

Perspectivas do potencial imunomodulador e antineoplásico de polissacarídeos e outras biomoléculas de *Ganoderma* spp.

Perspectives on the immunomodulatory and antineoplastic potential of polysaccharides and other biomolecules from *Ganoderma* spp.

Perspectivas sobre el potencial inmunomodulador y antineoplásico de polisacáridos y otras biomoléculas de *Ganoderma* spp.

DOI: 10.55905/oelv22n4-175

Originals received: 03/22/2024

Acceptance for publication: 04/15/2024

Danielle Furtado da Silva

Doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede BIONORTE

Instituição: Universidade do Estado do Amazonas (UEA)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: daniellefurtado.silva93@gmail.com

Larissa Ramos Chevreuil

Doutora em Botânica

Instituição: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: chevreuil@inpa.gov.br

Giovanna Lima da Silva

Doutoranda em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: lima.silva@ufam.edu.br

Daiane Barão Pereira

Doutoranda em Biotecnologia

Instituição: Universidade Federal do Amazonas (UFAM)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: barao.dbp@gmail.com

Lorena Vieira Bentolila de Aguiar

Doutora em Biotecnologia

Instituição: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: lorenabentolila@yahoo.com

Luciano Henrique Campestrini

Doutor em Ciências área de concentração em Bioquímica

Instituição: Universidade Federal do Paraná (UFP)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: lcampestrini@gmail.com

Ceci Sales-Campos

Doutora em Biotecnologia pelo Programa de Pós-Graduação em Biodiversidade e

Biotecnologia da Rede BIONORTE

Instituição: Instituto Nacional de Pesquisas da Amazônia (INPA)

Endereço: Manaus, Amazonas, Brasil

E-mail: ceci@inpa.gov.br

RESUMO

Os polissacarídeos derivados de espécies fúngicas pertencentes ao gênero *Ganoderma* têm sido reconhecidos como agentes importantes tanto na modulação do sistema imunológico quanto na inibição do crescimento tumoral. Este estudo objetivou destacar a capacidade antineoplásica e imunomoduladora *in vitro* dos polissacarídeos de *Ganoderma*. Foi demonstrado que esses polissacarídeos são capazes de estimular a atividade de células imunes, fortalecendo assim resposta imunológica contra células tumorais. Adicionalmente, esses compostos naturais mostram-se capazes de prevenir, bloquear ou mesmo reverter o desenvolvimento do câncer, com potencial para mitigar os efeitos colaterais associados aos tratamentos convencionais. É importante ressaltar que esses compostos também exibem atividades antineoplásicas, retardando o crescimento e a disseminação de tumores. O potencial imunomodulador e antineoplásico dos polissacarídeos de *Ganoderma* pode representar uma fonte promissora de tratamentos adjuvantes e alternativos para o câncer e outras doenças relacionadas ao sistema imunológico. Diante dos desafios e limitações da quimioterapia, os medicamentos fitoterápicos emergem como alternativas promissoras no tratamento do câncer. Nesse contexto, os polissacarídeos extraídos de *Ganoderma*, um cogumelo medicinal, despertam crescente interesse devido às suas propriedades comprovadas de quimioprevenção e antineoplásicas.

Palavras-chave: Cogumelo, Reish, Terapia natural, Bioativos, Modulação Imune.

ABSTRACT

Polysaccharides derived from fungal species belonging to the genus *Ganoderma* have been recognized as important agents in both modulating the immune system and inhibiting tumor growth. This study aimed to highlight the *in vitro* antineoplastic and immunomodulatory capacity of *Ganoderma* polysaccharides. Studies demonstrate that these polysaccharides can stimulate immune cell activity, thereby strengthening the immune response against tumor cells. Additionally, these natural compounds have shown the ability to prevent, block, or even reverse cancer development, with the potential to mitigate the side effects associated with conventional treatments. It is important to note that these compounds also exhibit antineoplastic activities, slowing down tumor growth

and dissemination. The immunomodulatory and antineoplastic potential of *Ganoderma* polysaccharides may represent a promising source of adjunct and alternative treatments for cancer and other immune-related diseases. Given the challenges and limitations of chemotherapy, herbal medicines emerge as promising alternatives in cancer treatment. In this context, polysaccharides extracted from *Ganoderma*, a medicinal mushroom, are attracting increasing interest due to their proven chemopreventive and antineoplastic properties.

Keywords: Mushroom, Reish, Natural therapy, Bioactives, Immune Modulation.

RESUMEN

Los polisacáridos derivados de especies fúngicas pertenecientes al género *Ganoderma* han sido reconocidos como agentes importantes tanto en la modulación del sistema inmunológico como en la inhibición del crecimiento tumoral. Este estudio tuvo como objetivo destacar la capacidad antineoplásica e inmunomoduladora in vitro de los polisacáridos de *Ganoderma*. Se demostró que estos polisacáridos son capaces de estimular la actividad de células inmunes, fortaleciendo así la respuesta inmunológica contra células tumorales. Además, estos compuestos naturales se muestran capaces de prevenir, bloquear o incluso revertir el desarrollo del cáncer, con potencial para mitigar los efectos secundarios asociados a los tratamientos convencionales. Es importante destacar que estos compuestos también exhiben actividades antineoplásicas, retardando el crecimiento y la diseminación de tumores. El potencial inmunomodulador y antineoplásico de los polisacáridos de *Ganoderma* puede representar una fuente prometedora de tratamientos adyuvantes y alternativos para el cáncer y otras enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico. Ante los desafíos y limitaciones de la quimioterapia, los medicamentos fitoterapéuticos emergen como alternativas prometedoras en el tratamiento del cáncer. En este contexto, los polisacáridos extraídos de *Ganoderma*, un hongo medicinal, despiertan un interés creciente debido a sus propiedades comprobadas de quimioprevención y antineoplásicas.

