

Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas

COGUMELOS E SEUS EFEITOS TERAPÊUTICOS

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas

COGUMELOS E SEUS EFEITOS TERAPÊUTICOS

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas

COGUMELOS E SEUS EFEITOS TERAPÊUTICOS

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa
como parte dos requisitos para obtenção do
grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

(Ana Cláudia Pereira de Mesquita Freitas)

Sumário

Os efeitos terapêuticos dos cogumelos são conhecidos há séculos principalmente na medicina oriental. A sua utilização maioritariamente empírica traz enormes benefícios para a saúde, no entanto nunca nos podemos esquecer da possível toxicidade de alguns cogumelos que pode mesmo levar à morte.

Nos tempos mais recentes tem-se assistido a uma enorme vontade de melhor conhecer os efeitos farmacológicos destes fungos com base em análises científicas. Este trabalho tem como objetivo fazer um levantamento dos efeitos terapêuticos devidamente documentados dos cogumelos.

Efeitos antioxidantes, imunomoduladores e anti-tumorais são comuns a todas as espécies estudadas. No entanto em espécies como a *Ganoderma lucidum*, já foram determinados mais efeitos terapêuticos, como hipoglicémica, hipolipidémica e antiviral, entre outros.

Verificou-se pela análise de diversos artigos que os cogumelos apresentam enormes vantagens na terapêutica das mais diversas patologias, sendo ainda uma área com enorme potencial para estudo e aplicação prática na terapêutica diária, mesmo como adjuvante da terapia medicamentosa convencional.

Palavras-chave: Cogumelos; Alimentos funcionais; Toxinas; *Ganoderma lucidum*; *Coriolus versicolor*; *Cordyceps sinensis*;

Abstract

Mushroom therapeutic effects are known for centuries in oriental medicine. Mushroom use is mostly empirical, and the benefits are well known, however we can never forget mushroom toxicity, that can even lead to death.

There is a recent interest in scientific documentation of the pharmacological effects of these fungi. The aim of this study is to review the therapeutic effects of mushrooms that are well documented.

Antioxidant, antitumor and immunomodulatory activities are documented in almost every species. Well studied species like *Ganoderma Lucidum* shows also hypoglycemic, hypolipidemic and antiviral activities, among others.

This scientific papers review brings forward the enormous therapeutic benefits in different pathologies, showing that there is a lot of work to be done to the use of these fungi as a complement in conventional medicine.

Keywords: Mushrooms; Functional Food; Toxines; *Ganoderma lucidum*; *Coriolus versicolor*; *Cordyceps sinensis*;

ÍNDICE

I. Introdução	1
II. Desenvolvimento	4
1. Cogumelos como alimentos funcionais.....	5
2. Toxicidade dos Cogumelos	7
3. Atividade farmacológica	12
4. Ganoderma lucidum	13
i. Atividade antioxidante	14
ii. Atividade no tratamento do cancro e imunomoduladora	15
iii. Atividade Hepatoprotetora	19
iv. Atividade Antiviral e Anti-herpética	21
v. Atividade Hipoglicémica.....	23
vi. Atividade Hipolipidémica	24
5. Coriolus versicolor	25
i. Atividade antioxidante	26
ii. Atividade no tratamento do cancro e imunomoduladora	26
6. Cordyceps sinensis	28
i. Atividade antioxidante	29
ii. Atividade imunomoduladora.....	30
iii. Atividade antitumoral.....	31
iv. Atividade nefroprotetora	31
III. Conclusão.....	33

IV. Bibliografia 35

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Classificação das toxinas dos cogumelos.	8
Tabela II – Mecanismos de ação em células cancerígenas de extratos de <i>G. lucidum</i>	18

LISTA DE ABREVIATURAS

A.C.: Antes de Cristo

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AP-1: Proteína Ativadora 1

BHA: Butil-hidroxianisol

CDK: Quinase Dependente de Ciclina

CREB: Proteína de ligação como resposta ao elemento

D-Gal: D-Galactosamina

DPPH: 1,1-Difenil-2-picrilhidrazil

ERK: Cinase Regulada por Sinal Extracelular

FN: Fibronectina

HDL: Lipoproteína de Alta Densidade

HMG-CoA : 3-hidroxi-3-metolglutaril-CoA

IL: Interleucina

IFN: Interferão

LDL: Lipoproteína de Baixa Densidade

MAPK: Proteína Cinase Ativada por Mitogénio

NF- κ B: Fator Nuclear κ B

NK: Natural Killer

PKC: Proteína cinase C

PSK: Polyssaccharide-Krestine

PSP: Polyssaccharopeptide

ROS: Reactive Oxygen Species

TGF: Fator de Transformação do Crescimento

TNF: Fator de Necrose Tumoral

uPA: Ativador do Plasmonogénio do tipo uroquinase

uPAR: Recetor do Ativador do Plasmonogénio do tipo uroquinase

VEGF: Fator de Crescimento Vascular Endotelial

VLDL: Lipoproteínas de Muito Baixa Densidade

VN: Vitronectina

I. INTRODUÇÃO

O uso de cogumelos medicinais, em extratos em água quente, em pó ou em concentrados, apresenta uma longa história como promotores da saúde, mas só estudos recentes comprovam a sua eficácia e evidenciam as substâncias ativas presentes. É necessário ter em conta que, embora alguns destes cogumelos possam fazer parte da alimentação mas até à data sem qualquer referência ao seu efeito terapêutico (espécies: *Lentinus*, *Hericium*, *Grifola* e *Tremella*) outros apresentam-se especialmente vantajosos pelas suas propriedades medicinais como a *Ganoderma lucidum* ou a *Coriolus versicolor* (Smith et al., 2002).

Ao longo desta revisão bibliográfica ir-se-ão abordar algumas propriedades farmacológicas dos cogumelos, não deixando de referir a sua excelência ao nível nutricional. No entanto não pode deixar de se alertar para os cuidados a ter com os cogumelos devido ao potencial tóxico de algumas espécies.

Pensa-se que os cogumelos e outros fungos possam apresentar cerca de 126 atividades farmacológicas incluindo antitumoral, imunomoduladora, antioxidante, protetora cardiovascular, antiviral, antibacteriana, antiparasitária, hepatoprotetora e antidiabética (Wasser, 2011). São 4 as espécies com maior relevância clínica na medicina natural: *Cordyceps sinensis*, conhecido como maitake; *Grifola frondosa* conhecido como reishi; *Ganoderma lucidum*; e *Coriolus versicolor* ou *Trametes versicolor* (Meletis and Barker, 2005). Todos estes pertencem à família dos basidiomicetes, da qual já foram identificadas cerca de 30000 espécies de fungos o que representa aproximadamente 37% de todos os fungos identificados. São fungos septados e devem esta denominação por apresentarem basídio, um esporângio caracterizado por 4 basidiósporos, externos, onde se dá a produção de esporos de reprodução. Quando se refere o termo cogumelos refere-se ao basidioma, que é a estrutura micelar responsável pela reprodução (Swann, 2007).

Além das espécies referidas anteriormente que já se encontram relativamente bem estudadas, existem outras como o *Phellinus rimosus*, o *Pleurotus florida* e o *Pleurotus pulmonaris* que também apresentam elevada atividade antioxidante e antitumoral quer por atividade anticarcinogénica quer por antimutagénica, no entanto menos estudadas (Ajith and Janardhanan, 2007).

Um dos primeiros estudos publicados sobre a atividade antitumoral de cogumelos edíveis data de 1969. Ikekawa e colaboradores testaram 7 espécies de cogumelos em células de sarcoma 180, transplantadas para ratinhos albinos suíços, tendo-se obtido uma inibição do crescimento do tumor em 6 das espécies testadas. O composto com atividade antitumoral foi isolado de uma das espécies concluindo tratar-se de um polissacarídeo (Ikekawa et al., 1969). Outro estudo foi realizado recentemente por Yu e colaboradores (2009) para testar o efeito imunomodulador na inflamação. Foram testados o cogumelo inteiro e os seus extratos, tendo-se concluído que *in vitro* o cogumelo inteiro apresenta o efeito esperado, no entanto *in vivo* esse efeito é difícil de detetar o que indica que poderá ser necessária a administração do cogumelo inteiro para que ocorra o efeito terapêutico, podendo alguns princípios ativos ser dependentes de outras substâncias para exercer a sua ação.

Neste estudo constata-se ainda que todas as atividades farmacológicas provadas consideram as substâncias ativas isoladas. Uma grande questão é saber até que ponto o consumo de cogumelos inteiros vai ou não apresentar uma concentração suficiente de substâncias ativas suficientes para exercer um efeito terapêutico imunomodulador, tendo em conta também que a toxicidade dos extratos pode ser muito menor do que do cogumelo inteiro (Yu et al., 2009).

É do conhecimento geral que os cogumelos apresentam inúmeras vantagens no entanto não é possível falar em cogumelos sem referir sua potencial toxicidade. Os sintomas apresentados por intoxicação vão depender do grupo de toxina presente na espécie ingerida. Esta toxicidade pode então manifestar-se de diversas formas, desde simples sintomas gastrointestinais, a alucinações e mesmo morte. De todos os cogumelos conhecidos, apenas cerca de uma centena apresenta toxicidade. Destas 100 apenas 35 espécies se incluem no grupo das toxinas mais letais, as amatoxinas (Schenk-Jaeger et al., 2012).

II. DESENVOLVIMENTO

1. COGUMELOS COMO ALIMENTOS FUNCIONAIS

Não existe consenso na definição de alimento funcional. Por um lado existe a opinião de que todos os alimentos são funcionais uma vez que fornecem nutrientes e por isso vão ter uma ação fisiológica (EuropeanCommission, 2010). No entanto outra definição engloba apenas alimentos que promovem a saúde por ação aditiva ou sinérgica dos compostos bioativos presentes (Reis et al., 2012). A definição mais reduzida defende que apenas alimentos enriquecidos com componentes que são benéficos à saúde podem ser alimentos funcionais. A Comissão Europeia propõe que se defina alimento funcional como alimentos que têm uma ação benéfica em funções do organismo, para além do efeito nutricional, sendo esta ação relevante para a melhoria do estado de saúde ou do bem-estar, tal como para a redução do risco de doença. É um alimento que faz parte do padrão de alimentos normal. Não é um comprimido, nem uma cápsula, nem nenhuma forma de suplemento alimentar (EuropeanCommission, 2010).

