

## SUMARIO

- 
- 97 Editorial
- 
- 101-107 Evaluación clínica de la eficacia aguda de un preparado de valeriana y lúpulo en la mejora del sueño  
*Sleep improving effect of a single dose administration of a valerian/hops liquid preparation*  
Wilfried Dimpfel, Andy Suter
- 
- 109-123 Fitoterapia y salud sexual  
*Phytotherapy and sexual health*  
M<sup>a</sup> Concepción Navarro Moll, Estanislao Beltrán Montalbán
- 
- 125-133 Exxenterol®, un extracto con actividad hipolipemiente  
*Exxenterol, an extract with hypolipidemic activity*  
Esther de la Fuente, Miguel Ángel Poza, José Carlos Quintela
- 
- 135-146 *Ganoderma lucidum*, un hongo con propiedades inmunoestimulantes  
*Ganoderma lucidum, a mushroom with immunostimulant properties*  
José Luis Ríos-Cañavate
- 
- 149-158 Evaluación de la eficacia y seguridad de un preparado a base de lúpulo, equinácea, bardana y vitamina E en el tratamiento oral del acné leve a moderado  
*Evaluation of the efficacy and safety of a preparation based on hops, echinacea, burdock and vitamin E in the oral treatment of mild to moderate acne*  
Eduardo A. Arroyo, Sergio García, Eduardo Arroyo
- 
- 161-169 Uso medicinal de *Atractylis gummifera* en Guadiana del Caudillo (Badajoz, España), toxicidad y especies afines  
*Medicinal use of Atractylis gummifera L. in Guadiana del Caudillo (Badajoz, Spain): toxicity and related species*  
José Ramón Vallejo Villalobos, Manuel Pardo de Santayana, Diego Peral Pacheco, M<sup>a</sup> Consuelo Carrasco Ramos, Dolores López Crespo
- 
- 171-177 Hemeroteca  
Ester Risco Rodríguez
- 
- 179-180 Biblioteca
- 
- 181-182 Reseña de congresos
- 
- 183 Sociedad Española de Fitoterapia
- 
- 185 Asociación Mexicana de Fitoterapia
- 
- 186 Sociedad Chilena de Fitoterapia
- 
- 187-189 Instrucciones para los autores



FIGURA 1. *Ganoderma lucidum*. Foto: Martin Wall.

## ***Ganoderma lucidum*, un hongo con propiedades inmunoestimulantes**

José Luis Ríos-Cañavate

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia,  
Universidad de Valencia

***Ganoderma lucidum*, a mushroom with immunostimulant properties**

### **Abstract**

*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. (Polyporaceae), known as *Lingzhi* in China and *Reishi* in Japan, is usually used in infusions of carpophores for improving health and longevity and for preventing and/or treating hepatitis, chronic, gastritis, tumour growth and immunological troubles. Contains two relevant groups of compounds, triterpenes and polysaccharides, together with steroids, lectins and adenosine analogues. Among its demonstrated pharmacological properties, ganoderma's anticancer, immunomodulatory, anti-inflammatory, hypoglycaemic, hypolipidemic and hepatoprotective properties stand out. Various pharmacological studies have demonstrated the relationship between the plant's anticancer properties and its triterpene content, while its immunological properties have generally been associated with its polysaccharide components. Several clinical trials have also shown the potential usefulness of *G. lucidum* as immunostimulant in patients undergoing chemotherapy or anticancer drug treatment, but the number of trials is limited.

### **Keywords**

*Ganoderma lucidum*. Triterpenes. Polysaccharides. Anticancer properties. Immunostimulant properties.

### **Resumen**

*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. (Polyporaceae) es conocido con el nombre de *Lingzhi* en China y *Reishi* en Japón. Tradicionalmente se ingiere la infusión del carpóforo para mejorar la salud, aumentar la longevidad y para la prevención y/o tratamiento de hepatitis, bronquitis crónica, gastritis, crecimientos tumorales y trastornos inmunológicos. Existen dos grupos principales de compuestos: los triterpenos y los polisacáridos, junto a derivados esteroídicos, lectinas y análogos de la adenosina. Entre las propiedades demostradas en los estudios experimentales destacan las anticancerosas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y hepatoprotectoras. En general se relaciona la actividad anticancerosa con el contenido en triterpenos, y las propiedades inmunomoduladoras con los polisacáridos. Algunos ensayos clínicos postulan el uso de *G. lucidum* para potenciar las defensas inmunológicas de pacientes con cáncer, especialmente en combinación con los tratamientos quimioterápicos y/o radioterápicos, aunque el número de estudios es limitado.

### **Palabras clave**

*Ganoderma lucidum*. Triterpenos. Polisacáridos. Propiedades anticancerosas. Propiedades inmunoestimulantes.

## Aspectos botánicos e históricos

*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. (Poliporáceas) es un hongo de gran tamaño, satinado al exterior y con textura leñosa. Es conocido con el nombre de *Lingzhi* en China y *Reishi* en Japón. Entre los hongos cultivados, *G. lucidum* es el único que se consume más por sus propiedades medicinales que por su valor nutritivo <sup>(1)</sup>. Se ingiere de diferentes formas, siendo la más frecuente la infusión del carpóforo. *G. lucidum* es y ha sido ampliamente utilizado por el hombre para mejorar su salud, aumentar la longevidad y para combatir diversas enfermedades, por lo que fue reconocido en la *Shen Nong Ben Cao Jing* (Materia Médica de Shen Nong) publicada en 206 a.C. como “promotor de longevidad y tónico de clase superior”. Sin embargo, su empleo proviene de 2000 años a.C. para la prevención y/o tratamiento de hepatitis, bronquitis crónica, gastritis, crecimientos tumorales y trastornos inmunológicos <sup>(2, 3)</sup>.

Existe cierta confusión en la identificación de *G. lucidum* debido a los distintos nombres recibidos en los países de origen. Para evitar los errores se ha propuesto el uso de técnicas bioquímicas y cromatográficas para su correcta clasificación, evitando así la identificación errónea o fraudulenta de la especie <sup>(4-9)</sup>.

## Composición química

*G. lucidum* tiene una composición química compleja, sin embargo desde un punto de vista fitoquímico los principios responsables de sus propiedades farmacológicas se pueden agrupar en ergosteroles, triterpenoides y polisacáridos. Se han aislado más de 80 derivados terpénicos <sup>(10-12)</sup>, destacando los denominados ácidos ganodéricos (40), ganoderioles (14), ácidos ganolúcídicos (5), ácidos lucidénicos (15) y lanosteroles (30). Además, se han descrito diferentes polisacáridos en la especie, como los denominados heteroglucano PL-1 y PL-2, y homoglucono PL-3 (TABLA 1 Y FIGURA 2), y también proteínas, lectinas <sup>(12)</sup> y derivados análogos de la adenosina <sup>(10)</sup>.

