemocnění
- zhoubná nádorová onemocnění
- imunosupresivní léčba, chemoterapie a radioterapie
- osoby starší 40 let, z nichž dochází ke zpomalení některých přirozených imunitních reakcí
- geriatrickí pacienti

2) Osoby infikované:

- virovou infekcí
- bakteriální infekcí
- plísňovou infekcí
- parazitární infekcí

3) Osoby s chronickým onemocněním:

- osoby s diabetes mellitus
- osoby s chronickým zánětem
- osoby s častými infekcemi

4) Osoby po expozici extrémních podmínek zvyšujících tvorbu volných radikálů:

- UV záření a elektromagnetické pole
- radiační záření
- nesprávné stravovací návyky
- větší konzumace potravin s vysokým obsahem konzervačních látek

5) Osoby exponované zátěží:

- profesionální a amatérští sportovci

- osoby s vysokou pracovní zátěží
- osoby vystavené fyzickému nebo psychickému stresu

6) Osoby s vysokým rizikem aterosklerózy (kornatění tepen, hromadění lipidů v cévní stěně)

Glukany je tedy možné aplikovat do organismu v různých formách. Složení nabízených přípravků umožňuje aplikaci glukanu kromě různých podpůrných dietetik i přes dermální přípravky, tedy jeho pronikání přes systém kůže. Velký význam v postavení glukanu mezi léčivými látkami má vědecky potvrzená skutečnost, že má nesporné radioprotektivní účinky, tedy pozitivní vliv na nemoci, u nichž se používá ozáření a jako velice účinná ochrana před nepříznivými vlivy "ozónových děr".

Glukanové výrobky jsou významnou a doposud ničím nenahraditelnou složkou v péči proti stárnutí. Jejich intenzivní účinek nahrazuje zdroje epidermu a tak obnovuje přirozeným způsobem fyziologické funkce, jež aktivují naši buněčnou činnost. Krémy se okamžitě vstřebávají do pokožky a přinášejí výživné i ochranné složky do našeho organismu. Všechny uvedené výrobky s obsahem glukanu se dají bez nadsázky označit za novou generaci dieteticko-podpůrných a léčivých kosmetických přípravků.

NAPSALI O GLUKANECH

Imunostimulační a jiné biologické účinky glukánů, prof. A. Macela DrSc.

Ústav imunologie, Vojenské lékařství akademie J. E. P. Hradec Králové

Polysacharidy spolu s proteiny tvoří podstatnou část molekul (ligand), které jsou rozpoznávány imunitním systémem a na které imunitní systém odpovídá širokou škálou "obranných" reakcí. Významnou skupinou imunologicky aktivních molekul mezi polysacharidy jsou glukany. Z nich beta glukany jsou velmi hojným materiálem v buněčných stěnách kvasinek, hub a rostlin. Lze je klasifikovat přibližně do 3 základních skupin podle jejich fyzikálně chemických vlastností.

Dnes je již částečně známo i místo zásahu beta/1,3/-D glukanu v organismu. Předpokládá se, že pozitivně ovlivňují zejména funkce neutrofilů, makrofágů a NK-buněk prostřednictvím lektinových receptorů (zejména CRE). Tyto buňky mají zásadní význam při očistě vnitřního prostředí od bakterií a jiných bioregulačních látek, které udržují jednotu životních procesů ve fyziologické harmonii, pomáhají jiným buňkám imunitního systému v obraně proti patogenním organismům, virům a vznikajícím rakovinovým nebo jinak patologicky pozmeněným vlastním buňkám (imunitní odpověď) a zúčastňují se některých metabolických procesů jako je např. regulace hladin krevních lipidů.

Velká neznámá aneb jde o život...

prof. Palisa V., DrSc., 1996

Celé čtvrtstoletí se intenzivně zabývám studiem problémů imunostimulace (možnosti jak zvýšit ochablou imunitu organismu).

Četné experimenty na zvířatech a klinické studie u lidí ukázaly, že účinnými látkami, které mají schopnost normalizovat sníženou imunitu jsou polysacharidy izolované z kvasinek *Saccharomyces*. Jejich účinnou látkou je tzv. beta glukán (MANNERS - 1992, PALISA - 1991, 1990). Glukán byl izolován a v následujících klinických studiích vykazoval značnou stimulační schopnost u onemocnění, která dlouhou dobu nemohla být zvládnuta jinými metodami. Jeho podání byla úspěšná např. i u nádorových výpotků plicních a v dutině břišní (PALISA, 1993).

Potraviny - zázračné léky

Carperová J., USA 1997

Již dlouho jsou v Asii uctívány houby jako lék na dlouhověkost, srdeční choroby a rakovinu. Současné pokusy ukazují, že asijské houby např. Shiitake (totožná s naší houbou - hlívu ústříčnou - pozn. autora) pomáhají při prevenci nebo léčbě rakoviny, virových onemocnění jako je chřipka a dětská obrna, vysoké hladiny cholesterolu v krvi, shlukování krevních destiček a vysokého krevního tlaku. Jedna sloučenina v houbách Shiitake Lentinan (beta /1,3/-D glukán - pozn. autora) má řadu protivirových účinků, které umocňují obranné funkce organismu. V Číně se používají k léčbě leukémie a v Japonsku k léčbě rakoviny prsu. Výtažek z těchto hub (B - glukán - sulfát) japonští vědci označili za účinnější při léčbě AIDS než běžný lék AZT.

Glukany - látky podporující naše zdraví

prof. Ing. Ferenčík M., DrSc., Ústav imunologie LF UK Bratislava.

Glukany jsou velké molekuly (polymery) složené z množství jednoduchých sacharidů (cukrů) - glukózových jednotek. Jednotlivé glukózy jsou v nich pospojovány zejména beta/1,3/ glukozidovou vazbou. Proto jsou označovány jako beta /1,3/-D glukany.

V přírodě se s nimi setkáváme jako se základními složkami buněčných stěn některých bakterií, kvasinek, prvoků a vyšších hub (bazidiomycét). Z nich se různým způsobem izolují a připravují ve formě dietetických nebo léčivých přípravků. Tyto pak podle svého původu dostávají různá jména, např. Lentinan, Schizophilan, Curdlan apod. Nejrozšířenější jsou přípravky, jejichž základem je glukán izolovaný z kvasinek *Saccharomces cerevisiae* a u nás i Pleuran pocházející z jedlé a chuťově výborné houby hlívy ústříčné (*Pleurotus ostreatus*).

Glukanové preparáty mají množství zdravotně prospěšných účinků na lidský organismus. Zvyšují jeho odolnost proti virovým, bakteriálním, plísňovým (fungálním) a parazitárním onemocněním, a to jak přímo, tak i v kombinaci s antibiotiky nebo chemoterapeutiky.

Kromě imunostimulačního účinku působí glukany také protinádorově a zvyšují rezistenci organismu proti chemickým a karcinogenním látkám vyvolávajícím rakovinu.

Beta/1,3/-D glukany mají ještě, kromě svých základních účinků, tyto další důležité biologické aktivity:

1. Stimulují homopoézu - tvorbu červených krvinek.
2. Zlepšují stavy nedostatečnosti imunitního systému imunosupresivní nebo cytostatickou léčbou, např. při nádorových nebo autoimunitních nemocích.
3. Mají radioprotektivní účinek, působí proti vlivům ozáření.
4. Působí jako imunoaktivní látky - zvyšují tvorbu protilátek při imunitní odpovědi, např. po vakcinaci.

5. Mohou působit jako likvidátoři volných radikálů, jejichž nadbytek může vyvolat poškození vlastních struktur. To se uplatňuje např. při vzniku mnohých srdečně-cévních a jiných onemocněních.
6. Některé z nich mohou snižovat hladinu sérového cholesterolu, čímž přispívají i ke snížení nebezpečí vzniku aterosklerózy.
7. Sulfátové glukany mají antikoagulační a antitrombotickou aktivitu podobnou heparinu.
8. Karboxymetyl - chitinové glukany mají antimutagenní účinky.
9. Konečně se nedávno zjistilo, že glukán Curdlan Sulfát inhibuje vazbu HIV-1 (virus vyvolávající syndrom získané imunodeficiency - AIDS) na pomocné T-lymfocyty. Proto se konají zkoušky s jeho možným využitím při prevenci a léčbě AIDS.

Zkušenosti s léčením chronických zánětů glukánem; Palisa V., Holan Z., Krigar V., Sedláček D., Stajner A.; Infekční klinika KÚNZ-FN při LF UK v Plzni; IU ČSAV, odd. enzymového inženýrství Praha - Krč
 S partikulárním glukánem, jehož autorem je Ing. Holan, pracovník ČSAV v Praze, byly provedeny celkem 4 preklinické kontrolované studie:

- 1) Ve spolupráci s klinikou TRN bylo sledováno 18 nemocných s inoperabilními tumory plic komplikovanými exudativní pleuritidou. Glukán byl aplikován jednak intrapleurálně, jednak celkově i. m. U všech nemocných došlo do 10 dnů k vymizení výpotku, který se již neopakoval. Doba přežití statisticky významně přesáhla dobu uváděnou ve světové literatuře (o 13 měsících).
- 2) Glukánem bylo lokálně léčeno 12 nemocných s rozsáhlými kožními defekty (ulcus cruris), průměrný věk 76 roků. Více než polovina nemocných měla diabetes nebo jiné základní onemocnění. Ačkoliv byli vedeni jako "na léčbu rezistentní", všichni nemocní, kteří absolvovali léčení, se zhojili (průměrná doba léčení 6 týdnů až 5 měsíců).
- 3) Ve spolupráci s klinikou ortopedickou bylo léčeno 10 osteomyelitid, u nichž proces trval 2 - 20 roků. Všichni prodělali opakované operace a dostávali mnoho různých ATB. Glukán byl aplikován celkově (100 mg i. m.) a do píštělí. U všech došlo k výraznému zlepšení, 4 z nich po léčbě (3 měsíce) nemuseli používat berle.
- 4) U 3 nemocných s toxoplazmózou a 3 nemocných tularemii byl aplikován glukán do neustupujících silně zvětšených uzlin. Ústup nastal do 14 dnů, u všech nemocných byly sledovány imunologické parametry.

Radioprotektivní účinky glukanu beta /1,3/-D

Podmínky moderního života nám znemožňují vyhnout se zdrojům ionizujícího a neionizujícího záření jako jsou: letecká doprava, počítačové terminály, vysokonapěťová vedení, radioterapie, rentgen, ultrazvuk, rutinní mamografy, UV záření a blízkost jaderných zařízení.

Výzkum, který pochází z United States Armed Forces Radiological Research Institute, potvrdil účinnost beta /1,3/-D glukanu jako radioprotektivního činidla. Mechanismus ochrany byl popsán následovně:

1. Beta /1,3/-D glukán chránil makrofágové buňky před poškozením volným radikálem vyvolaným zářením.
2. Neporušené makrofágy jsou schopné odstranit rozsáhlý rozpad buněk a zbytky způsobené vysokou dávkou záření.
3. Aktivované makrofágy pokračovaly v pozorné obraně hostitele proti potenciálním oportunním infekcím.
4. Buňky makrofágů uvolňují faktory důležité pro obnovení tvorby kostní dřeně týkající se té, která vydržela nadměrný radioaktivní útok.

Buňky makrofágů jsou v porovnání s buňkami infekčních organismů a jiných buněk imunitního systému obrovské. Název pochází z řeckého slova makro - veliký a phage - zničit nebo pohltit. Tato specializovaná buňka je první z řady imunitní obrany. I když je jen jednou aktivovaná, vytváří řetězové reakce, které mají za následek mobilizaci a rozšíření celého imunitního systému. Na makrofágu existuje zvláštní receptor specifický pro beta /1,3/-D glukán. Beta /1,3/-D glukán se váže k receptoru celkově aktivujícímu makrofág. Podobně rozložené chobotničky roztahuje makrofág chapadla jako ramena, fyzicky vtahující infekční útočníky, vstřebávající a likvidující je leptavými enzymy. Když je celkově aktivován, stává se makrofág - tak jak zkoumající imunologové poznamenali - "arsenálem imunitní obrany"

Tajemstvo glukánů, Miroslava Boháčová, August '96 HARMONIA

Prakticky všechny choroby mají společné, že nedostatečná funkčnost imunitního systému způsobuje neschopnost organismu vysporiadat' sa s chorobou, případně jej předst' . Vežmi zjednodušeně možno povedať, že hlavnou chorobou sú vlastne poruchy imunitného systému. Lekári, liečiteľia, homeopati apod. dnes preto intenzívne hľadajú spôsoby ako prinavrátiť, či výrazne posilniť funkčnosť imunity.

Už spomínané výskumy dokázali pozitívny vplyv určitej skupiny glukánov na aktivizáciu imunitných systémov. Dnes je prakticky bezpochyby dokázané, že glukany patria medzi najúčinnnejšie tzv. imunostimulátory. Niektorí vedci sa dokonca domnievajú, že sú absolútnou jednotkou medzi týmito látkami.

Významný je i fakt, že sa jedná o prirodzené, nenávykové látky bez vedzajších účinkov.

Tajemství zdraví a naděje

prim. MUDr. Miroslav PEKÁREK, bývalý pracovník Akademie věd

Imunita a přírodní imunomodulátory.

Všichni víme a patrně to i sami na sobě pozorujeme, že se nám všem nezděrně snižuje imunita. O tomto problému bylo napsáno množství knih a mnoho lidí se konečně začíná zajímat, co vlastně imunita je a proč je tak nebezpečné, že se snižuje.

Velmi zjednodušeně můžeme imunitu definovat jako schopnost těla bránit se proti čemukoliv, co by mohlo způsobit poškození zdraví nebo dokonce smrt.

Od narození jsme vystaveni velice nepřátelskému prostředí. Všude kolem nás se vyskytuje nepředstavitelné množství mikrobů, virů, bacilů, zárodků plísní atd. atd. Nepřetržitě je vdechujeme a polykáme. Tito naši mikroskopičtí nepřátelé číhají jen na to, aby se mohli v našem těle rozmnožit tak, aby to ohrozilo naše zdraví. Zdálo by se, že je to vlastně nevysvětlitelný zázrak, že nezemřeme hned po narození. A je to právě náš spolehlivý imunitní systém, který nás před všemi riziky ochrání. S tímto důmyslným a dokonalým vybavením Stvořitel či příroda počítali, ale netušili, že si jednou pod sebou budeme dobrovolně podřezávat příslovečnou větev, na které jsme doposud docela spokojeně seděli...

