

## ترکیبات ضدتوموری قارچ‌های بازیدیومیست عالی: مروری بر مشتقات جدید شناخته شده قارچی با اثرات ضدتوموری

سیدرضا عقیلی<sup>۱</sup>، طاهره شکوهی<sup>۲\*</sup>، قاسم جان‌بابایی<sup>۳</sup>، محدثه کریمی<sup>۴</sup>، نرگس اصلانی<sup>۵</sup>، بهار سلمانیان<sup>۶</sup>

- ۱- استادیار، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی، عضو مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - ۲- استاد، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی، عضو مرکز تحقیقات قارچ‌های تهاجمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - ۳- دانشیار، گروه داخلی، عضو مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - ۴- دانشجوی کارشناسی ارشد قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
  - ۵- دانشجوی دوره دکتری قارچ‌شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
  - ۶- استادیار، گروه علوم، پردیس صدیقه طاهره، دانشگاه فرهنگیان، ساری، ایران
- \* آدرس مکاتبه: مازندران، ساری، کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع پیامبر اعظم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی، گروه قارچ‌شناسی و انگل‌شناسی  
تلفن: ۰۱۱-۳۳۵۴۳۰۸۱، نمابر: ۰۱۱-۳۳۵۴۳۲۴۸  
پست الکترونیک: shokohi.tahereh@gmail.com

تاریخ تصویب: ۹۴/۶/۲۹

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۲

### چکیده

استفاده از قارچ‌های گوشتی در درمان بیماری‌ها در جوامع باستانی و شرقی سابقه طولانی داشته است. سرطان بیماری تهدیدکننده زندگی با عوارض جانبی فراوان است. مرگ و میر بالا و عدم موفقیت‌های درمانی حاضر، بهره‌گیری از روش‌های تجربی برای کشف داروها و یافتن راه‌های جدید و مؤثر درمانی را توجیه می‌نماید. در دهه اخیر بسیاری از محققین توانایی برخی ترکیبات به دست آمده از ماشروم‌ها را در درمان انواعی از سرطان‌ها ارزیابی کرده‌اند. نتایج نشان می‌دهد که متابولیت‌های به دست آمده از آنها در دو گروه با وزن مولکولی پایین (همچون اپوکسی-کوئینون، سربروزید، هیسپیدین و ایلودین‌های M و S) و ترکیبات با وزن مولکولی بالاتر (همچون بتا-دی-گلوکان، شیزوفیلان، پلی‌ساکارید کرسستین و کالواسین) از طریق نفوذ از غشای سلولی و یا تأثیر در مسیرهای سلولی مرتبط با فرایندهای التهاب و تمایز سلولی، از سرطانی شدن و توسعه و متاستاز سلول‌های سرطانی ممانعت می‌نمایند. این ترکیبات از طریق افزایش توانایی آنتی‌اکسیدانی سلول، مختل کردن رگ‌زایی، اثر سلول‌کشی مستقیم روی سلول سرطانی، ممانعت از تکثیر سلول‌های سرطانی و افزایش آپوپتوزیس در آنها یا تحریک و فعال‌سازی سلول‌های سیستم ایمنی در مقابله با سلول‌های تغییر یافته در میزبان، نقش حفاظتی و درمانی را ایفا می‌نمایند. بسیاری از آنها تأثیر چندوجهی داشته، با ساختار واحد اثرات گوناگونی را ایجاد می‌نمایند. در مطالعه مروری حاضر با بهره‌گیری از کلمات کلیدی «ماشروم (Mushroom) و ضدسرطان (Antitumor)» ضمن بررسی مهم‌ترین ترکیبات ضدتوموری شناخته شده در ماشروم‌ها، آخرین یافته‌های محققین در بازه زمانی ۲۰۱۵-۱۹۵۲ در زمینه توانایی متابولیت‌های بازیدیومیست عالی به عنوان دارو با اثرات ضدسرطانی ارائه شد.

گل‌واژگان: آپوپتوزیس، آنتی‌اکسیدان، بازیدیومیست‌های عالی، ضدسرطان، قارچ‌های گوشتی، ماشروم



## مقدمه

قارچ‌های گوشتی یا ماشروم (Mushroom) جزء بازیدیومیست‌های عالی هستند و شناخته شده‌ترین این قارچ‌ها در راسته آگاریکالس (Agaricales) و آفیلوپورالس (Aphyllporales) قرار دارند. تقریباً ۱۴۰۰۰ جنس ماشروم وجود دارد و فواید بسیار زیادی برای برخی از این قارچ‌ها از منظر تغذیه و پزشکی ذکر می‌شود. از جمله: منبع غنی از پتاسیم (جهت کاهش فشار خون، برای تقویت استخوان‌ها، رفع خستگی)، دارا بودن پروتئین بالا و اسید اوریک پایین، انواع ویتامین‌ها (ویتامین‌های گروه ب، اسید فولیک) و آنتی‌اکسیدان (سلنیوم) که با همکاری ویتامین E سلول‌ها را از تأثیرات آسیب‌رسان و مخرب رادیکال‌های آزاد در امان نگه می‌دارد [۶-۱].

استفاده از قارچ‌ها در پزشکی هر چند در جوامع باستانی و شرقی سابقه طولانی داشته است، در غرب و جوامع نوین چندان شناخته شده نبوده است [۹-۷]. در سال‌های اخیر با مطالعه در قارچ‌ها و محصولات آنها، این سلسله از موجودات را به عنوان مواد با کارایی درمانی و تکمیل‌کننده تغذیه معرفی نموده‌اند. به جهت تکثیر بالای قارچ‌ها بهره‌گیری از آنها در بهداشت مواد غذایی و منبع دارویی در درمان برخی بیماری‌ها اهمیت اقتصادی زیادی خواهد داشت [۱۰].

در بسیاری از نقاط جهان به بررسی اثر استفاده از این قارچ‌ها و متابولیت‌های آنها به منظور درمان انواع بیماری‌های انسان پرداخته شده است. به طوری که مطالعات معتبری در زمینه اثرات ضدسرطانی برخی قارچ‌های گوشتی و متابولیت‌های آنها صورت گرفته است [۱۱]. مرگ و میر بالای بیماری سرطان و عدم موفقیت‌های درمانی حاضر، بهره‌گیری از روش‌های تجربی برای کشف داروهای ضدسرطان و درمان آن و حرکت به سوی یافتن راه‌های جدید و مؤثر درمانی را توجیه می‌نماید. یافتن راه‌های درمانی که با روش‌های فعال‌سازی سیستم ایمنی بیمار و اصلاح پاسخ زیستی که موجب مقابله سلول‌های بیمار با تغییرات و یا عوامل عفونی شود، رو به توسعه می‌باشد [۱۲].

متابولیت‌های به دست آمده از برخی ماشروم‌ها با فعال‌سازی پاسخ سیستم ایمنی و بالا بردن فعالیت

آنتی‌اکسیدانی سلول‌های میزبان، سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و یا از ایجاد تغییرات سرطانی شدن سلول‌های سالم ممانعت می‌نمایند [۱۳]. از سوی دیگر برخی ترکیبات آنها با اثرات سایتوتوکسیک موجب مهار سلول‌های سرطانی می‌شوند [۱۴] و یا در فرایند رگ‌زایی سلول‌های سرطانی تداخل ایجاد می‌نمایند [۱۵].

نتایج مطالعات نشان داده است که متابولیت‌های برخی از این قارچ‌ها به دلیل وزن مولکولی پایین، قابلیت نفوذ از غشای سلولی و تداخل در مسیرهای سلولی مرتبط با فرایندهای التهاب، تمایز سلولی، سرطانی شدن و متاستاز دارند [۱۱] و با مصرف غذایی نیز می‌توانند نقش حفاظتی و محرک سیستم ایمنی را ایفا نمایند [۱۶]. لذا می‌تواند به عنوان دارو در درمان و یا عوامل پیشگیری از بروز سرطان مورد توجه قرار گیرند. در مطالعه مروری حاضر با بهره‌گیری از کلمات کلیدی ضمن بررسی مهم‌ترین ترکیبات ضدتوموری شناخته شده در ماشروم‌ها، آخرین یافته‌های محققین در بازه زمانی ۲۰۱۵-۱۹۵۲ در زمینه توانایی متابولیت‌های بازیدیومیست عالی به عنوان دارو با اثرات ضد سرطانی ارائه شد.

## مهم‌ترین ماشروم‌ها با توان تولید موادی با اثرات

### ضدسلول‌های سرطانی

امروزه از قارچ‌های گوشتی در درمان سرطان در کشورهای مختلفی مانند چین، کره، ژاپن، روسیه، ایالات متحده و کانادا استفاده می‌شود. بسیاری از این قارچ‌ها به خانواده قارچ‌های خوراکی راسته آگاریکال (Agaricales) و پلی پورال (Polyporales) تعلق دارند [۱۴]. تقریباً در ۲۰۰ گونه از این بازیدیومیست‌ها موادی با فعالیت‌های ضدتوموری تشخیص داده شده‌اند [۲۱-۱۷]. تحقیقات برای شناسایی انواع ضدتومورهای جدید و یا استخراج مواد دیگری که در پزشکی مؤثر باشند، از این بازیدیومیست‌ها همچنان ادامه دارد و مورد علاقه بسیاری از مجامع علمی نیز می‌باشد. لذا برخی محققین استفاده از این قارچ‌ها را برای هر دو هدف تغذیه‌ای و درمانی پیشنهاد می‌کنند [۲۵-۲۲، ۱۸].



