

## Os impactos dos efeitos imunomodulatórios das beta-glucanas fúngicas na saúde humana

### The impacts of the immunomodulatory effects of fungal beta-glucans on human health

### Los impactos de los efectos inmunomoduladores de los betaglucanos fúngicos en la salud humana

DOI:10.34119/bjhrv7n3-154

Submitted: April 19<sup>th</sup>, 2024

Approved: May 10<sup>th</sup>, 2024

#### **Ronaldo Silva Alves Junior**

Mestre em Microbiologia

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Endereço: Assis, São Paulo, Brasil

E-mail: ronaldo.jr@unesp.br

#### **Catarina Artagoitia da Silva**

Graduada em Ciências Biológicas

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Endereço: Assis, São Paulo, Brasil

E-mail: catarina.artagoitia@unesp.br

#### **Catarina dos Santos**

Doutora em Ciências

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Endereço: Assis, São Paulo, Brasil

E-mail: catarina.santos@unesp.br

#### **Valéria Marta Gomes do Nascimento**

Livre Docente em Bioquímica

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Endereço: Assis, São Paulo, Brasil

E-mail: valeria.nascimento@unesp.br

#### **Karina Alves de Toledo**

Livre Docente em Imunologia

Instituição: Universidade Estadual Paulista (UNESP)

Endereço: Assis, São Paulo, Brasil

E-mail: karina.toledo@unesp.br

#### **RESUMO**

A modulação cuidadosa do sistema imunológico é essencial para garantir uma resposta imunológica eficaz, equilibrada e adaptativa, promovendo a saúde geral do organismo. Esta revisão tem por objetivo discutir as funções imunomodulatórias das beta-glucanas fúngicas. As beta-glucanas podem interagir com diversos receptores presentes na superfície das células

imunológicas, o que resulta na ativação ou na inibição de células tanto da imunidade inata quanto adaptativa. As consequências afetam processos inflamatórios, hipersensibilidades e autoimunidades. Diversos são os fatores que podem interferir e determinar se a interferência das beta-glucanas no sistema imunológico será positiva ou negativa. Dentre estes fatores, podemos citar o peso molecular, as ramificações estruturais e a solubilidade das beta-glucanas. Ensaios clínicos têm reunido evidências dos efeitos benéficos das beta-glucanas na saúde humana, fortalecendo o sistema imunológico e reduzindo infecções. Os desafios encontrados para que as beta-glucanas tenham seu uso clínico aprovado e incentivado incluem a heterogeneidade das estruturas moleculares das beta-glucanas e a variação na resposta entre indivíduos. Por outro lado, o aprofundamento no estudo destas moléculas poderá ultrapassar tais barreiras e colaborar para o desenvolvimento de estratégias que melhorem sua biodisponibilidade e eficácia.

**Palavras-chave:** betaglucanas, saúde, imunidade, modulação, fúngico.

### ABSTRACT

Careful modulation of the immune system is essential to ensure an effective, balanced and adaptive immune response, promoting the body's overall health. This review aims to discuss the immunomodulatory functions of fungal beta-glucans. Beta-glucans can interact with several receptors present on the surface of immune cells, which results in the activation or inhibition of cells of both innate and adaptive immunity. The consequences affect inflammatory processes, hypersensitivities and autoimmunities. There are several factors that can interfere and determine whether the interference of beta-glucans in the immune system will be positive or negative. Among these factors, we can mention the molecular weight, structural ramifications and solubility of beta-glucans. Clinical trials have gathered evidence of the beneficial effects of beta-glucans on human health, strengthening the immune system and reducing infections. The challenges encountered for beta-glucans to have their clinical use approved and encouraged include the heterogeneity of the molecular structures of beta-glucans and the variation in response between individuals. On the other hand, further study of these molecules could overcome such barriers and contribute to the development of strategies that improve their bioavailability and effectiveness.

**Keywords:** beta-glucans, health, immunity, modulation, fungal.

### RESUMEN

Una modulación cuidadosa del sistema inmunológico es esencial para garantizar una respuesta inmune eficaz, equilibrada y adaptativa, promoviendo la salud general del cuerpo. Esta revisión tiene como objetivo discutir las funciones inmunomoduladoras de los betaglucanos fúngicos. Los betaglucanos pueden interactuar con varios receptores presentes en la superficie de las células inmunes, lo que resulta en la activación o inhibición de células de inmunidad tanto innata como adaptativa. Las consecuencias afectan a procesos inflamatorios, hipersensibilidades y autoinmunidades. Hay varios factores que pueden interferir y determinar si la interferencia de los betaglucanos en el sistema inmunológico será positiva o negativa. Entre estos factores podemos mencionar el peso molecular, las ramificaciones estructurales y la solubilidad de los betaglucanos. Los ensayos clínicos han reunido pruebas de los efectos beneficiosos de los betaglucanos en la salud humana, fortaleciendo el sistema inmunológico y reduciendo las infecciones. Los desafíos que enfrentan los betaglucanos para que se apruebe y fomente su uso clínico incluyen la heterogeneidad de las estructuras moleculares de los betaglucanos y la variación en la respuesta entre individuos. Por otro lado, un mayor estudio de

estas moléculas podría superar dichas barreras y contribuir al desarrollo de estrategias que mejoren su biodisponibilidad y eficacia.

**Palabras clave:** betaglucanos, salud, inmunidad, modulación, hongos.

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é um sistema complexo e ordenado, que o corpo humano dispõe para que a sua homeostasia fisiológica seja mantida, mesmo quando esta é ameaçada por doenças infecciosas ou não infecciosas. Didaticamente, o sistema imunológico é composto por tecidos, células e moléculas da imunidade inata e adaptativa (Cruvinel et al., 2010).

A imunidade inata, caracterizada por ser não específica, mas imediata, corresponde à primeira linha de defesa do corpo (Medzhitov; Janeway, 2000). Além de barreiras físicas, microbiológicas e químicas (pele, pêlos, mucosas, fluídos biológicos e enzimas microbicidas) fazem parte deste sistema, células granulocíticas (neutrófilos, mastócitos, eosinófilos e basófilos), células apresentadoras de antígenos (monócitos, macrófagos e células dendríticas), dentre outras como as NKs. Este conjunto de células atua na vigilância imunológica e auxiliam na ativação da resposta imunológica adaptativa (Medzhitov; Janeway, 2000). O sistema adaptativo, composto por linfócitos B e T, é altamente específico e hábil em diferenciar e criar memória contra os mais variados sinais de perigo contra a homeostasia corporal (Janeway et al., 2001). A longo prazo, o dinamismo funcional entre os sistemas inato e adaptativo colaboram para a proteção do organismo contra os diferentes imunógenos.