Jak již bylo řečeno na počátku, celosvětově se imunita lidské populace katastrofálně snižuje. Z toho plynoucí důsledky jsou všeobecně známé. Neustálé zvyšování počtu virových, bakteriálních, plísnových, alergických a parazitických onemocnění. Přibývá zhoubných nádorů. Tragické narůstání HIV infekce, tedy AIDS. Přibývání pacientů s chronickým únavovým syndromem, zhoršování následků účinků ultrafialového záření, zvyšování hladin přebytečných látek z výživy, např. cholesterol.

Není proto divu, že celosvětově se někteří vědci snaží nalézt způsob, jak takto onemocnělý svět vyléčit. Jinak ovšem tento nebezpečný stav zdařile ignorujeme. I v lékařství. Jak jinak vysvětlit tvrdošíjně trvání na léčení onkologických pacientů pomocí chemoterapie nebo ozařování, když všichni dobře víme, jak tím imunitu pacientů téměř katastrofálně snižujeme. Proto se může snadno stát, že pacient, naprosto vyčerpaný, vůbec nezemře na nádor, ale na banální infekci!! Úmrtí se pak odbude slovy: "To víte byla to rakovina..." Jedna z cest, která, ač nepřilíš známá, je před námi, vede k imunostimulátorům. To jsou látky imunitu zvyšující. Patří mezi ně glukany.

Glukany

Nejprve si stručně povíme, co vlastně jsou. Jsou to přírodní polysacharidy, které se nacházejí hlavně v buněčných stěnách kvasinek a hub. Existuje několik odlišných typů glukanu s různou mírou aktivity. Ovšem většina z nich je inertní a požívá se jako výživa či potravina. Neaktivnější a proto nejdůležitější druh glukanu je beta /1,3/, beta /1,6/-D glukán, dále jen beta-glukán. To vše zní až strašidelně a nesrozumitelně, ale laikovy stačí naznačit, že beta-glukán lze izolovat z buněčných membrán kvasinek a některých hub (např. hlívy ústříčné) a je hned jaksi jasnější. Na Harvardské univerzitě bylo zjištěno, že existují určité receptory na membránách makrofágů. Makrofágy jsou určitý druh buněk, který zajišťuje nespecifickou imunitu.

Vzhledem k tomu, že makrofágy jsou vysoce specifické (pozn. aut.) buňky, které hrají klíčovou úlohu v obranných reakcích našeho těla při napadení choroboplodnými zárodky, řekněme si o nich něco podrobněji.

Makrofágy tvoří jakousi první linii v neustálé bitvě o zdraví, kterou v našem těle vede imunitní systém s viry, bakteriemi a toxiny. Jsou to tedy buňky, které neustále kolují všemi orgány těla s jediným cílem. Najít a zneškodnit všechno cizí a nepřátelské. Tvoří tak jakousi dobře vycvičenou armádu neustále připravenou k zásahu. Jakousi speciální jednotku pro rychlé nasazení.

Jakmile makrofágy rozpoznají příchod cizích virů, bakterií, ale třeba i nádorovou buňku, projdou celou sérií změn, které nazýváme aktivací makrofágů. Pak následuje spolupráce s dalšími typy buněk, které se zúčastňují obranných reakcí našeho těla, jako jsou T a B lymfocyty a přirození zabíječi. Makrofágy tak vlastně pomáhají odstartovat celou nesmírně komplikovanou kaskádu imunitních procesů, jejichž výsledkem je likvidace a eliminace škodlivých mikrobů, virů nebo nádorových buněk. Makrofágy však často potřebují naši pomoc. Při dlouhotrvajících chorobách, u vyčerpaných nebo starších jedinců dochází k vyčerpání i u makrofágů, které pak nedokáží přiválet choroboplodných zárodků dostatečně čelit. A právě takovou vítanou pomocí je beta-glukán.

Právě on posiluje makrofágy k maximální aktivitě. V laboratorních testech bylo zjištěno, že makrofágy po vazbě s beta-glukanem zvyšují svou aktivitu až o 13%. Jelikož makrofágy patří mezi nejučinnější obranné mechanismy našeho těla, je jasné, že v něm musí být doslova všudypřítomné. Makrofágy vznikají v kostní dřeni, ze které se dostávají ve formě monocytů do krve. Z krve pak putují do jednotlivých orgánů těla, kde pod vlivem místních faktorů vyžívají v úplně funkční makrofágy. A ty jsou schopny bránit doslova jakýkoliv orgán.

Již víme, že jedním z základních problémů při většině chorob je nedostatečná funkce imunitního systému. Na tento obranný systém se neustále zvyšují nároky a tak není divu, že se jeho buňky stále více vyčerpávají a posléze přestávají fungovat. Tím se dá velice srozumitelně vysvětlit fakt, že aktivace pomocí beta-glukanu je a bude jednou z nejdůležitějších složek pro udržení zdraví.

Beta-glukán je zvláště účinný při následujících potížích a chorobách: infekce, vysoký cholesterol, oslabení imunity, alergie, chronický únavový syndrom, nachlazení, žaludeční vředy, porucha krevetvorby.

Mimo aktivačního účinku na makrofágy působí beta-glukan také jako zachycovač volných radikálů. To se velice příznivě při nutné prevenci škodlivých účinků ultrafialového a rentgenového záření.

Beta glukan je také výhodným přípravkem při léčení a hojení ran. Lokální léčba u chronických vředů, hlavně se streptokokovou infekcí, zlepšila v krátké době stav u 73% pacientů, u 27% došlo dokonce k úplnému uzdravení!!!

Velice nadějně jsou i výsledky u zhoubných nádorů. Beta glukan působí jednak přímo, jednak nepřímo. Zvýšení imunity velmi účinně vyrovnává její deficit a na buňky působí přímo cytostaticky. Jako přírodní látka působí selektivně, tedy ničí jen nádorové buňky. Klinická studie provedená s recidivou zhoubného nádoru po operaci a ozařování prsu prokázala, že po aplikaci beta-glukanu docházelo k úplnému vyléčení. Studie na zvířatech s anaplastickým nádorem prokázala ve skupině léčené beta-glukanem až neuvěřitelných 80% přežití vzhledem ke 100% úmrtnosti v neléčené skupině.

Beta-glukan nachází své uplatnění i při léčení dlouhodobých nemocí, jako jsou kardiovaskulární onemocnění, cukrovka, ale i vyšší věk s větší náchylností k infekčním chorobám.

Beta-glukan je zcela bez nežádoucích vedlejších účinků a je samozřejmě netoxický.

Můžeme podtrhnout a sečíst.

Beta- glukan je tedy cosi, co současný člověk více než potřebuje. Můžeme ho pokládat za moderní kámen mudrců, který byl po dlouhém hledání nalezen. Beta-glukan lze aplikovat orálně nebo injekčně. Účinnost je v obou případech stejná.

Beta-glukan byl vyvinut v Mikrobiologickém ústavu ČSAV pod vedením Dr. Ing. M. Nováka. Později se jeho výzkum zastavil a teprve nyní se rýsuje jeho znovuzrození přímo v Naturcentru SALVEA.

Alfa glukany

Jsme upřímně rádi, že můžeme v této knize uvést objev tisíciletí - alfa glukany. Jsou to imunostimulátory jako každé jiné a přece jsou zásadně odlišné. Jejich harmonie a vyváženost se odráží v několikanásobné účinnosti v porovnání s beta-glukany a co je nejdůležitější, že jsou naprosto nespecifické. Tedy nemají určité omezené specifické poslání, ale mají nesmírně širokou působnost na stimulaci celého ochranného systému organismu.

Beta-glukany, i když jim vědci přiznali jistou nespecifičnost, tedy neomezenou působnost, mají schopnost stimulovat jen šest z jedenácti typů- druhů ochranných buněk organismu. (Věda má vlastně pravdu, protože doposud objevila jen šest druhů ochranných buněk).

Alfa-glukany, zejména alfa-1,5x dokáže stimulovat všechny buňky , tedy i ty buňky - celkové ochrany organismu, které současná věda zatím ještě neobjevila. (Protože všechno dělá na půl. Kdyby alespoň na půl). Totiž neobjevená (zejména tři) ochranná "tělíska" v našem organismu mají v podstatě rozhodující význam pro existenci imunitního systému jako takového a vlastně celého člověka.

Představte si, že glukany, ve světě tak uznávané, jsou vlastně jedinou formou, či cestou, jak se zbavit civilizačních chorob všeho druhu a naše "slavná medicína" je absolutně nezná, nepoužívá a ignoruje. Možná proto, že je to nejjednodušší a nejlevnější způsob nejen léčení, ale i prevence. A využívání glukanu a prevence v západní moderní medicíně by hodně lékařským oborům "uškodila", tedy nebylo by jich třeba.

Jen pro zajímavost. Po nasazení alfa-1,5x přípravku např. rakovina. Několik nejtýpějších druhů s jakými jsme se z této stovky "nevyčísitelných" nádorů setkali v naší laboratoři, po 14 dnech ustupuje a do dvou měsíců se ztrácí a nabude nulovou hodnotu (ověřeno klinicky), samozřejmě za předpokladu zásadní změny ve stravování a za pomoci energetických kamenných systémů.

Malá rada nad zlato - nechťjme léčit rakovinu, nejlépe je, když jí nedáme vůbec šanci. Dostatečný imunitní systém jí v těle člověka vůbec nepřipustí, když se konečně začneme k sobě chovat jako opravdová "koruna tvorstva" na této planetě.

Alfa-glukany přicházejí právě v době, kdy Světová organizace zdraví (WHO) bije na poplach před invazí zmutovaných virů a infekčních parazitů, kterým se říká super bakterie a proti kterým nezabírají žádná antibiotika ani super speciálně vyvinuté (a také imunitnímu systému škodlivé) léky.

Alfa-glukany řeší tento problém z úplně opačné strany než umělé chemické látky. Je jeden nepsaný, ale neměnný vesmírný zákon: nic umělého v těle nemůže bojovat úspěšně v tomto přirozeném prostředí tak precizně, jako přirozená ochrana, tedy imunitní systém. Protože právě imunitní systém bojuje proti všemu, co v těle působí jako vetřelci - uměliny (chemické látky) jako např. antibiotika, které imunitní systém vlastně oslabují.

Alfa-glukany posilují všech jedenáct druhů ochranných buněk. To znamená celý ochranný arsenál v každém buňkovém organismu. Tělo se nebrání ani tak proti moderní medicínou vymyšleným nemocím, ale proti všem umělým látkám podávaným buď perorálně - cestou úst (strava, léky, tekutiny) nebo intravenózně (injekce, různé kapačky a rádobry umělé výživy), které do něj doslova cpeme. Silný, jistý a zdravý imunitní systém si dokáže poradit s každou disharmonií - "nemocí", ale právě léky a nemoudrými zásahy do organismu (operace, ozařování, kapačky) ho likvidujeme, ba i zákeřným očkováním rádobry na jeho stimulaci ho děláme nefunkčním.

Alfa-glukany ho zvednou "do boje přímo ze země" proti všemu, co je v těle škodlivé. Tedy nejen těch šest "divizí" ochranných buněk (které zatím zná současná věda), ale celou "armádu" i těch pěti dalších, které věda

zatím ještě nezná. A právě proto stojí a přešlapuje na jednom místě. Topí se v plejádě léků, se kterými likviduje imunitní systém - tu nejpřirozenější ochranu.

Pozorný čtenář si může uvědomit, co by se stalo, kdyby glukany, tyto přirozené imunostimulátory a nenávykové "geniální léčivé látky" bez vedlejších účinků, byly v široké míře používány. Byla by to revoluce v celém zdravotnictví, moderní medicína by musela padnout na kolena a omluvit se všem, protože glukany jsou známy od pamětného svržení bomb na Hirošimu a Nagasaki, za jejichž pomoci zejména beta-glukanů, japonské vědci vyléčili tisíce lidí napadených rakovinou krve z ozáření. To by potom obchodníci se zdravím, výzkumné ústavy a farmaceutické giganty jako i mnozí lékaři, kteří jsou za jidášské peníze schopni testovat jejich otrávené chemické "výplody" na lidech, neměli šanci a přitom jsou schopni tvrdit, že je to pro ně "lék na celý život".

Proto pár výrobců glukanu ve světě, které jdou přísně chráněny patenty, zejména ve vyspělých zemích, schovává tento "trumf" až na dobu, kdy bude nejhůř. Ono již nejhůř je. Jenže si to nechceme připustit.

BETA GLUKAN - LÉKAŘSKÉ REFERENCE, ODBORNÉ STUDIE, KLINICKÉ ZKOUŠKY A PATENTY

http://www.transferpoint.net/products/betaglucan/beta_glucan_references.html

e-mail: info@transferpoint.net

Toll free telephone: 1-877-464-6304

Address:

Transfer Point, L.L.C.
1423 Lake Murray Blvd.
Columbia, SC 29212

- A -

- Abel, G. & Czop, J.K.; - "Stimulation of human monocyte beta-glucan receptors by glucan particles induces production of TNF-alpha and IL-1 beta," *Int. J. Immunopharmacol*, 14: 1363-1373. 1992.*
- Abel, G. & Czop, J.K.; - "Activation of Human Monocyte GM-CSF and TNF-alpha. Production by Particulate Yeast Glucan," *International Congress for Infectious Diseases, Montreal, Canada (abstract)*. 1990. * Dept of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA. Quote: "Beta-glucans are pharmacological agents that rapidly enhance the host resistance to a variety of biologic insults through mechanisms involving macrophage activation."
- Adachi Y., Ohno N., Yacomae T.; - "Preparation and antigen specificity of an anti- (1-->3)-beta-D-glucan antibody," *Biol Pharm bull* 17: 1508-1512; 1994. *
- Adachi Y., Ohno N., Yacomae T.; - "Inhibitory effect of beta-glucans on Zymosan-mediated hydrogen peroxide production by murine peritoneal macrophages in vitro," *Biol Pharm Bull*, 16: 462-467; 1993.
- Adachi Y., Ohno N., Ohsawa M., Oikawa S., Yacomae T.; - "Macrophage activation in vitro by chemically cross-linked (1-->3)-beta-D-glucans," *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 38:988-992 1990. Laboratory of Immunopharmacology of Microbial Products, Tokyo College of Pharmacy, Japan. *
- Ainsworth A.J.; - "A beta-glucan inhibitable Zymosan receptor on channel catfish neutrophils," *Vet Immunol Immunopathol*, 41: 141-152. 1994. *
- Almdahl SM, Bogwald J, Hoffman J, Seljelid R; - "Treatment of experimental peritonitis in rats by transfer of peritoneal mononuclear cells from rats injected with semisoluble aminated glucan." *Acta Chir Scand* 153(9): 535-539, Sep 1987. Dept of Surgery, University Hospital, Tromso, Norway. *
- Almdahl SM, Bogwald J, Hoffman J, Seljelid R; - "The effect of splenectomy on Escherichia coli sepsis and its treatment with semisoluble aminated glucan," *Scand J Gastroenterol* 22(3): 261-267; Apr 1987. *
- Almdahl SM, Bogwald J, Hoffman J, Seljelid R Giercksky KE; - "Protection by aminated glucan in experimental endogenous peritonitis," *Eur Surg Res* 19(2): 78-85, 1987. *
- Almdahl SM, Seljelid R; - "Semisoluble aminated glucan: long-term efficacy against an intraperitoneal E. coli challenge and its effect on formation of abdominal adhesions," *Res Exp Med (Berlin)* 187(5): 369-377, 1987. *
- Alpha-Beta Corporation-Annual Report 1994; PGG-glucan, 1994. *
- Andaluz E., Guillen A., Larriba G.; - "Preliminary evidence for a glucan acceptor in the yeast *Candida albicans*," *Biochem J.*; 240: 495-502. 1986.
- Anti-free Radical Activity of Beta (1-3) glucan Molecule. Seporga Laboratories, Sophia Antipolis, France. Research Report. 1990.
- AOKI, - *Immunomodulating Agents: Properties and Mechanisms*, Chirigos, eds, Marcel Dekker, 1984; 20:63-77. 1984.
- Aono R., Hammura M. et al; - "Isolation of extracellular 28- and 42-kilodalton beta-1-3-glucanases and comparison of three beta-1, 3-glucanases produced by *Bacillus circulans* IAM1165," *Appl. Environ. Microbiol* 61: 122-129. 1995
- Artursson P et al; - "Macrophage stimulation with some structurally related polysaccharides," *Scand J Immunol* 25(3): 245-254, Mar 1987. *

