

Vedecky overená účinná, bezpečná a spoľahlivá  
funkčná potravina derivovaná z ryžových otrúb

# BIOBRAN

## ARABINOXYLANOVÁ ZLÚČENINA Z RYŽOVÝCH OTRÚB

### SPRIEVODCA

#### Obsah

1. Úvod	2
2. BioBran – pozadie vývoja prípravku	2
3. BioBran – výrobný proces	3
4. BioBran – mechanizmus fungovania	5
5. Využitie prípravku ako funkčnej potraviny	6
(1) Imunomodulačná aktivita	6
1) Imunostimulačná aktivita	
① Aktivácia ľudských NK buniek ako odozva na BioBran	6
② Aktivácia NK buniek u onkologických pacientov po požívaní prípravku BioBran	7
③ Stimulácia transformácie lymfocytov	7
④ Podpora diferenciacie dendritických buniek	8
⑤ Protirakovinový účinok prípravku BioBran	9
2) Protizápalové účinky	10
(2) Kombinovaná liečba s chemoterapeutikami	11
(3) Zlepšenie kvality života	12
6. Bezpečnosť	13
7. Odporúčaná denná dávka	13
8. Informácie o produkte	14
(1) Kvalitatívne špecifikácie	14
(2) Vlastnosti	14
(3) Skladovanie	14
9. Referencie	15
(1) Hlavné časopisy	15
(2) Vedecké prezentácie	17
(3) Patenty	20

## **1. Úvod**

BioBran je funkčná potravina vyrábaná za pomoci vo vode rozpustného vlákninového komponentu ryžových otrúb (hemicelulózy B). Spoločný výskum pod vedením prof. Mamdooha Ghoneuma PhD. Z Kalifornskej univerzity v Los Angeles, USA (UCLA/Drew University of Medicine and Science), sústredený na vlákninové komponenty ryžových otrúb viedol k objavu a stanoveniu metód spracovania a výroby potraviny, ktorá optimálne moduluje fungovanie vrodenej telesnej imunity. Následne sa ukázalo, že BioBran má nielen imunostimulačný, ale tiež imunomodulačný účinok. Výsledkom rozsiahlej snahy maximalizovať stabilitu a chuť prípravku je arabinoxylán z ryžových otrúb – BioBran. V súčasnosti je BioBran rozšírený nielen v Japonsku, ale aj v ďalších 46 krajinách na celom svete a má vynikajúcu reputáciu.

## **2. BioBran - Pozadie vývoja**

Stav ľudského tela je udržiavaný na konštantnej úrovni modulovaním telesnej teploty a krvného tlaku tak, aby zvládal zmeny prostredia vnútri aj mimo organizmu. Tento mechanizmus sa nazýva homeostáza. Pri homeostáze zohráva dôležitú úlohu vrodenný imunitný systém, ktorý eliminuje cudzie látky (organizmu nevlastné), akými sú patogény, vírusy a rakovinové bunky. Je však známy fakt, že fungovanie imunity sa vekom zhoršuje, a že imunitu poškodzujú, resp. neprimerane stimulujú zlý životný štýl a jeho sprievodné javy, ako sú fajčenie, nedostatočný pohyb alebo nevyvážená strava, či nepriaznivé vplyvy životného prostredia a znečistenie. Úpadok funkčnosti imunity prispieva k rozšíreniu alebo zhoršeniu infekcií a zhubných nádorov, kým nadmerné dráždenie imunitného systému môže spôsobovať problémy, ako sú senná nádcha, atopický ekzém alebo chronický zápal. Spoločnosť Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. sa, tušiac potenciálny vplyv vlákniny na imunitnú odozvu organizmu, sústredila práve na to a vyvinula multifunkčnú potravinu majúcu veľa spoločného s potravinami, ktoré Japonci konzumovali v dávnych časoch a svoj výsledný produkt (arabinoxylanovú zlúčeninu z ryžových otrúb) pomenovala BioBran.

## **3. BioBran – výrobný proces**

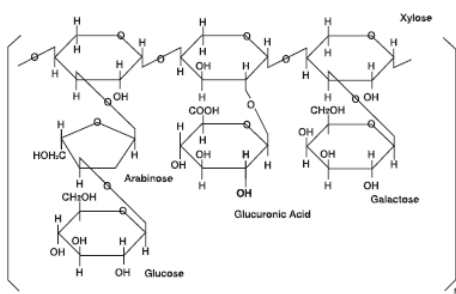
Hlavnou výrobnou zložkou pri výrobe prípravku BioBran je vo vode rozpustná vláknina (hemicelulóza B), tvoriaca zhruba 5 % objemu ryžových otrúb. Hemicelulóza B z ryžových otrúb je vláknina pozostávajúca z arabinózy a xylózy, charakteristická zložitou štruktúrou a relatívne malou molekulárnou hmotnosťou. Hemicelulóza B z ryžových otrúb je vo svojej prirodzenej forme zle stráviteľná a nevykazuje žiadne imunostimulačné, ani iné účinky.