در شکل شماره ۱ به برخی از انواع قارچ‌ها که منبع امیدوارکننده‌ای برای درمان طبیعی و موفق بیماری‌های سرطان محسوب می‌شوند، اشاره شده است.



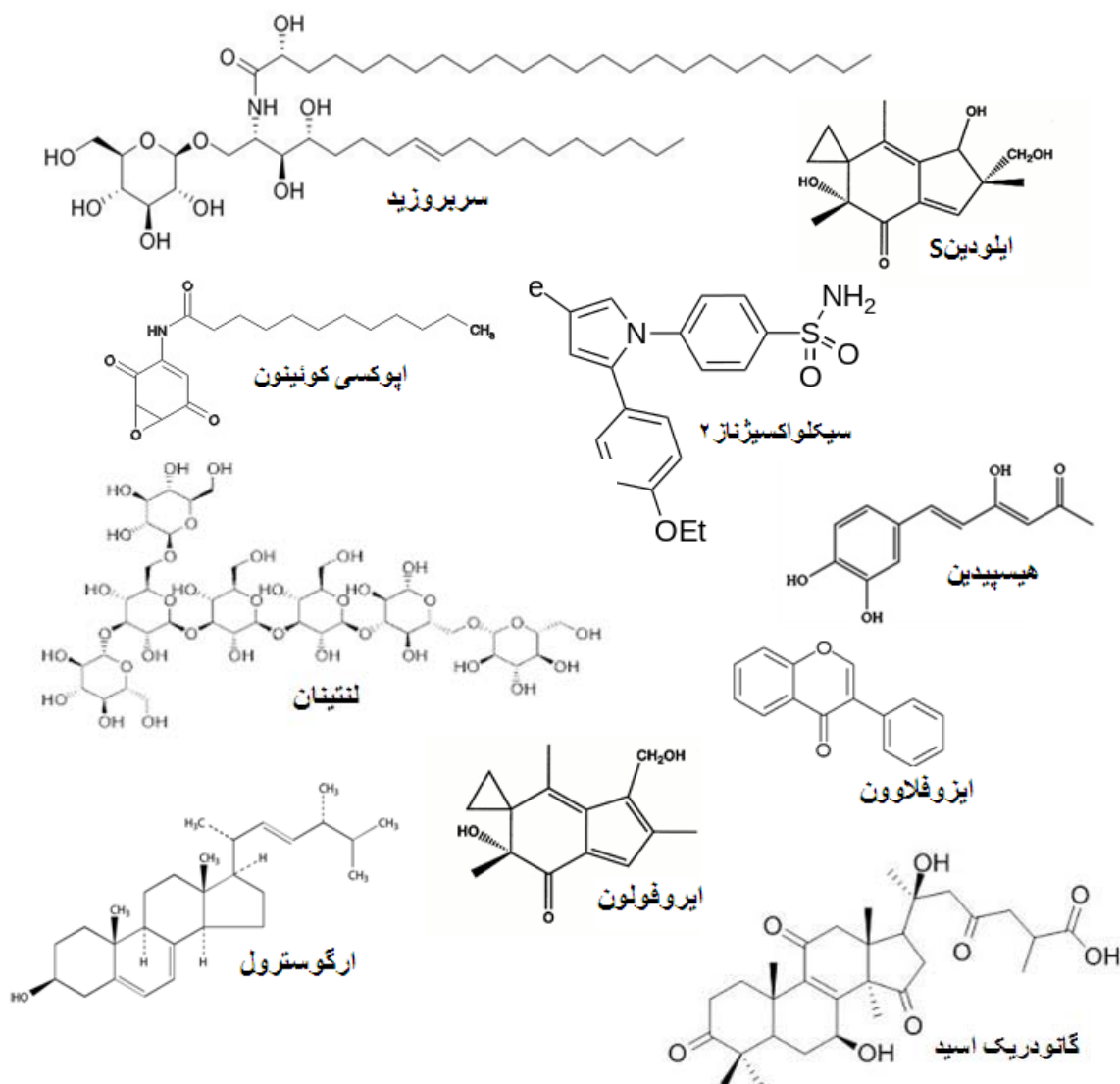
شکل شماره ۱- نام و تصویر برخی ماشروم‌های با توانایی تولید ترکیبات با اثر ضدتوموری (برگرفته از Google image search)



پلی‌ساکاریدها، گلیکوپپتیدها، پروتئین‌ها. بسیاری از این ترکیبات در مسیر متابولیکی ثانویه به وجود می‌آیند و ممکن است برای هر قارچ و یا تأثیر بر نوعی خاص از سلول‌های سرطانی اختصاصی باشند. ساختمان شیمیایی برخی از مهم‌ترین ترکیبات به دست آمده از قارچ‌ها با اثرات ضدتوموری در شکل شماره ۲ آمده است.

### اجزای فعال ضدتوموری جدا شده از ماشروم‌ها و نحوه عمل آنها

ماشروم‌ها واجد مجموعه‌ای از اجزای با توان اثر ضدتوموری می‌باشند که می‌توان آنها را در دو گروه قرار داد:  
 ۱- مولکول‌های با وزن مولکولی پایین همچون کوئینون‌ها، سربروزیدها، ایزوفلاوون‌ها، سزکوئی‌ترین‌ها، استروئیدها و سلنیم  
 ۲- مولکول‌های با وزن مولکولی بالا نظیر هومو/هترو



شکل شماره ۲- ساختمان شیمیایی برخی اجزای ضدسرطانی به دست آمده از برخی ماشروم‌ها (برگرفته از: [www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org))



## مواد با اثرات ضد سرطانی با وزن مولکولی پایین

اثبات شده که در سلول‌های توموری سخت، ترکیبی مشابه سیکلواکسیژناز به نام COX-2 به میزان زیاد در انواع سرطان‌های کولون-مقعد، معده، پستان و پروستات تشکیل می‌شود [۴۵]. ارگوسترول و ترکیب لیپیدی مشابه که به عنوان چربی اختصاصی قارچ‌ها معرفی می‌شود، از مهم‌ترین ترکیبات لیپیدی است که دارای اثر آنتی‌اکسیدانی می‌باشد و مانع عملکرد COX-2 می‌شود، لذا تأثیر ضدتوموری دارد [۴۷، ۴۶، ۳۸]. همچنین ترکیباتی با ساختار اپوکسی‌کوئینون، سربروزیدی، سزکوئی‌ترین، ایزوفلاوون، ایروفولون و ترکیبات گانودریک اسید که از مشتقات ترپنوئیدها هستند و موادی همچون هیسپیدین و سلنیم از انواع ماشروم‌ها به دست آمده‌اند که به علت دارا بودن وزن مولکولی پایین قابلیت نفوذ بالا در سلول‌های سرطانی و یا سلول‌های مؤثر در مقابله با سلول‌های سرطانی داشته و با تغییر فرایند سلولی موجب ممانعت از توسعه و در نتیجه مرگ سلول‌های سرطانی می‌شوند. در جدول شماره ۱ به تعدادی از مطالعات در مورد مواد با وزن مولکولی پایین استخراج شده از قارچ‌های گوشتی متفاوت که قابلیت ضدتوموری آنها تحقیق و بررسی شده است، اشاره شد.

در مطالعات انجام شده، برخی ترکیبات از ماشروم‌ها به دست آمده است که وزن مولکولی پایین داشته و اثرات ضدسلول‌های سرطانی از خود نشان داده‌اند [۲۶، ۲۷]. اغلب آنها در گروه ترکیباتی همچون لکتین‌ها، لاکتون‌ها، ترپنوئیدها، آلکالوئیدها، آنتی‌بیوتیک‌ها و عوامل شلات‌کننده فلزات قرار می‌گیرند. مطالعات نشان داده است که بسیاری از آنها با روش‌های مختلف موجب بالا رفتن توان سیستم ایمنی بیماران می‌شوند و یا به طور هدفمند بر سلول‌های سرطانی تأثیر گذارده، باعث از بین رفتن آنها می‌شوند [۲۸، ۲۹]. اغلب این مواد جزء متابولیت‌های ثانویه تولید شده توسط ماشروم‌ها بوده، در فرایندهای ممانعت یا تحریک پاسخ خاص سیستم ایمنی همچون فعال‌سازی یا ممانعت از فاکتور نکروز دهنده کاپا B [۳۱، ۳۰]، تیروزین کیناز [۳۳، ۳۲]، پلیمراز DNA [۳۴، ۳۵]، [۱۵] و یا فرایند آپوپتوز [۳۶، ۳۷]، رگ‌زایی [۴۰ - ۳۸]، متاستاز [۴۲، ۴۱] و آبشار انتقال سیگنال [۴۴، ۴۳] در سلول‌های سرطانی تأثیر گذارده، نقش ضدسرطانی را خواهند داشت. بسیاری از صنایع داروسازی مشتاقانه در پی شناسایی آنها و تولید و فروش داروی ضد سرطان می‌باشند.

