

## A BRIEF OVERVIEW OF THE POTENTIAL HEALTH BENEFITS OF GANODERMA LUCIDUM

**Leon SCHMIDT\***, Nicoleta IANOVICI

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Pestalozzi 16, Timișoara

\*Corresponding author e-mail: leon.schmidt01@e-uvt.ro

Received 10 July 2020; accepted 23 December 2020

### ABSTRACT

*This paper purpose is to shed light on and review the existing literature on the history of Ganoderma lucidum, general uses and medicinal purposes, with specifically pointing out its immunomodulatory and antitumor effects. Ganoderma lucidum, also known as Reishi or Lingzhi in East Asia, is a medicinal mushroom which has been used over the centuries in the Asian popular medicine. As of today, Ganoderma is used on a large scale all over the world, but mainly for its health benefiting purposes. It can be bought as capsules, creams, hair tonics, extracts, or even in powdered form present in different beverages, a common example being coffee. There has been a rapidly increasing number of research articles based on the proclaimed health benefits of Ganoderma lucidum due to its growing popularity as an alternative option to tough medicinal procedures, including chemotherapy. As it will be stated in this paper, Ganoderma lucidum might be used as alternative medicine, mostly because of the immunomodulating effects of its specific polysaccharides and the cytotoxic activity against cancer cells of the triterpenoids found in the fungi.*

**KEYWORDS:** *Ganoderma, mushroom, antitumor, immunomodulator*

*Ganoderma lucidum* este un remediu asiatic de medicină populară foarte bine-cunoscut, care se folosea chiar și în antichitate, cu o gamă largă și impresionantă de aplicații. Consumul global de *G. lucidum* este mare, iar o varietate de produse brevetate și disponibile comercial care încorporează *G. lucidum* drept ingredient activ sunt disponibile ca suplimente alimentare. Acestea includ extracte și constituenți izolați diferiți, care sunt comercializate în întreaga lume sub formă de capsule, extracte, creme, tonice pentru păr și siropuri. În prezent, *G. lucidum* este un supliment alimentar popular, cu o valoare de piață globală anuală de 1,5 miliarde de dolari (Liu și colab. 2010). Cu popularitatea sa în creștere, s-au realizat multe studii asupra compoziției, cultivării și efectelor sale și există date care susțin beneficiile pentru sănătate, inclusiv efectele anticancerigene sau antitumorale, activitate anti îmbătrânire, activitate antiinflamatorie și antialergică, reglarea glicemiei, efecte antioxidante, activități antimicrobiene și antivirale (inclusiv împotriva virusului

imunodeficienței umane - HIV), efecte neuroprotective, completate de efecte imunomodulatoare per ansamblu. Preparatele de *Ganoderma* sunt utilizate singure sau în combinație pentru gestionarea amneziei, anxietății, palpitațiilor cardiace, insomniei sau tulburărilor de somn. Efectele farmacologice includ utilizarea sa ca tonic pentru a spori vigoarea și energia vitală, întărind funcția inimii (Lawal și colab., 2019).

Potrivit credinței tradiționale chinezești, *G. lucidum* poate avea unul din 5 arome: amar, sărat, acru, dulce și fierbinte și fiecare dintre ele este asociat cu unul dintre organele interne (inimă, rinichi, ficat, plămân și splină). În Japonia, se crede că, în funcție de culoarea și gustul corpurilor fructifere, acestea vindecă diferite organe. Astfel, cele gri și cele acide îmbunătățesc vederea; cele roșii și amare reglează funcționarea organelor interne și îmbunătățesc memoria; cele galbene și dulci reglează splina și "soothing soul"; cele roșii și fierbinți acționează asupra plămânilor, cresc curajul și stimulează voința; cele negre și cele sărate protejează rinichii; cele dulci îmbunătățesc auzul, acționează asupra articulațiilor și mușchilor și îmbunătățesc tenul (Denisova, 2001).

