

## Plantas y hongos comestibles en la modulación del sistema inmune

### Eatable plants and mushroom in the immune system modulation

Máster en Biotecnología Gabriel Llaurodo Maury,<sup>I</sup> Dr. C. Humberto Joaquín Morris Quevedo,<sup>I</sup> Máster en Biotecnología Jane Marcos Albear,<sup>II</sup> Lic. Leniher Castán Chibás,<sup>I</sup> Dra. C. Rosa Catalina Bermúdez Savón<sup>I</sup>

I Centro de Estudio de Biotecnología Industrial. Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente "Patricio Lumumba". Santiago de Cuba, Cuba.

II Centro de Toxicología y Biomedicina (TOXIMED). Santiago de Cuba, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** Se presenta una revisión que considera resultados de investigaciones que han centrado su atención en la búsqueda de compuestos obtenidos de plantas medicinales y hongos comestibles, capaces de estimular la respuesta inmunitaria.

**Objetivos:** Recopilar y actualizar la información científica publicada acerca de las plantas medicinales y hongos comestibles activos sobre el sistema inmune.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos relacionados con la temática, en las bases de datos disponibles (PubMed, EBSCO, SciELO, LILACS, CUMED, MEDNAT) así como varios libros y sitios web.

**Resultados:** En los estudios realizados se refiere como las principales plantas con actividad inmunomoduladora: *Allium sativum* (Liliaceae), *Aloe vera* (Aloaceae), *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae), *Morinda citrifolia* (Rubiaceae), *Echinacea purpurea* (Asteraceae) y *Mangifera indica* (Anacardiaceae). Diversos hongos comestibles activos sobre el sistema inmune han sido examinados: *Ganoderma lucidum* (Ganodermataceae), *Grifola frondosa* (Polyporaceae), *Lentinus edodes* (Agaricaceae), *Pleurotus spp.* (Pleurotaceae) y *Schizophyllum commune* (Schizophyllaceae), entre otros. Asimismo se destacan las posibilidades que estas fuentes naturales podrían ofrecer en la manipulación de la respuesta inmune, al aumentar la calidad de vida de pacientes con inmunodeficiencias y cáncer.

**Conclusiones:** El estudio de productos naturales derivados de plantas y hongos comestibles-medicinales ofrece amplias perspectivas para el desarrollo de nuevos

agentes inmunomoduladores, eficaces y seguros. Se debe continuar trabajando en la identificación de los principios activos y en la dilucidación del mecanismo mediante el que actúan.

**Palabras clave:** Hongos comestibles, sistema inmune, actividad inmunomoduladora, plantas medicinales y productos naturales.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Present review asses the results of researches basing its attention in the search of compounds obtained from medicinal plants and mushrooms, able to stimulate the immune response.

**Objectives:** To collect and to update the scientific information published on the medicinal plants and active mushrooms on immune system.

**Methods:** A bibliographic search of scientific papers related to this subject matter in the available databases (PubMed, EBSCO, SciELO, LILACS, CUMED, MEDNAT) as well as some books and websites.

**Results:** In studies conducted it is mentioned how the main plants with immunomodulation activity: *Allium sativum* (Liliaceae), *Aloe vera* (Aloaceae), *Uncaria tomentosa* (Rubiaceae), *Morinda citrifolia* (Rubiaceae), *Echinacea purpurea* (Asteraceae) and *Mangifera indica* (Anacardiaceae). Different active mushrooms on the immune system have been examined: *Ganoderma lucidum* (Ganodermataceae), *Frifolia frondosa* (Polyporaceae), *Lentinus edodes* (Agaricaceae), *Pleurotus spp.* (Pleurotaceae) and *Schizophyllum commune* (Schizophyllaceae) among others. Likewise, authors emphasized the possibilities that these natural sources could offer in management of immune response increasing the quality of life of patients presenting with immunodeficiencies and cancer.

**Conclusions:** The study of natural products derived of medicinal plants and mushrooms offers many perspectives for the development of new effective and safe immunomodulation agents. It is necessary to continue working in the identification of the active principles and in the elucidation of the mechanism by means of they act.

**Key words:** Mushrooms, immune system, immunomodulation activity, medicinal plants and natural products.

---

## INTRODUCCIÓN

*Las medicinas y los alimentos tienen un origen común*  
(Proverbio chino y japonés)

La medicina natural ha sido utilizada para el tratamiento de numerosas enfermedades en el transcurso de toda la historia de la humanidad. Desde la antigüedad se conocen los efectos beneficiosos de numerosas plantas sobre la salud humana, muchas de las cuales han sido utilizadas para curar y prevenir diversas enfermedades.<sup>1,2</sup> De forma general, el uso de plantas para tratar enfermedades se remonta a más de 3 000 años en el continente asiático, aunque fueron los occidentales, como los griegos y romanos, los que sistematizaron a través de sus escritos, el estudio de las plantas medicinales.

---

En el siglo pasado, con el desarrollo experimentado en el sector químico-farmacéutico, se produjo un incremento en la producción de los fármacos químico-sintéticos y semisintéticos. Esto trajo aparejado un aumento de las reacciones adversas y efectos negativos colaterales, además del elevado costo de adquisición de estos compuestos. Por tal motivo, en las últimas décadas existe una tendencia generalizada a retomar el empleo de productos derivados de fuentes naturales, como las plantas y hongos comestibles, consumidos como suplementos dietéticos en un número cada vez mayor de países. Estas sustancias, que exhiben propiedades farmacológicas en un espectro amplio de enfermedades han demostrado su inocuidad en comparación con los medicamentos de origen químico-sintético.<sup>3, 4</sup>

Las inmunodeficiencias secundarias o adquiridas se desarrollan como consecuencia de estados de malnutrición, cáncer diseminado, tratamientos con fármacos inmunosupresores, o las infecciones de las células del sistema inmunitario, especialmente por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).<sup>5</sup> Entre los fármacos estimuladores del sistema inmune frecuentemente utilizados se encuentran los modificadores de la respuesta biológica (BRMs, del inglés *Biological Response Modifiers*), como la vacuna BCG, el OK-432, o citoquinas como el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 2 (IL-2).<sup>6</sup> Estas sustancias, de manera general, causan efectos secundarios como fiebre, escalofríos, erupciones, edema, hipotensión arterial, insuficiencia cardíaca congestiva o toxicidad a nivel del sistema nervioso central.<sup>7,8</sup>

La modulación del sistema inmune a través de su estimulación o supresión puede contribuir al mantenimiento de un buen estado de salud. El uso de agentes que activan los mecanismos de defensa del huésped (inmunoestimuladores o inmunopotenciadores), proporcionaría una herramienta terapéutica adicional a la quimioterapia convencional en personas inmunocomprometidas.<sup>9</sup> Por tal motivo, un elevado número de investigaciones biomédicas se orientan a la búsqueda de nuevos compuestos que sean capaces de estimular la respuesta inmune en pacientes inmunodeficientes, como los que padecen VIH/SIDA, cáncer y malnutrición.<sup>10,11</sup> Numerosas sustancias estimuladoras del sistema inmunológico han sido aisladas de plantas y hongos superiores, y abren las puertas para el desarrollo de fármacos novedosos.<sup>10</sup> Se vislumbran, de este modo, como una alternativa eficaz para el tratamiento de diversas afecciones que alteran el normal equilibrio de la respuesta inmune del organismo, e inciden negativamente en el cuadro de salud de la población mundial.<sup>12,13</sup>

El presente trabajo considera los resultados de diferentes investigaciones que han centrado su atención en plantas y hongos comestibles-medicinales, activos sobre el sistema inmune con potenciales aplicaciones en el campo de la inmunonutrición y la inmunoterapia.