Palabras clave: Hongo, Reish, Terapia natural, Bioactivos, Modulación Imune.

1 INTRODUÇÃO

O gênero *Ganoderma*, conhecido há milênios na medicina tradicional chinesa, é altamente valorizado por suas propriedades imunológicas e antioxidantes (Zhang; Zhang, 2011; Zhao et al., 2020). Com mais de 100 espécies descritas, esses macrofungos têm sido amplamente explorados na medicina moderna, com uma variedade de produtos fitoterápicos derivados disponíveis no mercado, incluindo pós, chás, extratos e

suplementos alimentares (Wachtel-Galor et al., 2012). Os polissacarídeos encontrados nos cogumelos do gênero *Ganoderma* estão entre as principais biomoléculas responsáveis por suas bioatividades, tornando-os alvos de estudos, exibindo potencial para o desenvolvimento de alimentos funcionais e produtos farmacêuticos (Kou et al., 2023; LI et al., 2020).

A literatura destaca a importância dos polissacarídeos derivados de espécies de *Ganoderma*, cujas características estruturais, incluindo peso molecular e composição monossacarídica, desempenham um papel crucial em suas atividades biológicas. Essas moléculas têm demonstrado potencial promissor no desenvolvimento de tratamentos destinados a supressão de tumores, bem como na promoção da saúde geral. O interesse contínuo por esses recursos naturais impulsiona a pesquisa e aplicação prática, buscando soluções eficazes para a melhoria da saúde humana (Kou et al., 2023; Li et al., 2020).

Nesse contexto, artigo visa destacar a capacidade antineoplásica e imunomoduladora *in vitro* dos polissacarídeos derivados dos cogumelos do gênero *Ganoderma*, auxiliando no entendimento e aplicação desses compostos na prática clínica, além de impulsionar pesquisas direcionadas à utilização terapêutica dos macrofungos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 MACROFUNGOS

Os macrofungos compreendem todas as espécies de fungos que geram estruturas macroscópicas visíveis a olho nu, como nos basidiomicetos e ascomicetos, fundamentais no processo de reprodução. Essas estruturas são responsáveis pela produção e disseminação dos esporos sexuais (Chan et al., 2021; Kanagawa; Neves, 2011).

Os basidiomicetos contribuem para a decomposição dos materiais lignocelulolíticos nos sistemas florestais, participando de forma ativa no processo de ciclagem biológica, mantendo a estrutura e melhorando a composição de nutrientes do solo. Alguns desses fungos produzem estruturas de frutificação (basidiomas) comestíveis e nutritivas, contendo proteínas, fibras, minerais e vitaminas, além de substâncias

terapêuticas, caracterizando o fungo como medicinal (Amazonas, 2003). Estudos revelam que as propriedades medicinais dos cogumelos estão relacionadas aos metabólitos bioativos presentes no micélio e no basidioma, cujo efeito biológico varia conforme sua natureza química e distribuição por espécie fúngica (Venturella et al., 2021).

Cogumelos medicinais são explorados como complemento à medicina tradicional, podendo produzir uma ampla variedade de compostos bioativos que auxiliam na manutenção da homeostase corporal e na resistência a infecções (Bilal, 2016; Stamets, 2005; Wasser, 2014). Entre esses cogumelos, destacam-se os do gênero *Ganoderma*, reconhecidos por suas propriedades validadas por estudos científicos e utilizados no tratamento de diversas doenças. Apesar dos estudos sobre as propriedades farmacológicas desses cogumelos, alguns compostos ativos ainda permanecem pouco compreendidos, destacando a necessidade de pesquisas clínicas para avaliar sua eficácia e segurança (Adams et al., 2010).

3.2 MOLÉCULAS BIOATIVAS de *Ganoderma spp.*

O gênero *Ganoderma*, pertencente à família Ganodermataceae, abrange fungos com características morfológicas distintas, como basidiósporos com paredes duplas. Embora sua distribuição geográfica, classificação e taxonomia ainda careçam de definições precisas, mais de 181 espécies têm relevância ecológica e econômica (Fryssouli et al., 2020; Jin et al., 2012; Rivoire et al., 2020; Sun et al., 2022). Com uma tradição na medicina asiática de mais de 2000 anos, esses fungos estão em destaque devido aos benefícios para a saúde, resultando em uma crescente demanda por produtos derivados na indústria (Bishop et al., 2015; Xiao et al., 2020).

Na economia chinesa, os produtos à base de *Ganoderma* desempenham um papel essencial, impulsionando exportações e representando promissores produtos na área médica. (Li et al., 2018; Mishra et al., 2021). Estudos indicam que diferentes espécies de *Ganoderma* podem ser cultivadas *in vitro*, resultando em uma ampla gama de metabólitos secundários com diversas atividades biológicas, como efeitos hipotensores, citotóxicos, antioxidantes, imunomoduladores, entre outros (Cilerdzic et al., 2016; Huang et al., 2022;

Liu et al., 2016; Xiao et al., 2020).

