**گانودرما لوسیدوم، امیدهای تازه در درمان سرطان**

سیدمرتضی جوادی راد1

1. استادیار دانشکده علوم و فناوری های زیستی، گروه زیست شناسی سلولی مولکولی و میکروبیولوژی، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران

**چکیده**

**بيان مسأله:** گانودرما لوسیدوم (*Ganoderma* *lucidum*) از مهمترین قارچ های دارویی سنتی است که به عنوان یک عامل درمانی برای معالجه بیماری های بی شماری از جمله سرطان در کشورهای شرق آسیا استفاده می شود.

**هدف پژوهش:** هدف از این مطالعه بررسی اثرات ضد التهابی ، ضد سرطان و ضد متاستاز عصاره گانودرما لوسییدوم در سلولهای سرطانی است.

**روش و چگونگي انجام پژوهش**: جستجوی بانک اطلاعاتی کتابخانه ملی پزشکی آمریکا با استفاده از کلمات کلیدی گانودرما لوسیدوم، سرطان، ضدالتهاب، ضدمتاستاز انجام شد.

**يافته ها و نتيجه گيری:** بررسی سلول های سرطانی سینه و لاین سلولی ملانوما نشان داد که عصاره های گانودرما لوسیدوم بطور معنی داری باعث کاهش میزان زنده ماندنِ این سلول های سرطانی می شوند. همچنین عصاره گانودرما لوسیدوم می تواند به طور قابل توجهی مانع از انتشار IL-8 ، IL-6 ، MMP-2 و MMP-9 در سلول های سرطانی در شرایط التهابی شود. این سلول ها در نتیجه با کاهش توانایی مهاجرت سلولی مواجه می شوند که این اختلال در مهاجرت، در ارتباط با کاهش میزان متالوپروتئینازهای ماتریکس سلولی است. چهار نوع از این پروتئین­های اصلاح کننده سیستم ایمنی در گانودرما شامل Lingzhi-8 (Lz-8) ،Fip-gts ، GMI و Fip-gat هستند. پروتئین Lz-8، اثرات درمانی قابل توجهی بر روی سرطان معده و سرطان ریه دارد. پروتئین نوترکیب FIP-gts (rFip-gts) فعالیت تلومراز را در سلول­های سرطان ریه مهار می کند و این مهار از طریق مکانیسم های مرتبط با صادرات هسته­ی سلول و سطوح کلسیمِ ناشی از استرس شبکه اندوپلاسمی داخل سلولی است. پروتئین GMI از طریق مهار فسفوریلاسیون حاصل از EGF و مهار فعال سازی EGFR و AKT، عمل می کند. تیمار سلول­ها با FIP-gat باعث توفق قابل توجه چرخه سلول در فاز G1 به S و افزایش قابل توجه در جمعیت سلول­های آپوپتوزی می­شود. در فاز کلینیکی نیز عصاره پلی ساکاریدی تجاری قارچ گانودرما لوسیدوم باعث افزایش پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا می شود. اما در نهایت شاید لازم باشد بیماران مصرف کننده­ی قارچ گانودرما لوسیدوم تحت نظر قرار گیرند؛ زیرا مسمومیت با کبد و اسهال مزمن بر اثر مصرف این داروی طبیعی گزارش شده است.

**کليد واژه ها:** گانودرما لوسیدوم، سرطان، پروتئین­های اصلاح کننده سیستم ایمنی .

**Abstract**

**Ganoderma leucidum, new hope in cancer treatment**

Seyed-Morteza Javadirad 1

1- Assistant Professor, Faculty of Biological Sciences and Technology, Department of Molecular Cell biology and Microbiology, Isfahan University, Isfahan, Iran.

Email: javadirad@yahoo.com

**‌ Statement of Problem:** *Ganoderma lucidum* (*G. lucidum*) is one of the most important traditional medicinal fungi used as a therapeutic agent for the treatment of numerous diseases including cancer in East Asian countries.

**Research Purpose:** The aim of this study was to evaluate the anti-inflammatory, anti-cancer and anti-metastatic effects of *G. lucidum* extract on cancer cells.

