

Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Área de Nutrición y Bromatología

Departamento de Pediatría, Inmunología, Obstetricia y Ginecología, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Nutrición Humana y Dietética

Curso académico 2014/2015

“ β - GLUCANOS: ESTRUCTURA QUÍMICA, FUENTES BIOLÓGICAS Y EFECTOS INMUNOMODULADORES”

Autora: Alba Abia Heras

Tutora: Pilar Jiménez López

RESUMEN

El estudio de los β -glucanos ha aumentado en las últimas décadas debido a sus posibles efectos en el organismo. En esta revisión bibliográfica, se realiza una exposición de las distintas fuentes alimentarias de las que pueden obtenerse los β -glucanos, las diferencias estructurales que se encuentran de estos polisacáridos, y los posibles métodos de obtención.

Los β -glucanos pueden extraerse de setas comestibles como *Lentinus edodes*, y de cereales como la avena y la cebada. Dependiendo de su fuente de obtención, varían sus efectos. Los β -glucanos de las setas actúan como agentes inmunomoduladores y anticancerígenos, sin embargo, los β -glucanos extraídos de los cereales tienen efectos hipocolesteromiantes. A continuación, también se realiza una exposición de las distintas teorías sobre los mecanismos a partir de los cuales se cree que actúan en el organismo.

Palabras clave: β -glucanos, setas, avena, sistema inmune, cáncer, colesterol

TABLA DE CONTENIDOS

1	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	1
2	OBJETIVOS	3
3	DESARROLLO DEL TEMA	6
3.1	β- GLUCANOS: CONCEPTOS BÁSICOS.	6
3.2	ESTRUCTURA DE LOS β- GLUCANOS	7
3.2.1	Setas	7
3.2.2	Cereales	11
3.3	OBTENCIÓN	12
3.3.1	Setas	12
3.3.2	Cereales	13
3.4	FUENTES ALIMENTARIAS	14
3.4.1	Setas	15
3.4.2	Cereales	16
3.5	EFFECTOS INMUNOMODULADORES.....	18
3.5.1	Inmunidad Innata	19
3.5.2	Inmunidad adaptativa	21
3.5.3	β- glucanos y sus funciones anticancerígenas.....	24
3.6	EFFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL SANGUÍNEO.....	27
4	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	31
5	BIBLIOGRAFÍA.....	33

1 INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El estudio de los β -glucanos ha aumentado en los últimos años debido a que se han demostrado sus efectos beneficiosos sobre la salud, por lo que una dieta rica en β -glucanos, puede prevenir la aparición de enfermedades como el cáncer y la diabetes, y regular los niveles altos de colesterol en sangre, que pueden dar lugar a enfermedades cardiovasculares, y actuar como adyuvante en su tratamiento.

Cada vez es mayor la incidencia de enfermedades relacionadas con la alimentación. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de la obesidad se ha duplicado. En 2014, el 39% de las personas adultas tenían sobrepeso, y el 13% obesidad. A su vez, el exceso de peso es un factor de riesgo para otras enfermedades como hipertensión arterial (HTA), Diabetes Mellitus, dislipemias y enfermedades cardiovasculares. También se ha asociado la obesidad a algunos tipos de cáncer, como el cáncer de mama, endometrio y colon [1].

Los β -glucanos, extraídos del salvado de cereales como la avena, tienen propiedades hipocolesteromiantes e hipoglucémicas, numerosos estudios han demostrado estas funciones en el organismo, y los beneficios que conlleva su consumo para su tratamiento. La Food and Drug Administration (FDA) recomienda un consumo de β -glucanos de 3g/día.

Por otra parte, los casos nuevos de pacientes con cáncer están aumentando, y la OMS (2015) prevé que el número de casos nuevos aumente en un 70% en los próximos 20 años. Aún no hay un tratamiento definitivo y eficaz para eliminar el crecimiento de las células tumorales, aunque se estima que un 30% de los casos de cáncer podrían haber sido evitados, reduciendo la exposición a factores de riesgo, como son la inactividad física, el exceso de peso y el consumo de alcohol y tabaco, entre otros. El consumo adecuado de frutas y verduras, ricos en antioxidantes, también puede ayudar evitando la aparición de radicales libres que produzcan la aparición de células tumorales [2].

También se están buscando otras terapias anticancerígenas, se están estudiando los β -glucanos extraídos de setas comestibles como agentes inmunomoduladores que reduzcan la aparición de células tumorales, disminuyan su expansión, y aumente la eficacia de los tratamientos quimioterápicos y radioterápicos.

Es importante el estudio de nutrientes como los β -glucanos, que puedan ayudar en la prevención y el tratamiento de enfermedades, es por esto que el estudio de estos polisacáridos ha crecido en las últimas décadas, sobre todo en los países asiáticos, donde ya se comercializan productos a base de β -glucanos extraídos de las setas.

2 OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

- Dar a conocer los β -glucanos como agentes inmunomoduladores, antitumorales e hipocolesteromiantes en el organismo.
- Exponer las fuentes alimentarias de los β -glucanos y los efectos beneficiosos de su introducción en la dieta diaria.
- Estudiar las diferencias estructurales de los β -glucanos según su fuente de obtención.
- Recopilar los mecanismos por los que los β -glucanos, extraídos de las setas, ejercen efectos en el sistema inmune.
- Desarrollar una revisión sobre los efectos de la ingesta diaria, de cereales ricos en fibra soluble, en la población con patologías como hipercolesterolemia o Diabetes Mellitus.
- Realizar una búsqueda en bases de datos como PubMed, Web of Knowledge y Scopus, sobre los β -glucanos, sus fuentes de obtención, y sus efectos en el organismo.

Año	Autores	Título	Tipo
2015	Ruthes AC, Smiderle FR, Iacomini M	D-glucans from edible mushrooms: a review on the extraction, purification and chemical characterization approaches	Revisión
2014	Synytsya A, Novak M	Structural analysis of glucans	Revisión
2014	Xu X, Yan H, Tang J, Chen J, Zhang X	Polysaccharides in Lentinus edodes: Isolation, structure, immunomodulating activity and future prospective	Revisión
2014	Giavasis I	Bioactive fungal polysaccharides as potential functional ingredients in food and nutraceuticals	Revisión
2014	Schwartz B, Hadar Y	Possible mechanisms of action of mushroom-derived glucans on inflammatory bowel disease and associated cancer	Revisión
2013	Vannuci L, Krizan J, Sima P, Stakheev D, Caja F, Rajsiglova L, y cols.	Immunostimulatory properties and antitumor activities of glucans	Revisión
2013	Mizuno M, Nishitani Y	Immunomodulating compounds in Basidiomycetes	Revisión
2013	Smiderle FR, Alquini G, Tadra-Sfeir MZ, Iacomini	Agaricus Bisporus and Agaricus Basiliensis (1,6)- beta-D-glucans show immunostimulatory activity on human THP-1 derived macrophages	Artículo

	M, Wichers HJ, Van Griensen LJLD		
2013	Singh R, De S, Belkheir A	Avena Sativa (OAT), a potential nutraceutical and therapeutic agent: an overview	Revisión
2013	Synytsya A, Novák M	Structural diversity of fungal glucans	Revisión
2013	Hübner F, Arendt EK	Germination of cereal grains as a way to improve the nutritional value: a review	Revisión
2012	Maji PK, Ipsita KS, Behera B, Maiti TK, Mallick P, Sikdar SR y cols.	Structural characterization and study of immunoenhancing properties of a glucano isolated from a hybrid mushroom of <i>Pleurotus florida</i> and <i>Lentinula edodes</i>	Artículo
2009	Chan GC, Chan WK, Sze DM	The effects of beta-glucan in human immune and cancer cells	Revisión
2009	Mizuno M, Nishitani Y, Hasimoto T, Kanazawa K	Different suppressive effects of fucoidan and lentinan on IL-8 mRNA expression in vitro gut inflammation	Artículo
2008	Izydorczyk MS, Dexter EJ	Barley β -glucans and arabinoxylans: Molecular structure, physicochemical properties, and uses in food products	Revisión
2007	Akramienè D, Kondrotas A, Didzipetriene J, Kévelaitis E	Effects of β -glucans on the immune system	Revisión
2007	Lazaridou A, Biliaderis CG	Molecular aspects of cereal β -glucan functionality: Physical properties, technological applications and physiological effects	Revisión
2007	Wood PJ	Cereal β -glucans in diet and health	Revisión
2006	Chakraborty I, Mondal S, Rout D, Islam SS	A water-insoluble (1,3)-b-D-glucan from the alkaline extract of an edible mushroom <i>Termitomyces eurhizus</i>	Artículo
2006	Smiderle FR, Carbonero ER, Mellinger CG, Sasaki GL, Gorin Pa, Iacomini M	Structural characterization of a polysaccharide and a beta-glucan isolated from the edible mushroom <i>Flammulina Velutipes</i>	Artículo
2006	Choi YH	Inhibitory effects of <i>Agaricus Blazei</i> on mast cell-mediated anaphylaxislike	Artículo
2006	Kim SY, Song HJ, Lee YY, Cho KH, Roh YK	Biomedical issues of dietary fiber beta-glucan	Revisión
2005	Brennan CS, Cleary LJ	The potential use of cereal (1 \rightarrow 3, 1 \rightarrow 4)- β -D-glucans as functional food ingredients	Revisión
2005	Yalin W, Yuanjiang P, Cuirong S	Isolation, purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from <i>Solanum lyratum</i> Thunb	Artículo
2005	Lull C, Wicher HJ, Savelkoul HF	Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites	Revisión
2004	Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf	Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor	Artículo

	DJ, Hansen RD, Ostroff y cols.	monoclonal antibodies in murine tumor models	
2003	Brown GD, Gordon S	Fungal beta-glucans and Mammalian Immunity	Revisión
2002	Wasser SP	Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides	Revisión
1995	Lia A, Hallmans G, Sandberg AS, Sundberg B, Aman P, Andersson H	Oat beta-glucan increases bile acid excretion and a fiber-rich barley fraction increases cholesterol excretion in ileostomy subjects	Artículo

Tabla 1. Conjunto de publicaciones utilizadas en la realización del presente trabajo.