Ganoderma lucidum, em particular, é reconhecido por suas propriedades terapêuticas, que incluem polissacarídeos estimulantes do sistema imunológico. Estudos têm sido realizados para investigar seus potenciais efeitos antitumorais, embora o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado. Adicionalmente, pesquisas recentes sugerem que os macrofungos do gênero *Ganoderma* podem representar uma abordagem promissora para o desenvolvimento de medicamentos anticancerígenos devido à sua atividade antineoplásica e imunomoduladora (Ahmad et al., 2021; Cao et al., 2018; Rupeshkumar et al., 2016; Smith et al., 2002; Swallah et al., 2023; Zhu et al., 2017).

Nas últimas três décadas, uma variedade de compostos bioativos tem sido identificada no gênero *Ganoderma*, incluindo triterpenóides, esteróides, xantonas, alcaloides, polissacarídeos e compostos fenólicos. Exemplo desses compostos incluem as ganodermatropinas, ácidos ganodéricos, como GA-A, GA-B, GA-C1, GA-C2, GA-β, GA-T, GA-Q, GA-H, além de ganoderol A e B, ganodermanodiol e ganodermanontriol (Ahmad et al., 2013; Ahmad et al., 2021; Ma et al., 2013; Silva et al., 2013; Wu et al., 2013). Alguns desses compostos bioativos e seus mecanismos de ação são destacados na Tabela 1.

Tabela 1. Moléculas bioativas produzidas por espécies do gênero *Ganoderma* e suas ações associadas

Espécie	Molécula bioativa	Ação	Referência
<i>G. amboinense</i>	Triterpenóide lanostano	Anti-inflamatória	Yang et al., 2024
<i>G. applanatum</i> (= <i>G. lipsiense</i>)	Triterpenóides	Antiadipogênica	Su et al., 2021
	Polissacarídeos	Efeito protetor contra co- lite	Li et al., 2022
<i>G. atrum</i>	Polissacarídeos	Imunomoduladora Efeito cardioprotetor	Xiang et al., 2017 Li et al., 2018
<i>G. aff. australe</i>	Extrato polissacarídeo bruto solú- vel em água	Anticancerígena Antioxidante	Muñoz-Castiblanco et al., 2022
<i>G. colossum</i>	Lactonas	Antibacteriana contra <i>B.</i> <i>subtilis</i> e <i>P.syringae</i>	Ofodile et al., 2012
<i>G. formosanum</i>	Polissacarídeos	Imunomoduladora	Wang et al., 2014
		Antiasmática	Kuo et al., 2021 Pi et al., 2014
<i>G. lingzhi</i>	Esteróides	Citotóxica	Yu et al., 2021
	Peptídeo GLP4	Antioxidante	Huang et al., 2022
	Lactona B	Imunomoduladora	Yan et al., 2015
	Ganoderanos GL-4 e GL-8	Antiproliferativa	Zhao et al., 2023

		Anti-inflamatória Antiangiogênica Imunomoduladora Anti-inflamatória Citotóxica	Sohretoglu; Huang, 2018 Wen et al., 2022 Li et al., 2013 Jiang et al., 2008 Tang et al., 2006 Hsu et al., 2008 Jiang et al., 2011
<i>G. lucidum</i>	Polissacarídeos Ácidos ganodéricos Mf, Mk, Mc, R, S Ácidos ganodéricos A e H Ácido ganodérico T Ácidos lucidênicos A, B, C e N Ganodermanontriol	Antitumoral	
<i>G. pfeifferi</i>	Ganodermadiol, Lucidadiol, Ácido applanoxídico G	Antiviral	Mothana et al., 2003 Niedermeyer et al., 2005
<i>G. resinaceum</i>	Polissacarídeos Esteróides	Quimiopreventivo Anti-inflamatória	Sipping et al., 2022 Shi et al., 2019
<i>G. sichuanense</i>	Ganoderiol F	Antibacteriana contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Chinthanom et al., 2021
<i>G. sinensis</i>	Polissacarídeos	Imunomoduladora Antitumoral	Yue et al., 2013 Han et al., 2021
<i>G. theaeacolum</i>	Ácido ganodérico XL ₁ , Ácido ganodérico AM ₁ , Ganoderesina, Lucidona B, Ácido ganodérico B, Ácido ganodérico C ₂	Hepatoprotetora	Liu et al., 2014

Fonte: Autores

3.3 ATIVIDADE ANTINEOPLÁSICA E IMUNOMODULADORA DE POLISSACARÍDEOS DE ESPÉCIES DE *Ganoderma*

Nas últimas três décadas, pesquisas focadas em moléculas biotivas de fungos do gênero *Ganoderma* revelam que os polissacarídeos estão presentes em concentrações significativas, destacando-se aqueles que contêm ligações α ou β -(1 $\rightarrow$ 3)-, (1 $\rightarrow$ 4)- (1 $\rightarrow$ 6)-glucanos e heterossacarídeos. Estes compostos apresentam diversas combinações de glicose, manose, galactose, xilose, fucose e arabinose, com um peso molecular variando de milhares a milhões de Dalton (NIE et al., 2013).