A regulação do sistema imunológico é crucial para a saúde das pessoas, pois como descrito acima, ele desempenha um papel fundamental na proteção do corpo, impactando nos processos de defesa contra infecções, prevenção de doenças autoimunes, controle do crescimento celular anormal, resposta a alergias, manutenção da homeostase e resposta a vacinas (Cruvinel et al., 2010).

Beta-glucanas de origem fúngica são conhecidas por terem propriedades imunomoduladoras, o que significa que podem modular ou regular a resposta do sistema imunológico. O objetivo desta revisão é sistematizar a complexidade e a diversidade dos mecanismos de ação imunomoduladora das glucanas fúngicas.

## 2 FUNGOS E SUAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS

Os fungos (reino *fungi*) se apresentam de forma onipresente ao redor de todo o globo, colonizando ambientes internos e externos. Possuem uma grande diversidade ecológica, fisiológica e morfológica, variam desde organismos microscópicos (fungos filamentosos e leveduras) até macroscópicos (cogumelos). Entretanto, o conhecimento científico sobre eles abrange cerca de 1% da biodiversidade global. Quase 98% das espécies conhecidas de fungos pertencem a dois filos: *Ascomycota* e *Basidiomycota* (Motta; Gershwin; Selmi, 2021). Os fungos apresentam diversas funções essenciais na natureza mantendo o equilíbrio de ambientes, decompondo restos vegetais e animais, degradando substâncias tóxicas e, contribuindo com a ciclagem de compostos indispensáveis à vida. Por outro lado, efeitos deletérios gerados por estes organismos são recorrentes, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos, infectando pulmões e outros órgãos, de forma a resultar em aumento da morbidade e mortalidade (Souza et al., 2006).

Produtos e subprodutos do metabolismo fúngico apresentam importantes propriedades biológicas, incluindo a modulação do sistema imunológico (Ghini; Kimati, 2002; Souza et al., 2006). O processo de metabolização pode ser classificado de acordo com os produtos gerados, sendo estes, metabólitos primários: caracterizados por serem pequenas moléculas produzidas ao longo do crescimento vegetativo do fungo, as quais, em sua grande maioria, são utilizadas em indústrias alimentícias; metabólitos secundários: compostos sintetizados durante a fase estacionária do crescimento fúngico, caracterizados por apresentarem baixa massa molecular e grande relevância bioativa (Lacey; Kaya, 2007). Dentre os metabólitos secundários importantes para a saúde humana, podemos destacar compostos antibacterianos (esteróides, terpenóides, fenóis, quininos e flavonóides), antifúngicos (estrobilurina G, favolon e ácido pterulínico), antivirais (aspernidinas A e B, austin, austinol, desidroaustina), antiparasitários (Citocalasina H), antioxidantes (flavonoides), anticancerígenos (paclitaxel), imunomoduladores e anti-inflamatórios ( $\beta$ -glucanas) (Cheung, 2010; Wasser, 2010).

As glucanas, foco desta revisão, são os principais polissacarídeos encontrados nas paredes celulares dos cogumelos. Glucanas são homopolímeros de glicose, geralmente com alto peso molecular, classificados de acordo com o tipo de ligação entre os resíduos de glicose e a conformação anomérica desses monossacarídeos. As  $\beta$ -glucanas são encontradas em diversos organismos, como plantas, algas, bactérias, leveduras e fungos filamentosos (Ahmad et al., 2010; Harris; Stone, 2009; Mcintosh; Stone; Stanisich, 2005). As  $\beta$ -glucanas fúngicas são a forma predominante das glucanas produzidas por fungos, com ligações  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3), (1 $\rightarrow$ 4) e

(1→6) (Gorin; Spencer, 1968; Harris; Stone, 2009). Quando fungos filamentosos são cultivados, estas moléculas tanto estão presentes em seus micélios, quanto podem ser secretadas para o meio externo, simplificando o processo de recuperação, purificação e caracterização (Gorin; Spencer, 1968; McIntosh; Stone; Stanisich, 2005).

A primeira etapa na análise estrutural de um polissacarídeo é a hidrólise química ou enzimática do polímero, liberando as unidades monossacarídicas que o constituem. A partir da análise dos produtos de hidrólise, pode-se propor um arranjo estrutural tridimensional. Cada polissacarídeo apresenta taxas de hidrólise distintas, influenciadas pelo tamanho do anel hemiacetal, conformação dos monossacarídeos, configuração anomérica, natureza das ligações glicosídicas, presença de grupos funcionais, intensidade das interações intra e intermoleculares, entre outros (Silva et al., 2006).

Os polissacarídeos de origem microbiana frequentemente exibem propriedades que são comparáveis ou até superiores às dos polissacarídeos tradicionais provenientes de fontes vegetais e algas marinhas, além de possuírem a capacidade de formar soluções viscosas. Os fungos desempenham um papel crucial nesse cenário, sendo organismos heterotróficos que crescem rapidamente e desenvolvem filamentos celulares microscópicos conhecidos por hifas. Essas hifas, quando agrupadas, formam o micélio, um tecido característico dos fungos responsável por todas as funções vegetativas do organismo. O micélio secreta enzimas especializadas que atuam sobre as substâncias, liquefazendo-as, como é observado em fungos ligninolíticos (Silva et al., 2006).

Os polissacarídeos constituem uma parte significativa da biomassa fúngica, sendo que a parede da hifa, por exemplo, contém mais de 75% desse tipo de biomolécula (Barbosa et al., 2004). Além de servirem como elemento de suporte para as hifas, alguns polissacarídeos formam uma camada extracelular ao redor do micélio, oferecendo suporte para a adesão das enzimas excretadas e participando na degradação da lignina, agindo como uma fonte indireta de peróxido de hidrogênio. As glucanas, especialmente, desempenham um papel crucial ao contribuir para a manutenção dos níveis ideais de pH para as enzimas ligninolíticas. Além disso, elas ajudam a prevenir a desidratação das hifas e a regular a concentração extracelular de glicose. Essas moléculas podem permanecer parcialmente dissolvidas no meio de cultivo quando o fungo está em crescimento em meio líquido (Gutiérrez; Prieto; Martínez, 1996).