## **UN ACERCAMIENTO A LOS ALIMENTOS FUNCIONALES, NUTRACÉUTICOS Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS**

El griego Hipócrates de Cos (460-377 A.C.), devenido "Padre de la Medicina", inició lo que se conoce actualmente como "medicina preventiva". En varias de sus obras otorgó gran importancia a la influencia de la dieta y el estilo de vida en el estado de salud y convalecencia de un paciente, tesis que resumió en su célebre frase: "Que los alimentos sean tu medicina", una de las más preclaras en lo que se refiere a la relación entre nutrición y salud.<sup>14</sup>

Diferentes investigaciones epidemiológicas, bioquímicas y moleculares han demostrado la presencia en los alimentos de ciertos componentes capaces de modular distintas funciones en el organismo, favoreciendo con ello el mantenimiento del estado de salud y reduciendo el riesgo de padecer enfermedades relacionadas estrechamente con el estilo de vida.<sup>15,16</sup> Esta es la plataforma del concepto "alimento funcional" (traducido del inglés *functional food*) aparecido en la revista *Nature* por vez primera en 1993, refiriéndose a un término similar japonés.<sup>17</sup> Dicho término, a partir de entonces, se ha convertido en uno de los más importantes en la industria alimentaria en el mundo. Aún así, es difícil estimar su alcance y la variabilidad en su comprensión entre las diferentes regiones.<sup>18</sup>

A los alimentos que contienen sustancias capaces de modular varias funciones en el organismo y que permiten mantener el estado de salud y bienestar se les llama "alimentos funcionales", y también, en ciertos casos, "nutracéuticos".<sup>19</sup> Entre las funciones moduladas por los componentes bioactivos presentes en los alimentos se destaca la inmunitaria, importante para garantizar la homeostasia del organismo.

Sin embargo, otras definiciones consideran a los nutracéuticos como suplementos dietéticos que proporcionan una forma concentrada de un agente presumiblemente bioactivo de un alimento, presentado en una matriz no alimentaria y utilizado para incrementar la salud, en dosis que exceden aquellas que pudieran ser obtenidas en el alimento normal.<sup>20</sup> En particular, el término "inmunocéutico" caracteriza mejor a aquellos nutracéuticos capaces de potenciar el sistema inmune.<sup>21</sup> Con independencia de estas definiciones, la industria nutracéutica representa una intersección única entre las industrias alimentaria y farmacéutica integrando ventajosamente aspectos de una y otra en función de lograr un producto de alta calidad.

En sentido general, los suplementos dietéticos se integran a los productos naturales. Según la Norma para la educación y la salud relacionada con los suplementos dietéticos (*Dietary Supplement Health and Education Act, DSHEA*),<sup>22</sup> un suplemento dietético es un producto distinto al tabaco, cuyo propósito es complementar la dieta incrementando la ingesta diaria total y que contiene uno o más de los ingredientes dietéticos siguientes: vitamina, mineral, aminoácido, hierba u otro botánico, o un concentrado, extracto o combinaciones de estos ingredientes. El término "nutricéutico" ha sido empleado en la literatura relacionada con el tema como sinónimo de suplemento dietético.<sup>23</sup>

El estudio de las plantas medicinales, ya sea como materia prima para la producción de extractos o como fuente de aislamiento de sustancias naturales puras, representa un área en franca expansión. En los países industrializados dichos productos constituyen cerca del 25 % del total de las prescripciones médicas, mientras que en los que se encuentran en vías de desarrollo abarcan prácticamente el 80 % de la terapéutica.<sup>24</sup> Igualmente, en la USP 30,<sup>25</sup> donde son registrados alrededor de 220 suplementos dietéticos, un porcentaje elevado está constituido por derivados de plantas (36 %).

Es conveniente señalar que el uso preferencial de la mayoría de las preparaciones derivadas de plantas y hongos comestibles no es como productos farmacéuticos (medicinas "verdaderas"), sino como una nueva clase de productos designados con una gran diversidad de términos: alimentos funcionales, nutracéuticos, nutricéuticos, suplementos dietéticos y fitoquímicos, entre otros. Estas denominaciones varían en cuanto a su significado y aspectos regulatorios de una nación a otra.<sup>19,24,26</sup>

## PREPARACIONES OBTENIDAS DE PLANTAS MEDICINALES CON EFECTOS INMUNOMODULADORES

*Aloe vera* Mill. (Aloaceae)

*Aloe vera* (sábila) es una planta originaria de África, introducida y cultivada luego en otros continentes para su uso como agente medicinal en muchas enfermedades. Entre los principales metabolitos de interés farmacéutico presentes en el gel, se encuentran la aloína, ácido **letra griega rho en bajas** -coumárico y diferentes polisacáridos mucilaginosos (mananos, glucomananos y galactomananos).<sup>2</sup>

Dentro de los compuestos con interés terapéutico más estudiados en *Aloe vera* se encuentran los polisacáridos, los cuales exhiben propiedades inmunomoduladoras. Al respecto, en un estudio clínico realizado por *Grinday y Reynolds*,<sup>27</sup> se evidenció una infiltración de leucocitos en el área dañada y tratada con un extracto de *Aloe*.

El acemanano es la fracción polisacáridica de *Aloe* más extensamente estudiada por sus efectos inmunomoduladores. Numerosos informes destacan que el 1,4 acetilmanano incrementa la actividad fagocítica, así como estimula los linfocitos al incrementar la síntesis de las citoquinas IL-1 e IL-6.<sup>28</sup> Otras investigaciones refieren la capacidad del acemanano de potenciar la transcripción de los genes de algunas citoquinas y estimular la respuesta de células CD4<sup>+</sup> Th2.<sup>29</sup>

*Allium sativum* L. (Liliaceae)

Las preparaciones obtenidas a partir de ajos machacados se han usado en la medicina popular desde hace muchos años para evitar numerosas infecciones. Los principales metabolitos secundarios con actividad farmacológica que poseen las plantas del género *Allium* son compuestos azufrados. A estos metabolitos referidos en diferentes investigaciones les son atribuidos efectos inmunomoduladores y radioprotectores.<sup>30</sup> Entre los compuestos más importantes presentes en el jugo del ajo se encuentran la alicina, E-ajoeno (trans-ajoeno), Z-ajoeno (cis-Ajoeno), disulfuro de dialilo y el sulfuro de alilo.