Ao nível nutricional podemos colocar os cogumelos entre os vegetais e as proteínas animais. Embora a sua composição seja cerca de 90% de água, o seu peso seco pode conter até 40% de proteínas. Apresenta aminoácidos essenciais, vitaminas hidrossolúveis, minerais e um baixo conteúdo lipídico. É de referir que na sua composição estão também presentes fibras e hidratos de carbono (Leal et al., 2013).

De todas as espécies apenas 20 são cultivadas industrialmente. A *Agaricus bisporus* é a mais consumida à escala mundial, espécies como o *Pleurotus ostreatus*, ou cogumelo ostra, e *Lentinus edodes* (shiitake) são a segunda e terceira espécies mais consumidas em todo o mundo.

Relativamente à espécie *Agaricus bisporus*, apresenta um valor medicinal inferior às outras já que a sua única atividade medicinal conhecida é como hipolipidemiante.

Num estudo de 2010 (Guillamon et al., 2010) em ratinhos com uma alimentação rica em lípidos suplementada com extrato de quitosano de *A. bisporus* verificou-se uma baixa absorção dos lípidos e uma conseqüente diminuição do nível de lípidos ao nível sanguíneo. Isto sugere que esta espécie pode ser utilizada como preventiva em certas

doenças vasculares, sendo um bom suplemento no tratamento da obesidade e do colesterol.

Os cogumelos da espécie *Pleurotus* apresentam essencialmente atividade antioxidante (Jayakumar et al., 2006), antimicrobianas e antineoplásicas (Wolff et al., 2008). No estudo de Roupas e colaboradores (2012) são evidenciados também os benefícios do género *Pleurotus* em diversas patologias. Ação anticarcinogénica no carcinoma do fígado, do pulmão e cervical. Apresenta também ação antiartrítica, ao nível ósseo atua evitando a perda de massa óssea. Previne também a formação de cataratas nos testes *in vivo*.

Espécies como o *Lentinus edodes* apresentam propriedades imunomoduladoras, hipolipidémica, antiviral e antitumoral. Em termos nutricionais tem um conteúdo de vitamina D que varia entre 22 e 110µg por cada 100g de cogumelo seco (Chang, 1996, Mattila et al., 2000). Um extrato desta espécie foi testado ao nível da atividade antibacteriana e apresentou uma atividade superior à da ciprofloxacina, bem como uma atividade antifúngica (Hearst et al., 2009).

Ao longo dos anos têm sido realizados muitos testes, em diferentes espécies, que foram compilados recentemente num estudo em 2012 (Roupas et al., 2012). Testes em humanos ou em linhas celulares apresentam primordialmente atividade anticarcinogénica ao nível dos carcinomas da mama e colorectal e também uma ação imunomoduladora. Enquanto que os testes em animais revelam uma ação benéfica maioritariamente em leucemias, no tratamento de feridas e benefícios ao nível de danos no ADN (ácido desoxirribonucleico).

Apresentando-se ricos em nutrientes, os cogumelos são também conhecidos como fonte de compostos bioativos e por isso apresentam elevado valor medicinal (Leal et al., 2013). Deste modo podem ser considerados alimentos funcionais. São fonte de ácidos gordos insaturados, polissacarídeos, compostos fenólicos, tocoferóis, ácido ascórbico, carotenóides e muitos outros componentes que vão dotá-los das suas características antitumorais, antivirais, antioxidantes, modeladores da função imunológica, etc. (Leal et al., 2013, Reis et al., 2012, Roupas et al., 2012).

2. TOXICIDADE DOS COGUMELOS

A distinção entre um cogumelo venenoso e um cogumelo edível, não é fácil. Embora alguns sejam muito distintos, a maior parte das intoxicações ocorrem por semelhança entre espécies, por desconhecimento dos riscos de ingestão, por ingestão intencional de cogumelos alucinogênicos, por ingestão acidental por crianças ou por intenção de suicídio (Persson, 2012).

Existem muitos mitos mas que já foram provados como falsos no que diz respeito à distinção entre cogumelos comestíveis e cogumelos tóxicos. Entre os mais comuns encontram-se como característica de venenoso o facto de escurecer uma moeda de prata ao ser cozinhado ou o facto de ser picante quando se prova um pequeno bocado. Como características de não tóxico o mito mais comum é o facto de se dar a um animal e este o comer, ou o facto de se conseguir retirar a camada superior do píleo.

Embora na sua maioria comestíveis e sem quaisquer efeitos nocivos para a saúde humana, existe uma pequena quantidade de cogumelos que apresentam micotoxinas que podem ser letais. A ingestão de espécies venenosas pode causar diversos sinais e sintomas tais como gastroenterite, perturbações do sistema nervoso central, ou falência hepática e renal, dependendo da toxina que é ingerida. Enquanto que os primeiros sintomas mencionados são autolimitados, ou seja, são inofensivos uma vez que se resolvem por si próprios necessitando apenas de tratamento para alívio dos sintomas ou recuperação mais rápida, qualquer falência orgânica pode ser irreversível e mesmo fatal sem transplante do órgão em questão. As toxinas atualmente conhecidas podem ser divididas em 8 classes de acordo com a sua estrutura química tal como referido na tabela 1 (Schenk-Jaeger et al., 2012, Karlson-Stiber and Persson, 2003, Berger and Guss, 2005b).

Tabela I - Classificação das toxinas dos cogumelos.

Grupo	Tempo de latência	Sintomas	Gêneros	Ref
Amatoxinas e Falotoxinas	8 a 24h	Gastrointestinais; Lesão hepática e renal.	<i>Amanita</i> <i>Galerina</i> <i>Lepiota</i>	Berger and Guss, 2005a, Berger and Guss, 2005b Karlson-Stiber and Persson, 2003, Schenk-Jaeger et al., 2012,
Giromitrina - Monometilhidrazina (MMH)	5 a 8h	Gastrointestinais; Neurotoxicidade; Cefaleias; Lesão hepática.	<i>Gyromitra</i> <i>Helvella</i> <i>Paxina</i>	
Orelanina	2 a 4 dias	Gastrointestinais; Lesão renal.	<i>Cortinarius</i>	
Muscarina	30min. a 2h	Estimulação das glândulas exócrinas; Espasmos musculares; Baixo ritmo cardíaco; Alterações na visão.	<i>Clitocybe</i> <i>Inocybe</i> <i>Omphalotus</i>	
Ácido Iboténico Muscimol	30min. a 2h	Ação no sistema nervoso central; Idêntico a intoxicação por etanol.	<i>Amanita</i> <i>Panaeolus</i>	
Coprina	30 a 60min.	Apenas quando consumidos com etanol; Idênticos aos efeitos do dissulfiram.	<i>Coprinus</i>	
Psilocibina e Psilocina	10 a 30min.	Ação no sistema nervoso central; Alucinações.	<i>Psilocybe</i> <i>Panaeolus</i> <i>Conocybe,</i>	

			<i>Gymnopilus</i>	
Outros	30 a 90min.	Gastrointestinais	<i>Agaricus</i> <i>Amanita</i> <i>Boletus</i> <i>Chlorophyllum</i> <i>Entoloma</i> <i>Scleroderma</i> <i>Tricholoma</i>	

No primeiro grupo as falotoxinas não apresentam toxicidade quando ingeridas, porque não são absorvidas a nível intestinal. No entanto testes em ratinhos demonstram que na corrente sanguínea, apresentam-se dez vezes mais letais do que o cianeto. As amatoxinas devido à sua elevada toxicidade são responsáveis por cerca de 90% das intoxicações, e por isso apresentam maior interesse clínico. Uma intoxicação por amatoxinas apresenta uma taxa de mortalidade de 10 a 30%, e 20% dos intoxicados desenvolve uma hepatite crónica.

Tanto as falotoxinas como as amatoxinas são octapéptidos bicíclicos termoestáveis o que implica que não são destruídas mesmo que os cogumelos sejam cozinhados. (Berger and Guss, 2005a, Berger and Guss, 2005b, Karlson-Stiber and Persson, 2003, Schenk-Jaeger et al., 2012).

A dose letal para um adulto é de 0,1mg/kg, logo a ingestão de 20 a 25g de cogumelo pode ser fatal uma vez que implica o consumo de 5 a 8mg de amatoxina. (Berger and Guss, 2005a, Berger and Guss, 2005b, Karlson-Stiber and Persson, 2003, Schenk-Jaeger et al., 2012).

A amatoxina é rapidamente absorvida e a sua ação manifesta-se numa média de 12h, podendo no entanto o período de latência chegar às 24h (Schenk-Jaeger et al., 2012). A

toxicidade expressa-se por síntese proteica deficiente e consequente morte celular, podendo em alguns casos induzir também apoptose (Berger and Guss, 2005a). O ataque inicial é nas células da mucosa intestinal seguindo-se os hepatócitos e os tubos contornado proximal do rim (Karlson-Stiber and Persson, 2003). Os primeiros sintomas são gastrointestinais, diarreia esbranquiçada, cólicas e vômitos, que podem durar até 2 dias, seguindo-se um período de aparente convalescença (Berger and Guss, 2005a). Após 36/48h surgem os primeiros sinais de lesão hepática, a icterícia é visível e há o aumento das transaminases hepáticas, da lactato desidrogenase e da bilirrubina no sangue, finalmente a falência hepática. Ao nível renal os efeitos podem surgir no início, devido à elevada perda de líquidos provocada pelos efeitos gastrointestinais, no entanto estes são reversíveis. A falência renal subsequente pode estar relacionada quer com toxicidade direta da amatoxina quer com a falência hepática (Karlson-Stiber and Persson, 2003).

No que diz respeito à terapêutica, não existe nenhum antídoto conhecido. O primeiro passo prende-se com a prevenção da absorção quer com lavagem gástrica quer com carvão ativado. A primeira só é eficaz se for realizada até 6h após ingestão. O segundo é administrado sempre e durante alguns dias para prevenir a reabsorção da toxina que apresenta elevada recirculação enterohepática. Segue-se o tratamento dos sintomas, com a reidratação a ter um papel fundamental principalmente devido à elevada eliminação urinária da toxina. (Berger and Guss, 2005a, Berger and Guss, 2005b, Karlson-Stiber and Persson, 2003, Schenk-Jaeger et al., 2012).