Como exemplo de fungo ligninolítico amplamente estudado, o *Phanerochaete chrysosporium*, tipicamente realiza a degradação da lignina apenas em culturas na fase estacionária, resultando na formação de uma capa polissacarídica. Contudo, alguns mutantes apresentam a capacidade de degradar a lignina quando cultivados em meio líquido. Ao contrário

da linhagem selvagem, esses mutantes produzem o exopolissacarídeo (EPS) em tais condições (Gutiérrez; Prieto; Martínez, 1996). A introdução de uma glucanase específica no cultivo interrompe o processo de degradação da lignina, sugerindo que o EPS produzido pelo fungo pode desempenhar uma função relevante no processo de biodegradação da macromolécula.

A revisão de Silva *et al.* (2006) é muito significativa para profissionais da área microbiológica voltadas às glucanas, uma vez que apresenta com clareza os pontos importantes de sua caracterização e utilização na biotecnologia.

### 3 PROPRIEDADES IMUNOMODULATÓRIAS DAS GLUCANAS

A ação imunomoduladora das beta-glucanas é complexa e pode envolver diversos mecanismos (Figura 1). Algumas das maneiras pelas quais as beta-glucanas de origem fúngica podem estimular positivamente o sistema imunológico incluem:

#### 3.1 ATIVAÇÃO DE CÉLULAS DA IMUNIDADE INATA

As beta-glucanas podem interagir com receptores específicos em células do sistema imunológico, como os receptores de beta-glucana (Dectin-1), receptores do tipo Toll-like (TLR-2, -4 e -6), receptor C3 do sistema complemento (CR3) e receptores de lectina do tipo-C (CLEC), desencadeando uma resposta imunológica (Brown; Gordon, 2001; Cerletti; Esposito; Iacoviello, 2021). Isso pode levar à ativação de fagocitose, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), ativação de fatores de transcrição como NF- $\kappa$ B e citocinas, e indução da expressão de níveis elevados de antagonistas do receptor de interleucina-1(IL-1RA) por macrófagos, neutrófilos e células dendríticas (Cerletti; Esposito; Iacoviello, 2021; Chan; Chan; Sze, 2009; Noss *et al.*, 2013). As beta-glucanas também podem influenciar a atividade das células Natural Killer (NK), que desempenham um papel importante na resposta imunológica contra células infectadas por vírus e células cancerígenas (Vetvicka; Vetvickova, 2014).

#### 3.2 PRODUÇÃO DE CITOCINAS

A interação das beta-glucanas com os receptores nas células imunológicas pode desencadear a produção de citocinas, que são proteínas sinalizadoras que regulam a resposta imunológica. Citocinas como interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) podem ser produzidas em resposta à exposição às beta-glucanas

(Noss *et al.*, 2013; Rop *et al.*, 2009). O receptor Dectin-1 é o principal envolvido na ativação da produção de citocinas por  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3) glucanas (Brown; Gordon, 2001). No caso de glucanas  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6) e  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-(1 $\rightarrow$ 4), sugere-se que estas induzem a produção de citocinas após interação com o receptor 3 do sistema complemento (CR3) via sítio lectínico localizado no domínio I de sua porção C-terminal (Thornton *et al.*, 1996). Um terceiro mecanismo possível seria o reconhecimento de imunocomplexos, partículas de  $\beta$ -glucanas opsonizadas por anticorpos específicos, por células fagocíticas via receptores de membrana como Dectin-1, CR3 ou mesmo Fc (Chiani *et al.*, 2009).

Neste contexto, no que diz respeito aos extratos de *Pleurotus eryngii*, vários autores ressaltaram diversas atividades benéficas, como anti-inflamatória, antioxidante, hepatoprotetora, inibidora de tumor, antibacteriana e hipolipidêmica (Wang *et al.*, 2022).

No estudo conduzido por Wang *et al.* (2022), foram examinados dados publicados sobre a caracterização química dos polissacarídeos de *P. eryngii*, revelando variações químicas que podem ser atribuídas aos distintos métodos de preparação, extração e purificação, assim como à fonte utilizada (micélios ou corpos de frutificação). Além disso, no mesmo estudo, destaca-se que os macrófagos, quando ativados, desempenham um papel crucial na regulação das respostas imunes celulares e humorais, produzindo várias citocinas, incluindo IL-10 e IL-1 $\beta$ , que exercem funções importantes na imunidade inata (Wang *et al.*, 2022).

O óxido nítrico (NO), que é liberado por macrófagos ativados, apresenta a capacidade de eliminar ou inibir o crescimento de diversos microrganismos patogênicos (Wang *et al.*, 2022) e a produção de NO aumentou de maneira significativa com o tratamento utilizando todas as frações de *P. eryngii*, de forma dependente da concentração segundo os resultados da pesquisa. Ao expor células THP-1 à concentrações crescentes (50-500  $\mu$ g/mL) das frações de extração descritas mais detalhadamente no artigo, observou-se um aumento significativo na secreção de IL-10 (citocinas anti inflamatórias) em comparação com o grupo controle. Os resultados desta pesquisa também indicaram que as duas frações descritas causaram um aumento na produção de IL-1 $\beta$  de maneira dependente da dosagem, em comparação com o grupo controle, e ainda destacaram principalmente a presença de (1  $\rightarrow$  3), (1  $\rightarrow$  6) - $\beta$ -glucanos ramificados provenientes de corpos de frutificação de *P. eryngii* (Wang *et al.*, 2022).

Com base nos resultados das análises foi sugerido a presença de um (1  $\rightarrow$  6)- $\beta$ -glucano linear e um (1  $\rightarrow$  3)- $\alpha$ -glucano linear extraído em fração com água quente. Este glucano pode ser encontrado em *Bulgaria inquinans*, *Agaricus bisporus*, *A. brasiliensis* e *Lentinula edodes* (Wang *et al.*, 2022). Dado que os efeitos biológicos dos polissacarídeos estão relacionados à sua estrutura, a técnica de extração por CWF (cold-water extracted fraction) e HWEF (hot-

water extracted fraction) permite a obtenção de frações selecionadas com atividades distintas. Isso foi evidenciado pela resposta dos macrófagos THP-1 às diferentes frações testadas.

Dessa maneira, o estudo destaca que a utilização de água em diferentes condições de temperatura e pressão possibilita a concentração seletiva desses polissacarídeos em distintas frações, as quais, por sua vez, podem apresentar diferentes capacidades de modular os macrófagos THP-1. Ainda se estimula estudos para avançar o entendimento científico sobre a atividade imunoestimulatória promovida pelos polissacarídeos do cogumelo *P. eryngii*.