- B -

- Babineau, et al., - "A Phase II Multicenter, Double-Blind Randomized, Placebo-Controlled Study of Three Dosages of an Immunomodulator (PGG-Glucan) in High Risk Surgical Patients", *Arch. Surg.*; 129:1204-1210. 1994. Dept of Surgery, Deaconess Hospital, Harvard Medical School, Boston MA. *
- Babineau, et al., - "Randomized Phase I/II Trial of a Macrophage-Specific Immunomodulator (PGG-Glucan) in High Risk Surgical Patients", *Annals of Surgery*; 220: (5): 601-609. 1994. Dept of Surgery, Deaconess Hospital, Harvard Medical School, Boston MA. * Quote: "PGG-glucan is safe and appears to be effective in further reduction of the morbidity and cost of major surgery."*
- Bacon J., et al., - "The Glucan Components of the Cell Wall of Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) Considered in Relation to its Ultrastructure," *Chemical Abstracts*, 71:109168c. 1991.
- Bacon J., et al., - "The Glucan Components of the Cell Wall of Baker's Yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) Considered in Relation to its Ultrastructure," *Biochem J.*; 114:557-567. 1969.
- Baird et al., - "Investigation of the Polysaccharides Produced by Extracellular Glycosyltransferases from *Streptococcus Mutans*," *Chemical Abstracts*; vol. 77, No. 11, p. 242. Abs. No. 72399z. 1972.
- Ballou CE; - "The yeast cell wall and cell surface;" *The Molecular Biology of the Yeast Saccharomyces*. Cold Spring Harbor Laboratories. New York. p 335; 1982.
- Barlin, et al., - *Heterogeneity of Molecular Phagocytes*, Forster & Landy, eds., Academic Press, New York, pp. 243-252. 1981.
- Benach J.L., et al., - "Glucan as an adjuvant for a murine *Babesia microti* immunization trial," *Infection and Immunity*, 35(3): 947-951. 1982. Quote: "These observations demonstrate that glucan is an effective adjuvant in enhancing immunity to murine babesiosis."*
- Beta (1-3) glucan 1.3 Glucan Activity in Mice: Intraperitoneal and Oral Applications. Baylor College of Medicine. Research Summary. 1989.
- Beta (1-3) glucan: "IL-1 Cytokine Release after Oral Application in Mice". Baylor College of Medicine. Research Report. 1994.
- Bodenbach B.; - *NSC-24TM An Extraordinary New Immune Enhancing Supplement; Health Perspectives*, Vol 2, no 2; 1996.
- Bogwald J, Johnson E, Hoffman J, Seljelid R, - "Lysosomal Glycosidase in Mouse Peritoneal Macrophages Stimulated in Vitro with Soluble and Insoluble Glucans". *J. Leukocyte Biol.*; 35: 357-371. 1984. *
- Bogwald J, Johnson E, Seljelid R; - "The Cytotoxic Effect of Mouse Macrophages Stimulated in vitro by a beta. 1-3-D-Glucan from Yeast Cell Walls". *Scand. J. Immunol.* 15: 297-304. 1982. Institute of Med Bio, U of Tromso, Norway. Quote: " Macrophages stimulated by an insoluble beta 1-3-D-glucan from yeast cell walls were able to destroy tumor cells as measured by the release of radioactive label from prelabelled ¹⁴C-thymidine cells. Target cells were B-16 melanoma, P-815 mastocytoma, and the L-929 cell line. A significant target cell killing by macrophages stimulated by glucan was observed after 72-96 h."
- Bone, R.C., - *Gram-negative sepsis. Background, clinical features and intervention*. *Chest*; 100:802-808. 1991.

Bomford and Moreno, - "Mechanisms of the Anti-Tumor Effect of Glucans and Fructosans: A Comparison with *C. Parvum*". *Br. J. Cancer*; 36:41-48. 1977.

Boone C, Sdicu A, Laroche M, Bussey H; - "Isolation from *Candida albicans* of a functional homolog of the *Saccharomyces cerevisiae* KRE1 Gene, which is involved in cell wall beta-glucan synthesis," *J Bacteriol* 173(21); 6859-6864, Nov 1991. *

Boone C., Sommer SS, Hensel A., Bussey H., - "Yeast KRE genes provide evidence for a pathway of cell wall beta-glucan assembly," *J Cell Biol*; 110: 1833-1843. 1990.

Borriss, et al., - "Molecular cloning of a gene coding for thermostable beta-glucanase from *Bacillus macerns*," *J. Basic Microbiol*; 28:3-10. 1988.

Borriss, et al., - "Expressions in *Escherichia coli* of a cloned beta-glucanase gene from *Bacillus Amyloliquefaciens*," *Appl. Microbiol. Biotechnol*; 22:63-71. 1985.

Borriss, - Purification and characterization of an extracellular beta-glucanase from *Bacillus IMET B376* (1), *Z. Alg. Mikrobiologie*; 21:7-17. 1981.

Borriss, et al., - "Beta-1, 3-1,4-glucanase in sporeforming microorganisms. V. The efficiency of beta-glucanase in reducing the viscosity of wort", *Zbl. Bakt II Abt.* 136:324-329. 1981.

Bousquet M., Escoula L. et al; "Immunopharmacologic study in mice of 2 beta-1, 3, beta-1, 6 polysaccharides (Scleroglucan and PSAT) on the activation of macrophages and T lymphocytes," *Ann Rech Vet* 20: 165-173. 1989. Station of Pharmacologie-Toxicologie, INRA, Toulouse, France. * Quote: "...PSAT and scleroglucan favorably affect the non-specific host defense and cellular immune response in mice."

Bousquet M., Escoula L., Pippy B, Bessieres MH, Chavant L, Seguela JP, "Enhancement of Resistance of mice *Toxoplasma gondii* by 2 polysaccharides beta (1-3) glucan 1-3, beta (1-3) glucan 1-6 (PSAT and Scleroglucan)" *Ann Parasitol Hum Comp.*, ^63 (6): 398-409. 1988. *

Bowers G., J. Patchen MLI, et al, "Glucan enhances survival in an intraabdominal infection model," *J Surg Res* 47(2): 183-188; Aug 1989. *

Broach JR, Pringle JR and Jones EW; "The Molecular and Cellular Biology of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*;" *Genome Dynamics, Protein Synthesis, and Energetics*; Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York. 1991.

Browder W., Williams D., Pretus H., et al; Beneficial Effect of Enhanced Macrophage Function in the Trauma Patients. *Ann. Surg.*; Vol 211: 605-613. 1990. Dept of Surg and Physiol, Tulane U Sch of Med, LA and Istituto Di Chirurgia D'Urgenza, U of Torino, Torino, Italy. * Quote: "Previous studies have demonstrated that glucan, a beta-1, 3-linked glucopyranose polymer, isolated from the inner cell wall of *Saccharomyces cerevisiae*, is a potent macrophage stimulant and is beneficial in the therapy of experimental bacterial, viral, and fungal diseases. Use of glucan in a murine model of hind-limb crush injury decreased macrophage PGE2 release while stimulating bone marrow proliferation."

Browder Iw, Sherwood E., Williams D., Jones E., McNamee R., Diluzio N., "Protective effect of glucan-enhanced macrophage function in experimental pancreatitis", *Am J Surg.*; 1153 (1): 25-33. 1987.

Browder W., Williams D., Sherwood E., McNamee R., Jones E., Diluzio N., "Synergistic effect of nonspecific immunostimulation and antibiotics in experimental peritonitis", *Surgery* 102 (2): 206-214. 1987*

Browder W., et al., "Modification of Post-Operative *C. albicans* Sepsis by Glucan Immunostimulation," *Int. J. Immunopharmac.*; 6:19-26. 1984. Dept of Surg and Physiol, Tulane U Sch of Med, LA Quote: "These observations suggest that Biologic Response Modifiers such as glucan may be effectively employed in patients who are at risk for post-operative infections."*

Browder W., et al., "Protective Effect of Nonspecific Immunostimulation in Post Splenectomy Sepsis". *J. Surg. Res.*; 35: 474-479. 1983. Dept of Surg and Physiol, Tulane U Sch of Med, LA * Quote: "This study reports the use of glucan, a beta-1, 3-polyglucose, as a nonspecific immunostimulant for postsplenectomy pneumococcal sepsis. ...Nonspecific immunostimulation appears to have significant potential as a treatment strategy against postsplenectomy infection."

Browder, W., *Survey of Immunological Research*, 1983; 2:229-301. 1983.

Browder W., et al., *Immunomodulation by Microbial Products and Related Synthetic Compounds*, Yamamura et al., eds. *Excerpta Medica*, Amsterdam; pp. 354-357. 1982.

Brown JI, et al; "A mutational analysis of killer toxin resistance in *Saccharomyces cerevisiae* identifies new genes involved in cell wall (1-->6)-beta-glucan synthesis," *Genetics* 133(4) 837-849, Apr 1993. *

Buddle BM, et al, "Protective effect of glucan against experimentally induced staphylococcal mastitis in ewes." *Vet Microbiol* 16(1): 67-76, Jan 1988.

Bulone V., Fevre m.; "A 34-kilodalton polypeptide is associated with 1-3-beta-glucan synthase activity from the fungus *Saprolegnia monoica*," *FEMS Microbiol Lett*: 140: 145-150, 1996.

Burgaleta C., Goide D. W.; *Increased granulopoiesis and macrophage production in glucan-treated mice*; Chirigos MA, ed. *Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy*. New York: Raven Press, 195-219, 1978.

Burgaleta C., Territo M.C., Quan C.G., Goide D.W.; *Glucan activated macrophages: functional characteristics and surface morphology*; *J Reticuloendothel Soc* 23: 195-204. 1978.

Burgaleta, C. and Golde, D.W.; "Effect of Glucan on Granulopoiesis and Macrophage Genesis in Mice". *Cancer Research*; 37:1739-1742; Jun 1977. *

- C -

Cain J.A., Newman S.L., Ross G.D., "Role of complement receptor type three and serum opsonins in the neutrophil response to yeast," *Complement* 4: 75-86.1987.

Campbell I And Duffus Jh; eds., "Yeast." 1988.

Carrow, D.J.; "Beta-1, 3-glucan as a Primary Immune Activator," *Townsend Letter*; June 1996.

Cerenius L., Liang Z., Duvie B., et al, "Structure and biological activity of a 1-3 beta-D-glucan-binding protein in crustacean blood," *J. Biol Chem* 269: 29462-29467. 1994.

Chen Y-h Riby Y., Srivastava P., Bartholomew J., Denison M, Bjeldanes L.; *Regulation of CYP1A1 by Indolo{3,2-b} Carbazole in Murine Hepatoma Cells.* *J Biol Chem.*; 270(38): 22548-55. 1995.

Chihara G., et al., "Lentinan as a Host Defense Potentiator (HPD)," *Int. J. Immunotherapy*; V (4): 145-154. 1989.

Chihara G., *Rivista di Immunolog*, ed. *Immunofarm.*; 5: (2): 85-97. 1983.

Chirigos M.A., et al, *Cancer Research*; 38:1085-1091. 1978.

Cisneros RL, Gibson FC 3, Tzianabos AO; "Passive transfer of poly- (1-6)-beta-Glucotrisyl- (1-3)-beta glucopyranose glucan protection against lethal infection in an animal model of intra-abdominal sepsis," *Infect Immun* 64(6): 2201-2205, Jun 1996. Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. *

Clark A.E., Stone B.A.; "Beta-glucan hydrolases from *Aspergillus niger*. Isolation of a beta- (1-4)-glucan hydrolase and some properties of the beta- (1-3)-glucan-hydrolase components," *Biochem J* 96: 793-801. 1965.

Cook J. A., et al, *Infection and Immunity*; 40(3): 1038-1043. 1983.

Cook J. A., et al, "Immunomodulation of Protozoan Diseases". *Immunol. Res.*; 2: 243-245. 1983.

Cook J. A., et al, "Protective Effect of Glucan against Visceral Leishmaniasis in Hamsters". *Immun.*; 37: 1261-1269. 1982.

Cook J. A., et al., "Visceral Leishmaniasis in Mice: Protective Effect of Glucan". *J. Reticuloendothel; Soc.* 27: 567-573. 1980.

Cross CE, Bancroft GJ, "Ingestion of acapsular *Cryptococcus neoformans* occurs via mannose and beta-glucan receptors, resulting in cytokine production and increased phagocytosis of the encapsulated form." *Infect Immun* 63:2604-2611. 1995. Dept Clin Sci, London Sch of Hyg and Trop Med, England.

Crueger, et al., *Biotechnology: A Textbook of Industrial Microbiology*; 2nd ed, pp. 9-58. 1989.