As monometilhidrazinas são um produto da hidrólise *in vivo* da giromitrina. Uma intoxicação com esta toxina vai ter uma gravidade diretamente proporcional à quantidade ingerida. Tal como no grupo de toxinas anteriores, apresenta um elevado tempo de latência podendo chegar às 12h e os sintomas iniciais são também gastrointestinais mas neste caso seguidas de fraqueza, vertigens, disartria, diaforese e enxaqueca. Em casos graves pode ocorrer falência hepática, hemólise e podem aparecer delírios e convulsões que se podem desenvolver em coma e consequente morte. A terapêutica é meramente de suporte, com a administração de carvão ativado. Em certos casos em que o sistema nervoso central é fortemente atingido é possível a administração de piridoxina, vulgarmente conhecida como vitamina B6, fundamental na síntese de

neurotransmissores (Berger and Guss, 2005a, Berger and Guss, 2005b, Karlson-Stiber and Persson, 2003, Schenk-Jaeger et al., 2012).

A orelanina causa maioritariamente danos renais através de mecanismos ainda não conhecidos. No entanto sabe-se que estes danos são não glomerulares sendo mais característico a fibrose intersticial e necrose tubular. A falência renal ocorre em 30 a 50% dos intoxicados. Com um tempo de latência que pode chegar aos 2 dias após a ingestão, os sintomas iniciais são os já referidos nos dois grupos anteriores, ou seja, gastrointestinais. As lesões renais podem demorar até 17 dias a ocorrer, dependendo da quantidade de cogumelos ingerido, iniciando-se com poliúria em associação com os sintomas normais de falência renal, náuseas, vômitos e mal-estar geral. O paciente pode recuperar totalmente ou chegar mesmo a necessitar de um transplante renal. A terapêutica é de suporte, com hemoperfusão e hemodiálise. Quando detetada a intoxicação precocemente (até 6h após ingestão) é realizada a lavagem gástrica e administração de carvão ativado (Berger and Guss, 2005b, Persson, 2012).

A muscarina é um composto parasimpaticomimético com efeito idêntico ao da acetilcolina, no entanto não é degradado pela colinesterase e por isso o seu efeito é bem mais prolongado. A ativação dos recetores da acetilcolina, com os seus respetivos efeitos colinérgicos, apenas é visível nas glândulas exócrinas, coração e músculo liso, e ocorrem até 2 horas após a ingestão. A terapia passa por reposição de líquidos, poderá ser administrada atropina apenas em caso de intoxicação grave (Berger and Guss, 2005b).

O ácido iboténico e o muscinol (composto resultante da descarboxilação do ácido iboténico) são isoxazoles que estão presentes na espécie *Amanita muscaria*. Estas toxinas têm efeitos ao nível do sistema nervoso central até 2 horas após a ingestão. Sintomas comuns são: confusão, delírio, euforia, distorção da realidade, náuseas e vômitos (Berger and Guss, 2005b, Persson, 2012).

A coprina conhecida também como toxina idêntica ao dissulfiram ainda não tem o seu mecanismo de ação identificado. Sabe-se que esta só é tóxica na presença de etanol, por isso, esta ou um seu metabolito poderão inibir a enzima aldeído desidrogenase levando

a um aumento dos níveis de acetaldeído. Este tal como no tratamento do alcoolismo com dissulfiram, o consumo de etanol vai provocar cefaleia, taquicardia, parestesia, náuseas, vômitos. Todos estes sintomas são verificáveis se o álcool for consumido até 72h depois da ingestão do cogumelo. São efeitos normalmente autolimitados, ou seja resolvem-se por si próprios. A administração de β -bloqueadores podem controlar a arritmia provocada por esta toxina (Berger and Guss, 2005b, Persson, 2012).

A psilocibina está normalmente presente nos denominados cogumelos mágicos. Os seus efeitos alucinogénicos, euforia e alucinações, e também os efeitos simpaticomiméticos, devem-se à desfosforilação pela enzima fosfatase alcalina, originando a psilocina que se pensa agir por alteração da concentração de neurotransmissores, especialmente a serotonina. Os efeitos desta substância são visíveis cerca de 30 minutos depois do consumo. Os efeitos tóxicos da psilocina vão ser dependentes do estado psicológico e personalidade de quem ingere, podendo muitas vezes levar a ataques de ansiedade, pânico e paranóia. Nestes casos é comum a administração de benzodiazepinas como tratamento (Berger and Guss, 2005b, Persson, 2012).

O grupo dos irritantes gastrointestinais engloba cogumelos cuja toxicidade causa sintomas autolimitados e sem grande gravidade. Normalmente com um período de latência curto, de 1 a 3 horas após ingestão, a intoxicação dura em média 24 horas. Os sintomas característicos são náuseas, vômitos, cólicas intestinais e diarreias. No tratamento apenas a hidratação é necessária, o uso de antidiarréicos e antieméticos deverá ser evitado para que haja a eliminação da toxina (Berger and Guss, 2005b, Persson, 2012).

3. ATIVIDADE FARMACOLÓGICA

Grande parte dos cogumelos apresentam polissacarídeos com atividade biológica principalmente antitumoral e imunomoduladora por aumento da resposta imunitária inata e mediada por células. As principais classes de compostos ativos são: proteínas, polissacarídeos (β -D-glucanos associados ou não a cadeias de xilose, manose, galactose ou ácido urónico), lipopolissacarídeos, e glucoproteínas (complexos β -D-glucanos-proteínas). A estimulação do sistema imunitário pelos polímeros bioativos dos cogumelos com ação terapêutica afecta a maturação, a diferenciação e a proliferação de

diferentes células imunológicas tendo já sido desenvolvidos alguns produtos pelas empresas farmacêuticas asiáticas a partir de cogumelos especialmente compostos por β -glucanos como por exemplo o Krestin e o PSP (polyssaccharopeptide) a partir do *Coriolus versicolor*. Todos estes compostos apresentam elevado peso molecular e não podem ser sintetizados, pelo que a sua extração do fungo em questão torna-os extremamente caros (Wasser, 2011, Smith et al., 2002).

Os polissacarídeos cuja atividade é especialmente benéfica quando usados em conjunto com a quimioterapia previnem a oncogénese, demonstram atividade antitumoral e prevenção da metastização. Estes atuam por ativação de macrófagos citotóxicos, monócitos, neutrófilos, células natural killer (NK), células dendríticas e mediadores químicos, as citocinas, levando a respostas agudas e complementares. Resumindo, atuam como indutores de citocinas quer ao nível da expressão genética destas quer ao nível dos recetores, tendo por isso ação tanto ao nível das defesas inatas como das adquiridas (Wasser, 2002, Wasser, 2011, Smith et al., 2002). Em algumas espécies estes compostos apresentam um efeito citotóxico em células cancerígenas. A capacidade destes compostos alterarem a resposta do sistema imunitário pode depender de diversos fatores como a dose, a via de administração e a frequência de administração.

4. GANODERMA LUCIDUM

Esta espécie também conhecida como Reishi encontra-se referida na farmacopeia chinesa datada do primeiro século A.C. sendo usada na medicina tradicional na China, Japão e Coreia em casos de insónia, fraqueza, fadiga, doenças hepáticas, úlceras gástricas, hipertensão, hiperglicemia e tosse (Meletis and Barker, 2005, Ajith and Janardhanan, 2007, Sliva, 2003).

Recentemente têm sido realizados estudos para identificar quais as substâncias ativas deste cogumelo, e quais os seus efeitos e mecanismos de ação. Devido ao elevado número de estudos desta espécie resolveu-se salientar os efeitos terapêuticos que apresentam maior relevância tanto pelo número de estudos produzidos, como pela gravidade e incidência das patologias em questão, ou ainda pela importância do aparecimento de novas terapêuticas alternativas.

i. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A produção de espécies reativas de oxigênio e consequente stress oxidativo pode levar a diversas patologias, como o cancro, e está intimamente relacionado com o envelhecimento. Embora o organismo humano apresente defesas para estes metabolitos formados pelos seus processos fisiológicos, estas não são suficientes para eliminar todos os danos provocados, como consequência há o desencadear de stress oxidativo que consiste num desequilíbrio entre as espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante do organismo, daí a importância de antioxidantes.

A avaliação da capacidade antioxidante do *G. lucidum* foi testada em 2002. Os resultados do estudo mostraram uma forte ação antioxidante com diminuição de peroxidação lipídica para um máximo de 6,41% (extrato metanólico de 0,6 mg/ml), um poder redutor excelente que pode ser devido à sua capacidade de ceder hidrogênio e à sua grande capacidade de reação com os radicais e de os estabilizar apresentando valores superiores aos obtidos com butil-hidroxi-anisol (BHA) e com α -tocoferol. No que diz respeito ao sequestro do radical 1,1-Difenil-2-picrilhidrazil (DPPH, é um composto químico constituído por radicais livres), este aumenta diretamente com a concentração (74,4% para uma concentração de 0,64mg/ml), no entanto os valores obtidos com BHA e com α -tocoferol são superiores (96 e 95%). Estes resultados invertem-se quando é testado o radical hidroxilo (BHA-23%, α -tocoferol-34%, extrato de *G. lucidum* 16mg/ml-52,6%). Considerando o efeito quelante de iões ferro o resultado obtido foi satisfatório tendo atingido um máximo de 67,7% valor este significativamente superior ao registado para o BHA (36%) mas no entanto inferior ao do α -tocoferol (92%) (Mau et al., 2002).

Mau e colaboradores (2002) identificou os componentes antioxidantes presentes nos extratos etanólicos concluindo que a maior parte dos efeitos antioxidantes se devem a compostos fenólicos embora apresente uma pequena quantidade de γ -tocoferol.

Uma das ações antioxidantes dos polissacarídeos consiste na indução da enzima glutationa-S-transferase. Outro componente com interesse é o G009, uma fração aminopolissacarídea do *G. lucidum* que demonstra capacidade de inibição de espécies reativas de oxigênio como o radical hidroxilo e o anião superóxido e inibe a

peroxidação lipídica provocada por ferro e ainda por redução dos danos oxidativos no ADN (Sliva, 2003).

Como as espécies reativas de oxigênio (do inglês *Reactive Oxygen Species* - ROS) estão diretamente relacionadas com a carcinogênese, podemos concluir que todas estas ações antioxidantes vão ter uma potencial ação protetora no desenvolvimento de carcinomas (Sliva, 2004).

ii. ATIVIDADE NO TRATAMENTO DO CANCRO E IMUNOMODULADORA

São três as classes de compostos em que foi demonstrada a atividade anticarcinogénica na espécie *Ganoderma*: polissacarídeos, frações contendo sacarídeos e triterpenos.