Napriek tomu, prišlo sa na to, že keď je táto látka čiastočne hydrolyzovaná uhl'ohydrátovým hydrolitickým enzymatickým komplexom získaným z podhubných kultúr huby shiitake, zmení sa na látku s imunomodulačným účinkom. Na rozdiel od iných materiálov s obsahom arabinoxylánu, BioBran je unikátny funkčný potravinový materiál vyrábaný inovatívnym procesom vyvinutým spoločnosťou Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd.

Ryžové otruby (Obr.)



Extrahovanie v horúcej vode



*Text zo schémy vzorca:*  
xylóza, arabinóza, kyselina glukuronová, galaktóza, glukóza

Vo vode rozpustná vláknina (hemicelulóza B)

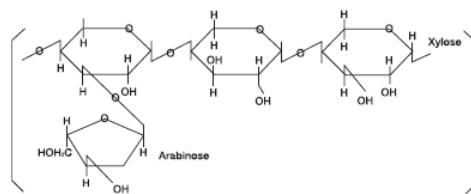
Štruktúrne modely arabinoxylánu a podobných zlúčenín



Uhl'ohydrátový hydrolytický enzymatický komplex



**Aktivácia**



Štruktúrny model prípravku BioBran (arabinoxylánu z ryžových otrúb)

Podhubná kultúra z huby shiitake



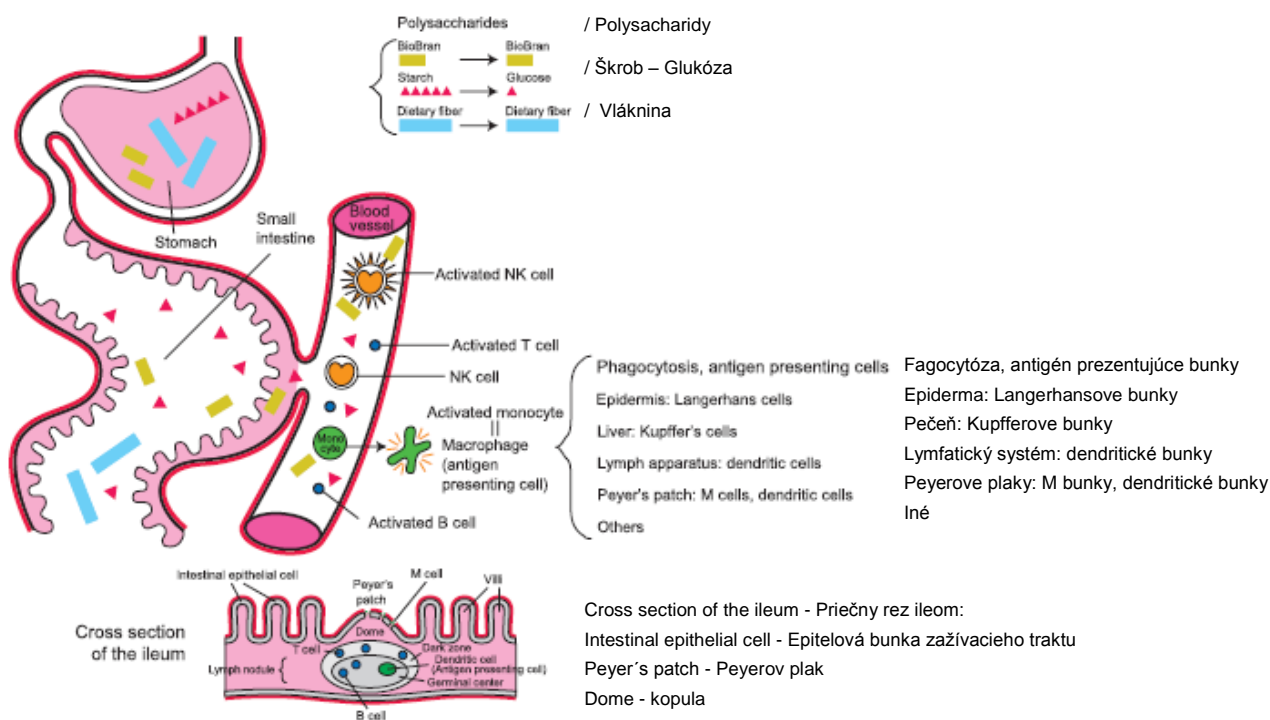
Odstránené poanubie z huby shiitake



#### 4. BioBran – mechanizmus fungovania

Škrob, vláknina, ako aj prípravok BioBran, sú charakterizované ako polysacharidy.

Škrob je trávený slinami, pankreatickými a črevnými šťavami a napokon vo forme glukózy absorbovaný v tenkom čreve. Vlákninu ľudský organizmus nestrávi a vylučuje ju v nezmenenej forme. Podľa dostupných informácií, BioBran dokáže byť priamo v zažívacom trakte čiastočne absorbovaný a prijatý do krvného obehu, kde priamo v krvi alebo nepriamo cez Peyerove plaky v ileu aktivuje NK bunky, T bunky, B bunky a makrofágy, a tým zohráva dôležitú úlohu v imunomodulácii (v imunostimulačných, protizápalových, protialergických a antioxidačných procesoch). Má sa za to, že celkovo zlepšuje prirodzené liečivé schopnosti organizmu, zmierňuje nepriaznivé reakcie na chemoterapeutické lieky a zlepšuje kvalitu života.



