

Właściwości lecznicze grzybów wielkoowocnikowych

Medicinal properties of macrofungi

Dorota Hilszczańska

Instytut Badawczy Leśnictwa, Zakład Ekologii Lasu, ul. Braci Leśnej 3, Sękocin Stary, 05–090 Raszyn, Poland

Tel. +48 22 7150502, fax.+48 22 7150504, e-mail: d.hilszczanska@ibles.waw.pl

Abstract. This review highlights the importance to people of some types of wild fungi considered in the context of non-wood forest products. Macrofungi are used both for food and medicine purposes. Substances isolated from the higher Basidiomycetes and Ascomycetes mushrooms express promising immune modulating, antitumor, antiviral, antibacterial and antidiabetic properties. They have been, and are presently, used against cancer in some countries in Far East as well as in the United States of America and Canada. Their useful properties are mainly conferred by biologically-active polysaccharides present in the fruiting bodies and cultured mycelium. A few dozen different polysaccharide antitumor agents have been developed from such species as: *Ganoderma lucidum*, *Lentinus edodes*, *Schizophyllum commune*, *Trametes versicolor* and *Inonotus obliquus*. In the review some other fungi and their properties are also described. The information is provided to widen our knowledge of the importance of the organisms that live in forest ecosystems.

Key words: fungal polysaccharides, medicinal mushrooms, antitumor activities

1. Wstęp

Własności lecznicze grzybów wielkoowocnikowych (głównie należących do Basidiomycota) znane były od tysiącleci i stosowane w medycynie ludowej (Hobbs 1995; Wasser, Weis 1999). Historia wykorzystania różnego rodzaju ekstraktów grzybowych wykazujących działanie immunostymulacyjne, przeciwzapalne i przeciwrakowe sięga czasów dawnej Japonii, Chin i innych krajów Dalekiego Wschodu. W wielu krajach wysoko rozwiniętych (Stany Zjednoczone, Izrael) wykorzystuje się zdobycze naukowe tamtych regionów do wprowadzenia uzupełniających metod terapeutycznych (Wasser 2002).

Do najlepiej poznanych substancji obecnych w grzybach, wykazujących własności farmakologiczne (szczególnie antyrakowe i immunologiczne) należą polisacharydy (Ooi, Liu 2000; Wasser 2002; Moradali et al. 2007; Zhang et al. 2007). Polisacharydy lub kompleksy polisacharydowo-białkowe występujące w grzybach skupiają uwagę badaczy, gdyż uważa się, że mogą hamować rozrost guzów nowotworowych, zwiększając zdolności obronne organizmu. Często nazywa się je obronnym potencjałem gospodarza lub biologicznymi modyfikatorami reakcji (BRMs) (Leung et al. 2006;

Moradali et al. 2007). Ponadto wymienione biomakromolekuły mają zdolność zapobiegania nowotworzeniu (kancerogenezie) i przerzutom guzów nowotworowych (Guterres et al. 2005; Lee et al. 2005). Mechanizm działania antyrakowego polisacharydów nie jest jeszcze w pełni poznany, jednak wiadomo, że mogą one aktywować komórki odpornościowe. Pobudzają podziały limfocytów i makrofagów oraz syntezę cytokin (w tym interleukin, interferonów i immunoglobulin skierowanych przeciwko antygenom rakowym) (Wasser 2002; Moradali et al. 2007).

W latach 70. i 80. ubiegłego wieku wyizolowano kilka polisacharydów o działaniu antyrakowym. Były to: lentynian, schizofylin i kompleksy polisacharydowo-białkowe (PSK, PSP) otrzymane z *Lentinus edodes*, *Schizophyllum commune* i *Trametes versicolor*, które cieszą się dużą popularnością w krajach Dalekiego Wschodu (Mizuno et al. 1995; Ooi i Liu 2000). Szeroko stosowane, jako suplementy dietetyczne i terapeutyczne, wspomagające leczenie raka były też β -D-glukany obecne w *Grifola frondosa*, *Sparassis crispa*, *Agaricus blazei* czy *Phellinus linteus*. W minionym dziesięcioleciu powstało wiele prac przeglądowych poświęconych zagadnieniom związanym z własnościami antyrakowymi polisacharydów, m.in. izolacji, aktywności biologicznej,