**Research Method:** The US National Library of Medicine database search was performed using the keywords *Ganoderma leucidum*, cancer, anti-inflammatory, and anti-metastasis.

**Results and Conclusion:** Examination of breast and melanoma cell line showed that extracts of *G. leucidum* significantly decreased viability of these cancer cells. Also, *G. leucidum* extract can significantly inhibit the release of IL-8, IL-6, MMP-2 and MMP-9 in cancer cells in inflammatory conditions. As a result, these cells decrease the ability of cellular migration, which is associated with a decrease in cellular matrix metalloproteinases. Four of these immune modifying proteins in Ganoderma include Lingzhi-8 (Lz-8), Fip-gts, GMI, and Fip-gat. Lz-8 protein has significant therapeutic effects on gastric and lung cancers. Recombinant protein FIP-gts (rFip-gts) inhibits telomerase activity in lung cancer cells through inhibition of cell nuclear export-related mechanisms and the endoplasmic reticulum stress-induced calcium levels of intracellular network. GMI protein works by inhibiting EGF phosphorylation and inhibiting EGFR and AKT activation. Treatment of cells with FIP-gat significantly attenuated the cell cycle in the G1 phase to S and significantly increased the apoptotic cell population. Also in the clinical phase, commercial polysaccharide extract of *G. leucidum* increases immune response in patients. But eventually, patients may need to be monitored for consumption of *G. leucidum*, as chronic liver and diarrhea poisoning has been reported.

**Keywords:** Ganoderma leucidum, cancer, immune modifying proteins.

**مقدمه:**

گانودرما لوسیدوم (*Ganoderma* *lucidum*) یک قارچ تلخ، با نمای بیرونی براق و بافت چوبی است و چندین قرن است که در کشورهای شرق آسیا، برای ارتقاء سلامتی و طول عمر، مورد استفاده قرار می گیرد (Paterson 2006). اثرات دارویی بیشماری در ارتباط با این قارچ گزارش شده است که شامل ارتقای سیستم ایمنی بدن، اثرات ضد التهاب، اثرات ضد ویروس، فعالیت آنتی اکسیدانی، فعالیت ضد پیری و اثرات ضد توموری هستند (Ko, Hung et al. 2008, Xu, Chen et al. 2011, Kao, Jesuthasan et al. 2013, Wu, Guo et al. 2013, Zhang, Tao et al. 2014). مطالعات متعدد نشان داده­اند که گانودرما لوسیدوم حاوی طیف گسترده ای از ترکیبات فعال زیستی است که قادر هستند سلامتی را ارتقا دهند. به تمام این دلایل، گانودرما لوسیدوم یک قارچ جالب و مورد توجه است که هم اکنون به طور گسترده­ای در داروهای جایگزین مورد استفاده قرار می گیرد. همچنین استفاده از آن به عنوان یک داروی ضد سرطان، پیشنهاد شده است؛ چنانچه استفاده از این قارچ در درمان تومورهای پروستات یا آدنوکارسینوم پروستات (PCA) نتایج جالب توجهی داشته است (Kao, Bishop et al. 2016).

قارچ گانودرما لوسیدوم سرشار از ترکیبات فعال زیستی است که از جمله آنها می توان اسیدهای چرب، نوکلئوزیدها، اسیدهای آمینه، پروتئین ها، پپتیدها، آلکالوئیدها، استروئیدها، آنزیم ها، تری ترپنوئیدها و پلی ساکاریدها اشاره کرد. در بین همه این ترکیب­ها، تری ترپنوئیدها و پلی ساکاریدها (GLPs)، ترکیبات اصلی هستند که عملکردهای ضد سرطانی آنها شناخته شده است (Weng and Yen 2010). پس متابولیت­های عمده موجود در این قارچ، شامل پلی ساکاریدها و تری ترپنوئیدها و ترکیبات فنولی هستند که در برابر بیماریهای عمده­ی عصر حاضر، نقش ایفا می­کنند و از این رو در تحقیقات اخیر، از اهمیت بالایی برخوردار شده­اند. شمارش مقالات مرتبط با قارچ گانودرما لوسیدوم از سال 1987 تا 2017 نشان می دهد که تعداد سالانه مقالات مرتبط به سرعت افزایش یافته و از کمتر از 100 عدد در سال 1993به بیش از 600 مقاله انگلیسی زبان در سال 2017رسیده است (Cao, Xu et al. 2018). با این حال، همه این گزارش ها از نظر علمی معتبر نیستند و لازم است که گانودرما لوسیدوم را بیشتر بررسی کنیم تا شواهد قانع کننده ای در مورد این ویژگی ها بدست آوریم.