Stomach - žalúdok

Small intestine - tenké črevo

Bood vessel - krvná cieva

Activated NK cell - aktivovaná NK bunka

Activated T cell - aktivovaná T bunka

NK cell - NK bunka

Monocyte – monocyty

Macrophage (antigen presenting cell) – Makrofág (antigén prezentujúca bunka)

Activated B cell - aktivovaná B bunka

Cross section of the ileum - Priečný rez ileom:

Intestinal epithelial cell - Epitelová bunka zažívacieho traktu

Peyer's patch - Peyerov plak

Dome - kopula

M cell - M bunka

Villi - Klky

Lymph nodule - Lymfatická uzlina (T cell - T bunka, B cell - B bunka, Dark zone - tmavá zóna, Dendritic cell - dendritická bunka (Antigen presenting cell - antigén prezentujúca bunka), Germinal center - zárodočné centrum)

## 5. Využitie ako funkčnej potraviny

### (1) Imunomodulačná aktivita

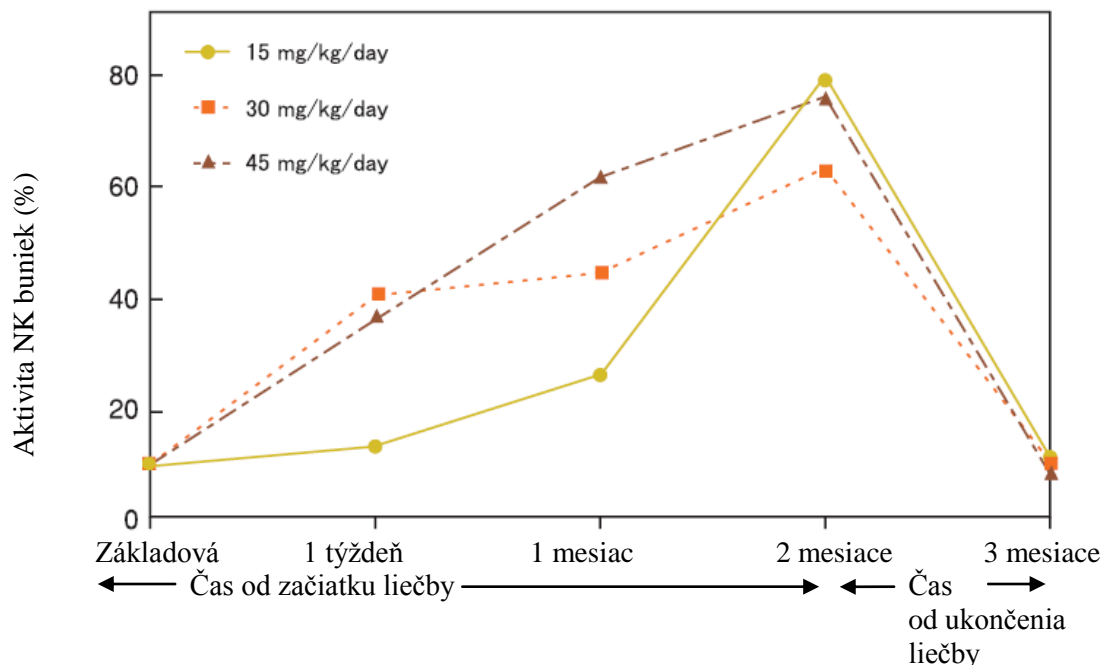
#### 1) Imunostimulačná aktivita

##### ① Aktivácia ľudských NK buniek ako odozva na BioBran

Dvadsiatim štyrom dobrovoľníkom rozdeleným do troch skupín po 8 osôb sme predpísali perorálne užívanie prípravku BioBran v dávkach 15 mg/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent zhruba 1 g prípravku), 30 mg/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent 2 g), resp. 45 mg/kg telesnej hmotnosti (ekvivalent približne 3 g) denne po dobu dvoch mesiacov a následne sme merali účinok prípravku na aktivitu NK buniek.

Aktivita v skupine 15 mg/kg sa po 1. týždni takmer nezmenila, no po mesiaci sa oproti základovej aktivite zdvojnásobila. Aktivita v skupine 30 mg/kg sa po týždni oproti základovej aktivite strojnásobila a postupne vzrástla až na päťnásobnú úroveň, nameranú po 2 mesiacoch. V skupine so 45 mg/kg dávkou bol zaznamenaný podobný vývoj ako v skupine 30 mg/kg, akurát miera a intenzita nárastu boli väčšie. Po zastavení liečby sa úroveň aktivity NK buniek vo všetkých troch skupinách postupne vrátila na základové hodnoty.