Cele mai multe studii au fost efectuate pe animale sau în modele de cultură celulară. Studiile experimentale pe pacienți umani au fost deseori făcute pe un număr mic de pacienți, iar rezultatele nu au fost întotdeauna în sprijinul descoperirilor in vitro.

Un număr mare de studii au arătat că *G. lucidum* facilitează multe componente ale sistemului imunitar, cum ar fi celulele care prezintă antigen, celulele NK, limfocitele T și B (Lin et al., 2004) acest lucru bazându-se în general pe efectele benefice ale polizaharidelor din *G. lucidum* (GLP) și ale triterpenelor găsite (Camargo & Kaneno, 2011).

Conform unui articol publicat de către cercetătorii Sohretoglu și Huang în 2018, principalele componente bioactive din extractele solubile în apă sunt de fapt polizaharidele specifice. Studiile in vitro și in vivo efectuate au adus dovezi clare, și anume că polizaharidele din *G. lucidum* pot avea activități anticancerigene prin efectele imunomodulatoare, antiproliferative, antiinflamatoare, antioxidante, proapoptotice, antimetastatice și antiangiogene.

Studii recente au arătat că și extractele din triterpenele ciupercii au efect antitumoral care pare să fie legat direct de activitatea citotoxică împotriva celulelor tumorale, ceea ce conferă ciupercii posibilitatea de a fi utilizată ca și instrument alternativ împotriva cancerului (Camargo & Kaneno, 2011).

Privind cele de mai sus, nu este de mirare că *G. lucidum* reprezintă una din sursele cele mai des întâlnite când vine vorba de medicamente bazate pe fungi. De aceea, Cao și colaboratorii săi (2018) au analizat în articolul lor peste 9.300 de lucrări scrise, fie în engleză, fie în chineză, publicate între 1987

și 2017. Au putut constata că peste 25% din articolele analizate s-au încadrat în categoria “efecte imunomodulatoare”, și 21% în “tratamentul cancerului”. În marea majoritate a lucrărilor, s-a pus accentual pe bioactivitatea polizaharidelor și triterpenelor, care per ansamblu, reglează sistemul imunitar.

Cercetarea asupra relației structură – funcție (QSAR) este încă foarte limitată. În general, studiul chemoinformatic riguros asupra polizaharidelor și triterpenelor, împreună cu obținerea unor rezultate experimentale pozitive și consistente, ar reprezenta un pas major, care ar putea duce la adoptarea acestui fung drept alternativă terapeutică anticancerigenă sau imunomodulatoare (Lu și colab., 2020).

Extractele de *G.lucidum* au efecte puternic imunomodulatoare, crescând mai ales numărul CD4+ și CD8+, și scăzând CD19+, fapt care duce la o limitare generală a unei tumori. Conform lui Rubel și colaboratorilor săi (2018) care au realizat testări pe șoareci, oferindu-le o dietă îmbogățită cu micelii de *G. lucidum* și *Agaricus brasiliensis*, s-a ajuns la niște concluzii favorabile pentru efectele imunostimulante, această dietă inhibând creșterea cancerului cauzat de S180, și schimbând într-un mod impresionant întreg răspunsul imun. Acest studiu confirmă faptul că  $\beta$ -glucanii polizaharidici, împreună cu alți metaboliți, promovează dominanța celulelor T.