جدول شماره ۱- مواد با وزن مولکولی پایین استخراج شده از قارچ‌های گوشتی متفاوت، نحوه تأثیر و مطالعات انجام شده در مورد قابلیت ضدتوموری آنها

نام ماده استخراج شده	ماشروم‌های تولید کننده	نوع مطالعه	نحوه تأثیر	منابع
اپوکسی کوئینون (Epoxy quinone)	Clitocybe clavipes Panus conchatus, P. rudis, Lentinus crinitus Xylaria strain 45-93	تأثیر بر رده سلول‌های سرطانی	اثر بر فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-kB) و به عنوان ممانعت‌کننده تیروزین کیناز عمل می‌نمایند	Zaidman B. et al.(2005) <sup>(15)</sup> Matsumoto N. et al. (2000) <sup>(48)</sup> Ariga A. et al. (2002) <sup>(49)</sup> Kamiyama H. et al.(2008) <sup>(50)</sup>
سربروزید (Cerebrosid)	Ganoderma lucidum	تأثیر بر رده سلول‌های سرطانی	ممانعت از تکثیر DNA پلیمراز بویژه در سلول‌های یوکاریوتی	Paterson, RRM.(2006) <sup>(51)</sup> Mori K et al. (1985) <sup>(52)</sup> Okuyama E. et al. (1983) <sup>(53)</sup> Kim, SY. et al. (1997) <sup>(54)</sup> Natori T. (1994) <sup>(55)</sup>
ایزو فلاوون (Isoflavone)	Flammulina velupites	کارسینوما پروستات در انسان	ممانعت از فعالیت واسطه Cdc2 کیناز و افزایش ماندن در مرحله G2 میتوزی سلول‌های سرطانی	Chang KL. et al.(2004) <sup>(56)</sup> Choi YH. et al.(2000) <sup>(57)</sup> Chuang WL. et al.(2008) <sup>(58)</sup> Lee CH. et al.(2008) <sup>(59)</sup> Su SJ. et al.(2003) <sup>(60)</sup>



ادامه جدول شماره ۱-

نام ماده استخراج شده	ماشروم‌های تولید کننده	نوع مطالعه	نحوه تأثیر	منابع
پلی ساکارید هیسپیدین (Hispidin)	<i>Phellinus linteus</i> <i>Inonotus hispidus</i> و برخی گونه‌های <i>Gymnopilus</i>	رده‌های سلول سرطانی مجاری لوزالمعده انسانی	سایتوتوکسیک و ممانعت‌کننده پروتئین کینازی است که در ممانعت از رگ‌زایی بافت‌های سرطانی نقش دارد.	Ali NAA. et al.(2003) <sup>(61)</sup> Ali NAA. et al.(1996) <sup>(62)</sup> Zan LF. et al.(2011) <sup>(63)</sup> Gonindard C. et al.(2003) <sup>(64)</sup>
ترکیبات ارگوسترولی (Ergosterolic compounds)	اغلب قارچ‌ها بویژه ماشروم‌های جنس <i>Grifola frondosa</i> <i>Ganoderma applanatum</i> <i>G.neojaponicum</i>	در انواع سرطان‌های کولون-مقعد، معده، پستان و پروستات و بافت‌های سرطانی حیوانات	دارای اثر آنتی‌اکسیدانی و مانع عملکرد COX-2 حاصل در سلول‌های سرطانی و ممانعت‌کننده از رگ‌زایی در سلول‌های سرطانی	Didukh M. et al.(2004) <sup>(46)</sup> Zhang Y. et al.(2002) <sup>(47)</sup> Kobori M. et al.(2007) <sup>(65)</sup> Bok JW. et al.(1999) <sup>(66)</sup> Can KH. et al. (1998) <sup>(40)</sup>
ایلودین M و ایلودین S (Illodin M &S)	<i>Omphalotus illudens</i> و <i>Lampteromyces japonicas</i>	خطوط سلولی سرطان پروستات	سایتوتوکسیک بوده با گلوکاتایون فعال می‌شوند و شکل فعال شده آنها قادر است به طور کووالانسی به DNA متصل شود و با ایجاد اختلال در تکثیر DNA موجب مرگ سلول سرطانی می‌شود	Konno K. (1995) <sup>(67)</sup> Pietsch KE. et al.(1998) <sup>(68)</sup> Kelner MJ. et al. (1987) <sup>(69)</sup> Jaspers NG. et al. (2002) <sup>(70)</sup>
ایروفولون (Irofulven) (آنالوگ نیمه سنتتیک ایلودین S)	<i>Omphalotus illudens</i> و <i>Lampteromyces japonicas</i>	انواع سلول‌های سرطانی	سایتوتوکسیک بویژه در برابر سلول‌های میلوئید و لنفوسیت‌های T در سرطان خون (لوکمیا)	McMorris TC. et al. (2001) <sup>(71)</sup> Pierson AS. et al. (2002) <sup>(72)</sup> Berg WJ. et al. (2001) <sup>(73)</sup> Sherman CA. et al. (2004) <sup>(74)</sup> Nasta SD. et al. (2003) <sup>(75)</sup> Schilder RJ. et al. (2004) <sup>(76)</sup> Eckhardt SG. et al. (2000) <sup>(77)</sup>
گانودریک اسید (Ganoderic acid)	<i>Ganoderma lucidum</i>	رده‌های سلول سرطانی	سایتوتوکسیک، ممانعت کننده از بیان ژن MMP و افزایش‌دهنده واسطه‌های اپوپتوزیس میتوکندری سلول‌های سرطانی	Chen NH. et al. (2010) <sup>(78)</sup> Tang W. et al. (2006) <sup>(79)</sup> Xu K. et al. (2010) <sup>(80)</sup> Yue QX. et al. (2008) <sup>(81)</sup> Wu G. et al. (2012) <sup>(82)</sup> Li CH. et al. (2011) <sup>(83)</sup>
سلنیم (Selenium)	<i>Agaricus bisporus</i> ، <i>Flammulina velutipes</i> و <i>Pleurotus ostreatus</i>	بافت‌های سرطانی حیوانات	افزایش توان سیستم ایمنی، ممانعت از رگ‌زایی و نقش آنتی‌اکسیدانی	Zaidman B. et al.(2005) <sup>(15)</sup> Rotruck JT. et al.( 1973) <sup>(84)</sup> Federico A. et al.(2001) <sup>(85)</sup> Cavdar AO. et al.(2009) <sup>(86)</sup>



## مولکول‌های با وزن مولکولی بالا

بسیاری از ماشروما در بخش‌های تکثیری خود در کشت میسلیمی در محیط نیمه جامد و مایع، انواع مولکول‌های با وزن مولکولی بالا تولید می‌نمایند. برخی مطالعات نشان داده است که برخی از این ترکیبات، اثرات ضدسلول‌های سرطانی بر جای می‌گذارند. بیشترین مطالعات بالینی در زمینه اثرات ضدتوموری مولکول‌های با وزن مولکولی بالا در مورد پلی‌ساکاریدها یا ترکیبات پلی‌ساکاریدی- پروتئینی صورت گرفته است. اغلب پلی‌ساکاریدهای طبیعی به دست آمده از ماشروما که توان ضدتوموری دارند، دارای اتصالات گلیکوزیدی هستند که قادر به پیوند با پپتیدها و پروتئین‌ها می‌باشند. پلی‌ساکاریدهایی که دارای اثرات ضدتوموری در *in vivo* می‌باشند عمدتاً از گونه‌های مختلف قارچ‌های راسته *Auriculariales*، *Tremellales*، *Polyporales*، *Gasteromycetideae* و *Agaricomycetideae* هستند که اثرات ضدتوموری آنها در سرطان‌های مختلف از جمله سارکوما ۱۸۰ موش از طریق تجویز داخل صفاقی یا دهانی در حیوان مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند [۹۲ - ۸۸].

لنتینان، شیزوفیلان، پلی‌ساکارید کرسین از مهم‌ترین ترکیبات پلی‌ساکاریدی با اثرات ضدتوموری می‌باشند که اغلب ساختار بتاگلوکان دارند. مطالعات نشان داده است این ترکیبات قادرند سیستم ایمنی را به طور غیراختصاصی تحریک کنند که این عمل منجر به اثر ضدتوموری آنها از طریق تحریک مکانیزم دفاعی میزبان می‌شود [۹۷-۹۴، ۹۳].