Časové vyjadrenie zmien aktivity NK buniek po prijíme prípravku BioBran

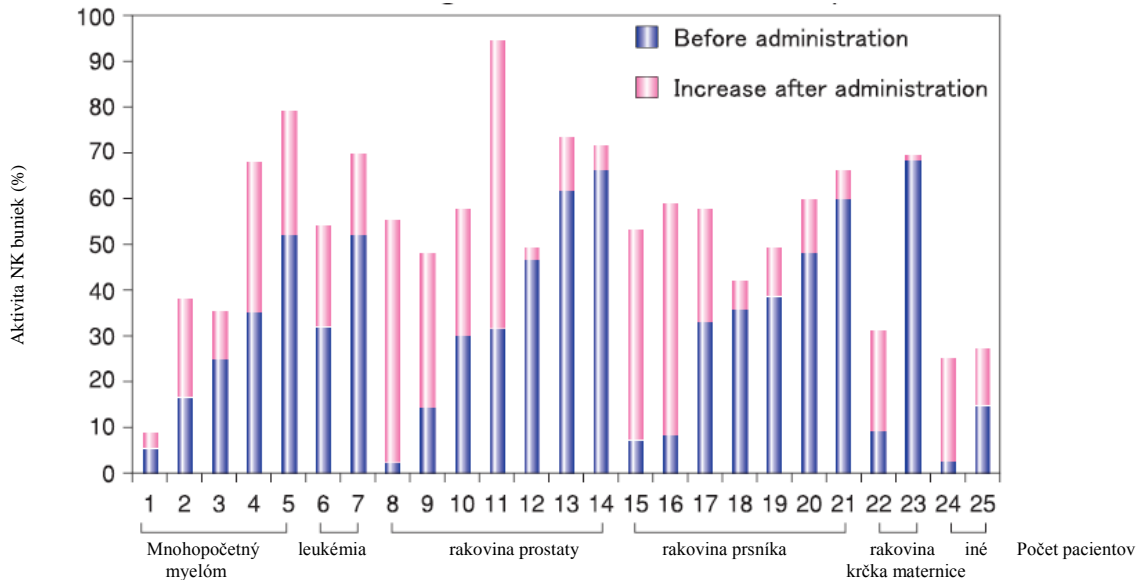


Ghoneum M., Drew Univ., „Zlepšenie aktivity ľudských NK buniek v dôsledku podávania modifikovaného arabinoxylánu z ryžových otrúb (MGN-3)“, INT.J. IMMUNOTHERAPY XIV(2) s. 89-99, 1998

### ② Aktivácia NK buniek u onkologických pacientov po administrácii prípravku BioBran

25 onkologickým pacientom v progresívnom štádiu ochorenia, liečeným chemoterapiou, chirurgickým zákrokom, prípadne hormonálnou liečbou sme po dobu 6 mesiacov podávali BioBran a následne sme porovnávali aktivitu NK buniek s ich aktivitou v období pred aplikáciou prípravku. Aj keď sa základové hodnoty u väčšiny z nich značne líšili, u všetkých bol po administrácii prípravku BioBran pozorovaný nárast aktivity NK buniek.

Aktivizačný účinok prípravku BioBran na aktivitu NK buniek u onkologických pacientov



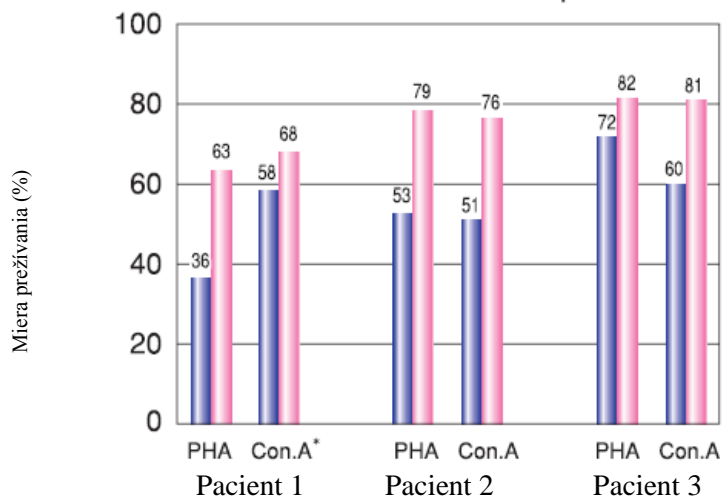
Before administration - pred administráciou prípravku  
Increase after administration - nárast po administrácii

Ghoneum M. a G. Namatalla, 87. výročné stretnutie Amerického združenia pre výskum rakoviny, 1996