Elaboración propia

3 DESARROLLO DEL TEMA

3.1 β - GLUCANOS: CONCEPTOS BÁSICOS.

Los glucanos son polisacáridos compuestos por unidades de glucosa, cuando estos azúcares tienen unión α , suelen formar parte de reservas energéticas, un ejemplo de α -glucano es el almidón. Sin embargo, los formados por enlaces β , como la celulosa, tienen funciones estructurales [3].

Los β -glucanos son un tipo de polisacárido formado por monómeros de D-glucosa, unidos mediante enlaces glucosídicos β . Se diferencian de otros polisacáridos de glucosa por el tipo de estructura anomérica.

También se pueden clasificar en función de su grado de ramificación, masa molecular, solubilidad, viscosidad y configuración, en relación a la posición de las bases en los enlaces glucosídicos.

Los β -glucanos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, se encuentran como celulosa en las plantas, en levaduras, forman parte de los cuerpos fructíferos de las setas, hongos y bacterias, constituyen las paredes de las células del endospermo y de la capa de aleurona de los granos de cereales como la avena y la cebada.

Desde hace más de 20 años, el estudio de estos polisacáridos ha aumentado, puesto que se ha demostrado que tienen propiedades terapéuticas, como la disminución de los niveles de colesterol y de glucosa en sangre, efectos antitumorales e inmunomoduladores.

En la mayoría de los casos, los β -glucanos reciben el nombre de su fuente de origen, en el caso del β -glucano extraído de la seta comestible *Lentinus edodes*, es conocido con el nombre de Lentinano.

Los extractos de β -glucanos de las setas, son ampliamente utilizados en países del Este de Asia, como China, Japón y Corea. Por ejemplo, extractos de *Lentinus edodes* y de *Schizophillum commune*, han sido utilizados en la medicina tradicional japonesa, para el tratamiento del cáncer desde 1980 [4].

En cuanto a los β -glucanos extraídos de los cereales, ha crecido la utilización de estos como ingredientes funcionales y bioactivos, y como consecuencia, ha aumentado la popularidad y el consumo de alimentos enriquecidos con β -glucanos, o concentrados de β -glucanos aislados [5].

Las funciones terapéuticas de los β -glucanos dependen de su estructura, y esto a su vez varía en función de la fuente de origen y del método de extracción, aislamiento y purificación.

Esto ha provocado un aumento en el número de estudios relacionados con los métodos de extracción y aislamiento de los β -glucanos, a partir de las diversas fuentes de obtención, con el fin de conseguir una adecuada extracción de los β -glucanos, y promover su consumo asociado con otros alimentos o mediante preparados nutracéuticos.

3.2 ESTRUCTURA DE LOS β - GLUCANOS

La estructura general de los β -glucanos es una cadena principal formada por unidades de D-glucosa, unidas mediante enlaces glucosídicos β , que pueden tener o no ramificaciones. Los β -glucanos pueden llegar a formar moléculas cilíndricas compuestas por más de 250.000 unidades de D-glucosa [6].

Existe una gran variedad de β -glucanos, que se diferencian por la posición de los carbonos del enlace entre los distintos monómeros que forman la cadena glicosídica. Se han identificado enlaces (1 \rightarrow 3), (1 \rightarrow 4), (1 \rightarrow 6) entre las unidades de D-glucosa. Dependiendo de la fuente de extracción de los β -glucanos, predomina un tipo de polisacáridos, u otro.

En este trabajo nos vamos a centrar en los β -glucanos de las setas y de cereales como la avena.

3.2.1 Setas

Los β -glucanos extraídos de las setas varían estructuralmente, se han aislado β -glucanos lineales y β -glucanos ramificados, formados por una cadena principal a la que se enlazan cadenas laterales.

También es frecuente encontrar glucanos con una estructura anomérica diferente, como α -glucanos, y heteropolisacáridos con diferentes combinaciones de glucosa, manosa, galactosa, xilosa o arabinosa [7].

a) β - Glucanos lineales

Se han aislado β -glucanos lineales formados por cadenas simples de β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa, en setas comestibles como *Termitomyces eurhizus* y *Laetiporus sulphureus*, mediante solución alcalina o con agua caliente [8], [9].

También se han extraído polisacáridos formados por cadenas lineales de D-glucosa con enlaces β (1 \rightarrow 6) en *Agaricus bisporius*, *Agaricus basiliensis* y *Coprinus comatus*, mediante solución con agua caliente [9].

b) β - Glucanos ramificados

La estructura más estudiada de los β -glucanos extraídos de las setas, consiste en una cadena principal formada por β (1 \rightarrow 3)- glucanos, con ramificaciones de β (1 \rightarrow 6)- D-glucosa, y se ha visto que esta estructura es la más activa, entre los distintos β -glucanos, sobre el sistema inmune.

Estos se encuentran en distintas setas de la familia basidiomicetos, y en algunas de la familia ascomicetos. El grado de ramificación varía según la fuente de obtención. Los β -glucanos con esta estructura han sido muy estudiados puesto que se han demostrado sus funciones inmunomoduladoras.

A continuación se muestran los tipos de polisacáridos, y sus fuentes de obtención, que han demostrado tener efectos inmunomoduladores y actividad antitumoral.

Setas	Nombre Común	Estructura del β -glucano	Nombre del β -glucano	Referencia
<i>Lentinus edodes</i>	Shiitake	β -1,3;1,6- glucano	Lentinano	[10] [11]
<i>Agaricus blazei</i>	Champiñón del sol	Proteína unida a β -1,6- glucano	Polisacárido de Agaricus	[12] [13]
<i>Grifola frondosa</i>	Maitake	β -1,3;1,6- glucano con xilosa y manosa	Grifolan, MD-fracción	[14]
<i>Ganoderma lucidum</i>	Lingzhi, Reishi	β -1,3;1,6- glucano	PS-G, Ganopoli,	[15]
<i>Flammulina velutipes</i>		Galactomanoglucano		[16]
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Champiñón	β -1,3-glucano con	Pleurano	[17]

	ostra	galactosa y manosa	
<i>Schizophillum commune</i>	Brazilian Schizophyllan	β -1,3;1,6- glucano	Schizophylla n (SPG) [15]

Tabla 2. Polisacáridos aislados de setas con funciones en el sistema inmune [9].

Uno de los polisacáridos más estudiado es el Lentinano, β -glucano extraído de *Lentinus edodes*. Su estructura se basa en una cadena de β (1 \rightarrow 3)-D-glucano, con dos ramificaciones β (1 \rightarrow 6)-D-glucosa por cada cinco β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa [10], [11].

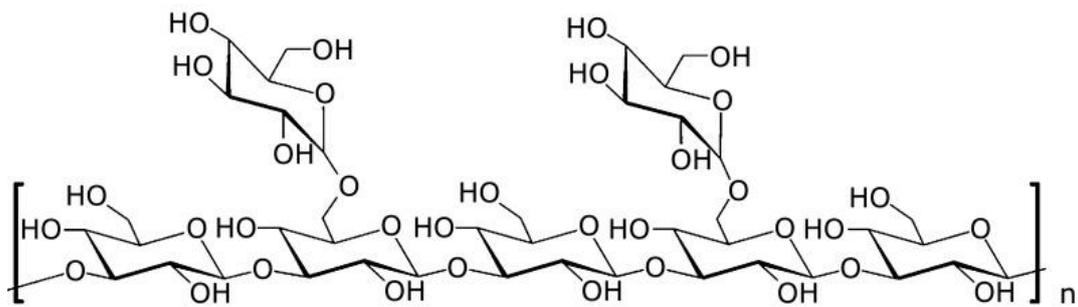


Figura 1. Estructura del lentinano [10].

El lentinano ha sido ampliamente estudiado puesto que se han demostrado sus efectos inmunomoduladores y sus funciones antitumorales [10]. Este polisacárido se ha extraído tanto con soluciones alcalinas, como con agua caliente [9].

Un polisacárido con estructura similar al lentinano ha sido aislado de *Schizophyllum commune*, y se conoce con el nombre de schizophyllan. Al igual que el lentinano, este polisacárido también ha demostrado tener funciones antitumorales [15].

Otra seta que tiene polisacáridos con una estructura similar a las anteriores, es *Pleurotus ostreatus*, además de ser una seta muy utilizada en cocina, también tiene β -glucanos activos en sus cuerpos fructíferos [17].

De *Flammulina Velutipes* se han aislado tres polisacáridos diferentes. De los cuales, uno es un β -glucano formado por una cadena lineal de β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa, con ramificaciones formadas por unidades simples de β (1 \rightarrow 6) -D-Glucosa [9], [16].

En el caso de *Ganoderma lucidum*, se ha aislado un β -glucano de alto peso molecular formado por unidades de β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa, con cadenas laterales D-glucosa unidos mediante enlaces β (1 \rightarrow 6), mediante extracción con agua caliente [9].

De *Grifola frondosa*, se ha aislado un polisacárido formado por una cadena principal β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa con una ramificación β (1 \rightarrow 6)- D-Glucosa, por cada tres residuos β (1 \rightarrow 3) -D-glucosa [15].

Otros polisacáridos con funciones en el sistema inmune, son los extraídos de *Agaricus blazei*, esta seta comestible tiene varios polisacáridos en su estructura. Estos incluyen β (1 \rightarrow 6) (1 \rightarrow 3)-D-glucano, β (1 \rightarrow 6); α (1 \rightarrow 3)-D-glucano, y otro polisacárido β (1 \rightarrow 6); α (1 \rightarrow 4)).