### 3.3 APRIMORAMENTO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

As beta-glucanas também têm sido associadas ao aumento da resposta imunológica adaptativa, incluindo a ativação de linfócitos T e B (Cerletti; Esposito; Iacoviello, 2021). Isso pode ser importante para uma resposta mais eficaz a patógenos específicos e para a formação de uma memória imunológica (Vetvicka; Vetvickova, 2014). Beta-glucanas podem interferir na polarização de respostas imunológicas adaptativas à medida que interferem com a ativação de células dendríticas (Leibundgut-Landmann et al., 2007) ou interagem com o receptor Dectin-1 expresso na superfície de células linfóides, resultando em produção das citocinas IFN- $\gamma$  e IL-4, expansão da população CD8 citotóxica e polarização de resposta Th1 por linfócitos T CD4 (Murata et al., 2002; Qi et al., 2011).

Embora as beta-glucanas sejam frequentemente associadas à ativação do sistema imunológico, em alguns contextos, elas também podem exibir propriedades inibitórias.

### 3.4 MODULAÇÃO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA

Embora a inflamação seja uma parte crucial da resposta imunológica, em alguns casos, uma resposta inflamatória crônica pode ser prejudicial. As beta-glucanas podem ajudar a modular essa resposta excessiva e prolongada reduzindo a produção de certas citocinas pró-inflamatórias e aumentando a produção de citocinas anti-inflamatórias como IL-4, IL-10 e TGF-beta (Kidd, 2003).

Podemos também relacionar a ação das beta-glucanas fúngicas quando tratamos da neuroinflamação característica da progressão da doença de Alzheimer.

Kushairi *et al.* (2020) levanta que estudos *in vitro* e *in vivo*, visando a neuroinflamação na gestão da doença de Alzheimer, demonstram resultados satisfatórios com a utilização de produtos naturais com atividades anti-inflamatórias e de baixa toxicidade. Essa pesquisa faz

com que cogumelos medicinais e suas propriedades ganhem visibilidade e sejam consideradas ferramentas na manutenção da saúde e prevenção de doenças, devido ao elevado conteúdo nutricional e as suas diversas propriedades farmacológicas.

Embora a neuroinflamação seja favorável para a ativação da microglia, cessando quando a homeostase é restaurada, a ativação microglial crônica e prolongada é capaz de levar a superprodução de citocinas e neurotoxinas, o que pode desencadear a cascata de eventos que culminam em morte neuronal progressiva, como observadas em muitas doenças neurodegenerativas, incluindo a doença de Alzheimer (AD) e a doença de Parkinson (PD) (Kushairi et al., 2020)

Quando abordamos o cogumelo *Hericium erinaceus*, seus principais componentes bioativos dos micélios e corpos frutíferos incluem terpenóides únicos (hericenonas e erinacinas), ácidos fenólicos, e polissacarídeos, como os responsáveis pelos efeitos benéficos no sistema nervoso (Friedman, 2015).

O trabalho de Hu *et al.* (2021), levantou a partir do micélio de *H. erinaceus*, a extração de um polissacarídeo, que após purificação e caracterização, foi identificado 71,1% de D-glicose, 17,6% de D-manose e 11% de D-galactose. O polissacarídeo apresentou principalmente ligações  $\beta$ 1-3 e  $\beta$ 1-6 entre as unidades de glicose e ramificações com unidades de galactose e manose. A massa molar do polissacarídeo foi de 36,1 kDa (Hu et al., 2021)

Na última década, foram relatados números crescentes de atividades antineuroinflamatórias deste fungo. A nível molecular, tanto o pó de micélio, como a erinacina A, diminuíram a expressão de TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  mRNA no hipocampo, sugerindo as suas atividades antineuroinflamatórias (Tsai et al., 2019).

Zhang *et al.* (2016) explorou os efeitos neuroprotetores do extrato enriquecido de polissacarídeo do micélio de *H. erinaceus* (HE) sobre um modelo de apoptose celular diferenciada PC12 (DPC12) induzido por ácido L-glutâmico (L-Glu), em modelo de camundongo com Alzheimer induzido por D-galactose (Zhang et al., 2016). Como resultado obteve que ao comparar com células L-Glu danificadas, em células PC12, o HE suprimiu a acumulação de espécies de oxigênio reativo intracelular, bloqueou a sobrecarga de Ca<sup>2+</sup> e evitou a despolarização do potencial da membrana mitocondrial (MMP).

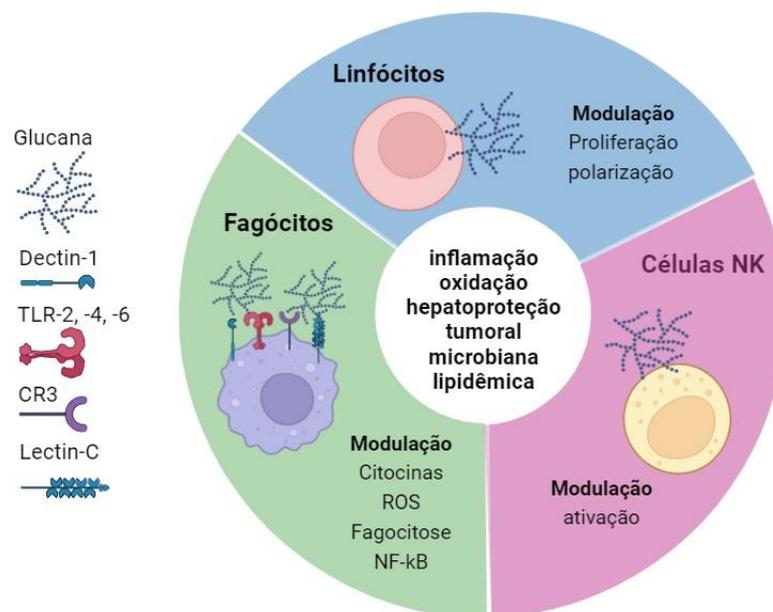
O HE melhorou a viabilidade celular e reverteu a alternância apoptótica nuclear através da via mitocondrial (Zhang et al., 2016). Também, segundo Zhang *et al.* (2016), melhorou a função do sistema colinérgico central em ratos modelos AD, demonstrado pelo fato de que aumentava a concentração de acetilcolina (Ach) e de acetil-transferase de colina (ChAT) tanto

no soro como no hipotálamo. Esse experimento serviu para confirmar os benefícios terapêuticos como medicamento ou aplicação alimentar funcional em doenças neurodegenerativas.