Czop JK, Janusz M; "Derivatized polysaccharides with biologic activity, method of their isolation, and uses therefor;" U.S. Patent 5057503, Issued Oct 15, 1991. *

Czop J.K., Kay J., Isolation and Characterization of B-glucan Receptors on Human Mononuclear Phagocytes. *J. Exp. Medicine*; V.173: 1511-1520. 1991. (Copy available) Dept of Med, Harvard Med Sch, Boston, MA. * Quote: "...human alveolar macrophages ...possess phagocytic receptors of comparable ligand specificity for the Beta glucans commonly present in yeast and fungi. Pathogens such as *Candida* and *Aspergilli* contain "yeast" glucan, cell wall components consisting of branched homopolymers of Beta-D-glucose with 1-3 consecutive and 1,6-crosslinked chains and prototypic of *Saccharomyces cerevisiae*."*

Czop J.K., Gurish M.F., Kadish J.L., Production and Isolation of Rabbit Anti-idiotypic Antibodies Directed Against the Human Monocyte Receptor for Yeast B-glucans. *Journal of Immunology*; 145:995-1001. 1990. Dept of Med, Harvard Med Sch, Boston, MA. * Quote (p1): "Beta-Glucans with 1-3 and/or 1,6 linkages are the major structural components of yeast and fungi and are pharmacological agents in animals...The cell wall glucans of *S. cerevisiae* consist of two structurally distinct Beta-glucans: major components comprised of consecutively, 1-3-linked glucopyranosyl residues with small numbers of 1,6-linked branches, and minor components with consecutive 1,6-linkages and 1-3-branches."

Czop, J.K., Valiante N.M., Janusz M.J.; "Phagocytosis of particulate activators of the human alternative complement pathway through monocyte beta-glucan receptors," *Prog Clin Biol Res* 297: 287-296; 1989. Dept of Med, Harvard Med S, Boston, MA. * Quote (p1): "Animal studies indicate that beta-glucans with 1-3-and/or 1,6-linkages are active pharmacologic agents that rapidly confer protection to a normal host against a variety of biological insults. The beta-glucan receptors provide a mechanism by which a heightened state of host responsiveness is initiated."

Czop J.K., Puglisi A.V., Miorandi D.Z., Austen K.F.; "Perturbation of beta-glucan receptors on human neutrophils initiates phagocytosis and leukotriene B4 production," *J. Immunol* 141: 3170-3176. 1988. *

Czop, Joyce K., "The Role of Beta-Glucan Receptors on Blood and tissue Leukocytes in Phagocytosis and metabolic Activation". *Pathology and Immunopathology Research*; 5:286-296. 1986. *

Czop J.K., Austen K.F., A B-glucan Inhibitable Receptor on Human Monocytes: Its Identity with the Phagocytic Receptor for Particular Activators of the Alternative Complement Pathway. *Journal of Immunology* 134: 1985; 2588-2593. 1985. *

Czop J.K., Austen K.F.; "Properties of glycans that activate the human alternative complement pathway and interact with the human monocyte beta-glucan receptor," *J Immunol* 135: 3388-3393. 1985. *

Czop J.K., Austen K.F.; "A beta-glucan inhibitable receptor on human monocytes: its identity with the phagocytic receptor for particulate activators of the alternative complement pathway," *J Immunol* 134(4): 2588-2593, Apr 1985. *

Czop J.K., Austen K.F.; "Generation of leukotrienes by human monocytes upon stimulation of their beta-glucan receptor during phagocytosis," *Proc Natl Acad Sci USA*; 82: 2751-2755 1985. *

Czop J.K., Dadish JI, Zepf DM and Austen KF; "Identification with monoclonal antibodies of different regions of human plasma fibronectin, including that which interacts with human monocyte fibronectin receptors;" *Immunology*. 54:407. 1985.

Czop J.K., McGowan SE and Center DM; "Opsonin-independent phagocytosis by human alveolar macrophages: augmentation by human plasma fibronectin;" *Am Rev Respir Dis*, 125:607. 1982.

Czop J.K., Fearon DT, and Austen KF; "Opsonin-independent phagocytosis of activators of the alternative complement pathway by human monocytes;" *J Immunol*; 120:1,132; 1978.

- D -

Damia, et al, "Prevention of Acute Chemotherapy-Induced Death in Mice by Recombinate Human Interleukin 1: Protection from Hematological and Nonhematological Toxicities", *Cancer Research*, vol. 52, pp. 4082-4089.

Daum T., Rohrbach M.S.; "Zymosan induces selective release of arachidonic acid from rabbit alveolar macrophages via stimulation of a beta-glucan receptor," *FEBS Lett* 309: 119-122; 1992.

Deimann W, Fahimi HD, "The Appearance of Transition Forms Between Monocytes and Kupffer Cells in the Liver of Rats Treated with Glucan," *J Exp Med*, p883-897, Apr 1979. * Dept of Anat, U of Heidelberg, Germany. *

Delville, et al., entitled "Le-beta-1, 3-Glucan et Autres Immunomodulateurs dans L'Unfection leprexis Experimentale Chez La Souris". *Acta Leprologica*; 77/76: 273-281. 1979.

De Fellipi J. Jr., Freire C.A.R., Harbach E.t. et al; Celularidade do sangue periferico apos o emprego da glucana, um imunostimulante de SRE. Em pacientes septicos e em voluntarios sem infeccao; *Rev Ter Intensiva* 1: 45-52; 1987.

Deslanders, et al., "Triple-Helical Structure (1-3)-beta-D-Glucans". *Macromolecules* 13: 1466-1471. 1980.

"Development & Comparative Immunology," Editorial Board, Pergamon; 1997.

Deville, et al., "Le-Beta 1-3-Glucan et Autres Immunomodulateurs dans L'Unfection leprexis Experimental Chez La Souris" *Acta Leprologica* 77/76: 273-281; 1979.

Diluzio N.R., "Soluble phosphorylated glucan," U.S. Patent 487777, Issued Oct 31, 1989.

Diluzio N.R. (deceased), Williams D.L., Browder I.W.; Soluble phosphorylated glucan: methods and compositions for treatment of neoplastic diseases; U.S. Patent 4818752; 1989.

Diluzio N.R.; Soluble phosphorylated glucan; U.S. Patent 4739046; 1988.

Diluzio N.R. and Williams D.L., " The Roll of Glucan in the Prevention and Modification of Microparasitic Diseases;" in *Chemical Regulation of Immunology in Veterinary Medicine*, Alan R. Liss, Inc.; pp. 443-456. 1984.

Diluzio N.R., "Immunopharmacology of glucan: a broad-spectrum enhancer of host defense mech/anisms," *Trends in Pharmacol. SCI.*, 4:344-347. 1983. Dept of Physiology, Tulane U, New Orleans, LA. * Quote: (p347) "The broad spectrum of immunopharmacological activities of glucan includes not only the modification of certain bacterial, fungal, viral and parasitic infections, but also inhibition of tumor growth."

Diluzio N.R. Williams D.L. et al, "Comparative evaluation of the tumor inhibitory and antibacterial activity of solubilized and particulate glucan," *Recent Results Cancer Res* 75:165-172. 1980. * Quote: "Intravenous administration of soluble or particulate glucan resulted in significant reduction in the growth of a syngeneic anaplastic mammary carcinoma and melanoma B16 and enhanced survival."

Diluzio NR, Williams DL; "Enhancement of host susceptibility to *Staphylococcus aureus* infection by chronic ethanol ingestion-modification by glucan immunostimulation," *Alcohol Clin Exp Res* 4(3): 254-260. Jul 1980. * Quote: "The administration of glucan significantly prolonged survival of *S. Aureus* infected control and chronic ethanol mice."

Diluzio N.R. and Chihara, *Advances in Immunopharmacology* Hadden et al., eds., Pergamon Press Oxford and New York, pp. 477-484. 1980.

- Diluzio NR, Williams DL, et al, "Comparative tumor-inhibitory and anti-bacterial activity of soluble and particulate glucan," *Int J Cancer*, 24(6): 773-779. Dec 1979. * Quote: "...these studies demonstrate that a soluble glucan preparation exhibits significant anti-tumor and anti-staphylococcal activity."
- Diluzio N.R., Kokoshis P.L.; Serum lysozyme: an index of macrophage function. *J Reticuloendothel Soc* 25: 85-99, 1979.
- Diluzio N.R. and Williams D.L., "Glucan-Induced Modification of the Increases Susceptibility of Cyclophosphamide-Treated Mice to Staphylococcus aureus Infection". *Cancer Immunol. Immunother.*; 6: 73-79. 1979.
- Diluzio NR, Williams DL, "Protective effect of glucan against systemic Staphylococcus aureus septicemia in normal and leukemic mice," *Infect Immun* 20(3): 804-810. Jun 1978. * Dept of Physiology, Tulane U, New Orleans, LA. * Quote: "These data denote that glucan enhances nonspecific resistance to S. aureus sepsis, promotes survival during leukemic episodes, and increases survival time of leukemic mice with experimentally induced staphylococcal infection."
- Diluzio N.R., Williams D.L., Cook J.L., Hoffman E.O.; Protective effect of glucan in experimentally induced Candidiasis; *J Reticuloendothel Soc* 53: 479-490, 1978.
- Diluzio N.R. and Kupffer, Cells and other Liver Sinusoidal Cells. Wisse and Knook, eds., Elsevier, Amsterdam; pp. 397-406. 1977.
- Diluzio N.R., et al., The Macrophage and Cancer, James et al., eds: Edinburgh Univer. Med. Pres.; pp. 181-201. 1977.
- Diluzio N.R., et al., "The Employment of Glucan and Glucan Activated Macrophages in the Enhancement of Host Resistance to Malignancies in Experimental Animals," in *The Macrophage in Neoplasia*; Academic Press, Inc. New York; pp. 181-198. 1976.
- Diluzio N.R., Morrow H.S.; Comparative behavior of soluble and particulated antigens and inert colloids in reticuloendothelial-stimulated or depressed mice; *J Reticuloendothel Soc* 9: 273-287, 1971.
- DiLuzio N.R., et al., "Evaluation of the Mechanism of Glucan-Induced Stimulation of the Reticuloendothelial System". *J. Reticuloendothelial Soc.*; Soc.7: 731-742. 1970.
- DiLuzio, N.R. and Riggi, J. *Reticuloendothel, Soc.*; 8: 465-473. 1970.
- Di Renzo, L., Yefenof, E., Klein E., "The Function of human NK cells is enhanced by B-Glucan, a ligand of CR3 (CD11b/CD18)". *Eur. J. Immunol.*, 21:1755-1758. 1991.
- Doita M, Rasmussen LT, Seljelid R, Lipsky PE, "Effect of soluble aminated beta-1, 3-D-polyglucose on human monocytes: stimulation of cytokine and prostaglandin E2 production but not antigen-presenting function." *J Leukoc Biol* 49(4): 342-351. Apr 1991. *
- Donzis B. A.; Substantially purified beta (1-3) finely ground yeast cell wall glucan composition with dermatological and nutritional uses; U.S. Patent 5576015; 1996.
- Donzis B.A.; Solubilized yeast glucan; U.S. Patent 5519009; 1996.
- Donzis B.A.; Photoprotective composition containing yeast extract; U.S. Patent 5397773; 1995.
- Donzis B.A.; Method of revitalizing skin by applying topically water insoluble glucan; U.S. Patent 5223491; 1993.
- Donzis B.A.; Method and Composition for Treating Hyperlipemia. U.S. Patent 4,891,220; 1990.
- Drovanti A., Bignamini A., Rovatyi A.; Therapeutic Activity of Oral Glucosamine Sulfate in Osteoarthritis: A Placebo-controlled Double blind Investigation. *Clinical Therapeutics*; 3(4): 260-272. 1980.
- Duan X., Ackerly M. et al; "Evidence for involvement of beta-glucan-binding cell surface lectins." *Cell Immunol* 157: 393-402; 1994.*
- Duvic B., Soderhall K.; "Purification and partial characterization of a beta-1, 3-glucan-binding protein membrane receptor from blood cells of the crayfish *Pacifastacus leniusculus*," *Eur J. Biochem* 207: 223-228; 1992.
- E -
- Enhanced Healing of Decubitus Ulcers by Topical Application of Particulate Glucan. Tulane University School of Medicine; Research Summary. 1984.
- Bisu et al, "Studies on the Structure of Polysaccharides (Glucans and Fructans) Produced by Cariogenic Streptococci and on an Enzyme Hydrolyzing the Insoluble Glucan I. Structural Studies of Insoluble Glucan, Soluble Glucan, and Fructans," *Chemical Abstracts*; vol. 38:pp. 374-381. 1976.
- Elmets, et al., *J. Investigative Dermatol.*; 79:340-345. 1967.
- Elstad MR, Parker C et al; "CD11b/CD18 integrin and a beta-glucan receptor act in concert to induce the synthesis of platelet-activating factor by monocytes," *J Immunol* 152:220-230. 1994. Dept of Med, Veterans Affairs Medical Center, Salt Lake City, UT. *
- Ehrke, et al., *Int'l J. Immunopharm.*; 5: 34-42. 1992
- Engstad RE, Robertsen B, "Recognition of yeast cell wall glucan by Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) macrophages," *Dev Comp Immunol* 17:319-330. 1993. *
- Evans et al, "Modification of the Bone Marrow Toxicity of Cis-Diamminedichloroplatinum (II) in Mice ByDiethyldithiocarbamate", *Cancer Research*; vol. 44, pp. 3686-3690. Sep 1984.
- F -
- Federal Drug Administration, "Appendix A Food Additives," Yeast extract (Bakers) - FL/ADJ, GRAS, See Specs 184.1983. Washington DC. <http://www.fda.gov> 1997.
- Felippe J., Silva M., Maciel F.M., et al., Infection prevention in patients with severe multiple trauma with the immunomodulator beta (1-3) glucan 1-3 polyglucose (glucan). *Surg. Gynecol Obstet.*, 177: 3833-388. 1993.
- Fernandez-Botran, Vetvicka V.; "Methods in Cellular Immunology," CRC Press. 1995.
- Fitzpatrick, F.W., Dicarolo J.F., "Zymosan". *Annals of the New York Academy of Sciences*; V.118, p233-262. 1964. *
- Fleet. G. H., et al., "Isolation and Composition of an Alkali-Soluble Glucan from the Cell Walls of *Saccharomyces cerevisiae*," *Chemical Abstracts*; 85:89819z. 1976.
- Fleet. G. H., et al., "Isolation and Composition of an Alkali-Soluble Glucan from the Cell Walls of *Saccharomyces cerevisiae*," *Journal of General Microbiology*; 94:180-192. 1976.
- Fornusek L., Vetvicka V.; "Immune System Accessory Cells," CRC Press. 1992.
- Franeck J, Malina J, Kratka H, "Bacterial infection modulated by glucan: a search for the host defense potentiation mechanisms," *Folia Microbiol (Praha)* 37(2): 146-152. 1992. *
- G -
- Gallin, *Int. J. Immunopharmac.*; 14:173-183. 1992.
- Gaiimis J., Lombard Y., et al; "Both mannose and beta-glucan receptors are involved in phagocytosis of unopsonized, heat-killed *Saccharomyces cerevisiae* by murine macrophages," *J. Leukoc Biol* 54: 564-571. 1993. *
- Gilcrest, et al., *J. Am. Acad. Dermatol.*; 5:411-422. 1982.
- Gillet et al., "Particulate beta 1-3 Glucan and Casual Prophylaxis of Mouse Malaria (*Plasmodium berghei*). In *advances in Exper. Med. and Biology*; vol 121A, Escobar and Friedman, eds. Plenum Press, New York, pp. 307-313. 1980.
- Glovsky MM, et al; "Effects of particulate beta-1, 3 glucan on human, rat, and guinea pig complement activity," *J. Reticuloendothel Soc.* 33:401-413. 1983. * Quote: "Glucan administration is associated with the modification of a variety of experimentally induced infectious disease states as well as the inhibition of growth of implantable and spontaneous tumors."
- Goldman R., "Characteristics of the B-glucan Receptor of Murine Macrophages". *Exp.Cel. Res.*; 174:481-490; 1988. *