Tabela 1. Polisacharydy grzybowe o własnościach antyrakowych

Table 1. Antitumor polysaccharides from fungi

| Polisacharyd Polysaccharide | Gatunek grzyba Species of fungus | Literatura Literature |
|--------------------------------|---|---|
| Homoglukany | | |
| (1→6)-β-glukan | <i>Agaricus blazei</i> , <i>A. brasiliensis</i> , <i>Lyophyllum decastes</i> , | Kobayashi et al., 2005; Camelini et al., 2005; Angeli et al., 2006; Ukawa et al., 2000; |
| (1→3)-β-glukan | <i>Agrocybe cylindracea</i> , <i>Amanita muscaria</i> , <i>Auricularia auricula</i> , <i>Collybia dryophila</i> , <i>Cordyceps sinensis</i> , <i>Flammulina velutipes</i> , <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Grifora frondosa</i> , <i>Hericium erinaceus</i> , <i>Lentinus edodes</i> , <i>Phellinus linteus</i> , <i>Pleurotus ostreatus</i> , <i>Schizophyllum commune</i> , <i>Sparassis crispa</i> , | Yoshida et al., 1996; Kiho et al., 1992; Misakiet Kakuta, 1995; Pacheco-Sanchez et al., 2006; Yalin et al., 2005; Smiderle et al., 2006; Han et al., 1995; Kodama et al., 2002; Dong et al., 2006; Surenjav et al., 2005; Kim et al., 1996; Carbonero et al., 2006; Ogawa and Kaburagi, 1982; Ohno et al., 2000; |
| β-glukan | <i>Trametes gibbona</i> , <i>Tylopilus felleus</i> , <i>Volvarella volvacea</i> , | Czarneckiet Grzybek, 1995; Grzybek et. al., 1990; Kishida et al., 1989; |
| Heteroglukany | | |
| Mannogalaktooglukan | <i>Agaricus blazei</i> , <i>Fomitella fraxinea</i> , <i>Pleurotus cornucopiae</i> , <i>P. pulmonarius</i> , | Cho et al., 1999; Cho et al., 1998; Gutierrez et al., 1996; Gutierrez et al., 1996; |
| Ksylogalaktooglukan | <i>Inonotus obliquus</i> , | Mizuno et al., 1999; |
| Ksyloglukan | <i>Pleurotus pulmonarius</i> , <i>Polyporus cnfluens</i> , | Gutierrez et al., 1996; Mizuno et al., 1992; |
| Galaktoksyloglukan | <i>Hericium erinaceus</i> , | Mizuno et al., 1992; |
| Heteroglikany | | |
| Heteroglaktan | <i>Agaricus bisporus</i> , <i>B. blazei</i> , <i>Flammulina velutipes</i> , <i>Pleurotus erynii</i> , <i>P. ostreatus</i> , | Shidaet Sakai, 2004; Shidaet Sakai, 2004; Shidaet Sakai, 2004; Shidaet Sakai, 2004; Shidaet Sakai, 2004; |
| Fukogalaktan | <i>Hericium erinaceus</i> , | Shidaet Sakai, 2004; |
| Glukogalaktan | <i>Ganoderma tsugae</i> , <i>Hericium erinaceus</i> , | Wang et al., 1993; Wang et al., 2004, |
| Galaktoman | <i>Collybia maculata</i> , | Lim et al., 2005; |
| Mannogalaktofukan | <i>Grifola frondosa</i> , | Zhuang et al., 1994; |

| Polisacharyd Polysaccharide | Gatunek grzyba Species of fungus | Literatura Literature |
|--|--|---|
| Kompleks polisacharydowo-białkowy | | |
| (1→6)-β-D-glukan – białko | <i>Agaricus blazei</i> , | Honget Choi, 2007; |
| 1→3)-β-glukan – białko | <i>Ganoderma tsuage</i> , | Wang et al., 1993; |
| Proteoglikan | <i>Ganoderma lucidum</i> , <i>Pleurotus ostreatus</i> | Baek et al., 2002; |
| α-glukona – białko | <i>Tricholoma matsutake</i> | Hoshi et al., 2005; |
| Polisacharyd – białko | <i>Hebeloma crustuliniforme</i> , <i>Phellinus linteus</i> , <i>Tricholoma lobayense</i> , | Choet Chung, 1999; Kim et al., 2006; Liu et al., 1996; |
| Heteroglikan – białko | <i>Grifora frondosa</i> , <i>Pleurotus sajor-caju</i> , <i>Tremella fuciformis</i> . | Zhuang et al., 1994; Zhuang et al., 1993; Cho et al., 2006. |

strukturze chemicznej i tworzeniu nowych leków (Ooi, Liu 2000; Wasser 2002; Mordali et al. 2007).

