

## MONOGRAFÍA SOBRE LAS PROPIEDADES MEDICINALES DEL HONGO

### REISHI (*Ganoderma lucidum*).

Débora Figlas<sup>a,b</sup>, Néstor Curvetto<sup>a, c</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Biotecnología de Hongos Comestibles y Medicinales, CERZOS (CONICET), C.C. 738, 8000 Bahía Blanca, Argentina

<sup>b</sup>Comisión de Investigaciones Científicas de la Pcia. de Buenos Aires.

<sup>c</sup>Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur, 8000 Bahía Blanca, Argentina.

### CONTENIDO

- I.A. Resumen
- I.B. Introducción
- I. Los hongos en la historia
- II. Valor nutricional de los hongos
- III. Composición nutricional de *Ganoderma lucidum*.
- IV. El Reino Mycota (Fungi)
- V. Nombre griego y latino
- VI. Nombres Populares
- VII. Taxonomía
- VIII. Distribución geográfica y descripción
- IX. Tecnología del cultivo de hongos
- X. Comercialización.
- XI. Parte del organismo empleado medicinalmente
- XII. Usos etnomedicinales
- XIII. Principios activos de *Ganoderma lucidum*
- XIV. Acciones farmacológicas
- XV. Estudios Clínicos e Investigación
- XVI. Dosificación, Formas Galénicas y Advertencias de Uso
- XVII. Status legal
- XVIII. Referencias

### IA. Resumen

Es sabido que los seres humanos han buscado desde siempre nuevas sustancias que puedan mejorar las funciones biológicas para que las personas se sientan más saludables. *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst, ha sido reconocido por sus propiedades por muchos siglos en China y otras partes de Asia. Durante las últimas dos décadas, se ha generado un incremento muy marcado en el interés comercial en los productos de *G. lucidum*, no sólo en los países asiáticos, sino también en Norteamérica y Europa. La producción mundial de este hongo es aproximadamente de 6000 toneladas, y la mitad proviene de China. Las últimas estimaciones disponibles colocan el valor anual de los productos de *G. lucidum* en más de US\$ 2,5 billones. Se espera que estos valores se incrementen aún más cuando las propiedades medicinales atribuidas a este hongo se confirmen con los ensayos que se están realizando en seres humanos. La aplicación de técnicas analíticas modernas ha revelado que este hongo contiene numerosos compuestos bioactivos que incluyen polisacáridos, triterpenos, adenosinas, y proteínas inmunomoduladoras. Muchos de estos compuestos poseen propiedades anticancerígenas y

antitumorales, las cuales parecen estar sustentadas en un aumento del sistema inmunológico del hospedador más que en un efecto citocida directo.

## I B. Introducción

A partir de la década del 80, *Ganoderma lucidum* ha sido objeto de un intenso estudio científico, demostrándose la multiplicidad de sus posibles usos medicinales.

En los últimos años, el mercado de los nutra y nutracéuticos ha tenido un marcado crecimiento, sobre todo a partir de la toma de conciencia por parte del público de la validez de los mismos para la prevención y tratamiento de enfermedades sin los efectos secundarios indeseables que producen los fármacos sintéticos, convirtiéndose además en un negocio millonario. La industria de los nutracéuticos utiliza simplemente el polvo de hongos secos elaborado mediante procedimientos físicos especiales que permiten conservar intactas sus propiedades medicinales. Estos son administrados en cápsulas de gelatinas u otros geles, e incorporados a la dieta diaria. El hongo *Ganoderma (Reishi)*, a diferencia del hongo *Shiitake*, no es comestible por su sabor amargo y su consistencia dura. Se ha descrito también su utilización en forma tópica (Chen, 1997).

Por otra parte, el aislamiento de productos bioactivos (nutracéuticos) y su administración en diversas formas constituye la otra posibilidad de uso.

Actualmente, el hongo *Ganoderma* se cultiva artificialmente en más de 10 países, de los cuales China ocupa el primer lugar en cuanto a mayor producción - 4.300 toneladas anuales- y lo siguen Corea, Taiwán, Japón, Estados Unidos, Malasia, Vietnam, Indonesia y Sri Lanka.

Este hongo está constituido por polisacáridos (Beta-D-glucanos), esteroides (ergosterol), triterpenos (ácidos ganodéricos), glucósidos, riboflavina, ácido ascórbico y aminoácidos (Huang, 1999).

Además, posee fibra dietaria (quitina, polisacáridos), un componente de alto peso molecular que no se absorbe ni se digiere y que se excreta directamente, con actividad carcinostática. Este efecto se produce por absorción de sustancias dañinas consideradas carcinogénicas para prevenir su absorción en el intestino y acelerar su excreción.

Se ha utilizado en regiones de China, Japón, Corea y Taiwán como una medicina popular desde hace dos milenios para tratar diversas enfermedades tales como hepatitis, hipertensión, hipercolesterolemia y cáncer gástrico (Yun, 1999), y se cree que el consumo regular de extractos del hongo preserva la vitalidad humana y promueve la longevidad (Chang y Buswell, 2003; Wachtel-Galor y col., 2003).

Estudios recientes han demostrado una serie de actividades biológicas interesantes, entre las que se incluyen los efectos antitumorales y anti-inflamatorios y la citotoxicidad a las células de hepatoma (Mizuno y col., 1995; Sone y col., 1985).

La medicina occidental ha comenzado a aceptar los productos naturales de la Medicina Tradicional China y, recientemente, se ha incrementado en los Estados Unidos la popularidad de las fitoterapias para el tratamiento del cáncer (Eisenberg y col., 1998).

Los efectos anticancerígenos de *G. lucidum* se asociaron con triterpenos (Min y col., 2000, Dzubak y col., 2006), polisacáridos (Miyazaki y Nishijima, 1981; Sone y col., 1985; Shao y col., 2004; Lin, 2005; Kuo y col., 2006; Gao y col., 2003) o proteínas inmunomoduladoras (Lin y col., 1997), a través de mecanismos que involucran la inhibición de la DNA polimerasa (Mizushima y col., 1998), inhibición de la modificación post-traducción de la oncoproteína Ras ( Lee y col., 1998) o la estimulación de la producción de citoquinas (Wang y col., 1997). Más aún, *G. lucidum*: (i) inhibe la

proliferación y el comportamiento invasivo de las células de cáncer de mama y pecho por la supresión de la secreción del activador de plasminógeno dependiente de uroquinasa (uPA) (Sliva *y col.*, 2002; Slivova *y col.*, 2004; Jiang *y col.*, 2004), (ii) inhibe el crecimiento e induce la apoptosis de las células de cáncer de mama y próstata a través de la sobre-regulación de la expresión de p21 y Bax (Hu *y col.*, 2002; Jiang *y col.*, 2004); (iii) inhibe el crecimiento de las células de hepatoma a través de la supresión de la proteína quinasa C (Lin *y col.*, 2003); (iv) induce la apoptosis de células de cáncer de colon incrementando la actividad de la caspasa-3 (Hong *y col.*, 2004); (v) suprime la angiogénesis a través de la inhibición de la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (Stanley *y col.*, 2005).

Entre otros efectos de este hongo, *Ganoderma lucidum* puede incrementar la capacidad plasmática antioxidante (Wachtel-Galor *y col.*, 2004 a y b) y ha demostrado aumentar la respuesta inmune en pacientes con cáncer avanzado (Gao *y col.*, 2003). Más aún, los extractos pueden inhibir la 5 $\alpha$ -reductasa, una importante enzima que convierte la testosterona a di-hidrotestosterona y que está sobre-regulada en la hiperplasia prostática benigna (Noguchi *y col.*, 2008). Todos estos aspectos serán desarrollados a lo largo de esta presentación .

## **I. Los hongos en la historia**

El uso de los hongos como alimento ha atravesado todos los límites culturales. Muy apreciados por los griegos, el consumo de hongos en las naciones europeas posee raíces tradicionales. Los primitivos griegos tenían una fascinación por los hongos y los incluían en sus rituales religiosos. Por miles de años, los chinos y japoneses han valorado una variedad de especies de hongos por sus propiedades beneficiosas. En Méjico, los aztecas utilizaban los hongos, tanto por sus propiedades curativas como divinas. Claramente, los hongos han jugado un rol significativo en el curso de las culturas a todo lo ancho del mundo (Stamets, 1993). Aunque los japoneses han cultivado el hongo shiitake por dos mil años, el registro más temprano de cultivo europeo de hongos fue en el siglo XVII cuando un agrónomo de Luis XIV, Olivier de Serres, recuperó especímenes silvestres e implantó micelio de hongos en sustratos preparados. En aquellos tiempos, el cultivo de hongos era una actividad a baja escala realizada en exteriores por la población rural. Los materiales en los cuales los hongos crecían naturalmente se recogían y se concentraban en camas preparadas. Según Chang *y col.*, se estima que el primer hongo cultivado alrededor del año 600 DC fue *Auricularia auricula*, y el hongo que es producido en mayor cantidad en la actualidad, *Agaricus bisporus*, no se cultivó hasta el 1600 (Atkins, 1979).

## **II. Valor nutricional de los hongos**

Durante muchos años, los hongos han formado parte de la dieta humana como un tipo especial de alimento. Por prueba y error, los humanos han aprendido a evitar los hongos venenosos, que representan aproximadamente el 10% de las cerca de 100.000 especies conocidas en el mundo. Se cree que sólo alrededor del 10% de todas las especies de hongos son comestibles.

### **Proteínas**

Los hongos son ricos en proteínas (19-35%), incluyendo todos los aminoácidos esenciales y bajos en grasas. Contienen entre un 70-95% de humedad, dependiendo del tiempo desde la

cosecha y de las condiciones medioambientales y la humedad es del 10-13% en los hongos secos (Chang y Miles, 1989). Los valores promedio de contenido proteico de los hongos comestibles en general es dos veces el de la cebolla y repollo y cuatro veces el de las naranjas y doce veces el de las manzanas. Es más bajo que el de las carnes animales, pero está por encima de los otros alimentos, incluida la leche.

### **Aminoácidos esenciales**

Las proteínas fúngicas contienen los nueve aminoácidos esenciales requeridos por el hombre. Los granos de cereal casi no tienen lisina, mientras que las legumbres no tienen metionina y triptofano. El aminoácido más abundante es la lisina y los niveles más bajos corresponden a triptofano y metionina. Además, varias especies de hongos contienen compuestos nitrogenados relacionados como citrulina, glucosalina, etanolamina, ornitina, etc.

Para predecir el valor nutritivo de los alimentos, se utilizan parámetros basados en el contenido de AA esenciales. El índice de AA esenciales (EA) determina la proteína dietaria en términos de un patrón de AA esenciales basado en los requerimientos conocidos de la dieta humana del adulto. El índice nutricional es el EA x porcentaje de proteína/100. El EA de los hongos es similar al de la carne y la leche y es significativamente más alto que la mayoría de las legumbres y verduras.

### **Grasas**

El contenido graso en diferentes especies de hongos varía de 1,1-8,3%, en base de peso seco, con un contenido promedio de 4,0%. En general, contiene todas las clases de compuestos lipídicos, incluyendo ácidos grasos libres, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, esteroides y fosfolípidos. Al menos el 72% de los ácidos grasos totales son no saturados. Esto se debe principalmente al ácido linoleico (Chang y Miles, 1989). Los ácidos grasos no saturados son esenciales en nuestra dieta, mientras que los saturados, que están presentes en grandes cantidades en las grasas animales, son dañinos para la salud. La alta proporción de ácidos grasos no saturados y de ácido linoleico, es un factor significativo de los hongos como alimento saludable.

### **Vitaminas**

Los hongos son una buena fuente de distintas vitaminas, incluyendo la tiamina (B1), riboflavina (B2), niacina, biotina y ácido ascórbico (C) (Matila y col., 2001). El contenido de vitaminas varía con la especie. El contenido de riboflavina en los hongos es mayor que en los vegetales y, en las variedades de *A. bisporus*, el contenido fue mayor que en el queso y el huevo. Todos los hongos analizados son ricos en niacina y contienen cantidades moderadamente altas de folatos, similares a las de los vegetales. Contienen cantidades pequeñas de vitamina C y B1 y trazas de vitamina B12 y D2.

### **Carbohidratos y fibras**

Los hongos contienen grandes cantidades de carbohidratos, entre el 47 y el 81%. Los carbohidratos presentes son hexosas, pentosas, metil pentosas, oligosacáridos aminoazúcares y azúcares alcohol (Chang y Miles, 1989). Los polisacáridos obtenidos de los hongos poseen una importancia fundamental en su rol como hongos medicinales.

El contenido de fibra varía ampliamente desde el 4% en *Flammulina velutipes* hasta el 20% en *Auricularia*. La fibra es un ingrediente importante en una dieta balanceada y saludable. En los hongos están presentes muchas fibras dietéticas (materiales de alto peso molecular excretados sin digestión ni absorción) como la quitina, glicina y heteropolisacáridos. Estas

fibras absorben sustancias tóxicas, evitando su absorción intestinal. Además aceleran la excreción, disminuyendo el tiempo de permanencia en intestino.

### **Minerales**

Los hongos son una buena fuente de minerales. Los minerales presentes en el sustrato son tomados por el micelio en crecimiento y transportados a los frutos. Como en las plantas superiores, el mineral de mayor contenido es el potasio, seguido del fósforo, sodio, calcio y magnesio (constituyentes mayores), mientras que el cobre, zinc, hierro, manganeso, molibdeno y cadmio son los elementos menores (Mattila *y col.*, 2001). El potasio es cerca del 45% del contenido total de ceniza. El magnesio es el tercer mineral luego del potasio y el fósforo. El contenido de calcio es un poco bajo. Los hongos son una buena fuente de cobre y zinc, mientras que las cantidades de hierro y manganeso son bajas. El selenio, que es un importante cofactor de enzimas y sinérgicamente con la vitamina E, se encuentra en grandes cantidades en *Agaricus*.

### **III. Composición nutricional de *Ganoderma*.**

El hongo *Ganoderma* posee un 31% de humedad, con el 7.3% de proteína en base a peso seco. El contenido de glucosa es de 11.1% y un 10.2% de metales, en peso seco (K, Mg y Ca son los mayores componentes) con Ge como quinto metal más abundante, con una concentración de 489  $\mu\text{g/g}$  (Chiu *y col.*, 200).

*G. lucidum* es un hongo bajo en calorías y rico en proteínas vegetales, quitina, vitaminas y minerales (Kang *y col.*, 2002; Wasser y Weis, 1999).

### **IV. El Reino Mycota (Fungi)**

Inicialmente, los hongos fueron clasificados dentro del Reino *Plantae*, ya que fueron considerados organismos inmóviles presentando estructuras que se asientan firmemente en el sustrato sobre el que crecen. Sin embargo, cuando se ha aplicado la biología molecular en los estudios taxonómicos, se ha observado que los hongos están más próximos al Reino *Animalia* que al *Plantae*. En el año 1969, Whitaker los diferenció en un reino aparte, el Reino *Fungi* o quinto reino. Algunas de las características por las que los hongos se destacan de las plantas son las siguientes:

- Son eucariontes portadores de esporas.
- No producen clorofila. Son heterótrofos y necesitan de otras sustancias orgánicas para alimentarse. Son de naturaleza absorbtiva.
- La sustancia de reserva es el glucógeno
- Pueden ser uni o multinucleados.
- Pueden tener reproducción sexual, asexual o ambas.
- Poseen estructuras somáticas, ramificadas y filamentosas, rodeadas con paredes celulares que contienen quitina o celulosa, o ambas sustancias, junto con otras muchas moléculas orgánicas complejas,
- Tienen meiosis dentro de un cigoto.
- No tienen mecanismos de locomoción, salvo los del Phylum Chytridiomycota que poseen células flageladas.
- Pueden ser microscópicos o macroscópicos (macromicetos).

### **V. Nombre griego y latino**

El nombre *Ganoderma* deriva del griego *ganos/γανος*, brillo, resplandor, mientras que *lucidum* en latín significa brillante.

También es conocido como el políporo panacea. La historia herbácea de *Ganoderma lucidum* ha sido largamente documentada en la antigua farmacopea china escrita alrededor de 2.000 años atrás. (Jong y Birmingham, 1992). La mención más temprana fue en la era del primer emperador de China (221-207 antes de Cristo).

## **VI Nombres Populares**

Los japoneses lo denominan hongo Reishi (hongo espiritual) o Mannentake (hongo de 10000 años), mientras que en China y Corea lo conocen como Ling Chi, Ling Chih o Ling Zhi (hongo de la inmortalidad). También se lo llama Saiwai-take, en japonés hongo de la buena fortuna o Sarunouchitake (asiento de mono).

## **VII. Taxonomía**

*Ganoderma lucidum* es la especie tipo del género *Ganoderma*. Pertenece al Reino Fungi, Phylum Basidiomycota, Clase Himenomicetes, Orden Afiloforales, Familia Ganodermataceae, Género *Ganoderma*.

## **VIII. Distribución geográfica y descripción**

Este hongo está ampliamente distribuido en el mundo., desde el Amazonas a regiones del sur de Norteamérica y gran parte de Asia. Este hongo se encuentra menos frecuentemente en regiones templadas que en las sub-tropicales.

*Ganoderma* es un hongo políporo suave cuando es fresco, chato, rojizo, con sombrero arriñonado y, dependiendo de la edad, posee poros blancos a marrones. No posee laminillas y libera sus esporas de 9-12 x 5,5-8  $\mu$  a través de poros finos.

*Ganoderma lucidum* existe generalmente en dos formas, una encontrada en Norteamérica, es grande con sólo un pequeño talo o ninguno, mientras que la otra, es más pequeña y posee un largo y angosto talo y se encuentra principalmente en el trópico. Las condiciones medioambientales juegan un rol sustancial en las diferentes características morfológicas que pueden exhibir. Por ejemplo, elevados niveles de dióxido de carbono resultan en una elongación del talo, o en la formación de anteras sin sombrero.

## **IX. Tecnología del cultivo de hongos**

### **Generalidades sobre el cultivo de hongos comestibles y medicinales.**

Los hongos no crecen directamente en el suelo como las otras plantas, sino en substratos orgánicos, crudos o compostados, de modo que no compiten con las plantas por espacio de una plantación. Estos substratos son los desperdicios agrícolas e industriales, subproductos generalmente inútiles que pueden ser reciclados para producir un alimento adicional o un producto con propiedades medicinales. En este proceso, la contaminación ambiental puede reducirse por la eliminación de estos desperdicios agrícolas e industriales (Zadrazil y col., 1990). Ejemplos de tales materiales son los residuos de maíz, fardos, aserrín, bagazo, la pulpa de madera, los desperdicios de la palma de aceite y el algodón, de la cosecha de banana y café, los desperdicios de explotaciones avícolas, las cáscaras de coco, la corteza y las hojas de árbol (Buswell y col., 1993).



## **Flujo en el cultivo de hongos descomponedores primarios:**

*Ganoderma lucidum* es un descomponedor primario, es decir que en lo que se refiere a su cultivo controlado, el sustrato se lo formula con ingredientes lignocelulósicos, suplementos y aditivos, no necesitándose ningún proceso de adecuación previo al cultivo, como es el caso en el cultivo tradicional de champiñones. En efecto, para estos últimos es necesario que los materiales formulados se sometan a un proceso de degradación biológica denominado compostaje, durante el cual el material del sustrato es modificado de manera de proveer sustratos fácilmente asimilables para soportar el crecimiento del micelio fúngico.

A continuación se enumeran las actividades que se realizan para el cultivo de *Ganoderma lucidum*,

- 1.-Selección y determinación de la cepa a emplear.
- 2.-Crecimiento de micelio sobre un medio nutritivo sólido (agar)
- 3.-Inoculación del micelio sobre granos “carrier” la producción subsiguiente de generaciones de “spawn” o blanco de hongo.
- 4.-Decontaminación del sustrato (sustrato con el agregado de aditivos y suplementos) por pasteurización.
- 5.-Inoculación del sustrato decontaminado.
- 6.-Embolsado y colocación de las bolsas en cuartos de “corrida” del micelio (oscuridad y temperatura y humedad determinadas).
- 7.-Perforación de bolsas y traslado a sala de fructificación (luz, temperatura y humedad determinada, recambio de aire).
- 8.-Cosecha.
- 9.-Acondicionamiento post-cosecha.
- 10.-Conservación

## **Cultivo de *Ganoderma lucidum* sobre sustrato a base de cáscara de girasol**

### **Preparación del blanco de hongo**

El spawn se prepara de acuerdo a Curvetto y col., 2004. Se mezcla el trigo (*Triticum durum*) con CaCO<sub>3</sub> 0.1%, CaSO<sub>4</sub> 0.8% y 40% de agua, en peso. Se esterilizan botellas de 1L a 15 psi por 1.5 h y se inoculan con el micelio del hongo. Estas botellas inoculadas se incuban a 25C por 10-15 días en y con agitación periódica.

### **Sustrato**

#### **La cáscara de girasol residual de la industria del aceite - Posibilidades de uso como sustrato**

Es interesante remarcar que la cáscara de girasol representa entre un 18 a 20% (Helgeson y col., 1977) del grano de girasol. A pesar de que el aceite de girasol se produce a nivel mundial, es escasa la información acerca de la bioconversión de residuos de cáscara de girasol por hongos (Curvetto y col., 1996; Darjania y col., 1997). La razón radica posiblemente en la tecnología de extracción del aceite de girasol utilizada en los países desarrollados (Cancalon, 1971), la cual difiere de la empleada en la Argentina, donde el aceite de girasol se extrae de semillas sin cubierta, generando enormes cantidades de cáscara. Curvetto y col. (1997) y Darjania y col. (1997) establecieron las condiciones adecuadas para el cultivo de *Pleurotus ostreatus* sobre un sustrato de cáscara de semillas de girasol.

Durante el proceso de extracción de aceite, la semilla de girasol se transforma en aceite, harina y cáscaras. Estas últimas constituyen el 18 a 20% del peso de las semillas procesadas comercialmente, y constituyen un subproducto lignocelulósico que no se utiliza en nutrición humana o en otras aplicaciones de importancia.

La decorticación es opcional pero facilita la rotura de las semillas en 15-19%, disminuye el costo de mantenimiento de las prensas y se obtiene harina de mejor calidad, más alta en proteína y más baja en fibra, dependiendo de la proporción de cáscaras removidas.

#### **Composición química de la cáscara de girasol:**

Según datos extraídos de un informe de Cancalon (1971), los mayores componentes de la cáscara de girasol son lípidos, hidratos de carbono y proteínas. Los lípidos representan el 5,17% del total del peso de la cáscara, del cual 2,96% es cera compuesta por ácidos grasos de larga cadena y alcoholes. La fracción proteica equivale al 4 % del total del peso. Los carbohidratos, celulosa y lignina representan el 50% del peso total de la cáscara y son el principal constituyente de la cáscara. Los azúcares reducidos son el segundo mayor constituyente de la cáscara y equivalen el 25,7% del peso total.

#### **Composición del sustrato a decontaminar**

La composición básica del sustrato será: por cada 15 kg. de cáscara de girasol es de 638 g. de SO<sub>4</sub>Ca, 169 g. de CO<sub>3</sub>Ca, 8,1 ml. de Bavistin FL, funguicida sistémico que contiene carbendazim (2-metoxi-carbamoil) bencimidazol 50 % p/v. y 24 L de agua (60,3%). El agregado de 5% de malta o salvado de trigo a la formulación puede mejorar los rendimientos en términos de eficiencia biológica (González Matute y col., 2002).

#### **Decontaminación del sustrato.**

Curvetto y col. (1998) han propuesto un protocolo que emplea como una unidad de decontaminación de cáscara de girasol a un tambor metálico giratorio de 180 litros de capacidad y de giro interrumpido cada 15 minutos, al que se suministra calor en forma constante durante 150 min (temperatura umbral del sustrato - ca. 80 °C). En su interior esta provisto de un sistema de paletas fijas que colaboran en el mezclado del sustrato. El calor se suministra en forma ininterrumpida por 3 horas, con interrupciones de giro de 15 min de duración cada 15 min.

#### **Siembra del blanco de hongo**

Una vez finalizada la decontaminación, se enfría el sustrato hasta 35-40°C, con el tambor en giro continuado durante aproximadamente 2 h. Luego, se procede a la siembra con blanco de hongo en una proporción de 10 % (en la forma más limpia posible); y se permite su rotación por un tiempo adicional de 15 - 20 minutos para asegurar una mezcla homogénea del blanco de hongo con el sustrato.

#### **Corrida del blanco de hongo en el sustrato**

Se utilizan bolsas de distinto tamaño de 1,2 o 5 kg. El extremo abierto se cierra fuertemente y, para asegurar una concentración adecuada de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>, se practican perforaciones en forma aséptica en toda la bolsa, con la ayuda de un rodillo con puntas de clavo tipo tachuela (de uso en tapicería). Así, se obtienen unos 6900 micro-agujeros por metro cuadrado. Las bolsas se colocan en un cuarto de crecimiento a 25-30°C, con ventilación periódica, hasta que estén completamente colonizadas por el micelio, en aproximadamente 25 días.