Goldman R., "Induction of a beta-1, 3-D-Glucan Receptor in P388D1 Cells Treated with Retinoic Acid of 1,25-dihydroxyvitamin D (3)," *Immunology*; 63:319-324. 1988.
Goodson, William, Hohn, David, Hunt, Thomas K. and Leung, Y.K., "Augmentation of Some Aspects of Wound Healing by a Skin Respiratory Factor". *Journal of Surgical Research*; 21:125-129. 1976.
Goto H., Yuasa K., Rylander R.; "(1->3)-beta-D-glucan in indoor air, its measurement and in vitro activity," *Am J. Ind Med* 25: 81-83.1994.
Green et al., "Preclinical Evaluation of WR-151327" An Orally Active Chemotherapy Protector", *Cancer Research*, vol. 54, issued Aug. 1, 1992

- H -

Hagiwara K., Kikuch M., "Anti-virus agent." (Schlerotium glucanicum et al). U.S. Patent 5320849. Issued June 14, 1994. *
Hall MN and Linder P; "The Early Days of Yeast Genetics," Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York. 1993.
Hamuro, et al., *Immunomodulating Agents: Properties and Mechanisms*, Chirgos, eds., Marcel Dekker, Inc.; pp. 409-436. 1984.
Hara C., et al., "A Branched (1.fwdarw.3)-beta-D-Glucan From a Water Extract of Dictyophora indusiata FISCH," *Carb. Res.*; 145:237-246. 1986.
Harada, et al., " Agricultural Biological, Growth and beta-Glucan 10C3K Production by a Mutant of *Alcaligenes faecalis* var. *myxogenes* in Defined Medium"; vol. 30, No. 8, pp. 764-769. 1966.
Harada, et al., " Production of a Firm, Resilient Gel-Forming Polysaccharide by a Mutant of *Alcaligenes faecalis* var. *myxogenes* 10C3", *Agr. Biol. Chem.*; vol. 30, No. 2, pp 196-198. 1966.
Hartland RP, Emerson GW, Sullivan PA, "A secreted beta-glucan-branching enzyme from *Candida albicans*," *Pro R Soc Lond B Biol Sci*, 246(1316): 155-160. Biochem Dept, U of Otago, Dunedin, New Zealand. Nov 1991
Hassid, W.Z., Joslyn, M.A., McReady, R.M., "The Molecular Constitution of an Insoluble Polysaccharide From Yeast *Saccharomyces Cerevisiae*"; *Journal of American Chemical Society*, 1941; 63:295-298. 1941.
Hofemeister, "The beta-glucanase gene from *Bacillus amyloliquefaciens* shows extensive homology with that of *Bacillus subtilis*," *Gene*; 49:177-187. 1986.
Holbrook J.A.C., Parker J.L.; Immunization against *Leishmania donovani*: glucan as an adjuvant with killed promastigotes; *Am J Trop Med Hyg* 30: 762-768, 1981.
Holbrook T.W., et al., "Glucan-Enhanced Immunogenicity of Killed Erythrocytic Stages of *Plasmodium Benghei*"; *Infection and Immunity*, 32, 542. 1981.
Honda S., et al. "Activation of the alternative pathway of complement by an antitumor (1----3)-beta-D-glucan from *Alcaligenes faecalis* var. *myxogenes* IFO 13140, and its lower molecular weight and carboxymethylated derivatives," *Immunopharmacology* 11:29-37. 1986. *

- I -

Inai et al., "Activation of the Alternative Complement Pathway by Water-Insoluble Glucans of *Streptococcus mutans*: the Relation between Their Chemical Structures and Activating Potencies." *J. Immunol.*; 117" 1256-1260. 1976.
Inamuzu T., Chang M.P., Makinodan T.; "Influence of Age on the Production and Regulation of Interleukin-1 in Mice", *Immunology*; V.55, p.447. 1985. *

- J -

Jacques, et al., "Immunomodulator Polysaccharides". *Current Concepts in Human Immunology and Cancer Immunomodulation*, Serron et al., eds. Elsevier Biomedical Press BV, pp. 429-438. 1982.
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R., Davidson Dd; "Method for producing soluble glucans," U.S. Patent 5633369. Issued May 27, 1997. *
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R.; "Glucan Preparation," U.S. Patent 5622939. Issued April 22, 1997. *
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R.; "Glucan drug delivery system and adjuvant," U.S. Patent 5607677. Issued March 4, 1997. *
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R.; "Use of aqueous soluble glucan preparations to stimulate platelet production." U.S. Patent 5532223. Issued July 2, 1996. *
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R.; "Use of neutral soluble glucan preparations to stimulate platelet production." U.S. Patent 5488040. Issued January 30, 1996. *
Jamas S., Easson D., Ostroff G.R.; "Method for producing neutral glucans for pharmaceutical applications," U.S. Patent 5322841. Issued June 21, 1994. *
Jamas, et al., "A Novel Class of Macrophage-Activating Immunomodulators", *ACS Series, Polymeric Drugs and Delivery Systems*; Chapter 5, pp. 44-51. 1991.
Jamas, et al., *Biotech. and Bioeng.*, 1986; 28: 769-784. 1986.
Jamas, et al., "In: *Industrial Polysaccharides: Genic Engineering Structure/Property Relations and Appl.*", Elsevier Science Publ. B.V., Amsterdam N.C.; pp. 65-69.
James S., Chen Y-CJ, Von Der Osten C.H., et al., "Spectral analysis of glucan produced by wild-type and mutant *Saccharomyces cerevisiae*". *Carbohydr. Polym.*, 13:207-219. 1990.
Janusz M.J., Austen K.F., Czop J.K.; "Isolation of a Yeast Heptaglycoside that Inhibits Monocyte Phagocytosis of Zymosan Particles". *The Journal of Immunology*; 142:959-965. 1989. Dept of Med, Harvard Med Sch, Boston, MA. * Quote: "Beta-Glucans with 1, 3-and 1, 6 glycosidic linkages are the major structural components of yeast and fungal cell walls and are active pharmacologic agents in host defense systems of plants and animals.... The administration of particulate glucans from *S. cerevisiae* to laboratory animals induces host resistance to a variety of lethal pathogens by mechanisms involving macrophage stimulation. In vitro studies reveal that bone marrow-derived mouse macrophages and human peripheral blood monocytes possess Beta-glucan receptors that mediate phagocytosis of glucan particles and induce release of proinflammatory mediators..."
Janusz M.J., Austen K.F., Czop J.K.; Phagocytosis of Heat-killed Blastophores of *Candida Albicans* by Human Monocyte B-glucan Receptors. *Immunology*; 65:181-185. 1988. *
Janusz M.J., Austen K.F., Czop J.K.; "Lysosomal enzyme release from human monocytes by particulate activators is mediated by beta-glucan inhibitable receptors," *J. Immunol* 138: 3897-3901. 1987. *
Janusz M.J., et al, "Isolation of Soluble Yeast beta-Glucan that Inhibit Human Monocyte Phagocytosis Mediated by beta-Glucan Receptors," *L. Immunol*; 137:3270-3276. 1986. *
Jiang B., Sheraton J., et al; "CWH41 encodes a novel endoplasmic reticulum membrane N-glycoprotein involved in beta 1, 6-glucan assembly," *J. Bacteriol* 178: 1162-1171. 1996.
Jones EW, Broach JR and Pringle JR. ; "The Molecular and Cellular Biology of the Yeast *Saccharomyces cerevisiae*," *Gene Expression*; Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York. 1992.
Jorgensen J.B., Robertsen B.; "Yeast beta-glucan stimulates respiratory burst activity of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) macrophages," *Dev Comp Immunol* 19: 43-57. 1995. *
Jorgensen J.B., "Quantification of high molecular weight (1-3)(1-4)-beta-D-glucan using calcofluor complex formation and flow injection analysis. I. Analytical principle and its standardization," *Carlsberg Res. Commun.* (1988); 53:277-285. 1988.

- K -

Kadish, J.L., Choi C.C., Czop J.K.; "Phagocytosis of unopsonized zymosan particles by trypsin-sensitive and beta-glucan-inhibitable receptors on bone marrow-derived murine macrophages," *Immunol Res* 5: 129-138. 1986. *

Kallin E., et al, "New Derivatization and Separation Procedures for Reducing Oligosaccharides", *Glycoconjugate J*; pp. 311-319. Sep 1984.

Kan V.L., Bennett J.E.; "Beta 1, 4-oligoglucosides inhibit the binding of *Aspergillus fumigatus* conidia to human monocytes," *J Infect Dis* 163: 1154-1156. 1991.

Kaplan J.; "Acceleration of Wound Healing by a Live Yeast Cell Derivative". *Archives and Surgery*, Sep. 1984; 119:1005-1008. 1984.

Kapteyn J.C., Montijn R.C., et al; "Retention of *Saccharomyces cerevisiae* cell wall proteins through a phosphodiester-linked beta-1, 3/beta-1, 6-glucan heteropolymer," *Glycobiology* 6: 337-345. 1996. * Institute of Molecular Cell Biology, U of Amsterdam, The Netherlands.

Kapteyn J.C., Montijn R.C., et al; "Covalent association of beta-1, 3-glucan with beta-1, 6-glucosylated mannoprotein in cell walls of *Candida albicans*," *J Bacteriol* 177: 3788-3792. 1995. *

Kapteyn J.C., Montijn R.C., et al; "Glucosylation of cell wall proteins in regenerating spheroplasts of *Candida albicans*," *FEMS Microbiol Letter* 128: 271-277. 1995. *

Kapteyn J.C., Montijn R.C., et al; "Identification of beta-1, 6-glucosylated cell wall proteins in yeast and hyphal forms of *Candida albicans*," *Euro J Cell Biol* 65: 402-407. 1994. *

Kasahara S., Ben Inoue S., Mio T., Yamada T., Nakajima T., Ichishima E., Furuichi Y., Yamada H., "Involvement of cell wall beta (1-3) glucan-glucan in the action of HM-1 killer toxin", *FEBS Lett* 348 (1): 27-32. 1994.

Kasai, S., Fujimoto S., Nitta K., Baba H., Kunimoto T., "Antitumor activity of polymorphonuclear leukocytes activated by a B-1, 3-D-glucan". *J. Pharmacobiodyn.* 14:519-525. Medline.

Kashkina Ma., Freidlin IS., "Macrophage activation by polysaccharides from yeast-like fungi", *Biull Eskp Biol. Med* 89 (4): 439-441. 1980.

Kay J., Czop J.K., ""Enhancement of human monocyte beta-glucan receptors by glucocorticoids," *Immunology* 81: 96-102. 1994. *

Kiistala, et al., *J. Investigative Dermatol.*; 48:466-477. 1967.

Kimura, et al., "In Vitro Activation of Human Adherent Cells by a Glucan, Schizophyllan". *J. Reticuloendothel.; Soc.* 34: 1-11. 1983.

Kohl, et al., "Inhibition of Human Monocyte-Macrophage and Lymphocyte Cytotoxicity to Herpes simplex Cells by Glucan". *J. Immunol. Methods*; 29: 361-368. 1979. * Quote: "Particulate, cell-associated glucan irreversibly inhibited MP antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC)."

Kokoshis P.L., Williams D.L., Cook J.A., Di Luzio N.R.; Increased resistance to *Staphylococcus aureus* infection and enhancement in serum lysozyme activity by glucan. *Science* 199: 1340-1342, 1978. * Quote: "These studies indicate that glucan confers an enhanced state of host defense against bacterial infections."

Konopski Z., Seljelid R., Eskeland T.; "Interferon-gamma inhibits endocytosis of soluble aminated beta-1, 3-D-glucan and neutral red in mouse peritoneal macrophages," *J Interferon Cytokine Res* 15(7): 597-603. Jul 1995. * Dept of Exper Path and Anat, U of Tromso, Norway.

Konopski Z., Seljelid R., Eskeland T.; "IFN-gamma inhibits internalization of soluble aminated beta-1-3-D-glucan by macrophages and thereby down-regulates the glucan induced release of TNF-alpha and IL-1 beta," *Scand J. Immunol* 40: 57-63. 1994. *

Konopski Z., Seljelid R., Eskeland T.; "A novel immunomodulator soluble aminated beta-1, 3-D-glucan: binding characteristics to mouse peritoneal macrophages," *Biochem Biophys Acta* 1221(1): 61-65. Mar 1994. *

Konopski Z., Seljelid R., Eskeland T.; "Cytokines and PGE2 modulate the phagocytic function of the beta-glucan receptor in macrophages," *Scand J. Immunol* 37: 587-592. 1993. *

Konopski, Z., et al., "Phagocytosis of beta-1, 3-D-Glucan-Derivatized Microbeads by Mouse Peritoneal Macrophages Involves Three Different Receptors," *Scand. J. Immunol.*; 33:297-306. 1991. *

Kopecka M.; "Electron microscopic study of purified polysaccharide components glucans and mannan of the cell walls in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*," *J Basic Microbiol* 25: 161-174. 1985. *

Kopecka M., et al., *The Journal of Cell Biology*; 62:66-76. 1974.

- L -

Lahnborg G., Hedstrom K.G., Nord C.E.; "The Effect of Glucan - A Host Resistance Activator and Ampicillin on Experimental Intraabdominal Sepsis". *Journal of Reticuloendothelial Society.* 32: 347-353. 1982. * Quote: "It is concluded that glucan, in combination with Ampicillin, has a significant effect on the survival rate of rats with induced peritonitis, probably by enhancing the activities of the reticuloendothelial system, an important part of the total host resistance."

Lahnborg, et al., "Glucan-Induced Enhancement of Host Resistance in Experimental Intraabdominal Sepsis". *Eur. Surg. Res.*; 401-408. 1982.