## Estudios farmacológicos

Son muchos los trabajos de investigación realizados sobre la actividad farmacológica de extractos de *G. lucidum* y de sus principios aislados. Entre las propiedades demostradas en los estudios experimentales destacan las anticancerosas, inmunomoduladoras, antiinflamatorias, hipoglucemiantes, hipolipemiantes y hepatoprotectoras (TABLA 2).

## Propiedades de extractos

Existen diversos artículos y revisiones sobre las propiedades anticancerosas de *G. lucidum*. De ellos destacan algunos trabajos realizados con extractos estandarizados del hongo en los que se ha descrito la inhibición de la proliferación e inducción de apoptosis de diferentes tipos celulares de leucemia, linfoma y mieloma <sup>(13,14)</sup>. La inhibición de la proliferación de células HL-60 (leucemia mieloblástica aguda) está asociada con la parada del ciclo celular en fase G<sub>2</sub>/M y apoptosis, mientras que la inhibición de la proliferación y apoptosis de células de linfoma U937 está mediada por el aumento regulado de la expresión de p21 y p27 <sup>(13,14)</sup>. Aydemir <sup>(15)</sup> demostró en el año 2002 que extractos estandarizados de *G. lucidum* inhiben la señalización intracelular y el comportamiento invasivo de células cancerosas, mientras otro tipo de extractos no lo hacen. Los estudios realizados con diferentes tipos de extractos han demostrado una mayor efectividad de los etanólicos frente a los acuosos, ya que cuando se ensayaron diversos tipos de extractos a concentraciones no citotóxicas frente a células uroepiteliales humanas (HUC) se observó un mayor efecto inhibidor del extracto alcohólico, aunque la composición de todos ellos era muy parecida. Estos extractos inducen la polimerización de la actina inhibiendo la migración de las células cancerosas <sup>(16)</sup>.

Como es conocido, el empleo de extractos complejos procedentes de plantas u hongos activos permite un efecto sinérgico o complementario entre los diferentes principios que lo componen, disminuyendo su toxicidad. En el caso de *G. lucidum*, los triterpenos suprimen el crecimiento y el comportamiento invasivo de las células cancerosas, mientras que los polisacáridos estimulan el sistema inmune, incrementado la producción de citocinas y la actividad anticancerosa de las células inmunes <sup>(13)</sup>.

Como consecuencia de la sinergia entre los compuestos, se producen los siguientes efectos <sup>(13,17)</sup>:

- Inhibición de la proliferación y del comportamiento invasivo de las células cancerosas de mama y próstata a través de la disminución regulada de la expresión de ciclina D1 y la supresión de la secreción del activador urocinasa del plasminógeno (uPA).
- Inhibición del crecimiento e inducción de apoptosis de cáncer de próstata y mama a través del aumento regulado de la expresión de p21 y Bax.

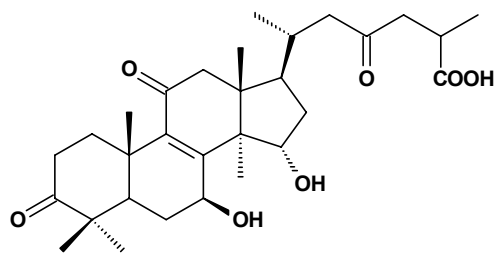
- c) Inhibición del crecimiento de células de hepatoma a través de la supresión de proteincinasa C (PKC), inducción de apoptosis de células de cáncer de colon por incremento de la actividad caspasa-3.
- d) Supresión de angiogénesis a través de la inhibición de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del factor de crecimiento y transformación- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ) de células de cáncer de próstata.

Estos resultados apoyan a los previamente descritos por Stanley *et al.* <sup>(18)</sup> y Johnston <sup>(19)</sup> para *G. lucidum*, los cuales describieron que los extractos inducen apoptosis, inhiben la proliferación y suprimen la migración de células de cáncer de próstata PC-3.

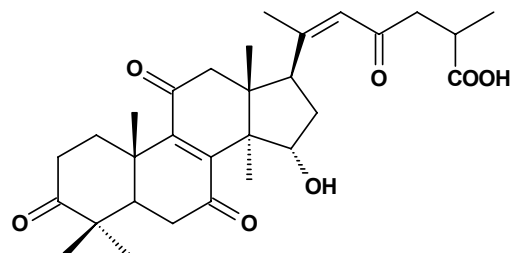
Además del efecto sobre células de cáncer de próstata, se ha demostrado que el extracto metanólico de *G. lucidum* inhibe la actividad de la enzima 5 $\alpha$ -reductasa <sup>(20,21)</sup>, mientras que el tratamiento de ratas castradas con extracto de *G. lucidum* inhibió

| Polisacáridos                                                             |                                                                                              |                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Heteroglucano PL-1                                                        | Heteroglucano PL-2                                                                           | Homoglucano PL-3                                                                             |
| Ganoderano A                                                              | Ganoderano B                                                                                 | Ganoderano C                                                                                 |
| Lanostanoides                                                             |                                                                                              |                                                                                              |
| Ácido ganodérico $\alpha$                                                 | Ácido ganodérico A                                                                           | Ácido ganodérico B                                                                           |
| Ácido ganodérico C                                                        | Ácido ganodérico C1                                                                          | Ácido ganodérico C6                                                                          |
| Ácido ganodérico E                                                        | Ácido ganodérico F                                                                           | Ácido ganodérico G                                                                           |
| Ácido ganodérico H                                                        | Ácido ganodérico O                                                                           | Ácido ganodérico P                                                                           |
| Ácido ganodérico Q                                                        | Ácido ganodérico R                                                                           | Ácido ganodérico S                                                                           |
| Ácido ganodérico T                                                        | Ácido ganodérico V                                                                           | Ácido ganodérico V <sub>1</sub>                                                              |
| Ácido ganodérico W                                                        | Ácido ganodérico X                                                                           | Ácido ganodérico Y                                                                           |
| Ácido ganodérico Z                                                        | Aldehído ganodérico A                                                                        | Ácido ganolucidico A                                                                         |
| Ácido lucidénico A                                                        | Ácido lucidénico D                                                                           | Ácido ganodérmico R                                                                          |
| Ácido ganodérmico S                                                       | Ácido ganoderénico D                                                                         | Ganoderiol A                                                                                 |
| Ganoderiol B                                                              | Ganoderiol E                                                                                 | Ganoderiol F                                                                                 |
| Lanosterol                                                                | Lucidona A                                                                                   | Lucidumol B                                                                                  |
| Cervisterol                                                               | Ganodermenonol                                                                               | Ganodermadiol                                                                                |
| Ganodermatriol                                                            | Ganodermanondiol                                                                             | Ganodermanontriol                                                                            |
| Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-26-oico  | Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\beta$ ,22 $\beta$ -diacetoxi-15 $\alpha$ -hidroxi-26-oico | Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-15 $\alpha$ ,22 $\beta$ -diacetoxi-3 $\beta$ -hidroxi-26-oico |
| Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-26-oico | Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -diacetoxi-26-oico                    |                                                                                              |
| Esteroides                                                                |                                                                                              |                                                                                              |
| Ergosterol                                                                | Ergosterol peróxido                                                                          | Palmitato de ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ -ilo                                                |
| Linoleato de ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ -ilo                             | Pentadecanoato de ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ -ilo                                           | 3 $\beta$ -5 $\alpha$ -dihidroxi-6 $\beta$ -metoxi ergosta-7,22-dieno                        |
| Ergosta-7,22-dien-3 $\beta$ -ol                                           | Ergosta-4,7,22-trien-3,6-diona                                                               |                                                                                              |
| 24-Metilcolesta-7,22-dien-3 $\beta$ -ol                                   | 24-Metilcolesta -5,7,22-trien-3 $\beta$ -ol                                                  | 24-Metilcolesta -7-en-3 $\beta$ -ol                                                          |