Alte efecte de tip imunologic sunt: îmbunătățirea activității citotoxice ale celulelor natural killer (NK), mărirea capacității de fagocitoză a macrofagelor, creșterea nivelului seric de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  și oxid nitric (Wang și colab., 2012). Aceste informații ne pot duce cu gândul la faptul că principala activitate antitumorală se leagă de stimularea celulelor NK, celulelor T și a macrofagelor, care împreună sporesc activitatea imună. Aceleași informații se confirmă și în articolul publicat de Suarez-Arroyo și colaboratorii săi, publicat în 2013, analizându-se efectele benefice ale extractului de *G.lucidum* în cazul cancerului de sân. În acest studiu, autorii s-au concentrat mai ales pe efectele mecanice ale acestei ciuperci asupra fosfoinozimid-3-kinaza, AKT (proteinkinază-3), ținta căii rapamicinei (mTOR). Privind rezultatele studiului, șoarecii imunodeficienți au arătat o scădere a masei tumorale cu până la 50% din cea originală, după un tratament de 13 săptămâni cu *G.lucidum*. De asemenea tumorile tratate cu *Ganoderma* au arătat expresii reduse de E-cadherina, mTOR, eIF4G (factor 4G de inițiere a translației eucariotice), și p70S6K (proteină ribozomală S6 kinază beta-1).

Studiul publicat de Barbieri și colaboratorii săi în 2017 se axează de asemenea pe tratarea cancerului de sân triplu negativ și al melanomului cu extract de *G.lucidum*. Acest grup de cercetători a tratat cu diferite concentrații de *Ganoderma*, celule din liniile MDA-MB 231 și B16-F10. Au ajuns la concluzia că ciuperca poate inhiba în mod semnificativ eliberarea de IL-8, IL-6,

MMP-2 și MMP-9 în condiții proinflamatorii. Ei au mai descoperit faptul că extractele de *G.lucidum* scad semnificativ viabilitatea ambelor linii celulare neoplazice într-un mod dependent de timp și concentrație, cu abilități de a reduce migrația celulelor în timp, ceea ce este corelat cu o eliberare mai mică de metaloproteaze matriceale. Aceste rezultate indică utilizarea posibilă a extractului de *G.lucidum* pentru tratamentul melanomului și cancerului mamar.

Privind în spectru larg, aceste beneficii pentru sănătate își au originea în polizaharidele și triterpenele prezente în corpul ciupercii *G.lucidum*, dar și în sporii acesteia. În mod interesant, componentele chimice ale unei alte ciuperci, *Ganoderma sinense*, pot promova sănătatea la fel de bine, chiar dacă profilul triterpenelor diferă total (Li și colab., 2018). În continuare vom menționa rezultatele obținute de către Li și colaboratorii lui, care au comparat *G. lucidum* cu *G.sinense*, din mai multe puncte de vedere. În acest studiu, două fracțiuni polizaharidice principale din loturi diferite de *G. lucidum* și *G. sinense* au fost comparate sistematic printr-o serie de experimente chimice și biologice. Rezultatele au arătat că polizaharidele au prezentat aceleași caracteristici structurale în ceea ce privește profilele mono- / oligo-zaharidice, dimensiunea moleculară, legăturile de zahăr și spectrele IR / RMN. În plus, aceste polizaharide au arătat o activitate similară de supresie tumorală la șoareci. Studiile ulterioare asupra celulelor RAW264.7 au indicat că aceste polizaharide au prezentat efecte inducătoare similare macrofagelor, așa cum a fost evaluată în funcția de fagocitoză, producția de NO / citokine, inhibarea viabilității și migrația celulelor canceroase. Investigația mecanică a relevat activarea identică prin calea de semnalizare MAPK / NF-relatedB în legătură cu TLR-4 și efectele modulatorie ale microbiotei intestinale. În concluzie, acest studiu a demonstrat că principala activitate antitumorală și imunomodulatoare se datorează polizaharidelor din cele două specii.

Un alt studiu publicat recent (Su și colab., 2020) s-a concentrat mai ales pe triterpenozii ciupercii, obținând chiar 8 lanostanoizi nedescrși până acum. Structurile lor, incluzând configurația absolută, au fost stabilite pe baza spectrometriei de masă, a rezonanței magnetice nucleare și analizei cristalografice cu raze X. Ganoluciduona A este un octonorlanostan neobișnuit, care a fost izolat de *Ganoderma* pentru prima dată. În plus, activitățile antiinflamatorii ale tuturor izolatelor au fost evaluate prin observarea efectelor lor inhibitorii asupra producției de oxid nitric în celulele RAW264.7. Ganoluciduona B a prezentat o activitate inhibitoare moderată la producerea de oxid nitric, cu o rată de inhibare de 45,5% la o concentrație de 12,5 μM.