این مواد سلول‌هایی همچون ماکروفاژها، لنفوسیت‌های T و سلول‌ها NK را فعال می‌کنند و این سلول‌ها نیز به نوبه خود سایتوکاین‌هایی همچون  $TNF-\alpha$ ،  $IFN-\gamma$ ،  $IL-1\beta$  و غیره را ترشح می‌کنند. این سایتوکاین‌ها از تکثیر سلول‌های توموری و افزایش

آپوپتوزیس (مرگ خود بخودی سلول‌ها) در سلول‌های سالم و توموری شدن سلول‌های دیگر ممانعت می‌نمایند [۹۹، ۹۸]. در جدول شماره ۲ به تعدادی از مطالعات که در مورد مواد استخراج شده از قارچ‌های گوشتی متفاوت با وزن مولکولی بالا که قابلیت ضدتوموری آنها مورد بررسی قرار گرفته، آمده است. علاوه بر آنها، چندین ترکیب ضدتوموری دیگر با وزن مولکولی بالا همچون هتروگلیکان‌ها، ترکیبات کیتینی، پپتیدوگلیکان‌ها، لکتین، ترکیبات RNA، فیبر غذایی و سایر پلی‌ساکاریدهای غیرقابل هضم و نیز تعدادی از مواد آلی با وزن مولکولی کم از این قارچ‌ها و سایر قارچ‌های گوشتی جدا شده‌اند که در محیط کشت حاوی سلول‌های سرطانی همچون کارسینوما و سرطان دهانه رحم (سلول‌های هلا) و سلول‌های سرطانی کبد، مانع از رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند [۱۳۵، ۱۳۴]. ثابت شده که مصرف غذایی محصولات *Agaricus sylvaticus* اثر مثبت روی پارامترهای هماتولوژیک و ایمنولوژیک بیماران دارد و میزان قند خون ناشتای بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال را پس از جراحی کاهش می‌دهد و موجب اثرات سودمندی در متابولیسم کربوهیدرات‌ها می‌شود [۱۳۶]. همچنین در مطالعه‌ای از قارچ *Phellinus linteus* جهت ممانعت از رشد و رگ‌زایی در سلول‌های سرطان سینه بهره گرفته شده است. محققین معتقدند اجزای به دست آمده از این قارچ با حرکت تهاجمی از طریق مهار سیگنال پروتئین کیناز B (PKB) بر سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارد [۱۳۷]. در ژاپن ۳ پلی‌ساکارید مهارکننده سرطانی شدن سلول‌ها به صورت تجاری موجود است که از بخش‌های تکثیری *Lentinus edodes* یا رویشی *Coriolus versicolor* و حتی مواد به دست آمده از محیط کشت *Schizophyllum commune* به دست آمده است [۱۳۸].



جدول شماره ۷- مطالعات در مورد قابلیت ضد توموری مواد استخراج شده از قارچ‌های گوشتی مقاوت با وزن مولکولی بالا

منابع	نوع تاثیر	نوع مطالعه	مهمترین ماشردهای تولید کننده	نام ماده استخراج شده
Zheng R. et al.(2005) <sup>(100)</sup> Shen J. et al.(2009) <sup>(101)</sup> Zhang L. et al.(2005) <sup>(102)</sup> Fujimoto K. et al.(2006) <sup>(103)</sup> Guo Z. et al.(2009) <sup>(104)</sup> Kumar SC. et al.(2000) <sup>(105)</sup> Ng ML. and Yap AT.(2002) <sup>(106)</sup>	تحریک‌کننده افزایش فاکتورهای سرمی سمنول اپینی و التهاب، اقدام پاسخ‌دهی ایمنولوژیک با اتصال به رستپورهای غشایی کپلمان، حذف یا معنات از رشد سلولهای سرطانی بواسطه فعال شدن و قدرتمند شدن اتصال ایمنولوژیک	اثرات ضد توموری این ماده در موش‌هایی که دارای سرطان سارکوما ۱۸۰ بودند ثابت شده است. همچنین در انواع سرطان‌های معد، کولورکتال و سینه	Lentinus edodes (shiitake mushrooms), Grifola frondosa	لنتیان (lentian) β-D-glucan با اتصالات ۱-۳
Ding Y. et al.(2000) <sup>(107)</sup> Zhong K. et al.(2013) <sup>(108)</sup> Zhong K. et al.(2015) <sup>(109)</sup> Kimura Y. et al.(1994) <sup>(110)</sup> Fujimoto S. et al.(1991) <sup>(111)</sup> Sakagami Y. et al.(1988) <sup>(112)</sup> Mansour A. et al.(2012) <sup>(113)</sup>	اتصال به قسمت پی A در mRNA و اختلال در پروتئین‌سازی، تحریک سایتوکاین‌های مختلف مانند TNF-α	تاثیر بر رده سلول‌های سرطانی	Schizophyllum commune	شیزوفیلان (schizophyllan) β-D-glucopyranosyl با اتصالات ۱-۳ و اتصالات ۱-۶
Fisher M. et al.(2002) <sup>(114)</sup> Ohwada S. et al.(2004) <sup>(115)</sup> Oha K. et al.(2007) <sup>(116)</sup> Nakazato H. et al.(1994) <sup>(117)</sup> Sakamoto J. et al.(2006) <sup>(118)</sup> Lu H. et al.(2011) <sup>(119)</sup> Rosendahl AH. et al.(2012) <sup>(120)</sup>	کند نمودن رشد سلول‌های سرطانی و معنات از متاستاز	درمان انواع سرطان با موفقیت به عنوان ادجوانت به همراه رادیوتراپی و شیمی درمانی	Trametes versicolor	کرسین (Polysaccharide krestin)
Zaidman, B. et al.(2005) <sup>(121)</sup> Takeyama T. et al.(1987) <sup>(121)</sup> Suzuki I. et al.(2009) <sup>(122)</sup> Shimori K. et al.(2003) <sup>(123)</sup> Li X. et al.(2006) <sup>(124)</sup> Ne X. et al.(2006) <sup>(125)</sup>	تثقی ضد توموری با فعال‌سازی ماکروفاژها جهت تولید سایتوکاین‌های IL6 و TNF-α	اثر ضد توموری در سرطان‌های دستگاه گوارشی، ریه، کبد و پستان	Grifola frondosa	گریفولان (Grifolan)
Kodama N. et al.(2005) <sup>(126)</sup> Masuda Y. et al.(2013) <sup>(127)</sup> Pao P. et al.(2008) <sup>(128)</sup> Masuda Y. et al.(2008) <sup>(129)</sup>	تاثیر در افزایش فعالیت سلول‌های NK	درمان بیماران مبتلا به سرطان سینه، پرستان، ریه، کبد و معده که بیشتر در مراحل ۱ و ۲	Grifola frondosa	matlajke یا D-fraction
Roland JF. et al.(1960) <sup>(130)</sup> Beneke ES. (1963) <sup>(131)</sup> Sternberg SS. et al.(1963) <sup>(132)</sup> Lucas BH. et al.(1957) <sup>(133)</sup>	معنات از رگ‌زایی در سلول‌های سرطانی	در انواع تومورها همچون سارکوما، ۱۸۰، آدنوکارسینوما، ۷۵۵ پستان، لوکمی ۱۲۱۰ ورده سلولی HeLa	Calvatia gigantean	کالاسین (Calvacin)





## بحث

ممکن راهی برای تحلیل شیمیایی ترکیبات موجود در این محصولات به دست آید. هرچند مطالعات در زمینه جداسازی ترکیبات خاص از ماشرومها ادامه دارد، تلاشهایی نیز باید درخصوص بررسی ترکیبات شیمیایی و یا ترکیباتی دیگر که مرتبط با فعالیت‌های بیولوژیک خاص باشند صورت پذیرد و نباید هیچگاه درمان را محدود به مواد طبیعی و غیرسنتتیک نمود.

در حال محصولات طبیعی مواد مناسبی برای کشف داروهای مورد نیاز در درمان بسیاری از بیماری‌ها خواهند بود. آنتی‌بیوتیک‌ها همچون پنی‌سیلین، داروهای مسکن مانند اسپرین و داروهای ضدسرطان همچون Taxol، داروی ضد مالاریا مانند artemisinin داروی درمان آلزایمر مانند huperzine A منال‌های مناسبی از داروهای با منشأ طبیعی هستند. مواد طبیعی مخزن عظیمی از ترکیبات شیمیایی جدید و تغییر یافته می‌باشند. در حدود ۴۰ درصد از ترکیبات طبیعی ساختار شیمیایی منحصر به فرد دارند و نمی‌توان آنها را به صورت سنتتیک تولید کرد. مزیت دیگر آنها این است که بسیاری از آنها از نظر ساختاری فاقد شکل آینه‌ای هستند و فعالیت بیولوژیک آنها وابسته به این تک‌شکلی بودن آنهاست. بسیاری از داروهای جدید نیز باید این خاصیت را داشته باشند، بنابراین بیمارانی با استفاده از این محصولات طبیعی خالص مشکل برخی داروهای دارای ساختارهای آینه‌ای را نخواهند داشت. امروزه سنتز یا کشف ترکیبات جدیدی که این گونه باشند، بسیار سخت شده است. بنابراین با کمک تکنیک‌هایی همچون سنجش نوری، غربالگری حقیقی و مدل‌های سه بعدی و با کمک کامپوتر میزان نسبت ماده مؤثر در محصول طبیعی را می‌توان اندازه‌گیری کرد که برای شرایط و فاز سرطانی چه میزان از این مواد باید به کار گرفته شود. به نظر می‌رسد این مخازن طبیعی و ترکیبات جدید آنها که کشف شده‌اند روی مولکول‌ها و ساختارهای غیرطبیعی حاصل از سرطان مؤثر باشند. هدف فوری در این زمینه معرفی مواد با فعالیت دارویی به دست آمده از قارچ‌ها می‌باشد و در پی آن سنجش میزان تأثیر آنها، انتخابی عمل کردن آنها، سهل‌الوصول شدن و بررسی کیتیک و دینامیک آنها است. توان سینرژی این مواد با سایر ترکیبات دارویی مورد استفاده در بیمارانی سرطانی در مراحل بعدی است. نقش بسیاری از آنها تأثیر چندوجهی آنهاست و با ساختار واحد اثرات گوناگونی را ایجاد می‌نمایند.