Estudos indicam que os polissacarídeos provenientes de *Ganoderma* spp. não apenas demonstram efeitos citotóxicos *in vitro* contra células tumorais humanas (CaSki, SiHa, Hep3B, HepG2, HCT116, HT29), mas também exibem uma atividade imunomoduladora significativa. Essa capacidade de modular a resposta do sistema imunológico é particularmente relevante no contexto do câncer, no qual o sistema imune desempenha um papel crucial na identificação e eliminação de células cancerígenas

(Ahmad et al., 2013; gao et al., 2005; Kozarski et al., 2019; Rathore et al., 2017). Assim, esses compostos naturais não apenas visam as células tumorais, mas também fortalecem as defesas do corpo, podendo contribuir significativamente no tratamento do câncer (Ahmad, 2019; Jiang et al., 2008; Lin et al., 2003; Tang et al., 2006; Zhao et al., 2010;).

De modo geral, a atividade dos polissacarídeos na modulação imunológica está intimamente associada à sua estrutura molecular. Por exemplo, as β -D-glucanas são reconhecidas por sua principal atividade como Modificadores de Resposta Imunológica (MRI), a qual é determinada por características estruturais como massa molecular, composição monossacarídica, ligações glicosídicas, configurações de cadeias principais e ramificações, bem como tipos e números de substituintes (Lu et al., 2020).

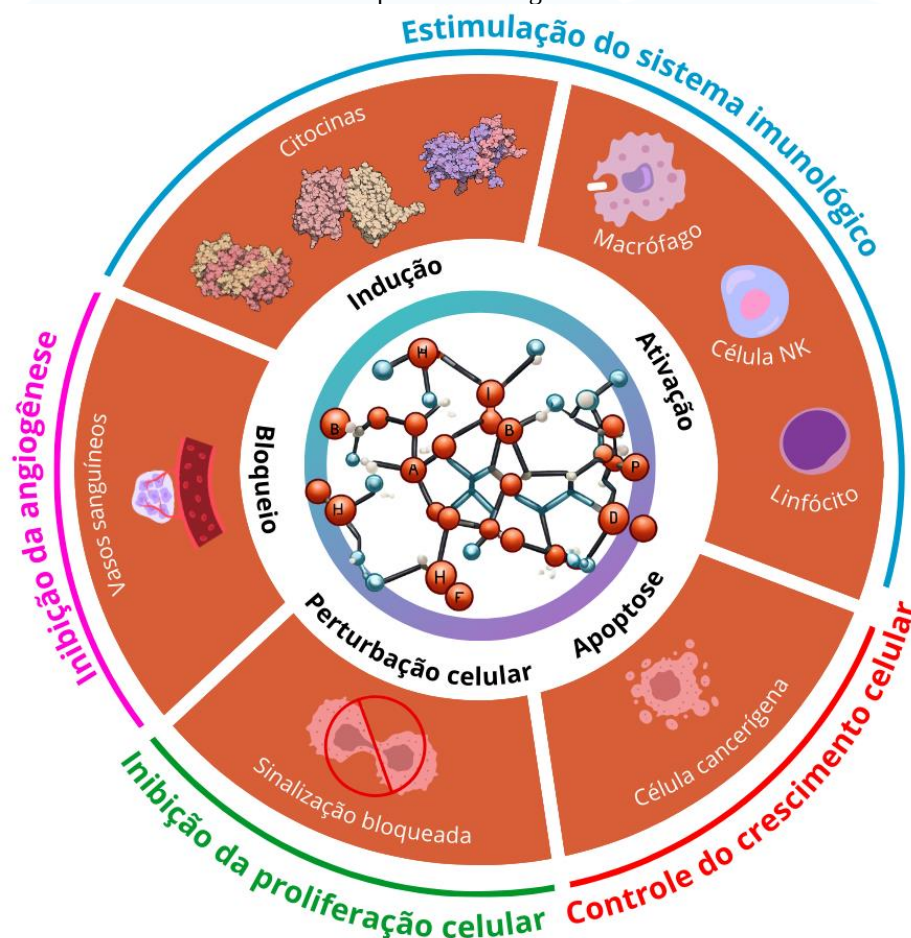
Estudos demonstram que a absorção rápida dos polissacarídeos pelo intestino delgado, e sua subsequente quebra em fragmentos menores, desencadeia respostas imunológicas naturais em diferentes partes do organismo. Isso resulta na destruição de células tumorais e na promoção de uma resposta imunológica adaptativa (Chan et al., 2009; Lu et al. 2020). Entre as principais respostas imunológicas estimuladas estão a ativação de macrófagos, células natural killer (NK), linfócitos, expressão de imunoglobulinas e citocinas (Figura 1), as quais desempenham um papel fundamental na eliminação das células cancerígena (Li et al., 2020; Liu et al., 2019).

Descobertas recentes utilizando modelos *in vivo* indicam que a atividade antitumoral dos polissacarídeos pode modular o sistema imunológico do hospedeiro, ativando células imunes e promovendo a morte direta de células tumorais. Shang et al. (2024) aponta que o “*crosstalk*” entre os subconjuntos Th1 e Th2 e as células do sistema imunológico de pacientes com tumores pode ser regulado por polisacarídeos, sugerindo o uso dessa molécula bioativa na terapia de citocinas.