### **Etapas de fructificación**

Finalizada la corrida del micelio las bolsas se perforan uniformemente con el auxilio de un perforador ad hoc preparado con puntas de flecha para caza. Ello permite exponer 1,2 % de la superficie total a las condiciones del cuarto de fructificación: 20-25°C, 90-95 % humedad relativa y baja iluminación continua (1500-2000 lux). Se puede promover la formación de anteras, manteniendo una concentración alta de dióxido de carbono (20000-40000 ppm), o promover la formación del sombrero, abriendo las bolsas y disminuyendo así la concentración de dióxido de carbono a 500-2000 ppm.

### **Cosecha**

Se realizan dos cosechas, lo que nos daría un período total de cultivo de aproximadamente 80-90 días. El rendimiento total (2 flushes) se expresa como Eficiencia Biológica, que es el peso fresco de hongos acumulado/kg de sustrato seco x 100, como Producción de Hongos (kg de hongos frescos /kg de sustrato húmedo x 100) y también como Productividad acumulada (P) (kg de hongo fresco/kg sustrato seco/día x 100).

### **X. Comercialización**

Este hongo aún no es cultivado industrialmente en Argentina; pero tiene un importante mercado internacional, principalmente derivado de la industria asiática del sector. Es de esperar que el cultivo de este hongo en nuestro país produzca una ventana de oportunidad para generar una nueva actividad productiva de buen impacto socio-económico desde nuestro mercado interno y eventualmente externo.

En cuanto al Mercado total internacional, se ha estimado que el valor de para los productos naturales para la salud a base de *Ganoderma* en 1995 fue de US\$1.628,4 millones (Chang y Buswell, 1999). Estos valores fueron estimados por diferentes fuentes comerciales y discriminados de la siguiente manera: US\$ 350 millones en China, US\$215 millones en Taiwan, US\$600 millones en Corea, US\$300 millones en Japón, US\$ 91.2 millones en Malasia , US\$60 millones en Hong Kong, US\$2,2 millones en Singapur y US\$10 millones en otros países.

La producción mundial de *G. lucidum* es de aproximadamente 6000 toneladas, más de la mitad proveniente de China. La estimación de la producción mundial de este hongo fue de aproximadamente 5000 toneladas en 2002 (Lai, y col., 2004), de las cuales 3800 se produjeron en China. Debe notarse que esta demanda tan importante no puede satisfacerse con las colecciones silvestres, aunque estén disponibles en los trópicos. Más aún, no es sólo una cuestión de asegurar la provisión, sino también de obtener un hongo *G. lucidum* genuino, con un buen estado de madurez de los frutos y libre de microbios indeseados, insectos y químicos, lo cual es demandado por la industria moderna de hierbas, así como también por el consumidor. Así, muchos países han desarrollado una gran variedad de métodos de cultivo para este hongo. El valor del mercado mundial de este hongo en 2003 fue de aproximadamente US\$2,5 billones.

### **XI. Parte del organismo empleado medicinalmente**

El *Ganoderma* se prepara tradicionalmente usando el fruto fresco o seco cortado fino o pulverizado, el cual se hierve en agua. El líquido resultante es amargo. También se utilizan los extractos alcohólicos con varios efectos medicinales, incluyendo propiedades antivirales (Lindequist y col., 2005). En general, los extractos acuosos en caliente concentran mejor los polisacáridos, y los alcohólicos, los triterpenoides. El ganoderma se encuentra en muchos mercados en Asia y negocios como dietéticas en occidente.

En cuanto a las cápsulas de *Ganoderma*, pueden ser de esporas de hongo, de fruto seco pulverizado, o mezcla de polvo de hongos secos de diferentes géneros.

## **XII. Usos etnomedicinales**

En el Chinese Medical Herbology and Pharmacology, John K Chen y Tina T Chen. Art of Medicine Press, Inc Copyright 2004. [www.AOMpress.com](http://www.AOMpress.com), se expresa sobre el uso de *Ganoderma lucidum* en la Medicina Tradicional China como “*Hierbas nutritivas que calman el espíritu*”

## **XIII. Principios activos de *Ganoderma lucidum***

En *Ganoderma spp.* se reconocen dos sustancias responsables de sus principales efectos: los polisacáridos del tipo  $\beta$ -glucanos, y los triterpenoides (Lindequist, 1995), aunque también se han identificado proteínas bioactivas, adenosinas, ácidos nucleicos y otras sustancias. Hay un grupo de particular interés, que son las proteínas inmuno-moduladoras-Fip's, las que se han aislado de *G. lucidum*, *Ganoderma tsugae* y otros hongos (Kino y col., 1989), con efectos inmunológicos.

### **Polisacáridos**

Las funciones fisiológicas beneficiosas de los oligosacáridos en humanos pueden resumirse de la siguiente manera (Qiang y col., 2009): (1) no estimulan un incremento en la glucosa sanguínea o en la secreción de insulina, porque se disuelven en el intestino para formar un gel viscoso que disminuye la absorción de la glucosa liberada; (2) aportan pequeñas cantidades de energía, aproximadamente 0–3 kcal/g de sustituto de azúcar; (3) no son cariogénicos; (4) mejoran el medio intestinal y cambian la microbiota de tal modo que es dominada por bacterias saludables como resultado de un medio intestinal ácido; (5) mejoran y suprimen la diarrea y los síntomas de diarrea y (6) estimulan la absorción intestinal de minerales como calcio, magnesio y hierro. Más aún, el consumo de oligosacáridos funcionales reduce el riesgo de enfermedades tales como enfermedad cardiovascular, cáncer de colon y obesidad. Los oligosacáridos funcionales se utilizan en alimentos, productos farmacéuticos o cosméticos como estabilizadores, agentes inmunoestimulantes o compuestos prebióticos (Simon, 1996).

### **Glucanos como polisacáridos moduladores**

Existen sustancias en el organismo que son capaces de influenciar la respuesta inmune. De acuerdo a la intensidad y a la dirección de su acción, se pueden clasificar en inmunosupresores, inmunoestimulantes y en inmunonormalizadores. Los polisacáridos del tipo de los glucanos ocupan un importante papel, ya sean en su forma pura o en formas heterogéneas como sustancias complejas (Miyasaki, 1981). En diversos estudios, los glucanos han sido caracterizados como sustancias con propiedades

inmunomoduladoras, ya que son capaces de activar mecanismos de inmunidad natural y específica (Chang, 1996; Lei y Lin, 1993; Mizuno, 1996a). Los glucanos, junto con otros polisacáridos, forman la matriz básica de la pared celular tanto en levaduras, hongos microscópicos y hongos superiores, formando un esqueleto protector de la célula. Ellos forman una red de microfibrillas creando una capa interna en la pared celular. También los glucanos forman un grupo de polisacáridos que actúan como fuente energética de reserva de los sistemas vivientes.

En base a sus propiedades fisicoquímicas, los glucanos se dividen en distintos grupos. El que a nosotros nos interesa es el representado por los glucanos ramificados en  $\beta$ -1-3 con un alto peso molecular (600.000 a 700.000, determinados por HPLC (Su, 1991). Pueden ser tanto solubles como insolubles; entre estos últimos encontramos al pleuran (*Pleurotus ostreatus*), lentinan (*Lentinus edodes*), grifolan (*Grifola frondosa*), ganoderan (*Ganoderma lucidum*).

### **Mecanismo de acción**

Los  $\beta$ -1-3-D-Glucanos poseen fuertes efectos inmunofarmacológicos. Tienen la habilidad de incrementar la resistencia del organismo a las bacterias, hongos, parásitos y virus, tanto directamente o en combinación con otros medicamentos como antibióticos, quimioterápicos, etc. El efecto inmunoestimulador se manifiesta tanto en la activación de neutrófilos, macrófagos, monocitos, células NK (Zhang, 1993) y células T citotóxicas junto con sus productos secretorios, tales como el factor de necrosis tumoral, nitrógeno reactivo e intermediarios de oxígeno e interleuquinas (Ooi y col., 2002). y algunas otras células del sistema inmune como en distintos tipos de receptores, de los cuales uno de los más importantes es el receptor CR3 (CD 11b/CD 18), como también el receptor de  $\beta$ -Glucanos y el de manosa-fructosa (Chang, 1996). El resultado de esta activación no es sólo el incremento de la capacidad antimicrobiana y antitumoral de esas células, sino también la estimulación en la producción de citoquinas, como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF-alfa), interleuquina 1(IL-1), o el interferón gamma por los macrófagos, lo que puede resultar en una activación del sistema de citoquinas para crear un incremento en el estado de alerta inmunológica del organismo (Wang, 1997; Lei y Lin, 1992, Chen y col., 2004; Gao y col., 2002; Hsu y col., 2002; Wang y col., 1997).

Se ha encontrado que, en los organismos previamente tratados con glucanos, hubo un incremento en la migración de fagocitos mononucleares y granulocitos hacia la lesión inducida, así como una aceleración en la degradación de microorganismos directamente en el área afectada (Kim, 1997). Hay evidencia que señala que los glucanos en sí mismos no poseen efectos tóxicos directos sobre las células microbiales. Sin embargo, fueron confirmados de ser capaces de estimular actividades antimicrobianas en las células del sistema inmune del hospedador, especialmente de los macrófagos. Los glucanos son considerados sustancias con habilidad de incrementar la resistencia del hospedador a enfermedades (Chang, 1996; Soo, 1994, Thaitatgoon, 1995). Los  $\beta$ -1-3-glucanos tienen la habilidad de estimular la hematopoyesis (Jia y col., 1993). Luego de la administración de glucanos, el número de eritrocitos y leucocitos en el organismo ha vuelto a sus valores normales.

Se ha demostrado que un número de sus polisacáridos, como los beta glucanos, poseen actividad antitumoral e inmuno-estimulante (Mao y col., 1999). Los beta glucanos pueden inducir la maduración de los monocitos normales y leucémicos en células dendríticas (Chan y col., 2008).

Otra propiedad confirmada de los glucanos es la anticoagulante y antitrombótica, similar a la heparina (Wagnerova y col., 1993).

Se ha descrito la habilidad de los glucanos para proteger de las radiaciones (efecto de radioprotección) (Chen, 1995). El mecanismo de acción de la radioprotección radica en sus efectos en la hematopoyesis, resultando en un restablecimiento más rápido de las células sanguíneas dañadas.

Recientes e intensas investigaciones han conducido a la utilización de glucanos como sustancias capaces de disminuir los niveles de colesterol en sangre (Morigiwa *y col.*, 1986). Debido a su estructura química, los glucanos han demostrado permitir la unión covalente de antígenos de una variedad de drogas quimioterapéuticas y antibióticos así como de otras drogas de menor peso molecular. Por eso los glucanos pueden jugar un papel importante, no sólo como agentes inmunoadyuvantes, sino también en combinación con otras sustancias en el tratamiento de ciertas enfermedades infecciosas (Miyasaki, 1981). En combinación con citostáticos, actúan como estimuladores antitumorales, y tienen la capacidad de incrementar la resistencia del organismo contra los químicos carcinogénicos. También en este proceso participan en la activación de macrófagos y células NK.

### **Triterpenoides**

El fruto de *Ganoderma spp.* es extremadamente amargo, una característica no encontrada en ningún otro hongo. La variedad en el grado de amargura depende del lugar de producción, condiciones de cultivo y el tipo de cepa, entre los factores más destacables. Este sabor no se encuentra en el cultivo micelial o en las sustancias producidas en el medio de cultivo y *Kokishi (Reishi negro)* no contiene esta sustancia amarga (Mizuno, 1988; Okomoto, 1997).

Este sabor sirve como un determinante del valor farmacológico y para la clasificación de *Ganoderma spp.*

Estos componentes amargos y compuestos relacionados son los triterpenos, compuestos altamente oxidados, aislados por primera vez por Kubota *y col.* (1982). Desde entonces, se han identificado las propiedades físico-químicas de más de 150 triterpenoides encontrados en *G. lucidum*. Se han dividido en 10 grupos de acuerdo a sus similitudes estructurales y sus actividades biológicas y medicinales conocidas (Kim y Kim, 2002). Se han aislado de los frutos, las esporas y el micelio por varios procedimientos cromatográficos (Nishitoba *y col.*, 1988, 1989; Hirotsu, 1990). Su estructura química se basa en el lanosterol, que es un importante intermediario en la biosíntesis de esteroides y triterpenos en microorganismos y animales. Los triterpenos tienen acción antialérgica (Shiao, 1988), antihipertensiva (Morigiwa *y col.*, 1986), anti-inflamatoria (Mizuno, 1988, Stavinoha, 1995, Ko, 2008), citotóxica, hepatoprotectora, e hipolipidémica. Además, pueden inhibir la invasión tumoral, reduciendo la expresión de metaloproteinasas de la matriz (Chen *y col.*, 2008) y la metástasis tumoral, limitando la adhesión a las células endoteliales (Le *y col.*, 2008). Ellos influyen en la agregación plaquetaria e inhiben la enzima convertidora de angiotensina y la liberación de histamina (Lindequist, 1995; Mizuno *y col.*, 1995, Kim y Kim 2002).

Los diferentes triterpenos poseen diferentes propiedades bioactivas:

#### **1. Sabor amargo**

*G. lucidum* tiene un fuerte sabor amargo, el cual no se ha encontrado en otros hongos. Este sabor amargo varía en intensidad, dependiendo del sitio de producción, condiciones de cultivo, cepa utilizada, etc. Se ha observado que el estípite es mucho más amargo que el píleo. También se encuentra en el micelio cultivado y en el caldo de cultivo en ciertas

condiciones, pero con intensidad más reducida. Aunque no se ha encontrado relación entre la amargura y ningún efecto farmacológico, ésta atrae la atención como una sustancia marcadora para la evaluación farmacológica y la calidad química. Desde el punto de vista del marketing, algunos clientes, por ej. Corea, sólo se interesan en productos de *Ganoderma* con sabor amargo. El hongo produce amargor durante la fructificación y ese sabor está contribuido por sustancias, tales como ácidos ganodéricos A, C, I, y J; ácidos lucidénicos A, D, I y lucidonas A y C.

## 2. Citotoxicidad

Los triterpenos citotóxicos son agentes anticancerígenos potenciales y se aislaron algunos compuestos citotóxicos de extractos de micelio y de frutos. Se ha reportado que los ácidos ganodéricos Z, Y, X, W, V, y T del micelio mostraron actividades citotóxicas *in vitro* en células de hepatoma, y varios lanostanoides aislados de los frutos exhibieron una inhibición potente de las células tumorales *in vitro* (Kim y Kim, 2002).

## 3. Inhibición de la agregación plaquetaria

Las plaquetas en la sangre normalmente no son reactivas al endotelio vascular intacto. No obstante, ellas responden rápidamente cuando ocurre daño vascular por adhesión, agregación y coagulación. Los inhibidores de la agregación plaquetaria tienen potencial para el tratamiento de la apoplejía. El ácido ganodérmico S mostró efecto anfipático en la agregación plaquetaria (Wang *y col.*, 1991, Su *y col.*, 1999).

## 4. Antihipertensión

Morigiwa *y col.* (1986) encontraron que el ácido ganodérico F tenía la mayor actividad antihipertensiva y que otros terpenoides, tales como los ácidos ganodéricos B, D, H, e Y tenían efectos más débiles.

## 5. Actividad hepatoprotectora

En la medicina tradicional china, los frutos de *G. lucidum* han sido utilizados para el tratamiento de la hepatitis crónica. Hirotsu y Furuya (1986) encontraron que los ácidos ganodéricos R y S del micelio cultivado mostraron una fuerte actividad antihepatotóxica en el test citotóxico inducido por galactosamina con hepatocitos de rata cultivados. Otro compuesto hepatoprotector, ácido ganosporérico A, fue aislado de la fracción soluble en éter de las esporas de este hongo por Chen y Yu (1991, 1999).

## 6. Anti-HIV.

El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) fue aislado como un agente etiológico del síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (AIDS) (Barre-Sinoussi *y col.*, 1983; Gallo *y col.*, 1983). Las actividades anti-HIV fueron reportadas en el extracto soluble en agua de *G. lucidum* (Kim *y col.*, 1997). Min *y col.* (1998) aislaron los componentes anti-HIV como los ácidos ganodéricos b, ganodermanondiol, ganodermanontriol, ganolucidic ácido A, y lucidumol B.

## 7. Efectos hipoglucémicos.

Algunos triterpenos, por ej., ganoderan A, B, y C, aislados de los frutos de *G. lucidum*, han demostrado poseer fuertes efectos hipoglicémicos (Hikino y col., 1985). Los efectos colaterales de las drogas para la diabetes podrían minimizarse con productos complementarios de *Ganoderma*. Actualmente, los pacientes diabéticos, deberían preocuparse más por otras enfermedades serias, que pueden ocurrir concurrentemente, por ej., enfermedad de la arteria coronaria debido al engrosamiento de las arterias medianas y grandes con el angostamiento del lumen arterial por placas ateroscleróticas, hipertensión, debilidad del sistema inmune y enfermedades de los ojos. La mayoría de los componentes de los productos de *Ganoderma* son buenos para prevenir estas enfermedades concurrentes.

#### Proteína Fúngica inmunomoduladora (Fip)

Más recientemente, varias especies de hongos se han reportado como la fuente de un nuevo grupo de proteínas fúngicas inmunomoduladoras (Fip's). Estas incluyen LZ-8 (Ling Zhi-8) de *G. lucidum* (Kino y col., 1989), Fip-five de *Flammulina velutipes* (Gr.) Sing. (Ko y col., 1995), Fip-vvo de *Volvariella volvacea* (Bull.: Fr.) Sing., (Hsu y col., 1997) y Fip-gts de *Ganoderma tsugae* Murr. (Lin y col., 1997). La definición de este grupo de proteínas, las cuales se han clasificado en una familia distinta llamada proteínas fúngicas inmunomoduladoras (Fip's), por Ko y col. (1995), está basada en las similitudes en sus secuencias de amino ácidos en los componentes de la respuesta inmunológica. LZ-8, aislada y purificada del micelio de *G. lucidum*, mostró una actividad estimuladora óptima de la formación blast de las células de bazo de rata a una concentración de 3,13 mg/ml (Kino y col., 1989). LZ-8 no es una lectina, dado que carece de actividad de hemaglutinación de las células rojas humanas, pero posee actividad mitogénica de las células de bazo de rata y leucocitos de sangre humana. Además, este Fip puede suprimir la diabetes autoinmune en ratas hembras jóvenes no obesas con diabetes (Kino *et al.* 1990) y también tiene un efecto significativo en la inmunidad celular, como se demostró por su efecto en demorar el proceso de rechazo de los islotes pancreáticos de ratas alogénicas trasplantadas (van der Heun y col., 1995).

#### Esteroides

*G. lucidum* también contiene una gran cantidad de esteroides. Hay dos categorías de esteroides, ergosterol y colesterol. Aproximadamente se han aislado 20 esteroides diferentes de ambas categorías de este hongo (Ma y col., 2002). Estos esteroides tendrían relación con los efectos anti-ateroscleróticos e hipo-lipidemicos de *G. lucidum*.

#### XIV. Acciones Farmacológicas

*Ganoderma lucidum* posee actividades antitumorales, inmunomoduladoras e inmunoterapéuticas, apoyado por varios estudios en polisacáridos, terpenos y otros compuestos bioactivos aislados del fruto y el micelio del hongo (Paterson, 2006). Se ha utilizado en la prevención de la bronquitis y en el tratamiento cardiovascular, en el tratamiento de altos niveles de triglicéridos, alta presión sanguínea, hepatitis, alergias, soporte a la quimioterapia, soporte al HIV y fatiga (Hobbs, 2003; Bensky y col., 2004; Winston y Maimes, 2007). En particular se comentan los siguientes efectos farmacológicos por su significación en la prevención de enfermedades:

- **Antineoplásicos:** Se ha demostrado que *Ganoderma lucidum* posee actividad antineoplásica debido a sus propiedades de fortalecer el sistema inmunológico. Los efectos específicos del *Ganoderma lucidum* incluyen un aumento de los monocitos, macrófagos y



linfocitos T. Además, hay una producción incrementada de citoquinas, interleuquinas, factor de necrosis tumoral e interferon.

- **Cardiovascular:** Ganoderma aumenta la contractilidad cardíaca, disminuye la presión sanguínea e incrementa la resistencia a hipoxia en los músculos cardíacos.

- **Antibiótico:** Posee un amplio espectro de actividad antibacteriana e inhibe el crecimiento de *E. coli*, *B. dysenteriae*, *Pseudomonas* spp., neumococo, estreptococo (tipo A), estafilococo, y otros.

- **Otros:** Posee efectos hepatoprotectores, antidiabéticos, antitusivos, expectorantes, sedativos, analgésicos y antiasmáticos. Los extractos de *G. lucidum* pueden ser adaptogénicos, anti-alérgicos y anti-hipertensivos debido a la presencia de triterpenos. Además de estas propiedades, es anti-inflamatorio, antiviral, antiparasítico, antifúngico, antidiabético e hipotensor y protector del hígado. También inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la presión sanguínea, el colesterol y el azúcar plasmático (Hobbs, 2003). *Ganoderma* puede actuar tónico renal y nervioso.

### 1) Actividad anticancerígena

Estudios realizados en el laboratorio han mostrado efecto antineoplástico de extractos fúngicos o compuestos aislados contra algunos tipos de cáncer (Gao y col., 2005; Yuen y Gohel, 2005).

Los mecanismos por los cuales *G. lucidum* puede afectar el cáncer son desconocidos y actúan sobre diferentes áreas del desarrollo del cáncer: inhibición de la angiogénesis mediada por citoquinas, citotoxicidad, inhibición de la migración de las células cancerígenas y metástasis, e inducción y aumento de la apoptosis de las células tumorales (Lee y col., 1984; Stanley y col., 2005; Cao y Lin, 2004; Jian y col., 2004; Hu y col., 2002; Sliva y col., 2003, Lin y Zhang, 2004, Hong y col., 2004, Muller y col., 2006; Hsu y col., 2008).

### Evidencias que sustentan la suplementación de *Ganoderma lucidum* en cáncer

En estudios clínicos, el Dr. Chang del Sloan-Kettering Cancer Center reportó en 1994 que las aplicaciones de Ganoderma en el tratamiento del cáncer puede enfocarse en 4 aspectos diferentes:

A. Como un suplemento durante la quimioterapia o radioterapia para reducir los efectos colaterales tales como fatiga, pérdida de apetito, pérdida del cabello, supresión de la médula ósea y riesgo de infección. Hay estudios que demuestran la eficacia de *Ganoderma lucidum* contra la fatiga (Yang y Wong, 1994) y la pérdida del cabello (Miyamoto y Abe, 1985).

B. Como un suplemento para pacientes con cáncer para aumentar la supervivencia y reducir la probabilidad de metástasis.

C. Como un suplemento en pacientes con cáncer para mejorar la calidad de vida. La suplementación con *Ganoderma lucidum* disminuye significativamente el dolor en pacientes con cáncer (Kupin, 1994).

D. Como un suplemento para la prevención de la ocurrencia o recurrencia del cáncer. La estimulación inmunológica, especialmente la activación de células NK y linfocitos citotóxicos (CTL), puede ser efectiva en la prevención del cáncer por un incremento en el

sistema inmunológico y *Ganoderma lucidum* ha demostrado incrementar la actividad de NK y CTL cuando se administra oralmente (Won y col., 1989) y es así un candidato para la prevención del cáncer.

## 2) Actividad anti-inflamatoria

Considerando los hallazgos que se describen a continuación, parece promisorio la investigación sobre *Ganoderma lucidum* como un anti-inflamatorio potencial para uso a largo plazo para la prevención de enfermedades.

(a) Efecto anti-inflamatorio: En investigaciones realizadas en ratas, Stavinoha y col. (1991, 1995) encontraron que *Ganoderma lucidum* es un potente agente anti-inflamatorio. El extracto acuoso del fruto fue activo contra la inflamación inducida. El extracto de acetato de etilo fue efectivo como agente anti-inflamatorio tanto tópica como oralmente. El compuesto activo se aisló y se identificó. Este compuesto es equivalente en actividad anti-inflamatoria a la hidrocortisona. Éste no presenta los efectos colaterales típicos de los esteroides, tales como involución tímica ni produce gastropatía, que es el mayor efecto colateral de las drogas anti-inflamatorias no esteroideas como la aspirina.