Polizaharidele sunt considerate componentele bioactive majore și s-a transformat într-un medicament numit „Injectie Ji 731” în China din 1973. Producția pe scară largă a început în 1985 și se aplică intramuscular. După

mai mult de 40 de ani de utilizare clinică, eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea pe termen lung au fost recunoscute de neurologi. Este unul dintre puținele medicamente non-hormonale utilizate pentru tratarea nevrozei, polimiozitei, dermatomiozitei, miotoniei atrofice și distrofiei musculare. Este, de asemenea, utilizat pentru terapia combinată, care reduce cantitatea de glucocorticoizi necesară pentru pacientul cu miopatie aflat în remisie. În plus, reduce reacțiile adverse și îmbunătățește calitatea vieții pacienților în timpul chimioterapiei (Zeng și colab., 2019). Date recente indică faptul că *G.lucidum* ar putea fi un supliment alimentar util pentru a îmbunătăți performanța fizică a pacienților care suferă de fibromialgie (Collado Mateo și colab., 2015).

Acum, marea bogăție de date chimice și dovezi în favoarea efectelor ciupercii trebuie să fie completată de date clinice, din testări pe subiecți umani bine proiectate, pentru a stabili clar dacă efectele raportate asupra sănătății sunt valabile și semnificative. Sunt multe provocări datorate unei serii de factori, de la dozare până la calitatea producției. Strategii pentru îmbunătățirea procedurilor de control ale calității, pentru definirea și standardizarea preparatelor din *G. lucidum* sunt necesare. De asemenea, experimentele viitoare vor avea în vedere determinarea mai precisă a mecanismelor de acțiune și caracterizarea componentelor active ale acestei ciuperci medicinale (Wachtel-Galor și colab., 2011).

## CONCLUZII

*G.lucidum* este un tonic puternic, reprezentând un tratament alternativ pentru boli sau deficiențe imunitare. *Ganoderma* este implicată în următoarele acțiuni: revitalizarea întregului corp prin capacitatea lui de tonic; îmbunătățirea întregului sistem imunitar prin capacitatea compușilor săi chimici de a modula răspunsul imun împotriva anumitor boli; efecte antitumorale și anticancerigene care se datorează proprietăților polizaharidelor și triterpenelor specifice. De asemenea *G.lucidum* poate prezenta efecte antiinflamatorii, antioxidante, antibacteriene, antivirale și poate ajuta la boli precum diabet și leziuni gastrice sau hepatice. Important este de menționat faptul că majoritatea articolelor de cercetare atrag atenția asupra cantității de *Ganoderma* administrată, respectiv concentrația soluțiilor alcoolice cu extract de ciupercă, când se raportează la rezultatele obținute. Acest lucru indică faptul că rezultatele benefice ale *G. lucidum* depind în mare măsură de cantitatea administrată.

## REFERINȚE BIBLIOGRAFICE

- Barbieri A., Quagliariello V., Del Vecchio V., et al. 2017. Anticancer and Anti-Inflammatory Properties of *Ganoderma lucidum* Extract Effects on Melanoma and Triple-Negative Breast Cancer Treatment. *Nutrients*; 9(3):210.

