

Ensayos

Los Hongos como fuente de recursos farmacológicos: *Ganoderma lucidum*; *Grifola frondosa*; y *Pleurotus ostreatus*

Resumen

Se presenta una revisión bibliográfica de artículos científicos selectos que han centrado su atención en la búsqueda de recursos farmacológicos obtenidos a partir de tres especies de hongos lignocelulósicos: *Ganoderma lucidum* (Leys. Ex Fr.) Karst. (*Ganodermataceae*) conocido con el nombre de pipa y Lingzhi o Reishii en el oriente; *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray (*Polyporaceae*) conocido con el nombre de Maitake en Asia; y *P. ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. (*Pleurotaceae*) denominado comúnmente como seta, hongo ostión o gírgola. En los cuales, los componentes más activos de sus extractos son: Polisacáridos, triterpenoides y glicoproteínas, junto a derivados esteroideos, lectinas y análogos de la adenosina. Se indica su bioactividad demostrada en estudios experimentales como: antitumorales, inmunomoduladores, hipoglucemiantes, antioxidantes, antiinflamatorios, hepatoprotectores, antimicrobianos, neuroprotectores e hipolipemiantes, entre otras actividades no menos importantes. Se describen algunos de los mecanismos de acción de sus principios activos. Como el de las estatinas, con capacidad de reducir el nivel de colesterol en la sangre. El de la ubiquitina con acción inhibitoria ante la actividad del virus HIV-1. Indicando finalmente la necesidad de continuar el estudio y divulgación del conocimiento de estas especies fúngicas, como alimentos prebióticos y fuente de importantes propiedades farmacológicas que promueven la salud en lo general.

Abstract

We present a review of selected scientific articles that focus on the search for pharmacological resources obtained from three lignocellulosic fungal species: *Ganoderma lucidum* (Leys. Ex Fr.) Karst. (*Ganodermataceae*) known as pipa in Spanish and Lingzhi or Reishi in the East; *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray (*Polyporaceae*) known in Asia as Maitake; and *P. ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. (*Pleurotaceae*) commonly known as the oyster mushroom. Their main chemical components are polysaccharides, triterpenoids and glycoproteins along with steroid derivatives, lectins and adenosine analogs. Experimental studies have shown their ability as antitumor agents, immunomodulators, hypoglycemic, antioxidants, antiinflammatories, hepatoprotective, antimicrobial, neuroprotectors and hypolipemiant among other no less important bioactivities. Some of the action mechanisms of the bioactive compounds are described, such as statins, which can reduce cholesterol levels in the blood; and ubiquitin, with its inhibitory action against the HIV-1 virus. This shows the need to continue with the study and make these fungal species better known as a prebiotic food and a source of important pharmacological properties that can foster a healthy life style.

Résumé

On présentera une révision bibliographique d'articles scientifiques qui ont porté leur attention sur la recherche de ressources pharmacologiques obtenues à partir de 3 espèces de champignons lignocellulosiques : *Ganoderma lucidum* (Leys. Ex Fr.) Karst. (*Ganodermataceae*) connu sous le nom de Lingzhi ou Reishii en Orient; *Grifola frondosa* (Dicks.) Gray (*Polyporaceae*) connu sous le nom de Maitake en Asie; et *P. ostreatus* (Jacq.) P. Kumm. (*Pleurotaceae*) plus communément appelé pleurote ou pleurote en forme d'huître. Chez ces champignons, les composants les plus actifs des extraits sont les polysaccharides, triterpénoïdes et glycoprotéines, ainsi que des dérivés stéroïdiens, lectines et des analogues de l'adénosine. Leur bioactivité a été démontrée dans des études expérimentales : ils sont antitumoraux, immunomodulateurs, hypoglycémiantes, antioxydants, antiinflammatoires, hépatoprotecteurs, antimicrobiens, neuroprotecteurs et hypolipémiantes entre autres. On décrira quelques mécanismes d'action de leurs principes actifs, comme celui de la statine et sa capacité à réduire le niveau de cholestérol dans le sang, celui de l'ubiquitine et de son action inhibitrice sur l'activité du virus HIV-1. On indiquera finalement la nécessité de continuer l'étude et la divulgation de la connaissance de ces espèces fongiques comme aliments prébiotiques et source d'importantes propriétés pharmacologiques

Nahara E. Ayala Sánchez², Amelia Portillo López², Luis J. Villarreal Gómez³, Roxana Rico Mora¹, Irma E. Soria Mercado¹

¹Facultad de Ciencias Marinas. Universidad Autónoma de Baja California. México.

²Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Baja California. México.

³Centro de Ingeniería y Biotecnología. Universidad Autónoma de Baja California. México.

Palabras clave: Hongos lignocelulósicos; Reishii, Maitake, Seta

Introducción

Aun cuando el consumo de hongos es milenario y el conocimiento de sus propiedades medicinales data de cientos de años antes de Cristo, el interés por la ingesta de alimentos con un elevado valor nutracéutico se ha incrementado en los últimos 20 años, por lo que en todo el mundo se están realizando numerosas investigaciones para la determinación de los principios activos de estos organismos, dando como resultado, el descubrimiento de un importante número de compuestos bioactivos que avalan su importancia en la farmacología y como alimentos de alto valor.

En este marco de referencia se cuenta con una gran cantidad de información sobre el potencial fúngico en general, como fuente potencial de metabolitos bioactivos, por lo que la presente reseña se focaliza en 3 especies con destacado interés farmacológico: *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* y *Pleurotus ostreatus*.

Principales compuestos de interés

Aun cuando los compuestos bioactivos reportados hasta el momento para estas especies son numerosos y muy diversos, se puede citar de manera muy genérica que estos principios activos se ubican en tres grandes grupos: Polisacáridos, triterpenoides y glicoproteínas.

Especies citadas

Ganoderma lucidum (Curtis) P. Karst. (Fotografía 1)

Esta especie conocida como reishi y lingzhi, tiene una composición química muy variada, por lo que los metabolitos bioactivos encontrados en el hongo, presentan una gran variedad de metabolitos secundarios activos con propiedades farmacológicas muy interesantes y con aplicación en la vida diaria como antitumorales, inmunomoduladoras, hipoglucemiantes, antiinflamatorias, hepatoprotectoras e hipolipemiantes. Entre las estructuras encontradas están los polisacáridos (1.1-5.8 %) del tipo β -glucanos y peptidoglicanos; así como triterpenoides (8.0 %) y esteroides (principalmente ergosteroides) (Chang y Buswell 2008; Lindequist, 1995, y Zhou, Lin, Yin, Zhao, Sun, Tang, 2007). Asimismo se han identificado algunas glicoproteínas, ácidos nucleicos y fenoles (Borchers, Stern,

Hackman, Keen, Gershwin, 1999; Sanodiya, Thakur, Baghel, Prasad, Bisen, 2009).