También se ha extraído, de su cuerpo fructífero, un proteoglucano soluble en agua con cadenas α (1 \rightarrow 4)- D- glucosa y ramificaciones β (1 \rightarrow 6)-D-glucosa [12].

En cultivos sumergidos de *Agaricus blazei*, puede ser sintetizado un proteoglucano extracelular con manosa, glucosa, galactosa y ribosa de alto peso molecular que tiene varias propiedades antitumorales [15].

También han sido aislados otros polisacáridos con ramificaciones, formados por una cadena principal β (1 \rightarrow 6)-glucano, con cadenas laterales β (1 \rightarrow 3)- glucano.

En cuanto a otros β -glucanos con ramificaciones menos estudiados, se han aislado en *Pleurotus florida* y *Lentinus edodes*, mediante extracción con agua caliente, varios polisacáridos aunque solo fue estudiado un glucano insoluble, al que se le atribuyen funciones antitumorales. La estructura de este es una cadena de unidades de β (1 \rightarrow 6)-D-glucosa, con ramificaciones de unidades de β (1 \rightarrow 3)-D-glucosa, a lo largo de la cadena [18].

En otros estudios sobre la composición estructural de los polisacáridos, mediante extracto alcalino del cuerpo fructífero de *Pleurotus florida*, se aislaron tres tipos de polisacáridos, α (1 \rightarrow 3)-D-glucano, β (1 \rightarrow 3)-D-glucano, β (1 \rightarrow 3) α (1 \rightarrow 6)-D- glucano [9], [18].

3.2.2 Cereales

Los β -glucanos también son extraídos de los salvados de algunos granos como la avena y la cebada, dado que a la cebada no se le da un uso tradicional como alimento en nuestro país, el trabajo se ha centrado en el estudio de la avena.

Los β -glucanos extraídos de la avena, son homopolisacáridos lineales compuestos por unidades de D- glucosa, unidos mediante enlaces $\beta(1\rightarrow3)$ y $\beta(1\rightarrow4)$, en un 30 y 70% respetivamente [19].

Su estructura está constituida por bloques consecutivos de enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ separados por un solo enlace de $\beta(1\rightarrow3)$. La mayoría de estos bloques consecutivos, de enlaces $\beta(1\rightarrow4)$, están formados por dos o tres unidades denominados, celotriosil y celotetraosil respectivamente [5], [20].

Bloques consecutivos formados por más de tres residuos de enlaces $\beta(1\rightarrow4)$ son menos frecuentes pero también se encuentran, con un grado de polimerización entre 5 y 28. Sin embargo, no se han encontrado polímeros con dos o más unidades $\beta(1\rightarrow3)$ adyacentes [5], [21].

Los enlaces $\beta(1\rightarrow3)$ rompen la estructura uniforme $\beta(1\rightarrow4)$, y son los responsables de la solubilidad y flexibilidad de los β -glucanos [22].

La posición de los segmentos de celotriosil y celotetraosil a lo largo de la cadena, es aleatoria, y varía dependiendo de la fuente de extracción [5].

La estructura de estos β -glucanos de cereales, ha sido analizada mediante la degradación de las cadenas de polímeros con una enzima específica, $\beta(1\rightarrow3)(1\rightarrow4)$ -D-glucanasa, también conocida como Liquefusa. Esta enzima rompe las cadenas en unidades de trisacáridos $(1\rightarrow4)$ y tetrasacáridos $(1\rightarrow4)$, que conforman el 90-95 % del total de los oligosacáridos, y oligosacáridos más grandes que son el 5-10% restante.

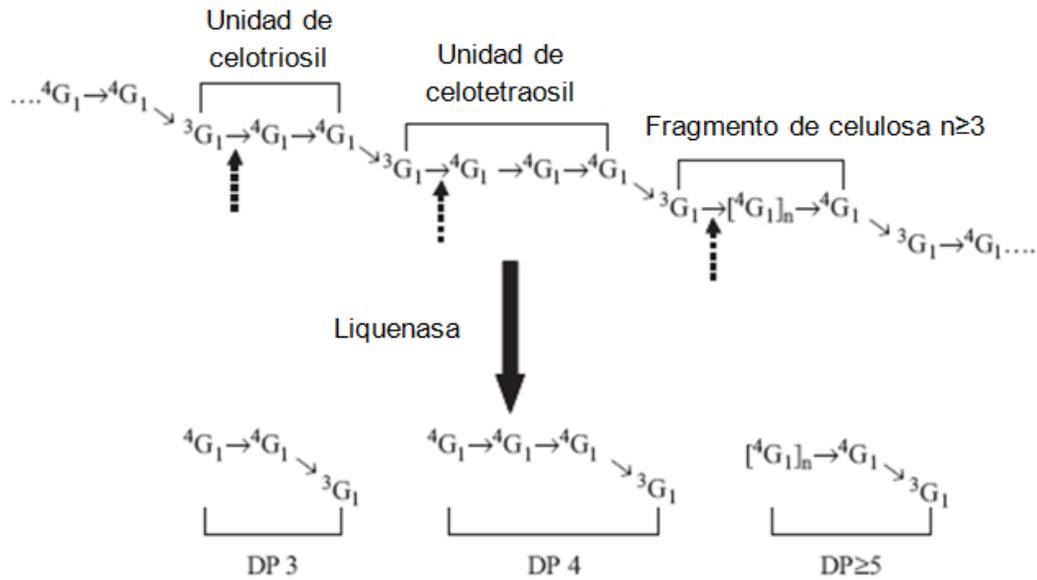


Figura 2. Estructura de los β -glucanos de la avena, y el resultado de su degradación por la enzima Liquefascina (DP: Grado de polimerización) [20].

Se ha observado, que los β -glucanos que provienen de cereales distintos comparten la misma estructura general pero con variaciones en sus características estructurales, como en el ratio de los enlaces, la presencia y la cantidad de fragmentos largos de oligosacáridos (1→4) y el tamaño molecular [5], [20].

Estas características estructurales son determinantes en sus propiedades físico-químicas como la solubilidad en agua, viscosidad y gelatinización, así como su acción en el tracto gastro-intestinal, lo que provoca cambios en los efectos que ejercen en el organismo [5].

3.3 OBTENCIÓN

3.3.1 Setas

Los β -glucanos de las setas pueden ser extraídos del cuerpo fructífero o de cultivos de micelio [14], [23].

El método de extracción varía en función de la estructura y de la solubilidad en agua de los polisacáridos. La regla básica es romper las paredes celulares para extraer los β -glucanos [11].

Para extraer los polisacáridos del cuerpo fructífero, se pueden utilizar tres tipos de solventes diferentes, solvente ácido, alcalino o agua. Posteriormente, las soluciones resultantes son purificadas para eliminar restos de proteínas, otros polisacáridos, o lípidos, mediante técnicas como la precipitación con etanol o ácido acético [7], [9].

En el caso del lentinano, el proceso de obtención se basa en su extracción del cuerpo fructífero, rompiendo la estructura de las paredes celulares. El cuerpo fructífero está compuesto por tres capas, formadas por glicoproteínas, mannoproteínas, quitina y β -glucanos [17]. Por lo tanto, la obtención se basa en romper esta estructura, extraer los β -glucanos, y purificarlos [9].

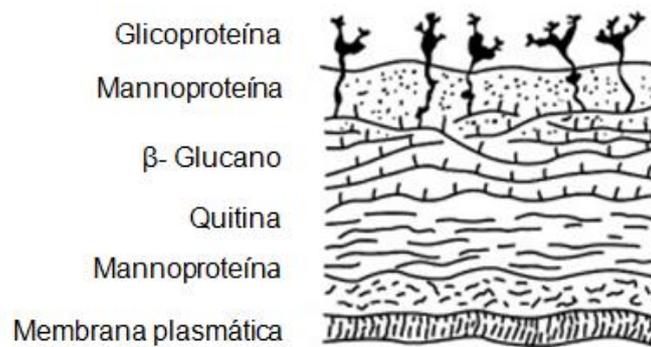


Figura 3. Estructura de la pared celular de *Lentinus edodes* [17]

Sin embargo, los polisacáridos que se obtienen del líquido de cultivo de micelio, se filtran y después se precipitan con etanol [15].

Actualmente, los polisacáridos estudiados suelen obtenerse de cultivos de micelio, puesto que el espacio de cultivo y el tiempo de incubación es menor en comparación con cultivos de setas [23].

Es importante tener en cuenta el método de extracción utilizado, puesto que la estructura química del polisacárido varía en función del tipo de extracción [17].

3.3.2 Cereales

Los β -glucanos de la avena, se encuentran en las paredes de las células del endospermo junto con polisacáridos amiláceos, la matriz proteica y reservas de lípidos del grano, por lo que la extracción no es sencilla [19].

Los procedimientos de extracción han de tener un rendimiento óptimo, con una extracción de β -glucanos puros, manteniendo su integridad, esencial tanto para el estudio de sus propiedades físico-químicas, como para la utilización de los β -glucanos enriqueciendo otros alimentos. Hay que tener en cuenta que dependiendo del método de extracción, la temperatura, el pH, y el tipo de solvente utilizado, puede variar el peso molecular de los β -glucanos [19].

Los procedimientos de extracción de los β -glucanos de cereales pueden agruparse en dos categorías, extracción en seco y extracción húmeda. La extracción en seco incluye la molienda y la criba en seco, obteniendo un producto final que contiene un 15,2% de β -glucanos como máximo [19].