### 3.5 TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA

A tolerância imunológica refere-se à capacidade do sistema imunológico de reconhecer e não responder a substâncias específicas. O desenvolvimento de tolerância é essencial para prevenir respostas imunológicas excessivas ou inadequadas que poderiam resultar em danos aos tecidos do corpo, como processos autoimunes, desenvolvimento de hipersensibilidades, processos inflamatórios crônicos, rejeição a transplantes e desregulação da microbiota. Motta et al. (2021) apontam que em *in vitro* e *in vivo*, o potencial dos compostos de cogumelos se mostrou eficiente na proteção de doenças autoimunes. Em adição, a administração de Zymosan ( $\beta$ -glucana de levedura), revelou capacidade de estimular a produção de TGF- $\beta$ , modificando o perfil de infiltração de macrófagos no pâncreas e despertando uma resposta regulatória das células T, assim retardando, em camundongos não obesos, o quadro de diabetes (Motta; Gershwin; Selmi, 2021; Vetvicka; Vetvickova, 2014).

Figura 1. Funções imunodulatórias das glucanas.



Created in BioRender.com bio

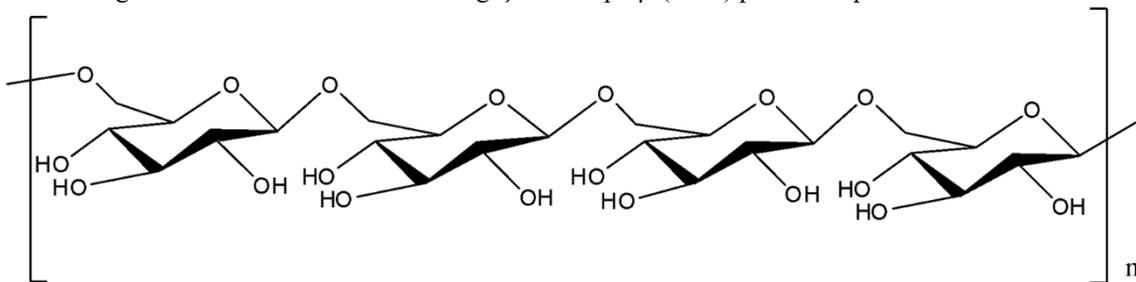
Fonte: elaborada pelos próprios autores

#### 4 RELAÇÃO ESTRUTURA-FUNÇÃO: AS CARACTERÍSTICAS ESTRUTURAIS PODEM INFLUENCIAR AS PROPRIEDADES IMUNOMODULATÓRIAS DA GLUCANAS?

A resposta imunológica pode variar significativamente dependendo da fonte, da estrutura conformacional, do peso molecular, da configuração de ramos, da solubilidade, dos componentes químicos, da sensibilidade e da expressão dos receptores imunológicos frente as beta-glucanas (Bohn; Bemiller, 1995; Leung et al., 2006; Wasser, 2002).

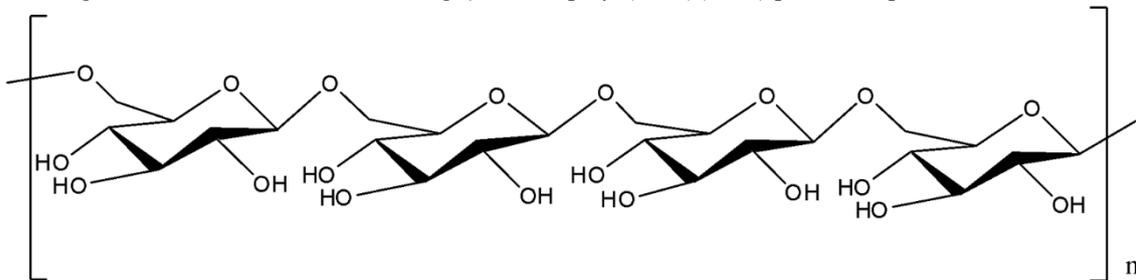
Cada tipo de fungo contém beta-glucanos específicos, diferenciando-se uns dos outros pela quantidade de cadeias laterais (1 → 6) conectadas, como exemplificadas nas figuras 2 e 3.

Figura 2. Estrutura da cadeia com ligações do tipo β-(1→6) produzida por *L. theobromae*



Fonte: (Vasconcelos et al., 2013)

Figura 3. Estrutura da cadeia com ligações do tipo β-(1→3)(1→6) produzida por *L. theobromae*



Fonte: (Vasconcelos et al., 2013)

O comprimento da cadeia lateral e a frequência de ramificação também são cruciais para a capacidade imunomoduladora dos β-glucanos (Bohn; Bemiller, 1995). Glucanos com apenas uma molécula de glicose na sua cadeia lateral apresenta menor capacidade de ativação de macrófagos (Raa, 2015), mas que o aumento proporcional destas ramificações aumentam seu potencial imunomodulador (Miyazaki et al., 1979; Soltanian et al., 2009). As duas exceções que podem ser citadas neste caso são aquelas referentes a glucanas ligantes do receptor CR3 (Han et al., 2020) ou de glucanas extraídas de *Poria cocos*, que, independentemente da sua ramificação apresentam atividade antitumoral significativa (Chihara et al., 1970).

Existe um grande número de autores que concordam de que, glucanas de maior peso molecular sejam melhor reconhecidas por receptores do sistema imunológico, e que, portanto, disparam uma resposta mais eficiente (Sletmoen; Stokke, 2008). Por outro lado, beta-glucanas de baixo peso molecular (< 5000 Daltons) e cadeia lateral curta não apresentam significativa atividade imunomodulatória (Bohn; Bemiller, 1995). Por outro lado, beta-glucanas puras, extraídas de *Lentinus edodes* e *Schizophyllum commune*, exibem a mesma atividade antitumoral contra sarcoma, independentemente do peso molecular ser alto ou baixo (Ogawa; Kasuragi, 1982). Além disso, beta-glucanas de leveduras e de baixo peso molecular apresentaram melhor efeito imunoestimulante comparada a sua versão de alto peso molecular (Lei et al., 2015).

Diferentes autores tem demonstrado que há uma diferença significativa no impacto das beta-glucanas na resposta imunológica a depender do seu grau de solubilidade, porque receptores como Dectin-1 (principalmente em beta-glucanos insolúveis) interagem com moléculas particuladas, enquanto que glucanas solúveis interagiriam com receptores CR3 esta (Qi et al., 2011). Adams et al demonstraram ainda que a estrutura mínima reconhecida por receptores Dectin-1 são glucanas  $\beta$ -(1,3)-D contendo, no mínimo, 4 subunidades de glicose e uma única ramificação da cadeia lateral ligada (1,6)- $\beta$  na extremidade não redutora (Adams et al., 2008).