**روش پژوهش:**

جستجوی بانک اطلاعاتی کتابخانه ملی پزشکی آمریکا با استفاده از کلمات کلیدی گانودرما لوسیدوم، سرطان، ضدالتهاب، ضدمتاستاز انجام شد.

**يافته‌ها**:

**مهار مهاجرت سلولی و مهار تولید سیتوکین های القاکننده سرطان**

آزمایش خراش و آزمایش MTT، در رده سلولی ملانومای موش (B16F10) و همچنین رده سلولی سرطان سینه انسانی (MDA-MB231) نشان داد که غلظت های مختلف قارچ گانودرما لوسیدوم قادر به مهار مهاجرتِ هر دو رده سلولی، 48 ساعت بعد از تیمار با غلظت 250 میکروگرم بر میلی لیتر است (Barbieri, Quagliariello et al. 2017). بررسی ترشح سایتوکاین های القا کننده سرطان بر روی دو رده سلولی فوق (تحت شرایط التهابی) انجام و عملکرد ضد التهابی عصاره قارچ گانودرما لوسیدوم بر روی سلول های سرطانی مشاهده شد (Barbieri, Quagliariello et al. 2017). به این معنی که تیمار سلول ها با دوز 2-5 میلی گرم در میلی لیتر، به طور قابل توجهی میزان فاکتور های IL-8 ، IL-6 ، MMP-2 و MMP-9 را در مقایسه با سلول های تیمار نشده (01/0 ≤ P) کاهش داد (Barbieri, Quagliariello et al. 2017). بسیاری از پلی ساکاریدهای گانودرما لوسیدوم با القای بیان سیتوکین های مرتبط با التهاب (مانند اینترلوکین-1، اینترلوکین -6 و فاکتورآلفای نکروز تومور) و یا سیتوکین های با فعالیت ضد تومور (مانند اینترفرون گاما و فاکتورآلفای نکروز تومور)، دست به اصلاحِ سیستم ایمنی می­زنند (Xu, Chen et al. 2011). شواهد بالینی نشان می دهند که سیتوکین های پیش التهاب، نقش مهمی در رشد تومور دارند؛ مثلا افزایش بیان IL-6 با پیشرفت بیماری و کاهش بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان و ملانوما در ارتباط است (Salgado, Junius et al. 2003, Hoejberg, Bastholt et al. 2012). IL-6 از نظر بیولوژیکی با القای تکثیر سلولی و مهار آپوپتوز (از طریق Janus kinases و STAT3) در ارتباط است. به طور مشابهی، بیان بیش از حد اینترلوکین 8 (IL-8)، در تکثیر، متاستاز، رگ­زایی و حساسیت به شیمی درمانی در سرطان پستان نقش دارد (Shi, Yang et al. 2012). IL-8 از طریق فعال سازی مسیر انتقال پیام AKT و MAPK وارد شده و منجر به افزایش فاکتور نکروز تومور یا NF-κB می شود (Long, Ye et al. 2016).