Os polissacarídeos de *Ganoderma* podem ativar diversos mecanismos de ação. Seu efeito antineoplásico baseia-se na modulação da função imunológica, ativando macrófagos e linfócitos, e promovendo a produção de anticorpos e ativação do sistema complemento. Nesse processo, os macrófagos degradam os polissacarídeos em oligossacarídeos, que interagem com os linfócitos T e B para induzir respostas imunológicas adaptativas. A ativação dos linfócitos T e B, células dendríticas, monócitos

e macrófagos, potencializa tanto a imunidade inata quanto a adquirida, levando à liberação de uma variedade de quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento. Essas substâncias atuam na inibição ou destruição de células tumorais (Jiang et al., 2017).

Figura 1. Fluxograma das principais atividades que os polissacarídeos exercem durante a modulação da resposta imunológica.



Fonte: Autor (2024)

Os mecanismos predominantes de imunomodulação atribuídos aos polissacarídeos incluem a promoção da proliferação de macrófagos, a ativação de linfócitos T e B, e de células Natural Killers (NK), acelerando a produção de citocinas e anticorpos. Em geral, o mecanismo imunomodulador dos polissacarídeos intensifica a atividade fagocítica dos macrófagos e sustentam a viabilidade dessas células (Lu et al., 2020).

O principal mecanismo antitumoral dos polissacarídeos de *Ganoderma* está associado ao fortalecimento do sistema imunológico do hospedeiro, não envolvendo necessariamente uma ação de citotoxicidade direta nas células tumorais. Após a absorção, os polissacarídeos são hidrolisados em fragmentos micromoleculares, como monossacarídeos ou oligossacarídeos, e são transportados pelo organismo e capturados pelos macrófagos. Posteriormente, esses fragmentos são reconhecidos pelos granulócitos, monócitos e células dendríticas (DCs). Isso dá início à resposta imune inata, ativando essas células e promovendo a formação da memória imunológica (Lu et al., 2020).

Outro mecanismo pelo qual os polissacarídeos de *Ganoderma* exercem efeitos antitumorais é através da restrição da proliferação e indução da apoptose nas células tumorais. Isso ocorre a partir da redução da expressão de integrinas, proteínas responsáveis pela adesão na membrana celular, diminuindo a capacidade adesão das células tumorais. Os polissacarídeos também atuam inibindo o crescimento celular, induzindo a apoptose e regulando o ciclo celular na fase G1. Esse controle é realizado por meio de ciclinas e quinases dependentes de ciclina (CDKs). Adicionalmente, observa-se um aumento na fosforilação da tirosina15 (Y15) através da desativação de CDK1. Esse mecanismo pode desempenhar um papel crucial das células durante na fase G2 do ciclo celular (Lu et al., 2020).

4 CONCLUSÃO

Os polissacarídeos de espécies de *Ganoderma* desempenham um papel significativo no reforço da resposta imunológica do organismo contra o câncer, agindo por meio de uma variedade de mecanismos complexos. Sua capacidade de ativar e modular as células do sistema imunológico, bem como estimular a produção de citocinas, demonstra seu potencial terapêutico na prevenção e no tratamento do câncer, oferecendo uma abordagem promissora para complementar os métodos convencionais de tratamento.

Uma compreensão detalhada da estrutura e atividade biológica dos polissacarídeos é crucial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes. Essas moléculas representam uma valiosa fonte de agentes preventivos e imunomoduladores,



destacando sua importância na busca por tratamentos mais eficazes e com menores efeitos colaterais.



REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. et al. Antiplasmodial lanostanes from the *Ganoderma lucidum* mushroom. *Journal of natural products*, v. 73, n. 5, p. 897-900, 2010.
- AHMAD, M.F. *Ganoderma lucidum*: a macro fungus with phytochemicals and their pharmacological properties. *Plant and human health, Volume 2: Phytochemistry and Molecular Aspects*, p. 491-515, 2019.
- AHMAD, M.F., PANDA, B.P., AZAD, Z.A.A. Simultaneous bioprospecting of *Ganoderma lucidum* OE 52 with ganoderic acid B and C2 by submerged fermentation process. *Advanced science focus*, v. 1, n. 3, p.258-261, 2013.
- AHMAD, R. et al. *Ganoderma lucidum* (Reishi) an edible mushroom; a comprehensive and critical review of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties. *Phytotherapy research*, v. 35, n. 11, p. 6030-6062, 2021.
- AMAZONAS, M.A.L.A. Biodiversidade de macrofungos e potencial de uso para o desenvolvimento sustentável. 2003.
- BILAL, M., ASGHER, M. Enhanced catalytic potentiality of *Ganoderma lucidum* IBL-05 manganese peroxidase immobilized on sol-gel matrix. *Journal of molecular catalysis B: enzymatic*, v. 128, p.82-93, 2016.
- BISHOP, K.S., KAO, C.H., XU, Y., GLUCINA, M.P., PATERSON, R.R.M., FERGUSON, L.R. From 2000 years of *Ganoderma lucidum* to recent developments in nutraceuticals. *Phytochemistry*, v. 114, p.56-65, 2015.
- CAO, Y., XU, X., LIU, S., HUANG, L., GU, J. *Ganoderma*: A cancer immunotherapy review. *Frontiers in pharmacology*, v. 9, p. 1217, 2018.
- CHAN, G.C.F., CHAN, W.K., SZE, D.M.Y. The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *Journal of hematology & oncology*, v. 2, p. 1-11, 2009.
- CHAN, S.W., TOMLINSON, B., CHAN, P., LAM, C.W.K. The beneficial effects of *Ganoderma lucidum* on cardiovascular and metabolic disease risk. *Pharmaceutical biology*, v. 59, n. 1, p. 1159-1169, 2021.
- CHINTHANOM, P. et al. Lanostane triterpenoids from cultivated fruiting bodies of *Ganoderma sichuanense*: Determination of the C-25 absolute configuration of ganoderic acid A and its derivatives using the phenylglycine methyl ester (PGME) method. *Phytochemistry*, v. 192, p. 112963, 2021.
- CILERDZIC, J., STAJIC, M., VUKOJEVIC, J. Potential of submergedly cultivated mycelia of *Ganoderma* spp. as antioxidant and antimicrobial agents. *Current pharmaceutical biotechnology*, v.17, n.3, p.275-282, 2016.
- FRYSSOULI, V., ZERVAKIS, G.I., POLEMIS, E., TYPAS, M.A. A global meta-analysis of ITS rDNA sequences from material belonging to the genus *Ganoderma*