Larm O., Seljelid R., "Water-soluble aminated beta-1, 3-bount D-glucan and composition containing same," U.S. Patent 4707471; Issued Nov 17, 1987.

Leibovich S.J., et al., "Promotion of Wound Repair in Mice by Application of Glucan". *J. Reticuloendothel, Soc.* 27: 1-11. 1980.

Lejeune FJ., Vercammen-Granfjean A., Mendes Da Costa P., Bron D., Defleur V., "Suppressor cell induction and reticuloendothelial cells activation produced in the mouse by beta(1-3)glucan 1-3 glucan", *Adv. Exp. Med. Biol.* 121 (A): 235-244. 1979. *

Lotzova and Gutterman, "Effect of Glucan on Natural Killer (NK) Cells: Further Comparison between NK Cell and Bone Marrow Effector Cell Activities". *J. Immunol.*, 123: 607-611. 1979.

- M -

Mahauthaman R, Howell CJ, Spur BW, Youtlen LJ, Clark TJ, Lessof MH and Lee TH; "The generation and cellular distribution of leukotriene C4 in human eosinophils stimulated by unopsonized zymosan and glucan particles;" *J Allergy Clin Immunol* 81:696. 1988.

Manners, D.J., Masson, A.J. & Patterson, J.C.: "Heterogeneity of Glucan Preparations from the Walls of Various Yeasts". *J. of Gen Micro.*; 411-417. 1974.

Manners, D.J., et al., "The Structure of a beta- (1.fwdarw.3)-D-Glucan from Yeast Cell Walls," *BiochemJ.*; 135: 19-30. 1973.

Mansell P.W.A., Rowden G., Hammer C.; *Clinical experiences with the use of glucan.* Chirigos MA, ed.; *Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy.* Raven Press, New York 255-280; 1978.

Mansell P.W.A., Ichinose H., Reed R.J., Kremets E.T., McNamee R.B., Di Luzio N.R.; *Macrophage-mediated Destruction of Human Malignant Cells in Vivo.* *Journal of National Cancer Institute*; 54: 571-580. 1975.

Mansell P.W.A. and Diluzio N.R., *Macrophage in Neoplasia* Fink, ed. Academic Press, New York, pp. 227-243. 1976.

Mansell P.W.A., et al., *Activation of the Alternative Complement Pathway by Water-Insoluble Glucans of Streptococcus mutans: the Relation Between Their Chemical Structures and Activating Potencies*". *Macrophage-Mediated Destruction of Human Malignant Cells in Vitro*; Inai et al., *J. Immunol* (1976); 1256-1260. 1976

Mansell P.W.A., Ichinose H., Reed R.J., Kremets E.T., McNamee R.B., Di Luzio N.R.; "Macrophage-mediated Destruction of Human Malignant Cells in Vitro". *Journal of National Cancer Institute*; 54: 571-580. 1975. Quote: "The initial 9 patients studied had malignant carcinoma of the breast. Control and experimental lesions were injected; subsequently biopsies were performed at varying intervals for histologic evaluation. Always when glucan or glucan and RF fractions were administered intra-lesionally; the size of the lesion was strikingly reduced in as short a period as 5 days. ...In small lesions, resolution was complete, whereas in large lesions, resolutions was partial."

Marchetti M., Pisani S., Pietropaolo V., Seganti L., Nicoletti R., Degener A., Orsi N., "Antiviral effect of a polysaccharide from *Sclerotium glaucanicum* towards herpes simplex virus type 1 infection", *Planta. Med.* 62 (4): 303-307. 1996.

Marrow S.H., Di Luzio N.R., The fate of foreign red cells in mice with altered reticuloendothelial function. *Proc Soc Exp Biol Med* 119: 647-652, 1965.

Maruyama, K., Yamamoto, K., Nagura, S.; "Method for purifying polysaccharides," U.S. Patent 5602241; Issued February 11, 1997.

Mashiba, et Al., "In Vitro Activation of Human Adherent Cells by a Glucan Schizophyllan". *Japan J. Exp. Med.*; 53: 195-198. 1983.

McCleary, "Soluble, dye-labeled polysaccharides for the assay of endohyrolases," *Methods Enzymol*; 160:74-86. 1988.

Meira, D.A., et al; The Use of Glucan as Immunostimulant in the Treatment of Paracoccidioidomycosis; *Am J. Trop Med Hyg* 55(5), 496-503; 1996. Dept of Trop Dis, Dept of Microbio, State U of Sao Paulo, Brazil. Quote: "...glucan enhances the immune response through stimulation of macrophages by increasing their number, size, and function, stimulates secretion of lysozyme and TNF by activated macrophages, increases the phagocytosis of antigens, activates the formation of granulocyte and monocyte colonies, and factors increased activity of T and B lymphocytes, as well as complement activation. "

Mio T. et al, "Isolation of the *Candida albicans* homologs of *Saccharomyces cerevisiae* KRE6 and SKN1: expression and physiological function," *J Bacteriol* 179(7): 2363-2372, Nippon Roche Res Ctr, Kamakura, Japan. Apr 1977.

Mitsutake K, et al; "Enolase Antigen, Mannan Antigen, Cand-Tec Antigen, and (-Glucan in Patients with Candidemia," *J of Clin MicroB*, p1918-1921, 1137; 1996. Copyrighted. Sec Dept of Int Med, Nagasaki U Sch of Med, Nagasaki, Japan. *

Miura N.N., Ohno N., Adachi Y., Yadomae T.; "Characterization of sodium hypochlorite degradation of Beta-glucan in relation to its metabolism in vivo," *Chem Pharm Bulletin (Tokyo)* 44: 2137-2141. 1996. *

Miyazaki, T., et al., "Structural Examination of Antitumor, Water-Soluble Glucans from *Grifora umbrellata* by Use of Four Types of Glucanase," *Carbohydrate Research*; 65:235-243. 1978.

Modification of Experimental Viral Hepatitis by Glucan Induced Macrophage Activation". Elsevier/North Holland Biomedical Press; pp. 363-368. 1980.

Morikawa K., Takeda, M., Yamazaki, M., and Mizuno D., "Induction of tumoricidal activity of polymorphonuclear leukocytes by a linear B-1, 3-D-glucan and other immunomodulators in murine cells". *Cancer Res.*, 45: 1496-1501. (Medline).

Montijn RC et al, "Glucomannoproteins in the cell wall of *Saccharomyces cerevisiae* contain a novel type of carbohydrate side chain," *J Biol Chem*, 269(30): 19338-19342: Inst of Molecular C Biol, U of Amsterdam, The Netherlands. Jul 1994.

Mortimer RK, Contopoulou CR, King JS, "Genetic and physical maps of *Saccharomyces cerevisiae*," Edition 11. *Yeast* 8:817-902. 1992.

Muller A., Rice P.J., Ensley H.E., et al; "Receptor binding and internalization of a water-soluble (1-->3)-beta-D-glucan biologic response modifier in two monocyte/macrophage cell lines," *J.Immunol* 156: 3418-3425. 1996. *

Murphy, "The DNA sequence of the gene and genetic control sites for the execution B. subtilis enzyme beta-glucanase," *Nucleic Acids Res.*; 12:5355-5367. 1984.

Muto S., Vetvicka V., Ross G.D.; "CR3 expressed by cytotoxic T cells and NK cells is upregulated in a manner similar to neutrophils following stimulation with various activating agents," *J Clin Immunol* 13: 175-184. 1993.

- N -

Nakajima T and Ballou CE; "Structure of the linkage region between the polysaccharide and protein parts of *Saccharomyces cerevisiae* mannan." *J Biol Chem.* 249:7685. 1974.

Nemoto J., Ohno N., et al; Analysis of cytokine in mBNAs induced by the administration of a highly branched (1-3)-B-D-glucan. OL-2. *Biol. Pharm Bull.* 17:948-54; 1994.

Niki L., Allbright L., "Composition and method to enhance the efficacy of a fish vaccine and to stimulate the immune system of fish." (A method to stimulate the immune system by a beta (1-3) glucan having a beta (1-3) glucan-1, 3-linked main chain with beta (1-3) glucan-1, 6-linked single glucose side chains); U.S. Patent 5189028. Issued February 23, 1993.

Niskanen E.O., Burgaleta C., Cline M.J., Goide D.W.; Effect of glucan, a macrophage activator, on murine haemopoietic cell proliferation in diffusion chambers in mice; *Cancer Res* 38: 1406-1409, 1978.

Norton MD, JA [Prof. of Surg, Chief of Endocrine and Oncologic Surgery]; "Editorial: *Annals of Surgery*," Washington University School of Medicine, Nov 1994. Quote: "In a prospective, randomized double-blind study, [Babineau, et al.] demonstrate that the preoperative administration of PGG-glucan, a substance derived from yeast that increases the microbial killing activity of leukocytes, can decrease infectious complications in patients undergoing major surgical procedures...the preliminary results are positive and should be interpreted as good news."

Nuyen and Stadtsbaeder, "Comparative Biological and Antitoxoplasmic Effects of Polysaccharides, In Vitro". In *Advances in Exper. Med. and Biology*, vol. 121A Escobar and Friedman, eds. Plenum Press, New York; pp. 255-266. 1980.

- O -

Ohno N., Terui T., Chiba N., Kurachi K., Adachi Y., Yadomae T.; "Resistance of highly branched (1-->3)-beta-D-glucans to formolysis," *Chem Pharm Bulletin (Tokyo)* 43: 1057-1060. 1995. *

Olson E.J., Standing J.E., et al; "Fungal beta-glucan interacts with vitronectin and stimulates tumor necrosis factor alpha release from macrophages," *Infect Immun* 64: 3548-3554. 1996.

Onderdonk, AB., et al., "Anti-Infective Effect of Poly-.beta.-1-6 -Glucotrisyl-beta 1-3-Glucopyranose Glucan In Vivo," *Infec. Immun.*; 60:1642-1647. 1992. Dept of Pathology, Channing Lab, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. * Quote: "Mice challenged with *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* were protected against lethal peritonitis by the intravenous administration of 10 micrograms of poly-beta 1-6-glucotrisyl-beta 1-3-glucoopyranose (PGG) glucan per animal 4 to 6 h prior to bacterial challenge."

Ostroff, G.R.; "Inhibition of infection-stimulated oral tissue destruction by beta (1-3) glucan (1-3)-glucan," U.S. Patent 5622940. Issued April 22, 1997.

Ostroff, et al., "Manipulation of Yeast Glucan Structure: Molecular Weight, Branch Frequency and Branch Length". *The Fermentor*, 9(12)L51, American Cancer Society; Abstract No. 19.; Aug 1989.

- P -

Patchen M.L. [V Chrm, Dept of Surg, U of Washington], et al, "Mast Cell Growth Factor (c-kit Ligand) in Combination with Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor and Interleulin-3: in vivo Hemopoietic effects in Irradiated Ice compared to in vivo effects", *Biotherapy*; vol. 7. pp. 13-26. 1994.

Patchen M.L., et al, "Effects of Combined Administration of Interleukin-6 and Granulocyte Colony-Stimulating Factor on Recovery from Radiation-Induced Hemopoietic Aplasia", *Experimental Hematology*; vol. 21, see pp. 338-344. 1993.

Patchen M.L., D'Alesandro M.M., Brook I., Blakely W.F. Mcvittie T.J.; "Glucan: Mechanisms Involved in Its 'Radioprotective' Effect". *J Leuc Biol.*; 42:95-105. 1987.

Pachen M.L. Macvittie TJ, "Comparative effects of soluble and particulate glucans on survival in irradiated mice," *J Biol Response Mod* 5(1): 45-60. Feb 1986. * *Experimental Hematology Dept, Armed Forces Radiobiology Research Inst, Bethesda, MD.* Quote: "Both glucan-P and glucan-F enhanced the recovery of peripheral blood white cell numbers, platelet numbers, and hematocrit values. In addition, both agents increased endogenous pluripotent hemopoietic stem cell numbers in sublethally irradiated mice."

Pachen M.L., Macvittie T.J.; "Stimulated Hemopoiesis and Enhanced Survival Following Glucan Treatment in Sublethally and Lethally Irradiated Mice". *Int. J. Immunopharmac*; 7: 923-932. 1985.

Patchen M.L., et al., *J. Biol. Res. Mod.*; 3:627-633. 1984. Patchen M.L., McVittie T.J.; Temporal Response of Murine Pluripotent Stem Cells and Myeloid and Erythroid Progenitor Cells to Low-dose Glucan Treatment. *Acta Hemat*; 70:281-288. 1983. Experimental Hematology Dept, Armed Forces Radiobiology Research Insti, Bethesda, MD. * Quote: "Clearly, there are numerous possible uses for an agent such as glucan, which is a potent stimulator of hemopoietic activity. Currently, we [U.S. Armed Services] are using glucan to enhance hemopoietic proliferation in conjunction with hemopoietic injury induced by radiation."

Patchen, M.L., *Survey of Immunological Research*; 2: 237-242. 1983.

Patchen, M.L., Lotzova E.; Modulation of murine hemopoiesis by glucan; *Exp Hermatol* 8: 409-422, 1980.

Patent Abstracts of Japan; "Production of beta-1, 3-glucan" (24 May 1989) vol. 13, No. 224, (C-599) {3572} & Japanese Patent Application No. 137297; 7 Feb. 1989.

Patent Abstracts of Japan; "Production of beta-1, 3-glucan by cell of genus Euglena," 15 Aug 1988, vol. 12, No. 299, (C-520) {3146} & Japanese Patent Application No. 6371192, 31 Mar. 1988.

Paulik S., Svrcek S., et al; "The effect of fungal and yeast glucan and levamisole on the level of the cellular immune response in vivo and leukocyte phagocytic activity in mice," *Vet Med (Praha)* 37: 675-685. 1992. *

Petre, et al., "Purification and properties of an endo-beta-1, 4-glucanase from *Clostridium thermocellum*," (abst.) 7-Enzymes, (1981); 95:145879q, *Biochemie*; 63:629-639. 1981.

Popisil, et al., "Glucan Induced Hemopoietic Recovery in Gamma-Irradiated Mice". *Experientia*; 38: 1232-1234. 1982.

Poutsiaka D.D., et al, "Cross-linking of the beta-glucan receptor on human monocytes results in interleukin-1 receptor antagonist but not interleukin-1 production," *Blood* 82: 3695-3700; 1993. Dept of Med, New England Med Ctr, Boston, MA. Quote: "Because of their differential effects on cytokine production, beta-glucans may be used to therapeutic advantage in the diseases in which IL-1 is implicated."*

Pretus, H. A., et al., "Isolation, Physicochemical Characterization and Preclinical Efficiency Evaluation of Soluble Scleroglucan," *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 500-510. 1991.

Price G.B., Makinodan T.; "Immunologic Deficiencies in Senescence". *The Journal of Immunology*; 108: 403-312. 1972.