تغییرات خونی و ایمنولوژیک در بیمارانی سرطانی شایع است و شواهد علمی نیز نشان می‌دهد که مصرف تغذیه‌ای برخی قارچ‌های گوشتی به منظور درمانی قادر است شرایط فیزیولوژیک را بهبود بخشد و پیش‌آگهی درمانی خوبی را داشته باشد، زیرا این ترکیبات نقش مؤثری بر سلول‌های قرمز خون و سیستم ایمنی دارند [۱۳۹، ۱۴۰]. تحقیقات متداول بر روی تأثیر ترکیبات ماشروم‌ها روی واسطه‌های ایمنولوژیک بیانگر نقش ضدتوموری این ترکیبات می‌باشد. یکی از عوارض خطرناک رادیوتراپی و شیمی‌درمانی در درمان بیمارانی مبتلا به سرطان، بروز لوکوپنی می‌باشد که باعث افزایش احتمال بروز انواع عفونت‌ها در این بیمارانی می‌شود. مطالعات نشان داده است که ترکیبات به دست آمده از ماشروم‌ها علاوه بر اینکه مانع رویداد چنین عوارضی می‌شوند، قادرند خون‌سازی را در این بیمارانی افزایش دهند و این مطلب به کارگیری آنها را به صورت جدا و یا حتی همراه با رادیودرمانی و شیمی‌درمانی را توجیه می‌نماید. به طور کلی اطلاعات منتشر شده در این زمینه از اهمیت ترکیبات به دست آمده از ماشروم‌های خاص که دارای فعالیت‌های ضد‌رگ‌زایی، و ضد‌بروز یا ضد‌توسعه سرطان هستند، حمایت می‌نمایند.

ساختار و فعالیت بیولوژیک بسیاری از این ترکیبات پلی‌ساکاریدی و تری‌ترپنوییدی می‌باشد. شواهد متعدد نشان می‌دهد که این ترکیبات در *in vitro* و مطالعات بالینی نقش ممانعت‌کننده از سرطانی شدن سلول‌ها و یا ضدسلول‌های سرطانی دارند که این امر ممکن است مربوط به اثر آنتی‌اکسیدانی، پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد، ممانعت از فعالیت متابولیکی، نقش سلول‌کشی مستقیم، ممانعت از تکثیر سلولی، به عنوان واسطه انتقال سیگنال‌های سلولی قرار گرفتن، افزایش مرحله استراحت چرخه سلولی، افزایش آپوپتوزیس سلولی و یا افزایش عملکرد سیستم ایمنی میزبان باشد. بهره‌گیری از این ترکیبات به دست آمده از ماشروم‌ها به صورت طبیعی یا نیمه سنتتیک به عنوان دارو نیازمند پرورش آنها و تولید میزان بالایی از ترکیبات این قارچ‌ها و استانداردهای جداسازی استخراج این ترکیبات است. لذا نیاز است تا اطلاعات بیشتری در زمینه روش‌های استخراج و در صورت



## نتیجه‌گیری

بتوان با انجام تحقیقات بیشتر در زمینه استانداردسازی شناسایی و استخراج آنها، از این ترکیبات به عنوان مواد دارویی و یا مکمل‌های غذایی در پیشگیری و نیز درمان انواع سرطان‌ها بهره جست.

همان‌طور که نتایج حاصل از تحقیقات نشان می‌دهد، می‌توان مشتقاتی از بسیاری از ماشروم‌ها استخراج نمود که با روش‌های مختلف، ضمن بالابردن توان سیستم ایمنی، قادر به از بین بردن سلول‌های سرطانی می‌باشند. بنابراین انتظار می‌رود

## منابع

- Cheung PCK. The nutritional and health benefits of mushrooms. *Nutrition Bulletin* 2010; 35: 292 - 99.
- Wasser SP. Modern View on Current Status, Future Trends, and Unsolved Problems in Studies of Medicinal Mushrooms. In: J Zhang, H Wang, M Chen, eds. Proceedings of the 18th Congress of the International Society for Mushroom Science. Beijing, 2012, pp: 401 - 15.
- Smith JE, Rowan NJ and Sullivan R. Medicinal mushrooms: a rapidly developing area of biotechnology for cancer therapy and other bioactivities. *Biotech. Letters* 2002; 24: 1839 - 45.
- Smania A, Monache FD, Loguericio-Leite C, Smania EFA and Gerber AL. Antimicrobial activity of basidiomycetes. *Int. J. Med. Mushrooms* 2001; 3: 87.
- Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulatory polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2002; 60: 258 - 74.
- Biswas G, Sarkar S and Acharya K. Free radical scavenging and anti-inflammatory activities of the extracts of *Astraeus hygrometricus* (Pers.) Morg. *Latin. Am. J. Pharm.* 2010; 29 (4): 549 - 53.
- Khatua S, Paul S, Chatterjee A, Ray D, Roy A and Acharya K. Evaluation of antioxidative activity of ethanolic extract from *Russula delica*: an in vitro study, *J. Chem. Pharmaceutical. Res.* 2013; 5 (9):100 - 107.
- Lowy B. New records of mushroom stories in Guatemala. *Mycologia* 1971; 63: 983.
- McKenna TK. Food of the gods: The search for the original tree of knowledge: A radical history of plants, drugs, and human evolution. 1st ed. Bantam Books, New York City. xxi, 1992, 311 pages.
- Churchill A. Fungi: Uses as a Resource for Therapeutic Agents. *AMA Media Briefing: Food Biotechnol.* 2001; Oct 4: 1 - 6.
- Saller R, Meier R and Brignoli R. The Use of *Silymarin* in the Treatment of Liver Diseases. *Drugs* Nov 2001; 61 (14): 2035 - 63.
- Mizuno T. Extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. *Int. J. Med. Mushrooms* 1999; 1: 9 - 29.
- Wang G, Dong L, Zhang Y, Ji, Y, Xiang W and Zhao M. Polysaccharides from *Phellinus linteus* inhibit cell growth and invasion and induce apoptosis in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. *Biologia* 2012; 67: 247 - 54.
- Villares A, Mateo-Vivaracho L and Guillamón E. Structural Features and Healthy Properties of Polysaccharides Occurring in Mushrooms. *Agriculture* 2012; 2: 452 - 71.
- Zaidman BZ, Yassin M, Mahajna J and Wasser SP. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2005; 67: 453 - 68.
- Deng G, Lin H, Seidman A, Fournier M, D'Andrea G, Wesa K, Yeung S, Cunningham-Rundles S, Vickers AJ and Cassileth B. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola*



- frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2009; 35: 1215 - 221
17. Chen S, Oh SR, Phung S, Hur G, Ye JJ, Kwok SL, Shrode GE, Belury M, Adams LS and Williams D. Anti-aromatase activity of phytochemicals in white button mushrooms (*Agaricus bisporus*). *Cancer Res.* 2006; 66 (24): 12026 - 34.
18. Shin A, Kim J, Lim SY, Kim G, Sung MK, Lee ES and Ro J. Dietary mushroom intake and the risk of breast cancer based on hormone receptor status. *Nutrition & Cancer* 2010; 62 (4): 476 - 83.
19. Jeong SC, Koyyalamudi SR, Jeong YT, Song CH and Pang G. Macrophage immunomodulating and antitumor activities of polysaccharides isolated from *Agaricus bisporus* white button mushrooms. *J. Med. Food* 2012; 15 (1): 58 - 65.
20. Xu T, Beelman RB and Lambert JD. The cancer preventive effects of edible mushrooms. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2012; 12 (10): 1255 - 63.
21. De Silva DD, Rapior S, Fons F, Bahkali AH and Hyde KD. Medicinal mushrooms in supportive cancer therapies: an approach to anti-cancer effects and putative mechanisms of action. *Fungal Diversity* 2012; 55 (1): 1 - 35.
22. Pai SH, Jong SC and Lo DW. Usages of mushrooms. *Bioindustry* 1990; 1: 126 - 31.
23. Suarez-Arroyo IJ, Rosario-Acevedo R, Aguilar-Perez A, Clemente PL, Cubano LA, Serrano J, Schneider RJ and Martínez-Montemayor MM. Anti-Tumor Effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in In Vivo and In Vitro Models. *PLOS One* 2013; 8 (2): e57431.
24. Miles PG and Chang ST. Mushroom Biology: Concise Basics and Current Developments, World Scientific, Singapore. Publishing Co. Pvt. Ltd. 1997, pp: 105 - 6.
25. Lucas EH, Byerrum RU, Clarke DA, Reilly HC, Stevens JA and Stock CC. Production of oncostatic principles in vivo and in vitro by species of genus *Calvatia*. *Antibiot. Annu.* 1959; 19: 493 - 96.
26. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern. Med. Rev.* 2000; 5: 4 - 27.
27. Mizuno T, Minato K, Ito H, Kawade M, Terai H and Tsuchida H. Antitumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* Murrill. *Biochem. Mol. Biol. Int.* 1999; 47: 707 - 14.
28. Maeda YY, Watanabe ST, Chihara C and Rokutanda M. Denaturation and renaturation of a  $\beta$ -1,6; 1,3-glucan, lentinan, associated with expression of T-cell-mediated responses. *Cancer Res.* 1988; 48: 671 - 75.
29. Yanaki T, Ito W and Tabata K. Correlation between antitumor activity of schizophyllan and its triple helix. *Agric. Biol. Chem.* 1986; 509: 2415 - 416.
30. Moradali MF, Mostafavi H, Ghods S and Hedjaroude G. A. Immunomodulating and anticancer agents in the realm of macro-mycetes fungi (macrofungi). *Int. Immunopharmacol.* 2007; 7 (6): 701 - 24.
31. Jiang J, Grieb B, Thyagarajan A and Sliva D. Ganoderic acids suppress growth and invasive behavior of breast cancer cells by modulating AP-1 and NF-kappaB signaling. *J. Mol. Med.* 2008; 21: 77 - 584.
32. Cassinelli G, Lanzi C, Pensa T, Gambetta RA, Nasini G, Cuccuru G, Cassinis M, Pratesi G, Polizzi D, Tortoreto M and Zunino F. Clavilactones, a novel class of tyrosine kinase inhibitors of fungal origin. *Biochem. Pharmacol.* 2000; 59: 1539-1547.
33. Merlini L, Nasini G, Saglioni L, Cassinelli G and Lanzi C. Structure elucidation of clavilactone D: an inhibitor of protein tyrosine kinases. *Phytochem.* 2000; 53: 1039 - 41.
34. Mizushima Y, Takahashi N, Hanashima L, Koshino H, Esumi Y, Uzawa J, Sugawara F and