(b) Inflamación y enfermedad de Alzheimer: Se han encontrado un número de indicadores de inflamación activa en el cerebro afectado de Alzheimer. A menos que esté presente la inflamación, no hay neurodegeneración notable o señales y síntomas de Alzheimer aún en presencia de extensos enredos neurofibrilares y depósitos de placas de péptido  $\beta$  amiloide (Rogers, 1995).

(c) Drogas anti-inflamatorias no esteroideas en la enfermedad de Alzheimer: Los investigadores de Estados Unidos y Canadá han encontrado que la ingestión de drogas anti-inflamatorias no esferoidales pueden demorar el progreso de la enfermedad (McGeer y Rogers 1992). En un trabajo de Corrada y col. (1996) reportaron sus hallazgos en 1417 hombres y 648 mujeres de un estudio multidisciplinario sobre envejecimiento. Los resultados preliminares sugieren que el uso de drogas anti-inflamatorias no esteroideas está asociado con una disminución de la incidencia de la enfermedad de Alzheimer,

(d) En el estudio de la incidencia de la enfermedad cardiovascular, Ridker y col. (1997) midieron la proteína C reactiva, usada como un marcador de la inflamación sistémica en el plasma. Ellos encontraron que la concentración plasmática basal de proteína C reactiva predice el riesgo de un futuro infarto de miocardio. La reducción del riesgo asociada a la aspirina, parece estar directamente relacionada con el nivel de proteína C reactiva, sugiriendo que los agentes anti-inflamatorios puedan tener beneficios en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

## 3) Actividad anti-envejecimiento

El texto chino antiguo Shen Nong Ben Jing volumen 1 afirma que *Ganoderma lucidum* es útil para aumentar la energía vital, incrementando las facultades cognitivas y previniendo la pérdida de memoria. Puede refrescar el cuerpo y la mente, demorando el envejecimiento y permitiendo una vida más larga (Lin, 2007). Estabiliza la condición mental (Mizuno, 1996b). Las propiedades de anti-envejecimiento dependen de la inhibición del ciclo celular y apoptosis (Gan y col., 1998) o de un aumento en la reparación de las mutaciones (Chen y col., 1995).

#### 4) Actividad inmunoreguladora

Los mayores efectos inmunomoduladores de las sustancias activas de *Ganoderma lucidum* incluyen mitogenicidad y activación de las células inmunológicas efectoras, tales como linfocitos, macrófagos y células asesinas, resultando en la producción de citoquinas, incluyendo interleuquinas (ILs), factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$ , e interferon. Hay evidencia que indica que los  $\beta$ -D-glucanos de los hongos medicinales inducen respuestas biológicas por unión al receptor de complemento tipo tres (CR3,  $\alpha_M\beta_2$  integrina, o CD11b/CD18) en las células efectoras (Gao y col., 2004). El complejo ligando-receptor se internaliza, desencadenando una serie de eventos moleculares como la activación del factor nuclear NF- $\kappa$ B. También se han observado efectos inmunosupresores de componentes de *Ganoderma lucidum*. Los efectos terapéuticos de *Ganoderma lucidum*, como los efectos anticancerígenos y anti-inflamatorios, se han asociado con sus efectos inmunomoduladores (Lin y Zhang, 2004; Kuo y col., 2006; Chen y col., 2004; Lin y Zhan, 2004).

Los efectos antitumorales pueden resultar de la inmuno-modulación por  $\beta$ -glucanos o proteínas inmunosupresoras (Lin y col., 1997; Wang y col., 1997); de la inhibición de la DNA polimerasa (Mizushina y col., 1998a; Mizushina y col., 1998b) o de la inhibición de la modificación post-traduccional de las oncoproteínas (Lee y col., 1998).

#### 5) Actividad antioxidante

La capacidad de secuestrar radicales libres (Barber y harris, 1994; Satvric, 1994) y/o el contenido de metales de transición, especialmente el germanio (Gerber y Leonard, 1997), han llevado a sugerir las propiedades anti-mutagénicas y/o anti-carcinogénicas de los productos de *Ganoderma lucidum*. Luego de diversos estudios se ha concluido que los polisacáridos de *G. lucidum* pueden ser considerados como potentes antioxidantes (Wu y Wang, 2008; Jia y col., 2009)

#### 6) Actividad hepatoprotectora

*Ganoderma lucidum* ha sido ampliamente usado para el tratamiento de hepatopatías crónicas de diversas etiologías con pocos o sin efectos colaterales (Gao y col., 2003). Se han propuesto a los polisacáridos y triterpenoides como los constituyentes bioactivos responsables de las actividades protectoras contra el daño hepático inducido por toxinas (Gao y col., 2003). Hay evidencia que indica que los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* podrían efectivamente prevenir el daño hepático inducido por etanol en ratas (Zhou y col., 2002). Además, los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* inhiben la actividad de clorzoxazona (CYP2E1), fenacetina (CYP1A2) y nifedipina (CYP3A) en microsomas hepáticos *in vitro* y revierte el daño hepático *in vivo* (Wang y col., 2007).

Los triterpenoides aislados de GL también mostraron efectos protectores contra el daño hepático inducido por CCl<sub>4</sub>, d-GalN y Bacillus Calmette-Guerin (BCG) más lipopolisacárido (LPS) *in vivo* (Wang y col., 2000). El ácido *Ganoderénico* A, uno de los triterpenoides encontrados en *Ganoderma lucidum*, resultó ser un potente inhibidor de la actividad de  $\beta$ -glucuronidasa, un indicador de daño hepático (Kim y col., 1999).

El ácido ganodérico inhibe la replicación del virus de la hepatitis B (HBV) en células HepG2215 cells (Qun-Li y Wang, 2006). Shieh y col. concluyeron que los mecanismos de

protección hepáticos y renales se deberían en parte a su efecto secuestrante de superóxido, lo cual protegería a estos órganos del daño inducido por el superóxido.

### **7) Actividad hipoglucémica**

Los extractos crudos de *G. lucidum*, *G. tropicum* y *G. tsugae* mostraron actividad hipoglucemiante y de liberación de insulina tanto *in vivo* como *in vitro* (Bastami *y col.*, 2007). Los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* poseen un efecto hipoglucémico en ratas. El mecanismo es a través de la actividad de liberación de insulina debido a la facilitación del influjo de  $Ca^{2+}$  en las células pancreáticas (Zhang y Lin, 2004). También se observó que los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* protegen contra el daño en los islotes pancreáticos inducido por aloxano *in vitro* e *in vivo*, a través de su habilidad secuestrante para proteger estos islotes del daño de los radicales libres (Zhang *y col.*, 2003). Se ha reportado que los polisacáridos de *Ganoderma lucidum* tienen actividad hipoglucemiante al incrementar la insulina plasmática y afectando las enzimas hepáticas clave en el metabolismo de los carbohidratos en los ratones normales y diabéticos por inducción con aloxano ((Hikino *y col.*, 1985; Hikino *y col.*, 1989; Luo y Yang, 2000). En un estudio fase I/II en 71 pacientes con diabetes mellitus tipo II, tratados con Ganopoly (extracto de polisacáridos de *Ganoderma lucidum*), se observó que esta fracción fue bien tolerada, y que resultó segura y eficaz para disminuir las concentraciones sanguíneas de glucosa (Gao *y col.*, 2004).

### **8) Actividad antibacteriana y antiviral**

Los datos de estudios en animales *in vitro* e *in vivo* indican que *G. lucidum* y otras especies de *Ganoderma* exhiben un amplio espectro de actividades antibacterianas y antivirales (Gao *y col.*, 2003). Se observó que el ácido Ganodérico de *Ganoderma lucidum*, a 8  $\mu\text{g}/\text{ml}$  inhibió la replicación del virus de la hepatitis B (HBV) en células HepG2215 en 8 días (Li y Wang, 2006). Los polisacáridos y los triterpenoides son los mayores componentes antivirales de las especies de *Ganoderma*, siendo los polisacáridos los que juegan un rol más importante por su actividad antibacteriana. En el caso del efecto antiviral mediado por triterpenoides, pareciera haber una relación estructura-actividad. Los mecanismos para la actividad antibacteriana y antiviral de *G. lucidum* y otras especies de *Ganoderma* son indefinidos. Los componentes de *Ganoderma* (por ejemplo, polisacáridos y triterpenoides) pueden inhibir la replicación viral interfiriendo con su adsorción, la fusión virus-hepatocito y endocitosis, y en la integración viral, ensamblaje y liberación.

Min *y col.* (1998) encontraron cinco triterpenos que tenían actividad anti-proteasa HIV-1. El-Mekkawy *y col.* (1998) aislaron triterpenos anti-proteasa HIV-1 protease triterpenes y también encontraron que el ganoderiol F y ganodermanontriol tenían actividad anti-HIV-1.

### **9) Actividad antifúngica**

En un ensayo en que se probaron 60 cultivos de basidiomicetos, *Ganoderma lucidum* produjo los compuestos antifúngicos más efectivos (Abate y Bitew, 1994). Estos compuestos se liberaron al fluido de cultivo y se caracterizaron biológicamente. Estos metabolitos poseen un amplio espectro de actividad antifúngica, y afectan el crecimiento de hongos saprofitos y patogénicos. Se aisló de *Ganoderma lucidum* una proteína antifúngica llamada ganodermina. Esta proteína inhibió el crecimiento micelial de *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* y *Physalospora piricola* con un valor de  $IC_{50}$  de 15.2  $\mu\text{M}$ , 12.4  $\mu\text{M}$  y 18.1  $\mu\text{M}$ , respectivamente (Wang y Ng, 2006).

## **10) Actividad hipocolesterolémica**

Se aislaron e identificaron 26-oxygenosteroles ganoderol A, ganoderol B, ganoderol A, y ácido ganodérico Y, y se reportó sus efectos biológicos en la síntesis de colesterol en células hepáticas humanas in vitro (Hajjaj *y col.*, 2005). Los esteroides oxigenados de *G. lucidum* inhibieron la biosíntesis de colesterol vía la conversión de acetato a mevalonato como un precursor del colesterol. El punto de inhibición de la síntesis de colesterol es entre lanosterol y lanosterol. Esto demuestra que la lanosterol 14 $\alpha$ -demetilasa, que convierte 24,25-dihidrolanosterol a colesterol, puede ser inhibida por los 26-oxygenosteroides de *G. lucidum*.

En un estudio fase I/II en pacientes con enfermedad coronaria tratados con polisacáridos extraídos de GL (Ganopoly), se observó que los niveles de colesterol sérico disminuyeron significativamente a los valores basales, después de 12 semanas de tratamiento (Gao *y col.*, 2004).

## **11) Actividad de inhibición de la regeneración de los vasos sanguíneos**

Stanley *y col.* (2005) examinaron el efecto de en la angiogénesis relacionada al cáncer de próstata. Ellos encontraron que *G. lucidum* inhibe los eventos tempranos en la angiogénesis, morfogénesis capilar de las células aórticas endoteliales humanas. Estos efectos son causados por la inhibición de las células de cáncer de próstata AP-1 constitutivamente activas, resultando en la hipo-regulación de la secreción de VEGF y TGF- $\beta$ 1 de las células PC-3. Por lo tanto, *G. lucidum* inhibe la angiogénesis dependiente de cáncer de próstata y podría tener un uso terapéutico para su tratamiento. Se atribuye el potencial anti-angiogénico de los polisacárido-péptidos de *Ganoderma lucidum* a que inhiben directamente la proliferación de las células endoteliales vasculares o decremantan indirectamente la expresión del factor de crecimiento de las células tumorales (Cao y Lin, 2006).

## **12) Actividad antifibrótica**

Los polisacáridos de *G. lucidum* redujeron los niveles de aspartato transaminasa, alanina transaminasa, fosfatasa alcalina y bilirrubina total en suero y también redujeron el contenido de colágeno en hígado y mejoraron su morfología (Park *y col.*, 1997). Estos datos sugieren que *Ganoderma lucidum* podría ser un agente antifibrótico promisorio.

## **13) Actividad protectora contra el daño inducido por radiación**

Los polisacáridos poseen una actividad antioxidante significativa. La peroxidación lipídica es un proceso altamente destructivo y altera la estructura y función de la membrana celular. La formación de peróxidos lipídicos en los tejidos expuestos a radiación y es uno de los marcadores del daño de membrana. La peroxidación de los lípidos de membrana se inicia por los productos radiolíticos, particularmente radicales libres oxidativos, tales como radicales hidroxilo y peróxido. Se observó que la presencia de polisacáridos de *G. lucidum* protege la membrana de los daños inducidos por radiación (Pillai *y col.*, 2008). Esta habilidad radioprotectora de los polisacáridos podría deberse a su propiedad de secuestrar radicales libres, dado que así se previene que los radicales libres inducidos por radiación produzcan un daño por peroxidación a los lípidos. Se reportó que los polisacáridos de

*Ganoderma lucidum* restauraron la producción de TNF- $\alpha$  inhibido por ciclofosfamida a los niveles normales y también fue efectivo para reparar el daño de las células T en el bazo de ratones  $\gamma$ -irradiados (Nayak y Umadevi, 2005).

#### **14) Actividad atenuadora de los síntomas del tracto urinario bajo**

Debido a que los extractos de *G. lucidum* han mostrado una inhibición variable de la 5 $\alpha$ -reductasa, a 88 hombres con síntomas leves a moderados del tracto urinario bajo (LUTS) se les suministró extracto de *G. lucidum* que inhibió la 5 $\alpha$ -reductasa, o placebo durante 12 semanas (Noguchi y col., 2008). Se determinaron las mejorías en LUTS de acuerdo a lo establecido por la Clasificación Internacional de Sintomatología Prostática (IPSS) y las variables del flujo urinario. Además, se midieron el volumen prostático, el volumen urinario residual y los efectos adversos. Los participantes que recibieron el extracto de *G. lucidum* mejoraron el IPSS en comparación con el grupo placebo. Por otro lado, no se informaron efectos adversos severos.

#### **15) Actividad Antihipertensiva**

Lee y col. (1990) encontraron un efecto hipotensor del extracto de micelio de *G. lucidum* y que ese efecto ocurría de un modo dependiente de la dosis de extracto. Morigiwa y col (1986) demostraron que el extracto metanódico al 70 % de *G. lucidum* inhibía la enzima convertidora de angiotensina. Esto limitaría la presión sanguínea al bloquear el sistema renina-angiotensina. Ellos encontraron que el ácido ganodérico F tenía la mayor actividad antihipertensiva y que otros terpenoides como los ácidos ganodéricos B, D, H, e Y tenían efectos más débiles.

#### **16) Actividad anti-insomnio**

Hay literatura sobre los efectos hipnóticos del extracto de *G. lucidum* en seres humanos (Wang y col, 2001; Tang y col., 2005). Además, los componentes de *G. lucidum* pueden modular directamente la actividad de los sistemas nerviosos central y/o periférico. Los estudios en animales indicaron que *G. lucidum* redujo la actividad motora espontánea, prolongó el tiempo de sueño inducido por barbital, previno las convulsiones inducidas por nicotina e inhibió la secreción salival inducida por pilocarpina (Honda y col., 1988; Jong y Birmingham, 1992). Se reportó un estudio detallado de los mecanismos y efectos de los extractos acuosos de *G. lucidum* en el sueño y su actividad sedativa (Chu y col., 2007). Estos extractos disminuyeron el tiempo de latencia, incrementaron el tiempo de sueño y no hubo tiempo REM.

### **XV Estudios Clínicos e Investigación**

- **Neurastenia:** La administración de Ganoderma (3 gramos 3 veces al día por 10 a 60 días) mostró una efectividad del 83.5 al 86.3% en el tratamiento de 225 pacientes con neurastenia. Los efectos terapéuticos incluyen sedación, hipnosis, regulación del sistema nervioso, y estimulación del sistema inmunológico (Xue, 1976).
- **Hiperlipidemia:** En un estudio, se trataron 120 pacientes con altos niveles de colesterol con 4 a 6 ml de jarabe de Ganoderma 2 a 3 veces por día durante 1 a 3 meses con un 86% de efectividad (Cao y Xun, 1973)..
- **Leucopenia:** La administración de *Ganoderma japonicum* se asoció con un incremento de leucocitos en el 72.57% de 175 pacientes con leucopenia (Hua y col., 1985).



- **Enfermedades hepáticas crónicas:** En un estudio, se trataron 367 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas, tales como hepatitis crónica, hepatitis infecciosa crónica y cirrosis hepática con extracto de *Ganoderma* como té con buenos resultados.

La mayoría de los pacientes reportaron mejorías subjetivas en los síntomas. Además, el estudio informó una reducción en las enzimas hepáticas en el 67.7% de los pacientes (Chuan *y col.*, 1985).

- **Desórdenes dermatológicos:** La administración concurrente de *Ganoderma* por inyección intramuscular y tabletas por vía oral fue 79.1% efectiva en el tratamiento de 173 pacientes con escleroderma, 95% efectiva en 40 pacientes con dermatomiositis, 90% efectiva en 84 pacientes con lupus eritematoso y 78.88% efectiva en 232 pacientes con alopecia areata (Yao y Xun, 1984).

- **Lesión cutánea producida por congelación:** De acuerdo a un reporte, 428 pacientes con estas lesiones fueron tratados con *Ganoderma* tópicamente con un 89.5% de efectividad después de 3 o 4 días (Chuan *y col.*, 1986).

## **XVI. Dosificación, Formas Galénicas y Advertencias de Uso**

La forma más habitual de comercializarlo en Occidente, es en forma de cápsulas o tabletas de polvo de hongo seco y se suele encontrar en herbolarios y farmacias. La dosis depende de la presentación y concentración del producto. En general se aconseja una toma de 3-9 g/día en dos o tres tomas.. Chang (1993) reportó la cuestión de la dosis de *Ganoderma lucidum* apropiada para la terapia. El rango de dosis se calculó en base a la información y a la fármaco-cinética y se sugirió las siguientes dosis: (1) 0.5 a 1 g por día de fruto seco de *Ganoderma lucidum* para el mantenimiento de la salud (2) 2 a 5 g por día si hay fatiga crónica, stress, problemas autoinmunes, u otros problemas crónicos de salud (3) 5 a 10 g por día para enfermedades serias.

*Ganoderma lucidum* también puede presentarse como cápsulas de extracto de micelio del hongo cultivado in vitro, de esporas del hongo, o como polvo de hongo con contenido standarizado de triterpenos y polisacáridos

Indicaciones: hepatitis agudas y crónicas, cirrosis hepática. Coadyuvante en el tratamiento y prevención de procesos oncológicos, hipertensión arterial, hiperlipemias, arteriosclerosis, prevención de trombos, diabetes. También se utiliza para la sedación, neurosis, mejoramiento de la calidad de sueño, en el tratamiento de fondo de procesos alérgicos, inflamaciones osteoarticulares, mialgias, contracturas musculares e inmunodeficiencias inducidas por abuso de opiáceos.

Efectos secundarios: se puede producir una descompensación en los niveles de glucosa que se suele normalizar al cabo de unas semanas.

Se realizó un ensayo controlado en sujetos sanos a los que se administró extracto de *Ganoderma lucidum* a razón de 2g dos veces por día durante 10 días, y se observó que los extractos fueron bien tolerados, sin efectos colaterales subjetivos u objetivos (Wicks *y col.*, 2007).

Precauciones: Cuando se prescriba a pacientes con diabetes, el médico deberá controlar la glucemia para ajustar, si es necesario, la dosis de insulina o de los hipoglucemiantes orales. Cuando se prescribe a pacientes con dispepsia, se recomienda su administración posprandial. Asimismo debe controlarse a los pacientes que se medican por hipertensión.

El polvo de *Ganoderma lucidum* se utiliza también para infusiones como té, café, sopas y bebidas.

Además del hongo en su estado natural, se comercializan también extractos alcohólicos o acuosos del hongo, mezclas con otros hongos del mismo o distinto género, o extractos de hongos y fracciones enriquecidas del *Ganoderma lucidum* ya sea triterpenos o polisacáridos, o bien el polvo del hongo puro con el agregado de vitaminas, minerales y enzimas.

## **XVII Status legal**

**El status de *Ganoderma Lucidum* en Estados Unidos.** (William B. Stavinoha, University of Texas Health Science Center San Antonio).

El status de las hierbas ha cambiado recientemente en los Estados Unidos, con la aprobación de la ley "Dietary Supplement Health and Education Act" de 1994 (DSHEA). Esta ley creó una nueva categoría llamada "Suplementos Dietarios", que incluye las hierbas. La disposición declara que estas sustancias no son aditivos de alimentos ni drogas. Permite a los fabricantes publicar instrucciones más completas de uso de lo que previamente se permitía, incluyendo advertencias, contraindicaciones y efectos colaterales. También les permite publicar información limitada acerca de los beneficios en forma de "Declaración de Aporte Nutricional" o como "Structure and Function Claims" (Reinvidicaciones de Estructura y Función).

Otro importante acontecimiento más específico para *Ganoderma lucidum*, fue la incorporación del Ganoderma International Research Institute en Nueva York en 1993, con el propósito de fomentar la investigación internacional científica y médica en *Ganoderma* spp, estableciendo estándares de calidad para los productos relacionados y para promover el conocimiento y el uso apropiado de *Ganoderma*.

La investigación en Ganoderma en Estados Unidos no es muy extensa, debido a la falta de fondos, a pesar de que el interés del público en los productos naturales está creciendo y que la venta de productos herbáceos se incrementa año a año.

### ***Ganoderma lucidum* y las regulaciones de la FDA**

La FDA regula los suplementos dietarios bajo un conjunto de regulaciones diferentes a las utilizadas para los alimentos convencionales y drogas. Por el decreto del año 1994 sobre suplementos dietarios (DSHEA), los fabricantes son responsables de asegurar que un suplemento dietario sea seguro, antes de comercializarlo. Este decreto ubica a los suplementos dietarios en una categoría especial bajo el paraguas general de "alimentos", no fármacos, y requiere que cada suplemento sea etiquetado como suplemento dietario.

La FDA es responsable de tomar acciones contra cualquier producto no seguro luego de que éste comienza a ser comercializado. Generalmente, los fabricantes no necesitan registrar sus productos en la FDA ni obtener la aprobación de la FDA antes de producir o vender los suplementos dietarios. Los fabricantes deben asegurarse que la información del producto es verdadera y no confusa.

Existen diferentes productos de *Ganoderma lucidum* disponibles en Estados Unidos. SunRecome es un producto de *Ganoderma lucidum* muy utilizado, fabricado por Shanghai Green Valley Pharmaceuticals en China. Estudios previos mostraron que este producto podría atenuar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en ensayos clínicos

(Chen y Ren, 2003) y en estudios con animales (Wang y col., 2005). Aunque los datos observados en humanos en la literatura china sugieren que *Ganoderma lucidum* posee propiedades anticancerígenas [Chen y Ren, 2003], y que se considera a los polisacáridos como los componentes antitumorales activos (Gao y col., 2005), aún no se han evaluado los efectos de este hongo medicinal en las células humanas de cáncer colo-rectal.

Por otro lado, *Ganoderma lucidum* es una “hierba” comúnmente usada como medicina en muchos países orientales. Los efectos anticancerígenos de los polisacáridos extraídos de especies del género *Ganoderma* se reportaron inicialmente en 1971 (Sasaki y col.). Recientemente, algunos investigadores observaron que los triterpenoides de *Ganoderma lucidum* son también componentes antitumorales activos (Sliva, 2003; Li y col., 2005).

### **Status legal en la Argentina**

En la Argentina, en el año 2007 se realizó una modificación a través de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica del Código Alimentario Argentino, incorporando el Artículo 891 referido a los hongos comestibles silvestres o de cultivo: “Con la denominación de hongos comestibles, se entiende el cuerpo fructífero de hongos superiores pertenecientes al Reino Fungi (Ascomicetes y Basidiomicetes) silvestres o de cultivo y que frescos, secos o en conserva, se emplean en alimentación humana”.

En esta modificación no se incluyeron a los hongos no comestibles con atributos medicinales como el *Ganoderma lucidum* que, si bien no son comestibles por su sabor amargo, pueden utilizarse en la alimentación en forma de sopas e infusiones como se hace en países consumidores del mismo

### **Status legal en Nueva Zelanda**

En el caso de Nueva Zelanda, está permitida la venta de polvo de *Ganoderma lucidum* en cápsulas en el caso de marcas que han sido testeadas por la ausencia de esporas viables: DXN Ganocelium (GL) y DXN Ganocelium (RG) made, Malasia, Green Valley, China, Gano Excel, Malasia, Seven forests Ganoderma 18, EUA, Reishi capsules, Sudáfrica y otras.

## **XVIII Referencias**

Abate, D.; Bitew, A. 1994. Antifungal metabolites from submerged culture of *Ganoderma Lucidum* (Polypore). *Ethiopian Journal of Health Development* 8 (1): 63-70.

Atkins, F.C. 1979. Research and the mushroom grower. *Mushroom Science* 10:7-8.