Proctor, et al., "Development of a Bioassay for Anti-Tumor Activity of the Reticuloendothelial Stimulant Class: Reproducibility of the Bioassay". *J. Immunopharmacol.*; 3: 385-395. 1981-1982. * Quote: "Intravenously administered DiLuzio glucan...caused dose dependent increases in the tumor cell loss from the lungs of ...mice challenged respectively with intravenous 125IuDR labeled B16 or T 1699 mammary carcinoma cells."

Proctor J.W., Stiteler R.D., Yamamura Y., Mansell P.W., Winters R., "Effect of glucan and other adjuvants on the clearance of radiolabeled tumor cells from mouse lungs", *Cancer Treat. Rep.* ^2 (11): 1873-1880. (1978).

Proctor and Yamamura; "Letters to the Editor: Effectiveness of Glucan in the Treatment of Human Neoplasia". *J. Nat'l Cancer Inst.*; 61: 1179-1180. 1978.

- Q -
- R -

Raa J., Roerstad G., Engstad R., Robertsen B., "The Use of Immunostimulants to Increase Resistance of Aquatic Organisms to Microbial Infection". *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, (1989) 15:1199-1202. 1989.

Radioprotective Effect of Oral Administration of Beta (1-3) glucan" Research Report, Armed Forces Radiobiology Research Institute, Bethesda, MD 1989.

Rasmussen, LT, Konopski Z, Oian P, Seljelid R; "Killing of *Escherichia coli* by mononuclear phagocytes and neutrophils stimulated in vitro with beta-1, 3-D-polyglucose derivatives," *Microbiol Immunol* 36(11):1173-1188. 1992. * *Inst of Med Bio, U of Tromso, Norway.*

Rasmussen, LT and Seljelid, R.: "Novel Immunomodulators With Pronounced In Vitro Effects Caused by Stimulation of Cytokine Release", *Journal of Cellular Biochemistry*; 46:60-68. 1991. * *Inst of Med Bio, U of Tromso, Norway.* Quote: "Beta-1, 3-D-polyglucose derivatives protect mice against otherwise lethal bacterial infections."

Rasmussen LT, Seljelid R, "Dynamics of blood components and peritoneal fluid during treatment of murine *E. coli* sepsis with beta-1, 3-D-polyglucose derivatives. I. Cells," *Scand J Immunol* 32(4): 321-331. Oct 1990. *

Rasmussen LT, Seljelid R, "Dynamics of blood components and peritoneal fluid during treatment of murine *E. coli* sepsis with beta-1, 3-D-polyglucose derivatives. II. Interleukin 1, tumor necrosis factor, prostaglandin E2 and leukotriene B4," *Scand J Immunol* 32(4): 333-340. Oct 1990. *

Rasmussen LT, Seljelid R, "The modulatory effect of lipoproteins on the release of interleukin 1 by human peritoneal macrophages stimulated with beta-1, 3-D-polyglucose derivatives." *Apr 1989.* *

Rasmussen LT, Seljelid R, "Production of prostaglandin E2 and interleukin 1 by mouse peritoneal macrophages stimulated with beta-1, 3-D-glucan derivatized plastic beads," *Scand J Immunol* 26(6): 731-736. Dec 1987. *

Rasmussen, LT, Fandrem, Jr., and Seljelid R., "Dynamics of Blood Components and Peritoneal Fluid During Treatment of Murine *E. Coli* Sepsis with beta-1, 3-D-polyglucose Derivatives"; *Scand. J* 63:73-80 *Immunol.* 1985.

Ray P.M.; "Cooperative action of beta-glucan synthetase..." *Biochim Biophys Acta* 629: 431-444. 1980.

Reynolds J.A., et al., "Glucan-Induced Enhancement of Host Resistance to Selected Infectious Diseases", *Infection and Immunity*; 30, 51. 1980. *

Riggi and Diluzio N.R.; "Hepatic Function during Reticuloendothelial Hyperfunction and Hyperplasia." *Nature* (1962) 193: 1292-1294. 1962.

Riggi and Diluzio N.R.; *Am. J. Physiol.*; 200:297-300. 1961.

Rios-Hernandez M., Dos-Santos N.J., Silvia-Cardosa, Belle-Garciga J.L., Pedrosa M., "Immunopharmacological studies of beta (1-3) glucan-1, 3-glucan", *Arch. Med. Res.* 25 (2): 179-180. 1994. *

Robertsen B., Engstad R.E., Jorgensen J.B.; "Beta (1-3) glucan-glucans as Immunostimulants in Fish". *Modulators of Fish Immune Responses*; V.1.; 1994.

Roemer T, et al; "Characterization of the yeast (1-->6)-beta-glucan biosynthetic components, Kre6p and Skn1p, and genetic interactions between the PKC1 pathway and the extracellular matrix assembly," *J Cell Bio* 127(2): 567-579. Oct 1994. *

Roemer T, Delaney S, Bussey H; "SKN1 and KRE6 define a pair of functional homologs encoding putative membrane proteins involved in beta-glucan synthesis," *Mol Cell Biol* 13(7): 4039-4048. Biol Dept, McGill U, Montreal, Quebec, Canada, Jul 1993. *

Roemer T, Bussey H; "Yeast beta-glucan synthesis: KRE6 encodes a predicted type II membrane protein required for glucan synthesis in vitro and for glucan synthase activity in vitro," *Proc Natl Acad Sci USA*, 88(24): 11295-11299. Dec 1991.

Roos D, Van Schaik MLF, de Boer M and Daha MR; "Interaction between neutrophils and zymosan particles: the role of opsonin and divalent cations;" *J Immunol* 126:433. 1981.

Ross G.D., Vetvicka V.; "CR3: A phagocyte and NK cell membrane receptor with multiple ligand specificities and functions," *Clin Exp Immunol* 92: 181-184. 1993.

Ross, G.D., Cain J.A., Myones B.L. et al; "Specificity of membrane complement receptor type three (CR3) for beta-glucans," *Complement* 4: 61-74. 1987.

Ross P., Mayer R. Benziman M.; "Cellulose biosynthesis and function in bacteria," *Microbiol Rev* 55: 35-58. 1991.

- S -

Sakata, T., von Englehardt, W.; vol. 45, No. 174, pp. 58835-58836. 1980.

Sakurai, *Int. J. Immunopharmac.*, 1992; 14:821-830.

Sakurai, *Int. J. Immunopharmac.*, 1990; 12:675-684.

Sandula J., Machova E., Hribalova V.; "Mitogenic activity of particulate yeast beta- (1->3)-D-glucan and its water soluble derivatives," *Int J Biol Macromol* 17: 323-326. 1995. *

Sandula, et al., *Folia Microbiologica*; 21(3), p. 188. 1976.

Sanjuan R., Zueco J, Stock R, Font De Mora J, Sentandreu R; "Identification of glucan-mannoprotein complexes in the cell wall of *Candida albicans* using a monoclonal antibody that reacts with a (1,6)-beta-glucan epitope," *Microbiology*, 141(Pt 7): 1545-1551; Dept de Microbiol, Facultat de Farmacia, U. de Valencia, Burjassot, Spain. Jul 1995.

Sarko, et al.; "Multiple-Helical Glucans". *Biochem. Soc. Trans.*; 11: 139-142. 1983.

Sarko, et al., "Antitumor Activity of Tetrahydro-2-fural-antetrahydro-2-pyranyl-Glucans Obtained by Chemical Modification of (1-3)-beta D-Glucan from *Alcaligenes faecalis* var. *myxogenes* IFO 13140 and its Lower Molecular Weight Glucans" *Cancer Treat Rep.* (1983) Rep. 67:275-280. 1983.

Sarko, et al., "Effect of Serum from Mice Treated with Antitumor Polysaccharide on Expression of Cytotoxicity by Mouse Peritoneal Macrophages". *J. Pharm. Dyn.*; 5: 1012-1216. 1982.

Sasaki, et al., "Dependence on Chain Length of Antitumor Activity of (1-3)-beta-D-Glucan from *Alcaligenes faecalis* var. *myxogenes* IFO13140, and its Acid-degraded Products". *Cancer Res*; 38: 379-383. 1978.

Satoh, et al., "Elevation of Colony Stimulating Factors in Mouse Serum after Injection of PSK, an Antitumor Polysaccharide." *J. Pharm. Dyn.*; 5: 818-828. 1982.

Schimanski D.; "Cosmetic agent containing natural yeast cell contents," U.S. Patent 4540571; Issued Sep 10, 1985.

Schultz, et al., in "Immune Modulation and Control of Neoplasia by Adjuvant Therapy", Chirigos, ed., Raven Press, New York; pp. 241-248. 1978.

Schultz, et al., "Association of Macrophage Activation with Anti-tumor Activity by Synthetic and Biologic Agents". *Cancer Res.*; 37:3338-43. 1977.

Schwarz, et al., "Isolation of a *Clostridium thermocellum* gene encoding a thermostable beta-1, 3-glucanase (laminarinase)," *Chemical Abstracts*, (1988); 108:217067k, *Biotechnology letters*; 10(4): 225-230. 1988.

Schwarz, et al., "Association of Macrophage Activation with Anti-tumor Activity by Synthetic and Biologic Agents". *Cancer Res.*; 37: 3338-3343. 1977

Seljelid R, Busund LT, "The biology of macrophages: II. Inflammation and tumors," *Eur J Haematol* 52(1): 1-12. Jan 1994. * Dept of Exp Pathol, Inst of Med Biol, U of Tromso, Norway.

Seljelid R, Eskeland T, "The biology of macrophages: I. General principles and properties," *Eur J Haematol* 51(5): 267-275. Nov 1993. *

Seljelid R, et al, "Evidence that tumor necrosis induced by aminated beta 1-3D polyglucose is mediated by a concerted action of local and systemic cytokines," *Scand J Immuno* 30(6): 687-694. Dec 1989. * Quote: "Aminated beta 1-3D polyglucose (AG) causes regression of Meth A sarcoma in syngeneic mice when injected systemically on day 7 after tumor inoculation. AG does not concentrate in the tumor, but distributes throughout the body. AG treatment causes release of large amounts of interleukin 1 (IL-1) both in vivo [in the body] and in macrophage cultures in vitro [out of body]."

Seljelid R, "Tumor regression after treatment with aminated beta 1-3D polyglucose is initiated by circulatory failure," *Scand J Immunol* 29(2): 181-192; Feb 1989. *

Seljelid R, *Macrophage Activation*. *Scand. J. Rheumatology*; Suppl. 76:67-72; 1988.

Seljelid R, "The rediscovery of the macrophage," *APMIS Suppl* 2:215-223. 1988. *

Seljelid R., ET AL., "The protective effect of beta 1-3D-glucan-derivatized plastic beads against *Escherichia coli* infection in mice," *Scand J. Immuno* 25(1): 55-60. Jan 1987. * Quote: "Pretreatment with beta-1, 3-D-glucan-derivatized plastic beads conferred strong protection against *Escherichia coli* infection in mice."

Seljelid R, "A water-soluble aminated beta 1-3D-glucan derivative causes regression of solid tumors in mice," *Biosci Rep* 6(9): 845-851. Sep 1986. * Quote: "When water-soluble aminated beta 1, 3-D-glucan (AG) was injected intravenously or intraperitoneally on day 7 of tumor growth, the tumors underwent complete regression."

Seljelid R., et al., "In vivo activation of mouse macrophages with beta-1, 3-D-glucan-derivatized plastic beads," *Scand J Immunol* 21(6): 601-605. Jun 1985. *

Seljelid R., et al., "A Soluble beta-1, 3-Glucan Derivative Potentiates the Cytostatic and Cytolytic Capacity of Mouse Peritoneal Macrophages in Vitro". *Immunopharmacol*; 7: 69-73. 1984. *

Seljelid R., et al., *Exper. Cell Res.*; 131: 121-129. 1981.

Serron, et al., "Immunomodulators Polysaccharides," Jacques, in *Current Concepts in Human Immunology and Cancer Immunomodulation*, Eds., Elsevier Biomedical Press BV.; pp. 429-438. 1982.

Shandula I., Kogan G., Masler L.; "Structure and various characteristics of yeast beta-D-glucans," *Vopr Med Khim* 36: 39-42. 1990.

Sherwood, ER, et al., "Soluble Glucan and Lymphokine-activated Killer (LAK) Cells in the Therapy of Experimental Hepatic Metastases," *Chemical Abstracts*; 108:179752V. 1988.

Sherwood, ER, et al., "Enhancement of Interleukin-1 and Interleukin-2 Production by Soluble Glucan," *International Journal of Immunopharmacology*; 9(3):261-267. 1987.

Shibata Y., "Enzymatic hydrolysis of glucans containing beta-1, 3-and beta-1, 6-linkages. 3. *Gibberella* beta-1, 6-glucan 6-glucanohydrolase operative in the selective hydrolysis of beta-1, 3-glucosidic linkages in *Eisemia laminaran*," *J. Biochem (Tokyo)* 75: 85-92. 1974.

Shiota M., Nakajima T., Satoh A., Shida M., Matsuda K.; "Comparison of beta-glucan structures in a cell wall mutant of *Saccharomyces cerevisiae* and the wild type," *J Biochem (Tokyo)* 98: 1301-1307. 1985.

Sietsma J. H., et al., *Journal of General Microbiology*; 125:209-212. 1981.

Sietsma J. H., et al., *Journal of General Microbiology*; 114:99-108. 1979.

Sima P., Vetvicka V.; "Evolution of Immune Reactions," *Critical Reviews in Immunology*, 13: 83-114; 1993.

Sima P., Vetvicka V.; "Evolution of Immune Reactions," *CRC Press*; 1990.

Smedsrod B, Seljelid R, "Fate of intravenously injected aminated beta (1----3) polyglucose derivatized with 125I-tyraminyl cellobiose," *Immunophar* 21(3): 149-158. May 1991. *

Song and Diluzio N.R., *Lysosomes in Biology and Pathology*, Dingle et. al., eds. North Holland Press Amsterdam; 6: 533-547. 1979.

Spiros J.; Method for immune system activation by administration of a beta (1-3) glucan which is produced by *Saccharomyces cerevisiae* strain R4; U.S. Patent 5504079; 1996.

Spiros J.; Use of neutral soluble glucan preparations to stimulate platelet production; U.S. Patent 5488040; 1996.

Spiros J., Rha C., Sinskey AJ; "Glucan compositions and process for preparation thereof," U.S. Patent 4810646; Issued Mar 7, 1989.

Stashenko, et al., "Reduction of Infection-Stimulated Periapical Bone Resorption by the Biological Response Modifier PGG Glucan", *J. Dent. Res.*; 74(1): 323-330; 1995. * Dept of Cytokine Biology, Forsyth Dental Ctr, Boston, MA. Quote: "PGG glucan-treated animals had significantly less infection-stimulated periapical bone resorption than control animals..."