A atividade dos polissacarídeos isolados da *G. lucidum* no tratamento do cancro foram inicialmente testados em 1985 em células de sarcoma180 transplantados em ratinhos, tendo-se verificado que os principais compostos ativos consistiam em formas β -D-glucanos e a sua atividade deve-se à interação com o recetor tipo 3 do complemento. Esta atividade provada com glucuronoglucano, manogalactoglucano, glucogalactano e com arabinoglucano (Sliva, 2003).

Durante os últimos anos a capacidade de prevenir indiretamente a oncogénese e a metastização tem sido também comprovada. Estes polissacarídeos exercem a sua ação pela estimulação do sistema imunitário que resulta na ativação de células NK, linfócitos T e B e macrófagos. Os polissacarídeos extraídos do corpo de frutificação estimulam a produção de interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6) dos monócitos, o fator de necrose tumoral α (TNF- α) e o interferão γ (IFN- γ) dos linfócitos. Todas estas citocinas vão suprimir a proliferação e a clonogenicidade das células leucémicas. A ação dos polissacarídeos vai aumentar a resposta do sistema imunitário e desencadear os efeitos antitumorais dos neutrófilos levando à apoptose das células, quer espontânea quer mediada pelo recetor FAS. Por outro lado vão aumentar a atividade fagocítica dos neutrófilos pela via da proteína cinase C (PKC) ou pela via da proteína cinase ativada por mitogeneo (MAPK) (Sliva, 2003).

A fração G009, um aminopolissacarídeo, apresenta um forte efeito antioxidante, efeito esse que pode ser responsável pela atividade anticarcinogênea uma vez que o stress oxidativo é um dos responsáveis por mutações que posteriormente vão originar carcinomas.

Uma fração glicoproteica contendo maioritariamente D-glucose, D-manose e D-galactose apresenta resíduos de fucose como substância ativa e mostrou atividade ao nível da produção de citocinas (IL-1, IL-2 e IFN- γ) e ao nível da estimulação da proliferação celular das células esplênicas. Outra fração com as mesmas características apresenta um estímulo à proliferação dos linfócitos B com efeitos no aumento da produção de IL-2, e também uma maior produção da PKC. Dois cerebrosídeos identificados, um composto por D-glucose, esfingosina, e 2-hidroxiálmitoil e outro por D-glucose, esfingosina, e 2-hidroxiestearil inibem as ADN polimerases (Sliva, 2003).

No que diz respeito aos triterpenos foram identificados mais de 100 do tipo lanostano, reconhecidos como ácidos ganodéricos, com atividade farmacológica demonstrada por citotoxicidade em células de carcinoma hepatocelular *in vitro*. Os ácidos ganodéricos A e C inibem a enzima farnesil transferase, enzima que ativa a oncoproteína RAS responsável por transformações celulares. Ácidos como o A, B e F apresentam citotoxicidade nas linhas celulares de células de sarcoma e de células de pulmão Lewis. Dentro dos triterpenos foram descobertos recentemente os ácidos γ , δ , ξ , η e ϵ no entanto não se verificou qualquer toxicidade para células cancerígenas (Sliva, 2003).

A fração triterpenoide extraída do corpo de frutificação do *G. lucidum* apresenta efeitos na inibição de tumores sólidos primários no baço e em metástases ao nível hepático. Tendo sido o ácido ganodérico F identificado como responsável pela inibição da angiogénese (Sliva, 2003).

Após a análise de quais os componentes com efeitos na carcinogénese é de extrema importância averiguar quais os caminhos que levam a esses efeitos. Muitos dos efeitos são indiretos pela estimulação do sistema imunitário outros são diretos afetando diretamente a sinalização intracelular e conseqüentemente o comportamento das células cancerígenas.

A inibição da proteína activadora 1 (AP-1) e do fator nuclear- κ B (NF- κ B), fatores de transcrição, responsáveis por células extremamente metastáticas vai originar uma supressão da secreção do ativador de plasminogénio do tipo uroquinase (uPA) e do seu recetor específico (uPAR) diminuindo a migração celular. Este efeito foi demonstrado por Sliva (2002) em carcinomas da mama (células MDA-MB-231) e da próstata (células PC-3) extremamente invasivos. Para além deste efeito os extratos também diminuem a adesão celular à fibronectina (FN) que posteriormente se liga ao recetor $\alpha_3\beta_1$ da integrina e à vitronectina (VN) que se liga ao recetor $\alpha_v\beta_3$ da integrina o que vai inibir a formação dos complexos uPA-uPAR-FN- $\alpha_3\beta_1$ e uPA-uPAR-VN- $\alpha_v\beta_3$. Sem estes complexos a adesão e a mobilidade são inibidas nos carcinomas da mama e da próstata extremamente invasivos (Sliva et al., 2002).

Extratos de *G. lucidum* também provaram inibir o ciclo celular, de células de cancro da mama, na fase G1 do ciclo celular. Para uma concentração de 500 μ g/ml após 48h verificou-se uma inibição de 70% do crescimento celular. Este efeito pode ter várias origens: por aumento do inibidor do ciclo celular p21/Waf-1 (inibidor de quinase dependente de ciclina) que é regulado pelo gene supressor de tumor p53 como resposta a alterações no ADN, mas na qual não se verificaram alterações; por diminuição da ciclina D1, um proto oncogene que é essencial para libertação de fatores de transcrição e consequente replicação do ADN e continuação do ciclo celular; por diminuição da quinase dependente de ciclina 4 (CDK4) e dos genes E2F que codifica para factores de transcrição. Por outro lado, pode dar-se a indução da apoptose, verificando-se a fragmentação do ADN, condensação da cromatina e alterações no núcleo. Este fenómeno pode ter origem no aumento da expressão da proteína BAX pro-apoptótica e na ativação da caspase 7 (Colombo and Rahal, 2009, Hu et al., 2002, Sliva, 2003).

Um resumo dos mecanismos de ação da *Ganoderma lucidum* em células cancerígenas está mencionado na tabela II.

Tabela II – Mecanismos de ação em células cancerígenas de extratos de *G. lucidum*

Molécula alvo	Ação	Efeito biológico	Carcinoma
NF- κ B	↓	Inibição da adesão celular e migração celular	Mama Próstata
AP-1	↓		
uPA	↓		
uPAR	↓		
p21/Waf-1	↑	Ciclo celular interrompido em G1	Mama
Ciclina D1	↓		
Bax	↑	Indução da apoptose	
PKC	↓	Ciclo celular interrompido em G2	Hepático
MAPK	↑		
Erk 1	↑	Prevenção da apoptose	Supra-renal
Erk 2	↑		
CREB	↑		

Legenda: NF- κ B = fator nuclear κ B; AP-1 = proteína ativadora 1; uPA = ativador do plasmonogenio do tipo uroquinase; uPAR = recetor do ativador do plasmonogenio do tipo uroquinase; PKC = proteína cinase C; MAPK = proteína cinase ativada por mitogénio; ERK = cinase regulada por sinal extracelular; CREB = proteína de ligação como resposta ao elemento

Fonte: Adaptado de Sliva (2003)

Nenhum destes efeitos se verifica em células não tumorais podendo por isso ser concluído que esta espécie os extratos alcoólicos apresenta efeitos citotóxicos específicos em células cancerígenas (Hu et al., 2002).

O ciclo celular também pode ser inibido na fase G2. A análise com extratos aquosos para obtenção de uma fração triterpenica WEES-G6 provou a inibição do ciclo celular por diminuição da atividade da PKC, proteína reguladora do ciclo celular e ativação das quinases MAPK c-jun N-terminal e MAPK p38, por alguma indução de stress com a interação com a célula. Para além destes factos verificados poderá também ocorrer uma diminuição da ciclina 8. Esta atividade só se verificou em células Huh-7 de carcinoma hepático e não em hepatócitos saudáveis. A concentração necessária para inibir 50% do crescimento celular (IC50) ronda os 100µg/ml (Lin et al., 2003, Sliva, 2003).

Está então provada a atividade anticarcinogénica, no cancro da próstata, por indução da apoptose, inibição da proliferação celular e supressão da migração celular. O mecanismo pelo qual ele é afetado é através da supressão da angiogénese, resultando então numa diminuição da proliferação celular e da sobrevivência celular. A inibição da morfogénese capilar foi também provada em células endoteliais da aorta, dependendo da concentração de *G. lucidum* presente (Stanley et al., 2005).

O estudo de Stanley e colaboradores (2005) evidencia também a inibição da síntese dos fatores de angiogénese pelas células cancerígenas. Substâncias presentes nesta espécie de cogumelo inibem a secreção do fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e do fator de transformação do crescimento $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) pelas células carcinogénicas. É através da inibição da secreção destes fatores que se dá a inibição da angiogénese.

iii. ATIVIDADE HEPATOPROTETORA

A capacidade de hepatoproteção do *G. lucidum* foi amplamente testada quer em ratinhos, linhas celulares e mesmo em pessoas.

Um ensaio foi realizado em pacientes com hepatite B crónica. A administração de 600mg de Ganopoly® (extrato polissacárido de *Ganoderma Lucidum*) três vezes por dia, durante 12 semanas, 33% dos pacientes atingiram os valores normais de

aminotransferase e em 13% o antígeno de superfície do vírus deixou de ser detetável no soro (Lindequist et al., 2005).

Em 2008, Shi e colaboradores, realizaram um estudo verificativo dos efeitos hepatoprotetores dos péptidos do *G. lucidum* contra danos hepáticos provocados por D-galactosamina (D-Gal) em ratinhos. A administração de D-Gal levou a um aumento significativo da aspartato aminotransferase e da alanina aminotransferase no soro, e do malondialdeído, indicador natural de peroxidação lipídica e conseqüentemente de stress oxidativo, no fígado. Ao mesmo tempo verificou-se uma diminuição da atividade da enzima superóxido dismutase e diminuição da concentração de glutathiona no grupo controle (sem administração de péptidos). O grupo ao qual foi administrado o extrato de *G. lucidum* não sofreu os danos hepáticos previstos. Deste modo podemos dizer que houve um efeito preventivo nos danos hepáticos, sendo os dados das análises bioquímicas e histológicas idênticas aos dos ratinhos que não sofreram quaisquer tratamentos (Shi et al., 2008).