Una de las propiedades más estudiadas de los compuestos presentes en el ajo es la capacidad de modular la respuesta inmune. Diferentes trabajos han estado dirigidos a evaluar los efectos inmunomoduladores de estas sustancias, con el objetivo de ofrecer una alternativa terapéutica en algunos estados de inmunodeficiencias. Tal es el caso de los resultados obtenidos por *Spelman* y otros<sup>31</sup> en estudios *in vitro* e *in vivo* que destacan la estimulación de la síntesis de diferentes citoquinas, como IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  por sustancias aisladas de *Allium sativum*. También, la alicina, ha mostrado ser un potente mitógeno que incrementa la proliferación de células mononucleares, la producción de citoquinas y la capacidad fagocítica de macrófagos.<sup>32</sup>

Otro trabajo refiere el incremento en la producción sistémica de óxido nítrico (NO) e IFN- $\alpha$  en un período de 2-4 horas, tras el consumo de 2 g de ajo durante 7 días en voluntarios sanos.<sup>33</sup> Estos autores sugirieron que el consumo de ajo podría ser beneficioso, de manera general, contra algunas infecciones virales.

*Uncaria tomentosa* Willd. (Rubiaceae)

Históricamente, la práctica médica ha definido a la uña de gato, como una planta para el tratamiento efectivo de múltiples desórdenes en el organismo, en los que se incluyen disfunciones gastrointestinales como úlceras, tumores y procesos infecciosos. Entre los componentes con actividad terapéutica identificados se encuentran los alcaloides oxindólicos (uncarina, isomitrafalina, pteropodina, entre otros), y más actualmente, el éster del ácido químico.<sup>34</sup>

En un estudio realizado por *Bacher* y otros<sup>35</sup> se evaluó el efecto antiproliferativo y de inducción de apoptosis de 4 alcaloides oxindólicos purificados de *Uncaria tomentosa* en la leucemia linfoblástica aguda de células T. Se evidenció la inhibición de la proliferación de las células tumorales y entre los alcaloides que mostraron un mayor efecto antiproliferativo fueron identificados la pteropodina y la uncarina F, relacionados con la inducción de apoptosis.

Por su parte, *Sheng* y otros<sup>36</sup> refirieron la estimulación del sistema inmunitario en ratas, en virtud del incremento observado en el conteo de leucocitos totales tras 8 semanas de suplementación con uña de gato.

En un estudio clínico, pacientes adultos del sexo masculino con neumonía, fueron suplementados durante 2 meses con preparados de uña de gato, de conjunto con la vacunación. Se obtuvieron altos títulos de anticuerpos en comparación con el grupo control. Estos resultados sugieren que cuando se vacuna conjuntamente con la administración del suplemento de uña de gato se confiere un estado de protección adicional contra las infecciones por neumonía.<sup>37</sup>

Los estudios no solo han estado dirigidos a evaluar la actividad terapéutica de compuestos purificados de *Uncaria tomentosa*, sino que existen experiencias en la evaluación de extractos acuosos con actividad antitumoral. El C-Med 100<sup>®</sup> es un extracto acuoso obtenido a altas temperaturas que ha mostrado potentes efectos inhibitorios contra ciertos tumores.<sup>38</sup>

*Morinda citrifolia* Linn. (Rubiaceae)

Noni es el nombre popular de *Morinda citrifolia*, que también es llamada Indian Mulberry, Ba Ji Tian, Nono y Nonu, Fruta de Queso y Nhau por diferentes culturas en el mundo. Se ha informado que el consumo de preparados derivados del noni proporciona numerosos beneficios terapéuticos en el cáncer, las infecciones, la artritis, la diabetes, el asma y la hipertensión.<sup>39</sup> Sin embargo, las evidencias científicas acerca de los beneficios del noni son limitadas, y en los últimos años existe un mayor interés en la evaluación de sus propiedades medicinales. En el noni se han identificado cerca de 23 principios activos diferentes. Además, se refiere en libros reconocidos la presencia de 5 vitaminas y 3 minerales.<sup>40</sup>

Uno de los efectos del noni, abordado en diferentes investigaciones, es el que produce en el sistema inmune. Al respecto, se han evaluado fracciones polisacáridicas en la inhibición del crecimiento tumoral; tal es el caso de un estudio *in vitro* realizado por *Hirazumi & Furusawa*<sup>41</sup> que refiere una reducción significativa en el número de células de cáncer de pulmón tras la activación de células presentes en el exudado

peritoneal. También, se evidenció la liberación de varios mediadores moleculares por las células efectoras murinas, incluyendo TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$  y NO.

Estos polisacáridos obtenidos del jugo del noni, también han mostrado potencialidades como agentes inmunomoduladores, conjuntamente con la administración de algunos fármacos quimioterapéuticos (5-fluorouracilo, vincristina, mitomicina, entre otros) contra el sarcoma 180 implantado en ratones.<sup>42</sup>

Más recientemente, se investigaron los mecanismos involucrados en los efectos inmunomoduladores de compuestos obtenidos del jugo de *Morinda citrifolia* en experimentos *in vitro* e *in vivo*. Se demostró que la administración oral del jugo del noni durante 16 días a ratones incrementó la producción de IFN- $\gamma$  y decreció la de IL-4, dirigiendo la respuesta hacia un patrón preferencialmente del tipo Th1.<sup>43</sup>

#### *Echinacea purpurea* (L.) Moench (Asteraceae)

*Echinacea* es un género de plantas nativas de Norteamérica, caracterizadas por flores de color rojizo o púrpura.<sup>44</sup> Los principales principios activos se dividen en 3 grupos: derivados del ácido cafeico, polisacáridos y componentes lipofílicos.<sup>45</sup>

Las investigaciones clínicas realizadas hasta la fecha sugieren que esta planta puede estimular el sistema inmune. En tal sentido, se han estudiado los efectos protectores de *Echinacea purpurea* sobre ratones irradiados evaluando el conteo de leucocitos en sangre periférica. La administración de *Echinacea purpurea* suprimió la leucopenia inducida por la radiación, especialmente se logró el restablecimiento de los linfocitos y monocitos.<sup>46</sup>

Extractos obtenidos de la raíz de esta planta mostraron efectos inmunomoduladores en conejos, al evidenciarse un incremento significativo en el conteo de leucocitos, especialmente de linfocitos T, en comparación con el grupo control. También estimuló la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos en experimentos *in vitro*.<sup>47</sup>

Freier y otros<sup>48</sup> investigaron el efecto inmunoestimulador de un extracto de *Echinacea purpurea* en la respuesta inmune humoral, al ser administrado oralmente a ratones suizos hembras, tras la inmunización con eritrocitos de carnero. Se observó un incremento en la secreción de anticuerpos IgM específicos antieritrocitos de carnero.