Celem tej pracy jest przedstawienie obecnego stanu wiedzy na temat polisacharydów grzybowych, mających zastosowanie w medycynie, w leczeniu nowotworów.

2. Związki o działaniu antyrakowym obecne w grzybach

Za grzyby wielkoowocnikowe uważa się te, które posiadają wyraźny, widoczny gołym okiem owocnik. Taksonomicznie należą do klas: Basidiomycetes i Ascomycetes, przy czym zdecydowana ich większość mieści się w tej pierwszej. Wiedza na temat rzeczywistej liczby gatunków grzybów zdefiniowanych jako wielkoowocnikowe jest wciąż niepełna. Hawksworth (2001) podaje, że ich liczba mieści się między 14 000 a 22 000. Szacuje się, że 2000 gatunków może być spożywanych bez uszczerbku dla zdrowia, 700 zaś ma potwierdzone naukowo własności farmakologiczne (Wasser 2002). Grzyby stanowią zatem ogromne i wciąż niewykorzystane źródło nowych zastosowań w farmacji i medycynie, przede wszystkim dzięki obecności polisacharydów o własnościach immunostymulacyjnych i antyrakowych. Biologicznie czynne polisacharydy znajdują się nie tylko w owocnikach, ale również w grzybni hodowlanej (czyste kultury), sklerotach czy filtratach (Cheung 2008). Wiele polisacharydów grzybowych występuje w formie glukanów o różnym typie połączeń glikozydowych, niektóre są prawdziwymi heteroglikanami, inne zaś pozostają związane z białkami (Ooi, Liu 2000). Grzybowe polisacharydy o własnościach antyrakowych wydają się być związane z ścianą komórkową, zbu-

dowaną z chityny, celulozy (1→3, 1→6)-β-glukanów oraz (1→3)-α-glukanów czy kompleksów polisacharydowo-białkowych, takich jak: galaktomannan białkowy i glukuromannan białkowy (Zhang et al. 2007). Jednakże w chitynie nie stwierdzono przeciwrakowych właściwości (Mizuno et al. 1995).

Ze względu na budowę chemiczną polisacharydy można podzielić na homo- i heteroglukany. Stanowią one najliczniejszą grupę wśród polisacharydów o antyrakowym działaniu. Licznie wspierają je heteroglikany i kompleksy polisacharydowo-białkowe. W tabeli 1 przedstawiono niektóre z wyizolowanych z grzybni wegetatywnej lub owocnika związków polisacharydowych o właściwościach antynowotworowych.

Polisacharydy wykazujące działanie przeciwnowotworowe różnią się znacząco pod względem budowy chemicznej i własności fizycznych. Szeroki zakres aktywności mają związki homopolimerowe i złożone heteropolimery. Jednakże przeprowadzenie korelacji między strukturą polisacharydu a skutecznością w zwalczaniu choroby jest niezwykle trudne. Wydaje się, że istotną rolę w działaniu związku odgrywa rodzaj wiązań glikozydowych (Bohn, BeMiller, 1995). Surenjav i współautorzy (2006) sądzą, że β-glukany zawierające głównie wiązania (1→6) charakteryzują się mniejszą aktywnością w zwalczaniu komórek rakowych, podobnie jak te o niższym ciężarze cząsteczkowym. Obserwowana naturalna zmienność polisacharydów antyrakowych oraz wielość związków o odmiennej budowie chemicznej, jak: heteroglikany i związki heteroglikanowo-białkowe sprawia, że wciąż nierozwiązana pozostaje kwestia, która struktura polisacharydu decyduje o jego aktywności antyrakowej.

3. Wybrane gatunki grzybów i opis substancji w nich zawartych stosowanych w medycynie

Obecnie wśród grzybów wykorzystywanych w onkologii dużą popularnością cieszą się gatunki należące do rodzaju *Ganoderma*: *G. lucidum*, *G. tsugae*, *G. capense* i *G. applanatum*, są one zarazem najlepiej poznanymi grzybami leczniczymi na Dalekim Wschodzie (Cheung 2008). Zawierają szereg polisacharydów o własnościach antyrakowych, są nimi: β -glukan, glukuronoglikan, mannoglikan, inne aktywne heteroglikany, jak również kompleksy polisacharydowo-białkowe. Ekstrakt z *G. lucidum* hamuje namnażanie się komórek rakowych, jest stosowany w walce z rakiem piersi. Jeden z glukanów, oznaczony symbolem LZS-1, uzyskany z zarodników *G. lucidum* w doświadczeniach przeprowadzanych na myszach, okazał się skuteczny przeciwko sarkoma 180 (mięsak 180) i rakowi płuc Lewisa (Jiang et al. 2004). Polisacharyd wyizolowany z grzybnicy wegetatywnej *G. lucidum* jest głównym składnikiem leku podawanego zwierzętom (faza doświadczeń) chorującym na włókniaka złośliwego. Ten sam związek zwiększa aktywność fagocytów u człowieka (Lee et al. 2003).