Barber, D. A., Harris, S. T., 1994. Oxygen free radicals and antioxidants. A review. *American Pharmacy* 34: 26–35.

Barre-Sinoussi, F., Chermann, J.C., Rey, F., Nugeyre, M.T., Chamaret, S., Gruest, J., Dautet, C., Axler-Blin, C., Vezinet-Brun, F., Rouzioux, C., Rozenbaum, W., Montagnier, L. 1983. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (4599): 868-871.

Bastami, M.S., Bohari, S.P., Har, W.M., Wahab, M.N., Rahmani, A.S., Hamid, M. 2007. Hypoglycemic, Insulinotrophic and Cytotoxic Activity of three species of Ganoderma. *Malaysian Journal of Science*, 26 (2): 41-46.

Bensky, D., Clavey, S., Gamble, A., Stoger, E. Bensky, Li. 2004. *Chinese Herbal Medicine: Materia Medica*, Third Edition by Dan Bensky, Steven Clavey, Erich Stoger, and Andrew Gamble Eastland Press Inc.

Buswell, J.A.; Cai, Y. J., Chang, S.T. 1993. Fungal- and Substrate-Associated Factors Affecting The Ability of Individual Mushroom Species to Utilize Different Lignocellulosic Growth Substrates. *Mushroom Biology and Mushroom Products*. The Chinese University Press, Hong Kong. 141 - 150.

Cancalon P., 1971. Chemical composition of sunflower seed hulls. *J. Amer. Oil Chem. Soc.* 48: 629-632.

Cao, QZ, Lin, ZB. 2004. Antitumor and anti-angiogenic activity of Ganoderma lucidum polysaccharides peptide. *Acta Pharmacol Sin* 25: 833-838.

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

Corrada, M., Stewart, W., & Kawas, C. 1996. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimers disease. *Neurology* 46: A433.

Chan WK, Cheung CC, Law HK, Lau, Y.L., Chan, G.C. 2008. Ganoderma lucidum polysaccharides can induce human monocytic leukemia cells into dendritic cells with immuno-stimulatory function. *J Hematol Oncol.*1(1):9.

Chang, R 1993. Limitations and Potential applications of Ganoderma and related fungal polyglycans in clinical ontology; First International Conference on Mushroom Biology and Mushroom products: 96.

Chang, R 1994. Effective Dose of Ganoderma in Humans; Proceedings of Contributed Symposium 59A, B 5th International Mycological Congress, Vancouver: 117-121

Chang, R. 1996. Potential Application of *Ganoderma* Polysaccharides in the Immune Surveillance and Chemoprevention of Cancer. 153-160 In: Royse, D.J (ed). Mushroom Biology and Mushroom Products. Proceedings of the Second International Congress.

Chang, R. 1996. The central importance of beta-glucan receptor as the basis of immunologic bioactivity of *Ganoderma* polysaccharides, in Reishi, Mizuno T., Kim BK (eds), II Yang Press, Seoul, p. 177-179.

Chang, S.T., Miles, P.G. 1989. The nutritional attributes and medicinal value of edible mushrooms. Edible mushrooms and their cultivation. CRC Press, Inc. Boca Raton, Florida.

Chang, S.T., Buswell, J.A., 1999. *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr) P. Karst. (Aphyllophoromycetidae)—a mushrooming medicinal mushroom. International Journal of Medicinal Mushrooms 1: 139–146.

Chang, S.T., Buswell, J.A., 2003. Medicinal mushrooms—a prominent source of nutraceuticals for the 21st century. Current Topics in Nutraceutical Research 1: 257-280.

Chang, S.T., Buswell, J.A., Chiu, S.W. 1993. Mushroom Biology and Mushroom Products. The Chinese University Press.

Cheng J, Ren W. 2003. Anti-cancer research of SunRecome and its clinical application: a review. *Chin J Med*; **3**: 689-693.

Chen, W.C., 1995. Effects of *Ganoderma lucidum* and Krestin on subset T-cells in spleen of gamma-irradiated mice. *American Journal of Chinese Medicine*. 23: 289-298.

Chen, A.W., 1997. Topical Use of *Ganoderma* Mushrooms. *The Mushroom Growers Newsletter* V (11).

Chen, R.Y., Yu, D.Q. 1991. Studies on the triterpenoid constituents of the spores from *Ganoderma lucidum* karst. *Acta Pharm. Sinicu* 26:430-436.

Chen, W. C., Hau, D. M., Lee, S. S., 1995. Effects of *Ganoderma lucidum* and Krestin on cellular immunocompetence in gamma-ray irradiated mice. *American Journal of Chinese Medicine* 23: 71–80.

Chen, R.Y., Yu, D.Q. 1999. Studies on the triterpenoid constituents of the spores of *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. (aphyllophoromycetideae), *Int. J. Med. Mush.* 1: 147–152.

Chen HS, Tsai YF, Lin S, Lin, C.C., Khoo, K.H., Lin, C.H., Wong, C.H. 2004. Studies on the immuno-modulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides. *Bioorg Med Chem*. 12(21):5595-5601.

Chen NH, Liu JW, Zhong JJ. 2008. Ganoderic Acid Me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *J Pharmacol Sci*. 108(2):212-216.

Chiu, S.W., Wang, Z.M., Leung, T.M., Moore, D. 2000. Nutritional value of *Ganoderma* extract and assessment of its genotoxicity and antigenotoxicity using comet assays of mouse lymphocytes. *Food and Chemical Toxicology* 38(2):173-178.



Chu, Q.P., Wang, L.E., Cui, X.Y., Fu, H.Z., Lin, Z.B., Lin, S.Q., Zhang, Y.E. 2007. Extract of *Ganoderma lucidum* potentiates pentobarbital-induced sleep via a GABAergic mechanism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 86 (4):693-698.

Chuan, L., Bing, G.D., Zhi, Z. 1985. *Clinical Journal of Hepatic and Gallbladder Diseases* 4:242-248.

Chuan, L. Ke, P.F., Zhi, Z. 1986. *Clinical Journal of Dermatology* 6:296

Curvetto NR, Delmastro SE and Devalis RJ and Figlas D, !998. "A low cost method for decontaminating sunflower seed hull-based substrate in the cultivation of *Pleurotus* edible mushroom". *Mushroom Research* 7: 104-109,

Curvetto, N.R.; Gonzalez Matute, R.; Figlas, D.; Delmastro, S. 2004. In: *Sunflower Seed Hulls. Mushroom Growers' Handbook 1. Oyster Mushroom cultivation* Pp 101-106. Mushworld – Heineart Inc. eds. Korea,

Darjania, N. Curvetto, M. Schapiro, N.D. Figlas and D. Curvetto. 1997. Sunflower seed hulls as a substrate for cultivation of *Pleurotus ostreatus*. *Mushroom News* 45 (2): 6-10.

Darjania, L.; N. Curvetto; M. Schapiro; D. Figlas y D. Curvetto. 1997. Sunflower Seed Hulls as a Substrate for Cultivation of *Pleurotus Ostreatus*. *Mushroom News*: 45 (2):6 - 10.

Dzubak, P., Hajduch, M., Vydra, D., Hustova, A., Kvasnica, M., Biedermann, D., Markova, L., Urbanc, M., Sarek, M. 2006. J. Pharmacological activities of natural triterpenoids and their therapeutic implications. *Nat. Prod. Rep.* 23: 394 – 411.

Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, Kessler, R.C. 1998. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280:1569–1575.

El-Mekawy, S., Meselhy, M. R., Nakamura, N., Tezuka, Y., Hattori, M., Kakiuchi, N., Shimotohno, K., Kawahata, T., Otake, T. 1998. Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease substances from *Ganoderma Lucidum*. *Phytochemistry* 49(6): 1651-1657.

Gallo, R.C., Sarin, P.S., Gelmann, E.P., Robert-Guroff, M., Richardson, E., Kalyanaraman, V.S., Mann, D., Sidhu, G.D., Stahl, R.E., Zolla-Pazner, S., Leibowitch, J., Popovic, M. 1983. Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 220 (4599): 865-867.

Gan, K. H., Fann, Y.F., Hsu, S.H., Kuo, K.W., Lin, C.N. 1998. Mediation of the cytotoxicity of lanostanoids and steroids of *Ganoderma tsugae* through apoptosis and cell cycle. *Journal of Natural Products* 61: 485-487.

Gao Y, Zhou S, Wen J, Huang, M., Xu, A. 2002. Mechanism of the antiulcerogenic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on indomethacin-induced lesions in the rat. *Life Sci.* 72(6):731-745.

Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang, M., Dai, X. 2003. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest.* 32(3):201-215.

Gao, H.Y., Huang, M., Lin, Z.B., Zhou, S.F.. 2003. Hepatoprotective activity and the mechanisms of action of *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. (Ling Zhi, Reishi Mushroom) (Aphylo-phoromycetideae), *International Journal of Medicinal Mushrooms* 5: 111–131.

Gao, Y., Zhou, S., Huang, M., Xu, A. 2003. Antibacterial and Antiviral Value of the Genus *Ganoderma* P. Karst. Species (Aphylophoromycetideae): A Review. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 5:3-20.

Gao, Y., Chen, G., Dai, X., Ye, J., Zhou, S. 2004. A Phase I/II Study of Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) Lloyd Extract in Patients with Coronary Heart Disease. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 6(4):30-38.

Gao, Y., Chan, E., Zhou, S. 2004. [Immunomodulating Activities of \*Ganoderma\*, a Mushroom with Medicinal Properties](#). *Food Reviews International* 20(2): 123 – 161.

Gao, Y., Lan, J., Dai, X., Ye, J., Zhou, S. 2004. A phase I/II study of ling zhi mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) Lloyd extracts in patients with type II diabetes mellitus. *Int J Med Mushrooms* 6:33-39.

Gao Y, Tang W, Dai X, Gao H, Chen G, Ye J, Chan E, Koh HL, Li X, Zhou S. 2005. Effects of water-soluble *Ganoderma lucidum* polysaccharides on the immune functions of patients with advanced lung cancer. *J Med Food*. 8:159-68.

Gerber, G.B., Leonard, A., 1997. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of germanium compounds. *Mutation Research* 387: 141–146.

González-Matute, R., D. Figlas, R. Devalis, S. Delmastro and N. Curvetto 2002. Sunflower Seed Hulls as a Main Nutrient Source for Cultivating *Ganoderma lucidum*. *Micologia Aplicada International* 14 (2): 1-6.

Hajjaj H, Macé C, Roberts M, Niederberger P, Fay LB 2005. "[Effect of 26-oxygenosterols from \*Ganoderma lucidum\* and their activity as cholesterol synthesis inhibitors](#)". *Appl. Environ. Microbiol.* 71 (7): 3653–3658.

Helgeson, D.L., Cobia, D.W., Coon, R.C., Hardie, W.C., Schaffner, L.W., Scott, D.F. 1977. Dept. Agric. Econ., North Dakota Agric. Exp. Stat., North Dakota St. Univ. - Economic Develp. Administr. U.S. Dept. of Commerce, Washington, D.C. Bulletin 503.

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 medica* 4: 339-340.

Hikino, H., Ishiyama, M., Suzuki, Y., Konno, C. 1989. Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderan B: a glycan of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med* 55 (5): 423–428.

Hirotsani, M., Furuya, T. 1986. Ganoderic acid derivatives, highly oxygenated lanostane-type triterpenoids, from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 25 (5): 1189-1193.

Hirotsani, M., 1990. Changes of the triterpenoids pattern during formation of the fruiting body in *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 29 (12): 3767-3771.

Hobbs, C.2003. In: *Medicinal Mushrooms: An Exploration Of Tradition, Healing and Culture*, Michael Miovic, Editor, Botanica Press, Williams, OR Santa Kruz, CA.

Honda, K., Komoda, Y., Inoue, S. 1988. *Sleep-promoting effects of Ganoderma extracts in rats: comparison between long-term and acute administrations*, *Reports of the Institute for Medical & Dental Engineering* vol. 22: 77–82. Tokyo Medical & Dental University.

Hong K J, Dunn DM, Shen CL, Pence BC. 2004. Effects of *Ganoderma lucidum* on apoptotic and anti-inflammatory function in HT-29 human colonic carcinoma cells. *Phytother Res* 18:768–70.

Hsu, H.S., Hsu. C.I., Lin, R.H., Kao, C.L., Lin, J.Y. 1997. Fip-vvo, a new fungal immunomodulatory protein isolated from *Volvariella volvacea*. *Biochem. J.* 323: 557-565.

Hsu MJ, Lee SS, Lin WW. 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* 72(1):207-216.

Hsu CL, Yu, YS, Yen, GC 2008. Lucidenic acid B induces apoptosis in human leukaemia cells via mitochondria-mediated pathway. *J Agric Food Chem* 56:3973-3580.

Hu H, Ahn NS, Yang X, Lee YS, Kang KS. 2002. *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *Int J Cancer* 102:250–253.

Huang K. *The Pharmacology of Chinese Herbs*. 1999. 2nd ed. New York: CRC Press.

Jia, YF., Zhou, XB., Meng, h., and Zhang, LX, 1993. Effects of Lingzhi on hemopoietic system in mice - immunopharmacological study (11). In the research on ganoderma (part 1). Zhu S. and Mori m. (eds). Shanghai Med. U. Press, Shanghai, p. 284-288.

Jia, J., Zhang, X., Hu, Y.s., Wu, Y., Wang, Q.Z., Li, N.N., Guo, Q.C., Dong, X.C. 2009. Evaluation of in vivo antioxidant activities of *Ganoderma lucidum* polysaccharides in STZ-diabetic rats [Food Chemistry](#) 115 (1): 32-36.

Jian J, Slivova V, Valachivocova T, Harvey K, Sulva D. 2004. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *Int J Oncol* 24:1093-1099.

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- $\kappa$ B signaling. *Nutr Cancer* 49:209–216.

Jiang J, Slivova V, Valachovicova T, Harvey K, Sliva D. 2004. *Ganoderma lucidum* inhibits proliferation and induces apoptosis in human prostate cancer cells PC-3. *Int J Oncol* 24:1093–100.

Jie, L., Rumi, F., Michiko, S., Fumiko, K., Kiyoshi, N., Chie, U., Hisatoshi, T., Shuhei, K. 2005. The effect of strain, growth stage, and cultivating condition of *Ganoderma lucidum* on 5- $\alpha$ -reductase inhibition. *Journal of Wood Science*. 51:189–192.

Jong S.C. and J.M. Birmingham, 1992. Medicinal effects of the mushroom *Ganoderma*. Adv.

Appl. Microbiol. 37:101-134.

Kang, H., Lee, H., Hwang, S., Park, W. 2002. Effects of high concentrations of plant oils and fatty acids for mycelial growth and pinhead formation of *Hericium erinaceum*. *Trans. ASAE* 45: 257–260.

Kim R.S., 1997. Suppressive effects of *Ganoderma lucidum* on proliferation of peripheral blood mononuclear cells. *Mol Cell* 7(1): 52-55.

Kim, H.W., Shim, M.J., Choi, E.C., Kim, B.K. 1997. Inhibition of cytopathic effect of human immunodeficiency virus-1 by water-soluble extract of *Ganoderma lucidum*. [Archives of Pharmacal Research](#) 20 (5): 425-431.

Kim, D.H., Shim, S.B., Kim, N.J., Jang, I.S. 1999.  $\beta$ -Glucuronidase inhibitory activity and hepatoprotective effect of *Ganoderma lucidum*, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 22: 162–164.

Kim, H.W, Kim, B.K., 2002. Recent advances on the biologically active triterpenoids of *Ganoderma lucidum*, in *Ganoderma: Genetics, Chemistry, Pharmacology and Therapeutics*, LIN, Z.B., Ed., Beijing Medical University Press, Beijing, 10-19.

Kino, K., Yamashita, A., Yamaoka, K., Watanabe, J., Tanaka, S., Ko, K., Shimizu, K., Tsunoo, H. 1989. Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8), from *Ganoderma lucidum*. *Biol. Chem.* 264 (1): 472-478.

Kino K, Yamashita A, Yamaoka K, Watanabe J, Tanaka S, Ko K, Shimizu K, Tsunoo H 1989. Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, Ling Zhi-8 (LZ-8), from *Ganoderma lucidum*. *J Biol Chem* 264:472–478.



- Ko, J.L., Hsu C.T., Lin R.H., Kao C.L., Lin J.Y. 1995. A new fungal immunomodulatory protein, FIP-fve isolated from the edible mushroom, *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence. *Eur J Biochem* 228:244–249.
- Ko, H.H., Hung, C.F., Wang, J.P., Lin, C.N. 2008. Antiinflammatory triterpenoids and steroids from *Ganoderma lucidum* and *G. tsugae*. *Phytochemistry* 69:234-239.
- Kuo, M.C., Weng, C.Y., Ha, C.L., Wu, M.J. 2006. *Ganoderma lucidum* mycelia enhance innate immunity by activating NF-kappaB. *J. Ethnopharmacol.* 103, 217–222.
- Kubota, T., Asaka, Y., Miura, I. and Mori, H. 1982. Structure of ganoderic acid A and B, two new lanostane type bitter triterpenes from *Ganoderma lucidum*. *Helv. Chim. Acta* 65: 611–619.
- Kupin, V. 1994. A new biological response modifier - *Ganoderma lucidum* - and its application in oncology. In Proceedings from the 6th international symposium on *Ganoderma lucidum*. Seoul, II Yang, 36-37.
- Lai, T., Gao, Y., Zhou, S. 2004. Global Marketing of Medicinal Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.:Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetideae) Products and Safety Concerns. *Int. J. Medic.Mushrooms* 6.
- Lee, S.S., Chen, F.D., Chang, S.C., Wei, Y.H., Liu, I., Chen, C.F., Wei, R.D., Chen, K.Y., Han, P.W. 1984. In vivo antitumor effect of crude extracts from the mycelium of *Ganoderma lucidum*. *J. Chinese Oncol. Soc.* 5: 22-28.
- Lee, S.Y., Rhee, H. M. 1990. Cardiovascular effects of mycelium extract of *Ganoderma lucidum*: inhibition of sympathetic outflow as a mechanism of its hypotensive action. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 38(5): 1359-1364.
- Lee, S., Park, S., Oh, J. W., Yang, C. H., 1998. Natural inhibitors for protein prenyltransferase. *Planta Medica* 64: 303–308.

Lei L.S., Lin, Z.B. 1992. Effects of *Ganoderma* polysaccharides on T cells subpopulations and production of interleukin 2 in mixed lymphocyte response. *Acta Pharmaceutica- Sinica*, 27 (5):331-335.

Lei, L.S., Lin, Z.B. 1993. Effects of *Ganoderma* polysaccharides on the activity of DNA polymerase alpha of splenocytes and immune function in aged mice. *Yao Hsueh Hsueh Pao* 28(8):577-582.

Li CH, Chen PY, Chang UM, Kan LS, Fang WH, Tsai KS, Lin SB. 2005. Ganoderic acid X, a lanostanoid triterpene, inhibits topoisomerases and induces apoptosis of cancer cells. *Life Sci* 77: 252-65.

Li, Y.Q., Wang, S.F. 2006. Anti-hepatitis B activities of ganoderic acid from *Ganoderma lucidum*- *Biotechnology letters*, 28 (11): 837-841.

Li YB, Wang R, Wu HL, Li, Y.H., Zhong, L.J., Yu, H.M., Li, X.J. 2008. Serum amyloid A mediates the inhibitory effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on tumor cell adhesion to endothelial cells. *Oncol Rep.* 20(3):549-556.

Lindequist, U. 1995. Structure and biological activity of triterpens, polysaccharides and other constituents of *Ganoderma lucidum*, en Kim B.K., Kim IH. and Kim Y.S. (ed.) Recent advances in *Ganoderma lucidum* research. Pharmaceutical Society of Korea, Seoul: 61-69

Lindequist, U., Niedermeyer, T.H., Wolf-Dieter, J. 2005. The Pharmacological Potential of Mushrooms. *eCAM* 2005 2(3):285-299.

Lin, W. H., Hung, C. H., Hsu, C. I., Lin, J. Y., 1997. Dimerization of the N-terminal amphipathic alpha-helix domain of the fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma*

*tsugae* defined by a yeast two-hybrid system and site-directed mutagenesis. *Journal of Biological Chemistry* 272: 20044–20048

Lin SB, Li CH, Lee SS, Kan LS. 2003. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest. *Life Sci* 72:2381–2390.

Lin, ZB, Zhang, HN. 2004. Anti-tumor and immunoregulatory activities of *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. *Acta Pharmacol Sin* 25:1387-1395.

Lin, Z.B. 2005. Cellular and molecular mechanisms of immuno-modulation by *Ganoderma lucidum*. *J. Pharmacol. Sci.* 99, 144–153.

Lin, Z.B. 2007..Anti-aging activities of *Ganoderma lucidum*. In Lin ZB, editor. Modern research of *Ganoderma*.3rd ed. *Beijing*: Beijing Medical University Publishing House.

Luo, S.H., Yang, H. 2000. Study of *Ganoderma lucidum* on the regulation of blood glucose. *Academic Journal of Guangdong College of Pharmacy* 16 (2): 119–120.

Ma J., Ye Q., Hua Y., Zhang D., Cooper R., Chang M.N., Chang J.Y., Sun H.H. 2002. New lanostanoids from the mushroom *Ganoderma lucidum*. *Journal of Natural Products* 65: 72–75.

Mao T, van De Water J, Keen CL, Stern, J.S., Hackman, R., Geshwin, M.E. 1999. Two mushrooms, *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum*, can stimulate cytokine gene expression and proliferation in human T lymphocytes. *Int J Immunother* 15(1):13-22.

Mattila, P., Konko, K., Euroala, M., Pihlava, J., Astola, J., Vahteristo, L., Hietaniemi, V., Kumpulainen, J., Valtonen, M., Piironen, V. 2001. Contents of vitamins, mineral elements, and some phenolic compounds in cultivated mushrooms. *J. Agric. Food Chem.* 49: 2343-2348.

McGeer, P., Rogers, J. 1992. Anti-inflammatory agents as a therapeutic approach to Alzheimer's disease. *Neurology* 42: 447-449.

Min, B.S., Nakamura, N., Miyashiro, H., Bae, K.W., Hattori, M. 1998. Triterpenes from the Spores of *Ganoderma lucidum* and Their Inhibitory Activity against HIV-1 Protease. *Chemical & pharmaceutical bulletin* 46(10):1607-1612

Min BS, Gao JJ, Nakamura N, Hattori M. 2000. Triterpenes from the spores of *Ganoderma lucidum* and their cytotoxicity against meth-A and LLC tumor cells. *Chem Pharm Bull* 48:1026–1033.

Miyamoto, T., Abe, H. 1985. Hair growth cosmetics. *Jpn. Pat.* 60-94907.

Miyazaki T, Nishijima M. 1981. Studies on fungal polysaccharides. XXVII. Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharide of *Ganoderma lucidum*. *Chem Pharmacol Bull* 29:3611–3616.

Mizuno, T. 1989. Development and utilization of bioactive substances from medicinal and edible mushroom fungi. II. *Ganoderma lucidum*. *Chemical Times* 3: 50-60.

Mizuno T, Wang G, Zhang J, Kawagishi H, Nishitoba T, Reishi LJ. 1995. *Ganoderma lucidum* and *Ganoderma tsugae*: bioactive substances and medicinal effects. *Food Reviews International* 11(1):151-166.

Mizuno T. 1996a. A development on anti-tumor polysaccharides from mushroom fungi. FFI  
*Journal* 167:69-85.

Mizuno, T. 1996b. Oriental Medicinal tradition of '*Ganoderma lucidum* (Reishi)' in China. In T. Mizuno & B.-K. Kim (Eds.), *Ganoderma lucidum* (pp. 101-106). Seoul, Korea Yang Pharm. Co. Ltd.

Mizushina Y, Hanashima L, Yamaguchi T, Takemura M, Sugawara F, Saneyoshi M. 1998a. A mushroom fruiting body-inducing substance inhibits activities of replicative DNA polymerases. *Biochem Biophys Res Commun* 249:17–22.

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., 1998b. An ergosterol peroxide, a natural product that selectively enhances the inhibitory effect of linoleic acid on DNA polymerase beta. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 21, pp. 444–448.

Morigiwa, A., Kitabatake, K., Fujimoto, Y., and Ikekawa, N., 1986. Angiotensin converting enzyme-inhibitory triterpenes from *Ganoderma lucidum*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 34 (7):3025-3028.

Müller, CI, Kumagai, T, O’Kelly J., Seeram, N.P., Heber, D., Koeffler, P. 2006. *Ganoderma lucidum* causes apoptosis in leukaemia, lymphoma, and multiple myeloma cells. *Leuk Res* 30: 841-848.