Fotografía 1. Fotografía de *Ganoderma lucidum*.

Polisacáridos

Del basidioma, esporas y micelio de lingzhi, se han extraído diversos polisacáridos, especialmente los β -D-glucanos, reconocidos como sustancias bioactivas, con efectos antitumorales, hipoglucémicos, antiinflamatorios, inmunoreguladores, antiúlceras y anti-angiogénesis. Aunado a esto, poseen un efecto protector frente a radicales libres y reducen el daño celular provocado por mutágenos (Hikino, Ishiyama, Suzuki, Konno, 1985; Tomoda, Gonda, Kasahara, Hikino, 1986; Bao, Liu, Fang, Li, 2001). El principal monosacárido es la glucosa, aunque también contienen grandes cantidades de xilosa, manosa, galactosa y fucosa (Fig. 1) (Bao et al., 2001).

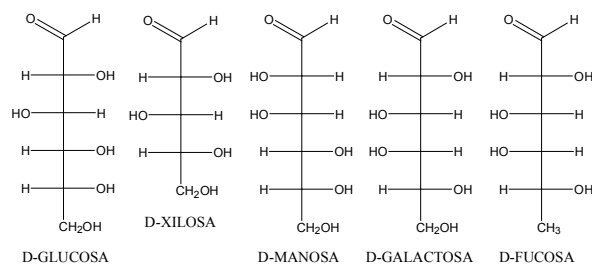


Figura 1. Principales unidades monoméricas en los polisacáridos presentes en *Ganoderma lucidum*.

Los glucanos ramificados en la posición β -1-3 (Fig. 2) y un elevado peso molecular (600.000 a 700.000 u) encontrados en *G. lucidum* por Su (1991), poseen actividad antitumoral y fuertes efectos inmuno-estimulantes (Mao, Wadleigh, Jenkins, Hannun, Obeis, 1999), incrementando el estado de alerta del organismo y la resistencia a las bacterias, hongos, parásitos y virus (Lei y Lin, 1992; Wang, Hsu, Hsu, Lee, Shiao, Ho, 1997; Chen, Tsai, Lin, Lin, Khoo, Lin, Wong, 2004;

Gao, Min, Ahn, Nakamura, Lee, Hattori, 2002; Hsu, Lee, Lin, 2002; Ooi, Ooi, Fung, 2002; Sliva, Sedlak, Slivova, Valachovicova, Lloyd, Ho, 2003). Asimismo, estos glucanos tienen la habilidad de estimular la hematopoyesis, y con ello su acción de radioprotección, resultando en un restablecimiento más rápido de las células sanguíneas dañadas (Kodama, Komuta, Nanba, 2002). Asimismo, Wagnerova, Liskova, Navarova, Kristofova, Trnovec, Ferencik (1993) encontraron que estos glucanos presentan actividad anticoagulante y antitrombótica con acciones similares a la heparina.

Con relación a su actividad antitumoral, se ha demostrado su fuerte acción como radioprotectores contra células cancerosas de próstata y de mama (Sliva, et al., 2003). Estos glucanos, son también capaces de disminuir los niveles de colesterol en sangre sobre todo cuando se combinan con otros compuestos para el tratamiento de enfermedades (Morigiwa, Kitabatake, Fujimoto, Ikekawa, 1986. Mao et al., 1999).

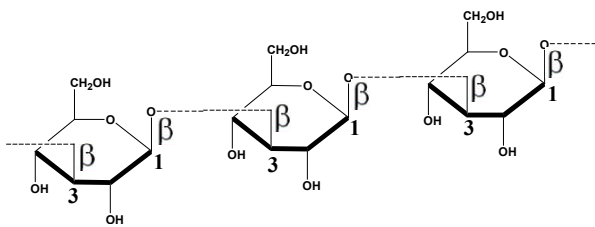


Figura 2. Representación de los enlaces β -1-3 de los glucanos ramificados.

Oligosacáridos

En este género, se han determinado oligosacáridos de interés, que aportan de 0-3 Kcal/g de sustituto de azúcar; no estimulan un incremento en la glucosa sanguínea o en la secreción de insulina, debido a que se disuelven en el intestino formando un gel viscoso que disminuye la absorción de la glucosa liberada; favorecen el establecimiento de una microbiota saludable en el intestino, disminuyendo el pH, y con ello estimulan la absorción de algunos metales divalentes como el calcio, magnesio y hierro. De esta manera se reduce el riesgo de contraer enfermedades cardiovasculares, obesidad y cáncer de colon (Qiang, Lie, Bing, 2009). De la misma manera el análisis elemental refleja que algunas cepas de esta especie contienen germanio al que se le han atribuido propiedades antitumorales, antioxidantes y antimutagénicas (Kolesnikova, Tuzova, Kozlov, 1997).

Triterpenos

G. lucidum contiene abundantes triterpenos, entre ellos los ácidos ganodérico, ganodérmico y lucidénico (Ma, Ye, Hua, Zhang, Cooper, Chang, Chang, Sun 2002; Zhou, et al. 2007; Chen, Bicker, Wu, Xie, Lindner, 2010). Los triterpenos son derivados lanostanoides con un elevado grado de oxidación. A los cuales se les ha atribuido propiedades anticancerosas, antiinflamatorias e hipolipidémicas.

De manera particular se describen las aplicaciones farmacológicas más importantes de extractos de *G. lucidum*:

1) Actividad anticancerígena

Existen diversos estudios en laboratorio que han demostrado el efecto antineoplásico de extractos del reishii contra algunos tipos de cáncer (Gao, Gao, Chan, 2005; Yuen y Gohel 2005). Los mecanismos de acción, en la actualidad continúan siendo un misterio, sin embargo, se sabe que actúan inhibiendo la angiogénesis mediada por citocinas, citotoxicidad e inhibición de la migración de las células cancerígenas (metástasis tumorales) y aumentan la apoptosis de células tumorales (Lee, Chen, Chang, Wei, Liu, Chen, Wei, Chen, Han, 1984; Stanley, Harvey, Slivova, Jiang, Sliva, 2005; Cao y Lin, 2004; Jian, Slivova, Harvey, Valachovicova, Sliva, 2004; Lin y Zhang, 2004, Hong, Dunn, Shen, Pence, 2004, Muller, Kumagai, O'Kelly, Seeram, Heber, Koeffler, 2006; Hsu, Yu, Yen, 2008).