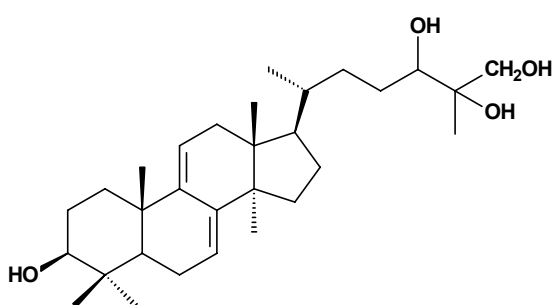
TABLA 1. Principales compuestos aislados en *Ganoderma lucidum*.



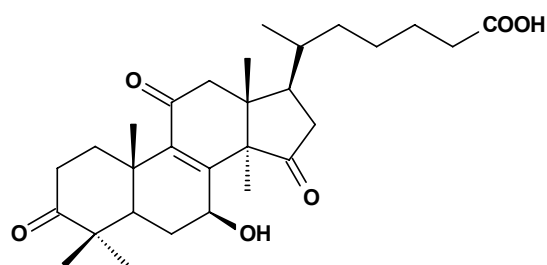
Ácido ganoderico A



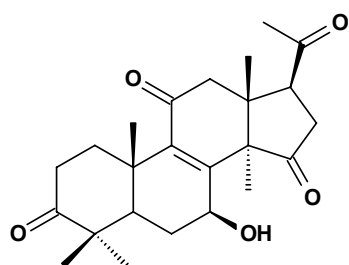
Ácido ganoderico G



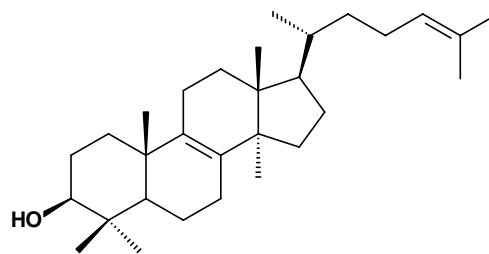
Ganoderiol A



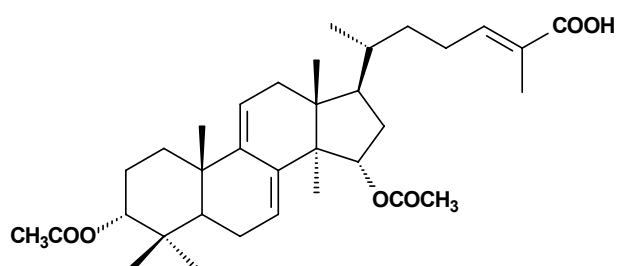
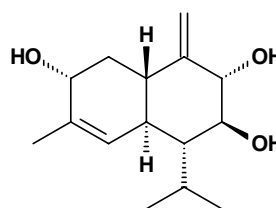
Ácido lucidónico A



Lucidona A



Lanosterol

Ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -diacetoxi-26-oico

Ganomastanol A1

FIGURA 2. Ejemplos de diferentes tipos de terpenoides aislados de *Ganoderma lucidum*.

significativamente el crecimiento de la próstata inducido por testosterona <sup>(20)</sup>. Estos resultados apoyan el posible uso de esta especie en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata.

Otros efectos farmacológicos descritos experimentalmente para extractos de *G. lucidum* son las propiedades antiinflamatorias del extracto etanólico <sup>(12)</sup> y diclorometánico <sup>(22)</sup>, propiedades antihepatotóxicas <sup>(12, 23)</sup>, hipocolesterolemiantes <sup>(12, 23, 24)</sup>, antivíricas <sup>(12, 23, 24)</sup> y antibacterianas <sup>(12, 25)</sup> frente a bacterias Gram-positivas, así como el incremento de la actividad antibacteriana de conocidos antibióticos cuando se administran conjuntamente con un extracto acuoso de *G. lucidum* <sup>(12)</sup>.

#### Actividad farmacológica de triterpenos y esteroides

Los triterpenos de *G. lucidum* son derivados lanostanoides con un alto grado de oxidación (FIGURA 2). Estos compuestos, denominados genéricamente alcoholes y ácidos ganodéricos, son específicos del género *Ganoderma*, y se encuentran en *G. lucidum* y otras especies. Diversos estudios han relacionado las propiedades anticancerosas de *G. lucidum* preferentemente con los triterpenos, mientras que la

actividad inmunomoduladora ha sido asociada a su contenido en polisacáridos <sup>(23)</sup>.

Los efectos demostrados experimentalmente para los triterpenos de *G. lucidum* se pueden resumir en los siguientes puntos: <sup>(12)</sup>

- Inhibición del crecimiento de células humanas de hepatoma;
- Propiedades antioxidantes de ácidos ganodéricos A, B, C y D, ácido lucidénico B y ganodermanotriol frente a oxidación inducida por pirogalol en membranas de eritocitos y peroxidación lipídica en microsoma hepático inducida por Fe(II)-ascorbato;
- Inhibición la actividad proteasa HIV-1, demostrada para ácido ganodérico, lucidumol B, ganodermanotriol, ganodermanotriol y ácido ganolucidico.