Nayak, V., Umadevi, P. 2005. Protection of mouse bone marrow against radiation-induced chromosome damage and stem cell death by the *Ocimum* flavanoids orientin and vicenin, *Radiat. Res.* 162: 165–171.

Nishitoba T., 1988. Bitterness and structure relationship of the triterpenoids from *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and Biological Chemistry.* 52(7): 1791-1795.

Nishitoba, T. 1989. Bitter triterpenoids from the fungus *Ganoderma applanatum*. *Phytochemistry* 28 (1): 193-197.

Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada, A., Itoh, K., Konishi, F., Kumamoto, S., Shimizu, K., Kondo, R., Matsuoka, K. 2008. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J Androl.* 10(5):777-785.

Ooi, L.S.M., Ooi, V.E.C., Fung, M.C. 2002. Induction of gene expression of immunomodulatory cytokines in the mouse by a polysaccharide from *Ganoderma lucidum* (Curt: Fr.) P. Karst. (Aphyllophoromycetidae), *International Journal of Medicinal Mushrooms* 4:27–35.

Okomoto, H., 1997. Black Reishi, Food Reviews International. 13(3): 370-373.

Park EJ, Ko G, Kim J, Sohn DH 1997. "Antifibrotic effects of a polysaccharide extracted from *Ganoderma lucidum*, glycyrrhizin, and pentoxifylline in rats with cirrhosis induced by biliary obstruction". *Biol. Pharm. Bull.* 20 (4): 417–20.

Paterson, R.R. 2006. Ganoderma - a therapeutic fungal biofactory. *Phytochemistry* 67: 1985–2001.

Pillai TG, Nair CKK, Janardhanan KK. 2008. Polysaccharides isolated from *Ganoderma lucidum* occurring in Southern parts of India, protects radiation induced damages both in vitro and in vivo. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 26(1):80-85.

Qiang, X., Lie, C.Y., Bing, W.Q. 2009. Health benefit application of functional oligosaccharides. *Carbohydrate Polymers* 77: 435–441.

Qun-Li, Y., Wang, E.S. 2006. Anti-hepatitis B activities of ganoderic acid from *Ganoderma lucidum* *Biotechnol Lett* 28:837–841.

Ridker, P.M, Cushman, M., Stampfer, M.J., Tracy, R.P., Hennekens, C.H. 1997. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *New England J. Medicine* 336 (14): 973-979.

Rogers, J. 1995. Inflammation as a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer -Forsch.*45: 439-442.



Sasaki T, Arai Y, Ikekawa T, Chihara G, Fukuoka F. 1971. Antitumor polysaccharides from some Polyporaceae, *Ganoderma applanatum* and *Phellinus linteus*. *Chem Pharm Bull* 19: 821-826.

Shao, B.-M., Dai, H., Xu, W., Lin, Z.-B., Gao, X.-M. 2004. Immune receptors for polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 323: 133–141.

Shiao, M.S., 1988. Triterpenes in *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry* 28 (1): 873-875.

Shieh, Y.H., Liu, C.F., Huang, Y.K., Yang, J.Y., Wu, I.L., Lin, C.H., Li, S.C. 2001. Evaluation of the hepatic and renal-protective effects of *Ganoderma lucidum* in mice. *Am. J Chin Med* 29:501-507.

Simon, P.M. 1996. .Pharmaceutical oligosaccharides. *Drug Discovery Today*, 1: 522–528.

Sliva D, Labarrere C, Slivova V, Sedlak M, Lloyd Jr FP, Ho NWY. 2002. *Ganoderma lucidum* suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 298 :603–612.

Sliva, D. 2003. *Ganoderma lucidum* (Reishi) in cancer treatment. *Integr Cancer Ther.* 2: 358-364.

Sliva D, Sedlak M, Slivova V, Valachovicova T, Lloyd FP Jr., Ho NW. 2003. Biologic activity spores and dried powder from *Ganoderma lucidum* for the inhibition of a highly invasive human breast and prostate cancer cells. *J Altern Complement Med.* 9:491-497.

Slivova V, Valachovicova T, Jiang J, Sliva D. 2004. *Ganoderma lucidum* inhibits invasiveness of breast cancer cells. *J Cancer Integr Med* 2:25–30.

Sone Y, Okuda R, Wada N, Kishida E, Misaki A. 1985. Structure and antitumor activities of the polysaccharide isolated from fruiting body and the growing culture of mycelium of *Ganoderma lucidum*. *Agricultural and Biological Chemistry* 49(9):2641-2653.

Soo T.S., 1994. The therapeutic value of *Ganoderma lucidum*. Proceedings of Contributed Symposium 59 A, B. 5<sup>th</sup> International Mycological Congress.

Stamets P.1993. Growing gourmet and Medicinal Mushrooms. Ten Speed Press Ltd. Barkley, CA.

Stanley, G, Harvey, K, Slivova, V, Jiang, J, Sliva, D. 2005. *Ganoderma lucidum* suppresses angiogenesis through the inhibition of secretion of VEGF and TGF-1 from prostate cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 330:46–52.

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.

Stavinoha, W., Slama, J., Weintraub, S., & Mobley, P. 1991. The Antiinflammatory activity of *Ganoderma lucidum*. *Third International Symposium on Ganoderma lucidum*, 9-21.

Stavric B. 1994. Antimutagens and anticarcinogens in foods. *Food and Chemical Toxicology* 32: 79—90.

Su C.H., 1991. Application of SE-HPLC on analyzing polysaccharides produced by mushrooms. *Mushroom Science XIII* (1) 329-335.

Su, C.Y., Shiao, M.S., Wang, C.T. 1999. Predominant inhibition of ganodermic acid S on the thromboxane A2-dependent pathway in human platelets response to collagen. *Biochimica et Biophysica Acta* 1437: 223-234.

Taithatgoon S., 1995. The pretest of *Ganoderma lucidum* in humans. *Mushroom Science XIV* (1) 433-437.

Tang, W., Gao, Y., Chen, G., Gao, H., Dai, X., Ye, J.Y. 2005. A Randomized, double-blind and placebo-controlled study of a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract (ganopoly) in neurasthenia, *J Med Food* 8: 53–58.

van der Heun, L. G., van der Vleit, J. A., Bocken, C. F. M., Kino, K., Hoitsmn, A. J., Tax, W. J. M. 1995. *Transplantation* 60: 438–443.

Wachtel-Galor, S., Benzie, I.F.F., Tomlinson, B., Buswell, J.A. 2003. Lingzhi (*Ganoderma lucidum*): In: L. Packer., B. Halliwell and C.N. Ong (Eds.), *Herbal Medicines*, Marcel Dekker, New York.

Wachtel-Galor S, Szeto YT, Tomlinson B, Benzie, I.F. 2004a. *Ganoderma lucidum* ('Lingzhi'); acute and short-term biomarker response to supplementation. *Int J Food Sci Nutr.* 55 (1):75-83.

Wachtel-Galor S, Tomlinson B, Benzie IF. 2004b. *Ganoderma lucidum* ("Lingzhi"), a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *Br J Nutr.* 91 (2):263-269.

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.* 15:227-242.

Wang, C.N., Chen, J.C., Shiao, M.S., Wang, C.T.. 1991. The inhibition of human platelet function by ganodermic acid S. *Biochem. J* 277: 189–197.

Wang SY, Hsu ML, Hsu HC, Lee SS, Shiao MS, Ho CK. 1997. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer* 70:699–705.

Wang, M.Y., Liu, Q., Che, Q.M., Lin, Z.B. 2000. Effects of triterpenoids from *Ganoderma lucidum* (Leys. Ex fr.) karst on three different experimental liver injury models in mice, *Acta Pharmaceutica Sinica* 35: 326–329.

- Wang, X.L., Meng, S.Y., Wang, C.P. 2001. Clinical trials of *Ganoderma lucidum* on 60 patients suffered insomnia, *Zhong Guo Yi Yao Xue Bao* 16: 47–49.
- Wang CZ, Basila D, Aung HH, Mehendale SR, Chang WT, McEntee E, Guan X, Yuan CS. 2005. Effects of ganoderma lucidum extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model. *Am J Chin Med* 33: 807-15.
- Wang H, Ng TB (January 2006). "Ganodermin, an antifungal protein from fruiting bodies of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum*". *Peptides* 27 (1): 27–30.
- Wang X, Zhao X, Li D, Lou YQ, Lin ZB, Zhang GL 2007. "[Effects of \*Ganoderma lucidum\* polysaccharide on CYP2E1, CYP1A2 and CYP3A activities in BCG-immune hepatic injury in rats](#)". *Biol. Pharm. Bull.* 30 (9): 1702–1706.
- Wasser, S.P., Weis, A.L. 1999. Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit. Rev. Immunol.* 19: 65–96.
- Wicks, S.M., Tong, M., Wang, C.Z., O'Connor, M., Karrison, T., Li, S., Moss, J., Yuan, C.S. 2007. Safety and Tolerability of *Ganoderma lucidum* in Healthy Subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Chinese Medicine* 35(3): 407–414.
- Winston, D., Maimes, S. 2007. Adaptogens: herbs for strength, stamina and stress relief Healing Arts Press, Rochester.
- Won, S.J., Lee, S.S., Ke, Y.H., Lin, M.T., 1989. Enhancement of splenic NK cytotoxic activity by extracts of *Ganoderma lucidum* mycelium in mice. *J. Biomed. Lab. Sci.* 2: 201–213.

Wu Y, Wang D. 2008. "A New Class of Natural Glycopeptides with Sugar Moiety-Dependent Antioxidant Activities Derived from *Ganoderma lucidum* Fruiting Bodies". *J. Proteome Res.* 71:241-245.

Xi Yao Yan Jiu Tong Xun 1984. *Research Journal of Medicine and Herbology* 12:22-29.

Xin Yi Xue 1976. *New Medicine* 3:140-145.

Yang, Q.Y., Wong, M.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.

Yuen, J.W.M., Gohel, M.D.I. 2005. [Anticancer Effects of \*Ganoderma lucidum\*: A Review of Scientific Evidence](#) *Nutrition and Cancer* 53 (1):11 – 17.

Yun TK. 1999. Update from Asia. *Asian studies on cancer chemoprevention. Ann N Y Acad Sci* 889:157–92.

Zadrazil F., Diedrichs, M., Janssen, H Schuchardt F., Park. J.S. 1990. In *Advances in Biological Treatment of Lignocellulosic Material*, pp 43-58. Ed. por M.P. Coughlan & M.T. Amaral Collaco. Elsevier App.Sci.

Zhang, L., 1993. Influence of the Ling Zhi on natural killer cells. From the research on *Ganoderma lucidum* (1). Shanghai: Shanghai Medical university press 246-253.

Zhang, H.N., He, J.H., Yuan, L., Lin, Z.B. 2003. In vitro and in vivo protective effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on alloxan-induced pancreatic islets damage. *Life Sciences* 73 (18): 2307-2319.

Zhang HN, Lin ZB 2004. "Hypoglycemic effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides". *Acta Pharmacol. Sin.* 25 (2): 191–195

Zhong Cao Tong Xun 1973. *Journal of Chinese Herbs* 1:31-36.

Zhong Hua Xue Yi Za Zhi 1985. *Chinese Journal of Hematology* 7:428-437.

Zhou, C.Y., Jia, W., Yang, Y., Bai, Y.Q. 2002. Experimental studies on prevention of several kinds of fungi polysaccharides against alcohol-induced hepatic injury, *Edible Fungi* 24: 36–37.

**ANEXO**



## Ensayos clínicos publicados

**Ye, J., Gao, Y., Chen, G. 2001. A pilot study of *Ganoderma lucidum* in Rheumatic Arthritis. Proc. Int. Symposium Ganoderma Sci. 1-3.**

Rheumatic fever is characterized by an acute febrile illness which may manifest itself in one of these classic ways: (a) migratory rheumatic arthritis (RA); (b) clinical and laboratory signs of carditis and valvulitis; and (c) involvement of the central nervous system. Elevated acute phase reactants, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and antistreptolysin O are the major laboratory biochemical findings. *Ganoderma lucidum* preparations have been shown to have immuno-modulating, anti-inflammatory and analgesic effects in preclinical studies. This pilot study aimed to investigate the efficacy and safety of treatment with *G. lucidum* extract in patients with active rheumatic arthritis (RA). Forty-five patients with RA, as defined by the revised Jones criteria, were included 2 centres in China from February 1997 through January 1998. They were required to be hospitalised for at least the first 14 days of the study and to remain in regular contact with the hospital throughout the remainder of the study. Written consents were obtained from the patients. Ethical approval was from the Institutional Research Ethics Committee, and the study conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines. Exclusion criteria were as follow: (1) <18 years, (2) pregnant or lactating women, (3) patients who had taken or were taking *Ganoderma* preparations, and (5) alcohol or drug addiction. The *G. lucidum* extract was administered orally at 1800 mg three times a day for 8 weeks. Five patients withdrew from the study because of poor compliance. At the end of the study, *Ganopoly* resulted in a 35% (14/40) and 90% (22/40) significant improvement and improvement rates in 40 assessable patients. Four of 40 patients did not respond to *Ganopoly*. It appears that the responses rates were similar between patients groups with normal and increased ESR. The efficacy of *Ganopoly* appears to be related to the patients's age and duration of disease. The older patients (>50 years) or the patients with longer duration of RA (>10 years) had lower response rates compared to younger patients (<50 years) or patients with duration <10 years. The *G. lucidum* extract was well tolerated. These results indicate that *G. lucidum* extract improved the symptoms in patients with active RA. However, the placebo effects should be investigated. A further NSAID-controlled trial is also required.

**Ye, J., Gao, Y., Chen, G. 2001. A pilot study of *Ganoderma lucidum* in Rheumatic Arthritis. Proc. Int. Symposium Ganoderma Sci. 1-3. Un estudio piloto de *Ganoderma lucidum* en artritis reumática.**

La fiebre reumática se caracteriza por ser una enfermedad febril aguda que se manifiesta en una de estas formas clásicas: (a) artritis reumática migratoria (RA); (b) signos clínicos y de laboratorio de carditis y valvulitis; e (c) involucración del sistema nervioso central. Elevados reactantes de fase aguda, eritrosedimentación (ESR) y antiestrepolisina O son los mayores parámetros bioquímicos del laboratorio. Las preparaciones de *Ganoderma lucidum* han mostrado poseer efectos immuno-moduladores, anti-inflamatorios y analgésicos en estudios preclínicos. Este estudio piloto apunta a investigar la eficacia y la seguridad del

tratamiento con extracto de *G. lucidum* en pacientes con artritis reumática activa (RA). Cuarenta y cinco pacientes con RA, definidos por los criterios de Jones revisados, se incluyeron en 2 centros en China desde Febrero de 1997 hasta Enero de 1998. Ellos estuvieron hospitalizados por al menos los primeros 14 días de este estudio y permanecieron en contacto regular con el hospital durante el resto del estudio. Se obtuvo el consentimiento escrito de los pacientes. Se obtuvo la aprobación ética del Institutional Research Ethics Committee, y el estudio se llevó a cabo en concordancia con las guías de buena práctica clínica. Los criterios de exclusión fueron: (1) <18 años, (2) mujeres embarazadas o lactantes, (3) pacientes que hayan tomado o que estén tomando preparaciones de *Ganoderma*, y (5) adicción al alcohol o drogas. El extracto de *G. lucidum* se administró oralmente a razón de 1800 mg tres veces al día por 8 semanas. Cinco pacientes abandonaron el estudio por bajo cumplimiento. Al final del estudio, el *Ganopoly* resultó en un 35% (14/40) y 90% (22/40) de mejoría significativa y tasas de mejoría en 40 pacientes estudiados. Cuatro de 40 pacientes no respondieron al *Ganopoly*. Las velocidades de respuesta fueron similares entre los grupos de pacientes con ESR normal o aumentado. La eficacia de *Ganopoly* está relacionada con la edad del paciente y la duración de la enfermedad. Los pacientes mayores (>50 años) o los pacientes con mayor duración de RA (>10 años) tuvieron menor velocidad de respuesta comparado con los pacientes más jóvenes (<50 años) o con los pacientes con una duración <10 años. El extracto de *G. lucidum* fue bien tolerado. Estos resultados indican que el extracto de *G. lucidum* mejoró los síntomas en pacientes con RA activa. No obstante, deben investigarse los efectos placebo.

**Gao, Y., Zhou, S., Chen, G., Dai, X., Ye, J. 2002. A Phase I/II Study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. Extract (*Ganopoly*) in Patients with Advanced Cancer. International Journal of Medicinal Mushrooms 3: 19-26.**

*In vitro* and animal studies have established that the polysaccharide fractions of *Ganoderma lucidum* have potential antitumor activity and inhibitory effect on tumor metastasis. *Ganopoly* (crude polysaccharide fractions extracted from *G. lucidum* by patented technique, kindly provided by Encore International Ltd., Auckland, NZ) has demonstrated immunomodulating and tumor inhibitory effects in *in vitro* and mouse models. A clinical trial was conducted to evaluate the efficacy and safety of *Ganopoly* in patients with advanced cancer. One hundred and forty-three patients with advanced, previously treated cancer were enrolled. Eligibility criteria included confirmation of diagnosis, objectively measurable disease, Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 0 to 2, life expectancy of 12 weeks or greater, no recent or concomitant anticancer therapy, and informed consent. Patients underwent evaluation of the extent of disease, quality of life, hematologic, biochemical, and selected immune function studies at baseline and after 6 and 12 weeks of *Ganopoly* therapy. Standard criteria were used to evaluate adverse events and response. *Ganopoly* was given orally at 1800 mg three times daily. Twenty-seven patients were not assessable for response and toxicity because they were lost to follow-up or refused further therapy before 12 weeks of treatment. Of the 100 fully assessable patients, 46 patients (32.2%) had progressive disease (PD) before or at the 6-week evaluation point (range, 5 days—6 weeks). Sixteen patients (11.2%) developed PD between 6 and 12 weeks of therapy. No objective (partial or complete) responses were observed, but 38 of 143

patients (26.6%) had stable disease (SD) for 12 weeks or more (range, 12-50 weeks). There was no significant change in the FACT-G scores in 85 assessable patients. However, palliative effects on cancer-related symptoms, such as sweating and insomnia, have been observed in many patients. In the group of patients with SD, FACT-G scores improved in 23 patients, were unchanged in 5 patients, and declined in 1 patient. Within this group, the median change from the baseline score to the 6- and 12-week score was +7.6 and +10.3 score, both statistically significant ( $P < 0.05$ ). No significant changes of the selected immune function parameters were observed in 75 assessable patients. However, in the group of 32 patients with SD for 12 weeks or more, *Ganopoly* significantly increased lymphocyte mitogenic reactivity to concanavalin A and phytohemagglutinin by  $28 \pm 7.3\%$  ( $P < 0.05$ ) and significantly enhanced natural killer cell activity by  $25 \pm 5.9\%$  ( $P < 0.05$ ). Five adverse events (grade 1) were recorded, 3 of which were gastrointestinal (nausea, 2; diarrhea, 1). The results indicate that *Ganopoly* may have an adjunct role in the treatment of patients with advanced cancer, although objective responses were not observed in this study.

**Gao, Y., Zhou, S., Chen, G., Dai, X., Ye, J. 2002. A Phase I/II Study of a *Ganoderma lucidum* (Curt.:Fr.) P. Karst. Extract (*Ganopoly*) in Patients with Advanced Cancer. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 3: 19-26.** Un Estudio Fase I/II de un Extracto de *Ganoderma lucidum* (*Ganopoly*) en Pacientes con Cáncer Avanzado.

Estudios *in vitro* y con animales han establecido que las fracciones de polisacáridos de *Ganoderma lucidum* tienen una actividad antitumoral potencial y un efecto inhibitorio en la metástasis tumoral. *Ganopoly* (fracciones crudas de polisacáridos extraídas de *G. lucidum* por técnicas patentadas, provistas gentilmente por Encore International Ltd., Auckland, NZ) ha demostrado poseer efectos inmunomoduladores e inhibitorios de tumores *in vitro* y en modelos con ratones. Se realizó un ensayo clínico para evaluar la eficacia y seguridad del *Ganopoly* en pacientes con cáncer avanzado. Se reclutaron ciento cuarenta y tres pacientes con cáncer avanzado, previamente tratados. El criterio de selección incluyó confirmación del diagnóstico, enfermedad objetivamente mensurable, “Status de performance del Eastern Cooperative Oncology Group” de 0 a 2, expectativa de vida de 12 semanas o más, no haber recibido terapia anticancerígena de forma reciente o concomitante, y consentimiento informado. Los pacientes completaron una evaluación sobre la extensión de la enfermedad, la calidad de vida, los estudios hematológicos, bioquímicos, y estudios de la función inmunológica seleccionados en la línea de base y después de 6 y 12 semanas de terapia con *Ganopoly*. Se usaron los criterios estándar para evaluar los eventos adversos y la respuesta. El *Ganopoly* se administró oralmente a razón de 1800 mg tres veces al día. Veintisiete pacientes no pudieron ser evaluados para respuesta y toxicidad porque no continuaron o rechazaron terapia adicional antes de las 12 semanas de tratamiento. De los 100 pacientes completamente estudiados, 46 pacientes (32.2%) tuvieron enfermedad progresiva (PD) antes o a las 6 semanas de punto de evaluación (rango, 5 días—6 semanas). Dieciséis pacientes (11.2%) desarrollaron PD entre las 6 y 12 semanas de terapia. No se observaron respuestas objetivas (parciales o completas), pero 38 de los 143 pacientes (26.6%) tuvieron una enfermedad estable (SD) por 12 semanas o más (rango, 12-50 semanas). No hubo cambio significativo en las cuentas FACT-G en 85 pacientes observados. No obstante, se observaron efectos paliativos en los síntomas relacionados al cáncer, tales como sudoración e insomnio, en numerosos pacientes. En el grupo de los pacientes con SD, los scores FACT-G mejoraron en 23 pacientes, no cambiaron en 5 pacientes, y disminuyeron en 1

paciente. Dentro de este grupo, el cambio medio desde el score de base hasta el score de las semanas 6 y 12 fue +7.6 y +10.3, ambos estadísticamente significativos ( $P < 0.05$ ). No se observaron cambios significativos de los parámetros de la función inmunológica seleccionados en 75 pacientes estudiados. No obstante, en el grupo de 32 pacientes por 12 semanas o más, *Ganopoly* incrementó significativamente la reactividad mitogénica de los linfocitos a la concanavalina A y fitohemaglutinina en un  $28 \pm 7.3\%$  ( $P < 0.05$ ) e incrementó significativamente la actividad de las células asesinas (natural killer) en un  $25 \pm 5.9\%$  ( $P < 0.05$ ). Se registraron cinco eventos adversos (grado 1), 3 de los cuales fueron gastrointestinales (náusea, 2; diarrea, 1). Los resultados indican que *Ganopoly* puede tener un rol adyuvante en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado, aunque en este estudio no se observaron respuestas objetivas.

**Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang, M., Dai, X. 2003. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest.* 32(3):201-215.**

Preclinical studies have established that the *Ganoderma lucidum* polysaccharide (GLPS) fractions have potent anti-tumor activity, which has been associated with the immunostimulating effects of GLPS. However, it is unclear whether GLPS has immuno-modulating effects in humans in vivo. This study aimed to investigate the effects of Ganopoly<sup>®</sup>, the polysaccharides fractions extracted from *G. lucidum*, on the immune function of advanced-stage cancer patients. Thirty-four advanced-stage cancer patients were entered onto this study, and treated with 1800 mg Ganopoly<sup>®</sup>, three times daily orally before meals for 12 weeks. Immune parameters (cytokines, T cell subsets, mitotic response to phytohemagglutinin (PHA) and natural killer (NK) activity) were compared between baseline and after 12-week treatment. Thirty patients are assessable for their immune functions. Treatment of Ganopoly<sup>®</sup> for 12 weeks resulted in a significant ( $P < 0.05$ ) increase in the mean plasma concentrations of interleukin (IL-2), IL-6, and interferon (IFN)- $\gamma$ , whereas the levels of IL-1 and tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) were significantly ( $P < 0.05$ ) decreased. A marked variability among patients with advanced-stage cancer was observed in the numbers of each lymphocyte subset at baseline. The mean absolute number of CD56<sup>+</sup> cells was significantly ( $P < 0.05$ ) increased after 12-week treatment of Ganopoly<sup>®</sup>, whereas the numbers of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> were just marginally increased compared to baseline levels, with the CD4:CD8 T cell ratios unchanged. PHA responses after 12-week treatment with Ganopoly<sup>®</sup> were enhanced in most patients, when compared to pretreatment baselines ( $P < 0.05$ ). In addition, Ganopoly<sup>®</sup> treatment resulted in a significant increase ( $P < 0.05$ ) in the mean NK activity compared to baselines ( $34.5 \pm 11.8\%$  vs  $26.6 \pm 8.3\%$ ). The present study indicates that Ganopoly<sup>®</sup> enhanced the immune responses in patients with advanced-stage cancer. Clinical evaluations of response and toxicity are ongoing.

**Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang, M., Dai, X. 2003. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest.* 32(3):201-215. Efectos del ganopoly (un extracto de polisacáridos de *Ganoderma lucidum*) en las funciones inmunológicas en pacientes con estadio avanzado de cáncer.**

Estudios preclínicos han establecido que las fracciones de polisacáridos de *Ganoderma lucidum* (GLPS) tienen una potente actividad anti-tumoral, la cual ha sido asociada con los efectos inmuno-estimulantes de GLPS. No obstante, no está claro si GLPS posee efectos inmuno-moduladores en humanos *in vivo*. Este estudio se orienta a investigar los efectos de Ganopoly<sup>®</sup>, las fracciones de polisacáridos extraídas de *G. lucidum*, sobre la función inmunológica en pacientes con estadio avanzado de cáncer. Treinta y cuatro pacientes con estadio avanzado de cáncer de varios tejidos se sometieron a este estudio y se les suministró 1800 mg oralmente de Ganopoly 3 veces por día antes de las comidas durante 12 semanas. Se midieron los parámetros inmunológicos (citoquinas, subconjuntos de células T, respuesta mitótica a fitohemaglutinina (PHA) y la actividad de células natural killer entre la línea basal y luego de 12 semanas de tratamiento. Treinta pacientes fueron estudiados en sus funciones inmunológicas. El tratamiento con Ganopoly<sup>®</sup> por 12 semanas resultó en un incremento significativo ( $P < 0.05$ ) en las concentraciones plasmáticas medias de interleuquina (IL-2), IL-6, e interferon (IFN)- $\gamma$ , mientras que los niveles de IL-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ) disminuyeron significativamente ( $P < 0.05$ ). Se observó una variabilidad marcada entre pacientes con estadio avanzado de cáncer en los números de cada subconjunto de linfocitos en la línea basal. El número absoluto medio de células CD56<sup>+</sup> se incrementó significativamente ( $P < 0.05$ ) después de 12 semanas de tratamiento con Ganopoly<sup>®</sup>, mientras que los números de CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, y CD8<sup>+</sup> se incrementaron sólo marginalmente comparado con los niveles basales, con las relaciones de células T CD4:CD8 sin cambios. Las respuestas a PHA después de 12 semanas de tratamiento con Ganopoly<sup>®</sup> se incrementaron en la mayoría de los pacientes, cuando se comparó con las líneas basales pre-tratamiento ( $P < 0.05$ ). Además, el tratamiento con Ganopoly<sup>®</sup> resultó en un incremento significativo ( $P < 0.05$ ) en la actividad NK media, comparada con la línea basal ( $34,5 \pm 11,8\%$  vs  $26,6 \pm 8,3\%$ ). El presente estudio indica que Ganopoly<sup>®</sup> incrementa la respuesta inmune en pacientes con cáncer en estadio avanzado. Las evaluaciones clínicas de la respuesta y la toxicidad están en estudio.

**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 Invasive Human Breast and Prostate Cancer Cells.** The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 9 (4): 491-497.

**Objective:** *Ganoderma lucidum* has been used in East Asia as a home remedy to prevent or cure cancer. Furthermore, *Ganoderma lucidum* is one of the herbs in the herbal mixture PC-SPES that has become an alternative herbal therapy for prostate cancer. Because the dried powder of ganoderma is commercially available as a dietary supplement itself, the purpose of this study was to evaluate the biologic activity of samples of *Ganoderma lucidum* from different sources.

**Methods:** Samples of *Ganoderma lucidum* were characterized morphologically and evaluated for their ability to inhibit cell migration of highly invasive breast cancer MDA-MB-231 cells and prostate cancer PC-3 cells. Because the inhibition of cell motility is directly linked to the inhibition of the signaling pathway for constitutively active NF- $\kappa$ B in breast and prostate cancer cells, we determined how different samples of *Ganoderma lucidum* inhibit constitutively active NF- $\kappa$ B in a reporter gene assay.



**Results:** Some of the samples of *Ganoderma lucidum* demonstrated strong inhibition of cancer cell migration comparable to the inhibition of constitutively active NF- $\kappa$ B, whereas other samples showed less or no activity in highly invasive estrogen receptor-negative breast cancer cells or androgen receptor-negative prostate cancer cells, respectively. Interestingly, we did not find any correlation between the purity and composition (spores versus powder) of *Ganoderma lucidum* and biologic activity.

**Conclusions:** *Ganoderma lucidum* has demonstrated strong activity against breast and prostate cancer cells. Nevertheless, the composition of samples did not correlate with their ability to inhibit cell migration and activation of NF- $\kappa$ B *in vitro*.

**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 Invasive Human Breast and Prostate Cancer Cells. The Journal of Alternative and Complementary Medicine. 9(4): 491-497.** Actividad Biológica de esporas y Polvo Seco de ganoderma lucidum para la Inhibición de las Células Cancerígenas Altamente Invasivas de Mama y Próstata.

**Objetivo:** *Ganoderma lucidum* ha sido utilizado en Asia Oriental como un remedio casero para prevenir o curar el cáncer. Más aún, *Ganoderma lucidum* es una de las hierbas de la mezcla PC-SPES que se ha convertido en una terapia herbácea alternativa para el cáncer de próstata. Dado que el polvo seco de *ganoderma* está comercialmente disponible como un suplemento dietario, el propósito de este estudio fue evaluar la actividad biológica de muestras de *Ganoderma lucidum* de diferentes fuentes.

**Métodos:** Se caracterizaron morfológicamente muestras de *Ganoderma lucidum* y se evaluó su habilidad para inhibir la migración celular de las células altamente invasivas de cáncer de mama MDA-MB-231 y de las células de cáncer de próstata PC-3. Dado que la inhibición de la motilidad celular está directamente relacionada a la inhibición de las vías para el NF- $\kappa$ B activo en las células de cáncer de mama y próstata, determinamos cómo las diferentes muestras de *Ganoderma lucidum* inhiben constitutivamente el NF- $\kappa$ B activo en un ensayo.

**Resultados:** Algunas de las muestras de *Ganoderma lucidum* demostraron una fuerte inhibición de la migración de las células cancerígenas comparable a la inhibición del NF- $\kappa$ B constitutivamente activo, mientras que otras muestras presentaron menos o ninguna actividad en células de cáncer de mama altamente invasivas receptor de estrógeno negativas o en células de cáncer de próstata receptor de andrógeno negativas, respectivamente. De manera interesante, no encontramos ninguna correlación entre la pureza y la composición (esporas versus polvo) de *Ganoderma lucidum* y la actividad biológica.

**Conclusiones:** *Ganoderma lucidum* ha demostrado una fuerte actividad contra las células de cáncer de mama y próstata. No obstante, la composición de las muestras no se correlacionó con su habilidad para inhibir la migración celular y la activación de NF- $\kappa$ B *in vitro*.



**Gao, Y., Zhou, S., Huang, M., Xu, A. 2003. Antibacterial and Antiviral Value of the Genus *Ganoderma* P. Karst. Species (Aphyllophoromycetideae): A Review. International Journal of Medicinal Mushrooms 5:3-20.**

Various effective synthetic antibacterial and antiviral agents have been developed, but drug resistance and toxicity may occur. Herbal medicines may represent a safe and useful approach for the treatment of infectious diseases. *Ganoderma lucidum* and other *Ganoderma* species, alone or more often in combination with chemotherapeutic agents, have been used to treat chronic infectious diseases such as chronic hepatitis and bronchitis, although there is limited clinical data available. Data from *in vitro* and *in vivo* animal studies indicate that *G. lucidum* and other *Ganoderma* species exhibit a broad spectrum of antibacterial and antiviral activities. A recent randomized placebo-controlled clinical study indicates that treatment with *G. lucidum* polysaccharides at 5400 mg/day for 12 weeks caused inhibitory effects on hepatitis B virus (HBV) replication, as indicated by the decreased serum HBV DNA and hepatitis B e antigen (HBeAg) levels. It appears that both polysaccharides and triterpenoids are the major antiviral constituents of *Ganoderma* species, while the polysaccharides play a more important role for its antibacterial activity. There appears to be a structure–activity relationship for triterpenoid-mediated antiviral effect. The mechanisms for the antibacterial and antiviral activities of *G. lucidum* and other *Ganoderma* species are largely undefined. *Ganoderma* constituents (e.g., polysaccharides and triterpenoids) may inhibit viral replication by interfering with their adsorption, virus-hepatocyte fusion and endocytosis, and viral integration, assembly, and release. Currently available data suggest that *G. lucidum* and some other *Ganoderma* species may play an adjunct role for the management of various infectious diseases, and further experimental and clinical studies are needed.

**Gao, Y., Zhou, S., Huang, M., Xu, A. 2003. Antibacterial and Antiviral Value of the Genus *Ganoderma* P. Karst. Species (Aphyllophoromycetideae): A Review. International Journal of Medicinal Mushrooms 5:3-20. Valor Antibacteriano y Antiviral de las Especies del Género *Ganoderma*. Una Revisión.**

Se han desarrollado diversos agentes antibacterianos y antivirales sintéticos efectivos, pero puede ocurrir una resistencia a la droga o toxicidad. Las hierbas medicinales pueden representar un enfoque útil y seguro para el tratamiento de enfermedades infecciosas. *Ganoderma lucidum* y otras especies de *Ganoderma*, solas o frecuentemente en combinación con agentes quimioterapéuticos, han sido usados para tratar enfermedades infecciosas crónicas como hepatitis y bronquitis, aunque hay datos clínicos disponibles limitados. Los datos de estudios en animales *in vitro* e *in vivo* indican que *G. lucidum* y otras especies de *Ganoderma* exhiben un amplio espectro de actividades antibacterianas y antivirales. Un estudio clínico reciente al azar, con control de placebo indica que el tratamiento con los polisacáridos de *G. lucidum* a razón de 5400 mg/día por 12 semanas, produjo efectos inhibitorios sobre la replicación del virus de la hepatitis B (HBV), de acuerdo a lo indicado por los niveles séricos disminuidos del ADN de HBV y del antígeno e de la hepatitis B (HBeAg). Los polisacáridos y los triterpenoides son los mayores componentes antivirales de las especies de *Ganoderma*, siendo los polisacáridos los que juegan un rol más importante por su actividad antibacteriana. En el caso del efecto antiviral mediado por triterpenoides, pareciera haber una relación estructura-actividad. Los

mecanismos para la actividad antibacteriana y antiviral de *G. lucidum* y otras especies de *Ganoderma* son indefinidos. Los componentes de *Ganoderma* (por ejemplo, polisacáridos y triterpenoides) pueden inhibir la replicación viral interfiriendo con su adsorción, la fusión virus-hepatocito y endocitosis, y en la integración viral, ensamblaje y liberación. La información disponible sugiere que *G. lucidum* y algunas otras especies de *Ganoderma* pueden jugar un rol subordinado en el manejo de diversas enfermedades infecciosas y se necesitan estudios clínicos y experimentales adicionales.

**Gao, Y., Zhou, S. 2004. Chemopreventive and Tumoricidal Properties of Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.)Lloyd (Aphyllophoromycetideae). Part II. Mechanism Considerations (Review).** International Journal of Medicinal Mushrooms 6: 13-20.

We have demonstrated accumulating evidence from preclinical (animals) and clinical studies that has indicated the cancer-preventive and anticancer activities of Ling Zhi Mushroom (*Ganoderma lucidum*) in Part I. This part highlights the possible underlying mechanisms involved. Data from a recent clinical study in cancer patients showed Ganopoly (a crude *G. lucidum* polysaccharide extract) enhanced host immune function including increased activity of effector cells including T lymphocytes, macrophages, and natural killer cells, although striking objective antitumor responses were not observed. Currently available data from a number of *in vitro* and *in vivo* studies suggests that the cancer preventive and tumoricidal properties of *G. lucidum* might be ascribed to its ability to enhance the host's immune functions, antioxidative and radical-scavenging effects, inhibition of metabolic activation and enhancement detoxification of carcinogens, and direct cytotoxicity. The major active constituents from *G. lucidum* may also exert chemopreventive and tumoricidal effects by antiproliferation and modulation of signaling transduction molecules and induction of cell-cycle arrest and apoptosis. Other mechanisms, such as anti-angiogenesis, antipromotion, and antiproliferation, might also play a role. Although *G. lucidum* may represent a practical and promising approach for cancer prevention and cancer treatment, further studies are needed to explore the underlying mechanisms involved and identify unrevealed molecular targets.

**Gao, Y., Zhou, S. 2004. Chemopreventive and Tumoricidal Properties of Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.: Fr.)Lloyd (Aphyllophoromycetideae). Part II. Mechanism Considerations (Review).** International Journal of Medicinal Mushrooms 6: 13-20. Propiedades Quimiopreventivas y Tumoricidas del Hongo Ling Zhi *Ganoderma lucidum*. Parte II. Consideraciones sobre el Mecanismo (Revisión).

Hemos presentado evidencia acumulada de estudios preclínicos (animales) y clínicos que indicaron las actividades anti-cancerígenas y preventivas del cáncer del hongo *Ganoderma lucidum*. Aquí mostramos los posibles mecanismos subyacentes. Datos provenientes de un estudio clínico reciente en pacientes con cáncer muestran que el Ganopoly (un extracto crudo de polisacáridos de *G. lucidum*) estimula la función inmunológica del hospedador,

incluyendo una actividad aumentada de las células efectoras, tales como linfocitos T, macrófagos, y células asesinas, aunque no se observaron respuestas antitumorales importantes. Los datos disponibles de un número de estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que las propiedades preventivas y tumorocidas del cáncer de *G. lucidum* se deben adjudicar a su habilidad para incrementar las funciones inmunológicas, los efectos antioxidantes y secuestradores de radicales, inhibición de la activación metabólica y aumento de la detoxificación de carcinógenos y citotoxicidad directa. Los mayores componentes activos de *G. lucidum* pueden tener también efectos quimio-preventivos y tumorocidas por antiproliferación y modulación de las moléculas de transducción de señales e inducción de células represoras del ciclo y apoptosis. Otros mecanismos, como anti-angiogénesis, antipromoción, y antiprogresión, podrían también jugar un rol. Aunque *G. lucidum* puede representar una aproximación práctica y prometedora para la prevención del cáncer y su tratamiento, se necesitan más estudios para explorar los mecanismos subyacentes involucrados e identificar moléculas blanco desconocidas.

**Zhou, S., Gao, Y., Chan, 2005. E. Clinical Trials for Medicinal Mushrooms: Experience with *Ganoderma lucidum* (W.Curt.: Fr.) Lloyd (Lingzhi Mushroom). International Journal of Medicinal Mushrooms 7:111-118.**

Despite the popularity of medicinal mushrooms, most are not well researched in terms of clinical efficacy and toxicity. We have completed seven clinical trials of *Ganoderma lucidum* in several diseases including cancer, Type II diabetes, coronary heart disease, chronic hepatitis B, and neurasthenia. Most of these studies were randomized, double-blind, multi-centered and placebo controlled. The results arising from these studies are promising. For example, treatment with Ganopoly for 12 weeks showed hypoglycemic activity in Type II diabetes, improved the symptoms/signs of patients with coronary heart disease or neurasthenia, and produced some antiviral and liver protective effects in patients with chronic hepatitis B infection. However, the same treatment regimen did not result in any objective response in late-stage cancer patients, although some stable disease status was observed. Ganopoly appeared to enhance immune functions in some cancer patients, but the results have yet to be confirmed. Ganopoly was generally well tolerated. Overall, the findings from all these clinical studies suggest that Ganopoly may have multiple pharmacological activities, although the activities are minor, moderate, or lacking as a result of many factors, such as inappropriate dosage regimen, difficulties in finding suitable biomarkers and end points, large interpatient variability in responses to the treatment, and unknown mode of action. Well designed clinical studies are needed to explore the mode of action, efficacy and safety of *G. lucidum* in patients.

**Zhou, S., Gao, Y., Chan, E. 2005. Clinical Trials for Medicinal Mushrooms: Experience with *Ganoderma lucidum* (W.Curt.: Fr.) Lloyd (Lingzhi Mushroom). International Journal of Medicinal Mushrooms 7:111-118. Ensayos Clínicos con Hongos Medicinales: Experiencia con *Ganoderma lucidum*.**

A pesar de la popularidad de los hongos medicinales, muchos de ellos no han sido

estudiados en términos de eficacia clínica y toxicidad. Hemos completado siete ensayos clínicos de *Ganoderma lucidum* en diferentes enfermedades incluyendo cáncer, diabetes tipo II, enfermedad coronaria, hepatitis crónica B, y neurastenia. Muchos de estos estudios fueron al azar, doble ciego multi-centrados y con control de placebo. Los resultados logrados con estos estudios son prometedores. Por ejemplo, el tratamiento con Ganopoly por 12 semanas, mostró actividad hipoglucémica en diabetes tipo II, mejoró los síntomas/signos de pacientes con enfermedad coronaria cardíaca o neurastenia, y tuvo efectos antivirales y hepatoprotectores en pacientes con infección crónica de hepatitis B. No obstante, el mismo régimen de tratamiento no resultó en ninguna respuesta objetiva en pacientes con cáncer de estado avanzado, aunque se observó un estado de estabilidad de la enfermedad. Ganopoly estimula las funciones inmunológicas en algunos pacientes con cáncer, pero deben confirmarse los resultados. El Ganopoly fue en general bien tolerado. Los resultados de todos estos estudios clínicos sugieren que el Ganopoly puede tener múltiples actividades farmacológicas, aunque las actividades son menores, moderadas o inexistentes, como resultado de muchos factores, como una dosis inapropiada, dificultades para encontrar biomarcadores adecuados y puntos de finalización, gran variabilidad inter-paciente en respuesta al tratamiento, y modo de acción desconocido. Se necesitan estudios clínicos bien diseñados para explorar el modo de acción, la eficacia y seguridad de *G. lucidum* en pacientes.

**Gao, Y., Gao, H., Chan, E., Tang, W., Li, X., Liang, J., Zhou, S. 2005. Protective Effect of *Ganoderma* (a Mushroom with Medicinal Properties) Against Various Liver Injuries.** Food Reviews International 1:27-52.

Medicinal plants represent one approach in the management of liver injuries due to various factors such as infection, toxification, and immune damage in Oriental society. One of these plants, *Ganoderma* (Ling Zhi, Reishi mushroom; Aphyllophoromycetidae), has been widely used for the treatment of hepatopathy of various etiologies. This article highlights the hepatoprotective activity of *Ganoderma* mushroom, with an emphasis on the possible biochemical mechanisms. Preclinical studies demonstrated that *Ganoderma* extracts, which mainly contain polysaccharides or triterpenoids, protected the liver against injury caused by exposure to toxic chemicals (e.g., CCl<sub>4</sub>) or Bacillus Calmette-Guerin (BCG) plus lipopolysaccharide (LPS). Interestingly, *Ganoderma* extracts showed antihepatitis B virus (HBV) in a duckling model. A randomized placebo-controlled clinical trial by our group showed that treatment with *Ganoderma* polysaccharides for 12 weeks significantly decreased hepatitis B e antigen (HBeAg) and HBV DNA levels in 25% (13/52) patients with HB. The underlying mechanisms for the hepatoprotective effects of *Ganoderma* are largely unclear, but several potential biochemical pathways have been implicated. For example, the hepatoprotective effect of *Ganoderma* has been ascribed to its antioxidant and radical-scavenging activity, inhibition of  $\beta$ -glucuronidase, modulation of nitric oxide production, modulation of hepatic phase I and II enzymes, antifibrotic and antiviral activity, maintenance of hepatocellular calcium homeostasis, and immunomodulating effect. Given that *Ganoderma* has shown promising efficacy and was well tolerated for the management

of various hepatic injuries, further studies are needed to explore the kinetics and mechanisms of action of *Ganoderma* constituents with hepatoprotective activity.

**Gao, Y., Gao, H., Chan, E., Tang, W., Li, X., Liang, J., Zhou, S. 2005. Protective Effect of *Ganoderma* (a Mushroom with Medicinal Properties) Against Various Liver Injuries. *Food Reviews International* 1:27-52.** Efecto Protector de *Ganoderma* (un Hongo con Propiedades Medicinales) contra Diversos Daños Hepáticos.

Las plantas medicinales representan un acercamiento al manejo de los daños hepáticos debidos a diversos factores, tales como infección, intoxicación y daño inmunológico en la sociedad Oriental. Una de esas plantas, *Ganoderma* (Ling Zhi, hongo Reishi; Aphyllophoromycetidae) ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de la hepatopatía de diversas etiologías. Este artículo resalta la actividad hepatoprotectora del hongo *Ganoderma* con énfasis en los posibles mecanismos bioquímicos. Los estudios preclínicos demostraron que los extractos de *Ganoderma* que contienen mayoritariamente polisacáridos y triterpenoides, protegieron el hígado contra el daño causado por la exposición a químicos tóxicos (por ej. CCl<sub>4</sub>) o Bacillus Calmette-Guerin (BCG) más lipopolisacárido (LPS). De manera interesante, los extractos de *Ganoderma* mostraron efectos anti virus de la hepatitis B (HBV) en un modelo en patos pequeños. Un ensayo clínico al azar con control de placebo hecho por nuestro grupo, mostró que el tratamiento con los polisacáridos de *Ganoderma* por 12 semanas disminuía significativamente el antígeno e de la hepatitis B (HbeAg) y los niveles de ADN de HBV en el 25% (13/52) de los pacientes con HB.

Los mecanismos subyacentes de los efectos hepato-protectores de *Ganoderma* no están claros, pero se han implicado diversos pasos biopotenciales. Por ejemplo, el efecto hepato-protector de *Ganoderma* ha sido adscrito a su actividad antioxidante y secuestrante de radicales, a la inhibición de  $\beta$ -glucuronidasa, modulación de la producción de óxido nítrico, modulación de las enzimas hepáticas de fase I y II, actividad antifibrótica y antiviral, mantenimiento de la homeostasis del calcio hepatocelular y efecto inmunomodulador.

Dado que *Ganoderma* ha mostrado una eficacia prometedora y fue bien tolerado en el manejo de varios daños hepáticos, se necesitan estudios adicionales para explorar las cinéticas y mecanismos de acción de los componentes de *Ganoderma* con actividad hepatoprotectora.

**Yuen, J., Gohel, M. 2005. Anticancer Effects of *Ganoderma lucidum*: A Review of Scientific Evidence. *Nutrition and cancer* 53:11-17.**

“Lingzhi” (*Ganoderma lucidum*), a popular medicinal mushroom, has been used in China for longevity and health promotion since ancient times. Investigations into the anticancer activity of lingzhi have been performed in both in vitro and in vivo studies, supporting its application for cancer treatment and prevention. The proposed anticancer activity of lingzhi has prompted its usage by cancer patients. It remains



debatable as to whether lingzhi is a food supplement for health maintenance or actually a therapeutic “drug” for medical purposes. Thus far there has been no report of human trials using lingzhi as a direct anticancer agent, despite some evidence showing the usage of lingzhi as a potential supplement to cancer patients. Cellular immune responses and mitogenic reactivity of cancer patients have been enhanced by lingzhi, as reported in two randomized and one nonrandomized trials, and the quality of life of 65% of lung cancer patients improved in one study. The direct cytotoxic and anti-angiogenesis mechanisms of lingzhi have been established by *in vitro* studies; however, clinical studies should not be neglected to define the applicable dosage *in vivo*. At present, lingzhi is a health food supplement to support cancer patients, yet the evidence supporting the potential of direct *in vivo* anticancer effects should not be underestimated. Lingzhi or its products can be classified as an anticancer agent when current and more direct scientific evidence becomes available.

**Yuen, J., Gohel, M. 2005. Anticancer Effects of Ganoderma lucidum: A Review of Scientific Evidence.** Nutrition and cancer 53:11-17. Efectos Anticancerígenos de *Ganoderma lucidum*: Una Revisión de la Evidencia Científica.