Extractos acuosos y alcohólicos derivados de *Echinacea purpurea* estimularon la respuesta inmunitaria adaptativa *in vitro*. Se evaluó mediante un inmunoensayo enzimático en fase sólida (ELISA) la presencia de citoquinas y mediadores proinflamatorios secretados en el sobrenadante de cultivos de esplenocitos murinos. Entre las citoquinas producidas por las células del bazo incubadas con el extracto acuoso, se encuentra la IL-6; también dicho extracto estimuló la producción de IL-10 y TNF- $\alpha$ .<sup>49</sup>

#### *Mangifera indica* L. (Anacardiaceae)

*Mangifera indica* L., conocido comúnmente como mango, es uno de los árboles frutales más populares. El mango es nativo del Asia tropical y ha sido plantado a

través de todo el trópico y el subtropical, naturalizándose en muchas de las áreas donde ha sido introducido.

El uso popular del extracto acuoso de las diferentes partes de *Mangifera indica* es muy amplio. Se ha utilizado en el tratamiento de la escabiosis, la sífilis, la diabetes, la anemia, las diarreas y las infecciones cutáneas y se le reconocen además, propiedades analgésicas y espasmolíticas, según lo publicado en la base de datos NAPRALERT de la Universidad de Illinois, 1996.<sup>50</sup>

En Cuba se ha registrado el VIMANG<sup>®</sup>, marca comercial que cubre varios tipos de formulaciones dirigidas a potenciar el funcionamiento de los mecanismos antioxidantes del organismo humano. El ingrediente activo de estas formulaciones consiste en una mezcla de polifenoles (fracción mayoritaria), terpenoides, azúcares libres, ácidos grasos y microelementos.<sup>51</sup>

Entre las propiedades investigadas están los mecanismos inmunofarmacológicos del VIMANG<sup>®</sup>. El ingrediente activo de este producto manifiesta efecto mitogénico sobre poblaciones linfoides, lo que demuestra su actividad inmunomoduladora al estimular procesos de división y proliferación celular de linfocitos.<sup>51</sup> Además, la presencia de microelementos como el selenio en VIMANG<sup>®</sup> podría favorecer la recuperación del sistema inmune en pacientes inmunodeprimidos.

### **Extractos y compuestos derivados a partir de hongos comestibles-medicinales con efectos inmunomoduladores**

Además de los productos herbarios se pueden encontrar otros, derivados de distintos organismos capaces de sintetizar compuestos beneficiosos para la salud, que también son formulados como suplementos dietéticos. Es el caso de los hongos comestibles, cuyo consumo se remonta a varios siglos antes de nuestra era, sobre todo en los países asiáticos donde están estrechamente ligados a una cultura ancestral. Se utilizan lo mismo como alimentos, por su buen sabor, que como medicamentos, ya que son una típica fuente reconocida de compuestos fisiológicamente activos.<sup>52</sup> Su alto valor nutritivo se debe también a la presencia de ergosterol, ácidos grasos poliinsaturados (ácido linoleico, ácido araquidónico) y reducidas cantidades de ácidos grasos saturados. Son particularmente ricos en carbohidratos, fibra dietética,  $\beta$ -glucanos,  $\beta$ -proteoglucanos, heteroglucanos, quitina, peptidoglucanos, así como minerales (potasio, calcio, fósforo, magnesio, hierro, zinc, sodio), vitaminas (niacina, tiamina, riboflavina, biotina, ácido ascórbico) y enzimas hidrolíticas que ayudan a la digestión (tripsina, maltasa).<sup>53</sup>

Según Lull y otros<sup>54</sup> los productos nutracéuticos derivados de hongos comestibles, administrados al organismo por vía oral, han resultado una herramienta muy útil como complemento de la dieta. Su obtención se realiza por distintas vías biotecnológicas de fermentación y se consumen en variadas formas farmacéuticas tales como:<sup>23</sup>

- Tabletas y cápsulas de cuerpos fructíferos silvestres secados y pulverizados.
- Polvos de cuerpos fructíferos cultivados artificialmente y sus extractos (por decocción o alcohólicos), solos o mezclados.
- Granos del sustrato, micelio y primordios combinados, luego de inoculados en medio semisólido.
- Preparaciones farmacéuticas derivadas de la biomasa, extractos de micelio, o medio de cultivo, obtenidas por cultivo sumergido en biorreactores.

Estos productos derivados de hongos comestibles se clasifican como productos nutracéuticos y constituyen una nueva clase de suplemento dietético.<sup>53,55</sup> En la tabla se presentan ejemplos de productos formulados a partir de hongos comestibles o derivados.

Tabla. Ejemplos de productos formulados a partir de hongos comestibles o derivados

Producto	Contenido	Comentario publicado al respecto *
Productos de Pharmaceutical Mushrooms, una división de Northwest Botanicals, Inc. (Oregon, EUA) <a href="http://www.pharmaceuticalmushrooms.nwbotanicals.org/products">http://www.pharmaceuticalmushrooms.nwbotanicals.org/products</a>		
Eighth Element™	Cordyceps sinensis	Incrementa la energía celular en un 28,8%. Presentación: frasco de 30 o 60 cápsulas (50 o 600 mg). Posología: 2 cápsulas diarias.
Agaricus blazei Murrill	Agaricus blazei Murrill	Antitumoral e inmunopotenciador. Presentación: frasco de 90 cápsulas (500 mg). Duración del tratamiento: 1 mes.
Maitake Grifola frondosa	Grifola frondosa	Gran efecto inmunopotenciador. Estimula la producción de células T. Es utilizado con frecuencia y eficazmente en casos de inmunodeficiencias sin manifestarse efectos adversos. Presentación: frasco de 90 cápsulas (500 mg).
Productos IMMUNITION NSC (formulados por la Escuela Médica de Estados Unidos, desarrollados bajo patente estadounidense). <a href="http://www.nsc24.com">http://www.nsc24.com</a>		
NSC-24 Immunion Original MG β-glucan	3 mg de β-1,3/1,6-D-glucano y β-1,3-D-glucano de <i>S. cerevisiae</i> (MG β-glucano)	Producto con actividad inmunopotenciadora. Presentación: frascos de 30 o 60 unidades
Productos 4life (EUA) comercializados a través de: <a href="http://www.productos4life.net">http://www.productos4life.net</a>		
Transfer Factor Plus Tri-Factor Formula	<i>L. edodes</i> , <i>G. frondosa</i> , <i>Cordyceps</i> , hexafosfato de inositol, β-sitosterol, y extracto de hoja de olivo.	En la etiqueta del producto se puede leer: "Esta combinación brinda un máximo nivel de inmunoprotección para tu organismo".
Beta-glucanos de levadura con	β-glucanos (1,3 y 1,6) de: <i>S. cerevisiae</i> , <i>L. edodes</i>	Estimulantes naturales del sistema inmune. Combinación de β-glucanos concentrados y purificados.
Shiitake y Maitake	( <i>Lentinano</i> ) y <i>G. frondosa</i>	Presentación: frascos de 60 cápsulas (300 mg). Cada una contiene 174 mg de β-glucanos. Precio: 32,00 €

\*Cada uno de estos productos es comercializado como suplemento dietético. Por otra parte, en todas las etiquetas se especifica que el propósito no es tratar, diagnosticar, curar o prevenir alguna enfermedad y que estos no han sido evaluados por la FDA.