(Basidiomycota, Polyporales) including new data from selected taxa. *MycoKeys*, v. 75, p. 71, 2020.

GAO, Y. et al. Antitumor activity and underlying mechanisms of ganopoly, the refined polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum*, in mice. *Immunological investigations*, v. 34, n. 2, p. 171-198, 2005.

HAN, W. et al. Polysaccharides from *Ganoderma sinense* - rice bran fermentation products and their anti-tumor activities on non-small-cell lung cancer. *BMC Complementary medicine and therapies*, v. 21, n. 1, p. 169, 2021.

HSU, C.L., YU, Y.S., YEN, G.C. Lucidenic acid B induces apoptosis in human leukemia cells via a mitochondria-mediated pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 56, n. 11, p. 3973-3980, 2008.

HUANG, P. et al. Dual antioxidant activity and the related mechanisms of a novel pentapeptide GLP4 from the fermented mycelia of *Ganoderma lingzhi*. *Food & function*, v. 13, n. 17, p. 9032-9048, 2022.

JIANG, J., GRIEB, B., THYAGARAJAN, A. SLIVA, D. Ganoderic acids suppress growth and invasive behavior of breast cancer cells by modulating AP-1 and NF- κ B signaling. *International journal of molecular medicine*, v. 21, n. 5, p. 577-584, 2008.

JIANG, J., JEDINAK, A., SLIVA, D. Ganodermanontriol (GDNT) exerts its effect on growth and invasiveness of breast cancer cells through the down-regulation of CDC20 and uPA. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 415, n. 2, p. 325-329, 2011.

JIANG, Y et al. Overview of *Ganoderma sinense* polysaccharide—an adjunctive drug used during concurrent chemo/radiation therapy for cancer treatment in China. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 96, p. 865-870, 2017.

JIN, X., BEGUERIE, J.R., SZE, D.M.Y., CHAN, G.C. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment. *Cochrane database of systematic reviews*, n. 6, 2012.

KANAGAWA, A.I., NEVES, M.A. Biologia e sistemática de fungos, algas e briófitas – Unidade 1: Fungos. In: Guerra, Rafael Angel Torquemada (Org.) *Cadernos Cb Virtual 2*. João Pessoa: Ed. Universitária, p. 258-277, 2011.

KOU, F. et al. A review of *Ganoderma lucidum* polysaccharides: Health benefit, structure–activity relationship, modification, and nanoparticle encapsulation. *International journal of biological macromolecules*, p. 125199, 2023.

KOZARSKI, M., KLAUS, A., JAKOVLJEVIĆ, D., TODOROVIĆ, N., WAN, W. A. A. Q. I., NIKŠIĆ, M. *Ganoderma lucidum* as a cosmeceutical: Antiradical potential and inhibitory effect on hyperpigmentation and skin extracellular matrix degradation enzymes. *Archives of biological sciences*, v. 71, n. 2, p. 253-264, 2019.

KUO H.C. et al. *Ganoderma formosanum* exopolysaccharides inhibit tumor growth via immunomodulation. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 20, p. 11251,

2021.

LI, L.F. et al. Comprehensive comparison of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *G. sinense*: chemical, antitumor, immunomodulating and gut-microbiota modulatory properties. *Scientific reports*, v. 8, n. 1, p. 6172, 2018.

LI, M. et al. *Ganoderma applanatum* polysaccharides and ethanol extracts promote the recovery of colitis through intestinal barrier protection and gut microbiota modulations. *Food & function*, v. 13, n. 2, p. 688-701, 2022.

LI, W.J., ZHANG, X.Y., WU, R.T., SONG, Y.H., XIE, M.Y. *Ganoderma atrum* polysaccharide improves doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice by regulation of apoptotic pathway in mitochondria. *Carbohydrate polymers*, v. 202, p. 581-590, 2018.

LI, Y.B., LIU, R.M., ZHONG, J.J. A new ganoderic acid from *Ganoderma lucidum* mycelia and its stability. *Fitoterapia*, v. 84, p. 115-122, 2013.