Badania dotyczące antyrakowego działania substancji obecnych w *Lentinus edodes* rozpoczęto już w latach 70. ubiegłego wieku (Chihara et al. 1970). Wyizolowany β -glukan, nazwany lentinianem, w badaniach *in vitro* nie wykazywał bezpośredniego działania na komórki rakowe (Wasser 2002). Próby chemicznej modyfikacji związku nierozpuszczalnego w wodzie (α -(1 \rightarrow 3)-D-glukan) do uwodnionego siarczanu okazały się mieć pozytywny wynik, zastosowanie nowego związku spowodowało zahamowanie rozrostu komórek rakowych u 52% badanych, chorych na raka piersi (Zhang, Cheung 2002).

Schizofyfan wyizolowany z *Schizophyllum commune* jest podobny do lentinianu pod względem budowy chemicznej i biologicznej aktywności, jak również działania antyrakowego (Jong et al. 1991). Schizofyfan przywraca i zwiększa odporność komórkową w chorym organizmie poprzez aktywację makrofagów (Okazaki et al. 1995). Podobnie działa endopolisacharyd otrzymany z grzybnicy wegetatywnej *Inonotus obliquus* (Kim et al. 2005).

W przypadku (1 \rightarrow 3)- β -glukanów wyekstrahowanych z *Grifola frondosa* obserwowano bezpośrednią cytotoksyczność względem komórek raka prostaty. Redukcja komórek rakowych była szczególnie wysoka, kiedy polisacharyd wzbogacono witaminą C (Konno et al. 2002).

Obiecujące własności posiada α -glukan, charakteryzujący się niskim ciężarem cząsteczkowym, wyizolowany z *Pleurotus ostreatus*. Związek ten wykazywał bezpośrednie działanie poprzez indukcję komórek odpowiedzialnych za uśmiercanie komórek rakowych powodujących raka jelita grubego (Lavi et al. 2006). Z kolei inny heteropolisacharydowo-białkowy kompleks uzyskany z owocnika wykazywał silne działanie hamujące rozwój komórek raka białaczki (Wong et al. 2007).

Związki polisacharydowo-białkowe uzyskane z *Trametes versicolor* badane *in vitro* i *in vivo* wykazywały aktywność cytotoksyczną bezpośrednią bądź pośrednią, ograniczającą rozrost komórek rakowych w przypadku białaczki i raka piersi (Lau et al. 2004). Kompleks polisacharydowo-białkowy oznaczony jako PSK okazał się skuteczny w inhibicji wzrostu komórek i syntezy DNA różnych nowotworów, m.in. leukemii, mięśniaka, raka piersi i raka wątroby (Tsukagoshi et al. 1984). Podobnie związek oznaczony PSP (polisacharydowo-peptydowy) okazał się aktywny w zahamowaniu rozrostu komórek raka płuc, raka żołądka czy raka skóry (Cui and Chisti 2003). Zdolność polisacharydowo-białkowych połączeń do stymulowania systemu immunologicznego organizmu lub też bezpośredniej aktywności cytostatycznej wydaje się wynikać z ich unikalnych cech strukturalnych, białkowych cząstek i/lub specyficznych wiązań węglowodanowych (Ooi, Liu 2000).

4. Podsumowanie

W kilku minionych dekadach dużą uwagę poświęcono wykorzystaniu substancji biologicznych obecnych w grzybach wielkoowocnikowych w leczeniu, terapii uzupełniającej lub jako wspomaganie zdrowej diety. Najwięcej uwagi badacze poświęcają możliwości ich bezpiecznego zastosowania w zapobieganiu i leczeniu chorób nowotworowych. Biologiczne czynne polisacharydy u większości grzybów występują w owocnikach, grzybnicy hodowlanej, sklerocjach i filtratach. Jedną z najbardziej obiecujących cech związków polisacharydowo-białkowych występujących w grzybach jest działanie immunostymulacyjne i antyrakowe. Jednak mechanizm tego działania nie jest jeszcze dobrze poznany. Akceptację znajduje pogląd, że wymienione związki oddziałują na różne komórki odpornościowe, co z kolei może wywoływać kaskadową transdukcję sygnałów odpowiedzialnych za reakcje systemu immunologicznego. Wiele z badanych makromolekuł może też bezpośrednio, cytostatycznie oddziaływać na komórki rakowe, hamując proces niekontrolowanego wzrostu i łączenia się komórek nowotworowych. Niewykluczone, że oba typy działań mogą się uzupełniać.