- Sakaguchi K. Lucidenic acid O and lactone, new terpene inhibitors of eukaryotic DNA polymerases from a basidiomycete. *Ganoderma lucidum*. *Bioorg. Med. Chem.* 1999; 7: 2047 - 52.
- 35.** Mizushima Y, Hanashima L, Yamaguchi T, Takemura M, Sugawara F, Saneyoshi M, Matsukage A, Yoshida S, Sakaguchi K. A mushroom fruiting body-inducing substance inhibits activities of replicative DNA polymerases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 249: 17 - 22.
- 36.** Li CH, Chen PY, Chang UM, Kan LS, Fang WH, Tsai KS and Lin SB. Ganoderic acid X, a lanostanoid triterpene, inhibits topoisomerases and induces apoptosis of cancer cells. *Life Sci.* 2005; 77: 252 - 65.
- 37.** Tang W, Liu JW, Zhao WM, Wei DZ and Zhong JJ. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sci.* 2006; 80: 205 - 11.
- 38.** Takaku T, Kimura Y and Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J. Nutr.* 2001; 131: 1409 - 13.
- 39.** Borchers A, Keen CL and Gershwin ME. Mushrooms, tumors, and immunity: an update. *Exp. Biol. ed.* 2004; 229: 393 - 406.
- 40.** Can KH, Kuo SH and Lin CN. Steroidal constituents of *Ganoderma applanatum* and *Ganoderma neojaponicum*. *J. Nat. Prod.* 1998; 61: 1421 - 22.
- 41.** Kawagishi H, Hamajima K and Inoue Y. Novel hydroquinone as a matrix metallo-proteinase inhibitor from the mushroom *Piptoporus betulinus*. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002; 66: 2748 - 50.
- 42.** Taguchi T. Effects of lentinan in advanced or recurrent cases of gastric, colorectal and breast cancer. *Gan to Kagaku Ryoho* 1983; 10: 387 - 93.
- 43.** Pahl HL, Krauss B, Schulze-Osthoff K, Decker T, Traenckner EB, Vogt M, Myers C, Parks T, Warring P, Muhlbacher A, Czernilofsky AP and Baeuerle PA. The immunosuppressive fungal metabolite gliotoxin specifically inhibits transcription factor NF-kappa B. *J. Exp. Med.* 1996; 183: 1829 - 40.
- 44.** Silberborth S, Stumpf A, Erkel G, Anke T and Sterner O. Gerronemins A-F, cytotoxic biscatechols from a *Gerronema* species. *Phytochem.* 2002; 59: 643 - 48.
- 45.** Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (part I). *J. Natl. Cancer Inst.* 1998; 90: 1529 - 36.
- 46.** Didukh M, Wasser SP and Nevo E. Impact of the family Agaricaceae (Fr.) Cohn on nutrition and medicine. Volz A (Ed.) ARG Ganter Verlag KG, 2004, 205 p.
- 47.** Zhang Y, Mills GL and Nair MG. Cyclooxygenase inhibitory and antioxidant compounds from the mycelia of the edible mushroom *Grifola frondosa*. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50: 7581 - 85.
- 48.** Matsumoto N, Ariga A, To-e S, Nakamura H, Agata N, Hirano S, Inoue J and Umezawa K. Synthesis of NF-kappa B activation inhibitors derived from epoxyquinomicin C. *Bioorg Med. Chem. Lett.* 2000; 10: 865 - 69.
- 49.** Ariga A, Namekawa J, Matsumoto N, Inoue J and Umezawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced nuclear translocation and activation of NF-kappa B by dehydroxymethyl- epoxyquinomicin. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 24625 - 630.
- 50.** Kamiyama H, Usui T, Sakurai H, Shoji M, Hayashi Y, Takeya H and Osada H. Epoxyquinol B, a naturally occurring pentaketide dimer, inhibits NF-kB signaling by crosslinking TAK1. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2008; 72: 1894 - 900.
- 51.** Paterson RRM. *Ganoderma*- a therapeutic fungal biofactor. *Phytochem.* 2006; 67: 1985 - 2001.
- 52.** Mori K and Funaki Y. Synthesis of (4E,8E,2S,2'R)-N-2'-Hydroxyhexadecanoyl-9-methyl-4,8-sphingadiene, the Ceramide Portion of the Fruiting-Inducing Cerebroside in a



Basidiomycete *Schizophyllum commune* and Its (2R,3S)-Isomer, *Tetrahedron* 1985; 41: 2369 - 79.

53. Okuyama E and Yamazaki M. The principles of tetragonia; tetragonoides having anti-ulcerogenic activity. II. Isolation and structure of cerebrosides, *Chem. Pharm. Bull.* 1983; 31: 2209 - 19.

54. Kim SY, Choi YH, Huh H, Kim J, Kim YC and Lee HS. New antihepatotoxic cerebroside from lycium chinense fruits, *J. Nat. Prod.* 1997; 60: 274 - 76.

55. Natori T, Morida M, Akimoto K and Koezuka Y. Agelasphins, Novel antitumor and immunostimulatory cerebrosides from the marine sponge *agelas mauritianus*, *Tetrahedron* 1994; 50: 2771 - 84.

56. Chang KL, Kung ML, Chow NH and Su SJ. Genistein arrests hepatoma cells at G2/M phase: involvement of ATM activation and upregulation of p21waf1/cip1 and Wee1. *Biochem. Pharmacol.* 2004; 67: 717 - 26.

57. Choi YH, Lee WH, Park KY and Zhang L. p53-Independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells. *Jpn. J. Cancer Res.* 2000; 91: 164 - 73.

58. Chuang WL, Haugland Ø, Pan BS and Evensen Ø. Isoflavone-rich extracts from woolly glycine *Glycine tomentella* inhibits LPS-induced TNF- $\alpha$  expression in a macrophage cell line of Atlantic salmon (*Salmo salar* L.), *Molecular Immunol.* 2008; 45 (15): 3956 - 64.

59. Lee CH, Yang L, Xu JZ, Yeung SYV, Huang Y and Chen ZY. Relative antioxidant activity of soybean isoflavones and their glycosides, *Food Chem.* 2005; 90 (4): 735 - 41.

60. Su SJ, Chow NH, Kung ML, Hung TC and Chang KL. Effects of soy isoflavones on apoptosis induction and G2-M arrest in human hepatoma cells involvement of caspase-3 activation, Bcl-2 and Bcl-XL downregulation, and Cdc2 kinase activity. *Nutr. Cancer* 2003; 45: 113 - 23.

61. Ali NAA, Mothana RAA, Lesnau A, Pilgrim H and Lindequist U. Antiviral activity of *Inonotus hispidus*. *Fitoterapia* 2003 (Jul); 74.5: 483 - 5.

62. Ali NAA, Pilgrim H, Lüdke J and Lindequist U. Inhibition of chemiluminescence response of human mononuclear cells and suppression of mitogen-induced proliferation of spleen lymphocytes of mice by hispolon and hispidin. *Pharmazie* 1996; 51: 667 - 70.

63. Zan LF, Qin JC, Zhang YM, Yao YH, Bao HY and Li X. Antioxidant hispidin derivatives from medicinal mushroom *Inonotus hispidus*. *Chem. Pharm. Bull (Tokyo)*. 2011; 59 (6): 770 - 2.

64. Gonindard C, Bergonzi C, Denier C, Sergheraert C, Klæbe A, Chavant L and Hollande E. Synthetic hispidin, a PKC inhibitor, is more cytotoxic toward cancer cells than normal cells in vitro. *Cell Biology and Toxicol.* 1997; 13 (3): 141 - 53.