Los procedimientos húmedos son más complejos puesto que necesitan un proceso de purificación. Se utiliza el salvado de cereal o la harina como material de partida, al cual se añade un solvente (se utiliza el agua, un solvente de pH básico o solución con etanol), y se obtiene como resultado un extracto acuoso. Este extracto es posteriormente purificado, puesto que puede contener otros elementos como almidón, proteínas y grasas. Para tal fin, los β -glucanos son precipitados con la adición de un antisolvente (alcohol), o bien separados por procesos de congelación y descongelación. Después, el precipitado se seca, y da como resultado un producto que contiene entre el 20 y el 70% de β -glucanos [19].

Es importante que antes de la extracción se lleve a cabo la inactivación de la enzima β -glucanasa, puesto que degrada los β -glucanos, lo que provoca un descenso en su peso molecular y por lo tanto un cambio en sus propiedades funcionales. La inactivación de la enzima se suele llevar a cabo mediante el tratamiento del cereal o de su harina con una solución de etanol acuoso a una temperatura por encima de los 60°C [24].

3.4 FUENTES ALIMENTARIAS

Los β -glucanos se pueden obtener de mohos, de levaduras como la *Saccharomyces cerevisiae*, de setas como *Lentinus edodes* y de algunos tipos de algas. Otras fuentes de obtención son los cereales como la avena y la cebada, y en menor medida el trigo y el centeno.

Principalmente, las fuentes alimentarias por excelencia son las setas y los cereales, en especial, la avena.

3.4.1 Setas

El número de especies de setas en la tierra está estimado en 140.000, aunque actualmente solo son conocidas taxonómicamente el 10%, es decir 14.000 especies.

De las setas conocidas, se ha observado que 700 tienen propiedades terapéuticas, por lo que se estima que el número de setas, sin descubrir y sin estudiar que podrían tener efectos beneficiosos en la salud, serían unas 7.000 [10], [23].

Los polisacáridos fúngicos provienen de las paredes celulares o de inclusiones intracelulares, y sirven como reserva de energía, o son excretados extracelularmente por mecanismos de protección celular, o como acoplamiento a otra superficie [15].

Los β -glucanos de las setas se encuentran en sus cuerpos fructíferos, aunque también pueden obtenerse artificialmente, a través de micelios fúngicos que han crecido sumergidos en cultivos controlados [23].

Se encuentran β -glucanos en las setas de la familia de los basidiomicetos, aunque también en algunas de la familia de los ascomicetos [7].

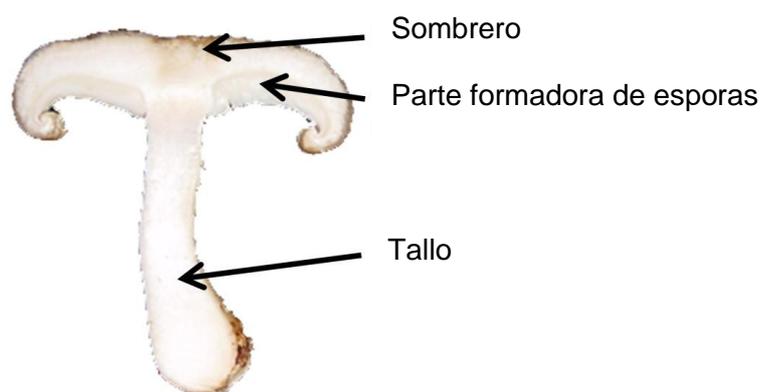


Figura 4. Estructura más común de las setas [10]

A su vez, solo unos pocos polisacáridos extraídos de los cuerpos fructíferos de las setas han sido comercializados, debido a los altos costes de producción y purificación,

bajo o irregular rendimiento de los polisacáridos, y sus inestables características químicas.

Uno de los polisacáridos que ha demostrado tener efectos en el sistema inmune es el lentinano, extraído de *Lentinus edodes*, también conocida como Shiitake [10].

El Shiitake es producido en cultivos sobre madera, de uso tradicional, o en cultivos sobre bloque sintético, de mayor uso en la actualidad. China, Japón, Taiwán y Corea son algunos de los principales productores de Shiitake, constituyendo este, una importante fuente de proteínas en estos países [10].

Esta seta es considerada como un alimento funcional debido a que en su composición, tiene elementos que pueden proporcionar efectos beneficiosos para la salud. Entre estos están los β -glucanos y sus efectos en el sistema inmune, y la lentinina que está siendo investigada por sus efectos antiplaquetarios [11].

Es una de las setas comestibles más populares en Japón debido a sus propiedades como alimento funcional ya que está compuesto por lentinano, polisacárido con funciones antitumorales [10].

El lentinano, polisacárido extraído de *Lentinus edodes*, es conocido desde hace más de 40 años, como un modificador de la respuesta biológica (BMS's). Esto es así porque no causa daño ni produce un estrés adicional, porque ayuda al cuerpo a adaptarse a estados de estrés producido por factores ambientales y biológicos, y por último, porque produce acciones no específicas en el sistema inmune [7].

Otras de las setas más comercializadas y utilizadas en la medicina tradicional debido a sus demostradas funciones terapéuticas son *Schizophium commune*, *Pleurotus ostreatus*, *Flammulina velutipes*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* y *Agaricus blazei*.

3.4.2 Cereales

Dentro de los cereales, la avena y la cebada son las fuentes principales de β -glucanos. Los β -glucanos se encuentran en el endospermo y en la capa de aleurona de los granos de cereal, junto con el almidón, las proteínas, y las reservas lipídicas del grano.

En los cereales, los β -glucanos forman parte de la fibra soluble junto con arabinoxilanos, estos en menor cantidad. La celulosa, hemicelulosa y lignina son los principales componentes de la fibra insoluble de la avena.

A continuación se muestra el contenido en fibra y en β -glucanos, de los cereales más utilizados en nuestra alimentación [22], [24].

	Fibra Total (%)	β- glucanos (%)
Trigo	9,5	0,5 – 1,3
Arroz	2,8	0,4
Maíz	7,3	1,2
Cebada	9,2	5 – 11
Avena	10,3	3 – 7

Tabla 3. Contenido en fibra y β -glucanos de los cereales

Como se muestra en la tabla, los cereales más ricos en β -glucanos son la cebada y la avena. En el presente trabajo, se estudia la avena como principal fuente de fibra y β -glucanos, debido a sus propiedades en el organismo y su gran valor nutricional.

La avena es originaria de Inglaterra, Francia, Polonia, Alemania y Rusia aunque actualmente es cultivada en todo el mundo. Es muy importante en zonas de frío y veranos húmedos, puesto que es muy resistente al clima y puede ser plantada tanto en la época otoñal como en verano [22].

La avena es el cereal más rico en fibra (10g/100g de cereal), con un alto contenido en fibra soluble, en forma de β -glucanos, aunque el contenido dependerá del tipo de producto [22]:

- Harina hecha con el endospermo de la avena: 1-3 %
- Productos de granos enteros: 4-5%
- Productos convencionales de salvado de avena: 8-12%
- Concentrado de salvado de avena: 15-22%
- β -glucanos aislados: hasta el 80 %.

Además, la avena es un cereal rico en hidratos de carbono, proteínas de alto valor biológico, ácidos grasos omega 6 y linoleico, y un gran número de vitaminas y minerales. También contiene una gran cantidad de fibra, y compuestos antioxidantes, como tocoles, flavonoides y saponinas. Todo esto hace aumentar el valor nutritivo de este cereal [22], [24].

A pesar de esto, el consumo de avena en la alimentación humana, es muy reducido, y se utiliza principalmente para la alimentación del ganado. En los últimos años, el consumo de productos elaborados con avena ha aumentado considerablemente, puesto que cada vez son más los estudios que demuestran sus propiedades nutritivas.

3.5 EFECTOS INMUNOMODULADORES

Ciertos β -glucanos han demostrado tener efectos inmunomoduladores, tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, así como actividad antitumoral. Los mecanismos por los que se cree que ejercen estos efectos, son expuestos a continuación.

En primer lugar, los β -glucanos administrados por vía oral, son absorbidos en el intestino, aunque su mecanismo de absorción no está claro. Por una parte, se cree que estos son reconocidos por los macrófagos intestinales, los cuales los degradan en polisacáridos de menor tamaño, y son transportados y liberados en la médula y en el sistema fagocítico mononuclear [17] (Figura 5).

Otro mecanismo propuesto para la absorción, es que los β -glucanos son reconocidos y absorbidos por células epiteliales, como las células M, células Gut Associated Lymphoid Tissue (GALT), macrófagos y células dendríticas, que introducen a los polisacáridos en la circulación [25].

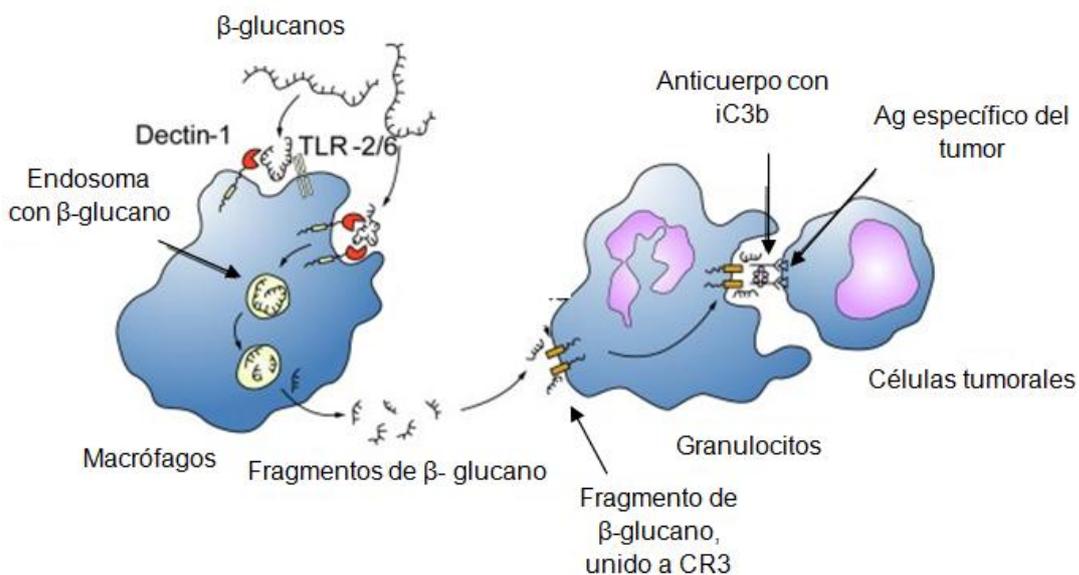


Figura 5. Absorción y activación del sistema inmune, por parte de los β - glucanos [17]

3.5.1 Inmunidad Innata

En cuanto a los mecanismos que producen los efectos en el sistema inmune innato, se basan en la activación de distintas vías, y que a su vez dependen de varios factores.