A administração a ratinhos de tetracloreto de carbono (CCl_4) provoca elevada toxicidade aumentando a massa de diversos órgãos como os rins, fígado, coração e baço. Ao nível hepático a toxicidade é visível pelo aumento das transaminases hepáticas, da lactato desidrogenase e da gama glutamil transferase no sangue devido aos danos que este tóxico provoca nos hepatócitos. Estes danos são provocados pelo radical triclorometilo que dá origem a peroxidação lipídica e conseqüentemente à morte celular (Lin et al., 1995, Oluba et al., 2010). O uso desta substância pode induzir também uma fibrose hepática, através da peroxidação lipídica, e é o estado característico da maior parte das patologias hepáticas antes de degenerarem em cirrose ou hepatite (Lin and Lin, 2006).

A administração de extrato de *G. lucidum* previne a toxicidade provocada pelo CCl_4 . Após indução dos danos hepáticos, o aumento das enzimas não é tão significativo, o que leva a concluir que há uma ação protetora das células hepáticas. Ação essa que pode ser maioritariamente antioxidante, embora o processo ainda não esteja devidamente identificado (Oluba et al., 2010).

Ao nível da fibrose hepática, os extratos de *G. lucidum* apresentam-se também benéficos. Em ratinhos com fibrose hepática, induzida pela administração de tioacetamina, após administração do extrato iniciam a redução do peso e da hepatomegalia. A análise permite verificar uma diminuição na síntese de colagénio, principal proteína que se acumula na matriz extracelular, e consequente reversão do estado inicial (Wu et al., 2010).

Quanto aos ratinhos com fibrose hepática induzida por CCl₄ verifica-se que os níveis de albumina no plasma aumentam para valores normais. Ao nível histológico, os cortes apresentam melhoras consideráveis ao contrário dos ratinhos aos quais não foi administrado, oralmente, o extrato de *G. lucidum* (Lin and Lin, 2006).

O citocromo P450 monooxigenase é composto por um sistema de enzimas responsável pela grande parte do metabolismo de substâncias exógenas e endógenas que ocorre no fígado, metabolismo esse que se caracteriza maioritariamente por reações oxidativas (Munro et al., 2007). Dada a enorme importância destas isoenzimas foi testada a influência dos polissacarídeos do *G. lucidum* na sua atividade metabólica (Wang et al., 2007).

Em ratinhos infetados com o bacilo Calmette Guérin (BCG) foi testada a ação dos extratos de *G. lucidum* ao nível da ação das enzimas do citocromo P450. Este bacilo é uma forma atenuada do *Mycobacterium bovis* usado maioritariamente na vacinação contra a tuberculose, que ao infetar animais leva a uma lesão hepática com produção de óxido nítrico que por sua vez leva a uma diminuição considerável do citocromo e a inibição das isoenzimas CYP2E1, CYP1A2 e CYP3A (Zhang et al., 2002), podendo também gerar um aumento do stress oxidativo pela formação do radical peroxinitrito (Rubel et al., 2011). A ação do extrato de *G. lucidum* inverte esta tendência (Zhang et al., 2002). O que poderá indicar que há um efeito protetor contra a formação de espécies reativas de oxigénio (Wang et al., 2007).

iv. ATIVIDADE ANTIVIRAL E ANTI-HERPÉTICA

Duas frações polissacarídeas com ligação proteica provaram ter ação antiviral, e consequentemente anti-herpética. A fração com proteína acídica demonstra ter maior

atividade antiviral contra o *Herpes simplex* tipo 1 e tipo 2 do que a proteína neutra. (Eo et al., 2000). Foi também testada a ação antiviral contra o vírus da estomatite vesicular, estirpe indiana e estirpe New Jersey, e contra o vírus da gripe A (Eo et al., 1999)

No estudo realizado por Eo *et al.* (2000) em cultura de células Vero provou-se a capacidade virucida dos extratos de *G. lucidum*. Os ensaios feitos provaram que a diminuição da carga viral é proporcional à concentração de proteína acídica.

O mesmo estudo revelou a que na presença desta proteína não se dá a ligação do vírus à membrana celular. Este resultado foi obtido em ambos os vírus e a inibição de 50% foi conseguida com doses de 100µg/ml para o *Herpes simplex* tipo 1 e de 90 µg/ml para o *Herpes simplex* tipo 2. Por outro lado observou-se também a inibição da penetração dos vírus nas células (Eo et al., 2000).

No estudo de 1999, foi verificada a ação dos extratos de *G. lucidum* ao nível dos efeitos citopáticos virais. Os resultados obtidos revelam uma inibição dos efeitos citopáticos nos vírus *Herpes simplex* e em ambas as estirpes do vírus da estomatite vesicular. No entanto não se verificou nenhuma inibição no vírus da gripe A (Eo et al., 1999).

O efeito virucida do polissacarídeo com fração proteica acídica apresenta um efeito sinérgico quando combinada com agentes anti-herpéticos como o aciclovir e a vidarabina. A combinação com aciclovir demonstra um elevado efeito sinérgico quando testado com o vírus *Herpes simplex 1*. Doses cerca de 1/10 menores de aciclovir são necessárias para uma inibição de 50% quando este é combinado com o polissacarídeo. A combinação com a vidarabina só se mostra vantajosa no *Herpes simplex* tipo 2 e o efeito sinérgico não se mostrou tão vantajoso quanto o anterior, com uma diminuição da dose de cerca de 3 vezes (Oh et al., 2000).

Estes resultados sugerem que a ação antiviral pode ser devida a dois mecanismos diferentes, à inibição da ligação do vírus às células ou ao impedimento da fusão do vírus com a célula. Em ambos os casos não há transmissão do material genético (Eo et al., 2000). Dá-se então a inibição da replicação do vírus sem haver alterações na divisão celular.

Com base nestes resultados há a possibilidade de desenvolvimento de novos agentes antivirais seguros, com menos efeitos secundários que os atuais e para os quais ainda não existem resistências (Oh et al., 2000, Eo et al., 1999, Eo et al., 2000).

v. ATIVIDADE HIPOGLICÊMICA

As substâncias responsáveis pela ação hipolipidêmica do *G. lucidum* foram já amplamente estudadas apresentando evidência indiscutível do benefício da utilização do cogumelo ou dos seus extratos em casos de diabetes.

Os glucanos Ganoderan A e B apresentam atividade hipoglicêmica quando testados em ratinhos. O ganoderan B aumenta o nível de insulina sanguínea ao mesmo tempo que aumenta os níveis de enzimas responsáveis pela degradação da glucose e diminui também a quantidade de glicogênio no fígado (Sliva, 2004).

O estudo realizado por Zhang e Lin em 2004, usando ratinhos provou que mesmo sendo dependente da dose, a administração de polissacarídeos de *G. lucidum*, provoca uma diminuição dos níveis de glucose sanguínea, resultado visível durante 5 horas. Foi provado também por cultura celular, que na presença de glucose há um estímulo para a libertação da insulina pelas células β . Esta libertação não resulta de um aumento da síntese de insulina pelas ilhotas de Langerhans mas sim pelo aumento do cálcio extracelular.

O efeito hipoglicemiante provocado pelos polissacarídeos tem origem no aumento da entrada de Ca^{2+} para as células β e conseqüentemente um aumento do fluxo de libertação da insulina (Zhang and Lin, 2004).

Outros dois estudos foram realizados em ratinhos com diabetes melitus tipo 2. Os resultados obtidos foram idênticos aos obtidos por Zhang e Lin em 2004, em que a diminuição de glucose se verifica dependente da dose de polissacarídeos de *G. lucidum* administrada (Seto et al., 2009, Xiao et al., 2012).

Nestes estudos os resultados vão além da atividade hipoglicêmica. Verificou-se uma diminuição do peso corporal com diminuição da gordura abdominal (Seto et al., 2009), bem como a diminuição da proporção gordura/massa corporal, mas sem ocorrer perda

de peso (Xiao et al., 2012). Outra importante descoberta foi a diminuição da expressão de genes que codificam enzimas envolvidas na gluconeogênese e glicogênólise (Xiao et al., 2012).

Um estudo recente demonstra que a suplementação da ração com o cogumelo seco leva a uma diminuição dos níveis de glicose no plasma na ordem dos 8% para ratinhos a ingerir uma proporção de 50/50 ração/cogumelo (Rubel et al., 2011).

vi. ATIVIDADE HIPOLIPIDÊMICA

As hiperlipidemias são patologias preocupantes do ponto de vista cardíaco e venoso, apresentando em muitos casos uma elevada mortalidade e morbidade.

Os triterpenos do tipo lanostano extraídos de *Ganoderma lucidum* apresentam também uma ação hipolipidêmica. Para além destes também foram detetados outros esteróis. São estes os compostos que aparentemente inibem a síntese de colesterol (Berger et al., 2004). Por outro lado é do conhecimento geral que as fibras insolúveis, como os β -glucanos, presentes no *G. lucidum* reduzem a absorção do colesterol da dieta no intestino delgado.

Em ratinhos a análise de Berger (2004) mostra que há uma diminuição do colesterol total. Os mesmos compostos mostram uma diminuição da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), enzima fundamental na síntese do colesterol, e que é inibida pelas estatinas na normal terapêutica contra as hiperlipidemias, e que também tem ação na inibição da conversão do dihidrolanosterol em colesterol (Berger et al., 2004).

No mesmo estudo de Berger e colaboradores (2004) foram também utilizados porcos anão que devido à sua semelhança fisiológica com o homem os resultados obtidos nestes animais podem ser mais facilmente extrapolados. Os resultados demonstraram uma diminuição de 26% na lipoproteína de baixa densidade (colesterol LDL) e de 16% na lipoproteína de alta densidade (colesterol HDL).

Um estudo em ratinhos com suplementação da ração com cogumelos secos e 3 diferentes doses 85, 50 e 10% obtiveram resultados muito interessantes desde a

diminuição do peso como o aumento do colesterol HDL e consequente diminuição do risco de doenças cardiovasculares (Rubel et al., 2011).

Ratinhos com níveis normais de colesterol, a ingerir 85 e 50% de cogumelo, demonstram uma diminuição da concentração de lipídios no plasma. A diminuição do colesterol LDL chegou aos 50% e o aumento do colesterol HDL atingiu os 86%, ambos os valores para concentrações de 50% do cogumelo na ração (Rubel et al., 2011).

Yang et al. (2002) obtiveram como resultados uma diminuição de todos os lipídios circulantes, verificado para a diminuição do colesterol total, do colesterol LDL, dos fosfolipídios e dos triglicéridos. Por outro lado verifica-se um aumento do colesterol HDL e consequentemente uma diminuição do índice aterogénico. Os mecanismos pelos quais estas diminuições se verificam não foram analisados, no entanto as alterações do perfil lipídico foram significativas.