Stashenko, et al., "Inhibition of Periapical Bone Resorption by a Biological Response Modifier", *J. Dent. Res.*; Res.73, No. 146. 1994.

Steadman R., Petersen M.M., et al; "Differential augmentation by recombinant human tumor necrosis factor-alpha of neutrophil responses to particulate zymosan and glucan," *J. Immunol* 144: 2712-2718. 1990. *

Stewart, et al., "Preliminary Observations on the Effect of Glucan in Combination with Radiation and Chemotherapy in Four Murine Tumors", *Cancer Treat. Prep.*; 62: 1867-72. 1978.

Stucker, S.; A Truly Effective Non-Specific, Non-Toxic Immune Enhancer - NSC-24(tm); Nutritional Supply Corporation; 1996.

Suga, et al., "Antitumor Activity of Lentinan in Murine Syngeneic and Autochthonous Hosts and its Suppressive Effect on 3-Methylcholanthrene-induced Carcinogenesis". *Cancer Res.*; 44: 5132-5137. 1984.

Surarit R., Gopal P.K., Shephard M.G.; "Evidence for a glycosidic linkage between chitin and glucan in the cell wall of *Candida albicans*," *J. Gen Microbiol* 134: 1723-1730. 1988.

Suzuki T., Ohno N., Adachi Y., Yadomae T., "Serum components induce beta-D-glucan-inhibitable uptake of zymosan particles by murine peritoneal macrophages," *Biol Pharm Bull*: 16: 223-227. 1993. *

Suzuki T., Ohno N., et al, "Activation of the complement system by (1->3)-beta-D-glucans having different degrees of branching and different ultrastructures," *J. Pharmacobiodyn* 15: 277-285. 1992. *

Suzuki, Iwao, Tanaka, Hideki, Konoshita, Akira, Oikawa, Shozo, Osawa, Masumi and Yadomae. "Effects of Orally Administered beta-Glucan on Macrophage Function in Mice". Toshiro, *Journal of Immunopharmac*; vol. 12, No. 6, pp. 675-684. 1990.

Sveinbjornsson B, Seljelid R, "Aminated beta-1, 3-D-polyglucose activates salmon pronephros macrophages in vitro," *Vet Immunol Immunopathos* 41(1-2): 113-123. May 1994.

Szabo T., Kadish J.L., Czop J.K.; "Biochemical properties of the ligand-binding 20-kDa of the beta-glucan receptors on the human mononuclear phagocytes," *J. Biol Chem* 270: 2145-2151. 1995. *

- T -

Tanaka S., Aketagawa J., et al, "Inhibition of high molecular weight (1->3)-beta-D-glucan-dependent activation of a limulus coagulation factor G by laminaran oligosaccharides and curdlan degradation products," *Carbohydr Res* 244: 115-127; 1993. *

Tanaka, Immunopharmac. and Immunotoxi.; 14:403-420. 1992. Tapper H., Sundler R.; "Glucan receptor and zymosan-induced lysosomal enzyme secretion in macrophages," *Biochem J.* 306: 829-835. 1995. *

Thomsen, "Mouse alpha-amylase synthesized by *Saccharomyces cerevisiae* is released into the culture medium," *Carlsberg Res. Comm.*, 48:545-555. 1983.

Thompson I.M., Spence C.R. Lamn D.L., Diluzio N.R., "Immunochemotherapy of bladder carcinoma with glucan and cyclophosphamide", *Am. J. Med. Sci.* 294 (5): 294-300. 1987. *

Thornqvist P.O., Hohansson M.W., Soderhall K.; "Opsonic activity of cell adhesion proteins and beta-1-3-glucan binding proteins from two crustaceans," *Dev Comp Immunol* 18: 3-12; 1994.

Thornton B.P., Vetrica V., Pitman M., Goldman R.C., Ross G.D.; "Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of the complement receptor type 3 D11b/CD18)," *J. Immunol* 156: 1235-1246. 1996.

Tikhomirov, et al, "Endo-1, 4-beta-glucanases of the anaerobic bacterium *Clostridium thermocellum* st. No. 3 with high heat stability," *Chemical Abstracts*; 110:168879g.; 1989.

Todd, R.F.; "The Continuing Saga of Complement Receptor Type 3 (CR3)," *J. Clin Invest.*: Vol 98, 1-2. 1996. Div of Hematology/Oncology Dept of Int. Med, U of Michigan Med Ctr.* Quote: (p2) "In certain controlled clinical trials, the increased survival of patients receiving these immunostimulatory Beta-glucans has been reported."

Toews, et al., *J. Immunol.*; 124:445-455. 1980.

Tomos et al., "A protein-glucan intermediate during paramylon synthesis" *Biochem. J.*; 174:283-290. 1978.

Tong, D.W., Barnetson R.S.; B-1, 3-D-glucan gel in the treatment of solar keratoses; *Australasian J of Dermatology*, 37: 137-138, 1996. * Dept of Dermat, Royal Prince Alfred Hosp, Camperdown, Australia.

Truscheit E., Bierling R., Schlumberger H., Oettgen H.; "Process for the preparation of immunopotentiating agents from components of yeast cell wall material;" U.S. Patent 4138479; Issued Feb 6, 1979. *

Tsujinaka T., Yokota M.K.; Modification of septic processes by B-glucan administration. *Eur Surg Res*; 22:540-546, 1990. *

Tzianabos AO, Cisneros RL; "Prophylaxis with the immunomodulator PGG glucan enhances antibiotic efficacy in rats infected with antibiotic-resistant bacteria," *Ann NY Acad Sci* 797: 285-287; Oct 1996. * Quote: "Results of these studies demonstrated that prophylaxis with PGG glucan in combination with antibiotics provided enhanced protection against lethal challenge with *Escherichia coli* or *Staphylococcus aureus* as compared with the use of antibiotics alone."

- U -

Uchida, A.; "Method for treatment of chronic fatigue syndrome," U.S. Patent 5424300 (A method for the treatment of chronic fatigue syndrome, comprising administering a polysaccharide which further contains a beta (1-3) glucan-1, 3/1, 6-glucoside bond). Issued June 13, 1995.

- V -

Van Der Vaart J.M., et al, and "The retention mechanism of cell wall proteins in *Saccharomyces cerevisiae* Wall-bound Cwp2p is beta-1, 6-glucosylated," *Biochim Biophys Acta*, 1291(3): 206-214. Dept Molecular Cell Biol, Utrecht U., The Netherlands. Dec 1996.

Van Der Vaart J.M., et al, "The beta-1,6-glucan containing side-chain of cell wall proteins of *Saccharomyces cerevisiae* is bound to the glucan core of the GPI moiety," *FEMS Microbiol Lett* 145: 401-407. 1996.

Vargas-Albores F., Jimenez-Vega, Soderhall K.; "A plasma protein isolated from brown shrimp (*Penaeus californiensis*) which enhances the activation of prophenoloxidase system by beta-1, 3-glucan," *Dev Comp Immunol* 20: 299-306. 1996.

Vetrica V., Thornton B.P., Ross G.D.; "Soluble Beta-glucan Polysaccharide Binding to the Lectin Site of Neutrophil or Natural Killer Cell Complement Receptor Type 3 (CD11b/CD18) Generates a Primed State of the Receptor Capable of Mediating Cytotoxicity of iC3b-Opsonized Target Cells," *Journal Clin Invest* 98: 50-61. 1996. Div of Experimental Immuno and Immunopath, Dept Path, U of Louisville, KY. * Quote: "This investigation showed that soluble CR3-specific polysaccharides such as beta-glucan induced a primed state of CR3 that could trigger killing of iC3b-target cells that were otherwise resistant to cytotoxicity."

- W -

Wang, W., Duen-Horng W., et al; "Polysaccharide-Induced protection of *Tilapia*, *Tilapia aureus* P., against Bacterial Infections in vivo," Dept of Veterinary Medicine.

Wessels J.G.; "A beta 1,6-glucan glucanohydrolase involved in hydrolysis of cell-wall glucan in *Schizophyllum commune*," *Biochem Biophys Acta* 178: 191-193. 1969.

Williams D.L., Mueller A., Mueller P., Swails W., et al., "Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-glucan) in high-risk surgical patients". *Ann. Surg.*; 220(5): 601-609. 1994.

Williams D.L., et al, "A Sequential Multi-Assay Protocol for the Preclinical Assessment of Natural Product Complex Carbohydrate Immunomodulators," *Develop. Biol. Standard.*; 77:129-136. 1992.

Williams D.L., et al,"Development of a Water-Soluble, Sulfated (1.fwdarw.3)-beta-D-Glucan Biological Response Modifier Derived from *Saccharomyces cerevisiae*," *Carbohydrate Research*. 247-257. 1992.

Williams D.L., et al, Development, Physicochemical Characterization and Preclinical Efficacy Evaluation of a Water Soluble Glucan Sulfate Derived from *Saccharomyces cerevisiae*," *Immunopharmacology*; 22:139-156. 1991.

Williams D.L., McNamee R.B., Jones E.L., et al., "A method for the solubilization of a (1-2)-B-D-glucan isolated from *Saccharomyces cerevisiae*." *Carbohydr Res.*; 219: 203-213. 1991.

Williams D.L., Browder I. and Diluzio N.R., "Soluble phosphorylated glucan: methods and compositions for wound healing," U.S. Patent 4975421, Issued Dec 4, 1990. Quote: "The soluble phosphorylated glucans are useful for promoting the wound healing process. The soluble phosphorylated glucans are also useful for prophylactic and therapeutic applications against neoplastic, bacteria, viral, fungal and parasitic diseases."

Williams D.L., Browder I. and Diluzio N.R., "Methods and compositions for prophylactic and therapeutic treatment of infections," U.S. Patent 4900722, Issued Feb 13, 1990. Quote: "The soluble phosphorylated glucans are also useful for stimulating macrophage cells, either in vivo or in vitro, to produce a cytotoxic/cytostatic factor effective against cancer cells."

Williams D.L., Sherwood E.R., Browder I.W., McNamee R.B., Jones E.L., Di Luzio N.R.; Pre-clinical Safety Evaluation of Soluble Glucan. *International Journal Immunopharmac*. 1988; 10: 405-411. 1988.

Williams D.L., et al; "Pre-clinical Safety Evaluation of Soluble Glucan", *Int. J. Immunopharmac*. Vol. 10, No. 4: 405-414. 1988. * Dept of Phys, Tulane U Sch of Med, New Orleans, LA. *Quote: "Soluble glucan, a beta-1, 3-linked glucopyranose biological response modifier, is effective in the therapy of experimental neoplasia, infectious diseases and immune suppression."

Williams D.L., et al; "Therapeutic efficacy of glucan in a murine model of hepatic metastatic disease," *Hepatology* 5(2): 198-206. Mar 1985. *Quote: "...coincubation of particulate glucan with diverse populations of normal or tumor cells in vitro indicated that glucan exerted a direct cytostatic effect on sarcoma and melanoma cells and, in contrast, had a proliferative effect on normal spleen and bone marrow cells."

Williams D., Browder IW and Diluzio N.R., "Immunotherapeutic modification of *Escherichia coli*-induced experimental peritonitis and bacteremia by glucan," *Surgery* 93(3): 448-454. Mar 1983. * Quote: "These data denote that the intraperitoneal administration of glucan significantly modifies the course of *E. coli*-induced peritonitis and bacteremia due, in part, to glucan-induced enhancement of macrophage function."

Williams D.L. and Diluzio N.R.; "Modification of Experimental Viral Hepatitis by Glucan Induced Macrophage Activation". In the *Reticuloendothelial System and Pathogenesis of Liver Disease*, Liehr and Grun, eds. Elsevier/North Holland Biomedical Press; pp. 363-368. 1983.

Williams D.L., et al.; *Curr. Chemother and Infectious Disease, Proc.*; 11th ICC and 19th ICAAC pp. 1724-1726. 1980.

Williams D.L. and Diluzio N.R.; "Glucan-Induced Modification of murine Viral Hepatitis". *Science* (1980), 208: 67-69. 1980. *Quote: "Thus glucan is capable of increasing survival, inhibiting hepatic necrosis, and maintaining an activated state of phagocytic activity in mice challenged with [mouse hepatitis virus strain] MHV-A59."

Williams D.L., et al; "Protective Effect of Glucan in Experimentally Induced Candidiasis". *J. Reticuloendothel; Soc* 23: 479-490. 1978.

Williams D.L, Diluzio NR, "Glucan induced modification of experimental *Staphylococcus aureus* infection in normal, leukemic and immunosuppressed mice." *Adv Exp Med Biol* 121(A): 291-306. 1979*

Williams D.L, Diluzio NR, , *Reticuloendothelial System and Pathogenesis of Liver Disease*; Liehr and Grun. eds. Solubilization of a (1-3 - B-D-glucan isolated from *Saccharomyces cerevisiae*. *Carbohydr. Res.* 219: 203-213. 1991.

Wolk, M. and Danon, D.; "Promotion of Wound Healing by Yeast Glucan Evaluated on Single Animals"; *Medical Biology*; 63:73-80. 1985. *

Wooles and Diluzio N.R.; *Proc. Soc. Exper. Biol, Med.*; 115:756-759. 1964.

Wooles and Diluzio N.R.; "The Phagocytic and Proliferative Responses of the Reticuloendothelial System Following Glucan Administration". *J. Reticuloendothelial.*; Soc. 1: 169-169. 1964.

Wooles, et al.; "Influence of Pre- and post-X-Irradiation Zymosan Administration on reticuloendothelial Function," *Rad. Res.*; 16: 546-554. 1962.

- X -

- Y -

Yanki, et al., "Correlation between the Antitumor Activity of a Polysaccharide *Schizophyllum* and its Triple-Helical Conformation in Dilute Aqueous Solution". *Biophys. Chem.* (1983) 17: 337-342.

Yoshida M, et al, "Soluble (1->3)-beta-D-glucan purified from *Candida albicans*: biologic effects and distribution in blood and organs of rabbits," *J Lab Clin Med* 128(1): 103-114. Jul 1996. *Dept of Lab Med, U of Cal Sch of Med, San Francisco, CA.

Yoshida H., Ochiai M., Ashida M.; "Beta-1, 3-glucan receptor and peptidoglycan receptor are present as separate entities within insect prophenoloxidase activating system," *Biochem Biophys Res Commun* 141: 1177-1184. 1986.

Yoshizawa, et al, "Effects of Natural Human Interleukin-6 on Thrombopoiesis and Tumor Progression in Tumor-Bearing Mice", *Cancer Letters*; vol. 79, pp. 83-89. 1994.

- Z -