**SCHMIDT & IANOVICI:** A brief overview of the potential health benefits of *Ganoderma lucidum*

- Camargo M., Kaneno R. 2011. Antitumor properties of *Ganoderma lucidum* polysaccharides and terpenoids. Annual Review of Biomedical Sciences. 13:1-8.
- Cao Y., Xu X., Liu S., et al. 2018. *Ganoderma*: A cancer immunotherapy review. Front. Pharmacol. 9:1217.
- Collado Mateo D., Pazzi F., Domínguez Muñoz F.J., et al. 2015. *Ganoderma lucidum* improves physical fitness in women with fibromyalgia. Nutr Hosp. 32(5):2126-2135
- Deepalakshmi K., Mirunalini S., 2011. Therapeutic properties and current medical usage of medicinal mushroom: *Ganoderma lucidum*. IJPSR; 6:1922-1929
- Denisova NP. 2001. Traditions of using medicinal mushrooms in different nations. Int. J. Med. Mushrooms 3: 409–415.
- Lawal T.O., Wicks S.M., Calderon A.I., Mahady G.B. 2019. Bioactive Molecules, Pharmacology and Future Research Trends of *Ganoderma lucidum* as a Cancer Chemotherapeutic Agent. In New Look to Phytomedicine. Advancements in Herbal Products as Novel Drug Leads. Pages 159-178
- Li L., Liu H., Zhang Q. et al. 2018. Comprehensive comparison of polysaccharides from *Ganoderma lucidum* and *G. sinense*: chemical, antitumor, immunomodulating and gut-microbiota modulatory properties. Sci Rep 8, 6172. Publicat online.
- Lin Z., Zhang H. 2004. Anti-tumor and immunoregulatory activities *Ganoderma lucidum* and its possible mechanisms. Acta pharmacologica Sinica. 25:1387-1395.
- Liu W, Wang H, Pang X, Yao W, Gao X. 2010. Characterization and antioxidant activity of two low-molecular-weight polysaccharides purified from the fruiting bodies of *Ganoderma lucidum*. Int. J. Biol. Macromol. 46: 451–457
- Lu J., He R., Sun P., et al. 2020. Molecular mechanisms of bioactive polysaccharides from *Ganoderma lucidum* (Lingzhi), a review. International Journal of Biological Macromolecules. V. 150:765-774
- Rubel R., Santa H.S.D., Dos Santos L.F., Fernandes L.C., Figueiredo B.C., Soccol C.R. 2018. Immunomodulatory and Antitumoral Properties of *Ganoderma lucidum* and *Agaricus brasiliensis* (Agaricomycetes) Medicinal Mushrooms. Int J Med Mushrooms ;20(4):393-403
- Sharma C., Bhardwaj N., Sharma A., et al. 2019. Bioactive metabolites of *Ganoderma lucidum*: Factors, mechanism and broadspectrum therapeutic potential. Journal of Herbal Medicine. 17-18:100268
- Sohretoglu D., Huang S. 2018. *Ganoderma lucidum* Polysaccharides as An Anti-cancer Agent. Anticancer Agents Med Chem. ;18(5):667-674.
- Su H., Peng X., Shi Q., 2020. Lanostane triterpenoids with anti-inflammatory activities from *Ganoderma lucidum*. Phytochemistry. 173:112256.
- Suarez-Arroyo I., Rosario-Acevedo R., Aguilar-Pérez A., Clemente P., et al. 2013. Anti-Tumor Effects of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in Inflammatory Breast Cancer in In Vivo and In Vitro Models. PloS one. 8: e57431.
- Wachtel-Galor S., Yuen J., Buswell J.A., Benzie I.F.F. 2011. *Ganoderma lucidum* (Lingzhi or Reishi). Benzie IFF, Wachtel-Galor S, editors. Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects. 2nd edition. Chapter 9. CRC Press/Taylor & Francis
- Wang P., Zhu X., Lin Z. 2012. Antitumor and immunomodulatory effects of polysaccharides from broken-spore of *Ganoderma lucidum*. Front. Pharmacol. 3:135.
- Wang S., Hsu M., Hsu H., Lee S., et al. 1998. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. International Journal of Cancer. 70(6):699-705
- Zeng P., Chen Y., Zhang L., Xing M. 2019. *Ganoderma lucidum* polysaccharide used for treating physical frailty in China. In Glycans and Glycosaminoglycans as Clinical Biomarkers and Therapeutics - Part B. Progress in Molecular Biology and Translational Science, 163: 179-219