LI, Z. et al. Screening immunoactive compounds of *Ganoderma lucidum* spores by mass spectrometry molecular networking combined with in vivo zebrafish assays. *Frontiers in pharmacology*, v. 11, p. 287, 2020.

LIN, S.B., LI, C.H., LEE, S.S., KAN, L.S. Triterpene-enriched extracts from *Ganoderma lucidum* inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases and G2-phase cell cycle arrest. *Life sciences*, v. 72, n. 21, p. 2381-2390, 2003.

LIU, K.S. et al. GSP-2, a polysaccharide extracted from *Ganoderma sinense*, is a novel toll-like receptor 4 agonist. *PloS one*, v. 14, n. 8, p. e0221636, 2019.

LIU, L.Y. et al. Triterpenoids of *Ganoderma theaeecolum* and their hepatoprotective activities. *Fitoterapia*, v. 98, p. 254-259, 2014.

LIU, Z. et al. *Ganoderma lucidum* polysaccharides encapsulated in liposome as an adjuvant to promote Th1-bias immune response. *Carbohydrate polymers*, v. 142, p. 141-148, 2016.

LU, J., HE, R., SUN, P., ZHANG, F., LINHARDT, R.J., ZHANG, A. Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from *Ganoderma lucidum* (Lingzhi), a review. *International journal of biological macromolecules*, v. 150, p. 765-774, 2020.

MA, C.W. et al. Optimization for the extraction of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and their antioxidant and antiproliferative activities. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v. 44, n. 6, p. 886-894, 2013.

MISHRA, S., CHAUHAN, S.K., NAYAK, P. Physiological, biochemical, biotechnological and food technological applications of Mushroom: An overview. *IOSR Journal of Biotechnology and Biochemistry (IOSR-JBB)*, v. 7, n. 1, p. 39-46, 2021.

MOTHANA, R.A.A., AWADH ALI, N.A., JANSEN, R., WEGNER, U., MENTEL, R., LINDEQUIST, U. Antiviral lanostanoid triterpenes from the fungus *Ganoderma pfeifferi*.

Fitoterapia, v. 74, n. 1-2, p. 177-180, 2003.

MUÑOZ-CASTIBLANCO, T., SANTA MARIA DE LA PARRA, L., PEÑA-CAÑÓN, R., MEJÍA-GIRALDO, J.C., LEÓN, I.E., PUERTAS-MEJÍA, M.Á. Anticancer and antioxidant activity of water-soluble polysaccharides from *Ganoderma* aff. *australe* against human osteosarcoma cells. *International journal of molecular sciences*, v. 23, n. 23, p. 14807, 2022.

NIE, S. et al. Current development of polysaccharides from *Ganoderma*: Isolation, structure and bioactivities. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, v. 1, n. 1, p. 10-20, 2013.

NIEDERMEYER, T.H. et al. Antiviral terpenoid constituents of *Ganoderma pfeifferi*. *Journal of natural products*, v. 68, n. 12, p. 1728-1731, 2005.

OFODILE, L.N., UMA, N., GRAYER, R.J., OGUNDIPE, O.T., SIMMONDS, M.S. Antibacterial compounds from the mushroom *Ganoderma colossum* from Nigeria. *Phytotherapy research*, v. 26, n. 5, p. 748-751, 2012.

PI, C.C., WANG, H.Y., LU, C.Y., LU, F.L., CHEN, C.J. *Ganoderma formosanum* polysaccharides attenuate Th2 inflammation and airway hyperresponsiveness in a murine model of allergic asthma. *Springerplus*, v. 3, p. 1-11, 2014.

RATHORE, H., PRASAD, S., SHARMA, S. Mushroom nutraceuticals for improved nutrition and better human health: A review. *PharmaNutrition*, v. 5, n. 2, p. 35-46, 2017.

RIVOIRE, B., GANNAZ, M., PIRLOT, J.M. Polypores de France et d'Europe. Orléans, France: Mycopolydev. 2020.

RUPESHKUMAR, M., CHETTRI, U., S, J., BAI M, R., PAARAKH, P.M. *Ganoderma lucidum*: A Review with special emphasis on the treatment of various cancer. *Journal of Applied Pharmacy*, v. 8, n. 4, 2016.

SHANG, Q. et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: a new strategy for tumor immunotherapy. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 170, p. 115976, 2024.

SHI, Q., et al. C28 steroids from the fruiting bodies of *Ganoderma resinaceum* with potential anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*, v. 168, p. 112109, 2019.

SILVA, A.M., et al. Endopolysaccharides from *Ganoderma resinaceum*, *Phlebia rufa*, and *Trametes versicolor* affect differently the proliferation rate of HepG2 cells. *Applied biochemistry and biotechnology*, v. 169, p. 1919-1926, 2013.

SIPPING, M.T.K., MEDIESSE, F.K., KENMOGNE, L.V., KANEMOTO, J.E.N., NJAMEN, D., BOUDJEKO, T. Polysaccharide-rich fractions from *Ganoderma resinaceum* (Ganodermataceae) as chemopreventive agents in N-diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in Wistar rats. *Evidence-based complementary alternative medicine*, p. 8198859, 2022.

SMITH, J.E., ROWAN, N.J., SULLIVAN, R. Medicinal mushrooms: a rapidly

developing area of biotechnology for cancer therapy and other bioactivities. *Biotechnology letters*, v. 24, p. 1839-1845, 2002.