Właściwości immunostymulacyjne i antyrakowe polisacharydów grzybowych są dobrze opisane, jednak brak pełnej charakterystyki aktywności związku na poziomie komórkowym i molekularnym w zależności od jego budowy. Zrozumienie procesu rozpoznawania polisacharydów grzybowych (szczególnie β -glukanu) przez receptory komórek odpornościowych i aktywowanie przesyłanych sygnałów zwiększyłoby możliwości praktycznego stosowania tych związków.

Praktyczne stosowanie leczniczych związków wymaga też rozwoju i dostępności właściwych biotechnologii. Najpopularniejszą metodą uzyskania odpowiedniej jakości produktu z grzybów są hodowle mycelialne prowadzone na płynnych pożywkach. Metoda ta pozwala na ograniczenie zbioru grzybów ze środowisk naturalnych i umożliwia kontrolę wzrostu grzybnii.

Wiele tajemnic grzybów nie zostało jeszcze odkrytych, liczba badań w zakresie pozyskiwania z nich nowych, cennych dla lecznictwa związków wciąż rośnie, o czym świadczą liczne publikacje, m.in. w czasopiśmie naukowym „International Journal of Medicinal Mushrooms”, poświęconym tej tematyce.

Literatura

- Angeli J. P. F., Ribeiro L. R., Gonzaga M. L. C., Soares S. D., Ricardo M. P. S. N., Tsuboy M. S. et al. 2006. Protective effects of β -glucan extracted from *Agaricus brasiliensis* against chemically induced DNA damage in human lymphocytes. *Cell Biology and Toxicology*, 22: 285–291.
- Baek S. J., Kim Y. S., Yong H. M., Chae J. B., Lee S. A., Bae W. C. *Yakhak Hoeji*, 46: 11–17.
- Bohn J. A., BeMiller J. N. 1995. (1 \rightarrow 3)- β -D-Glucans as biological response modifiers: A review of structure-functional activity relationships. *Carbohydrate Polymers*, 28: 3–14.
- Camelini C. M., Maraschin M., de Mendonca M. M., Zucco C., Ferreira A. G., Tavares L. A. 2005. Structural characterization of β -glucans of *Agaricus brasiliensis* in different stages of fruiting body maturity and their use in nutraceutical products. *Biotechnology Letters*, 27: 1295–1299.
- Carbonero E. R., Gracher A. H. P., Smiderle F. R., Rosado F. R., Sasaki G. L., Gorin P. A. J., Iacomini M. 2006. A β -glucan from the fruit bodies of edible mushrooms *Pleurotus eryngii* and *Pleurotus ostreatoroseus*. *Carbohydrate Polymers*, 66: 252–257.
- Czarnecki R., Grzybek J. 1995. Antiinflammatory and vasoprotective activities of polysaccharides isolated from fruit bodies of higher fungi. 1. Polysaccharides from *Trametes gibbosa* (Pers.: Fr) Fr (Polyporaceae). *Phytotherapy Research*, 9: 123–127.
- Cheung P. C. K. 2008. *Mushrooms As Functional Foods*. John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey. ISBN 978-0-470-05406-2.
- Chihara G., Hamuro J., Maeda Y., Arai Y., Fukuoka F. 1970. Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an edible mushroom). *Cancer Research*, 30: 2776–2781.
- Cho S. M., Koshino H., Yu S. H., Yoo I. D. 1998. A manno-fucogalactan, fomitellan A, with mitogenic effect from fruit bodies of *Fomitella fraxinea* (Imaz.). *Carbohydrate Polymers*, 37: 13–18.
- Cho K. J., Chung K. S. 1999. Antitumor and antileukopenic activity of HCA, the protein-polysaccharid fraction of cultured mycelia of *Hebeloma crustuliniforme*. *Yakhak Hoeji*, 43: 629–634.
- Cho E. J., Oh J. Y., Chang H. Y., Yun J. W. 2006. Production of exopolysaccharides by submerged mycelial culture of a mushroom *Tremella fuciformis*. *Journal of Biotechnology*, 127: 129–140.
- Cui T., Chisti Y. 2003. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: Physiological activity, uses, and production. *Biotechnology Advances*, 21: 109–122.
- Dong Q., Jia L. M., Fan J. N. 2006. A β -D-glucan isolated from the fruiting bodies of *Hericium erinaceus* and its aqueous conformation. *Carbohydrate Research*, 34: 1791–1795.
- Grzybek J., Zgorniak-Nowolsielska I., Kohlmunzer S. 1990. Antitumor and cytotoxic activity of tylopolin, a fungal polysaccharide from *Tylopilus felleus* fruit bodies. *Planta Medica*, 56: 670–671.
- Gutierrez A., Prieto A., Martinez A. T. 1996. Structural characterization of extra-cellular polysaccharides produced by fungi from the genus *Pleurotus*. *Carbohydrate Research*, 281: 143–154.
- Guterres Z., D., Mantovani M. S., da Eira A. F., Ribeiro L. R., Jordao B., Q. 2005. Genotoxic and antigeotoxic effects of organic extracts of mushroom *Agaricus blazei* Murril on V79 cells. *Genetics and Molecular Biology*, 28: 458–463.
- Han M. D., Jeong H., Lee J. W., Back S. J., Kim S. U., Yoon K. H. 1995. The composition and bioactivities of ganoderan by mycelial fractionation of *Ganoderma lucidum* IY009. *Korean Journal of Mycology*, 23: 285–297.
- Hawksworth D. L. 2001. Mushrooms: the extent of the unexplored potential. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 3: 333–340.
- Hobbs C. 1995. *Medicinal mushrooms: an exploration of tradition, healing, & culture*. 2nd edition. Santa Cruz CA, USA. Botanica Press. 252 pp. ISBN 1570671435.
- Hong J. H., Choi Y. H. 2007. Physico-chemical properties of protein-bound polysaccharide from *Agaricus blazei* Murill prepared by ultrafiltration and spray drying process. *International Journal of Food Science and Technology*, 42: 1–8.
- Hoshi H., Yagi Y., Iijima H., Matsunaga K., Ishihara Y., Yasuhara T. 2005. Isolation and characterization of a novel immunomodulatory β -glucan-protein complex from the mycelium of *Tricholoma matsutake* in basidiomycetes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53: 8948–8956.
- Jiang J. H., 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. *Nutrition Cancer International Journal*, 49: 209–216.