Beta-glucanas particuladas, ligantes de Dectin-1, foram eficientes em induzir a produção de citocinas inflamatórias como TNF-alfa, IL6 e IL8 (Engstad et al., 2002; Ishibashi et al., 2004), induzir a proliferação de linfócitos (Synytsya et al., 2009), apresentaram atividade antitumoral (Zhang et al., 2005). Glucanas solúveis se mostraram eficientes na produção de anticorpos IgA (Tanioka et al., 2013), redução da proliferação de células tumorais e redução na ativação de células NK (Liu et al., 2004).

Além disso, o conteúdo e as proporções de beta-glucanos nos fungos são principalmente determinados pelo seu perfil genético, variando entre espécies e até mesmo entre cultivares (Van Steenwijk; Bast; De Boer, 2021).

## 5 APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Estudos têm demonstrado que a administração de beta-glucanas pode ter efeitos benéficos na saúde, fortalecendo a resposta imunológica e ajudando na resistência a infecções.

Apesar dos numerosos ensaios realizados in vitro e em animais, o escasso número de estudos em humanos demonstrou a diminuição do risco de infecção e a necessidade de antibióticos no pré-tratamento de pacientes cirúrgicos de alto risco (Babineau et al., 1994a,

1994b). Outro ensaio mostrou que o zymosan estimula as células reguladoras apresentadoras de antígenos e também aumenta a tolerância das células T específicas do antígeno. Além disso, os beta-glucanos extraídos de *Candida albicans* causam uma indução na diferenciação de monócitos em células dendríticas (Nisini *et al.*, 2007).

Beta-glucanas de origem fúngica quando administradas por via oral reduziram significativamente a incidência de infecções do trato respiratório superior em indivíduos suscetíveis a infecções do trato respiratório superior, enquanto diferenças significativas não foram observadas em indivíduos saudáveis (revisado por Samuelsen; Sshrezenmeir; Knutsen, 2014)). Samuelsen *et al.* (2014) relataram ainda o aumento de IgA salivar em indivíduos saudáveis, aumento dos níveis de IL-10 em indivíduos obesos, alterações benéficas nos parâmetros imunológicos em pacientes alérgicos e monócitos ativados em pacientes com câncer foram relatados após a ingestão de beta-glucanas. Os estudos foram realizados com diferentes doses (7,5–1500 mg/dia), utilizando diferentes preparações que variam em sua estrutura primária, peso molecular e solubilidade.

Como todas as fibras alimentares, as glucanas evitam o catabolismo no trato gastrointestinal superior e chegam ao intestino grosso sem serem digeridas. Lá, elas sofrem fermentação pela microbiota intestinal, processo que tem potenciais efeitos benéficos para o hospedeiro. Beta-glucanas presentes em *Saccharomyces cerevisiae*, *Aureobasidium pullulans*, *Pleurotus ostreatus*, *Lentinula edodes* e *Ganoderma lucidum* quando suplementadas na dosagem de 2,5 a 1000 mg diárias por até 6,5 meses resultaram em modulação positiva do sistema imunológico resultando em redução da incidência e dos sintomas de constipações, gripes e outras infecções respiratórias, e na melhoria de sintomas alérgicos (Vlassopoulou *et al.*, 2021).

Yestimun® é um suplemento de  $\beta$ -glucano insolúvel, altamente purificado à partir da levedura de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae*) (Stier; Ebbeskotte; Gruenwald, 2014). Auinger *et al.* (2013) realizaram um estudo controlado por placebo, ensaio clínico duplo-cego randomizado em 162 participantes saudáveis com infecção recorrente e concluiu que a suplementação com Yestimun® (900 mg/dia) durante 16 semanas reduziu o número de infecções sintomáticas de resfriado comum em 25% em comparação ao placebo ( $p = 0,041$ ) (Auinger *et al.*, 2013). Outro ensaio com 100 participantes confirmou estes resultados relatando significativamente mais indivíduos sem episódio de resfriado e seus sintomas típicos no  $\beta$ -glucano grupo comparado ao grupo placebo (Graubaum *et al.*, 2012).

Pleuran é um polissacarídeo insolúvel ( $\beta$ -(1,3/1,6)-D-glucano), isolado dos corpos frutíferos do cogumelo comestível *Pleurotus ostreatus*. Pleuran foi desenvolvido como um

suplemento dietético para apoiar o sistema imunológico e superar os primeiros sinais de exaustão e fadiga em adultos e crianças (Majtan, 2013). O uso do extrato de *Pleurotus* manteve 36% das crianças admitidas num estudo clínico livres de qualquer infecção respiratória ou sintomas de gripe durante o período de tratamento (12 meses) (Jesenak *et al.*, 2013).

Apesar dos resultados positivos, os autores aqui citados concordam quanto a necessidade de mais estudos para que se confirmem os efeitos benéficos das beta-glucanas na saúde humana, para que se estabeleça a dose ideal e para que se revelem os mecanismos moleculares subjacentes.

Também, estudos prévios apontam que extratos de polissacarídeos da espécie *Coprinus comatus*, pertencente à mesma família do *H. erinaceus* (Agaricaceae), assim como de *Coprinellus truncorum* da família Psathyrellaceae demonstraram ação positiva para a inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) (Pejin *et al.*, 2019). Ainda de acordo com Penjin *et al.* (2019), estes extratos de polissacarídeos possuíam  $\beta$ -glucanas em sua maioria assim como algumas proteínas e polifenóis em quantidades menores. Este estudo aponta uma possível utilização desses fungos como tratamento terapêutico para a doença de Alzheimer.

## 6 CONCLUSÕES, DESAFIOS E PERSPECTIVAS FUTURAS

Em considerando tudo que foi discutido nas seções anteriores, o estudo das beta-glucanas como moduladoras do sistema imunológico enfrenta diversos desafios, mas também oferece perspectivas emocionantes para o futuro.

Dentre os desafios a serem enfrentados podemos citar aqueles relacionados à heterogeneidade nas estruturas moleculares das beta-glucanas, que dependem da fonte de origem, tornando complexa a padronização e a compreensão dos efeitos específicos no sistema imunológico. A resposta ao consumo de beta-glucanas pode variar significativamente entre indivíduos, devido a fatores genéticos, microbiota intestinal, estado de saúde, ou mesmo variações nos métodos de extração, purificação e administração de beta-glucanas. A escassez de ensaios clínicos robustos e de longa duração, envolvendo grandes populações, pode ser desafiadora, especialmente ao considerar a variabilidade nos hábitos alimentares e nos estilos de vida. Em conjunto, todos estes fatores podem dificultar o conhecimento mais aprofundado sobre os mecanismos precisos pelos quais as beta-glucanas modulam as respostas imunológicas.