Estudios recientes han demostrado que el extracto alcohólico o la fracción triterpénica de *G. lucidum* posee efectos antitumorales, lo cual es relacionado por Lin y Zhang <sup>(26)</sup> con la citotoxicidad directa de los triterpenos frente a células tumorales, si bien este supuesto no ha sido demostrado. De los triterpenos aislados de *G. lucidum*, el ácido ganodé-

| Actividad                                                     | Principios responsables      |
|---------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Antitumoral                                                   | Polisacáridos/triterpenoides |
| Hipoglucemiante                                               | Polisacáridos                |
| Inmunomodulación y estimulación de la producción de citocinas | Polisacáridos                |
| Inmunomodulación                                              | Proteínas (LZ-8)             |
| Citotoxicidad frente a células de hematoma                    | Triterpenoides               |
| Hepatoprotección                                              | Triterpenoides               |
| Inhibición de la liberación de histamina                      | Triterpenoides               |
| Inhibición de la absorción de colesterol                      | Triterpenos                  |
| Inhibición de la síntesis de colesterol                       | Triterpenoides               |
| Inhibición de la farnesín-proteín-transferasa (Ras)           | Triterpenoides               |
| Estimulación de la agregación plaquetaria                     | Triterpenoides               |
| Inhibición de la agregación plaquetaria                       | Adenosina/triterpenoides     |
| Antiviral HIV                                                 | Triterpenoides               |
| Inducción de la apoptosis                                     | Triterpenoides               |
| Inhibición de la ECA                                          | Triterpenos                  |
| Amargor                                                       | Triterpenos                  |

TABLA 2. Actividades farmacológicas descritas para *Ganoderma lucidum* y compuestos responsables de las mismas <sup>(10, 23)</sup>.

rico X (FIGURA 3) es posiblemente uno de los más relevantes por su potencia. Este compuesto inhibe topoisomerasas y sensibiliza células cancerosas dirigiéndolas hacia apoptosis <sup>(27)</sup>. En un estudio realizado en ratas, ganoderol B (FIGURA 3) inhibió la actividad 5 $\alpha$ -reductasa y la capacidad de unión de andrógenos a su receptor, lo que implica la reducción del crecimiento celular dependiente de hormonas y la disminución del crecimiento de la próstata inducida por testosterona, por lo que puede ser útil en el control de la morbilidad del cáncer de próstata y de la hiperplasia benigna de próstata <sup>(28)</sup>. El ganoderato de metilo aislado de *G. lucidum* inhibe el crecimiento y metástasis del carcinoma de Lewis en ratones C57BL/6. El efecto está mediado por el incremento de actividad de células NK (*natural killer*) tras la administración de 28 mg/kg (i.p.), así como el incremento de la expresión de interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) e interleucina-2 (IL-2), mediada en este caso por el incremento regulado de la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B <sup>(29)</sup>.

Además de las propiedades anticancerosas, otros autores han descrito la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), y su efecto en

estados hipertensivos, identificándose ocho lanostanoides como principios activos <sup>(30)</sup>. Ganoderol A, ganoderioles A y B, y los ácidos ganodéricos K y S inhiben la ECA con una IC<sub>50</sub> en rango  $\mu$ M. Los compuestos activos presentan en sus moléculas funciones oxigenadas en los carbonos 3, 15 y 23, y un grupo carboxilo en C-26 <sup>(10)</sup>.

Diferentes derivados triterpénicos oxigenados de *G. lucidum* tienen propiedades hipocolesterolemiantes <sup>(10)</sup>. El ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\beta$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-26-oico (FIGURA 3), el ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -dihidroxi-26-oico y el ácido lanosta-7,9(11),24-trien-3 $\alpha$ ,15 $\alpha$ -diacetoxi-26-oico reducen la absorción de colesterol por un mecanismo igual al sitosterol, pero con mayor potencia. Además, los triterpenos con un grupo funcional en C-15 (hidroxilo o acetoxilo) y un carbonilo en C-26 inhiben la síntesis de colesterol por medio de la inhibición de la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA), y los derivados con un 15 $\alpha$ -hidroxilo inhiben la 14 $\alpha$ -metil-demetilasa, enzima clave en la síntesis post-mevalonato del colesterol <sup>(10)</sup>.

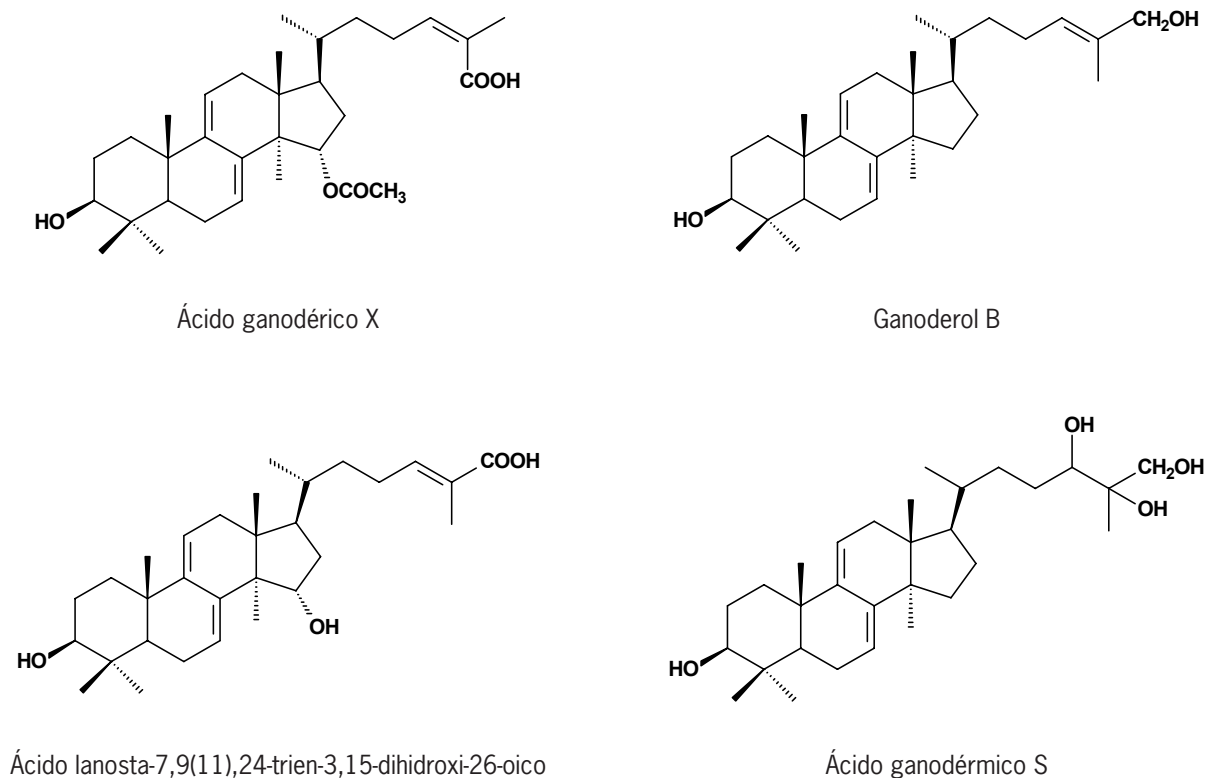


FIGURA 3. Ejemplos de triterpenoides activos de *Ganoderma lucidum*.