### ③ Stimulácia transformácie lymfocytov

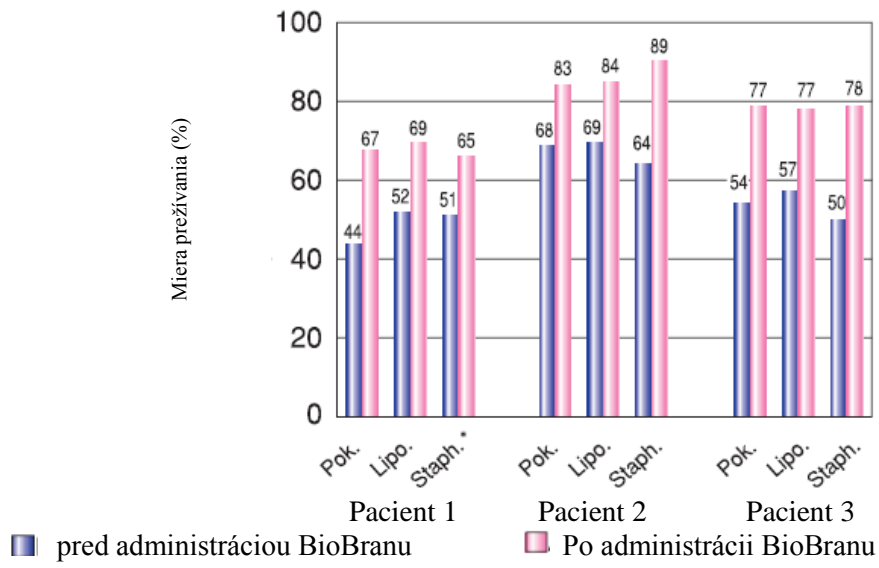
Bolo porovnávané prežívanie T a B lymfocytov pred a po administrácii prípravku BioBran, pričom u 3 pacientov po administrácii prípravku BioBran prežívanie oboch typov buniek vzrástlo.

Účinok prípravku BioBran na prežívanie T buniek



■ pred administráciou BioBranu      ■ Po administrácii BioBranu  
\* PHA a Con. A sú mitogény

## Účinnok prípravku BioBran na prežívanie B buniek



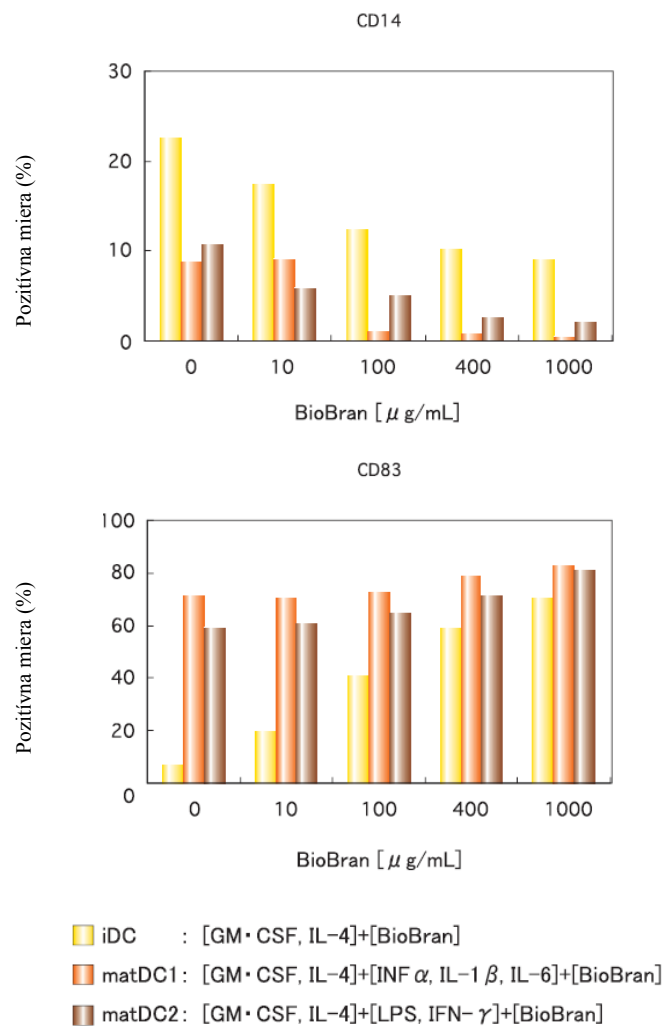
\* Pok., Lipo. a Staph. sú mitogény

Ghoneum M., 11. výročná konferencia o AIDS, Vancouver, 1996

#### ④ Podpora diferenciácie dendritických buniek

Z periférnej krvi zdravých subjektov boli izolované monocyty, ktoré boli následne kultivované po dobu 6 dní za prítomnosti GM-CSF a IL-4 s cieľom pripraviť nezrelé dendritické bunky (iDC). Na siedmy deň bol k nezrelým dendritickým bunkám pridaný BioBran v rôznych koncentráciách. Nezrelé dendritické bunky boli inkubované počas 2 dní a bola pozorovaná ich maturácia na dendritické bunky. Rovnakú operáciu sme uskutočnili za použitia dvoch druhov kultivačných médií, ktoré majú podporný efekt na premenu iDC buniek na zrelé dendritické bunky, označované ako matDC1, resp. matDC2. V nezrelých dendritických bunkách (iDC) prípravok BioBran, v závislosti od dávky, potlačil expresiu monocytového markeru CD14 a zvýšil expresiu markeru dendritických buniek CD83. Tento výsledok podľa všetkého naznačuje, že BioBran podporuje diferenciáciu dendritických buniek.