En 1994 Chang del "Sloan-Kettering Cancer Center" reportó que la aplicación de *Ganoderma* en el tratamiento del cáncer consiste en administrarse como un suplemento durante la quimioterapia o radioterapia, reduciendo los efectos colaterales tales como fatiga, pérdida de apetito, pérdida del cabello (Miyamoto y Abe, 1985), contra la supresión de la médula ósea y riesgo de infección (Yang y Wong, 1994); así como incrementar la expectativa de vida y reducir la probabilidad de metástasis (Won, Lee, Ke, LinM, 1989). Tomasi, Lohezic-Le, Sauleau, Bezin, Boustie (2004), estudiaron 58 basidiomicetos, de los cuales los de *G. lucidum* fueron los más efectivos en el aniquilamiento de células cancerosas.

Gao, Min, Ahn, Nakamura, Lee, Hattori, (2002) realizaron estudios *in vitro* y en modelos con ratones a un concentrado de fracciones crudas extraídas de *G.*

lucidum que contenían principalmente polisacáridos (Ganopoly) encontrando una potente actividad antitumoral y efecto inhibitorio de la metástasis en tumores inducidos. Este grupo de investigadores reportaron que la actividad antitumoral se encuentra asociada con los efectos inmuno-estimulantes en pacientes con cáncer en estado avanzado, sin embargo no se han realizado otros estudios de actividad antitumoral en humanos.

2) Actividad anti-inflamatoria

El Reishii, también presenta actividad antiinflamatoria importante, como lo demuestran estudios realizados *in vivo* con ratas de experimentación. La actividad determinada con extractos acuosos y de acetato de etilo del cuerpo fructífero de *G. lucidum*, se administró vía oral a ratas inducidas previamente a la inflamación con carragenina. Se observó que el extracto de acetato de etilo es activo inclusive vía cutánea. El compuesto activo de este extracto tiene una actividad antiinflamatoria equivalente a la de la hidrocortisona, sin presentar los efectos colaterales típicos de los esteroides tales como involución del timo y gastropatía (Stavinoha, Slama, Weintraub, Mobley, 1991; Stavinoha, Satsangi, Weintraub, 1995). Los ácidos ganodéricos A, B, G, y H (Fig. 3) presentan una mayor actividad antiinflamatoria que la aspirina (Rogers, 2011).

3) Actividad antioxidante

La actividad antioxidante de los polisacáridos y triterpenoides presentes en *Ganoderma* ha sido reportada desde principios del año 2000 (Lee, Kwon, Jeong, 2001; Shi, James, Benzie, Buswell, 2002; Wachtel-Galor, Choi, Benzie, 2005; Saltarelli, Ceccaroli, Iotti, 2009). Estos polisacáridos también fueron reportados como protectores de células del sistema inmune al daño oxidativo (Ooi & Liu, 2000). Por otra parte, se ha encontrado que extractos metanólicos de esta especie, presentaron actividad de protección a riñones dañados por medicamentos contra el cáncer (Sheena, Ajith, Janardhanan, 2003) y el daño hepático inducido por metanol en ratas (Zhou, et al., 2007).

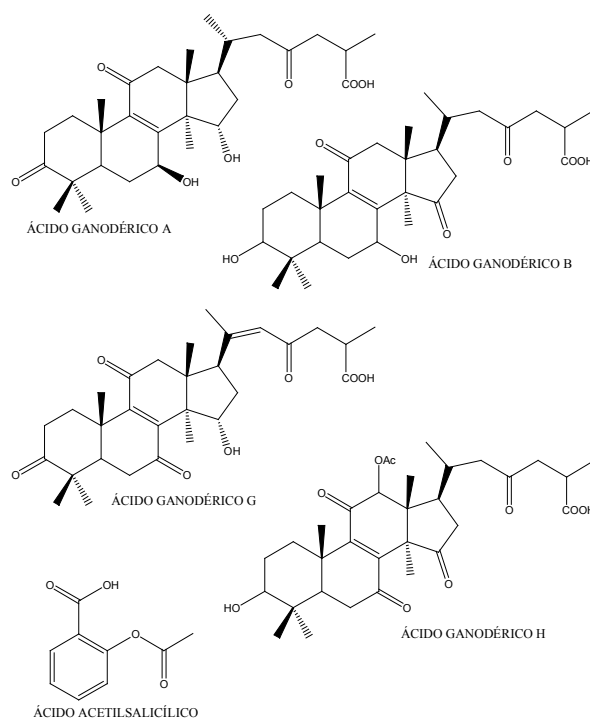


Figura 3. Ácidos Ganodérico A, B, G y H y ácido acetil salicílico (Aspirina)

4) Actividad antimicrobiana

Se ha realizado una gran cantidad de estudios *in vitro* e *in vivo* en animales, con extractos y compuestos puros de diversas especies de *Ganoderma* y se ha reportado que poseen un amplio espectro de actividades antibacterianas y antivirales, entre los que figura el ácido ganodérico con capacidad para inhibir la replicación del virus de la hepatitis B. Yoon, Eo, Kim, Lee, Han, (1994), realizaron estudios *in vitro* sobre 15 especies de bacterias y probaron el efecto antimicrobiano de extractos acuosos de *G. lucidum*. En ese estudio se observó efectividad contra: *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus* y *Salmonella typhi*. Algunos otros reportes como el de Rogers (2011), citan actividad antibacteriana de esta especie contra los patógenos *Bacillus subtilis*, *Aspergillus niger* y *Trichoderma viride*. Asimismo se encontró reportado por varios autores que los triterpenos extraídos de *Ganoderma*, inhiben el efecto del virus de la inmunodeficiencia adquirida humana (HIV)-1 (El-Mekawy, Meselhy, Nakamura, 1998; Min, Nakamura, Miyashiro, Bae, Hattori, 1998).

5) Actividad reguladora del azúcar en sangre

Se ha observado el efecto hipoglucémico del reishi en animales. Utilizando como modelo al ratón, se determinó que después de 24 h de la administración de dos extractos acuosos preparados con basidiomas de esta especie, conteniendo ganoderanos A y B, disminuyó la concentración de glucosa en la sangre en un 50% (Hikino et al. 1985). Este experimento consistió en administrar dosis de 10, 30 y 100 mg de ganoderanos por kg de peso del animal, y se midió el nivel de glucosa en la sangre después de 24 horas. La composición de azúcares neutros de los ganoderanos, fue: ramnosa, galactosa y glucosa para el A y manosa y glucosa para el B. También se encontró que después de hidrólisis ácida, reducción y otras reacciones químicas, el análisis cromatográfico gas-líquido mostró la presencia de azúcares ácidos en el ganoderano B, los ácidos galacturónico y glucurónico. En un segundo estudio se encontró que el suministro de ganoderano B a una serie de ratones inducidos a la diabetes con suplemento de aloxana (32 mg/kg) por 5 días hasta lograr concentraciones de 200 a 800 g/dl de insulina en sangre, disminuían el nivel de glucosa en la sangre después de administrar ganoderano B (30 mg/kg), disminución del contenido de glucógeno hepático y regularización de la actividad enzimática en el hígado (Hikino Ishiyama, Suzuki, Konno, 1989), demostrando que ganoderano B es uno de los principales compuestos activos en extractos acuosos de ganoderma y su actividad hipoglucémica es debida al incremento del nivel de insulina en el plasma y una aceleración del metabolismo de la glucosa, no solamente en los tejidos periféricos, sino también en el hígado.