En función de los componentes activos que poseen, estas preparaciones se han considerado recientemente como "potenciadores de la defensa del huésped" (HDPs, del inglés *Host Defense Potentiators*), los cuales estimulan el sistema inmune y contribuyen a la adaptación del organismo al estrés biológico y ambiental.<sup>56,57</sup> Entre estas sustancias bioactivas se hallan fundamentalmente proteínas, polisacáridos, lipopolisacáridos y glucoproteínas. Aunque estos compuestos han sido los más estudiados, otros como los triterpenoides, esteroides, ácidos nucleicos, y los derivados de lípidos exhiben también propiedades medicinales, entre las que se encuentran los efectos inmunomoduladores.<sup>13</sup>

Preparaciones tradicionales de hongos comestibles-medicinales, apoyan la idea de que los extractos acuosos obtenidos a altas temperaturas (proceso conocido como decocción), preservan aún su actividad biológica.<sup>58</sup> Los productos comerciales derivados de extractos acuosos obtenidos por decocción contienen polisacáridos complejos, los cuales han sido purificados para su identificación.

Los polisacáridos poseen diversas estructuras moleculares que, al compararlas con otros biopolímeros como las proteínas y ácidos nucleicos, evidencian una gran variabilidad que les confiere mayor capacidad para transmitir la información biológica. Esta variabilidad proporciona la flexibilidad necesaria para los precisos mecanismos reguladores de las interacciones célula-célula en los organismos superiores.<sup>59</sup>

Los polisacáridos obtenidos de hongos comestibles se presentan mayormente como  $\beta$ -glucanos y se encuentran formando parte de la pared celular. La mayoría de los  $\beta$ -glucanos con propiedades antitumorales e inmunomoduladoras poseen un esqueleto compuesto por unidades de D-glucosa unidas por enlaces  $\beta$ -1,3 con ramificaciones  $\beta$ -1,6-glucopiranosidas.<sup>13</sup>

Numerosos informes han documentado la capacidad de los  $\beta$ -glucanos para activar componentes celulares y humorales del sistema inmune del hospedero. Esta activación también está condicionada por la unión a receptores específicos presentes en células inmunes.<sup>60</sup>

El número de hongos superiores que han mostrado su potencial inmunocéutico y antitumoral en animales tratados asciende a más de treinta.<sup>56</sup> Se han demostrado efectos medicinales en especies de los géneros *Auricularia*, *Flammulina*, *Ganoderma*, *Grifola*, *Hericium*, *Lentinus*, *Pleurotus*, *Trametes*, *Schizophyllum* y *Tremella*, entre otros.<sup>10</sup> En la tabla se presentan algunos ejemplos de productos formulados a partir de hongos superiores o derivados. Muchos compuestos aislados de estas setas previenen la oncogénesis, al mostrar actividad antitumoral sobre varios tumores singénicos y alogénicos. Previenen, además, la metástasis tumoral, al no atacar directamente a las células del tumor.<sup>61</sup>

Los primeros glucanos inmunoestimulantes fueron descubiertos en Japón: el esquizofilano (polisacárido extraído del filtrado de cultivos de *Schizophyllum commune*) y el lentinano (un glucano obtenido de la pared celular de *Lentinus edodes*).<sup>62</sup> El esquizofilano se utiliza junto con la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cuello de útero. El lentinano, por su parte, es utilizado en asociación con la quimioterapia en el tratamiento de cáncer gástrico, colorrectal y de mama.<sup>63</sup>

*Gao y Zhou*<sup>64</sup> evaluaron la actividad preventiva y anticancerígena de *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) (Ganodermataceae), una de las setas más conocidas, a través de varios estudios preclínicos y clínicos. Los extractos alcohólicos obtenidos de este hongo mostraron inhibición del crecimiento de la línea celular HeLa. La inhibición del crecimiento de las células tumorales por los constituyentes de *G. lucidum* está mediada por su efecto en el ciclo celular.

Otra seta de gran interés terapéutico, aunque no es un hongo comestible, es *Trametes versicolor* (L.:Fr.) Pilát. (Polyporaceae). Sus extractos acuosos han sido empleados en la medicina oriental por sus efectos medicinales, especialmente en el tratamiento del cáncer.<sup>65</sup> De este hongo han sido extraídos dos compuestos: PSK (Krestin, un polisacárido) y PSP (complejo polisacárido proteína).<sup>10</sup> Ambos mostraron ser efectivos contra diversos tipos de cáncer en asociación con la quimioterapia, en estudios preclínicos y clínicos.<sup>60</sup>

Un polisacárido inmunomodulador obtenido a partir de hongos superiores es el grifolano (GRN), derivado de *Grifola frondosa*. Varios estudios sugieren que el mecanismo de la actividad antitumoral del GRN está fuertemente relacionado con la inmunomodulación. Se ha demostrado que el grifolano activa *in vitro* los macrófagos para producir el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).<sup>66</sup>

En el caso de *Phellinus linteus* (Berk. Et Curt) (Aphyllophoromycetidae), sus extractos han sido utilizados en la última década para mejorar el estado general de pacientes con tumores digestivos (colorrectal, duodenal), así como el hepatocelular.<sup>67</sup>

*Agaricus blazei* Murr. (Agaricaceae) es usado ampliamente por más de 500 000 personas para la prevención del cáncer y como adyuvante asociado al empleo de fármacos quimioterapéuticos.<sup>68</sup> Del cuerpo fructífero de este hongo comestible han sido aislados  $\beta$ -(1-3) glucanos con ramificaciones  $\beta$ -(1-6) y complejos polisacáridos-proteínas, demostrando actividad antitumoral pronunciada contra el sarcoma 180 en modelos animales.<sup>69</sup>

Por otra parte, la administración de un extracto de la seta *Sparassis crispa* (Sparassidaceae) vía intraperitoneal a ratones tratados con ciclofosfamida, produjo un incremento en el número de células NK y linfocitos T en el hígado, bazo y cavidad peritoneal, así como una rápida recuperación del número de monocitos y granulocitos en dicha cavidad.<sup>70</sup>

Como podemos apreciar, numerosos son los informes que resaltan el papel de extractos y compuestos derivados de los hongos comestibles en la modulación del sistema inmune. En Cuba se encaminan los primeros pasos hacia la evaluación de extractos hidrosolubles crudos derivados de setas comestibles en biomodelos experimentales. El grupo de Inmunología Aplicada del Centro de Estudios de Biotecnología Industrial (CEBI, Universidad de Oriente), ha centrado sus investigaciones en la evaluación de las propiedades inmunomoduladoras de extractos derivados del hongo comestible *Pleurotus spp.* (Pleurotaceae).