**اصلاح سیستم ایمنی**

پروتئین­های اصلاح کننده­ی سیستم ایمنی منشا گرفته از گانودرما لوسیدوم (FIP ها)، مولکولی های پروتئین کوچکی هستند که اثرات ضد سرطانی دارند (Cao, Xu et al. 2018). چهار نوع از این پروتئین­های ایمنی شامل Lingzhi-8 (Lz-8) ، Fip-gts ، GMI و Fip-gat ، از گانودرما جدا و خالص سازی شده اند. پروتئین Lz-8، اولین بار در سال 1989 شناسایی و کلون شد(Kino, Yamashita et al. 1989). پروتئین Lz-8، از 110 اسید آمینه تشکیل شده و ساختاری شبیه به ایمونوگلوبولین دارد (Kino, Yamashita et al. 1989). پروتئین Lz-8، اثرات درمانی قابل توجهی بر روی سرطان معده و مدل های خاصی از سرطان ریه دارد. علاوه بر این ممکن است که پروتئین Lz-8 نوترکیب (rLz-8)، یک عامل شیمی درمانی مفید در معالجه سرطان ریه باشد؛ زیرا این پروتئین می تواند به گیرنده­ی فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) متصل شده و آن را تخریب کند. اتصال rLZ-8 به EGFR، موجب القای اتو فسفوریلاسیون EGFR در دنباله تیروزین شماره 1045 شده و کمپلکس های EGFR / Cbl تشکیل شده و در نتیجه، تخریب EGFR رخ می دهد.

پروتئین نوترکیب FIP-gts (rFip-gts) فعالیت تلومراز را در سلول­های سرطانی ریه و به صورت وابسته به دوز، مهار می کند (Liao, Hsiao et al. 2007). این مهار از طریق مکانیسم های مرتبط با صادرات هسته­ی سلول[[1]](#footnote-1) و سطوح کلسیمِ (ناشی از استرس ER) داخل سلولی انجام می شود (Liao, Hsiao et al. 2007). مطالعات تکمیلی In vivo در موش نشان داد که رشد سلول­های سرطانی A549 در حالت تیمارشده با rFIP-gts بطور قابل توجهی کند شده و رشد تومورِ ریه می تواند توسط rFIP-gts مهار شود (Liao, Hsiao et al. 2008). علاوه بر این، پروتئین rFIP-gts همچنین بر سلول­های سرطانی گردن رحم نیز تأثیر گذاشته است (Hernandez-Marquez, Lagunas-Martinez et al. 2014).

پروتئین GMI دارای شباهت 83 درصدی توالی اسید آمینه با FIP-gts است. پروتئین GMI از طریق مهار فسفوریلاسیون حاصل از EGF و مهار فعال سازی EGFR و AKT (و به صورت وابسته به دوز)، عمل می کند (Lin, Sheu et al. 2010). پروتئین GMI در ترکیب با سيس پلاتين، باعث القاء آپوپتوز از طريق مسیر وابسته به اتوفاژي/كاسپاز-7 و مسیر مستقل از Survivin /ERCC1 مي شود (Hsin, Sheu et al. 2012). مطالعات In vivo در موش­ها نشان دادند كه تجویز خوراکی GMI، رشد تومورهای تزریق شده را مهار کرده و اتوفاژی را القا می كند (Hsin, Ou et al. 2011).

پروتئین Fip-gat حاوی 111 اسید آمینه است و این پروتئین (به صورت وابسته به دوز)، باعث کاهش زنده ماندن سلول ها می شود (Xu, Kong et al. 2016). تیمار سلول­ها با FIP-gat باعث توفق قابل توجه چرخه سلول در فاز G1 به S و افزایش قابل توجه در جمعیت سلول­های آپوپتوزی می­شود (Xu, Kong et al. 2016).

پلی ساکاریدها و سایر ترکیب های فعال

پلی ساکاریدها، مؤثرترین ترکیبات تنظیم کننده­ی سیستم ایمنی بوده و بنابراین مهمترین ترکیبات ضد سرطان در گانودرما به شما می آیند (Meng, Xie et al. 2014).