6) Actividad hepatoprotectora

Kim, Shim, Kim y Jang (1999) y Shieh, Liu, Huang, Yang, Wu, Lin y Lin (2001), determinaron el efecto hepatoprotector de extractos acuosos de esta especie conteniendo ácido ganodérico. Para estos experimentos se trabajó con ratones ICR de sexo masculino entre 20 y 25 g de peso durante una semana bajo condiciones controladas de alimentación a 25°C y 55 % de humedad con 12 horas de luz y oscuridad. Se seleccionaron 8 grupos con 10 animales cada uno, para realizar los tratamientos: un grupo no recibió tratamiento y sirvió de control, por lo que sólo se le administró solución salina a una concentración de 10 mg/kg; el grupo 2 recibió 0.1 mL de etanol al 95 %

(cada organismo) (condición de peroxidación lipídica); los grupos del 3 al 5 recibieron extractos acuosos calientes de *G. lucidum* a 10, 25 y 50 mg/kg de organismo, respectivamente; los grupos 6 al 8 recibieron extractos acuosos calientes de *G. lucidum* a 10, 25 y 50 mg/kg de organismo, seguida de 0.1 mL de etanol al 95 %. Los animales se sacrificaron después de 1 hora de administrarse el etanol. A todos los ratones se les extrajo el hígado y los riñones y se cortaron en rebanadas delgadas y se homogenizaron con solución de Cloruro de Potasio (KCl) al 1.15 %. El efecto protector de los extractos acuosos de *G. lucidum* contra la peroxidación lipídica de hígado y riñones de las ratas se determinó por el método modificado de Yuda, Tanaka, Hirano, Higarashi y Satoh (1991), mediante la formación del aducto MDA-TBA. Se tomaron 0.5 mL de preparado y se incubaron con 0.1 mL de solución amortiguadora TRIS-HCl pH 7.2, por una hora a 37 °C. Posteriormente se tomaron 0.5 mL de incubado y se le agregaron 9 mL de agua destilada y 2 mL de ácido tiobarbitúrico (TBA) al 0.6 %, agitando vigorosamente. La mezcla se calentó por 30 minutos en un baño de agua hirviendo y posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente. Enseguida se le agregaron 5 mL de n-Butanol y de nuevo se agitó vigorosamente, seguido de centrifugación por 10 minutos, para separar la capa butanólica. La concentración de dialdehído malónico (MDA) fue medida espectrofotométricamente a 532 nm. Los resultados indican claramente la influencia del extracto de *Ganoderma* en la disminución de daño hepático. Estos efectos pueden deberse, en parte a su actividad inhibitoria sobre la peroxidación de los lípidos de membrana y la formación de radicales libres, o la capacidad de captación de radicales libres. De igual manera, Lakshmi, Ajith, Jose y Janardhanan (2006), utilizando extractos metanólicos de reishi, observando su efecto hepatoprotector.

7) Actividad neuroprotectora

Existen enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la esclerosis múltiple; también se relacionan en algunas ocasiones con especies reactivas de hidrógeno (RHS) asociadas con una disfunción de las mitocondrias (Cerdá-Micó, Borrego-Oliva, Sáez, 2010). La administración de esporas de

G. lucidum alivia el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial del hipocampo, por lo que protege a las neuronas de la apoptosis y mejora el deterioro cognitivo de ratas de laboratorio, previamente dañadas con estreptosotizina, por lo que podría representar una nueva esperanza contra la enfermedad de Alzheimer al evitar la degeneración de la enzima beta-amiloide, quien actúa a nivel de la sinapsis neuronal (Lai, Yu, Yuen, 2008; Zou, Qu, Zeng, 2012). Por otra parte se ha visto que tiene actividad ansiolítica, contra el insomnio, el estrés y regulación de arritmias (Rogers, 2011).

Se ha probado que en ratones dañados con la enfermedad de Huntington, extractos de *G. lucidum* restablecen la conducta, la capacidad sensitiva motora y la pérdida neuronal. Se observa que restaura los elementos relacionados con el Factor de Crecimiento Nervioso y el PGC-1 α , factor que interviene en la regulación de energía del metabolismo celular (Chen, Horng, Wu, 2012).

Grifola frondosa (Dicks.) Gray. (Fotografía 2)

Grifola frondosa es reconocida como maitake; una especie con capacidad de potenciar el sistema inmune, según la medicina tradicional China y Japonesa. Asimismo se ha reportado en estudios recientes que tiene la habilidad de regular la concentración de glucosa e insulina, así como el colesterol, triglicéridos y fosfolípidos, lípidos en suero, como en el hígado y la presión sanguínea. También se le asocia con actividad antiobesidad, por lo que puede ser útil en tratamientos de pérdida de peso. Toda esta acción se encuentra asociada a una glicoproteína presente en la especie (Illana, 2008).

A principios de los años ochenta, se reportaron algunos compuestos con estructuras de β -glucanos, como constituyentes activos en el fortalecimiento del sistema inmune, debido a su elevado peso molecular, por lo que pueden activar ciertas células y proteínas que destruyen células cancerosas, incluyendo macrófagos, células T e interleukina 1 y 2 (Kodama et al., 2002; Kodama, Komuta, Nanba, 2003 y Kodama, Asakawa, Inui, Masuda, Nanba, 2005).

Nanba, Hamaguchi y Kuroda en 1987 estudiaron una pequeña fracción de esta especie de hongo en etapa micelial y cuerpos fructíferos y encontraron actividad anticancerígena, al estimular a los macrófagos

(Nanba et al., 1987). Diez años más tarde comprobaron que efectivamente presentaba actividad anticáncer (Nanba & Kubo, 1997 y Kodama et al., 2002). Más recientemente se ha visto que el maitake contiene una fracción que puede estimular el sistema inmune innato y adaptativo, en pacientes con cáncer de mama.



Fotografía 2. Fotografía de *Grifola frondosa*

Esta fracción fue llamada “fracción D del maitake”, que está constituida por una mezcla de proteínas y polisacáridos con una cadena principal de β -(1-6)-glucano con ramificaciones en β -(1,3)-glucano.

La fracción D del Maitake, se purificó y se le llamó fracción DM, con mayor actividad que la original (Mayell, 2001). Asimismo se han demostrado propiedades anti-metástasis, previniendo la expansión de tumores hacia el hígado y el desarrollo de cáncer en células normales, así como su utilidad en pacientes de cáncer que son tratados con quimioterapia, para disminuir los efectos de pérdida de cabello, dolor y náuseas (Masuda, Murata, Hayashi, Nanba, 2008).