- Kiho T., Katsuragawa M., Nagai K., Ukai S., Haga, M. 1992. Structure and anti-tumor activity of a linear (1→3)-β-D-glucan from the alkaline extract of *Amanita muscaria*. *Carbohydrate Research*, 224: 237–243.
- Kim H. M., Han S. B., Oh G. T., Kim Y. H., Hong D. H., Hong N. D., Yoo I. D. 1996. Stimulation of humoral and cell mediated immunity by polysaccharide from mushroom *Phellinus linteus*. *International Journal of Immunopharmacology*, 18: 295–303.
- Kim Y. O., Han S. B., Lee H. W., Ahn H. J., Yoon Y. D., Jung J. K., Kim H. M., Shin C. S. 2005. Immuno-stimulating effect of the endo-polysaccharide produced by submerged culture of *Inonotus obliquus*. *Life Sciences*, 77: 2438–2456.
- Kim G. Y., Lee J. Y., Lee, J. O., Ryu C. H., Choi B. T., Jeong Y. K., Lee K. W., Leong S. C., Cho Y. H. 2006. Partial characterization and immunostimulatory effect of a novel polysaccharide-protein complex extracted from *Phellinus linteus*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70: 1218–1226.
- Kishida E., Sone Y., Misaki A. 1989. Purification of an antitumor-active, branched ((1→3)-β-D-glucan from *Volvariella volvacea* and elucidation of its fine structure. *Carbohydrate Research*, 193: 227–239.
- Kobayashi H., Yoshida R., Kanada Y., Fukuda Y., Yagyu T., Inagaki K. et al. 2005. Suppressing effects of daily oral supplementation of β-glucan extracted from *Agaricus blazei* Murill on spontaneous and peritoneal disseminated metastasis in mouse model. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 131: 527–538.
- Kodama N., Komuta K., Sakai N., Nanba H. 2002. Effects of D-fraction, a polysaccharide from *Grifola frondosa* on tumor growth involve activation of NK cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 25: 1647–1650.
- Konno S., Aynehchi S., Dolin D. J., Schwartz A. M., Choudhury M. S., Tazaki H. 2002. Anticancer and hypoglycemic effects of polysaccharides in edible and medicinal Maitake mushrooms (*Grifola frondosa*). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 4: 185–195.
- Lau C. B. S., Ho C. Y., Kim C. F., Leung K. N., Fung K. P., Tse T. F., Chan H. H. L., Chow M. S. S. 2004. Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis. *Life Sciences*, 75: 797–808.
- Lavi I., Friesem D., Geresh S., Hadarb Y., Schwartz B. 2006. An aqueous polysaccharide extract from the edible mushroom *Pleurotus ostreatus* induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on HT-29 colon cancer cells. *Cancer Letters*, 244: 61–70.
- Lee S. S., Lee P. L., Chen C, F. Wang S. Y., Chen K. Y. 2003. Antitumor effects of polysaccharides of *Ganoderma lucidum* (Curt.: Fr.) P. Karst. (Ling Zhi, Reishi mushroom) (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 5: 1–16.
- Lee H. J., Lee H. J., Lim E. S., Ahn K., S., Shim B. S., Kim H. M. et al. 2005. Cambodian *Phellinus linteus* inhibits experimental metastasis of melanoma cells in mice via regulation of urokinase type plasminogen activator. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 28: 27–31.