El ácido ganodérmico S (FIGURA 3) produce agregación plaquetaria a dosis altas, mientras que a dosis bajas inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina <sup>(10, 23)</sup>. El ácido ganodérmico S (20  $\mu$ M) es rápidamente absorbido por la plaqueta mediante un proceso de difusión simple, pero mientras la inserción en la capa externa de la bicapa lipídica de la plaqueta es rápida, el inmediato movimiento transversal a la capa interna se produce con un gran retardo. Esto conlleva la hidrólisis del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP<sub>2</sub>) y la consecuente agregación. El estudio de la agregación plaquetaria con ácido ganodérmico S y el posterior ensayo con 8 derivados (isómeros de posición y esteroisómeros), ha permitido establecer una relación estructura-actividad, demostrándose la capacidad para agregar plaquetas está relacionada con el grado de oxidación/sustitución y la configuración de los hidroxilos en la molécula <sup>(10,23)</sup>.

El ácido ganosporérico A, aislado de las esporas de *G. lucidum*, tiene propiedades hepatoprotectoras <sup>(31)</sup>. Los ácidos ganodérmicos en general poseen un intenso sabor amargo, equivalente a la quinina <sup>(10)</sup>. Los ácidos ganodérmicos C y D inhiben la liberación de histamina en mastocitos de rata <sup>(10)</sup>.

Los esteroides de *G. lucidum* también poseen propiedades relevantes. El peróxido de ergosterol mejora el efecto inhibitorio del ácido linoleico sobre la ADN polimerasa de mamíferos <sup>(32)</sup>, y la fracción esterólica total disminuye el estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria en cultivos neuronales corticales de rata expuestas a hipoxia y reoxigenación <sup>(33)</sup>.

### Actividad farmacológicas de polisacáridos y glicoproteínas

Los polisacáridos de *G. lucidum* representan el segundo grupo fitoquímico en importancia desde un punto de vista farmacológico. Los componentes más relevantes son los  $\beta$ -D-glucanos, derivados de la  $\beta$ -D-glucopiranososa (1 $\rightarrow$ 3) con 1 a 15 unidades de monómeros de  $\beta$ -D-glucopiranososa (1 $\rightarrow$ 6) como cadenas laterales (FIGURA 4). Además existen otros derivados como son las glicoproteínas y los heteropolisacáridos (glucuronoglucanos, manoglucanos y xiloglucanos), los cuales han sido objeto de diferentes estudios relacionados con su actividad anticancerosa e inmunomoduladora <sup>(34)</sup>. Aunque la fracción polisacáridica es compleja y difiere según los protocolos extractivos, se han podido establecer una serie de características estructurales para que posea actividad relevante. De esta forma se conoce que los glucanos de mayor peso molecular son más efectivos, y requieren de unión  $\beta$ -1,3 con ramificaciones  $\beta$ -1,6 en la cadena principal.

Los efectos inmunomoduladores de los polisacáridos son bien conocidos, incluyendo el incremento de las funciones de células presentadoras de antígeno, sistema fagocítico mononuclear, inmunidad humoral y celular. Los mecanismos de regulación celulares y humorales implicados son diversos y han sido revisados por Lin <sup>(2)</sup> en 2005 y están recopilados en la TABLA 3.

De los estudios más recientes sobre los polisacáridos se pueden establecer los siguientes resultados <sup>(12)</sup>:

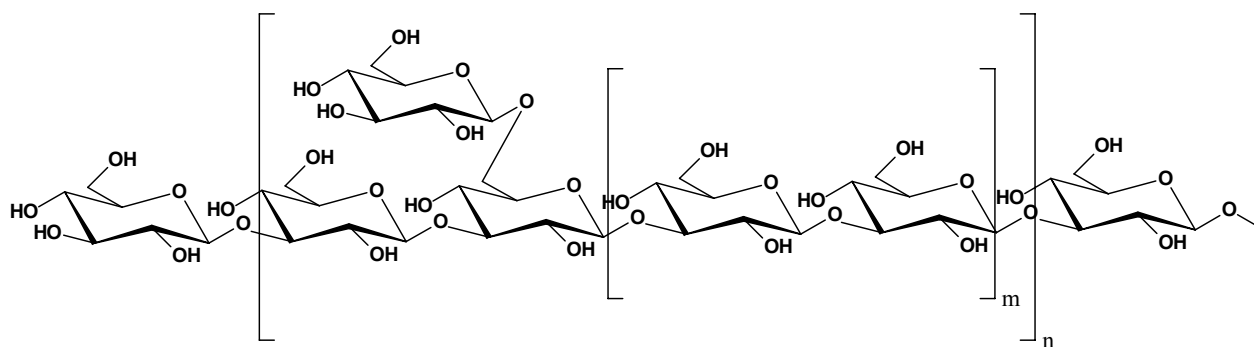


FIGURA 4. Estructura tipo de polisacáridos de *Ganoderma lucidum*.

- a) Los polisacáridos solubles en agua protegen al ADN de la rotura del filamento, efecto que está relacionado con las propiedades antitumorales e inmunomoduladores.
- b) Los polisacáridos disminuyen la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y tienen efecto antioxidante.
- c) Un proteoglicano (relación 11,5:1, glúcido:péptido) aislado de *G. lucidum* estimula la proliferación de linfocitos B en ratón, la producción de IL-2 y la expresión de PKC.
- d) La fracción polisacarídica posee efecto antitumoral frente a fibrosarcoma en ratones hembras y machos, e inhibe la metástasis tumoral en pulmón, efecto que se manifiesta a través de la estimulación de la producción de factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IFN e ILs en células mononucleares, prolongando la vida de ratones con tumores implantados.