En primer lugar, los β -glucanos son reconocidos por las células del sistema inmune mediante los siguientes receptores:

- Dectin-1
- CR3
- Lactosilceramida
- Selected scavenger receptors
- Toll like receptor (TLR)

La afinidad de los β -glucanos a estos receptores depende de su peso molecular, generalmente los de mayor peso molecular, tienen mayor afinidad [26].

Una vez que los β -glucanos son absorbidos y liberados en la médula y en el sistema fagocítico mononuclear, son reconocidos por los granulocitos, monocitos o macrófagos, mediante receptores como CR3. La unión del polisacárido con el receptor, provoca en estas células la puesta en marcha de diferentes respuestas, como fagocitosis y/o secreción de citoquinas, activando así el sistema inmune innato (Figura 5) [17], [27].

Entre las citoquinas que se secretan, se encuentra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), que es reconocido como la primera citoquina producida por los macrófagos activados, y es una molécula esencial en la defensa del huésped contra las células tumorales.

El TNF α activa las reacciones inflamatorias activando la secreción de interleuquinas (IL) como la IL-1 y la IL-6. También se aumenta la liberación de óxido nítrico (NO) y se activan las respuestas inmunológicas innatas y adquiridas, aumentando las inmunoglobulinas (Ig) y la vía del complemento, produciendo células T y B. También tiene repercusión en los neutrófilos [10].

En cuanto a los receptores, el más importante es **Dectin-1**, que se encuentra en la membrana de macrófagos y neutrófilos, y en menor medida en las células dendríticas y en subpoblaciones de células T [6], [26].

Este receptor reconoce $\beta(1\rightarrow3)$ -glucanos con ramificaciones $\beta(1\rightarrow6)$ -glucano [26]. La unión de este receptor a los β -glucanos provoca la liberación de citoquinas como IL-12, IL-6, TNF α e IL-10, lo que aumenta la respuesta del cuerpo contra los antígenos. Algunas de estas citoquinas, tienen un papel importante en la terapia del cáncer [17].

Hay estudios que demuestran que los β -glucanos inducen la proliferación de células mononucleares en plasma. También pueden mejorar la maduración funcional de los monocitos y de las células dendríticas, con una producción mayor de IL-10 e IL 12.

Lin y cols. (2005), observaron que las células dendríticas junto con PS-G, polisacárido extraído de *Ganoderma Lucidum*, mejoraban la estimulación de los linfocitos T, y aumentaba la secreción de IFN γ e IL10 [17].

Distintos estudios han demostrado que algunos β - glucanos, como el lentinano, son capaces de activar el sistema del complemento, e inhibir el crecimiento tumoral. Esto es así, porque los β -glucanos son reconocidos por el receptor del sistema del complemento **CR3**, también conocido como CD11b / CD18, que es expresado por células mieloides, células Natural Killer (células NK) y linfocitos (Figura 5) [6], [17], [26].

Una vez que los β -glucanos son reconocidos por CR3, se activa la vía del complemento C3, y la fracción C3b actúa directamente sobre los macrófagos, células NK y neutrófilos, aumentando la fagocitosis y la lisis de las células tumorales que estén recubiertas de iC3b (C3b inactivado) [11], [17], [27].

El lentinano también es reconocido por los receptores **Lactosilceramida y Scavenger**, que se encuentran en la superficie de macrófagos y neutrófilos, su reconocimiento pone en marcha distintos mecanismos que induce a una mejora de la actividad de los neutrófilos y de los macrófagos, y de sus respectivas funciones antimicrobianas [26].

Por lo tanto, se cree que la unión del lentinano a cualquiera de estos receptores, aumenta la respuesta inmunitaria fagocitaria aumentando la producción y activación de los macrófagos por dos vías diferentes, lo que provoca un aumento de su citotoxicidad contra las células tumorales.

Estudios en humanos y en ratones revelan que las células del sistema inmune estimuladas con lentinano, aumentan la secreción de citoquinas. Estos efectos se cree que son dosis-dependientes [10].

En resumen, los β -glucanos actúan sobre ciertos receptores del sistema inmune, en particular Dectin-1 y CR3, lo que puede desencadenar un amplio espectro de respuestas del sistema inmune. Las respuestas afectan a células del sistema inmune que incluyen macrófagos, neutrófilos, monocitos, células NK y células dendríticas [11].

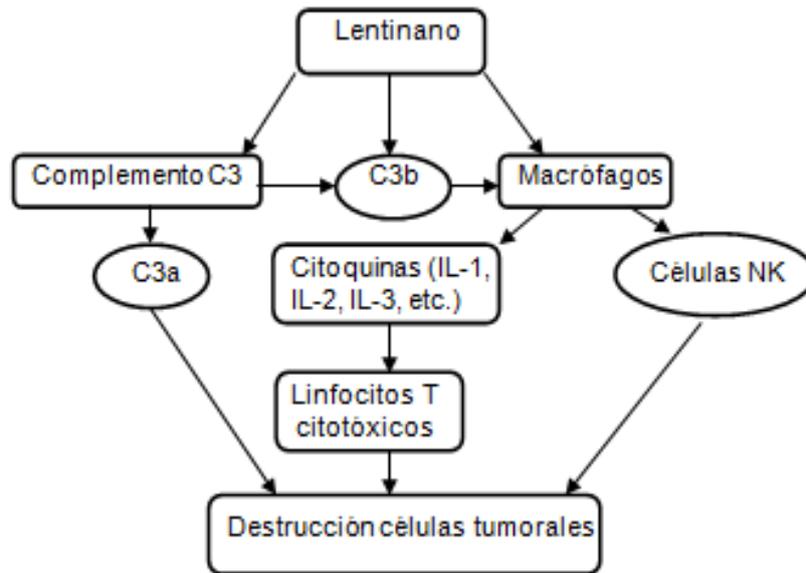


Figura 6. Mecanismos producidos por el lentinano en la inmunidad innata [11]

En la inmunidad adaptativa o adquirida, los β -glucanos son reconocidos por los receptores de las células presentadoras de antígenos (CPA) y las células Th, activando la respuesta inmunológica.

Se cree que los polisacáridos son reconocidos por las CPA, y que a su vez interaccionan con el MHC II (complejo de histocompatibilidad), lo cual produce la secreción de citoquinas que activan las células B, células T CD8 (+) y macrófagos. La puesta en marcha de este mecanismo activa las funciones inflamatorias, antimicrobianas y antitumorales [11], [17].

Por otra parte, los β -glucanos son reconocidos por las células T, lo que conduce a una activación de la respuesta Th1 o Th2, de especial relevancia en el tratamiento del cáncer. Esto es así porque durante el proceso de carcinogénesis, se ha demostrado, tanto en animales como en humanos, que se desequilibra la proporción de respuesta inmune Th1/Th2, aumentando la actividad Th2 frente a la Th1 [11].

En el proceso de carcinogénesis, se produce una disminución de la actividad Th1, lo que conlleva a un descenso en la actividad de las células T citotóxicas así como de los macrófagos y de las células B, lo que hace disminuir la resistencia del huésped al crecimiento de las células tumorales.

Yoshino y cols. (2002), demostraron que la administración de lentinano por vía intravenosa, inhibe la respuesta Th2 en pacientes con cáncer digestivo, corrigiendo el balance en la respuesta Th1/Th2 [11].

Otro estudio *in vitro*, demostró que el lentinano inhibió la secreción de IL-10 y IL-6, a la vez que estimuló la secreción de IL-12 y NO, por parte de los macrófagos peritoneales de ratones. Se cree que estos efectos se deben al aumento de los niveles de glutatión intracelular por parte de los macrófagos. El glutatión es un tripéptido con efectos antioxidantes en el organismo, y con un papel esencial en el sistema inmune, ya que potencia la secreción de ciertas citoquinas.

El mismo estudio demostró que la administración de lentinano provoca, en ratones, un aumento en la producción de IFN γ por parte de los linfocitos T CD4+, mientras que reducen la secreción de IL-4 a la estimulación de anti-CD3 [11].

Zhou y cols. (2009) demostró que las células dendríticas del bazo, aumentan la producción de IL-12, en presencia de lentinano, puesto que este polisacárido provoca un aumento y mejora de la expresión de MHC II, CD80/CD86 y TLR en estas células [11].

Por lo tanto, el lentinano puede ser clave en la inmunoterapia tumoral, mediante la regulación de la actividad Th1/Th2, activando los macrófagos y la secreción de IL-12 frente IL-6 y IL-10, puesto que estudios *in vivo*, han demostrado que el lentinano induce el desarrollo de células Th1 [17].