No mesmo estudo, de Seto e colaboradores (2009), onde foi testado o efeito hipoglicemiante foi também visível o efeito hipolipidémico. Verificou-se uma redução na massa abdominal de gordura e uma diminuição dos níveis de colesterol LDL e do nível aterogénico.

Este cogumelo pode apresentar uma ação hipolipidémica por inibição da absorção e biosíntese do colesterol, inibição da síntese das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), aumento da degradação do colesterol LDL ou o aumento da excreção de ácidos biliares (Yang et al., 2002).

5. CORIOLUS VERSICOLOR

O *Coriolus versicolor* ou *Trametes versicolor*, também conhecido como cogumelo cauda de peru, é uma espécie de uso tradicional na medicina tradicional chinesa, que durante a dinastia Ming (1368 a 1644) se tornou muito popular por ser prescrito para aumentar a energia, a força, bem como por ser promotor da longevidade. Outras aplicações tradicionais desta espécie são: melhoria da função respiratória, promoção do relaxamento e bem-estar, e melhoria da função hepática (Meletis and Barker, 2005).

Tal como na espécie *Ganoderma lucidum*, todos os estudos apontam para que as principais substâncias responsáveis pela atividade farmacológica sejam polissacarídeos.

Atualmente estão identificados 2 polissacarídeos com ligação proteica o PSK (do inglês Polysaccharide-Krestine) e PSP (do inglês Polysaccharopeptide) . Com estruturas idênticas podem ser distinguidos pela sua composição. O PSK apresenta fucose enquanto o PSP apresenta resíduos de ramnose e arabinose (Ng, 1998).

A importância destas substâncias na medicina tradicional ficou provada pela aprovação pelo governo japonês do uso do PSK no tratamento de diversos tipos de cancro a par da quimioterapia, radioterapia e cirurgia (AmericanCancerSociety, 2008). Ambas apresentam evidência científica contra células cancerígenas e também no aumento da resposta do sistema imunitário (Ng, 1998).

i. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante do *C. versicolor* está ligada ao conteúdo em polissacáridos, proteínas e polifenóis. O poder redutor está diretamente relacionado com o teor em fenóis. Esta espécie apresenta também um elevado poder quelante de iões ferro (Kozarski et al., 2012).

O estudo realizado por Mau e colaboradores (2002) avaliou, para além da atividade antioxidante do *Ganoderma lucidum*, a atividade do *Coriolus versicolor*. A atividade do *C. versicolor* deve-se apenas à presença de compostos fenólicos e é por isso inferior à do *G. lucidum* que apresenta também tocoferóis na sua composição. A atividade antioxidante apresentou uma redução da peroxidação lipídica apenas a 58,6% (com uma concentração de 0,6mg/ml), apresentando uma absorvância correspondente ao poder redutor de 0,79, um sequestro de DPPH de 24,6% e de 38% para o radical hidroxilo, e um efeito quelante do ião ferro de 13,2%. No entanto, nada indica que a concentrações superiores às testadas, o efeito antioxidante não seja superior.

ii. ATIVIDADE NO TRATAMENTO DO CANCRO E IMUNOMODULADORA

Um estudo de 2004 visa explicar o processo pelo qual se dá a citotoxicidade ao nível das células tumorais. Extratos de *C. versicolor* apresentam a inibição seletiva e dose

dependente da proliferação de células de linfoma (células Raji – linfoma das células B) e leucémicas (linhagem HL-60 e NB-4) por uma via dependente da apoptose (Lau et al., 2004).

A atividade antimetastática está também demonstrada e pode ser atribuída ao potencial do PSP e do PSK para inibir metaloproteinasas e fatores de crescimento envolvidos no processo de metastização (Harhaji et al., 2008).

A atividade imunomoduladora pode estar diretamente associada ao tratamento do cancro. Ambas estão diretamente relacionadas com os polissacarídeos PSP e PSK.

O PSP apresenta atividade anticarcinogénica no adenocarcinoma, em pacientes com cancro de pulmão, gástrico, esofágico e cancro da mama, leucemias e linfomas. Por outro lado está provado que tem a capacidade de diminuição dos efeitos secundários da quimioterapia e radioterapia, aumentando também o tempo de sobrevivência e evitando enfraquecimento do sistema imunitário. Está também provado que apresenta uma atividade antiproliferativa quer em linhas celulares, quer *in vivo*, sendo também por isso uma excelente terapia complementar no tratamento do cancro (Ng, 1998, Lau et al., 2004).

No que diz respeito à atividade imunomoduladora, os testes efetuados até ao momento com o PSP apresentam resultados quer na resposta imunitária mediada por células quer na resposta imunitária humoral. Induzindo a produção do IF- γ , IL-2, aumentando a proliferação de células T, sendo por isso considerado um modificador da resposta biológica (Ng, 1998).

O estudo mais recente (2013) referente à atividade imunomoduladora, apresenta evidência do aumento das populações de monócitos, com especial destaque para os linfócitos T-helpers (CD4). Outros estudos apresentam também um aumento dos linfócitos T citotóxicos (Sekhon et al., 2013).

Lau e colaboradores (2004) apresentam resultados da atividade citotóxica, com indução da apoptose, em linhas celulares de linfoma e leucemia. Os resultados obtidos mostram-se seletivos por não afetarem linhas celulares saudáveis, e foi verificada uma supressão

da proliferação das células cancerígenas na ordem dos 90%, Esta supressão verificou-se diretamente proporcional à dose do extrato de *C. versicolor* utilizado.

Em células de melanoma foram efetuados testes quer *in vitro* quer *in vivo*, e em ambos ficou provada a eficácia anticarcinogenia dos extratos metanolicos de *C. versicolor*. *In vitro* o crescimento do tumor foi prevenido por paragem do ciclo celular, indução da morte celular por apoptose e necrose, bem como por atividade antitumoral dos macrófagos. Considerou-se que foram os diversos compostos presentes no extrato, com as suas interações e diferentes destinos de ação, os responsáveis por esta atividade anticarcinogénica. *In vivo*, demonstrou-se não haver qualquer diminuição do peso corporal nem qualquer alteração nos níveis sanguíneos de glucose nem na clearance da creatinina, indicadores de boa tolerância e segurança. Verificou-se uma inibição do crescimento do tumor, possivelmente por uma ação citotóxica direta e pela estimulação do sistema imunitário, mais precisamente da atividade dos macrófagos (Harhaji et al., 2008).

A referência à estimulação do sistema imunológico, sugere que a ação do PSK sobre os linfócitos B vai estimular simultaneamente a imunidade humoral e a imunidade celular (Maruyama et al., 2009).

No estudo Maruyama e colaboradores (2009), em linhagens celulares concluem que a administração de PSK pode levar a um aumento da produção de IgM por estimulação dos linfócitos B, o que estimula a resposta adaptativa e simultaneamente estimula a imunidade celular durante a resposta imunitária primária.

6. CORDYCEPTS SINENSIS

Esta espécie cresce na larva ou pupa dos insetos, tipicamente na lagarta sendo por isso e pela sua elevada procura uma espécie rara e em vias de extinção e atualmente cultivada para estudo e utilização (Nie et al., 2013, Zhang et al., 2011).

O primeiro registo escrito do uso deste cogumelo data de há mais de 300 anos na china e descreve a interferência desta espécie com o meridiano do pulmão e do rim (Nie et al., 2013).

Sempre foi maioritariamente utilizado como um tónico para fortalecimento do organismo especialmente depois de uma doença grave. Em 1964 foi oficialmente classificado como um medicamento pela farmacopeia chinesa (Dong and Yao, 2008).

Os efeitos historicamente conhecidos incluem hiposexualidade, hiperlipidemia, hiperglicemia, astenia, problemas renais, pulmonares, hepáticos e cardíacos (Zhang et al., 2011). Esta espécie de cogumelo é conhecida também pelo equilíbrio Ying-Yang (Cheung et al., 2009) e pela recentemente comprovada atividade antioxidante, antitumoral e imunomoduladora, sendo mesmo prescrita para o tratamento do cancro na medicina tradicional chinesa (Wang et al., 2011).

Os efeitos medicinais conhecidos devem-se aparentemente a uma variedade de compostos incluindo polissacarídeos, e alcalóides (Nie et al., 2013), glicoproteínas e outros péptidos (Zhang et al., 2011).

Tal como em outras espécies são os polissacarídeos que apresentam maior atividade terapêutica e torna-se fundamental a identificação das estruturas e a associação direta entre um polissacarídeo com uma estrutura específica e o seu efeito biológico.

i. ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

A atividade antioxidante da espécie *Cordyceps sinensis* foi já provada pelo isolamento de diversos polissacarídeos contendo glucose, manose e galactose em diferentes proporções. Foram já estudados os efeitos sobre os danos oxidativos em lípidos e proteínas tal como a depleção de radicais livres. Análises específicas *in vitro* incluem a peroxidação lipídica do ácido linoleico, inibição dos radicais DPPH, hidroxilo e superóxido, poder redutor e quelante de iões ferro, e também a atividade de enzimas (Nie et al., 2013).

Zhang e colaboradores (2011) testaram e comprovaram o efeito antioxidante dos polissacarídeos de *C. sinensis* em ratinhos expostos a cobalto 60 (isótopo radioactivo do cobalto). Os resultados obtidos demonstram um aumento da atividade da enzima superóxido dismutase e da concentração de malondialdeído com elevada redução da peroxidação lipídica comprovando a atividade antioxidante após um aumento das espécies reativas de oxigénio resultante da irradiação com cobalto 60.

A atividade antioxidante face ao peróxido de hidrogénio de um dos polissacarídeos foi testada por Li e colaboradores em 2003. O uso do polissacarídeo originou uma diminuição da produção de malondialdeído (indicador de peroxidação lipídica) induzida por peróxido de hidrogénio, verificando-se um aumento da sobrevivência das células em cultura na ordem dos 60% (Li et al., 2003).

No mesmo estudo os resultados indicam também um controlo dos níveis das enzimas antioxidantes: superóxido dismutase e glutathione peroxidase, mesmo após indução da oxidação com peróxido de hidrogénio (Li et al., 2003).