| Células             | Efectos                                                                                    |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| Macrófagos          | Mejoran la fagocitosis                                                                     |
|                     | Promueven la producción de IL-1 y TNF- $\alpha$ , y la expresión de ARNm del TNF- $\alpha$ |
|                     | Previenen el daño inducido por agentes oxidantes                                           |
|                     | Protegen las membranas mitocondriales y alivia el daño de la membrana por radicales libres |
|                     | Incrementan el $\text{Ca}^{2+}$ intracelular                                               |
|                     | Inducen la formación de $\text{IP}_3$ y DAG                                                |
|                     | Incrementan la actividad PKC                                                               |
| Neutrófilos         | Activan los macrófagos vía TLR4 y sus rutas de señalización                                |
|                     | Incrementan la actividad PKC, MAPK, HCK y tirosinasa                                       |
| Células dendríticas | Inhiben la apoptosis espontánea e inducida por Fas                                         |
|                     | Promueven la maduración e iniciación de la repuesta inmune inducida por DC                 |
|                     | Promueven la citotoxicidad inducida por DC                                                 |
|                     | Incrementan la producción de IFN- $\gamma$ y granzima B y expresión de su ARNm             |
| Células NK          | Inducen la activación y la maduración de DC humanas vía NF- $\kappa$ B y p38 MAPK          |
|                     | Mejoran de la actividad de células NK                                                      |
| Linfocitos T        | Incrementan la citotoxicidad mediada por células NK                                        |
|                     | Incrementan proliferación de células T inducida por ConA                                   |
|                     | Promueven la producción de IL-2 e IFN- $\gamma$                                            |
|                     | Incrementan la síntesis de ADN y mejora actividad ADN polimerasa $\alpha$                  |
|                     | Incrementan el porcentaje de linfocitos $\text{CD}5^+$ , $\text{CD}4^+$ y $\text{CD}8^+$   |
|                     | Incrementan la producción de $\text{IP}_3$ y DAG                                           |
| Linfocitos B        | Incrementan la actividad PKA y PKC                                                         |
|                     | Incrementan la proliferación de linfocitos inducida por lipopolisacárido                   |
|                     | Incrementan la secreción de inmunoglobulina                                                |
|                     | Estimulan la expresión de PKC                                                              |
|                     | Reducen la respuesta IgA específica mucosa en ratones inmunizados con toxina de cólera     |

TABLA 3. Efectos de los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* sobre células del sistema inmunológico <sup>(2)</sup>.

IL = interleucina; TNF = factor de necrosis tumoral;  $\text{IP}_3$  = inositol trifosfato; DAG = diacilglicerol; PK = proteincinasa; TLR4 = *Toll-like receptor* 4; DC = células dendríticas; IFN = interferón; MAPK = *mitogen-activated protein kinase*; HCK = *hemopoietic cell kinase*; Fas = proteína de superficie con dominio citoplasmático de muerte celular; NF- $\kappa$ B = factor nuclear- $\kappa$ B; NK = *natural killer*; ConA = concanavalina A; Ig = inmunoglobulina

e) Las glicoproteínas hidrosolubles de *G. lucidum* poseen propiedades antivirales frente a virus herpes simplex (HSV), siendo la actividad debida a la unión con glicoproteínas HSV específicas a la membrana de las células.

Zhu et al. <sup>(3)</sup> diseñaron un protocolo experimental para determinar la eficacia de los polisacáridos de *G. lucidum* en la mejora de la función inmunológica en ratones inmunodeprimidos. La administración diaria de bajas dosis (2,5 mg/kg) de polisacáridos durante 7 días consecutivos 24 h antes de la administración de un inmunosupresor (ciclofosfamida a dosis subletales), produjo un incremento de la recuperación de las células de la médula ósea, glóbulos rojos y blancos, y células NK esplénicas. Además incrementa la proliferación de células B y T, y la actividad de estas últimas, así como de las células NK. También promueve la fagocitosis y citotoxicidad de macrófagos, todo ello sin provocar efectos colaterales. La administración de dosis intermedias (25 mg/kg) o altas (250 mg/kg) conlleva un ligero incremento de la actividad en algunos parámetros, pero no de forma relacionada con el alto incremento de la dosis.

Una fracción polisacáridica obtenida de *G. lucidum* denominada EORP contiene residuos de fucosa con un elevado número de uniones 1,2 y tiene propiedades inmunomoduladoras. Este polisacárido incrementa la expresión de CD14 (receptor de lipopolisacárido o LPS) y TLR4 (*Toll-like receptor 4*) en macrófagos murinos y el pretratamiento de macrófagos humanos estimulados con LPS incrementa la producción de IL-1 $\beta$  <sup>(35)</sup>.

#### Actividad farmacológica de péptidos y proteínas

Diferentes proteínas bioactivas han sido aisladas del micelio de *G. lucidum*. Una de ellas, denominada LZ-8 (Ling Zhi-8, 110 aminoácidos, 12 kDa) tiene propiedades inmunomoduladoras <sup>(36)</sup> y mitogénicas <sup>(37)</sup>. Otro péptido denominado GI-PP (*Ganoderma lucidum peptide*) posee propiedades antitumorales y antiangiogénicas, induce apoptosis e inhibe la proliferación celular. Este péptido inhibe directamente la proliferación de células del endotelio vascular e indirectamente disminuye la expresión de factores de crecimiento de células tumorales <sup>(38)</sup>.

La ganodermina es una proteína de 15 kDa con propiedades antifúngicas que inhibe el crecimiento del micelio de *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* y *Phylospora piricola*, carece de propiedades



FIGURA 5. *Ganoderma lucidum*. Foto: Martin Wall

hemoaglutinantes y proteolíticas, y no actúa sobre ribonucleótidos o desoxiribonucleótidos <sup>(39)</sup>.

#### 5. Otros compuestos con actividad farmacológica

Los derivados identificados como ciclooctasulfuro <sup>(40)</sup> y ácido oleico <sup>(41)</sup>, aislados de cultivos de *G. lucidum* inhiben la liberación de histamina, justificando en parte los efectos del hongo en alergias, procesos inflamatorios y shock anafiláctico.

#### Estudios clínicos

Una de las reacciones adversas potenciales de *G. lucidum* puede ser su efecto sobre la hemostasia cuando se utiliza en un periodo pre o post-operatorio, ya que diferentes estudios han demostrado que la presencia de ácido ganodérmico S y algunos derivados estructuralmente relacionados con la adenosina pueden afectar a la agregación plaquetaria. Además, se ha aislado una proteasa con actividad antitrombótica y fibrinolítica que inhibe competitivamente la unión trombina-fibrinógeno. Sin embargo, todos estos estudios son *in vitro* o con animal de laboratorio, por lo que Kwok et al. <sup>(42)</sup> diseñaron un

ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, con el fin de evaluar los efectos agudos de *G. lucidum* sobre la hemostasia. Aunque el estudio llevado a cabo tuvo una serie de limitaciones, los autores concluyen que *G. lucidum* a la dosis de 1,5 g diarios no afecta a las propiedades de plaquetas ni a las funciones hemostáticas globales y no incrementa el riesgo de hemorragias en individuos que carezcan de otros riesgos o condicionantes para interferir con la hemostasia.