Por outro lado, os dados acumulados até o presente momento deixam claro o potencial que as beta-glucanas tem de impactar na saúde humana, podendo ser usadas como terapias

adjuvantes contra tumores, doenças autoimunes e infecciosas. As futuras pesquisas poderão explorar novas fontes de beta-glucanas, novas estratégias de administração que aumentem sua biodisponibilidade e eficácia, ou mesmo, aprofundar o conhecimento sobre as aplicações vigentes, detalhando mecanismos moleculares, revelando alvos terapêuticos específicos, novas fontes de obtenção das glucanas.

Embora haja desafios, o crescente interesse nas beta-glucanas e sua aplicação potencial em várias condições de saúde sugere que as pesquisas futuras continuarão a explorar essas moléculas como ferramentas valiosas na modulação do sistema imunológico, assim como outras pesquisas em andamento no campo da saúde (Pereira *et al.*, 2023; Silva *et al.* 2023). A integração de abordagens multidisciplinares e tecnologias avançadas pode abrir novos horizontes na compreensão e aplicação clínica das beta-glucanas.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, E. L. et al. Differential high-affinity interaction of Dectin-1 with natural or synthetic glucans is dependent upon primary structure and is influenced by polymer chain length and side-chain branching. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 325, n. 1, 2008.
- AHMAD, A. et al. Extraction and characterization of  $\beta$ -d-glucan from oat for industrial utilization. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 46, n. 3, 2010.
- AUINGER, A. et al. Yeast (1,3)-(1,6)-beta-glucan helps to maintain the body's defence against pathogens: A double-blind, randomized, placebo-controlled, multicentric study in healthy subjects. **European Journal of Nutrition**, v. 52, n. 8, 2013.
- BABINEAU, T. J. et al. Randomized phase I/II trial of a macrophage-specific immunomodulator (PGG-Glucan) in high-risk surgical patients. **Annals of Surgery**, v. 220, n. 5, 1994a.
- BABINEAU, T. J. et al. A Phase II Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Study of Three Dosages of an Immunomodulator (PGG-Glucan) in High-Risk Surgical Patients. **Archives of Surgery**, v. 129, n. 11, 1994b.
- BARBOSA, A. M. et al. Produção e Aplicações de Exopolissacarídeos Fúngicos Production and Applications of Fungal Exopolysaccharides. **Ciencias exatas e tecnologicas**, v. 25, n. 1, 2004.
- BOHN, J. A.; BEMILLER, J. N. (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -d-Glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. **Carbohydrate Polymers**, v. 28, n. 1, 1995.
- BROWN, G. D.; GORDON, S. Immune recognition. A new receptor for beta-glucans. **Nature**, v. 413, n. September, 2001.
- CERLETTI, C.; ESPOSITO, S.; IACOVIELLO, L. Edible mushrooms and beta-glucans: Impact on human health. **Nutrients**, 2021.
- CHAN, G. C. F.; CHAN, W. K.; SZE, D. M. Y. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. **Journal of hematology & oncology**, 2009.
- CHEUNG, P. C. K. The nutritional and health benefits of mushrooms. **Nutrition Bulletin**, 2010.
- CHIANI, P. et al. Anti- $\beta$ -glucan antibodies in healthy human subjects. **Vaccine**, v. 27, n. 4, 2009.
- CHIHARA, G. et al. Antitumour polysaccharide derived chemically from natural glucan (Pachyman). **Nature**, v. 225, n. 5236, 1970.

CRUVINEL, W. DE M. et al. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, 2010.

ENGSTAD, C. S. et al. The effect of soluble  $\beta$ -1,3-glucan and lipopolysaccharide on cytokine production and coagulation activation in whole blood. **International Immunopharmacology**, v. 2, n. 11, 2002.

FRIEDMAN, M. Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Hericium erinaceus* (Lion's Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, 2015.

GHINI, R.; KIMATI, H. Resistência de fungos a fungicidas. **Embrapa Meio Ambiente**, v. 1, 2002.

GORIN, P. A. J.; SPENCER, J. F. T. Galactomannans of *Trichosporon fermentans* and other yeasts; proton magnetic resonance and chemical studies. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 46, n. 13, 1968.

GRAUBAUM, H.-J. et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Nutritional Study Using an Insoluble Yeast Beta-Glucan to Improve the Immune Defense System. **Food and Nutrition Sciences**, v. 03, n. 06, 2012.

GUTIÉRREZ, A.; PRIETO, A.; MARTÍNEZ, A. T. Structural characterization of extracellular polysaccharides produced by fungi from the genus *Pleurotus*. **Carbohydrate Research**, v. 281, n. 1, 1996.

HAN, B. et al. Structure-Functional Activity Relationship of  $\beta$ -Glucans From the Perspective of Immunomodulation: A Mini-Review. **Frontiers in Immunology**, 2020.

HARRIS, P. J.; STONE, B. A. Evolutionary aspects of (1,3)glucans and related polysaccharides. Em: **Chemistry, Biochemistry, and Biology of 1-3 Beta Glucans and Related Polysaccharides**. [s.l: s.n.].

HU, W. et al. Structural characterization of polysaccharide purified from *Hericium erinaceus* fermented mycelium and its pharmacological basis for application in Alzheimer's disease: Oxidative stress related calcium homeostasis. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 193, 2021.

ISHIBASHI, K. I. et al. The solubilization and biological activities of *Aspergillus*  $\beta$ -(1  $\rightarrow$  3)-D-glucan. **FEMS Immunology and Medical Microbiology**, v. 42, n. 2, 2004.

JANEWAY, C. JR. et al. Antigen receptor structure and signaling pathways. [s.l: s.n.].

JESENAK, M. et al. Immunomodulatory effect of pleuran ( $\beta$ -glucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. **International Immunopharmacology**, v. 15, n. 2, 2013.

KIDD, P. Th1/Th2 balance: The hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. **Alternative Medicine Review**, 2003.

KUSHAIRI, N. et al. Modulation of neuroinflammatory pathways by medicinal mushrooms, with particular relevance to Alzheimer's disease. **Trends in Food Science and Technology**, 2020.

LACEY, L. A.; KAYA, H. K. manual of techniques in invertebrate pathology: application and evaluation of pathogens for control of insects and other invertebrate pests. **Springer. Journal of Plant Protection Research**, v. 48, n. 4, 2007.

LEI, N. et al. Effects of low molecular weight yeast  $\beta$ -glucan on antioxidant and immunological activities in mice. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 16, n. 9, 2015.

LEIBUNDGUT-LANDMANN, S. et al. Syk- and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17. **Nature Immunology**, v. 8, n. 6, 2007.