#### Podpora diferenciácie dendritických buniek prípravkom BioBran

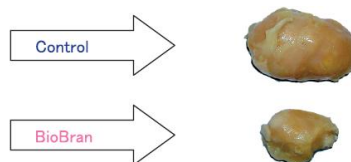
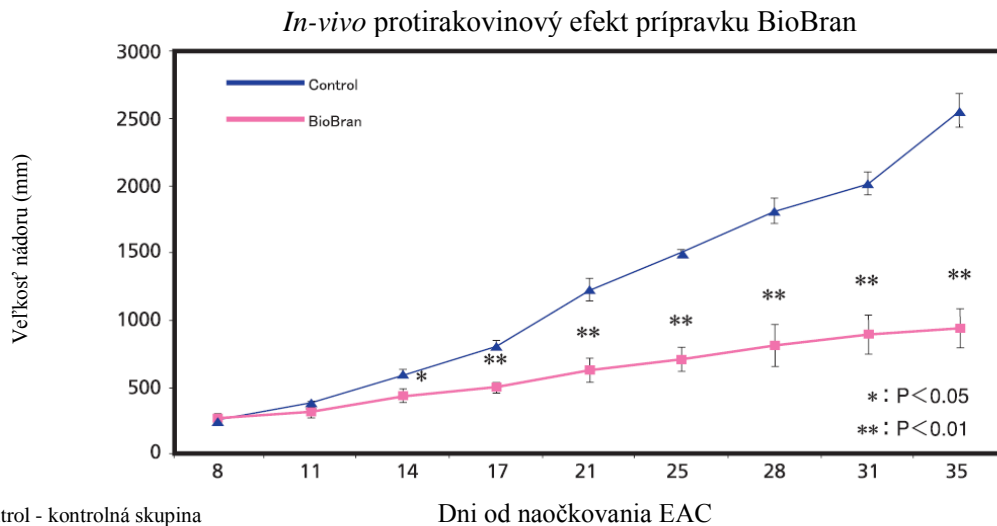




### ⑤ Protirakovinový účinok prípravku BioBran

Samičkám švajčiarskych bielych myší boli do pravého femorálneho regiónu naočkované v dávke  $2,5 \times 10^6$  bunky Ehrlichovho ascitického karcinómu (angl. skratka EAC) a počas nasledujúcich dní, od 8. dňa od očkovania po 35. deň, bola sledovaná veľkosť nádoru.

Kontrolnej skupine myší bol podávaný fosfátom pufrovaný fyziologický roztok (angl. skratka PBS) a cieľovej skupine BioBran 40 mg/kg intraperitoneálne trikrát do týždňa po dobu troch týždňov so začiatkom od 8. dňa po naočkovaní EAC. Následne, po liečbe bola zisťovaná veľkosť nádoru. V skupine BioBran bolo na 14. deň po naočkovaní EAC v porovnaní so skupinou PBS pozorované výrazne väčšie potlačenie rastu nádoru. Snímky nádoru z 35. dňa ukazovali dokonca regresiu nádoru v skupine BioBran.

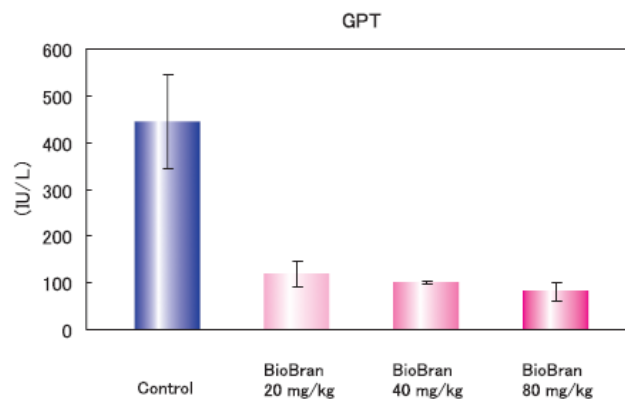
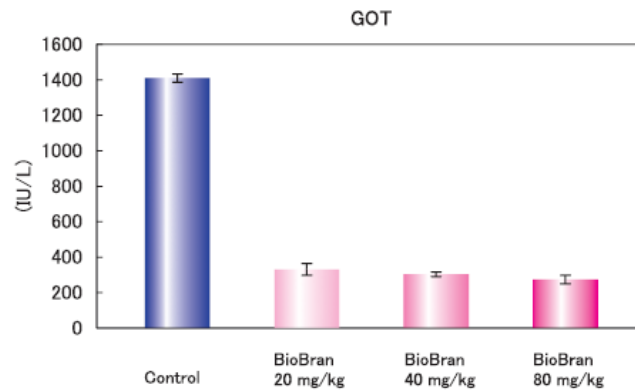


Ghoneum M. a kol., „Modifikovaný arabinoxylán z ryžových otrúb (MGN-3/BioBran) zlepšuje intracelulárnu eradikačnú činnosť ľudských fagocytózných buniek *in vitro*“, *Nutrition and Cancer*, 2008

## 2) Protizápalová aktivita

### ① Vplyv na poškodenie pečene

Samčím potkanom Wistar (5 jedincov v skupine) bolo s cieľom vyvolať u nich pečevnú poruchu intraperitoneálne podané 800 mg/kg D-galaktosamínu. Po 24 hodinách od administrácie D-galaktosamínu boli ako indícia poškodenia pečene sledované hodnoty GOT a GPT v sére. Hodinu po administrácii D-galaktosamínu bol potkanom intraperitoneálne podaný BioBran v dávke 20, 40, resp. 80 mg/kg. Hodnoty GOT a GPT v sére v kontrolnej skupine bez prípravku BioBran boli 24 hodín po administrácii D-galaktosamínu 1410 IU/l, resp. 445 IU/l. Sérové hodnoty GOT a GPT v skupinách liečených prípravkom BioBran boli v porovnaní s týmito hodnotami pri všetkých troch dávkach výrazne nižšie.