Chen et al. desarrollaron un estudio abierto para determinar el efecto de *G. lucidum* sobre funciones inmunes en pacientes con avanzado cáncer colorrectal. Diferentes parámetros de 41 de los 47 pacientes tratados con 5,4 g de extracto de enriquecido en polisacáridos al día (equivalente a 81 g de carpóforo al día) durante 12 semanas fueron evaluados. Entre los resultados destaca el incremento en la proporción de linfocitos CD3, CD4, CD8 y CD56, la actividad de células NK, y las concentraciones plasmáticas de IL-2, IL-6, e IFN- $\gamma$ , mientras que las de IL-1 y TNF- $\alpha$  descendieron. La inhibición sobre la producción de estas dos últimas citocinas puede resultar beneficiosa en pacientes con cáncer en estado avanzado, ya que cuando están incrementadas contribuyen a la caquexia que se manifiesta por pérdida de peso, náusea crónica, fatiga, insomnio y sudoración profunda. Por todo ello los autores postulan que el uso de *G. lucidum* puede potenciar las defensas del paciente, sobre todo en combinación con tratamientos quimioterápicos y/o radioterápicos. Sin embargo, ellos mismos postulan la necesidad de un estudio más amplio en cuanto a número de pacientes y duración del tratamiento, para poder establecer la significación real del ensayo, así como el beneficio y seguridad del tratamiento de *G. lucidum* en pacientes con cáncer <sup>(43)</sup>.

Wachtel-Galor et al. <sup>(1)</sup> realizaron un ensayo clínico doble ciego frente a placebo con 18 pacientes sanos, de edad comprendida entre 22 y 52 años. El estudio consistió en la evaluación de diferentes parámetros relacionados con las propiedades potencialmente antioxidantes de *G. lucidum*. En los resultados obtenidos se observó ausencia de toxicidad en hígado y riñón, así como efectos genotóxicos, sin embargo no se pudieron ratificar las propiedades antiinflamatorias o inmunoestimulantes, mientras que sí se observaron las hipolipemiantes. El limitado número de pacientes y el protocolo realizado hizo que los mismos autores propusieran

estudios más completos y amplios para establecer el valor clínico real de *G. lucidum*.

Dos ensayos clínicos aleatorizados y uno no aleatorizado demostraron el incremento en la respuesta celular inmune y reactividad mitogénica en pacientes con tumores tratados con *G. lucidum*, mejorando la calidad de vida del 65% de los pacientes con cáncer de pulmón <sup>(44)</sup>.

En un estudio controlado, Wicks et al. <sup>(45)</sup> han evaluado recientemente la seguridad y tolerancia de *G. lucidum* en 16 voluntarios humanos tras la administración oral de 2 g de extracto o placebo 2 veces al día durante 10 días consecutivos. Durante el ensayo se estudiaron diferentes parámetros sanguíneos y urinarios, y electrocardiogramas de todos los pacientes, así como parámetros que reflejan el estado inmunológico. En conjunto no se observó ningún efecto adverso tras el tratamiento, y solo hubo un incremento en células CD56, sin afectar a CD4, CD8 o CD19.

Como indica Yun <sup>(46)</sup>, es necesario clarificar si existe conexión entre la baja incidencia de mortalidad por cáncer en determinados países, y el consumo frecuente de alimentos y suplementos anticarcinogénicos como *Ganoderma lucidum*.

### Dirección de contacto

José Luis Ríos Cañavate

Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia

Av. Vicent Andrés Estellés s/n.

46100 Burjassot (Valencia, España)

Tel.: +34 963544973; Fax: + 34 963544498;

E-mail: riosjl@uv.es

### Referencias bibliográficas

- Wachtel-Galor S, Tomlinson B, Benzoe IFF. *Ganoderma lucidum* ('Lingzhi'), a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *Br J Nutr* 2004; 91: 263–269.
- Lin ZB. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *J Pharmacol Sci* 2005; 99:144–153.
- Zhu XL, Chen AF, Lin ZB. *Ganoderma lucidum* polysaccharides enhance the function of immunological effector cells in immunosuppressed mice. *J Ethnopharmacol* 2007; 111: 219–226.
- Nishitoba T, Sato H, Shirasu S, Sakamura S. Evidence on the strain-specific terpenoid pattern of *Ganoderma lucidum*. *Agric Biol Chem* 1986; 50, 2151–2154.
- Lin LJ, Shiao MS. Separation of oxygenated triterpenoids from *Ganoderma lucidum* by high-performance liquid chromatogra-