65. Kobori M, Yoshida M, Ohnishi-Kameyama M and Shinmoto H. Ergosterol peroxide from an edible mushroom suppresses inflammatory responses in RAW264.7 macrophages and growth of HT29 colon adenocarcinoma cells. *British Journal of Pharmacol.* 2007; 150 (2): 209 - 19.

66. Bok JW, Lermer L, Chilton J, Klingeman HG and Towers GH. Antitumor sterols from the mycelia of *Cordyceps sinensis*. *Phytochem.* 1999; 51: 891 - 98.

67. Konno K. Biological active components of poisonous mushrooms. *Food Rev. Intern.* 1995; 11 (1): 83 - 107.

68. Pietsch KE, van Midwoud PM, Villalta PW and Sturla SJ. Quantification of acylfulvene- and illudin S-DNA adducts in cells with variable bioactivation capacities. *Chem. Res. Toxicol.* 2013; 26 (1): 146 - 55.

69. Kelner MJ, McMorris TC, Beck WT, Zamora JM and Taetle R. Preclinical evaluation of illudins as anticancer agents. *Cancer Res.* 1987; 47: 3186-89.

70. Jaspers NG, Raams A, Kelner MJ, Ng JM, Yamashita YM, Takeda S, McMorris TC and



Hoeijmakers JH. Anti-tumour compounds illudin S and Irofulven induce DNA lesions ignored by global repair and exclusively processed by transcription- and replication-coupled repair pathways. *DNA Repair*. 2002; 1: 1027 - 38.

**71.** McMorris TC, Yu J, Lira R, Dawe R, MacDonald JR, Waters SJ, Estes LA and Kelner MJ. Structure-activity of antitumor agent irofulven (hydroxymethylacylfulvene) and analogues. *J. Org. Chem.* 2001; 66: 6158 - 63.

**72.** Pierson AS, Gibbs P, Richards J, Russ P, Eckhardt SG and Gonzalez R. A phase II study of Irofulven (MGI 114) in patients with stage IV melanoma. *Invest. New. Drugs* 2002; 20: 357 - 62.

**73.** Berg WJ, Schwartz L, Yu R, Mazumdar M and Motzer RJ. Phase II trial of irofulven (6-hydroxymethylacylfulvene) for patients with advanced renal cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2001; 19: 317 - 20.

**74.** Sherman CA, Herndon JE, Watson DM and Green MR. A phase II trial of 6-hydroxymethylacylfulvene (MGI-114, irofulven) in patients with relapsed or refractory non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2004; 45: 387 - 92.

**75.** Nasta SD, Hoff PM, George CS, Neubauer M, Cohen SC, Abbruzzese J, Winn R and Pazdur RM. Phase II study of MGI-114 administered intravenously for 5 days every 28 days to patients with metastatic colorectal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2003; 26: 132 - 4.

**76.** Schilder RJ, Blessing JA, Pearl ML, Rose PG. Evaluation of irofulven (MGI-114) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a phase II study of the Gynecologic oncology group. *Invest New Drugs* 2004; 22: 343 - 49.

**77.** Eckhardt SG, Baker SD, Britten CD, Hidalgo M, Siu, Hammond LA, Villalona-Calero MA, Felton S, Drengler R, Kuhn JG, Clark GM, Smith SL, MacDonald JR, Smith C, Moczygemba J, Weitman S, Von Hoff DD and Rowinsky EK. Phase I and pharmacokinetic study of irofulven, a novel mushroom-derived cytotoxin, administered

for five consecutive days every four weeks in patients with advanced solid malignancies. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18: 4086 - 97.

**78.** Chen NH, Liu JW and Zhong JJ. Ganoderic acid T inhibits tumor invasion in vitro and in vivo through inhibition of MMP expression. *Pharmacol. Rep.* 2010; 62 (1): 150 - 63.

**79.** Tang W, Liu JW, Zhao WM, Wei DZ and Zhong JJ. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life Sci.* 2006; 80 (3): 205 - 11.

**80.** Xu K, Liang X, Gao F, Zhong J and Liu J. Antimetastatic effect of ganoderic acid T in vitro through inhibition of cancer cell invasion. *Process Biochem.* 2010; 45 (8): 1261 - 67.

**81.** Yue QX, Cao ZW, Guan SH, Liu XH, Tao L, Wu WY, Li YX, Yang PY, Liu X and Guo DA. Proteomics characterization of the cytotoxicity mechanism of ganoderic acid D and computer-automated estimation of the possible drug target network. *Mol. Cell Proteomics* 2008; 7 (5): 949 - 61.

**82.** Wu G, Qian Z, Guo J, Hu D, Bao J, Xie J, Xu W, Lu J, Chen X and Wang Y. *Ganoderma lucidum* Extract Induces G1 Cell Cycle Arrest, and Apoptosis in Human Breast Cancer Cells. *Am. J. Chin. Med.* 2012; 40 (3): 631 - 42.

**83.** Li CH, Chen PY, Chang UM, Kan LS, Fang WH, Tsai KS and Lin SB: Ganoderic acid X, a lanostanoid triterpene, inhibits topoisomerases and induces apoptosis of cancer cells. *Life Sciences* 2005; 77 (3): 252 - 65.

**84.** Liu RM and Zhong JJ. Ganoderic acid Mf and S induce mitochondria mediated apoptosis in human cervical carcinoma HeLa cells. *Phytomedicine* 2011; 18 (5): 349 - 55.

**85.** Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG and Hoekstra WG Selenium: biochemical role as a component of glutathione peroxidase. *Science* 1973; 179: 588 - 90.



- 86.** Federico A, Iodice P, Federico P, Del Rio A, Melloine MC, Catalano G and Federico P. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2001; 55: 293 - 97.
- 87.** Cavdar AO, Gozdasoglu S, Babacan E, Mengubas K, Unal E, Yavuz G and Tacyildiz N Zinc and selenium status in pediatric malignant lymphomas. *Nutr. Cancer* 2009; 61: 888 - 90.
- 88.** Chihara G, Maeda Y, Hamuro J, Sasaki T and Fumiko F. Inhibition of mouse Sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. *Nature* 1969; 222: 687 - 88.
- 89.** Ren L, Perera C and Hemar Y. Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review. *Food & Function* 2012; 3 (11): 1118 - 130.
- 90.** Shim SM, Lee J S, Lee TS and Lee UY. Antitumor and immune-stimulating activities of *Elfvigia applanata* hot water extract on sarcoma 180 tumor-bearing ICR mice. *Mycobiol.* 2012; 40 (1): 47 - 52.
- 91.** Khan MA, Tania M, Liu R and Rahman MM. *Hericium erinaceus*: an edible mushroom with medicinal values. *J. Complement. Integr. Med.* 2013; 24: 10.
- 92.** Loganathan J, Jiang J, Smith A, Jedinak A, Thyagarajan-Sahu A, Sandusky GE, Nakshatri H and Sliva D. The mushroom *Ganoderma lucidum* suppresses breast-to-lung cancer metastasis through the inhibition of pro-invasive genes. *Int. J. Oncol.* 2014; 44 (6): 2009 - 15.
- 93.** Kodama N, Komuta K and Nanba H. Effect of maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J. Med. Food* 2003; 6: 371 - 77.
- 94.** Zheng R, Jie S, Hanchuan D and Moucheng W. Characterization and immunomodulating activities of polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5 (5): 811 - 20.
- 95.** Terakawa N, Matsui Y, Satoi S, Yanagimoto H, Takahashi K, Yamamoto T, Yamao J, Takai S, Kwon AH and Kamiyama Y. Immunological effect of active hexose correlated compound (AHCC) in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr. Cancer* 2008; 60 (5): 643 - 51.
- 96.** Reshetnikov SV, Wasser SP and Tan KK. Higher Basidiomycota as a source of antitumor and immunostimulating polysaccharides. *Int. J. Med. Mushrooms* 2001; 3: 361 - 94.
- 97.** Ooi VEC and Liu F. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides. *Int. J. Med. Mushrooms* 1999; 1: 195 - 206.
- 98.** Wang G, Dong L, Zhang Y, Ji Y, Xiang W and Zhao M. Polysaccharides from *Phellinus linteus* inhibit cell growth and invasion and induce apoptosis in HepG2 human hepatocellular carcinoma cells. *Biologia* 2012; 67: 247 - 54.
- 99.** Kim SP, Kang MY, Choi YH, Kim JH, Nam SH and Friedman M. Mechanism of *Hericium erinaceus* (Yamabushitake) mushroom-induced apoptosis of U937 human monocytic leukemia cells. *Food Funct.* 2011 Jun; 2 (6): 348 - 56.
- 100.** Zheng R, Jie S, Hanchuan D and Moucheng W. Characterization and immunomodulating activities of polysaccharide from *Lentinus edodes*. *Int. Immunopharmacol.* 2005; 5 (5): 811 - 20.
- 101.** Shen J, Tanida M, Fujisaki Y, Horii Y, Hashimoto K and Nagai K. Effect of the culture extract of *Lentinus edodes* mycelia on splenic sympathetic activity and cancer cell proliferation. *Auton Neurosci.* 2009; 145 (1 - 2): 50 - 4.
- 102.** Zhang L, Li X, Xu X and Zeng F. Correlation between antitumor activity, molecular weight, and conformation of lentinan. *Carbohydr Res.* 2005; 340 (8): 1515 - 21.
- 103.** Fujimoto K, Tomonaga M and Goto S. A case of recurrent ovarian cancer successfully treated with adoptive immunotherapy and lentinan. *Anticancer Res.* 2006; 26 (6A): 4015 - 18.
- 104.** Guo Z, Hu Y, Wang D, Ma X, Zhao X, Zhao B, Wang J and Liu P. Sulfated modification can enhance the adjuvanticity of lentinan and improve