Las propiedades nutricionales de *Pleurotus* se conocen por numerosos informes. Sus proteínas constituyen de 19 a 35 % (base seca), contienen todos los aminoácidos esenciales para la nutrición humana.<sup>71</sup> En adición a su valor como alimento rico en proteína, *Pleurotus* contiene otros componentes esenciales en la alimentación, como minerales (potasio, fósforo, hierro) y una gran variedad de vitaminas, particularmente, tiamina (B1), riboflavina (B2), ácido pantoténico, ácido ascórbico (C) y biotina.<sup>72</sup>

Los efectos inmunomoduladores de extractos acuosos obtenidos a partir del micelio de *Pleurotus spp.* han sido demostrados en biomodelos de inmunodeficiencias secundarias, como ratones tratados con ciclofosfamida (10 mg/kg). Los resultados evidenciaron un incremento en la actividad del sistema monocito-macrófago, reflejado en el aumento del número de células presentes en el exudado peritoneal, la fagocitosis *in vivo* de macrófagos peritoneales y la actividad fagocítica de células de Kupffer y macrófagos esplénicos.<sup>73</sup> Otro estudio reflejó la activación *in vitro* de macrófagos peritoneales murinos por fracciones polisacáridicas del micelio de

*Pleurotus spp.* en función del mayor consumo de glucosa y el incremento observado en la actividad de la enzima fosfatasa ácida lisosomal, con respecto al control.<sup>74</sup>

La administración de un extracto de cuerpos fructíferos de *Pleurotus spp.* a ratones Balb/c malnutridos por restricción alimentaria moduló eficientemente la recuperación inmunológica, a través del incremento en el conteo de leucocitos totales en sangre periférica y la potenciación del estado funcional del sistema monocito-macrófago. El extracto estimuló, además, la respuesta humoral y celular en términos de los títulos de anticuerpos antígeno-específicos y la reconstitución de la respuesta de hipersensibilidad retardada, respectivamente.<sup>75</sup>

El estudio de productos naturales derivados de plantas y hongos comestibles-medicinales ofrece amplias perspectivas para el desarrollo de nuevos agentes inmunomoduladores, desprovistos de propiedades biológicas adversas. El uso de estas fuentes naturales de forma alternativa, conjuntamente con las terapias convencionales, resultaría de gran utilidad en los individuos inmunocomprometidos, que se encuentran bajo estados infecciosos crónicos, en los pacientes con VIH/SIDA, y podría conllevar a una mejoría de la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

En particular, los extractos y compuestos bioactivos, obtenidos a partir de los hongos comestibles-medicinales, productos considerados como "inmunocéuticos", son objeto de intenso estudio y muestran resultados alentadores en la terapia antitumoral. Estos se consumen en algunos países como suplemento nutricional y cada día tienen una mayor aceptación.

Si bien se han logrado resultados interesantes en el estudio de las propiedades inmunomoduladoras de productos naturales de plantas y hongos comestibles, se debe continuar trabajando en la evaluación de sus efectos farmacológicos. Un aspecto esencial es la identificación de los principios activos y la dilucidación del mecanismo de acción mediante el que actúan. La aplicación de las herramientas genómicas, como el análisis de microarreglos de alta densidad, para abordar el estudio de las interacciones genómicas con los extractos, contribuirá a la dilucidación de los blancos moleculares y a la identificación de los genes activados o reprimidos por un producto de interés.<sup>76,77</sup>

Es importante, además, profundizar en los posibles efectos secundarios y reacciones adversas, así como en el diseño de formulaciones que garanticen una elevada biodisponibilidad de los componentes activos.

Es esta, sin lugar a dudas, un área de investigación-desarrollo donde confluyen el sector industrial (alimentario y farmacéutico), la nutrición y dietética, y la inmunofarmacología, con vistas a proporcionar nuevas alternativas eficaces y seguras para la prevención y el tratamiento de enfermedades que afectan al sistema inmunitario, a partir de recursos naturales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dahanukar SA, Kulkarni RA, Rege NN. Pharmacology of medicinal plants and natural products. *Indian J Pharmacol.* 2000;32:81-118.
2. Tan BKH, Vanitha J. Immunomodulatory and antimicrobial effects of some traditional chinese medicinal herbs: A Review. *Current Med Chem.* 2004;11:1423-30.

3. Chin YW, Balunas MJ, Chai HB, Kinghorn AD. Drug discovery from natural sources. *AAPS J.* 2006;8(2):239-53.
4. Roggo S. Natural products in drug discovery. *Chimia.* 2007;61(6):312.
5. Abbas A, Litchman A, Pober J. *Inmunología Celular y Molecular.* (4th ed.) Madrid: Mc Graw Hill; 2002.
6. Mocellin S. Cancer vaccines: the challenge of developing an ideal tumour killing system. *Frontiers in Biosc.* 2005;10:2285-2305.
7. de Cos MA, Merino J. Fármacos inmunosupresores e inmunoestimuladores. En: J. Flórez (Ed.) *Farmacología Humana.* 3<sup>rd</sup>. ed. Barcelona: Masson S. A.; 1998. p. 389-406.
8. Hirotsu T, Toshihiro M, Makoto I, Keisuke T. Adoptive immunotherapy for malignant brain tumours using human peripheral blood mononuclear cells activated by the streptococcal preparation OK-432. *Neur Med Chirurg.* 2001;41(8):387-92.
9. Cutler RR. The immune system and some natural agents that may help it fight disease. *British J Clin Phytomed.* 2003;2:6.
10. Wasser SP. Medicinal mushrooms Science: History, current status, future trends and unsolved problems. *Inter J Med Mushrooms.* 2010;12(1):1-16.
11. Pérez JE, Isaza G, Bueno JG, Arango MC. Efecto de los extractos de *Phenax rugosus*, *Tabebuia chrysantha*, *Althernantera williamsii* y *Solanum dolichosepalum* sobre el leucograma y la producción de anticuerpos en ratas. *Rev Med Risaralda.* 2004;10(2):13-21.
12. Kayser O, Masihi KN, Kiderlen AF. Natural products and synthetic compounds as immunomodulators. *Exp Rev Anti-infective Therap.* 2003;1(2):319-35.
13. Wasser SP, Didukh M, Nevo E. Antitumor and immunomodulatory activities of medicinal mushroom polysaccharide and polysaccharide-protein complexes in animals and humans (Review). *Mycol Balcan.* 2005;2:221-50.
14. Jones PJ. Clinical nutrition: 7 Functional foods more than just nutrition. *Can Med Association J.* 2002;166(12):1555.
15. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Eihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *Am J Clin Nutr.* 2006;83:355-61.
16. Nöthlings U, Wilkens LR, Murphy SP, Hankin JH. Vegetable Intake and Pancreatic Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2007;165 (2):138-47.
17. Swinbanks D; O'Brien J. Japan explores the boundary between food and medicine. *Nature.* 1993;364:180.
18. Arai S, Morinaga Y, Yoshikawa T, Ichiishi E. Recent trends in functional food science and the industry in Japan. Review. *Biosc Biotechnol Biochem.* 2002;66(10):2017-29.
19. Chang S, Buswell J. Mushroom nutraceuticals. *World J Microbiol and Biotechnol.* 1996;12:473-76.
20. Zeisel S. Regulation of "nutraceuticals". *Science.* 1999;285:1853-55.