A atividade antioxidante da espécie *C. sinensis* foi testada *in vitro* no que diz respeito à capacidade de eliminação dos radicais hidroxilo, superóxido e DPPH. Tendo também sido verificado o poder redutor e capacidade quelante de iões ferro e a capacidade de inibição da peroxidação lipídica do ácido linoleico (Dong and Yao, 2008).

Os resultados obtidos por Dong e Yao (2008) revelam uma óptima inibição da peroxidação do ácido linoleico sendo este efeito superior ao do α -tocoferol (antioxidante natural vulgarmente conhecido por vitamina E). Quanto à eliminação dos radicais livres o extrato de *C. sinensis* apresentou uma boa capacidade para a sua eliminação, e uma capacidade redutora e quelante moderada para os iões ferro.

Ao contrário de outros estudos, Dong e Yao (2008), não encontraram nenhuma correlação entre os diferentes constituintes do extrato e a atividade antioxidante. Noutro estudo, encontrou-se uma relação direta entre a quantidade de proteína presente nos extratos polissacarídeos, e a capacidade antioxidante dos extratos, estando um maior conteúdo proteico e menor conteúdo em hidratos de carbono diretamente associados a uma maior atividade antioxidante (Huang et al., 2013).

ii. ATIVIDADE IMUNOMODULADORA

A atividade sobre o sistema imunológico dos polissacarídeos extraídos do cogumelo *C. sinensis* foi amplamente testada. Um dos polissacarídeos provou iniciar a resposta imunológica celular e humoral por deteção do nível de imunoglobulinas no soro (Nie et al., 2013).

Dos diferentes componentes isolados dos cogumelos, todos parecem apresentar uma resposta imunológica semelhante com a estimulação do interferon-gama e de interleucinas, dependente da dose. Um dos estudos realizados aponta para a capacidade dos polissacarídeos ativarem a produção de TNF- α . Em ratinhos sujeitos a radiações ionizantes, os polissacarídeos desta espécie provaram uma diminuição dos danos oxidativos e uma modulação de secreção de citocinas (Nie et al., 2013).

O isótopo radioactivo de cobalto foi também utilizado, por Zhang e colaboradores (2011), para verificar a capacidade imunomoduladora dos polissacarídeos de Cobalto 60. Este radioisótopo é conhecido por provocar uma reacção pró-inflamatória levando a uma supressão da normal atividade imunológica do organismo principalmente pela diminuição da proliferação de linfócitos levando a um estado de imunossupressão.

Os resultados obtidos apontam para uma melhoria da atividade imunológica, com um aumento da proliferação dos linfócitos, um aumento da fagocitose pelos macrófagos e uma modulação dos níveis de citocinas (Zhang et al., 2011).

Um polissacarídeo ácido apresentou resultados ao nível do aumento dos níveis do TNF- α e de diversas interleucinas, provando a atividade imunomoduladora e anti-inflamatória do polissacarídeo extraído do cogumelo (Wang et al., 2011).

iii. ATIVIDADE ANTITUMORAL

A atividade antitumoral do cogumelo *C. sinensis* parece dever-se maioritariamente à sua atividade imunomoduladora, principalmente ao aumento do nível de citocinas, sendo de realçar o interferão-Gama e o fator de necrose tumoral que atuam sinergicamente inibindo o crescimento das células cancerígenas (Nie et al., 2013).

Testes realizados com elevadas concentrações de polissacarídeos apresentam efeitos inibitórios no crescimento de células de carcinoma colorectal e hepatocelular através da apoptose. Outros estudos provam a inibição de metástases ao nível do pulmão e do fígado a partir de células de melanoma (Nie et al., 2013).

iv. ATIVIDADE NEFROPROTETORA

Sendo uma das atividades reconhecida à mais tempo, desde que se reconhecem as propriedades medicinais do cogumelo *C. sinensis*, não apresenta muitos estudos e aparentemente o seu uso é maioritariamente empírico (Nie et al., 2013).

Os testes realizados *in vivo* e *in vitro* revelam uma atividade nefroprotetora com prevenção do início e desenvolvimento da falência renal crónica e na obstrução do ureter na fibrose renal. Apresenta também efeitos de melhoria da função renal com o aumento do fluxo sanguíneo, correção de desordens metabólicas e promoção da regeneração do nefrónio (Nie et al., 2013).

III. CONCLUSÃO

O conhecimento dos benefícios do consumo de cogumelos tem séculos de existência, principalmente nos países asiáticos. Dos seus benefícios ao nível da alimentação, com a riqueza em água, sais minerais e baixas calorias, ao seu efeito terapêutico torna-os como um dos melhores alimentos conhecidos. O seu potencial é tão elevado que são atualmente utilizados os seus extratos como adjuvantes na terapêutica de tratamentos da medicina oriental.

Embora já muitos estudos tenham sido realizados e demonstram as atividades biológicas dos polissacarídeos de diversos fungos a informação acerca dos mecanismos de ação e da relação estrutura-atividade ainda é muito limitada (Huang et al., 2013). É necessário, por isso, apostar no estudo destas terapêuticas alternativas como potenciais terapêuticas auxiliares no tratamento de patologias graves e cujo pouco conhecimento permite já um reconhecimento do seu enorme potencial para melhoria das condições de vida e para o tratamento de diversas patologias.

IV. BIBLIOGRAFIA

- AJITH, T. A. & JANARDHANAN, K. K. 2007. Indian medicinal mushrooms as a source of antioxidant and antitumor agents. *J Clin Biochem Nutr*, 40, 157-62.
- AMERICANCANCERSOCIETY. 2008. *Coriolus Versicolor* [Online]. <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/complementaryandalternative/medicine/dietandnutrition/coriolus-versicolor>. [Accessed 02-04-2013 2013].
- BERGER, A., REIN, D., KRATKY, E., MONNARD, I., HAJJAJ, H., MEIRIM, I., PIGUET-WELSCH, C., HAUSER, J., MACE, K. & NIEDERBERGER, P. 2004. Cholesterol-lowering properties of *Ganoderma lucidum* in vitro, ex vivo, and in hamsters and minipigs. *Lipids in Health and Disease*, 3, 2.
- BERGER, K. J. & GUSS, D. A. 2005a. Mycotoxins revisited: Part I. *The Journal of Emergency Medicine*, 28, 53-62.
- BERGER, K. J. & GUSS, D. A. 2005b. Mycotoxins revisited: Part II. *The Journal of Emergency Medicine*, 28, 175-183.
- CHANG, R. 1996. Functional Properties of Edible Mushrooms. *Nutrition Reviews*, 54, S91-S93.
- CHEUNG, J. K. H., LI, J., CHEUNG, A. W. H., ZHU, Y., ZHENG, K. Y. Z., BI, C. W. C., DUAN, R., CHOI, R. C. Y., LAU, D. T. W., DONG, T. T. X., LAU, B. W. C. & TSIM, K. W. K. 2009. Cordysinocan, a polysaccharide isolated from cultured *Cordyceps*, activates immune responses in cultured T-lymphocytes and macrophages: Signaling cascade and induction of cytokines. *Journal of Ethnopharmacology*, 124, 61-68.
- COLOMBO, J. & RAHAL, P. 2009. Alterações genéticas em câncer de cabeça e pescoço. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55, 165-174.
- DONG, C. H. & YAO, Y. J. 2008. In vitro evaluation of antioxidant activities of aqueous extracts from natural and cultured mycelia of *Cordyceps sinensis*. *LWT - Food Science and Technology*, 41, 669-677.
- EO, S.-K., KIM, Y.-S., LEE, C.-K. & HAN, S.-S. 1999. Antiviral activities of various water and methanol soluble substances isolated from *Ganoderma lucidum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 68, 129-136.

- EO, S.-K., KIM, Y.-S., LEE, C.-K. & HAN, S.-S. 2000. Possible mode of antiviral activity of acidic protein bound polysaccharide isolated from *Ganoderma lucidum* on herpes simplex viruses. *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 475-481.
- EUROPEANCOMMISSION 2010. Functional Foods. Publications Office of the European Union.
- GUILLAMON, E., GARCIA-LAFUENTE, A., LOZANO, M., D'ARRIGO, M., ROSTAGNO, M. A., VILLARES, A. & MARTINEZ, J. A. 2010. Edible mushrooms: role in the prevention of cardiovascular diseases. *Fitoterapia*, 81, 715-23.
- HARHAJI, L., MIJATOVIĆ, S., MAKSIMOVIĆ-IVANIĆ, D., STOJANOVIĆ, I., MOMČILOVIĆ, M., MAKSIMOVIĆ, V., TUFEGDŽIĆ, S., MARJANOVIĆ, Ž., MOSTARICA-STOJKOVIĆ, M., VUČINIĆ, Ž. & STOŠIĆ-GRUJIČIĆ, S. 2008. Antitumor effect of *Coriolus versicolor* methanol extract against mouse B16 melanoma cells: In vitro and in vivo study. *Food and Chemical Toxicology*, 46, 1825-1833.
- HEARST, R., NELSON, D., MCCOLLUM, G., MILLAR, B. C., MAEDA, Y., GOLDSMITH, C. E., ROONEY, P. J., LOUGHREY, A., RAO, J. R. & MOORE, J. E. 2009. An examination of antibacterial and antifungal properties of constituents of Shiitake (*Lentinula edodes*) and Oyster (*Pleurotus ostreatus*) mushrooms. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 15, 5-7.
- HU, H., AHN, N.-S., YANG, X., LEE, Y.-S. & KANG, K.-S. 2002. *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *International Journal of Cancer*, 102, 250-253.
- HUANG, Q.-L., SIU, K.-C., WANG, W.-Q., CHEUNG, Y.-C. & WU, J.-Y. 2013. Fractionation, characterization and antioxidant activity of exopolysaccharides from fermentation broth of a *Cordyceps sinensis* fungus. *Process Biochemistry*, 48, 380-386.
- IKEKAWA, T., UEHARA, N., MAEDA, Y., NAKANISHI, M. & FUKUOKA, F. 1969. Antitumor Activity of Aqueous Extracts of Edible Mushrooms. *Cancer Research*, 29, 734-735.
- JAYAKUMAR, T., RAMESH, E. & GERALDINE, P. 2006. Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl₄-induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 44, 1989-1996.