Otra de las aplicaciones encontradas en maitake, es su capacidad hipoglucémica y su posible aplicación en enfermos con diabetes. Lo anterior debido a su contenido de inhibidores de la enzima α -glucosidasa, la cual actúa en la síntesis de azúcares (Kubo, Aoki, Nanba, 1994; Konno, Tortorelis, Fullerton, Samadi, Hettiarachchi, Tazaki, 2001; Manohar, Talpur, Echard, Lieberman, Preuss, 2002; Hong, Dunn, Shen, Pence, 2007; Lo, Hsu, Chen, 2008).

En 2008, Lee, Park y Ko, reportaron la presencia de sustancias antioxidantes en extractos de maitake e indicaron que puede inhibir la angiogénesis vía inhibición del factor de crecimiento vascular-endotelial.

Aunado a lo anterior, también se ha demostrado la acción de los β -glucanos en la cicatrización de la piel (Illana, 2008).



Fotografía 3. Fotografía de *Pleurotus ostreatus*.

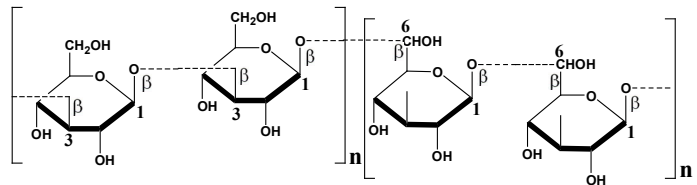
Pleurotus ostreatus (Fotografía 3)

Pleurotus ostreatus es una especie rica en polisacáridos de estructura molecular compleja, con unidades de (1,3)- β -D-Glucanos, lineales y ramificados, reportados con actividad antitumoral, los cuales forman la pared del hongo, junto con la quitina y algunas proteínas. A nivel genético presentan una poderosa inhibición de mutaciones. Se indica que la actividad contra líneas celulares de sarcoma 180 y carcinoma de Ehrlich es de 100 y 90 % respectivamente (Ohtsuka, Ueno, Yoshikumi, Hirose, Ohmura, Wada, Fujii, Takahashi, 1973), a una concentración de 0.1 mg/kg de peso (Rogers, 2011).

P. ostreatus contiene también arabinosa, monosacárido con propiedades bactericidas y antiinflamatorias. Se han reportado de estos glucanos otras actividades como lo son las antifúngicas (Karácsonyi y Kuniak 1994; Hearst, McCollum, Millar, Maeda, Goldsmith, Rooney, Rao, Moore, 2009), antioxidante y antimicobacteriano a través de múltiples extractos obtenidos de micelio de esta especie (Iwalokun, Usen, Otunba, Olukoya, 2007), actividad inmunoestimulante (Sun, y Liu 2009), así como algunas propiedades de inhibición de la rinitis y molestias nasales (Yatsuzuka, Nakano, Jiang, Ueda, Kishi, Suzuki, Yokota, Rahman, Ono, Kohno, Kamei, 2007) y más recientemente como prebióticos (Synytsya, Míckova, Synytsya, Jablonský, Spevacek, Erban, Kováriková, Copiková, 2009). Existe otro polímero conocido como “pleuran” el cual con-

tiene cadenas de enlaces glicosídicos β -1-3 y β -1-6 (Fig. 4), el cual presenta un efecto de protección contra la supresión de la actividad de células NK inducidas por el ejercicio, cuando se suministra en dosis de 100 mg/día (Bobovčák, Kuniaková, Gabriž, Majtán, 2010).

Estatinas, son otro tipo de compuestos de esta especie, que inhiben la 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa. Estos compuestos son una fuente natural de lovastatina (compuesto aprobado por la FDA en 1987), la cual estimula los receptores del hígado para reducir el nivel de colesterol en la sangre (Gunde-Cimerman, 1999; Sánchez y Royce 2002 y Gunde-Cimerman y Plemenitas 2002). La lovastatina es producida en el cuerpo fructífero, que inicialmente se ubica en el píleo y posteriormente se le encuentra en las láminas. Lo anterior ha sido corroborado, determinándose que su mayor concentración se encuentra en el píleo e himenio, más que en el estípite (Rogers, 2011). Este compuesto es nuevo en el tratamiento de hipercolesterolemia en pacientes con enfermedades cardiovasculares y en pacientes con alto riesgo de desarrollar arterioesclerosis (Nirogi, Mudigonda, Kandikere, 2007). La lovastatina es también efectiva para prevenir la inflamación asociada a la pancreatitis y detener la evolución de la fibrogénesis (Talukdar y Tandon 2008). Recientemente en la Universidad de Haifa en Israel, se desarrolló la plovstatina, un extracto estandarizado que contiene estatinas biológicamente



activas (Rogers, 2011).

Figura 4. Estructura monomérica del polímero Pleuran, encontrado en *Pleurotus ostreatus*.

En estudios realizados en la Facultad de Medicina de la Universidad Shimane en Shimane, Japón durante 2003, investigadores alimentaron con setas a dos grupos de ratas: con niveles normales y altos de colesterol. Los resultados de estos estudios revelaron una disminución en un 65-80 % de colesterol en aquellas ratas con altos niveles de colesterol, mientras en el

grupo de colesterol normal no hubo modificaciones en sus niveles de este compuesto.

Este hongo es productor de la proteína ubiquitina (Wang y Ng 2000), la cual inhibe actividad del virus HIV-1. Asimismo se le encontró inhibiendo células infectadas por el virus HIV. Esta proteína también es importante a nivel antiviral (Pirano y Brandt 1999) y algunas otras como enzimas lacasas, aisladas de este hongo, pueden inhibir la hepatitis C (Rogers, 2011).

Son muchas las aplicaciones que pueden llegar a tener este hongo. En la actualidad se vende en el mercado como un producto llamado Remasan en muchas presentaciones constituido en 2/3 partes de polvo de *P. ostreatus* deshidratado y ácido glutámico, importante neuroexcitador y trasmisor del sistema nervioso central, entre otros componentes de mezcla. Este producto se vende como regulador de la diabetes y reductor del dolor de articulaciones. Respecto al polvo de hongo deshidratado, otros investigadores han determinado su actividad antiácida, lo que apoya su ubicación como alimento funcional hepatoprotector (Jayakumar, Ramesh, Geraldine, 2006).