LEUNG, M. Y. K. et al. Polysaccharide biological response modifiers. **Immunology Letters**, 2006.

LIU, J. J. et al. Antitumor effects of the partially purified polysaccharides from *Antrodia camphorata* and the mechanism of its action. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 201, n. 2, 2004.

MAJTAN, J. Pleuran ( $\beta$ -glucan from *pleurotus ostreatus*): An effective nutritional supplement against upper respiratory tract infections? **Medicine and Sport Science**, v. 59, 2013.

MCINTOSH, M.; STONE, B. A.; STANISICH, V. A. Curdlan and other bacterial (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucans. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2005.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, C. Innate immune recognition: Mechanisms and pathways. **Immunological Reviews**, 2000.

MIYAZAKI, T. et al. Relationship between the chemical structure and anti-tumour activity of glucans prepared from *Grifora umbellata*. **Carbohydrate Research**, v. 69, n. 1, 1979.

MOTTA, F.; GERSHWIN, M. E.; SELMI, C. **Mushrooms and immunity. Journal of Autoimmunity**, 2021.

MURATA, Y. et al. The skewing to Th1 induced by lentinan is directed through the distinctive cytokine production by macrophages with elevated intracellular glutathione content. **International Immunopharmacology**, v. 2, n. 5, 2002.

NISINI, R. et al.  $\beta$ -Glucan of *Candida albicans* cell wall causes the subversion of human monocyte differentiation into dendritic cells. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 82, n. 5, 2007.

NOSS, I. et al. Comparison of the potency of a variety of  $\beta$ -glucans to induce cytokine production in human whole blood. **Innate Immunity**, v. 19, n. 1, 2013.

- OGAWA, T.; KASURAGI, T. Synthesis of a branched d-glucotetraose, the repeating unit of the extracellular polysaccharides of *Grifola umbellata*, *Sclerotinia libertiana*, *Porodisculus pendulus*, and *Schizophyllum commune* fries. **Carbohydrate Research**, v. 103, n. 1, 1982.
- PEJIN, B. et al. The polysaccharide extracts from the fungi *Coprinus comatus* and *Coprinellus truncorum* do exhibit AChE inhibitory activity. **Natural Product Research**, v. 33, n. 5, 2019.
- PEREIRA, J. A. et al. Probióticos vaginais: uma possibilidade para a saúde da mulher?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, p. 25681-25700, 2023.
- QI, C. et al. Differential pathways regulating innate and adaptive antitumor immune responses by particulate and soluble yeast-derived  $\beta$ -glucans. **Blood**, v. 117, n. 25, 2011.
- RAA, J. Immune modulation by non-digestible and non-absorbable beta-1,3/1,6-glucan. **Microbial Ecology in Health & Disease**, v. 26, n. 0, 2015.
- ROP, O.; MLCEK, J.; JURIKOVA, T. Beta-glucans in higher fungi and their health effects. **Nutrition Reviews**, 2009.
- SAMUELSEN, A. B. C.; SCHREZENMEIR, J.; KNUTSEN, S. H. Effects of orally administered yeast-derived beta-glucans: A review. **Molecular Nutrition and Food Research**, 2014.
- SILVA, M. DE L. C. DA et al. Caracterização química de glucanas fúngicas e suas aplicações biotecnológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 1, 2006.
- SILVA, B. C. et al. Experimentação farmacológica in vitro: explorando novas fronteiras no desenvolvimento de fármacos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, p. 28032-28056, 2023.
- SLETMOEN, M.; STOKKE, B. T. Review: Higher order structure of (1,3)- $\beta$ -D-glucans and its influence on their biological activities and complexation abilities. **Biopolymers**, 2008.
- SOLTANIAN, S. et al. Beta-glucans as immunostimulant in vertebrates and invertebrates. **Critical Reviews in Microbiology**, 2009.
- SOUZA, V. C. DE et al. Estudos sobre fungos micorrízicos. **Revista Brasileira de Engenharia Agrícola e Ambiental**, v. 10, n. 3, 2006.
- STIER, H.; EBBESKOTTE, V.; GRUENWALD, J. Immune-modulatory effects of dietary Yeast Beta-1,3/1,6-D-glucan. **Nutrition Journal**, 2014.
- SYNYTSYA, A. et al. Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii*: Structure and potential prebiotic activity. **Carbohydrate Polymers**, v. 76, n. 4, 2009.
- TANIOKA, A. et al. Enhancement of intestinal immune function in mice by  $\beta$ -D-Glucan from *aureobasidium pullulans* ADK-34. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 78, n. 1, 2013.

THORNTON, B. P. et al. Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD11b/CD18). **The Journal of Immunology**, v. 156, n. 3, 1996.

TSAI, Y. C. et al. Hericium erinaceus Mycelium and Its Isolated Compound, Erinacine A, Ameliorate High-Fat High-Sucrose Diet-Induced Metabolic Dysfunction and Spatial Learning Deficits in Aging Mice. **Journal of Medicinal Food**, v. 22, n. 5, 2019.

VAN STEENWIJK, H. P.; BAST, A.; DE BOER, A. Immunomodulating effects of fungal beta-glucans: From traditional use to medicine. **Nutrients**, 2021.

VASCONCELOS, A. F. D. et al. Sulfonation and anticoagulant activity of fungal exocellular  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6)-d-glucan (lasiodiplodan). **Carbohydrate Polymers**, v. 92, n. 2, 2013.

VETVICKA, V.; VETVICKOVA, J. Immune-enhancing effects of Maitake (Grifola frondosa) and Shiitake (Lentinula edodes) extracts. **Annals of Translational Medicine**, v. 2, n. 2, 2014.

VLASSOPOULOU, M. et al. Effects of fungal beta-glucans on health-a systematic review of randomized controlled trials. **Food and Function**, 2021.

WANG, X. et al.  $\beta$ -1,6-Glucan From Pleurotus eryngii Modulates the Immunity and Gut Microbiota. **Frontiers in Immunology**, v. 13, 2022.

WASSER, S. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. **Applied Microbiology and Biotechnology**, 2002.

WASSER, S. P. Medicinal mushroom science: History, current status, future trends and unsolved problems. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, 2010.

ZHANG, J. et al. The neuroprotective properties of hericium erinaceus in glutamate-damaged differentiated PC12 cells and an alzheimer's disease mouse model. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 11, 2016.

ZHANG, L. et al. Correlation between antitumor activity, molecular weight, and conformation of lentinan. **Carbohydrate Research**, v. 340, n. 8, 2005.