“Lingzhi” (*Ganoderma lucidum*), un hongo medicinal popular, ha sido usado en China para la longevidad y promoción de la salud desde tiempos antiguos. Las investigaciones sobre la actividad anticancerígena de *Ganoderma* se han llevado a cabo, tanto en estudios *in vitro* como *in vivo*, en apoyo a su aplicación para el tratamiento del cáncer y la prevención. La actividad anticancerígena propuesta del *Ganoderma*, ha impulsado su utilización por parte de los pacientes con cáncer. Queda por debatir si *Ganoderma* es un suplemento dietario para el mantenimiento de la salud o una “droga” terapéutica con fines médicos. Hasta ahora, no hay reportes de ensayos humanos usando *ganoderma* como un agente anticancerígeno directo, aunque hay evidencias que muestran el uso de *Ganoderma* como un suplemento potencial para pacientes con cáncer. Las respuestas inmunológicas celulares y la reactividad mitogénica de los pacientes con cáncer se han incrementado por el uso de *Ganoderma*, de acuerdo a lo informado en dos ensayos al azar y uno no al azar y la calidad de vida del 65% de los pacientes con cáncer de pulmón mejoró en un estudio. Se han establecido los mecanismos de citotoxicidad directa y de anti-angiogénesis del *Ganoderma* en estudios *in vitro*; no obstante, no se deben abandonar los estudios clínicos para definir la dosis a aplicar *in vivo*. Actualmente, *Ganoderma* es un suplemento dietario para apoyar a pacientes con cáncer, aún cuando la evidencia que sustenta el potencial de los efectos anticancerígenos directos *in vivo* no debe ser subestimada. *Ganoderma* o sus productos se podrán clasificar como un agente anticancerígeno cuando haya disponible más evidencia científica directa.

**Noguchi, M., Kakuma, T., Konishi, F., Kumamoto, S., Kondo, R., Matsuoka, K. 2005. Phase I study of a methanol extract of Ganoderma lucidum, edible and medicinal mushroom, in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction.** Urology 66(3): 21.

**Introduction:** A methanol extract of *G lucidum* shows the strongest 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity among the extracts of 19 edible and medicinal mushrooms (J Wood Sci. 51:189-192, 2005). A phase I clinical trial was conducted to evaluate the safety and efficacy of the extract of *G lucidum* in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction (BOO).

**Methods:** The safety and efficacy of the extract was assessed in an 8-week, randomized, double-blind, placebo controlled and dose-ranging study. We enrolled male volunteers ( $\geq 50$  yr) with an International Prostate Symptom Score (I-PSS; questions 1-7)  $\geq 8$  and a prostate-specific antigen (PSA) value  $< 4$  ng/ml. After a 2 week wash-out period if on treatment with alpha blockers or any other drugs for benign prostatic hyperplasia, volunteers were randomized to placebo (n = 12), 0.6 mg (n = 12), 6 mg (n = 12) or 60 mg (n = 14), administered once daily. Efficacy was measured as change from baseline, compared with placebo group, in I-PSS and peak urine flow rate (Q<sub>max</sub>). Prostate volume and residual urine estimated by ultrasonography, and blood tests including PSA levels were also measured at baseline and at the end of the treatment.

**Results:** The overall administration was well tolerated with no adverse effects. Statistically significant reductions in I-PSS versus placebo were observed at the 6 mg and 60 mg dose (weeks 4 and 8; 3 points  $>$  placebo). This significant improvement in I-PSS is confirmed by using cumulative distribution, linear regression analysis, responders or class severity. No changes were observed with respect to Q<sub>max</sub>, residual urine, prostate volume and PSA levels.

**Conclusions:** The extract of *G lucidum* was well tolerated and the significant improvement in I-PSS was observed. The recommended phase II dose of the extract is 6 mg in men with mild symptoms of BOO.

**Noguchi, M., Kakuma, T., Konishi, F., Kumamoto, S., Kondo, R., Matsuoka, K. 2005. Phase I study of a methanol extract of *Ganoderma lucidum*, edible and medicinal mushroom, in men with mild symptoms of bladder outlet obstruction. Urology 66(3): 21. Estudio Fase I de un extracto metanólico de *Ganoderma lucidum*, hongo comestible y medicinal, en hombres con síntomas moderados de obstrucción externa de vejiga.**

Un extracto metanólico de *G lucidum* muestra la mayor actividad inhibitoria de 5 $\alpha$ -reductasa entre los extractos de 19 hongos comestibles y medicinales (Jie y col., 2005). Se realizó un ensayo clínico fase I para evaluar la seguridad y eficacia del extracto de *G lucidum* en hombres con síntomas moderados de obstrucción externa de vejiga (BOO). Métodos: Se evaluó la seguridad y eficacia del extracto en un estudio de 8 semanas, al azar, doble ciego, con control de placebo y rango de dosis. Enrolamos voluntarios hombres ( $\geq 50$  años) con un Score de acuerdo a los Síntomas de Próstata Internacionales (I-PSS; preguntas 1-7)  $\geq 8$  y un valor de antígeno prostático específico (PSA)  $< 4$  ng/ml. Después de 2 semanas de período de borrado de cualquier tratamiento con bloqueadores alfa o cualquier otra droga para la hiperplasia prostática benigna, los voluntarios se distribuyeron al azar en grupos placebo (n= 12), 0.6 mg (n= 12), 6 mg (n= 12) o 60 mg (n= 14), administrados una vez al día. La eficacia se midió como el cambio de la línea basal, comparado con el grupo placebo, en I-PSS y pico de velocidad de flujo urinario (Q<sub>max</sub>). El volumen prostático y la orina residual se estimaron por ultrasonografía, y los ensayos sanguíneos, incluyendo los niveles de PSA se midieron también en la línea de base y al final del tratamiento. Resultados: La administración fue bien tolerada, sin efectos adversos. Se observaron reducciones estadísticamente significativas en I-PSS versus placebo con las dosis de 6 mg y 60 mg (semanas 4 y 8; 3 puntos  $>$  placebo). Esta mejora en I-PSS está confirmada por el uso de la distribución acumulada y análisis de regresión lineal. No se observaron cambios



respecto a  $Q_{\max}$ , orina residual, volumen prostático y niveles de PSA. Conclusiones: el extracto de *G. lucidum* fue bien tolerado y se observó una mejoría significativa en I-PSS. La dosis recomendada de extracto para la fase II es 6 mg en hombres con síntomas moderados de BOO.

**Tang, W., Gao, Y., Chen, G., Gao, H., Dai, X., Ye, J., Chan, E., Huang, M., Zhou, S. 2005. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract in Neurasthenia. Journal of Medicinal Food. 8(1): 53-58.**

*Ganoderma lucidum* has been widely used to treat various diseases, including cancer, diabetes, and neurasthenia in many Asian countries. This randomized, double-blind, placebo-controlled parallel study aimed to investigate the efficacy and safety of a polysaccharide extract of *G. lucidum* (Ganopoly) in Chinese patients with neurasthenia. One hundred thirty-two patients with neurasthenia according to the diagnosis criteria of the 10th International Classification of Diseases were included in this study. Written consents were obtained from the patients, and the study was conducted in accordance with Good Clinical Practice guidelines. Patients were randomized to receive Ganopoly or placebo orally at 1,800 mg three times a day for 8 weeks. Efficacy assessments comprised the Clinical Global Impression (CGI) improvement of severity scale and the Visual Analogues Scales for the sense of fatigue and well-being. In 123 assessable patients in two treatment groups at the end of the study, Ganopoly treatment for 8 weeks resulted in significantly lower scores after 8 weeks in the CGI severity score and sense of fatigue, with a respective reduction of 15.5% and 28.3% from baseline, whereas the reductions in the placebo group were 4.9% and 20.1%, respectively. The score at day 56 in the sense of well-being increased from baseline to 38.7% in the Ganopoly group compared with 29.7% in the placebo group. The distribution of the five possible outcomes from very much improved to minimally worse was significantly different ( $X^2 = 10.55$ ;  $df = 4$ ;  $P = .0322$ ) after treatment with Ganopoly or placebo. There was a percentage of 51.6% (32 of 62) in the Ganopoly group rated as more than minimally improved compared with 24.6% (15 of 61) in the placebo group ( $X^2 = 9.51$ ;  $df = 1$ ;  $P = .002$ ). Ganopoly was well tolerated in the study patients. These findings indicated that Ganopoly was significantly superior to placebo with respect to the clinical improvement of symptoms in neurasthenia.

**Tang, W., Gao, Y., Chen, G., Gao, H., Dai, X., Ye, J., Chan, E., Huang, M., Zhou, S. 2005. A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract in Neurasthenia. Journal of Medicinal Food. 8(1): 53-58. Un estudio al azar, doble ciego, con control de placebo del extracto de polisacáridos de *Ganoderma lucidum* en neurastenia.**

*Ganoderma lucidum* ha sido ampliamente usado para tratar diversas enfermedades, incluyendo cáncer, diabetes, y neurastenia en muchos países asiáticos. Este estudio al azar, doble ciego con control de placebo apuntó a investigar la eficacia y seguridad de un extracto de polisacáridos de *G. lucidum* (Ganopoly) en pacientes chinos con neurastenia. Se

incluyeron en el estudio ciento treinta y dos pacientes con neurastenia de acuerdo a los criterios diagnósticos del 10th International Classification of Diseases. Se obtuvieron consensos escritos de los pacientes, y el estudio se realizó de acuerdo a las Guías de Buena Práctica Clínica. Los pacientes recibieron al azar Ganopoly o placebo oralmente a razón de 1800 mg tres veces al día por 8 semanas. La evaluación de eficacia se basó en la Impresión Clínica Global (CGI), mejoría en la escala de severidad y las Escalas de Análogos Visuales para el sentido de fatiga y bienestar. En 123 pacientes estudiados en dos grupos al final del estudio, el tratamiento con Ganopoly por 8 semanas resultó en puntuaciones significativamente menores después de 8 semanas en el valor de severidad CGI y sentido de fatiga, con una reducción respectiva de 15.5% y 28.3% de la línea basal, mientras que las reducciones en el grupo placebo fueron 4.9% y 20.1%, respectivamente. El resultado al día 56 en el sentido de bienestar se incrementó respecto de la línea basal un 38.7% en el grupo de Ganopoly, comparado con el 29.7% en el grupo placebo. El Ganopoly fue bien tolerado en los pacientes en estudio. Estos hallazgos indicaron que Ganopoly fue significativamente superior al placebo respecto a la mejoría clínica de los síntomas en neurastenia.

**Chen, X., Hi, Z., Yang, X.-X., Huang, M., Gao, Y., Tang, W., Chan, S.Y., Dai, X., Ye, J., Ho, P., Duan, W., Yang, H.Y., Zhu, Y.Z., Zhou, S.F. 2006. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer. International Immunopharmacol. 6, 499–508.**

Many herbal medicines are widely used as immuno-modulators in Asian countries. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) is one of the most commonly used herbs in Asia and preclinical studies have established that the polysaccharide fractions of *G. lucidum* have potent immuno-modulating effects. However, clinical evidence for this is scanty. The present open-labeled study aimed to evaluate the effects of *G. lucidum* polysaccharides on selected immune functions in patients with advanced colorectal cancer. Forty-seven patients were enrolled and treated with oral *G. lucidum* at 5.4 g/day for 12 weeks. Selected immune parameters were monitored using various immunological methods throughout the study. In 41 assessable cancer patients, treatment with *G. lucidum* tended to increase mitogenic reactivity to phytohemagglutinin, counts of CD3, CD4, CD8 and CD56 lymphocytes, plasma concentrations of interleukin (IL)-2, IL-6 and interferon (IFN)- $\gamma$ , and NK activity, whereas plasma concentrations of IL-1 and tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  were decreased. For all of these parameters, no statistical significance was observed when a comparison was conducted between baseline and those values after a 12-week treatment with *G. lucidum*. The changes of IL-1 were correlated with those for IL-6, IFN- $\gamma$ , CD3, CD4, CD8 and NK activity ( $p < 0.05$ ) and IL-2 changes were correlated with those for IL-6, CD8 and NK activity. The results indicate that *G. lucidum* may have potential immuno-modulating effect in patients with advanced colorectal cancer. Further studies are needed to explore the benefits and safety of *G. lucidum* in cancer patients.

**Chen, X., Hi, Z., Yang, X.-X., Huang, M., Gao, Y., Tang, W., Chan, S.Y., Dai, X., Ye, J., Ho, P., Duan, W., Yang, H.Y., Zhu, Y.Z., Zhou, S.F. 2006. Monitoring of immune responses to a herbal immuno-modulator in patients with advanced colorectal cancer.**

International Immunopharmacol. 6, 499–508. Monitoreo de las respuestas inmunes a un modulador inmunológico herbáceo en pacientes con cáncer colo-rectal avanzado.

Muchas hierbas medicinales se utilizan ampliamente como inmuno-moduladoras en países asiáticos. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) es una de las hierbas más comúnmente usadas en Asia y los estudios preclínicos han establecido que las fracciones de polisacáridos de *G. lucidum* poseen efectos inmuno-moduladores potentes. No obstante, la evidencia clínica de esto es insuficiente. El presente estudio pretende evaluar los efectos de los polisacáridos de *G. lucidum* sobre funciones inmunológicas seleccionadas en pacientes con cáncer colo-rectal avanzado. Se reclutaron cuarenta y siete pacientes y se trataron con *G. lucidum* por vía oral a razón de 5.4 g/día por 12 semanas. Se monitorearon parámetros inmunológicos seleccionados utilizando diversos métodos inmunológicos durante el estudio. En 41 pacientes con cáncer estudiados, el tratamiento con *G. lucidum* tendió a incrementar la reactividad mitogénica a fitohemaglutinina, las cuentas de linfocitos CD3, CD4, CD8 y CD56, las concentraciones plasmáticas de interleuquina (IL)-2, IL-6 e interferon (IFN)- $\gamma$ , y la actividad NK, mientras que las concentraciones plasmáticas de IL-1 y del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  disminuyeron. Para todos estos parámetros, no se observaron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la línea basal y esos valores después de 12 semanas de tratamiento con *G. lucidum*. Los cambios de IL-1 se correlacionaron con los de IL-6, IFN- $\gamma$ , CD3, CD4, CD8 y actividad NK ( $p < 0.05$ ) y los cambios de IL-2 se correlacionaron con los de IL-6, CD8 y actividad NK. Los resultados indican que *G. lucidum* pueden tener un efecto inmuno-modulador potencial en pacientes con cáncer colorectal avanzado.

**Yuen, J., Gohel, D. 2006. A potential source of new chemopreventive agent for bladder cancer from *Ganoderma lucidum*.** Proc Amer Assoc Cancer Res. 47.

Introduction: Although tumor resection is effective for treating transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder, the recurrence rate remains high. A powerful chemopreventive agent is demanded for people at risk. Human uroepithelial cells (HUC), the prime target of most known bladder carcinogen, is able to become tumorigenic when immortalized with Simian virus 40. The anti-cancer effects of defined extracts from *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) for antioxidant / oxidant and cytotoxic mechanisms were studied with pre-malignant SV40-HUC-PC cell line. Brief Methodology: The SV40-HUC-PC cells were incubated with 4-aminobiphenyl (4-ABP) and/or extracts of Lingzhi as intervention groups. Cell culture media of each study group were collected at 0, 2, 4, 6, 12, 24, and 48 hours, to measure the total antioxidant power (FRAP value), 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) free radical scavenging activity, and hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) concentration. Moreover, cytotoxicity of cells in each group was assessed at 24 and 48 hours incubation, and 72 hours post-incubation, using Lactate Dehydrogenase (LDH) and/or trypan blue staining method. Results and Discussion: Compared to the control group, oxidative stress was induced by 4-ABP, while antioxidant activities were enhanced by Lingzhi extracts, during the course of HUC cultures. The FRAP total antioxidant power was maintained at a steady level when the cells were incubated with ABP together with either water or ethanol extract of Lingzhi, indicating the potential protection of the cells from oxidative attacks. Interestingly, at non-cytotoxic levels, the ethanol extract of Lingzhi (LE) killed 90% and 10% of the pre-malignant cells with or without 4-ABP at 48 hours respectively, whereas the water extracts did not. Cells incubated for 24 hours with 4-

ABP/LE were washed and successively fed with media containing LE, and almost all the cells were killed within 72 hours, in addition to morphological changes in the cells. The cell growth was inhibited by LE in the absence of 4-ABP for up to at least 3 days. Conclusion: Conclusively, the results indicated that ethanol extract of Lingzhi possesses anti-cancer effects in the three aspects, which are (1) protecting HUC from potential oxidative attacks during carcinogenesis; (2) inhibiting the growth of pre-malignant SV40-HUC-PC; and (3) eliminating adverse cells under carcinogenic stress. Lingzhi is a potential source of new chemopreventive agent for bladder cancer. The underlying mechanisms regarding cell signaling transduction are being investigated.

**Yuen, J., Gohel, D. 2006. A potential source of new chemopreventive agent for bladder cancer from *Ganoderma lucidum*.** Proc Amer Assoc Cancer Res. 47. Una fuente potencial de un nuevo agente quimiopreventivo para el cáncer de vejiga de *Ganoderma lucidum*.

Aunque la remoción del tumor es efectiva para el tratamiento del cáncer celular transicional (TCC) de la vejiga, la tasa de recurrencia se mantiene alta. Hay una gran demanda de un agente quimio-preventivo poderoso para la gente en riesgo. Las células uro-epiteliales humanas (HUC), el blanco más importante de los carcinógenos de la vejiga más conocidos, son capaces de transformarse en tumorigénicas cuando son inmortalizadas con el virus Simian 40. Los efectos anticancerígenos de extractos definidos de *Ganoderma lucidum* (Lingzhi) debido a los mecanismos antioxidantes / oxidantes y citotóxicos fueron estudiados con la línea celular pre-maligna SV40-HUC-PC. Metodología breve: Las células SV40-HUC-PC se incubaron con 4-aminobifenilo (4-ABP) y/o extractos de Lingzhi (LE) como grupos de intervención. Se recolectaron los medios de cultivo celular de cada grupo en estudio a 0, 2, 4, 6, 12, 24, y 48 horas, para medir el poder antioxidante total (valor FRAP), la actividad secuestradora de radicales libres 1,1-Difenil-2-picrilhidracilo (DPPH) , y la concentración de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Más aún, se estudió la citotoxicidad de las células en cada grupo a las 24 y 48 horas de incubación, y 72 horas post-incubación, usando el método de la Lactato Dehidrogenasa (LDH) y/o el tinte con azul de tripan. Resultados y Discusión: Comparado con el grupo control, el estrés oxidativo fue inducido por el 4-ABP, mientras que las actividades antioxidantes se incrementaron por los extractos de Lingzhi, durante el curso de los cultivos de HUC. El poder antioxidante total FRAP se mantuvo a un nivel estacionario cuando las células se incubaron con ABP junto con extracto acuoso o etanólico de Lingzhi, indicando la protección potencial de las células de los ataques oxidativos. De manera interesante, a niveles no citotóxicos, el extracto etanólico de Lingzhi (LE) mata el 90% y 10% de las células pre-malignas con o sin 4-ABP a 48 horas respectivamente, mientras que el extracto acuoso no lo hace. Las células incubadas por 24 horas con 4-ABP/LE se lavaron y se nutrieron sucesivamente con medio conteniendo LE, y casi todas las células fueron asesinadas en 72 horas, sumado a los cambios morfológicos en las células. El crecimiento celular fue inhibido por LE en ausencia de 4-ABP por al menos 3 días. Conclusión: de manera concluyente, los resultados indicaron que el extracto etanólico de Lingzhi posee efectos anti-cancerígenos en los tres aspectos, que son (1) proteger a las células HUC de potenciales ataques oxidativos durante la carcinogénesis; (2) inhibir el crecimiento de las células pre-malignas SV40-HUC-PC; y (3) eliminar las células adversas bajo el estrés carcinogénico. Lingzhi es una fuente potencial de un nuevo agente

quimiopreventivo para el cáncer de vejiga. Se están investigando los mecanismos subyacentes respecto a la transducción de señales celulares.

**Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D 2007. Combined effect of green tea and Ganoderma lucidum on invasive behavior of breast cancer cells.** International Journal of Oncology 30(4):963-969.

Epidemiological studies have suggested that consumption of green tea may decrease the risk of a variety of cancers. In addition, mushroom *Ganoderma lucidum* has been used for the promotion of health, longevity and treatment of cancer in traditional Chinese medicine. In the present study we show that extract from green tea (GTE) increased the anticancer effect of *G. lucidum* extract (GLE) on cell proliferation (anchorage-dependent growth) as well as colony formation (anchorage-independent growth) of breast cancer cells. This effect was mediated by the down-regulation of expression of oncogene c-myc in MDA-MB-231 cells. Although individual GTE and GLE independently inhibited adhesion, migration and invasion of MDA-MB-231 cells, their combination demonstrated a synergistic effect, which was mediated by the suppression of secretion of urokinase plasminogen activator (uPA) from breast cancer cells. Our study suggests the potential use of combined green tea and *G. lucidum* extracts for the suppression of growth and invasiveness of metastatic breast cancers.

**Thyagarajan A, Zhu J, Sliva D 2007. Combined effect of green tea and Ganoderma lucidum on invasive behavior of breast cancer cells.** International Journal of Oncology 30(4):963-969. Efecto combinado del té verde y *Ganoderma lucidum* en el comportamiento invasivo de las células de cáncer de mama.

Estudios epidemiológicos han sugerido que el consumo de té verde puede disminuir el riesgo de una variedad de tipos de cáncer. Además, el hongo *Ganoderma lucidum* ha sido utilizado para la promoción de la salud, longevidad y el tratamiento de cáncer en la medicina tradicional china. En este estudio, mostramos que el extracto de té verde (GTE) incrementó el efecto anticancerígeno del extracto de *G. lucidum* (GLE) en la proliferación celular, así como también la formación de colonias de las células de cáncer de mama. Este efecto fue mediado por la desregulación de la expresión del oncogen c-myc en las células MDA-MB-231. Aunque el GTE y GLE inhibieron de manera individual e independientemente la adhesión, migración e invasión de las células MDA-MB-231, su combinación demostró un efecto sinérgico, que fue mediado por la supresión de la secreción del activador de plasminógeno uroquinasa (uPA) de las células de cáncer de mama. Nuestro estudio sugiere el uso potencial de extractos combinados de té verde y *G. lucidum* para la supresión del crecimiento e invasividad del cáncer metastásico de mama.



**Chen, A., Seleen, J. 2007. Potential Benefits of Ling Zhi or Reishi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst.(Aphyllophoromycetideae) to Breast Cancer Patients.** International Journal of Medicinal Mushrooms 9: 29-38.

We present a model case study of a stage IIIa breast cancer patient adapting to the adjuvant use of *Ganoderma lucidum* in conjunction with a standard regimen of breast cancer treatments (presurgery ACT chemotherapy, surgery, radiotherapy, and postsurgery chemoprevention). According to the personal account of the authors of this research, *G. lucidum* triterpene-enriched polysaccharide extract of a new hybrid, Reishi Gano 161, containing 12%  $\beta$ -D-glucan and 6% triterpenes, was beneficial to the patient in numerous ways, such as effective tumor shrinkage, minimal or transient side effects from chemotherapy and radiotherapy, and improvement of the quality of life, compared to the experience of patients who used only conventional cancer treatments. New studies unveiled the molecular mechanism of the antitumor activity of this legendary medicinal mushroom, which appeared to be based on the inhibition of the nuclear transcription factor, NF-kappaB (NF- $\kappa$ B). NF- $\kappa$ B is overexpressed in various cancer cell lines and can serve as a molecular target for the development of more precise chemoprevention and anticancer therapy.

**Chen, A., Seleen, J. 2007. Potential Benefits of Ling Zhi or Reishi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst.(Aphyllophoromycetideae) to Breast Cancer Patients.** International Journal of Medicinal Mushrooms 9: 29-38. Beneficios Potenciales de Ling Zhi u Hongo Reishi *Ganoderma lucidum* en los Pacientes con Cáncer de Mama.

Presentamos un estudio de un caso modelo de una paciente con cáncer de mama fase IIIa en adaptación al uso adyuvante de *Ganoderma lucidum* en conjunción con un régimen estándar de tratamientos de cáncer de mama (quimioterapia ACT precirugía, cirugía, radioterapia y quimopreención post-cirugía). De acuerdo a la experiencia personal de los autores de esta investigación, el extracto de polisacáridos enriquecido en triterpenos ReishiGano fue beneficioso para los pacientes en numerosas maneras, como reducción efectiva del tumor, efectos colaterales mínimos o transitorios de la quimio o radioterapia, y mejora en la calidad de vida comparada con la experiencia de pacientes que usaron sólo los tratamientos convencionales de cáncer. Nuevos estudios revelaron el mecanismo molecular de la actividad antitumoral de este legendario hongo medicinal, que parece estar basado en la inhibición del factor de transcripción nuclear, NF-kappaB (NF-KB). NF-rB está sobre-expresado en varias líneas celulares de cáncer y puede servir como un blanco molecular para el desarrollo de una quimipreención más precisa y de terapia anticáncer.