- the immune effect of ND vaccine. *Vaccine* 2009; 27 (5): 660 - 65.
- 105.** Kumar SC and Ng ML. Anti-tumor activity of oral administration of mycovirus extract from *Lentinus edodes* (Berk.)Sing. (Agaricomycetidae) on murine lymphoma. *Int. J. Med. Mushrooms* 2000; 2: 125 - 32.
- 106.** Ng ML and Yap AT: Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushrooms (*Lentinus edodes*). *J. Altern. Complement Med.* 2002; 8: 581 - 89.
- 107.** Ding Y, Alkan SS, Baschang G and Defaye J. Synthesis of the HSA-conjugate of the S-linked thiomimetic of the branched tetrasaccharide repeating unit of the immunostimulant polysaccharide, schizophyllan, evaluation as potential immunomodulator *Carbohydr. Res.* 2000; 328: 71 - 6.
- 108.** Zhong K, Liu LY, Tong LT and Zhou SM. Rheological properties and antitumor activity of schizophyllan produced with solid-state fermentation *Int. J. Biol. Macromol.* 2013; 11: 13 -17.
- 109.** Zhong K, Tong L, Liu L, Zhou X, Liu X, Zhang Q and Zhou S. Immunoregulatory and antitumor activity of schizophyllan under ultrasonic treatment. *Int. J. Biol. Macromol.* 2015 Jun 28; 80: 302 - 8.
- 110.** Kimura Y, Tojima H, Fukase S and Takeda K. Clinical evaluation of sizofilan as assistant immunotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Acta-Oto-Laryngologica* 1994; Supplement 511: 192 - 5.
- 111.** Sakagami Y, Mizoguchi Y, Shin T, Seki S, Kobayashi K, Morisawa S and Yamaoto S. Effects of anti-tumor polysaccharide, schizophyllan, on interferon-gamma and interleukin 2. *Biochemistry & Biophysical Research Communication* 1988; 155 (2): 650 - 5.
- 112.** Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T, Yoshida K and Ogawa N. Clinical outcome of postoperative adjuvant immunochemotherapy with sizofiran from patients with respectable gastric cancer: a randomized controlled study. *European Journal of Cancer* 1991; 27 (9): 1114 - 8.
- 113.** Mansour A, Daba A, Baddour N, El-Saadani M and Aleem E. Schizophyllan inhibits the development of mammary and hepatic carcinomas induced by 7,12 dimethylbenz( $\alpha$ ) anthracene and decreases cell proliferation: comparison with tamoxifen. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2012; 138 (9): 1579.
- 114.** Fisher M and Yang LX. Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): implications of cancer immunotherapy. *Anticancer Res.* 2002; 22 (3): 1737 - 54.
- 115.** Ohwada S, Ikeya T, Yokomori T, Kusaba T, Roppongi T, Takahashi T, Nakamura S, Kakinuma S, Iwazaki S, Ishikawa H, Kawate S, Nakajima T and Morishita Y. Adjuvant immunochemotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 1003 - 10.
- 116.** Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y and Sakamoto J. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2007; 56: 905 - 11.
- 117.** Nakazato H, Koike A, Saji S, Ogawa N and Sakamoto J. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 1994; 343: 1122 - 6.
- 118.** Sakamoto JI, Morita S, Oba K, Matsui T, Kobayashi M, Nakazato H and Ohashi Y. Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. *Cancer Immunol. Immunother* 2006; 55: 404 - 11.
- 119.** Lu H, Yang Y, Gad E, Wenner CA, Chang A, Larson ER, Dang Y, Martzen M, Standish LJ





and Disis ML. Polysaccharide krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells. *Clinical Cancer Res.* 2011; 17: 67 - 76.

**120.** Rosendahl AH, Sun C, Wu D and Andersson R. Polysaccharide-K (PSK) increases p21 (WAF/Cip1) and promotes apoptosis in pancreatic cancer cells. *Pancreatol.* 2012; 12 (6): 467 - 74.

**121.** Takeyama T, Suzuki I, Ohno N, Oikawa S, Sato K, Ohsawa M, Yadomae T; Host mediated Antitumor effect of Grifolan NMF-5N, A Polysaccharide Obtained from Grifola frondosa, *J. Pharmacobiodyn* 1987; 10: 644 - 51.

**122.** Suzuki I, Takeyama T, Ohno N, Oikawa S, Sato K, Suzuki Y and Yadomae T. Antitumor effect of polysaccharide grifolan NMF-5N on syngeneic tumor in mice. *Oncol Rep.* 2009; 22 (3): 615 - 20.

**123.** Shomori K, Yamamoto M, Arifuku I, Teramachi K and Ito H. Antitumor effects of a water-soluble extract from Maitake (Grifola frondosa) on human gastric cancer cell lines. *Zhong Yao Cai* 2003; 26 (1): 31 - 2.

**124.** Li X, Rong J, Wu M and Zeng X. Anti-tumor effect of polysaccharide from Grifola frondosa and its influence on immunological function. *Zhong Yao Cai* 2003; 26: 31 - 2.

**125.** Nie X, Shi B, Ding Y and Tao W. Preparation of a chemically sulfated polysaccharide derived from Grifola frondosa and its potential biological activities. *Int. J. Biol. Macromol.* 2006; 39 (4-5): 228 - 33.

**126.** Kodama N, Asakawa A, Inui A, Masuda Y and Nanba H. Enhancement of cytotoxicity of NK cells by D-Fraction, a polysaccharide from Grifola frondosa. *Oncol Rep.* 2005; 13 (3): 497 - 502.

**127.** Masuda Y, Inoue H, Ohta H, Miyake A, Konishi M and Nanba H. Oral administration of soluble  $\beta$ -glucans extracted from Grifola frondosa induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer* 2013; 133 (1): 108 - 19.

**128.** Pyo P, Louie B, Rajamahanty S, Choudhury M and Konno S. Possible immunotherapeutic potentiation with D-Fraction in prostate cancer cells. *Journal of Hematology and Oncol.* 2008 Dec; 4: 1 - 25.

**129.** Masuda Y, Murata Y, Hayashi M and Nanba H. Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.* 2008; 31 (6): 1104 - 8.

**130.** Roland JF, Chmielewicz ZF, Weiner BA, Gross AM, Boening OP, Luck JV., Bardos TJ, Christine Reilly H, Sugiura K, Chester Stock C, Lucas EH, Byerrum RU and Stevens JA. Calvacin: A New Anti-Tumor Agent. *Science* 1960; 132: 1897.

**131.** Beneke ES. Calvatia, Calvacin and Cancer. *Mycologia* 1963; 55 (3): 257 - 70.

**132.** Sternberg SS, Philips FS, Cronin AP, Sodergren JE and Vidal PM. Toxicological studies of calvacin. *Cancer Res.* 1963; 23: 1035 - 48.

**133.** Lucas EH, Ringler RL, Byerrum RU, Stevens JA, Clarke DA and Stock CC. Tumor inhibitors in Boletus edulis and other Holobasidiomycetes. *Antibiot Chemother* 1957; 7: 1 - 14.

**134.** Jong SC, Birmingham JM and Pai SH. Immunomodulatory substances of fungal origin. *J. Immunol. Immunopharm.* 1991; 9 (3): 115 - 22.

**135.** Froufe HJ, Abreu RM and Ferreira IC. Virtual screening of low molecular weight mushrooms compounds as potential Mdm2 inhibitors. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2013 Jun; 28 (3): 569 - 75.

**136.** Fortes RC, Novaes MR, Recova VL and Melo AL. Immunological, hematological, and glycemia effects of dietary supplementation with Agaricus sylvaticus on patients' colorectal cancer. *Exp. Biol. Med.* 2009; 234: 53 - 62.

**137.** Sliva D, Jedinak A, Kawasaki J, Harvey K and Slivova V. Phellinus linteus suppresses growth, angiogenesis and invasive behaviour of



breast cancer cells through the inhibition of AKT signaling. *Brit. J. Cancer* 2008; 98: 1348 - 356.

**138.** Mizuno T. Extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. *Int. J. Med. Mushrooms* 1999; 1: 9 - 29.

**139.** Fortes RC, Taveira VC and Novaes MRCG.

The immunomodulator role of  $\beta$ -D-glucans as co-adjuvant for cancer therapy. *Rev. Bras. Nutr. Clin.* 2006; 21: 163 - 8.

**140.** Sullivan R, Smith JE and Rowan NJ. Medicinal mushrooms and cancer therapy. *Perspect. Biol. Med.* 2006; 49: 159 - 70.