21. Smiderle FR, Olsen LM, Carbonero ER, Baggio CH, Freitas CS, Marcon R, et al. Anti-inflammatory and analgesic properties in a rodent model of a (1-3),(1-6)-linked beta-glucan isolated from *Pleurotus pulmonarius*. *Eur J Pharmacol*. 2008;597:86-91.
22. Dietary Supplements Health and Education Act. Public Law 103-417. 25 October 1994. Codified at 42 USC 287C-11.
23. Wasser S, Didukh M, Nevo E. Dietary supplements from culinary-medicinal mushrooms: a variety of regulations and safety concerns for the 21<sup>st</sup> century. *Inter J Med Mushrooms*. 2004;6:231-48.
24. Sharapin N, Pinzón RS. Fundamentos de Tecnología de productos fitoterapéuticos. Santa Fé de Bogotá. Convenio Andrés Bello. Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología; 2000.
25. U.S. Pharmacopeia Convention. USP 30-NF 25. National Formulary 25. 2007. The Official Compendia Standards; 2007.
26. Chang ST;Buswell JA. Medicinal mushrooms a prominent source of nutraceuticals for the 21 st century. *Curr Top Nutraceut Res*. 2003;1:257-80.
27. Grindlay D, Reynolds T. The *Aloe vera* phenomenon: a review of the property and modern uses of the leaf parenchyma gel. *J Ethnopharmacol*. 1986;16(2-3):117-51.
28. Jae KL, Myung KL, Yeo PY, Young SK. Acemannan purified from *Aloe vera* induces phenotypic and functional maturation of immature dendritic cells. *Int Immunopharmacol*. 2001;1(7):1275-84.
29. Pugh N, Ross SA, El Sohly MA, Pasco DS. Characterization of aloeride, a new high-molecular-weight polysaccharide from *Aloe vera* with potent immunostimulatory activity *J Agric Food Chem*. 2001;49:1030-34.
30. Chittezhath M, Kuttan G. Radioprotective activity of naturally occurring organosulfur compounds. *Tumori*. 2006 92:163-169.
31. Spelman K, Burns J, Nichols D. Modulation of cytokine expression by traditional medicines: a review of herbal immunomodulators. *Altern Med Reviews*. 2006;11(2):128-50.
32. Salman H, Bergman M, Bessler H, Punskey I, Djaldetti M. Effect of a garlic derivative (alliin) on peripheral blood cell immune responses. *Int J Immunopharmacol*. 1999;21(9):589-97.
33. Bhattacharyya M, Girish GV, Karmohapatra SK, Samad SA. Systemic production of IFN-alpha by garlic (*Allium sativum*) in humans. *J Interferon Cytokine*. 2007;27(5):377-82.
34. Sheng Y, Akesson C, Holmgren K, Bryngelsson C. An active ingredient of Cat's Claw water extracts: identification and efficacy of quinic acid. *J Ethnopharmacol*. 2005;96(3):577-84.
35. Bacher N, Tiefenthaler M, Sturm S, Stuppner H. Oxindole alkaloids from *Uncaria tomentosa* induce apoptosis in proliferating, G0/G1-arrested and bcl-2-expressing acute lymphoblastic leukaemia cells. *British J Haematol*. 2006;132(5):615-22.
36. Sheng Y, Bryngelsson, Pero RW. Enhanced DNA repair, immune function and reduced toxicity of C-MED-100, a novel aqueous extract from *Uncaria tomentosa*. *J Ethnopharmacol*. 2000;69(2):115-26.

37. Lamm S, Sheng Y, Pero RW. Persistent response to pneumococcal vaccine in individuals supplemented with a novel water soluble extract of *Uncaria tomentosa*, C-Med-100\*. *Phytomedicine*. 2001;8(4):267-74.
38. Akesson C, Lindgren H, Pero RW, Leanderson T. An extract of *Uncaria tomentosa* inhibiting cell division and NF-kappa B activity without inducing cell death. *Int Immunopharmacol*. 2003;3(13-14):1889-1900.
39. Whistler W. Tongan herbal medicine. Honolulu, Hawaii: Isle Botanica; 1992.
40. Duke JA. Handbook of phytochemicals. Boca Raton, FL: CRC Publishing;1992.
41. Hirazumi A, Furusawa E. An immunomodulatory polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) with antitumour activity. *Phytotherap Res*. 1999;13:380-87.
42. Furusawa E, Hirazumi A, Story S. Antitumour potential of a polysaccharide-rich substance from the fruit juice of *Morinda citrifolia* (Noni) on sarcoma 180 ascites tumour in mice. *Phytotherap Res*. 2003;17(10):1158-64.
43. Palu AK, Hirazumi AK, West BJ, Deng S. The effects of *Morinda citrifolia* L. (Noni) on the immune system: its molecular mechanisms of action. *J Ethnopharmacol*. 2008;115(3):502-06.
44. Kligler B. *Echinacea*. *American Family Physician*. 2003;67(1):77-80.
45. Perry NB, Burgess EJ, Glennie VL. *Echinacea* standardization: analytical methods for phenolic compounds and typical levels in medicinal species. *J Agric Food Chem*. 2001;49 (4):1702-06.
46. Mishima S, Saito K, Maruyama H. Antioxidant and immuno-enhancing effects of *Echinacea purpurea*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2004;27(7):1004-09.
47. Jurkstiene V, Kondrotas AJ, Kevelaitis E. Compensatory reactions of immune system and action of Purple Coneflower (*Echinacea purpurea* (L.) Moench) preparations. *Medicina*. 2004;40(7):657-62.
48. Freier DO, Wright K, Klein K. Enhancement of the humoral immune response by *Echinacea purpurea* in female Swiss mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2003;25(4):551-60.
49. Hwang SA, Dasgupta A, Actor JK. Cytokine production by non-adherent mouse splenocyte cultures to *Echinacea* extracts. *Clin Chim Acta*. 2004;343(1-2):161-66.
50. Guevara M, González S, Álvarez A, Riaño A. Uso etnomédico de la corteza de *Mangifera indica* L. en Cuba. *Rev Cubana Plant Med*. 2004;9(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102847962004000100013&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102847962004000100013&lng=es&nrm=iso)
51. Núñez AJ, Vélez HT, Aguero J, González J. Isolation and quantitative analysis of phenolic constituents, free sugars, and polyols from mango (*Mangifera indica* L.) stem bark aqueous decoction used in Cuba as nutritional supplement. *J Agric Food Chem*. 2002;50:762.
52. Wasser SP, Weis AL. Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective. *Crit Rev Immunol*. 1999;19(1):6596.