- phy. *J Chromatogr* 1987; 410: 195–200.
- Hirofani M, Ino C, Hirofani TFM, Ino C, Furuya T. Comparative study on the strain-specific triterpenoid components of *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 1993; 33: 379–382.
- Chen DH, Shiou WY, Wang KC, Huang SY, Shie YT, Tsai CM, Shie JF, Chen KD. Chemotaxonomy of triterpenoid pattern of HPLC of *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*. *J Chin Chem Soc* 1999; 46: 47–51.
- Huie CW, Di X. Chromatographic and electrophoretic methods for Lingzhi pharmacologically active components. *J Chromatogr B* 2004; 812: 241–257.
- Szedlay G. Is the widely used medicinal fungus the *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. sensu stricto? (A short review). *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2002; 49: 235–243.
- Shiao MS, Lee KR, Lin LJ, Wang CT. Natural products and biological activities of the Chinese medicinal fungus *Ganoderma lucidum*. *Food Phytochemicals for cancer prevention II*. Teas, spices and herbs. ACS Symposium series 547 (Ho CT, Osawa T, Huang MT, Rosen RT (editores), pp 342–345. ACS: Washington, 1994.
- Akihisa T, Tagata M, Ukiya M, Tokuda H, Suzuki T, Kimura Y. Oxygenated lanostane-type triterpenoids from the fungus *Ganoderma lucidum*. *J Nat Prod* 2005; 68: 559–563.
- Paterson RRM. *Ganoderma* – A therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry* 2006; 67: 1985–2001.
- Müller CI, Kumagai T, O'Kelly J, Seeram NP, Heber D, Koeffler HP. *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukemia, lymphoma and multiple myeloma cells. *Leuk Res* 2006; 30: 841–848.
- Sliva D. *Ganoderma lucidum* in cancer research. *Leuk Res* 2006; 30: 767–768.
- Aydemir G. Research on nutrition and cancer: the importance of the standardized dietary assessments. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2002; 3: 177–180.
- Lu QY, Jin YS, Zhang Q, Zhang Z, Heber D, Go VLW, Li FP, Rao JY. *Ganoderma lucidum* extracts inhibit growth and induce actin polymerization in bladder cancer cells in vitro. *Cancer Lett* 2004; 216: 9–20.
- Lin SB, Li CH, Lee SS, Kan LS. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest. *Life Sci* 2003; 72: 2381–2390.
- Stanley G, Harvey K, Slivova V, Jiang J, Sliva D. *Ganoderma lucidum* suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF- $\beta$ 1 from prostate cancer cells. *Biochem. Biophys. Res Commun* 2005; 330: 46–52.
- Johnston N. Medicinal mushroom cuts off prostate cancer cells' blood supply. *Drug Discov Today* 2005; 10: 23–24.
- Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Konishi F, Kumamoto S, Kondo R, Matsuoka K. Phase I study of a methanol extract of *Ganoderma lucidum*, edible and medicinal mushroom, in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction. *Urology* 2005; 66 (Supl. 3A): 21.
- Fujita R, Liu J, Shimizu K, Konishi F, Noda K, Kumamoto S, Ueda C, Tajiri H, Kaneko S, Suimi Y, Kondo R. Anti-androgenic activities of *Ganoderma lucidum*. *J Ethnopharmacol* 2005; 31: 107–112.
- Giner-Larza EM, Máñez S, Giner-Pons RM, Recio MC, Ríos JL. On the anti-inflammatory and antiphospholipase A2 activity of extracts from lanostane-rich species. *J Ethnopharmacol* 2000; 73: 61–69.
- Shiao MS. Natural products of the medicinal fungus *Ganoderma lucidum*: occurrence, biological activities, and pharmacological functions. *Chem Rec*. 2003; 3: 172–180.
- Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit Rev Immunol*. 1999; 19: 65–96.
- Zjawiony JK. Biologically active compounds from Aphyllophorales (polypore) fungi. *J Nat Prod*. 2004; 67: 300–310.
- Lin ZB, Zhang HN. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin*. 2004; 25: 1387–1395.
- Li CH, Chen PY, Chang UM, Kan LS, Fang WH, Tsai KS, Lin SB. Ganoderic acid X, a lanostanoid triterpene, inhibits topoisomerases and induces apoptosis of cancer cells. *Life Sci* 2005; 77: 252–265.
- Liu J, Shimizu K, Konishi F, Kumamoto S, Kondo R. The anti-androgen effect of ganoderol B isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem*. 2007; 15: 4966–4972.
- Wang G, Zhao J, Liu J, Huang Y, Zhong JJ, Tang W. Enhancement of IL-2 and IFN- $\gamma$  expression and NK cells activity involved in the anti-tumor effect of ganoderic acid Me in vivo. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 864–870.
- Morigiwa A, Kitabatake K, Fujimoto Y, Ikekawa N. Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Ganoderma lucidum*. *Chem Pharm Bull* 1986; 34: 3025–3028.
- Chen RY, Yu DQ. Studies on the triterpenoid constituents of the spores of *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetideae). *Int J Med Mush* 1999; 1: 147–152.
- Mizushima Y, Watanabe I, Togashi H, Hanashima L, Takemura M, Ohta K, Sugawara F, Koshino H, Esumi Y, Uzawa J, Matsukage A, Yoshida S, Sakaguchi K. An ergosterol peroxide, a natural product that selectively enhances the inhibitory effect of linoleic acid on DNA polymerase- $\beta$ . *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 444–448.
- Zhao HB, Wang SZ, He QH, Yuan L, Chen AF, Lin ZB. *Ganoderma* total sterol (GS) and GS1 protect rat cerebral cortical neurons from hypoxia/reoxygenation injury. *Life Sci* 2005; 76: 1027–1037.
- Mizuno T. A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. *Food Food Ingrid J Japan* 1996; 167: 69–85.

Hua KF, Hsu HY, Chao LK, Chen ST, Yang WB, Hsu J, Wong CH. Ganoderma lucidum polysaccharides enhance CD14 endocytosis of LPS and promote TLR4 signal transduction of cytokine expression. *J Cell Physiol*. 2007; 212: 537-550.

Tanaka S, Ko K, Kino K, Tsuchiya K, Yamashita A, Murasugi A, Sakuma S, Tsunoo H. Complete amino acid sequence of an immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8). An immunomodulator from a fungus, *Ganoderma lucidum*, having similarity to immunoglobulin variable regions. *J Biol Chem* 1989; 264: 16372-16377.

van der Hem LG, van der Vliet JA, Bocken CF, Kino K, Hoitsma AJ, Tax WJ. Ling Zhi-8: studies of a new immunomodulating agent. *Transplantation* 1995; 60: 438-443.

Cao Q, Lin Z. Ganoderma lucidum polysaccharides peptide inhibits the growth of vascular endothelial cell and the induction of VEGF in human lung cancer cell. *Life Sci* 2006; 78: 1457-1463.

Wang H, Ng TB. Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*. *Peptides* 2006; 27: 27-30.

Tasaka K, Mio M, Izushi K, Akagi M, Makino T. Antiallergic constituents in the culture medium of *Ganoderma lucidum*. (II). The inhibitory effect of cyclooctasulfur on histamine release.

*Agents Actions* 1988; 23: 157-160.

Tasaka K, Akagi M, Miyoshi K, Mio M, Makino T. Antiallergic constituents in the culture medium of *Ganoderma lucidum*. (II). Inhibitory effect of oleic acid on histamine release. *Agents Actions* 1988; 23: 153-156.

Kwok Y, Ng KFJ, Li CCF, Lam CCK, Man RYK. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of the platelet and global hemostatic effects of *Ganoderma lucidum* (Ling-Zhi) in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2005; 101: 423-426.

Chen X, Hu ZP, Yang XX, Huang M, Gao Y, Tang W, Chan SY, Dai X, Ye J, Ho PCL, Duan W, Yang HY, Zhu YZ, Zhou SF. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 499-508.

Yuen JW, Gohel MD. Anticancer effects of *Ganoderma lucidum*: a review of scientific evidence. *Nutr Cancer*. 2005; 53: 11-17.

Wicks SM, Tong R, Wang CZ, O'Connor M, Karrison T, Li S, Moss J, Yuan CS. Safety and tolerability of *Ganoderma lucidum* in healthy subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Am J Chin Med*. 2007; 35: 407-414.

Yun TK. Update from Asia. Asian studies on cancer chemoprevention. *Ann N Y Acad Sci*. 1999; 889: 157-192.



# fitoterapia.net

## 10º aniversario

La referencia en internet

Visite nuestra web.