- KARLSON-STIBER, C. & PERSSON, H. 2003. Cytotoxic fungi—an overview. *Toxicon*, 42, 339-349.
- KOZARSKI, M., KLAUS, A., NIKŠIĆ, M., VRVIĆ, M. M., TODOROVIĆ, N., JAKOVLJEVIĆ, D. & VAN GRIENSVEN, L. J. L. D. 2012. Antioxidative activities and chemical characterization of polysaccharide extracts from the widely used mushrooms *Ganoderma applanatum*, *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes* and *Trametes versicolor*. *Journal of Food Composition and Analysis*, 26, 144-153.
- LAU, C. B. S., HO, C. Y., KIM, C. F., LEUNG, K. N., FUNG, K. P., TSE, T. F., CHAN, H. H. L. & CHOW, M. S. S. 2004. Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis. *Life Sciences*, 75, 797-808.
- LEAL, A. R., BARROS, L., BARREIRA, J. C. M., SOUSA, M. J., MARTINS, A., SANTOS-BUELGA, C. & FERREIRA, I. C. F. R. 2013. Portuguese wild mushrooms at the pharma nutrition interface: Nutritional characterization and antioxidant properties. *Food Research International*, 50, 1-9.
- LI, S. P., ZHAO, K. J., JI, Z. N., SONG, Z. H., DONG, T. T. X., LO, C. K., CHEUNG, J. K. H., ZHU, S. Q. & TSIM, K. W. K. 2003. A polysaccharide isolated from *Cordyceps sinensis*, a traditional Chinese medicine, protects PC12 cells against hydrogen peroxide-induced injury. *Life Sciences*, 73, 2503-2513.
- LIN, J.-M., LIN, C.-C., CHEN, M.-F., UJIIE, T. & TAKADA, A. 1995. Radical scavenger and antihepatotoxic activity of *Ganoderma formosanum*, *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma neo-japonicum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 47, 33-41.
- LIN, S.-B., LI, C.-H., LEE, S.-S. & KAN, L.-S. 2003. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest. *Life Sciences*, 72, 2381-2390.
- LIN, W. C. & LIN, W. L. 2006. Ameliorative effect of *Ganoderma lucidum* on carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in rats. *World J Gastroenterol*, 12, 265-70.

- LINDEQUIST, U., NIEDERMEYER, T. H. J., #252 & LICH, W.-D. 2005. The Pharmacological Potential of Mushrooms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2, 285-299.
- MARUYAMA, S., AKASAKA, T., YAMADA, K. & TACHIBANA, H. 2009. Protein-bound polysaccharide-K (PSK) directly enhanced IgM production in the human B cell line BALL-1. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 63, 409-412.
- MATTILA, P., SUONPÄÄ, K. & PIIRONEN, V. 2000. Functional properties of edible mushrooms. *Nutrition*, 16, 694-696.
- MAU, J. L., LIN, H. C. & CHEN, C. C. 2002. Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. *J Agric Food Chem*, 50, 6072-7.
- MELETIS, D. & BARKER, J. 2005. Medicinal Mushrooms - A selective overview. *Alternative and Complementary Therapies*.
- MUNRO, A. W., GIRVAN, H. M. & MCLEAN, K. J. 2007. Cytochrome P450–redox partner fusion enzymes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*, 1770, 345-359.
- NG, T. B. 1998. A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (basidiomycetes: Polyporaceae). *General Pharmacology: The Vascular System*, 30, 1-4.
- NIE, S., CUI, S. W., XIE, M., PHILLIPS, A. O. & PHILLIPS, G. O. 2013. Bioactive polysaccharides from *Cordyceps sinensis*: Isolation, structure features and bioactivities. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 1, 38-52.
- OH, K.-W., LEE, C.-K., KIM, Y.-S., EO, S.-K. & HAN, S.-S. 2000. Antiherpetic activities of acidic protein bound polysacchride isolated from *Ganoderma lucidum* alone and in combinations with acyclovir and vidarabine. *Journal of Ethnopharmacology*, 72, 221-227.
- OLUBA, O. M., ONYENEKE, E. C., OJIEH, G. C., IDONIJE, B. O. & OJIEZEH, T. I. 2010. Hepatoprotective Potential of Aqueous Extract of *Ganoderma lucidum* Against Carbon Tetrachloride Intoxicatio in Rats. *Der Pharmacia Lettre*, 2, 432-439.
- PERSSON, H. 2012. Mushrooms. *Medicine*, 40, 135-138.

REIS, F. S., BARROS, L., MARTINS, A. & FERREIRA, I. C. F. R. 2012. Chemical composition and nutritional value of the most widely appreciated cultivated mushrooms: An inter-species comparative study. *Food and Chemical Toxicology*, 50, 191-197.

ROUPAS, P., KEOGH, J., NOAKES, M., MARGETTS, C. & TAYLOR, P. 2012. *The role of edible mushrooms in health: Evaluation of the evidence* [Online]. Available: http://www.sciencedirect.com/science?_ob=GatewayURL&_origin=ScienceSearch&_method=citationSearch&_piikey=S1756464612000746&_version=1&_returnURL=http%3A%2F%2Fwww.scirus.com%2Frsapp%2F&md5=17b523411c0cdcab58d2ddd602ae3a4a 4].

RUBEL, R., DALLA SANTA, H., FERNANDES, L., BONATTO, S. R., BELLO, S., FIGUEIREDO, B., LIMA FILHO, J., SANTOS, C. & SOCCOL, C. 2011. Hypolipidemic and antioxidant properties of *Ganoderma lucidum* (Leyss:Fr) Karst used as a dietary supplement. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27, 1083-1089.

SCHENK-JAEGER, K. M., RAUBER-LÜTHY, C., BODMER, M., KUPFERSCHMIDT, H., KULLAK-UBLICK, G. A. & CESCHI, A. 2012. Mushroom poisoning: A study on circumstances of exposure and patterns of toxicity. *European Journal of Internal Medicine*, 23, e85-e91.

SEKHON, B. K., SZE, D. M.-Y., CHAN, W. K., FAN, K., LI, G. Q., MOORE, D. E. & ROUBIN, R. H. 2013. PSP activates monocytes in resting human peripheral blood mononuclear cells: Immunomodulatory implications for cancer treatment. *Food Chemistry*, 138, 2201-2209.

SETO, S. W., LAM, T. Y., TAM, H. L., AU, A. L. S., CHAN, S. W., WU, J. H., YU, P. H. F., LEUNG, G. P. H., NGAI, S. M., YEUNG, J. H. K., LEUNG, P. S., LEE, S. M. Y. & KWAN, Y. W. 2009. Novel hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* water-extract in obese/diabetic (+db/+db) mice. *Phytomedicine*, 16, 426-436.

SHI, Y., SUN, J., HE, H., GUO, H. & ZHANG, S. 2008. Hepatoprotective effects of *Ganoderma lucidum* peptides against d-galactosamine-induced liver injury in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 117, 415-419.

- SLIVA, D. 2003. Ganoderma lucidum (Reishi) in cancer treatment. *Integrative Cancer Therapies*, 2, 358-364.
- SLIVA, D. 2004. Cellular and physiological effects of Ganoderma lucidum (Reishi). *Mini Reviews In Medicinal Chemistry*, 4, 873-879.
- SLIVA, D., LABARRERE, C., SLIVOVA, V., SEDLAK, M., LLOYD JR, F. P. & HO, N. W. Y. 2002. Ganoderma lucidum suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 298, 603-612.
- SMITH, J. E., ROWAN, N. J. & SULLIVAN, R. 2002. Medicinal mushrooms: a rapidly developing area of biotechnology for cancer therapy and other bioactivities. *Biotechnology Letters*, 24, 1839-1845.
- STANLEY, G., HARVEY, K., SLIVOVA, V., JIANG, J. & SLIVA, D. 2005. Ganoderma lucidum suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF- β 1 from prostate cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 330, 46-52.
- SWANN, E. A. D. S. H. 2007. *Basidiomycota* [Online]. The Club Fungi. Available: <http://tolweb.org/Basidiomycota/20520/2007.04.20> [Accessed 19.01.2012 2012].
- WANG, X., ZHAO, X., LI, D., LOU, Y.-Q., LIN, Z.-B. & ZHANG, G.-L. 2007. Effects of *Ganoderma lucidum* Polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A Activities in BCG-Immune Hepatic Injury in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 30, 1702-1706.
- WANG, Z.-M., PENG, X., LEE, K.-L. D., TANG, J. C.-O., CHEUNG, P. C.-K. & WU, J.-Y. 2011. Structural characterisation and immunomodulatory property of an acidic polysaccharide from mycelial culture of Cordyceps sinensis fungus Cs-HK1. *Food Chemistry*, 125, 637-643.
- WASSER, S. P. 2002. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol*, 60, 258-74.
- WASSER, S. P. 2011. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. *Appl Microbiol Biotechnol*, 89, 1323-32.

- WOLFF, E. R. S., WISBECK, E., SILVEIRA, M. L. L., GERN, R. M. M., PINHO, M. S. L. & FURLAN, S. A. 2008. Antimicrobial and Antineoplastic Activity of *Pleurotus ostreatus*. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 151, 402-412.
- WU, Y.-W., FANG, H.-L. & LIN, W.-C. 2010. Post-treatment of *Ganoderma lucidum* reduced liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. *Phytotherapy Research*, 24, 494-499.
- XIAO, C., WU, Q.-P., CAI, W., TAN, J.-B., YANG, X.-B. & ZHANG, J.-M. 2012. Hypoglycemic effects of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in type 2 diabetic mice. *Archives of Pharmacal Research*, 35, 1793-1801.
- YANG, BUYUNG-KEUN, JEONG, S.-C. & SONG, C. H. 2002. Hypolipidemic effect of Exo- and Endo-Biopolymers produced from submerged mycelial culture of *Ganoderma lucidum* in rats *Journal of Microbiology and Biotechnology* 12, 872-877.
- YU, S., WEAVER, V., MARTIN, K. & CANTORNA, M. 2009. The effects of whole mushrooms during inflammation. *BMC Immunology*, 10, 1-13.
- ZHANG, G. L., WANG, Y. H., NI, W. & TENG, H. L. 2002. Effect of inducible nitric oxide synthesis inhibitor on CYP1A2 protein expression in BCG-immune liver damage in mice. *World J Gastroenterol*, 8, 728-733.
- ZHANG, H. N. & LIN, Z. B. 2004. Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *Acta Pharmacol Sin*, 25, 191-5.
- ZHANG, J., YU, Y., ZHANG, Z., DING, Y., DAI, X. & LI, Y. 2011. Effect of polysaccharide from cultured *Cordyceps sinensis* on immune function and anti-oxidation activity of mice exposed to 60Co. *International Immunopharmacology*, 11, 2251-2257.