Conclusión

Después de una revisión profunda acerca de estas tres especies consideramos muy importante el aprovechamiento racional de setas silvestres, tanto por gente nativa como por investigadores de diversas partes de mundo debido a la gran cantidad de aplicaciones que se han encontrado en éstos y otros hongos, por lo que se observa que no solamente sirven como alimento, sino que podrían llegar a ser medicamentos importantes en un futuro. Es importante profundizar en el estudio de la etnomicología y la farmacología de los hongos potenciales, por lo que resulta necesario la creación de un banco de germoplasma, para que de esa manera se conserve *ex situ*, especies que están en peligro de desaparecer y que ayuden a conservar todo su potencial **T**

Bibliografía

Bao X., Liu C., Fang J., & Li X. (2001). Structural and immunological studies of a major polysaccharide from spores of *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Carbohydr. Res.* Vol 332. 67-74.

Bobovčák M., Kuniaková R., Gabriž J., & Majtán J. (2010). Effect of Pleuran (β -glucan from *Pleurotus ostreatus*) supplementation on cellular

immune response after intensive exercise in elite athletes. *Applied physiology, nutrition, and metabolism Physiologie appliquee, nutrition et metabolism.* Vol. 35 (6). 755-62

- Borchers A., Stern J., Hackman R., Keen C., & Gershwin M. (1999). Minireview: Mushrooms, tumors and immunity. *Proc Soc Exp Biol Med.* Vol 221. 281-93.
- Cao Q., & Lin Z. (2004). Antitumor and anti-angiogenic activity of *Ganoderma lucidum polysaccharides peptide*. *Acta. Pharmacol. Sin.* Vol 25. 833-838.
- Cerdá-Micó C., Borrego-Oliva O., & Sáez Tormo G. (2010). Estrés oxidativo en las enfermedades neurodegenerativas. Capítulo 7. En Monografía XXIX. Real Academia de Farmacia. Madrid.
- Chang R. (1994). Effective Dose of *Ganoderma* in Humans; Proceedings of Contributed Symposium 59A, B. 5th International Mycological Congress, Vancouver: 117-121
- Chang S., & Buswell J. (2008). Safety, quality control and regulational aspects relating to mushroom nutraceuticals. Proc. 6th Intl. Conf. Mushroom Biology and Mushroom Products. 188-95. GAMU GmbH, Krefeld, Germany.
- Chen H., Tsai Y., Lin S., Lin C., Khoo K., Lin C. & Wong C. (2004). Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides. *Bioorg. Med. Chem.* Vol. 12(21). 5595-5601.
- Chen Y., Bicker W., Wu J., Xie M., & Lindner W. (2010). *Ganoderma* species discrimination by dual-mode chromatographic fingerprinting: A study on stationary phase effects in hydrophilic interaction chromatography and reduction of sample misclassification rate by additional use of reversed-phase chromatography. *J. Chromatogr.* Vol. 1217(8). 1255-65.
- Chen L., Horng L., Wu C., Sung H., & Wu R. (2012). Activating mitochondrial regulator PGC1- α expression by astrocytic NGF is a therapeutic strategy for Huntington's disease. *Neuropharmacology.* Vol. 63. 719-32
- El-Mekawy S., Meselhy M., & Nakamura N. (1998). Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances

- from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry*. Vol. 49. 1651–7.
- Gao J., Min B., Ahn E., Nakamura N., Lee H., & Hattori M. (2002). New triterpene aldehydes, lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against murine and human tumor cells. *Chem. Pharm. Bull.* Vol. 50. 837–40.
- Gao Y., Gao H., & Chan E. (2005). Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunol Invest.* Vol. 34. 171–98.
- Gunde-Cimerman N. (1999). Medicinal value of the genus *Pleurotus* (Fr.) P. Kast. (Agaricales s.l., basidiomycetes). *Int. J. of Med. Mush.* Vol. 1(1). 69-80.
- Gunde-Cimerman N., & Plemenitas A. (2002). *Pleurotus sporocarps*: A hypocholesteolemic nutraceutical. In proceedings of the 7th International Mycological Congress. Oslo, Norway. 97 Págs.
- Hearst, Nelson R., McCollum D., Millar G., Maeda B., Goldsmith, C. Rooney, Loughrey P., Rao A., & Moore J. (2009). An examination of antibacterial and antifungal properties of constituents of shiitake (*Lentinula edodes*) and oyster (*Pleurotus ostreatus*) mushrooms. *Complement. Ther. Clin. Pract.* Vol. 15(1). 5-7
- Hikino H., Konno C., Mirin Y., & Hayashi T. (1985). Isolation and hypoglycemic activity of ganoderans A and B, glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med.* Vol. 4. 339–40.
- Hikino H., Ishiyama M., Suzuki Y., & Konno C. (1989). Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: A glycan of *Ganoderma lucidum* fruit body. *Planta Med.* Vol. 55. 423–8.
- Hong K., Dunn D., Shen C., & Pence B. (2004). Effects of *Ganoderma lucidum* on apoptotic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells. *Phytother. Res.* Vol. 18. 768–70.
- Hsu M., Lee S., & Lin W. (2002). Polysaccharide purified from *Ganoderma lucidum* inhibits spontaneous and Fas-mediated apoptosis in human neutrophils through activation of the phosphatidylinositol 3 kinase/Akt signaling pathway. *J. Leukoc. Biol.* Vol. 72(1). 207-216.
- Hsu C., Yu Y., & Yen G. (2008). Lucidenic acid B induces apoptosis in human leukaemia cells via mitochondria-mediated pathway. *J. Agric. Food Chem.* Vol. 56. 3973-3580.
- Illana-Esteban C. (2008). El hongo maitake (*Grifola frondosa*) y su potencial terapéutico. *Rev. Iberoam Micol.* Vol. 25. 141-144.
- Iwalokun, B., Usen, U., Otunba, A., & Olukoya, D. (2007). Comparative phytochemical evaluation, antimicrobial and antioxidant properties of *Pleurotus ostreatus*. *African J. Biotechnol.* Vol. 6 (15). 1732-1739.
- Jayakumar T., Ramesh E., & Geraldine P. (2006). Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl4-induced liver injury in rats. *Food and Chem. Toxicol.* Vol. 44. 1989–1996.
- Jiang J., Slivova V., Harvey K., Valachovicova T., & Sliva D. (2004). *Ganoderma lucidum* suppresses growth of breast cancer cells through the inhibition of Akt/NF- κ B signaling. *Nutr Cancer.* Vol. 49.209–216.
- Karácsonyi S., & Kuniak, L. (1994). Polysaccharides of *Pleurotus ostreatus*: isolation and structure of pleuran, an alkali-insoluble β -D-glucan. *Carbohydrate Polymers.* Vol. 24(2). 107-11.
- Kim D., Shim S., Kim N., & Jang I. (1999). β -Glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of *Ganoderma lucidum*. *Biol. & Pharmaceut. Bull.* Vol. 22. 162–164.
- Kodama N., Komuta K., & Nanba H. (2002). Can maitake MD-fraction aid cancer patients? *Altern Med Rev.* Vol. 7. 236-239.
- Kodama N., Komuta K., & Nanba H. (2003). Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-Fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J. of Med. Food.* Vol. 6 (4). 371–7.
- Kodama N., Asakawa A., Inui A., Masuda Y. & Nanba H. (2005). Enhancement of cytotoxicity of NK cells by D-Fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa*. *Oncol. Rep.* Vol. 13 (3). 497–502.
- Kolesnikova O., Tuzova M., & Kozlov V. (1997). Screening of immunoactive properties of alkanecarbonic acid derivatives and germa-