- Leung M. Y. K., Liu C., Koon J. C. M., Fung K. P. 2006. Polysaccharide biological response modifier. *Immunology Letters*, 105: 101–114.
- Lim J. M., Joo J. H., Kim H. O., Kim H. M., Kim S. W., Hwang H. J., Yun J. W. 2005. Structural analysis and molecular characterization of exopolysaccharides produced by submerged mycelial culture of *Collybia maculata* TG1. *Carbohydrate Polymers*, 61: 296–303.
- Liu F., Ooi V. E. C., Liu W. K., Chang S. T. 1996. Immunomodulation and antitumor activity of polysaccharide-protein complex from the culture filtrates of a local edible mushroom *Tricholoma lobayense*. *General Pharmacology*, 27: 621–624.
- Misaki A., Kakuta M. 1995. Kikurage (tree-ear) and shirokikurage (white jelly-leaf) — *Auricularia auricula* and *Tremella fuciformis*. *Food Review International* 11: 211–218.
- Mizuno T., Wasa T., Ito H., Suzuki C., Ukai N. 1992. Antitumor active polysaccharides isolated from the fruiting body of *Hericium erinaceum*, an edible and medicinal mushroom called yamabushitake or houtou. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 56: 347–348.
- Mizuno T., Saito H., Nishitoba T., Kawagashi H. 1995. Antitumor active substances from mushrooms. *Food Reviews International*, 11: 23–61.
- Mizuno T., Zhuang C., Abe K., Okamoto H., Kiho T., Ukai N. S. L., Meijer L. 1999. Antitumor and hypoglycemic activities of polysaccharides from the sclerotia and mycelia of *Inonotus obliquus* (Pers.: Fr.) Pil. (Aphyllophoromycetidae). *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 1: 301–316.
- Mordali M. F., Mostafavi H., Ghods S., Hedjaroude G. A. 2007. Immunomodulating and anticancer agents in realm of macromycetes fungi (macrofungi). *International Immunopharmacology*, 7: 701–724.
- Ogawa T., Kaburagi T. 1982. Glucan synthesis. 2. Synthesis of a branched D-glucotetraose, the repeating unit of the extracellular polysaccharides of *Grifola umbellata*, *Sclerotinia libertiana*, *Porodiscus pendulus* and *Schizophyllum commune* Fries. *Carbohydrate Research*, 103: 53–64.
- Ohno N., Miura N. N., Nakajima M., Yadomae T. 2000. Antitumor 1,3-β-glucan from cultured fruit body of *Sparassis crispa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23: 866–872.
- Okazaki M., Adachi Y., Ohno N., Yadomae T. 1995. Structure-activity relationship of (1→3)-β-D-glucans in the induction of cytokine production from macrophages, in vitro. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 18: 1320–1327.
- Ooi V. E., Liu E. 2000. Immunomodulation and anti-cancer activity of polysaccharide-protein complexes. *Current Medicinal Chemistry*, 7: 715–729.
- Pacheco-Sanchez M., Boutin Y., Angers P., Gosselin A., Tweddell R. J. 2006. Abioactive (1→3)-, (1→4)-β-D-glucan from *Collybia dryophila* and other mushrooms. *Mycologia*, 98: 180–185.
- Shida M., Sakai N. 2004. Heterogalactans obtained from some typical edible mushrooms. *Journal of the Japanese Society for Food Science and Technology-Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi*, 51: 559–562.