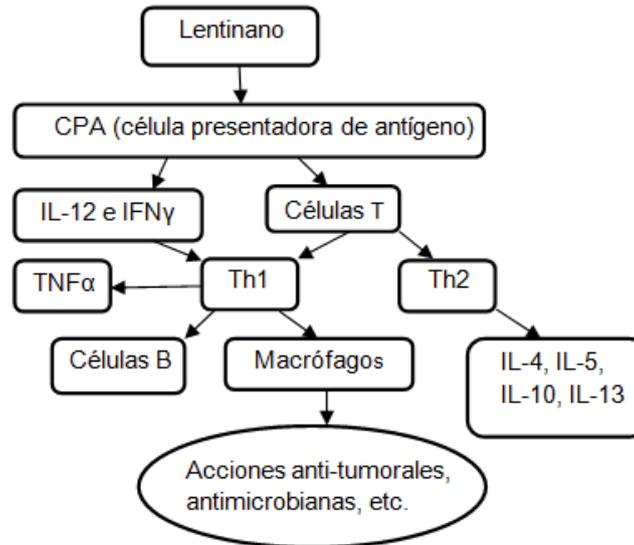


Figura 7. Mecanismos producidos por el lentinano en la inmunidad adquirida [11]

También se ha observado, que polisacáridos extraídos de *Agaricus Blazei*, modulan ciertos aspectos del sistema inmune adquirido. Se ha demostrado que tienen actividad antialérgica, y alivian la dermatitis atópica, disminuyendo los niveles plasmáticos de IgE. Hay estudios que demuestran estas hipótesis, por ejemplo, un estudio demostró que extractos de agua del cuerpo fructífero de *Agaricus Blazei*, administrado por vía oral en ratones, disminuían los edemas producidos por reacciones alérgicas y reducían la liberación de histamina [10], [13].

Esto es así, porque *Agaricus Blazei* provoca un aumento del IFN γ en sangre. El IFN γ inhibe la producción de Ig E, y disminuye la respuesta Th2, induciendo la proliferación de las células que participan en las respuestas Th0 y Th1. A su vez, también inhibe la secreción de IL-4 por parte de las células del bazo [10]. Otros estudios describieron que la *Agaricus Blazei* disminuía la cantidad de IgE a través de la activación de macrófagos en el epitelio intestinal [15].

Numerosos estudios demuestran los posibles efectos de los polisacáridos, extraídos de setas, en el sistema inmune adaptativo, activando diferentes mecanismos de la inmunidad.

3.5.3 β - glucanos y sus funciones anticancerígenas

Como se ha expuesto en los dos puntos anteriores, los distintos β -glucanos extraídos de las setas, producen diversos efectos en el sistema inmune. Muchos de estos efectos están relacionados con el cáncer, y la capacidad de reducir el crecimiento de las células tumorales.

Numerosos estudios, que a continuación se exponen, demuestran las funciones anticancerígenas de los β -glucanos.

Se cree que los efectos inmunomoduladores de los β -glucanos están asociados a su alto peso molecular, su grado de ramificación, y su conformación de triple hélice. El método de extracción del polisacárido, y la purificación de este, pueden influir en la respuesta anticancerígena [4], [6], [17], [26].

Los estudios sobre los efectos antitumorales del lentinano, han demostrado que estos no tienen citotoxicidad directa sobre las células tumorales, si no que actúan activando diferentes vías del sistema inmune, aumentando la resistencia del organismo a los procesos cancerígenos, e inhibiendo el crecimiento de las células tumorales.

En primer lugar, hay estudios que demuestran que el lentinano inhibe el citocromo P450s (CYP), enzima que actúa a nivel hepático, metabolizando fármacos. Al inhibir esta enzima, se aumenta la acción anticancerígena de los fármacos utilizados en la terapia antitumoral [10], [25].

A su vez, el lentinano previene la carcinogénesis porque disminuye la CYP1A. Esto ocurre por el aumento de la secreción de $\text{TNF}\alpha$, en presencia de lentinano, por parte de las células del sistema inmune [10].

Por otro lado, el lentinano ha demostrado potenciar la activación de células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK que participan tanto en la inmunidad innata como adaptativa.

Algunos estudios indican que la incubación de β -glucanos junto con células tumorales, produce cambios en las señales dentro de las células tumorales, lo que puede producir apoptosis y disminuir la proliferación del cáncer [11].

La siguiente figura muestra los mecanismos antitumorales que ejerce el lentinano en nuestro sistema inmune, tanto en el sistema innato como en el adaptativo.

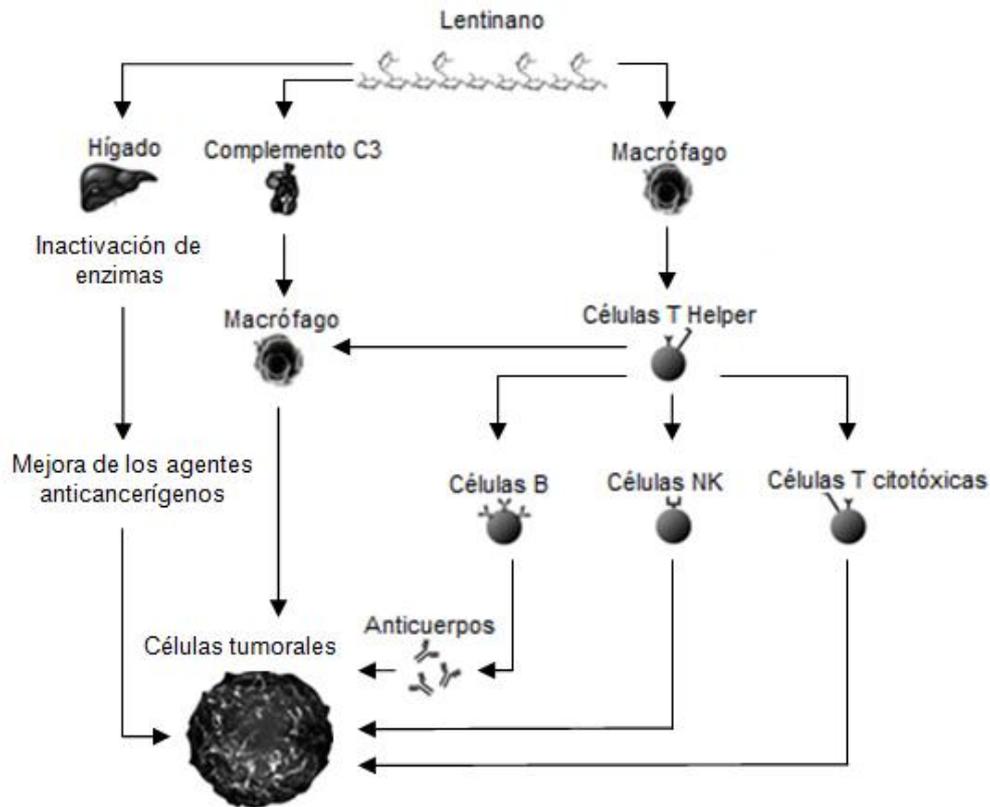


Figura 8. Mecanismos antitumorales del lentinano [10]

Mizuno y cols. (2009), estudió los efectos del lentinano *in vitro*, mediante un cultivo compuesto por células Caco-2 (células del cáncer colorrectal) y macrófagos RAW264.7, y demostró que cuando estos macrófagos son estimulados con lentinano, disminuye la secreción de IL-8, mientras que la producción de TNF α no se ve afectada [28].

También Zhang y cols. (2005) demostraron en un estudio, que el lentinano inhibe la proliferación de las células del sarcoma 180 (S-180) *in vitro* y el efecto de inhibición está relacionada con el peso molecular de lentinano [11].

Algunos de los polisacáridos extraídos de *Agaricus blazei*, como el polisacárido $\beta(1\rightarrow6);(1\rightarrow3)$ -glucano, han mostrado tener funciones antitumorales en ratones con Sarcoma 180, y también activa mecanismos antitumorales en presencia de otros carcinomas [10].

Un estudio sobre los efectos antitumorales de la MD-fracción, polisacárido extraído de *Grifola frondosa*, consistió en un ensayo clínico en 36 pacientes, divididos en dos grupos tratados con quimioterapia, a uno de los grupos, se les suplementó con el

polisacárido MD-fracción. En el grupo suplementado con este polisacárido, se demostró que el tamaño de los tumores de pulmón, de hígado y de mama, disminuyó en un porcentaje mayor del 60 %, cuando se combinó con la quimioterapia.

El mismo estudio demostró la ineffectividad de la suplementación con maitake en pacientes con leucemia y cáncer de estómago y cerebral [4].

También se ha encontrado un estudio que demuestra que la MD-fracción inhibe el crecimiento de los tumores, debido al aumento de TNF α e IFN γ por parte de las células del bazo, y también se produce un aumento de TNF α por parte de las células NK. Además, el polisacárido MD-fracción activa la secreción de IL-12 por parte de los macrófagos, lo que a su vez activa las células NK [4].

Polisacáridos extraídos de *Ganoderma lucidum*, también son capaces de aumentar la supervivencia de ratones con carcinoma de Lewis, a través de la mejora de las acciones antitumorales del sistema inmune, y a su vez, actuando como adyuvante del tratamiento quimioterápico [6]. También han demostrado tener los mismos efectos en pacientes con cáncer de próstata [15]. Se cree que estas acciones antitumorales, son debidas al aumento de la secreción de citoquinas, como IFN γ , por parte de los linfocitos T [23].

Los efectos de los polisacáridos obtenidos de *Ganoderma lucidum* fueron observados en un ensayo clínico en pacientes con cáncer de pulmón a los que se les administró 5,4 g/día de este polisacárido, durante doce semanas. Al final de la intervención, no se observaron variaciones concluyentes, ni diferencias significativas en el perfil de citoquinas. Tampoco fueron concluyentes los resultados obtenidos de otro estudio en 47 pacientes con cáncer colorrectal, que fueron tratados con la misma dosis durante el mismo periodo [17].

Es probable que la actividad inmunomoduladora de los β -glucanos, esté unida a los factores hormonales, que juegan un papel importante en el crecimiento tumoral. Se ha demostrado que las funciones antitumorales del lentinano se reducen con la administración de tirosina e hidrocortisona [10].