Estudio de un caso modelo de enfoque integrado

Diagnóstico del cáncer de mama

La paciente fue diagnosticada en el estadio IIIa (T2, N2, Mx) IDC, cáncer de mama invasivo, ER débilmente positivo, receptor de progesterona débilmente positivo, y detección de receptor IIER nu 3+ en el lado derecho. Los nódulos linfáticos en la axila derecha también estaban involucrados. En el estadio III (cáncer avanzado localmente), el

tumor es grande (>2 cm), y el cáncer se disemina a los nódulos linfáticos de la axila. T2: el tumor es mayor que 2 cm, pero menos de 5 cm, en tamaño. N2: metástasis a nódulos linfáticos. Mx: no hay metástasis a distancia. IDC: cáncer invasivo ductal (un cáncer que empieza en los conductos mamarios y luego irrumpe a través de la pared del ducto donde invade el tejido graso del seno). Tiene el potencial de metastatizarse en cualquier lugar en el seno, así como también a otras partes del cuerpo, a través del flujo sanguíneo y del sistema linfático.

#### Tratamiento del cáncer de mama

El tamaño original del tumor del paciente con cáncer de mama bajo investigación era muy grande como para una cirugía efectiva. Por consiguiente, se aplicó quimioterapia estándar pre-cirugía con adriamicina, citoxana, y taxotere (ACT): se administraron por vía intravenosa 4 rondas de neoadyuvante A/C más 4 rondas de taxotere en sucesión, con el uso de un adyuvante de extracto de *G. lucidum*, tomado por vía oral antes, durante, y después de los tratamientos convencionales prescritos de quimioterapia y radioterapia. La terapia del adyuvante *G.lucidum* representa la aplicación de una dosis alta del extracto de polisacárido enriquecido en triterpenos de los cuerpos de fructificación. El extracto contenía 12% de  $\beta$  D-glucano y 6% de triterpenos. Se utilizó una cepa de *G. lucidum* específicamente desarrollada, Reishi Gano 161. La ingesta de *G. luciclum* se suspendió por 5 días antes de la cirugía. Bajo la terapia integral con el extracto de *G. lucidum*, el tamaño del tumor se redujo de 5 cm a 0.8 cm y calificó para la cirugía. Ese tumor tan pequeño, 0.8 cm, no se detectó clínicamente por examinación manual, pero se reveló por diagnóstico por ultrasonido. La cirugía fue exitosa. Entonces se aplicó radioterapia post-cirugía. Se prescribieron medidas preventivas luego de la quimioterapia, cirugía y radioterapia como sigue: (1) Arimidex (antiaromatasa), diariamente por vía oral de 5 años hasta de por vida; (2) Herceptin, por inyecciones intravenosas (para el receptor HER nu 2) una vez por semana por un año. La aplicación de antiaromatasa requiere ER\* para ser efectiva (antiestrógeno sensible).

#### Beneficios del tratamiento adyuvante con el extracto de *Ganoderma lucidum*

La terapia del uso adyuvante de *G. lucidum* junto con el régimen convencional de quimioterapia, cirugía, radioterapia, y quimioprevención post-cirugía le permitió a la paciente tolerar el régimen de tratamiento severo y tóxico. Los efectos beneficiosos del uso adyuvante del extracto de *G. lucidum* con el régimen de tratamiento convencional de cáncer de mama se puede resumir de la siguiente manera:

1. Una drástica reducción del tamaño del tumor (de 5 cm a 0.8 cm). Aunque no hubo un control de placebo para elucidar si el uso adyuvante del extracto de *G. luciclum* junto con 8 sesiones de quimioterapia con ACT contribuyó al achicamiento del tumor, una comparación con el progreso de otros pacientes con cáncer de mama que no tomaron *G.lucidum*, así como evidencia de otros estudios científicos, sugirieron que el extracto de *G. lucidum* podría ser beneficioso.
2. No hubo pérdida de peso a lo largo del régimen de tratamiento prolongado. La pérdida de peso puede ser un serio problema para los pacientes con cáncer de mama y para los pacientes con cáncer en general.
3. Razonable a buen apetito. La mayoría de los pacientes poseen muy poco apetito durante la quimioterapia.
4. Ausencia de náuseas y vómitos, con la excepción de un caso pasajero leve durante la quimioterapia AC inicial. El cytoxan (ciclofosfamida), en particular, tiende a inducir el vómito.



5. Ausencia de diarrea o constipación. No hubo problemas digestivos
6. Un nivel razonable de energía. Sin fatiga excesiva.
7. El paciente no sufrió ningún resfrío común, gripe o infección viral, a pesar de la exposición a individuos enfermos.
8. Ausencia de infecciones tóxicas.
9. Ausencia de dolor en todo tiempo.
10. Ausencia de problemas cardíacos.

No obstante, la paciente tuvo pérdida pasajera del cabello, leucopenia, y una caída en la cuenta del hematocrito como resultado del uso extenso y continuado de 8 sesiones de los agentes quimioterapéuticos ACT. Con el enfoque integral, incluyendo los constituyentes bioactivos de *G. lucidum*- la paciente pudo mantener el esquema de quimioterapia, excepto por un corto período durante el cual fue tratada por leucopenia. Éste es uno de los beneficios más importantes asociados al uso adyuvante de *G. lucidum*, dado que la imposibilidad de mantener el esquema de tratamiento quimioterápico en el tiempo por los efectos laterales tóxicos, es la mayor valla para los pacientes con cáncer.

**Zhang, Y., Lin, Z. Hu, Y., Wang, F. 2007. Effect of Ganoderma Lucidum Capsules on T-Lymphocyte Subsets in Soccer Players of Living High-Training Low.** British Journal of Sports Medicine 42: 819-822.

**Objective:** *G. lucidum* is a popular Chinese herb with an impressive array of reputed health benefits. The purpose of this study was to provide information related to the *G. lucidum* capsules modulating on T-lymphocyte subsets in soccer players during 28 day living high-training low (LHTL) trial and its possible mechanism. **Methods:** Forty male soccer players were randomly assigned into four groups: Control (living at sea level), LHTL1, 2 and 3. The three LHTL groups had lived in normobaric hypoxic rooms for 28 days. Four groups trained together at sea level. LHTL1, 2 and 3 groups were provided with placebo, *G. lucidum* at 10 capsules/day and at 20 capsules/day respectively for 6 weeks (2 weeks baseline supplementation + the main 28 day treatment period). Lymphocyte subsets were quantitated using flow cytometry method. **Results:** In the LHTL1 group, when the CD4+/CD8+ ratio was expressed as relative changes from the baseline, a significant decrease was seen at 28-day compared to the baseline. Furthermore, a significant decrease was observed between LHTL1 and Control groups at 21-day. In LHTL2 group the relative change of CD4+/CD8+ ratio from the baseline was significantly lower at 28-day compared with the pre-trial baseline value. Generally, in LHTL3 group there was a trend that the percent changes of CD4+/CD8+ ratio from the baseline were higher than the values in LHTL1 and LHTL2 groups, but not significant. **Conclusion:** LHTL could affect T-lymphocyte subsets significantly as a result of the two simultaneous stimuli of physical activity and exposure to hypoxia. The ingestion *G. lucidum* in LHTL3 group could help to ameliorate the variation of CD4+/CD8+ratio in LHTL training and polysaccharides from *G. lucidum* might be main active components for the cell-mediated immune function.

**Zhang, Y., Lin, Z. Hu, Y., Wang, F. 2007. Effect of Ganoderma Lucidum Capsules on T-Lymphocyte Subsets in Soccer Players of Living High-Training Low.** British Journal

of Sports Medicine 42: 819-822. Efecto de las Cápsulas de *Ganoderma lucidum* en los Subgrupos de Linfocitos T en Jugadores de Soccer de Bajo Entrenamiento-Vida Intensa

**Objetivo:** *G. lucidum* es una hierba popular china con reputación de ser beneficiosa para la salud. El propósito de este estudio es proveer información en relación al ensayo de la modulación de las cápsulas de *G. lucidum* sobre los subconjuntos de linfocitos T en los jugadores de soccer durante 28 días con entrenamiento “Living High-Training Low” (LHTL) y su posible mecanismo. **Métodos:** Cuarenta jugadores masculinos de soccer se asignaron al azar en cuatro grupos: Control (que viven a nivel del mar), LHTL1, 2 y 3. Los tres grupos LHTL habían vivido en ambientes normobáricos hipóxicos por 28 días. Los cuatro grupos se entrenaron juntos al nivel del mar. A los grupos LHTL1, 2 y 3 se les proveyó placebo, *G. lucidum* a razón de 10 cápsulas/día y 20 cápsulas/día, respectivamente por 6 semanas (2 semanas suplementación basal + 28 días de período de tratamiento principal). Se cuantificaron los linfocitos con el método de flujo citométrico. **Resultados:** En el grupo LHTL1, cuando la relación CD4+/CD8+ se expresó como cambios relativos de la línea basal, se observó una disminución significativa al día 28, comparada con el valor basal. Más aún, se observó una disminución significativa entre LHTL1 y los grupos Control al día 21. En el grupo LHTL2 el cambio relativo de la razón CD4+/CD8+ respecto de la línea basal fue significativamente menor al día 28 en comparación al valor basal pre-ensayo. En general, en el grupo LHTL3 hubo una tendencia a que los cambios porcentuales de la razón CD4+/CD8+ respecto de la línea basal fueron mayores que los valores en los grupos LHTL1 y LHTL2, pero no significativos. **Conclusión:** LHTL podría afectar los subconjuntos de linfocitos T significativamente, como resultado de dos estímulos simultáneos de actividad física y exposición a hipoxia. La ingestión de *G. lucidum* en el grupo LHTL3 podría ayudar a mejorar la variación de la relación CD4+/CD8+ en el entrenamiento LHTL y los polisacáridos de *G. lucidum* podrían ser los componentes más activos para la función inmunológica mediada por células.

**Lai, C., Yu, M., Yuen, W., So, K., Zee, S., Chang, R. 2008. Antagonizing  $\beta$ -amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus *Ganoderma lucidum*. Brain Research 1190: 215-224.**

*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. (Lingzhi) is a medicinal fungus used clinically in many Asian countries to promote health and longevity. Synaptic degeneration is another key mode of neurodegeneration in Alzheimer's disease (AD). Recent studies have shown the loss of synaptic density proteins in each individual neuron during the progression of AD. It was recently reported that  $\beta$ -amyloid ( $A\beta$ ) could cause synaptic dysfunction and contribute to AD pathology. In this study, we reported that aqueous extract of *G. lucidum* significantly attenuated  $A\beta$ -induced synaptotoxicity by preserving the synaptic density protein, synaptophysin. In addition, *G. lucidum* aqueous extract antagonized  $A\beta$ -triggered DEVD cleavage activities in a dose-dependent manner. Further studies elucidated that phosphorylation of c-Jun N-terminal kinase, c-Jun, and p38 MAP kinase was attenuated by *G. lucidum* in  $A\beta$ -stressed neurons. Taken together, the results prove a hypothesis that anti-aging *G. lucidum* can prevent harmful effects of the exterminating toxin  $A\beta$  in AD.

**Lai, C., Yu, M., Yuen, W., So, K., Zee, S., Chang, R. 2008. Antagonizing  $\beta$ -amyloid peptide neurotoxicity of the anti-aging fungus *Ganoderma lucidum*.** Brain Research 1190: 215-224. Neurotoxicidad antagonica al peptide  $\beta$ -amiloide del hongo anti-envejecimiento *Ganoderma lucidum*.

*Ganoderma lucidum* (Leyss. ex Fr.) Karst. (Lingzhi) es un hongo medicinal utilizado clínicamente en muchos países asiáticos para promover la salud y la longevidad. La degeneración sináptica es otra clave de neurodegeneración en la enfermedad de Alzheimer (AD). Estudios recientes han mostrado la pérdida de proteínas de densidad sináptica en cada neurona durante la progresión de AD. Se ha reportado recientemente que la proteína  $\beta$ -amiloide ( $A\beta$ ) podría causar disfunción sináptica y contribuir a la patología de AD. En este estudio, reportamos que el extracto acuoso de *G. lucidum* atenuó significativamente la sinaptotoxicidad inducida por  $A\beta$ , preservando la proteína sináptica, sinaptofisina. Además, el extracto acuoso de *G. lucidum* antagonizó con las actividades de clivaje de  $A\beta$  en un modo dosis dependiente. Estudios adicionales mostraron que la fosforilación de quinasas se atenuó con *G. lucidum* en neuronas con  $A\beta$ . Estos resultados prueban la hipótesis de que *G. lucidum* puede prevenir los efectos dañinos de la toxina  $A\beta$  en AD.

**Shing, M.K., Leung, T. F., Chu, Y. L., Li, C. Y., Chik, K. W., Leung, P. C., Lee, V., Yuen, P. M., Li, C. K. 2008. Randomized, double-blind and placebo-controlled study of the immunomodulatory effects of Lingzhi in children with cancers.** Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S: 14021.

**Background:** Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) is a traditional Chinese medicine which is widely used to ‘strengthen immunity’ among patients with cancers. However, there is no published randomized controlled trial on its efficacy and safety despite the many *in vitro* studies showing its anti-viral and anti-oxidative. **Methods:** This randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel- group clinical trial recruited cancer patients aged 2–18 years from Children's Cancer Centre of a university-affiliated teaching hospital. These patients were recruited either during maintenance (for leukemias) or within weeks following (for solid tumors) chemotherapy. Stratified by underlying cancers, they were randomized to receive 4–6 capsules daily of Lingzhi or matched placebo, which were manufactured by our Institute of Chinese Medicine according to GMP standard, for 6 months. The changes in subjects’ lymphoproliferative responses to mitogens during study were compared between Lingzhi and placebo groups. **Results:** 29 patients were assigned to each of Lingzhi or placebo groups, with mean (SD) age being 8.9 (4.4) years and 9.6 (5.2) years respectively ( $P=0.553$ ). Sixteen subjects in Lingzhi group and 17 subjects in placebo group suffered from leukemias, and others had solid tumors ( $P=0.791$ ). The mean (95% CI) changes in stimulation indices (SI) of purified peripheral blood mononuclear cells (PBMC) to phytohemagglutinin (PHA) and pokeweed mitogen (PWM) were 364 (42–687) and 83 (44–121) for Lingzhi group and -134 (-580–311) and -1 (-56–54) for placebo ( $P=0.046$  for PHA and 0.028 for PWM). The result for lymphoproliferative response to concanavalin A was marginally significant ( $P=0.074$ ). None of the subjects had significant hematologic or biochemical derangement. Patients were followed for a median of 2.9 years (IQR 2.3–3.8 years), and 20 from Lingzhi group and 21 from placebo remained disease-free.

**Conclusions:** A 6-month treatment with Lingzhi augments mitogen-induced lymphoproliferative responses in immunocompromized children with cancers.

**Shing, M.K., Leung, T. F., Chu, Y. L., Li, C. Y., Chik, K. W., Leung, P. C., Lee, V., Yuen, P. M., Li, C. K. 2008. Randomized, double-blind and placebo-controlled study of the immunomodulatory effects of Lingzhi in children with cancers.** Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 26, No 15S: 14021. Estudio con control de placebo, doble ciego, al azar de los efectos inmunomoduladores del Lingzhi en niños con cáncer.

Lingzhi (*Ganoderma lucidum*) es una medicina tradicional china que se usa ampliamente para “reforzar la inmunidad” en pacientes con cáncer. No obstante, no hay ensayos controlados al azar publicados sobre su eficacia y seguridad, a pesar de los muchos estudios *in vitro* mostrando su actividad anti-viral y anti-oxidativa. Métodos: Este ensayo clínico al azar, doble ciego, con control de placebo, grupo paralelo, reclutó pacientes con cáncer de 2–18 años del Children's Cancer Centre. Estos pacientes fueron reclutados, tanto durante el mantenimiento (para las leucemias), como entre las semanas que procedían (para los tumores sólidos) a la quimioterapia. Estratificados por el tipo de cáncer, ellos se distribuyeron al azar para recibir 4–6 cápsulas diarias de Lingzhi o placebo, las cuales fueron fabricadas por el Institute of Chinese Medicine acorde a los estándares GMP por 6 meses. Los cambios en las respuestas linfo-proliferativas a los mitógenos durante el estudio se compararon entre los grupos Lingzhi y placebo. Resultados: se asignaron 29 pacientes a cada grupo, Lingzhi o placebo, con una edad media (SD) entre 8.9 (4.4) años y 9.6 (5.2) años, respectivamente ( $P=0.553$ ). Dieciséis sujetos en el grupo Lingzhi y 17 sujetos en el grupo placebo sufrían de leucemias, y otros tenían tumores sólidos ( $P=0.791$ ). Los cambios medios (95% CI) en los índices de estimulación (SI) de las células mononucleares sanguíneas periféricas purificadas (PBMC) a fitohemaglutinina (PHA) y el mitógeno carmín (PWM) fueron 364 (42–687) y 83 (44–121) para el grupo Lingzhi y -134 (-580–311) y -1 (-56–54) para placebo ( $P=0.046$  para PHA y 0.028 para PWM). El resultado para la respuesta linfoproliferativa a la concanavalina A fue marginalmente significativa ( $P=0.074$ ). Ninguno de los sujetos tuvo desórdenes hematológicos o bioquímicos significativos. Conclusiones: Un tratamiento de 6 meses con Lingzhi aumenta las respuestas linfo-proliferativas en niños inmuno comprometidos con cáncer.

**Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada, A., Itoh, K., Konishi, F., Kumamoto, S., Shimizu, K., Kondo, R., Matsuoka, K. 2008. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms.** *Asian J Androl.* 10(5):777-785.

**Aim:** To evaluate the safety and efficacy of an extract of *Ganoderma lucidum* that shows the strongest 5 $\alpha$ -reductase inhibitory activity among the extracts of 19 edible and medicinal mushrooms by a double-blind, placebo-controlled, randomized and dose-ranging study in men with lower urinary tract symptoms (LUTS). **Methods:** In this trial, we randomly assigned 88 men over the age of 49 years who had slight-to-moderate LUTS to 12 weeks of treatment with *G. lucidum* extract (6 mg once a day) or placebo. The primary outcome

measures were changes in the International Prostate Symptom Score (IPSS) and variables of uroflowmetry. Secondary outcome measures included changes in prostate size, residual urinary volume after voiding, laboratory values and the reported adverse effects. **Results:** *G. lucidum* was effective and significantly superior to placebo for improving total IPSS with 2.1 points decreasing at the end of treatment (mean difference,  $-1.18$  points; 95% confidence interval,  $-1.74$  to  $-0.62$ ;  $P < 0.0001$ ). No changes were observed with respect to quality of life scores, peak urinary flow, mean urinary flow, residual urine, prostate volume, serum prostate-specific antigen or testosterone levels. Overall treatment was well tolerated with no severe adverse effects. **Conclusion:** The extract of *G. lucidum* was well tolerated and improved IPSS scores. These results encouraged a further, large-scale evaluation of phytotherapy for a long duration using the extract of *G. lucidum* on men with LUTS.

**Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, Yamada, A., Itoh, K., Konishi, F., Kumamoto, S., Shimizu, K., Kondo, R., Matsuoka, K. 2008. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J Androl.* 10(5):777-785. Ensayos clínicos al azar de un extracto etanólico de *Ganoderma lucidum* en hombres con síntomas del tracto urinario bajo.**

Objetivo: Evaluar la seguridad y eficacia de un extracto de *Ganoderma lucidum* que muestra la mayor actividad inhibitoria de la 5 $\alpha$ -reductasa entre los extractos de 19 hongos comestibles y medicinales por medio de un estudio doble ciego, con control de placebo, al azar, en hombres con síntomas del tracto urinario bajo (LUTS). Métodos: En este ensayo, asignamos al azar 88 hombres con más de 49 años con síntomas leves a moderados del tracto urinario bajo (LUTS) a 12 semanas de tratamiento con extracto de *G. lucidum* (6 mg por día) o placebo. Las mediciones de los resultados primarios fueron los cambios en el Score de Síntomas Prostáticos Internacional (IPSS) y variables de uroflujometría. Las mediciones de resultados secundarios incluyeron cambios en el tamaño de la próstata, el volumen urinario residual, valores de laboratorio y los efectos adversos reportados. Resultados: *G. lucidum* fue efectivo y significativamente superior al placebo para mejorar el IPSS total con 2,1 puntos decreciendo al final del tratamiento (diferencia media,  $-1,18$  puntos; 95% de intervalo de confianza,  $-1,74$  a  $-0,62$ ;  $P < 0.0001$ ). No se observaron cambios con respecto a los scores de calidad de vida, flujo urinario pico, flujo urinario medio, orina residual, volumen prostático, antígeno prostático específico o niveles de testosterona. El tratamiento total fue bien tolerado sin efectos adversos severos. Conclusión: El extracto de *G. lucidum* fue bien tolerado y mejoró los scores de IPSS. Estos resultados animan a una evaluación posterior a gran escala de fitoterapia de larga duración utilizando los extractos de *G. lucidum* en hombres con LUTS.

**Sadava, D., Still, D.W., Mudry, R.R., Kane, S.E. 2009. Effect of *Ganoderma* on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells. *Cancer Letters* 277: 182–189.**

Multidrug resistance is a major problem in small-cell lung cancer (SCLC). *Ganoderma lucidum* is a widely used herb is traditional Chinese medicine. We tested the effects of



*Ganoderma* on drug-sensitive (H69) and multi-drug resistant (VPA) human SCLC cells. Both cells showed equal cytotoxicity when incubated with extracts of mycelia of 9 species of *Ganoderma*, including *G. lucidum*. Cells treated with the IC<sub>50</sub> of cytotoxic *Ganoderma* and analyzed by flow cytometry-PI staining showed increases in S phase. When compared untreated controls or SCLC cells treated with extracts of non-cytotoxic *Ganoderma* species, cells treated with extracts of cytotoxic *Ganoderma* species responded with an induction of apoptosis similar to cells treated with the chemotherapeutic drugs etoposide and doxorubicin. This was shown by four criteria: increased DNA fragmentation within cells as measured by ELISA; increased TUNEL staining for DNA breaks; increased specific activities of caspases 3 and 9, but not caspase 8 by colorimetric assays, indicating the endogenous pathway; and similar patterns changes in the expressions of 9 genes involved in the cell cycle/apoptosis, as measured by RT-PCR and capillary electrophoresis. Pre-incubation of drug-resistant SCLC cells with cytotoxic *Ganoderma* reduced the IC<sub>50</sub> for etoposide (3.4–0.21 μM) and doxorubicin (0.19–0.04 μM). These results show that extracts of several species of *Ganoderma* are cytotoxic to both drug-sensitive and drug-resistant SCLC cells, are pro-apoptotic, induce gene expression patterns that are similar to SCLC cells treated with chemotherapeutic drugs, and can reverse resistance to chemotherapeutic drugs.

**Sadava, D., Still, D.W., Mudry, R.R., Kane, S.E. 2009. Effect of *Ganoderma* on drug-sensitive and multidrug-resistant small-cell lung carcinoma cells.** *Cancer Letters* 277: 182–189. Efecto del *Ganoderma* sobre las células de carcinoma de pulmón resistentes y sensibles a drogas.

La resistencia a multidrogas es un problema mayor en las células pequeñas de cáncer de pulmón (SCLC). *Ganoderma lucidum* es una hierba ampliamente utilizada en la medicina tradicional china. Nosotros evaluamos los efectos de *Ganoderma* sobre las células humanas SCLC, sensibles a las drogas (H69) y resistentes a las multi-drogas (VPA). Ambas células mostraron la misma citotoxicidad cuando se incubaron con extractos de micelio de 9 especies de *Ganoderma*, incluyendo *G. lucidum*. Las células tratadas con el IC<sub>50</sub> de *Ganoderma* citotóxico y analizadas por citometría de flujo-tinción PI mostraron aumentos en la fase S. Cuando se compararon controles no tratados o células SCLC tratadas con extractos de especies de *Ganoderma* no citotóxicas, las células tratadas con extractos de especies de *Ganoderma* citotóxicas respondieron con una inducción de la apoptosis similar a las células tratadas con las drogas quimioterápicas etoposido y doxorubicina.

Esto se mostró con cuatro criterios: fragmentación aumentada de DNA en las células medido por ELISA; tinción TUNEL incrementada para los cortes de DNA; actividades específicas aumentadas de las caspasas 3 y 9, pero no la caspasa 8 por ensayos colorimétricos, indicando el paso endógeno y cambios de patrones similares en las expresiones de 9 genes involucrados en la apoptosis del ciclo celular, de acuerdo a lo medido por RT-PCR y electroforesis capilar. La pre-incubación de las células SCLC resistentes a las drogas con *Ganoderma* citotóxico, redujo el IC<sub>50</sub> para el etoposido (3.4–0.21 μM) y doxorubicina (0.19–0.04 μM). Estos resultados muestran que los extractos de diversas especies de *Ganoderma* son citotóxicos para las células SCLC, tanto para las sensibles como para las resistentes a las drogas, son pro-apoptóticos, inducen los patrones de expresión de genes que son similares a las células SCLC tratadas con drogas quimioterápicas, y pueden revertir la resistencia a las drogas quimioterápicas.