SOHRETOGLU, D., HUANG, S. *Ganoderma lucidum* polysaccharides as an anti-cancer agent. *Anticancer agents Medicinal Chemistry*, v. 18, n. 5, p. 667-674, 2018.

STAMETS, P.E. Notes on nutritional properties of culinary-medicinal mushrooms. *International journal of medicinal mushrooms*, v. 7, n. 1&2, 2005.

SU, H.G., WANG, Q., ZHOU, L., PENG, X.R., XIONG, W.Y., QIU, M.H. Functional triterpenoids from medicinal fungi *Ganoderma applanatum*: a continuous search for antiadipogenic agents. *Bioorganic Chemistry*, v. 112, p. 104977, 2021.

SUN, Y.F. et al. Species diversity, systematic revision and molecular phylogeny of Ganodermataceae (Polyporales, Basidiomycota) with an emphasis on Chinese collections. *Studies in Mycology*, v. 101, n. 1, p. 287-415, 2022.

SWALLAH, M.S. et al. Therapeutic potential and nutritional significance of *Ganoderma lucidum*—a comprehensive review from 2010 to 2022. *Food & function*, v. 14, n. 4, p. 1812-1838, 2023.

TANG, W., LIU, J.W., ZHAO, W.M., WEI, D.Z., ZHONG, J.J. Ganoderic acid T from *Ganoderma lucidum* mycelia induces mitochondria mediated apoptosis in lung cancer cells. *Life sciences*, v. 80, n. 3, p. 205-211, 2006.

VENTURELLA, G., FERRARO, V., CIRLINCIONE, F., GARGANO, M.L. Medicinal mushrooms: bioactive compounds, use, and clinical trials. *International journal of molecular sciences*, v. 22, n. 2, p. 634, 2021.

WACHTEL-GALOR, S., YUEN, J., BUSWELL, J.A., BENZIE, I.F. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi): a medicinal mushroom, 2012.

WANG, C.L., LU, C.Y., HSUEH, Y.C., LIU, W.H., CHEN, C.J. Activation of antitumor immune responses by *Ganoderma formosanum* polysaccharides in tumor-bearing mice. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 98, p. 9389-98, 2014.

WASSER, S.P. Medicinal mushroom science: current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomedical journal*, v. 37, n. 6, p. 345–356, 2014.

WEN, L., SHENG, Z., WANG, J., JIANG, Y., YANG, B. Structure of water-soluble polysaccharides in spore of *Ganoderma lucidum* and their anti-inflammatory activity. *Food chemistry*, v. 373, p. 131374, 2022.

WU, G. S. et al. Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from *Ganoderma lucidum*—a review. *Expert opinion on investigational drugs*, v. 22, n. 8, p. 981-992, 2013.

XIANG, Q.D. et al. Immunomodulatory activity of *Ganoderma atrum* polysaccharide on purified T Lymphocytes through Ca^{2+} /CaN and mitogen-activated protein kinase pathway based on RNA sequencing. *Journal agricultural and food chemistry*, v. 65, n. 26, p. 5306-5315, 2017.

XIAO, Z., ZHOU, W., ZHANG, Y. Fungal polysaccharides. *Advances in pharmacology*, v. 87, p. 277-299, 2020.

YAN, Y.M. et al. Lingzhi lactones from *Ganoderma lingzhi* ameliorate adriamycin-induced nephropathy in mice. *Journal of ethnopharmacology*, v. 176, p. 385-393, 2015.

YANG, L. et al. Lanostane triterpenoids from the fruiting bodies of *Ganoderma amboinense*. *Phytochemistry*, v. 218, p. 113952, 2024.

YUE, G.G. et al. Immunomodulatory activities of *Ganoderma sinense* polysaccharides in human immune cells. *Nutrition and cancer*, v. 65, n. 5, p. 765-774, 2013.

YU, J.H. et al. Cytotoxic ergostane-type steroids from *Ganoderma lingzhi*. *Steroids*, v. 165, p. 108767, 2021.

ZHANG, L., ZHANG, Y. Structure and immunological activity of a novel polysaccharide from the spores of *Ganoderma lucidum*. *African journal of biotechnology*, v. 10, n. 53, p. 10923-10929, 2011.

ZHAO, L., DONG, Y., CHEN, G., HU, Q. Extraction, purification, characterization and antitumor activity of polysaccharides from *Ganoderma lucidum*. *Carbohydrate polymers*, v. 80, n. 3, p. 783-789, 2010.

ZHAO, S., ZHAO, Y., ROGERS, K.M., CHEN, G., CHEN, A., YANG, S. Application of multi-element (C, N, H, O) stable isotope ratio analysis for the traceability of milk samples from China. *Food chemistry*, v. 310, p. 125826, 2020.

ZHAO, Z.Z. et al. Lanostane triterpenoids with anti-proliferative and anti-inflammatory activities from medicinal mushroom *Ganoderma lingzhi*. *Phytochemistry*, v. 213, p. 113791, 2023.

ZHU, Q., AMEN, Y.M., OHNUKI, K., SHIMIZU, K. Anti-influenza effects of *Ganoderma lingzhi*: an animal study. *Journal of functional foods*, v. 34, p. 224-228, 2017.