53. Costa R, Cunha V, Carvalho R. The immunomodulator role of  $\beta$ -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev Bras Nutr Clin*. 2006;21(2):163-66.
54. Lull C, Wichers H, Savelkoul H. Antiinflammatory and Immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflammation*. 2005;2:63-80.
55. Camellini CM, Maraschin M, Matos de Mendonça M, Zucco C. Structural characterization of  $\beta$ -glucans of *Agaricus brasiliensis* in different stages of fruiting body maturity and their use in nutraceutical products. *Biotechnol Letters*. 2005;27:129599.
56. Petrova R, Wasser SP, Mahajna JA, Denchev CM. Potential role of medicinal mushrooms in breast cancer treatment: current knowledge and future perspectives. *Inter J Med Mushrooms*. 2005;7:141-55.
57. Wu D, Pae M, Ren Z, Guo Z. Dietary supplementation with white button mushroom enhances natural killer cell activity in C57BL/mice. *J Nutr*. 2007;137:1472-77.
58. Biziulevičius GA. Mushroom decoctions, a waste product of food processing, may be a potentially valuable source of immunostimulatory and anticancer substances. *Med Hypotheses*. 2007;69:693-94.
59. Kawaguchi T. Cancer metastasis: characterization and identification of the behavior of metastatic tumor cells and the cell adhesion molecules, including carbohydrates. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord*. 2005;5:39-64.
60. Wasonga CG, Okoth SA, Mukuria JC, Omwandho CO. Mushroom polysaccharide extracts delay progression of carcinogenesis in mice. *J Exp Ther Oncol*. 2008;7:147-52.
61. Cui J, Chisti Y. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: Physiological activity, uses, and production. *Biotechnol Advances*. 2003;21:109-22.
62. Chihara G. Recent progress in immunopharmacology and therapeutic effects of polysaccharides. *Developments in Biological Standardization*. 1992;77:191-97.
63. Werner GH, Jolles P. Immunostimulating agents: what next? *Euro J Biochem*. 1996;242:1-19.
64. Gao YH, Zhou SF. Chemopreventive and tumoricidal properties of Ling Zhi mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr) Lloyd (Aphyllophoromycetidae). Part I. Preclinical and clinical studies (review). *Inter J Med Mushrooms*. 2004;6(2):95-106.
65. Cai X, Pi Y, Zhou X, Tian L, Oiao S, Lin J. Hepatoma cell growth inhibition by inducing apoptosis with polysaccharide isolated from Turkey tail medicinal mushrooms, *Trametes versicolor* (L:Fr) Lloyd (Aphyllophoromycetidae). *Inter J Med Mushrooms*. 2010;12(3):257-63.
66. Ishibashi K, Miura N, Adachi Y, Ohno N. Relationship between solubility of grifolan, a fungal 1,3  $\beta$ -D-glucan, and production of tumor necrosis factor by macrophages *in vitro*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2001;65(9):1993-2000.
67. Dantas MC, Rezende L, Robert J, Oliveira S, Esteves RM, Pinto SL, et al. Aqueous Extract of Culinary-Medicinal Royal Sun Mushroom, *Agaricus brasiliensis* S. Wasser et al. (Agaricomycetidae) Effects on Immunodepression in Mice. *Inter J Med Mushrooms*. 2010;12(3):227-34.

68. Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murrill and its mechanism of action. J Nutr. 2001;5:1409-13.
69. Tsuchida H, Mizuno M, Taniguchi Y, Ito H. Glucomannam separated from *Agaricus blazei* mushroom culture and antitumor agent containing as active ingredient. JP Patent No. 11-080206, publ. 26.03. 2001. Japanese Patent and Trademark Office.
70. Harada T, Miura N, Adachi Y, Nakajima M. Effect of SSG, 1,3- $\beta$ -glucan from *Sparassis crispa* on hematopoietic response in cyclophosphamide induce leukopenic mice. Biol Pharm Bull. 2002;25(7):931-39.
71. Bermúdez RC, Morris HJ, Donoso C, Martínez CE, Ramos EI. Influencia de la luz en la calidad proteica de *Pleurotus ostreatus*, var. florida. Rev Cub Invest Biomed. 2003;22(4):226-31.
72. Sánchez A, Royse B. La biología y el cultivo de *Pleurotus spp.* Ciudad México: Editorial Limusa S.A.; 2001.
73. Morris HJ, Marcos J, Llauradó G, Fontaine R, Tamayo V, García N, et al. Immunomodulating effects of the hot water extract from *Pleurotus ostreatus* mycelium on cyclofosfamide treated mice. Micol Apl Int. 2003;15(1):7-13.
74. Morris HJ, Lebeque Y, Fontaine R, Bermúdez RC, Llauradó G, Marcos J. A note on the *in vitro* macrophage stimulating activity of water-soluble extracts from mycelium of *Pleurotus spp.* Food Agric Immunol. 2007;18(1):31-37.
75. Llauradó G, Morris HJ, Lebeque Y, Fontaine R, Bermúdez RC, Marcos J, et al. Acerca de la funcionalidad de setas comestibles *Pleurotus spp.*: propiedades bioestimulantes de un extracto acuoso. Rev Cub Quím. 2005;XVII:102-07.
76. Owuor ED, Kong ANT. Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. Biochem Pharmacol. 2002;64:765-70.
77. Gohil K. Genomic responses to herbal extracts: lessons from the *in vitro* and *in vivo* studies with an extract of *Ginkgo biloba*. Biochem Pharmacol. 2002;64:913-17.

Recibido: 18 de abril de 2011.

Aprobado: 29 de marzo de 2011.

Ms. *Gabriel Llauradó Maury*. Centro de Estudio de Biotecnología Industrial. Facultad de Ciencias Naturales, Universidad de Oriente. Patricio Lumumba S/N, CP: 90500. Telf: 632095, Santiago de Cuba, Cuba.

#### **Autor responsable de la correspondencia**

Dr. C. *Humberto J. Morris Quevedo*. Agramonte No. 58, El Cristo, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: [hmorris@cebi.uo.edu.cu](mailto:hmorris@cebi.uo.edu.cu)