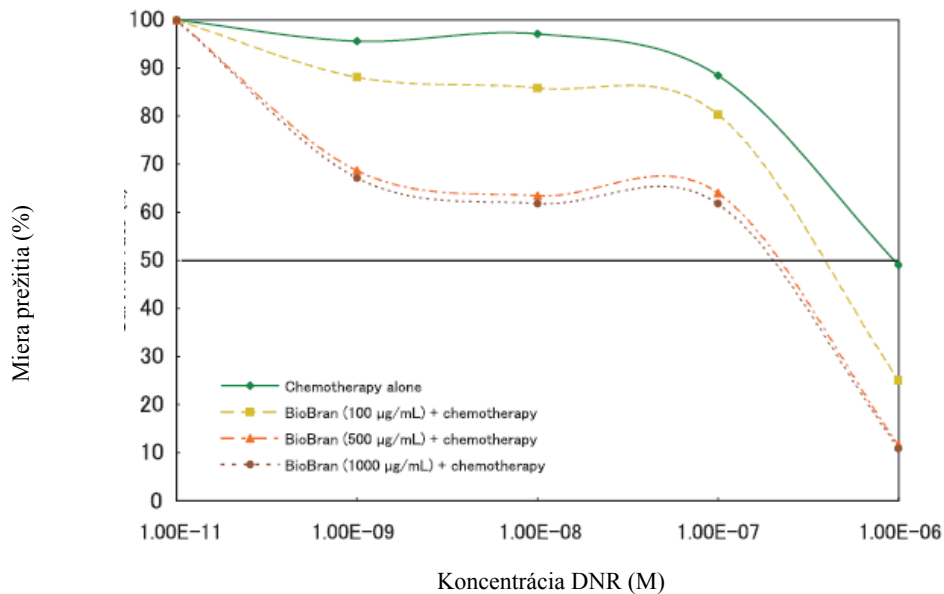


## (2) Kombinovaná liečba s chemoterapeutickými liekmi

### ① BioBran v kombinácii s chemoterapeutickým liekom

Ľudské prsníkové nádorové bunky (MCF-7) (v množstve  $1 \times 10^4$  buniek) boli in vitro inkubované počas 3 dní s rôznymi koncentraciami prípravku BioBran a chemoterapeutického lieku daunorubicín (DNR). Na spočítanie životaschopných buniek bola použitá analýza MTT, prostredníctvom ktorej bola zároveň stanovená koncentrácia DNR, ktorá redukuje počet životaschopných rakovinových buniek presne o polovicu ( $IC_{50}$ ). DNR inhiboval prežitie MCF-7 buniek v závislosti od koncentrácie, pričom hodnota  $IC_{50}$  predstavovala koncentráciu  $1 \mu\text{M}$ . Keď sme bunky MCF-7 kultivovali s DNR a prípravkom BioBran, hodnota  $IC_{50}$  sa výrazne znížila (hodnota  $IC_{50}$  predstavovala koncentráciu  $0,2 \mu\text{M}$ ).

Zmeny v náchylnosti buniek MCF-7 na DNR spojené so súčasnou administráciou prípravku BioBran



*Chemotherapy alone - iba chemoterapia*

*BioBran + chemoterapia*

Ghoneum M. a S. Gollapudi, „MGN-3/BioBran, modifikovaný arabinosylán z ryžových otrúb, senzitivizuje ľudské prsníkové rakovinové bunky na chemoterapeutické liečivo, daunorubicín“, *Cancer Detection and Prevention*, 2008.

### (3) Zlepšenie kvality života

#### ① Účinnosť prípravku BioBran na prežitie a zlepšenie kvality života pacientov v progresívnom štádiu rakoviny

Dvestopäť pacientov s malígnymi nádormi, podstupujúci liečbu alternatívnymi liekmi a chemoterapeutikami s miernymi nepriaznivými reakciami boli rozdelení do dvoch skupín. Jednej skupine (kontrolnej) bola podávaná konvenčná alternatívna liečba a chemoterapia, druhej skupine (BioBran) bol podávaný popri tej istej terapii, aká bola podávaná kontrolnej skupine, navyše 1 g prípravku BioBran trikrát denne po jedle po dobu 18 mesiacov. Následne sa zisťovala korelácia medzi nameranou aktivitou NK buniek počas sledovaného obdobia a mierou prežitia.