El problema en la utilización de los β -glucanos como adyuvante de la quimioterapia, es su mala absorción intestinal. Como se ha explicado anteriormente, hay varias hipótesis y todavía no están claros los mecanismos por los que los β -glucanos, administrados por vía oral, actúan en la mucosa gastrointestinal, si la entrada al torrente sanguíneo

es factible o si necesitan mediadores biológicos. Aunque la mayoría concluyen en que la absorción intestinal de los β -glucanos es muy baja [15]. Se ha demostrado que las formas de administración que han mostrado beneficios clínicos han sido por vía intrapleural, intraperitoneal e intravenosa [17], [25].

La mayoría de los suplementos de β -glucanos utilizados en los ensayos clínicos, en pacientes con cáncer, fueron bien tolerados [17].

En conclusión, los efectos inmunomoduladores y antitumorales tanto del lentinano como de otros polisacáridos, están atribuidos a la activación de células del sistema inmune como linfocitos, macrófagos, células dendríticas y células NK, que forman parte de la inmunidad tanto innata como adaptativa.

3.6 EFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL SANGUÍNEO

Los β -glucanos son el componente mayoritario de la fibra soluble de la avena, y ejerce efectos hipocolesteromiantes e hipoglucémicos.

Hay distintas hipótesis sobre los mecanismos a través de los que ejercen estos efectos: uniéndose a la bilis, mediante el aumento de la viscosidad en el intestino delgado, suprimiendo la absorción de glucosa, y aumentando la producción de ácidos grasos de cadena corta.

La hipótesis más común es que los efectos se deben a que los polisacáridos solubles, de alto peso molecular, producen soluciones muy viscosas a bajas concentraciones. [29].

En el organismo, la fibra soluble no es digerida en el intestino delgado, lo que produce un aumento de la viscosidad del contenido del tracto gastro-intestinal, provoca un vaciamiento gástrico más lento, y por lo tanto disminuye la velocidad del tránsito intestinal y enlentece la absorción intestinal de nutrientes [5], [24].

El aumento de la viscosidad del bolo alimentario provoca la emulsión de la grasa, aumentando el tamaño de las gotas, lo que juega un papel clave en la disminución de la absorción del colesterol [5].

Otra de las hipótesis, es que el aumento de la viscosidad del bolo, provoca un aumento de la excreción de los ácidos biliares. Los ácidos biliares quedan entrelazados en la matriz viscosa formada por los β -glucanos, lo que evita su reabsorción en el íleon terminal, provocando un aumento en la excreción. También se cree que el medio viscoso reduce la formación de micelas en el intestino delgado, lo que disminuye su reabsorción [22], [30].

En 1995, se llevó a cabo un estudio en pacientes con ileostomía, y se observó que la excreción del ácido biliar aumentó una media del 50 % en una dieta con pan de salvado de avena, en comparación con una dieta similar cuyo contenido en β -glucanos era degradado al 70% por la enzima β -glucanasa [30].

Otra de las funciones es, provocar el enlentecimiento de la absorción de los hidratos de carbono, lo que reduce las hiperglucemias postprandiales así como la secreción de insulina, en pacientes con diabetes tipo 2. Por lo que los β -glucanos tienen efectos beneficiosos en los pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2, controlando la aparición de hiperglucemias postprandiales [22], [26], [31].

Su consumo también ha sido asociado a un menor riesgo de desarrollar diabetes, evitando la resistencia periférica a la insulina [5].

El metabolismo de los hidratos de carbono (HC) y de los lípidos, están relacionados entre sí, puesto que hay estudios que demuestran que la insulina aumenta la síntesis de colesterol hepático [5].

Una disminución en la absorción de hidratos de carbono, con su respectiva disminución en la secreción de insulina, puede influir en los niveles de colesterol sanguíneo, favoreciendo los efectos hipocolesteromiantes de los β -glucanos [19], [22].

Por otra parte, se cree que estos efectos hipoglucemiantes se deben a que los β -glucanos forman una matriz viscosa, que reduce la disponibilidad del almidón para su degradación por parte de la enzima alfa-amilasa. Symons y Brennan (2004) observaron que la inclusión de un 5% de una fracción de β -glucanos en el pan, provocó una disminución en la producción de azúcares sencillos, debido a la disminución de la accesibilidad de las enzimas que degradan al almidón, a través de la viscosidad de la matriz, formada por la fracción de β -glucanos [5].

La última de las hipótesis está formada por la idea de que los β -glucanos, al ser fibra soluble, son fermentados por las bacterias intestinales a ácidos grasos de cadena corta, los cuales son absorbidos e inhiben la síntesis de colesterol hepático [22].

Numerosos estudios han demostrado la eficacia de los β -glucanos extraídos de la avena en la disminución de los niveles sanguíneos de colesterol total y colesterol LDL (cLDL), en pacientes con niveles normales de colesterol e hipercolesterolemicos.

Hay que tener en cuenta, que los efectos son dosis-dependientes, con una media de 3,2 g/día. La FDA estima como dosis con funciones hipocolesterolemicas, 3 g/día, y recomienda el consumo de 0,75 g de β -glucanos en cada comida [29].

La introducción de β -glucanos en los cereales de desayuno, incluso a bajos niveles (por debajo del 5%), podría reducir las glucemias postprandiales hasta el 50% [5].

Los efectos de los β -glucanos han sido medidos en diversos estudios, en 2005 Karmally y sus colaboradores, estudiaron la influencia de la ingesta de avena en el colesterol sanguíneo. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio y controlado con dos grupos de pacientes, el grupo 1 (n= 79) recibió una preparación a base de cereales de maíz, y el grupo 2, a base de cereales de avena (n = 73), durante 11 semanas. El índice de masa corporal (IMC) de los pacientes estaba entre 28.4 y 30.2 kg/m², los pacientes con IMC > 38 kg/m² fueron excluidos.

Al final del periodo de tratamiento, el colesterol sanguíneo había disminuido en el grupo que había tomado cereales de avena, con niveles de 197.3±25.0 mg %, con respecto a los valores iniciales 209.0±29.7 mg%. Sin embargo, los niveles de colesterol sanguíneo en el grupo que había estado consumiendo el preparado de cereales de maíz, no experimentó cambios. Los resultados fueron estadísticamente significativos. Los cambios en los niveles de colesterol sanguíneo se debieron a una disminución del colesterol LDL mientras que el colesterol HDL no sufrió modificaciones [22].

En 2003, se llevó a cabo un programa de vida saludable durante 4 semanas, en el que participaron 235 personas con sobrepeso y hipercolesterolemia. Durante este periodo, todos los pacientes llevaron una dieta hipocalórica con modificaciones en el perfil lipídico de la dieta. La muestra se dividió en dos grupos, y uno de los grupos fue suplementado con avena en cantidades diarias que variaban entre los 35-50 g. Hombres con sobrepeso pero normocolesterolemicos (n = 55), sirvieron de grupo control.

En el grupo con suplementación a base de cereales de avena, se observó una disminución del colesterol total, debido al descenso de los niveles colesterol LDL sanguíneo [22].

Brown y cols. (1999), llevaron a cabo un metaanálisis con 25 estudios, que reunía el estudio sobre 1500 individuos sanos, hiperlipidémicos y con diabetes, con un rango de edad entre 26-61 años. En estos estudios, se suplementaba a la muestra con dosis diarias, de fibra soluble de avena que variaban entre 2 y 10 g de fibra. Esto provocó reducciones estadísticamente significativas, en los niveles plasmáticos de colesterol total y de colesterol LDL.

También se observó que el efecto reductor de la fibra soluble de la avena, es mayor en aquellos pacientes con niveles altos de colesterol, mientras que el efecto dosis-respuesta no ha sido demostrado.

Entre los 25 estudios utilizados para realizar el metaanálisis, se observaron diferencias en el diseño de los ensayos clínicos, en el tamaño muestral y el tipo de sujetos estudiados, la ingesta diaria de avena, la duración del tratamiento. También se observaron diferencias en la respuesta fisiológica de los individuos [22].

En 1997, la FDA incluyó a los β -glucanos en la lista de productos que contribuyen a una disminución del colesterol en sangre, como el primer alimento que reduce el colesterol, estableciendo también el protocolo de etiquetado de los productos que contienen estos polímeros buscando resaltar sus efectos positivos sobre la salud [29].

Por su parte, la European Food Safety Authority (EFSA) (2011) también ha publicado sus propias conclusiones acerca de los efectos beneficiosos de los β -glucanos sobre la salud, que serían el mantenimiento de unos niveles normales de concentración colesterol LDL en sangre, un incremento de la saciedad que conlleva una reducción en la ingesta, con una reducción en las respuestas glucémicas postprandiales, y con una mejora de la función digestiva [29].

Además de los efectos en los niveles de colesterol, es importante tener en cuenta que la fibra soluble produce saciedad, y puede promover la pérdida de peso debido a sus efectos en el organismo. La fibra soluble disminuye los niveles de glucosa en sangre, y la secreción de insulina, lo que hace aumentar la colecistoquinina, hormona relacionada con la sensación de saciedad [22].

4 DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Muchos son los estudios que han demostrado las funciones en el organismo de los β -glucanos extraídos de las setas, aunque los mecanismos por los que producen estos efectos no están claros, puesto que depende de la fuente de extracción, los métodos de obtención y el tipo de estructura.

En cuanto a los efectos que provocan los β -glucanos extraídos de la avena en los niveles de colesterol, los mecanismos están más claros, pero tampoco hay un consenso.

Es importante continuar con el estudio de ambos a nivel estructural, de obtención y de los mecanismos por los que producen los distintos efectos, con el fin de obtener productos que mejoren la salud, y sirvan como compuestos naturales en el tratamiento de distintas enfermedades.