- Smiderle F. R., Carbonero E. R., Mellinger C. G., Sasaki G. L., Gorin, P. A. J., Iacomini M. 2006. Structural characterization of a polysaccharide and a β -glucan isolated from the edible mushroom *Flammulina velutipes*. *Phytochemistry*, 67: 2189–2196.
- Surenjav U., Zhang L. N., Xu X. J., Zhang M., Cheung P. C. K., Zeng F. B. 2005. Structure, molecular weight and bioactivities of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans and its sulfate derivatives from four kinds of *Lentinus edodes*. *Chinese Journal of Polymer Science*, 23: 327–336.
- Surenjav U., Zhang L., Xu X., Zhang X., Zeng F. 2006. Effects of molecular structure on antitumor activities of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans from different *Lentinus edodes*. *Carbohydrate Polymers*, 63: 97–104.
- Tsakagoshi, S., Hashimoto, Y., Fujii, G., Kobayashi, H., Nomoto, K., and Orita, K. 1984. Krestin (Psk). *Cancer Treatment Reviews*, 11: 131–155.
- Ukawa Y., Ito H., Hisamatsu M. 2000. Antitumor effect of (1 \rightarrow 3)- β -D-glucan and (1 \rightarrow 6)- β -D-glucan purified from newly cultivated mushroom, Hatakeshimeji (*Lyophyllum decastes* Sing.). *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 90: 98–104.
- Wang G. Y., Zhang J., Mizuno T., Zhuang C., Ito H., Mayuzumi H., Okamoto H., Li, J. 1993. Antitumor active polysaccharides from the Chinese mushroom Song-shan Lingzhi, the fruiting body of *Ganoderma tsugae*. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 57: 894–900.
- Wang Z. J., Luo D. H., Liang Z. Y. 2000. Structure of polysaccharides from the fruiting body of *Hericium erinaceus* Pers. *Carbohydrate Polymers*, 57: 241–247.
- Wasser S. P., Weis A. L. 1999. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 1: 31–62.
- Wasser S. P. 2002. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 60: 258–274.
- Wong S. M., Wong K. K., Chiu L. C. M., Cheung P. C. K. 2007. Non-starch polysaccharides from different developmental stages of *Pleurotus tuber-regium* inhibited the growth of human acute promyelocytic leukemia HL-60 cells by cell cycle arrest and/or apoptotic induction. *Carbohydrate Polymers*, 68: 206–217.
- Yalin W., Ishurd O., Cuirong S., Yuanjiang P. 2005. Structure analysis and anti-tumor activity of ((1 \rightarrow 3)- β -D-glucans (Cordylglucans) from the mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Planta Medica*, 71: 381–384.
- Yoshida I., Kiho T., Usui S., Sakushima, M., Ukai S. 1996. Polysaccharides in fungi. 37. Immunomodulating activities of carboxymethylated derivatives of linear (1 \rightarrow 3)- β -D-glucans extracted from the fruiting bodies of *Agrocybe cylindracea* and *Amanita muscaria*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 19: 114–121.
- Zhang P., Cheung P. C. K. 2002. Evaluation of sulfated *Lentinus edodes* alpha-(1 \rightarrow 3)-D-glucan as a potential anti-tumor agent. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 66, 1052–1056.
- Zhang Y., Mills G. L., Nair M. G. 2003. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the fruiting body of an edible mushroom, *Agrocybe aegerita*. *Phyto-medicine*, 10(5): 386–90.
- Zhang M., Cui S. W., Cheung P. C. K., Wang Q. 2007. Polysaccharides from mushrooms: A review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends in Food Science and Technology*, 18: 4–19.
- Zhuang C., Mizuno T., Shimada A., Ito H., Suzuki C., Mayuzumi Y., Okamoto H., Ma, Y., Li J. X. 1993. Antitumor protein-containing polysaccharides from a Chinese mushroom Fengweigu or Houbitake, *Pleurotus sajor-caju* (Fr) Sings. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 57: 901–906.
- Zhuang, C., Mizuno, T., Ito, H., Shimura, K., Sumiya, T., Kawade M. 1994. Fractionation and antitumor-activity of polysaccharides from *Grifola frondosa* mycelium. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 58: 185–188.