Pre zhodnotenie kvality života pacientov bola stanovená škála od 0 do 4 na posúdenie miery „bolesti“, „únavy“ a „nevoľnosti“ a škála od 0 do 3 na posúdenie „chute do jedla“, pričom pacienti jednotlivé parametre posudzovali na začiatku a počas sledovaného obdobia. Z 205 účastníkov štúdie, 53 pacientov z kontrolnej skupiny nemohlo ďalej pokračovať v konvenčnej alternatívnej liečbe a zo štúdie vypadli, a teda posudzovaných a analyzovaných bolo napokon 152 pacientov (56 z kontrolnej skupiny a 96 zo skupiny BioBran). Miera prežitia na konci sledovaného obdobia v kontrolnej skupine a v skupine BioBran bola 35,8 %, resp. 54,2 %. Predstavuje to o 50 % vyššiu mieru prežitia v prospech skupiny BioBran oproti kontrolnej skupine. Štúdia tiež poukázala na spojitosť zvýšenej aktivity NK buniek s vyššou mierou prežitia (Tabuľka č. 1). Štúdia tiež preukázala, že kvalita života na konci štúdie sa oproti stavu na začiatku v oboch, kontrolnej skupine, aj v skupine BioBran, zlepšila; pozoruhodné bolo najmä zlepšenie chuti do jedla pozorované v skupine BioBran (Tabuľka č. 2).

Tab. č. 1: Miera prežitia a aktivita NK buniek

	Skupina BioBran	Kontrolná skupina
Miera prežitia	52/96 (54,2 %)	19/56 (35,8 %)
Aktivita NK buniek		
<19,9 %	17/40 (42,5 %)**	2/16 (12,5 %)
20~40 %	18/35 (51,4 %)*	7/25 (28,0 %)
≥40 %	17/21 (81,0 %)	10/15 (66,7 %)

\*\* : p < 0,01

\* : p < 0,05

Tab. č. 2: Zlepšenie kvality života

Kvalita života	bolesť			únava			nevoľnosť			apetít		
	pred	po	%	pred	po	%	pred	po	%	pred	po	%
Kontrolná skupina	2,9	2,5	-14,0	3,5	2,9	-17,1	2,5	2,9	-14,6	1,6	1,9	+15,9
Skupina BioBran	2,2	1,9	-15,9	2,9	2,4	-17,3	2,3	2,0	-13,3	1,7	2,1	+24,2

(-): indikuje zníženie negatívnych faktorov (bolesť, únava a nevoľnosť)

(+): indikuje nárast chuti do jedla

Takahara K. a kol. „Účinnosť arabinosylanového derivátu z ryžových otrúb (MGN-3, BioBran) na predĺženie života a zlepšenie jeho kvality u pacientov v progresívnom štádiu rakoviny.“ *Clinical Pharmacology and Therapy*, 2004.

## **6. Bezpečnosť**

### **(1) Test na mutagénnosť (Ames test)**

BioBran bol v rámci bakteriálneho testu reverznej mutácie až do koncentrácie 10 000 µg/sklíčko testovaný ako negatívny, tak s metabolickou stimuláciou ako aj bez nej.

### **(2) Testovanie jednorazovej dávky na potkanoch**

Samčím a samičím potkanom Wistar bola podaná jednorazová dávka prípravku BioBran v koncentrácii 5, 10, 18, resp. 36 g/kg. Smrť nenastala ani v jednom prípade, a tak sa za LD<sub>50</sub> považuje koncentrácia 36 g/kg alebo vyššia.

### **(3) Opakovaná administrácia prípravku BioBran u psov**

V rámci štúdie bezpečnosti prípravku BioBran prevádzanej na psoch bola psom a fenkám plemena beagle podávaná 0, 20, resp. 200 mg/kg dávka prípravku BioBran, zamiešavaná do krmiva raz denne po dobu 4 týždňov (28 dávok). Ani po 4-týždňovej administrácii prípravku v dávkach 20, resp. 200 mg/kg/denne neboli pozorované žiadne abnormálne nálezy v kondícii, telesnej hmotnosti, príjme potravy, hematológii alebo krvnej biochémi. V rámci tejto štúdie bola NOAEL (hladina žiadnych pozorovaných vedľajších účinkov) produktu stanovená na 200 mg/kg/denne alebo viac.

## **7. Odporúčaná denná dávka**

Na základe výsledkov štúdií uskutočnených na zvieratách a ľuďoch je odporúčaná dávka prípravku BioBran 1 až 3 g denne.

## 8. Informácie o produkte

### (1) Kvalitatívne špecifikácie

Testovaná položka	Špecifikácia
Opis	svetlohnedý prášok
Voda	$\leq 8 \%$
Proteín	8 – 15 %
Popol	5 – 10 %
Uhlíohydrát	65 – 80 %
Arzén (vo forme $As_2O_3$ )	$\leq 5,0 \text{ ppm}^*$
Ťažký kov (Pb)	$\leq 20 \text{ ppm}$
Celkový počet živých buniek	$\leq 3 \times 10^3 \text{ CFU/g}^*$
Koliformné baktérie	negatívny

\*ppm – parts per milion – milióntina

\*CFU – colony forming unit – počet jednotiek tvoriacich kolóniu v 1 grame

### (2) Vlastnosti

Lahko rozpustný vo vode a tepelne stabilný

### (3) Skladovanie

Produkt je vysoko hygroskopický. Skladujte ho preto uzavretý a mimo vysokých teplôt a vlhkosti.