A través de la revisión bibliográfica llevada a cabo sobre los β -glucanos, se han obtenido las siguientes conclusiones:

- Los β -glucanos son polisacáridos formados por unidades de D-glucosa unidas mediante enlaces glucosídicos β , y tienen funciones estructurales. Hay una gran variedad de β -glucanos en función de su grado de ramificación, su masa molecular, solubilidad, viscosidad y configuración de los carbonos del enlace entre los distintos monómeros.
- Los β -glucanos se extraen de setas comestibles, hongos, algas, levaduras, y cereales. Las dos principales fuentes alimentarias son las setas y los cereales.
- Los β -glucanos de las setas son insolubles en agua, y pueden ser lineales o ramificados, los β -glucanos más estudiados son los que están compuestos por una cadena principal β (1 \rightarrow 3)-glucano con ramificaciones β (1 \rightarrow 6)-D-glucosa, puesto que se ha demostrado que tienen efectos beneficiosos en el sistema inmune. Pueden ser extraídos del cuerpo fructífero de las setas o de cultivos de micelio.
- Los β -glucanos extraídos de los cereales están compuestos por una cadena de polímeros formados por unidades β (1 \rightarrow 4)-D-glucosa, separados por un enlace simple β (1 \rightarrow 3), que son los responsables de la solubilidad y flexibilidad de los β -glucanos. Dependiendo de la fuente de obtención, hay variaciones en el ratio de los enlaces, la presencia y la cantidad de fragmentos largos de oligosacáridos, y el tamaño molecular.

- Los extractos de β -glucanos utilizados para estudiar los efectos inmunomoduladores, son diferentes en cada estudio, por lo que hay que tener en cuenta estas diferencias y promover la utilización del mismo método, con el fin de poder comparar los distintos ensayos.
- Los β -glucanos actúan tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, y mejoran la respuesta del sistema inmune activando la secreción de citoquinas por parte de las células del sistema inmune, y activando la vía del complemento así como el aumento de la respuesta Th1 frente a la Th2.
- Numerosos estudios demuestran la eficacia de los β -glucanos extraídos de distintas setas, contra el cáncer, aunque hay estudios contradictorios, por lo que se siguen llevando a cabo ensayos clínicos, tanto en ratas como en humanos.
- La absorción intestinal de los β -glucanos administrados por vía oral es poco eficaz, sin embargo, los que han sido administrados por vía intravenosa, intrapleurales e intraperitoneales, han demostrado mejores resultados.
- En cuanto a los β -glucanos extraídos de la avena, actúan en el organismo como hipocolesteromiantes e hipoglucémicos, y hay varias hipótesis por las que se cree que ejercen estos efectos. La hipótesis más consolidada es que estos polisacáridos, de alto peso molecular, producen soluciones muy viscosas que hacen disminuir la velocidad del tránsito intestinal y enlentecen la absorción intestinal de nutrientes. A su vez, se produce un aumento en la excreción de los ácidos biliares.
- La FDA ha incluido a los β -glucanos en la lista de productos que contribuyen a una disminución del colesterol en sangre, y estima como dosis eficaz 3g/día.

5 BIBLIOGRAFÍA

- [1] «Organización Mundial de la Salud,» OMS, Enero 2015. [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>.
- [2] «Organización Mundial de la Salud,» OMS, Febrero 2015. [En línea]. Available: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/>.
- [3] Synytsya A, Novak M, «Structural analysis of glucans,» *Annals of translational medicine*, vol. 2, nº 2, pp. 17-31, Febrero 2014.
- [4] Akramienė D, Kondrotas A, Didžiapetrienė J, Kėvelaitis E., «Effects of b-glucans on the immune system,» *Medicina*, vol. 43, nº 8, pp. 597-606, 2007.
- [5] Lazaridou A, Biliaderis CG., «Molecular aspects of cereal β -glucan functionality: Physical properties, technological applications and physiological effects,» *J Cereal Sci*, vol. 46, nº 2, pp. 101-118, September 2007.
- [6] Vannuci L, Krizan J, Sima P, Stakheev D, Caja F, Rajsiglova L, et al., «Immunostimulatory properties and antitumor activities of glucans (Review),» *Int J Oncol*, vol. 43, pp. 357-364, 2013.
- [7] Wasser SP., «Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides,» *Appl Microbiol Biotechnol*, vol. 60, pp. 258-274, 2002.
- [8] Chakraborty I, Mondal S, Rout D, Islam SS., «A water-insoluble (1,3)-b-D-glucan from the alkaline extract of an edible mushroom *Termitomyces eurhizus*,» *Carbohydr Res*, vol. 341, pp. 2990-2993, 2006.
- [9] Ruthes AC, Smiderle FR, Iacomini M., «D-glucans from edible mushrooms: a review on the extraction, purification and chemical characterization approaches.,» *Carbohydr Polym*, vol. 117, pp. 753-761, 2015.
- [10] Mizuno M, Nishitani Y, «Immunomodulating compounds in Basidiomycetes,» *J. Clin. Biochem. Nutr.*, vol. 52, nº 3, pp. 202-207, 2013.
- [11] Xu X, Yan H, Tang J, Chen J, Zhang X., «Polysaccharides in *Lentinus edodes*: Isolation, Structure, Immunomodulating Activity and Future Prospective,» *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 54, nº 4, pp. 474-487, 2014.
- [12] Smiderle FR, Alquini G, Tadra-Sfeir MZ, Iacomini M, Wichers HJ, Van Griensven LJLD, «*Agaricus bisporus* and *Agaricus brasiliensis* (1->6)-beta-D-glucans show immunostimulatory activity on human THP-1 derived macrophages,» *Carbohydr Polym*, vol. 94, pp. 91-99, 2013.
- [13] Choi YH, «Inhibitory Effects of *Agaricus blazei* on Mast Cell-Mediated Anaphylaxis-Like,» *Biol Pharm Bull*, vol. 29, nº 7, pp. 1366-1371, 2006.
- [14] Synytsya A, Novák M., «Structural diversity of fungal glucans,» *Carbohydr Polym*, vol. 92, pp. 792-809, 2013.

- [15] Giavasis I, «Bioactive fungal polysaccharides as potential functional ingredients in food and nutraceuticals,» *Curr Opin Biotechnol*, vol. 26, pp. 162-173, 2014.
- [16] Smiderle FR, Carbonero ER, Mellinger CG, Sasaki GL, Gorin PA, Iacomini M., «Structural characterization of a polysaccharide and a beta-glucan isolated from the edible mushroom *Flammulina velutipes*,» *Phytochemistry*, vol. 67, n° 19, pp. 2189-2196, 2006.
- [17] Chan GC, Chan WK, Sze DM., «The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells,» *J Hematol Oncol*, n° 2, pp. 25-36, 2009.
- [18] Maji PK, Ipsita KS, Behera B, Maiti TK, Mallick P, Sikdar SR et al., «Structural characterization and study of immunoenhancing properties of a glucan isolated from a hybrid mushroom of *Pleurotus florida* and *Lentinula edodes*,» *Carbohydr Res*, vol. 358, pp. 110-115, 2012.
- [19] Brennan CS, Cleary LJ., «The potential use of cereal (1→3,1→4)-β-d-glucans as functional food ingredients,» *J Cereal Sci*, vol. 42, pp. 1-13, 2005.
- [20] Izydorczyk MS, Dexter JE., «Barley β-glucans and arabinoxylans: Molecular structure, physicochemical properties, and uses in food products—a Review,» *Food Research International*, vol. 41, pp. 850-868, 2008.
- [21] Yalin W, Yuanjiang P, Cuirong S., «Isolation, purification and structural investigation of a water-soluble polysaccharide from *Solanum lyratum* Thunb,» *Int J Biol Macromol*, vol. 36, n° 4, p. 241–245, September 2005.
- [22] Singh R, De S, Belkheir A., «*Avena sativa* (Oat), a potential nutraceutical and therapeutic agent: an overview.,» *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 53, n° 2, pp. 126-144, 2013.
- [23] Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HF., «Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites,» *Mediators Inflamm*, vol. 2005, n° 2, pp. 63-80, 2005.
- [24] Hübner F, Arendt EK., «Germination of cereal grains as a way to improve the nutritional value: a review,» *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 53, n° 8, pp. 853-861, 2013.
- [25] Schwartz B, Hadar Y., «Possible mechanisms of action of mushroom-derived glucans on inflammatory bowel disease and associated cancer,» *Ann Transl Med*, vol. 2, n° 2, pp. 19-30, 2014.
- [26] Brown GD, Gordon S., «Fungal Beta-glucans and Mammalian Immunity,» *Immunity*, vol. 19, n° 3, pp. 311-315, 2003.
- [27] Hong F, Yan J, Baran JT, Allendorf DJ, Hansen RD, Ostroff GR et al., «Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models,» *J. Immunol*, vol. 173, pp. 797-806, 2004.
- [28] Mizuno M, Nishitani Y, Hashimoto T, Kanazawa K., «Different suppressive effects

of fucoidan and lentinan on IL-8 mRNA expression in in vitro gut inflammation.,» *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, vol. 73, n° 10, pp. 2324-2325, 2009.

[29] Wood PJ, «Cereal β -glucans in diet and health,» *J Cereal Sci*, vol. 46, pp. 230-238, 2007.

[30] Lia A, Hallmans G, Sandberg AS, Sundberg B, Aman P, Andersson H., «Oat beta-glucan increases bile acid excretion and a fiber-rich barley fraction increases cholesterol excretion in ileostomy subjects,» *Am J Clin Nutr*, vol. 62, n° 6, pp. 1245-1251, 1995.

[31] Kim YS, Song HJ, Lee YY, Cho K, Roh YK, «Biomedical issues of dietary fiber Beta-glucan,» *J Korean Med Sci*, vol. 21, pp. 781-790, 2006.