- nium-organic compounds in vivo. *Immunologiya*. Vol. 10. 36–8.
- Konno S., Tortorelis D., Fullerton S., Samadi A., Hettiarachchi J., Tazaki H. (2001). A possible hypoglycaemic effect of maitake mushroom on Type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. Vol. 18 (12). 1010.
- Kubo K., Aoki H., Nanba H. (1994). Anti-diabetic activity present in the fruit body of *Grifola frondosa* (Maitake). I. *Biol. & Pharmaceut. Bull.* Vol. 17 (8). 1106–10.
- Lai C., Yu M., Yuen W. (2008). Antagonizing beta-amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus *Ganoderma lucidum*. *Brain Research*. Vol. 1190. 215-24.
- Lakshmi B., Ajith T., Jose N. & Janardhanan K. (2006). Antimutagenic activity of methanolic extract of *Ganoderma lucidum* and its effect on hepatic damage caused by benzo[a]pyrene. *J. Ethnopharmacol.* Vol. 107(2). 297–303.
- Lee S., Chen F., Chang S., Wei Y., Liu I., Chen C., Wei R., Chen K. & Han P. (1984). In vivo antitumor effect of crude extracts from the mycelium of *Ganoderma lucidum*. *J. Chinese Oncol. Soc.* Vol. 5. 22-28.
- Lee J., Kwon H. & Jeong H. (2001). Inhibition of lipid peroxidation and oxidative DNA damage by *Ganoderma lucidum*. *Phytother Res.* Vol. 15. 245–9.
- Lee J., Park B. & Ko Y. (2008). *Grifola frondosa* (maitake mushroom) water extract inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis through inhibition of reactive oxygen species and extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *J. of Medicinal Food.* Vol. 11 (4). 643–51.
- Lei L. & Lin Z. (1992). Effects of *Ganoderma* polysaccharides on T cells subpopulations and production of interleukin 2 in mixed lymphocyte response. *Acta Pharmaceut. Sin.* Vol. 27 (5). 331-335.
- Lin Z. & Zhang H. (2004). Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin.* Vol. 25. 1387-1395.
- Lindequist U. (1995). Structure a biological activity of triterpens, polysaccharides and other constituents of *Ganoderma lucidum*, en Kim B.K., Kim IH. and Kim Y.S. (ed.) Reent advances in *Ganoderma lucidum* research. Pharmaceutical Society of Korea, Seoul: 61-69.
- Lo H., Hsu T., & Chen C. (2008). “Submerged culture mycelium and broth of *Grifola frondosa* improve glycemic responses in diabetic rats”. *Am. J. of Chin. Med.*. Vol. 36 (2). 265–85.
- Ma J., Ye Q., Hua Y., Zhang D., Cooper R., Chang M., Chang J. & Sun H. (2002). New lanostanoids from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *J. Nat. Prod.* Vol. 65. 72–75.
- Manohar V., Talpur N., Echard B., Lieberman S., Preuss H. (2002). Effects of a water-soluble extract of maitake mushroom on circulating glucose/insulin concentrations in KK mice. *Diabetes, Obesity & Metabolism.* Vol. 4 (1). 43–8.
- Mao C., Wadleigh M., Jenkins G.M., Hannun Y.A. & Obeis L.M. (1997). Identification and characterization of *Sacharomyces cerevisiae* dihydrospingosine-1-phosphate phosphatase. *J. Biol. Chem.* Vol. 272. 28690-28694.
- Masuda Y., Murata Y., Hayashi M. & Nanba H., 2008. Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells. *Biol. & Pharm. Bull.* 31 (6): 1104–8.
- Mayell M. (2001). Maitake extracts and their therapeutic potencial. A review. *Altern. Med. Rev.* Vol. 6. 48-60.
- Min B., Nakamura N., Miyashiro H., Bae K. & Hattori M. (1998). Triterpenes from the Spores of *Ganoderma lucidum* and Their Inhibitory Activity against HIV-1 Protease. *Chem. & Pharm. Bull.* Vol. 46(10). 1607-1612.
- Miyamoto T. & Abe H. (1985). Hair growth cosmetics. *Jpn. Pat.* 60-94907.
- Morigiwa A., Kitabatake K., Fujimoto Y. & Ikekawa N. (1986). Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Ganoderma lucidum*. *Chem. and Pharmaceut. Bull.*. Vol. 34 (7). 3025-3028.
- Muller C., Kumagai T., O’Kelly J., Seeram N., Heber D., Koeffler H. (2006). *Ganoderma lucidum*

- causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells. *Leuk Res. Vol. 30.* 841–8.
- Nanba H., Hamaguchi A. & Kuroda H. (1987). The chemical structure of an antitumor polysaccharide in fruit bodies of *Grifola frondosa* (Maitake). *Chem Pharm Bull. Vol. 35.* 1162–1168.
- Nanba H. & Kubo K. (1997). Effect of Maitake D-fraction on cancer prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences. Vol. 833* Cancer: Genetics and the environmental. 204–7.
- Nirogi, R. Mudigonda, K. & Kandikere, V. (2007). Chromatography-mass spectrometry methods for the quantitation of statins in biological samples. *J. of Pharmaceut. and biomed. Anal. 44(2).* 379-87.
- Ohtsuka, S., Ueno, S., Yoshikumi, C., Hirose, F., Ohmura, Y., Wada, T., Fujii, T., & Takahashi, E. (1973). Polysaccharides having an anticarcinogenic effect and a method of producing them from species of Basidiomycetes. UK Patent 1331513.
- Ooi V. & Liu F. (2000). Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Curr Med Chem. Vol. 7.* 715–29.
- Ooi L., Ooi V. & Fung M. (2002). Induction of gene expression of immunomodulatory cytokines in the mouse by a polysaccharide from *Ganoderma lucidum* (Curt: Fr.) P. Karst. (Aphyllorphomycetidae). *Int. J. of Med. Mush. Vol. 4.* 27–35.
- Piraino F. & Brandt C. (1999). Isolation and partial characterization of an antiviral, RC-183, from the edible mushroom *Rozites caperata*. *Antiviral Research. Vol. 43.* 67-68.
- Qiang X., Lie C. & Bing W. (2009). Health benefit application of functional oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers. Vol. 77.* 435–441.
- Rogers R. (2011). The fungal pharmacy: The complete guide to medicinal mushrooms and lichens of North America. 591 págs. North Atlantic books.
- Saltarelli R., Ceccaroli P., & Iotti M. (2009). Biochemical characterisation and antioxidant activity of mycelium of *Ganoderma lucidum* from Central Italy. *Food Chem. Vol. 116.* 143–51.
- Sánchez E. y Royce D. (2002). La biología y el cultivo de *Pleurotus* spp. Ecosur.. Mexico. 290 pp. Editorial UTEHA.
- Sanodiya B., Thakur G., Baghel R., Prasad G. & Bisen P. (2009). *Ganoderma lucidum*: A potent pharmacological macrofungus. *Curr Pharm Biotechnol. Vol. 10(8).* 717–42.
- Sheena M., Ajith A. & Janardhanan K. (2003). Prevention of nephrotoxicity induced by the anticancer drug Cisplatin, using *Ganoderma lucidum*, a medicinal mushroom occurring in South India. *Curr Sci. Vol. 85.* 478–82.
- Shi Y., James A., Benzie I., Buswell J. (2002). Mushroom-derived preparations in the prevention of H₂O₂-induced oxidative damage to cellular DNA. *Teratog Carcinog Mutagen. Vol. 22.* 103–11.
- Shieh Y., Liu C., Huang Y., Yang J., Wu I., Lin C. & Lin S. (2001). Evaluation of the hepatic and renal protective effects of *Ganoderma lucidum* in mice. *Am J Chin Med. Vol. 29.* 501–7.
- Sliva D., Sedlak M., Slivova V., Valachovicova T., Lloyd F. & Ho N. (2003). Biologic Activity of Spores and Dried Powder from *Ganoderma lucidum* for the Inhibition of Highly nvasive Human Breast and Prostate Cancer Cells. *J. of Alternat and Complement. Med. Vol. 9 (4).* 491-497.
- Stanley G., Harvey K., Slivova V., Jiang J. & Sliva D. (2005). *Ganoderma lucidum* suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF-beta1 from prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun. Vol. 330.* 46–52.
- Stavinoha W., Slama J., Weintraub S., & Mobley P. (1991). The Antiinflammatory activity of *Ganoderma lucidum*. *Third International Symposium on Ganoderma lucidum.* 9-21.
- Stavinoha W., Satsangi N. & Weintraub S. (1995). Study of the antiinflammatory efficacy of *Ganoderma lucidum*. In B.-K. Kim, & Y.-S. Kim (Eds.), Recent Advances in *Ganoderma lucidum* research (pp. 3-7). Seoul, Korea: The Pharmaceutical Society of Korea.
- Su C. (1991). Application of SE-HPLC on analyzing polysaccharides produced by mushrooms. *Mushroom Science. Vol. XIII (1)* 329-335.

- Sun Y. & Liu J. (2009). Purification, structure and immunobiological activity of a water-soluble polysaccharide from the fruiting body of *Pleurotus ostreatus*. *Bioresource Technology*. Vol. 100(2). 983-6.
- Synnytsya A., Míckova K., Synnytsya A., Jablonský I., Spevacek J., Erban V., Kováriková E. & Copiková J. (2009). Glucans from fruit bodies of cultivated mushrooms *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus eryngii*: structure and potential prebiotic activity. *Carbohydr. Polym* Vol. 76(4). 548-559.
- Talukdar R. & Tandon RK. (2008). Pancreatic stellate cells: a new target in the treatment of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. Vol. 23. 34-41.
- Tomasi S., Lohezic-Le D., Sauleau P., Bezivin C. & Boustie J. (2004). Cytotoxic activity of methanol extracts from Basidiomycete mushrooms on murine cancer cell lines. *Pharmazie*. Vol. 59. 290-3.
- Tomoda M., Gonda R., Kasahara Y. & Hikino H. (1986). Glycan structures of ganoderans B and C, hypoglycemic glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Phytochemistry*. Vol. 25. 2817-20.
- Wachtel-Galor S., Choi S. & Benzie I., 2005. Effect of *Ganoderma lucidum* on human DNA is dose dependent and mediated by hydrogen peroxide. *Redox Rep*. 10(3):145-9.
- Wagnerova L., Liskova A., Navarova J., Kristofova A., Trnovec T. & Ferencik M. (1993). The effect of two glucan carboxymethyl derivatives with various substitution degrees on cyclophosphamide immunosuppression in mice. *Immunopharmacol. Immunotoxicol*. Vol. 15. 227-242.
- Wang S., Hsu M., Hsu H., Lee S., Shiao M. & Ho C. (1997). The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer*. Vol. 70. 699-705.
- Wang H., Ng TB. (2000). Flammulin: a novel ribosome-inactivating protein from fruiting bodies of the winter mushroom *Flammulina velutipes*. *Biochem Cell Biol*. Vol. 78. 699-702.
- Won S., Lee S., Ke Y. & Lin M. (1989). Enhancement of splenic NK cytotoxic activity by extracts of *Ganoderma lucidum* mycelium in mice. *J. Biomed. Lab. Sci*. Vol. 2. 201-213.
- Yang Q. & Wong M. (1994). "The effect of *Ganoderma lucidum* extract against fatigue and endurance in the absence of oxygen", Proceedings of Contributed Symposium 59A-B, *5th International Mycological Congress Vancouver*, pp.101-104.
- Yatsuzuka R., Nakano Y., Jiang, S., Ueda Y., Kishi Y., Suzuki Y., Yokota E., Rahman A., Ono R., Kohno I. & Kamei C. (2007). Effect of usuhiratake (*Pleurotus pulmonarius*) on sneezing and nasal rubbing in BALB/c mice. *Biol. Pharmaceut. Bull*. Vol. 30(8). 1557-1560.
- Yoon S., Eo S., Kim Y., Lee C. & Han S. (1994). Antimicrobial activity of *Ganoderma lucidum* extract alone and in combination with some antibiotics. *Arch. Pharm. Res*. Vol. 17. 438-42.
- Yuda Y., Tanaka J., Hirano F., Igarashi K., & Satoh T. (1991). Participation of lipid peroxidation in rat pertussive vaccine pleurisy. III. Thiobarbituric acid (TBA) reactant and lysosomal enzyme. *Chem. Pharmaceut. Bull*. Vol. 39. 505-506.
- Yuen J. & Gohel M. (2005). Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: A review of scientific evidence. *Nutr Cancer*. Vol. 53. 11-7.
- Zhou X., Lin J., Yin Y., Zhao J., Sun X., Tang K. (2007). Ganodermataceae: Natural products and their related pharmacological functions. *Am J Chin Med*. Vol. 35(4). 559-74.
- Zou Y., Qu Z., Zeng Y. (2012). Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat hippocampus. *Exp. Toxicol. Pathol*. Vol. 64. 673-80.