سرطان ریه

اثر مهاری تری­ترپن های قارچ گانودرما در تکثیر سلولی و رشد تومور ارزیابی شده و میزان IC50 تریپن ها بر روی سلول های A549 برابر با 64/24 میکروگرم بر میلی لیتر گزارش شد (Feng, Yuan et al. 2013). تری­ترپن ها می تواند به طور قابل توجهی رشد تومور را در موش های دارای تومور لوئیس مهار کنند و شاخص های ارگان های ایمنی از جمله طحال و تیموس ، با درمان با تریپن ها بطور چشمگیری افزایش یافت (Feng, Yuan et al. 2013). علاوه بر این، یک مطالعه نشان داد که پلی ساکاریدهای غنی از L-فوکوز می تواند رشد سلولهای سرطانی را مهار کنند. این مهار از طریق افزایش سمیت سلولی ناشی از آنتی بادی و کاهش تولید واسطه های التهابی مرتبط با تومور (بویژه پروتئین شماره یکِ مونوسیتی یا MCP-1) انجام می شود. در مطالعات In vivo افزایش قابل توجهی در جمعیت سلول های خونی از نوع B مشاهده شد که نشان از تولید IgM دارد (Liao, Liang et al. 2013). اخیراً نشان داده شده است که پلاسمای بیماران مبتلا به سرطان ریه، موجب مهار تکثیر سلولی شده، جلوی بیان CD69 را گرفته و تولید پرفورین و گرانزیم B در لنفوسیت ها را سرکوب می کند (Sun, Li et al. 2014). این اثرات توسط پلی ساکاریدهای قارچ گانودرما به طور کامل یا جزیی معکوس می شوند.

سرطان کبد

عصاره ليپيدی گانودرما لوسیدوم علاوه بر اثر مستقيم ضدتوموری، مي تواند از طريق تحريك فعال كردن ماكروفاژها و مونوسيت هاي انسانی، اثرات ضد سرطاني نیز داشته باشد (Zhang, Zheng et al. 2009). تنظیم بیان هفده miRNA مختلف در سلولهای کبد انسان، توسط روش میکرواری، نشان داد که GLPs قارچ گانودرما لوسیدوم از طریق تنظیم سیستم ایمنی به مهار سلول های سرطانی می پردازند (Shen, Park et al. 2014). اثرات GLPs در بدن موشها نیز تایید کننده آزمایش In vitro بوده و ثابت می کند که GLPs به طور قابل توجهی رشد تومور را در موش های با سرطان کبد سرکوب می کند (Li, Shuai et al. 2015). این اثر اخیر، با افزایش نسبت سلولهای T مؤثر (Teffs) به سلولهای T تنظیمی (Tregs) و بواسطه miR-125b مدیریت می شود (Li, Shuai et al. 2015).

ملانوما

سلولهای ملانوما B16F10، در حضور GLPs، دست به القای تکثیر لنفوسیت ها، بیان CD69 و FasL و در نهایت، تولید IFN-γ می زنند (Sun, Lin et al. 2011). همچنین سوپرناتانت محیط کشت سلولهای ملانوما، می تواند باعث مهار تکثیر لنفوسیت ها و تولید پرفورین و گرانزیم B در لنفوسیت ها شده و GLPs می تواند فعالیت مولکولهای اصلی سازگاری بافتی (MHC) کلاس I را افزایش داده و کارایی سمیت سلولی ناشی از سلولهای ایمنی را بهبود ببخشد (Sun, Lin et al. 2012). عصاره های اتانولی قارچ گانودرما لوسیدوم به طور قابل توجهی مانع از نشر IL-8 ، IL-6 ، MMP-2 و MMP-9 در سلول های سرطانی در شرایط التهابی می شود (Barbieri, Quagliariello et al. 2017). در نهایت نیز مشخص شده است که استفاده مداوم از پلی ساکارید PS-F2 قارچ گانودرما لوسیدوم، باعث فعال شدن پاسخ ایمنی میزبان در برابر رشد مداوم تومور می شود (Wang, Lu et al. 2014).

سرطان روده بزرگ

فعال شدن ماکروفاژها را از طریق مسیرهای سیگنالینگ وابسته به TLR4، توسط پلی ساکاریدهای نشان دهنده­ی بهبود ایمنی و مهار رشد تومور در سلول های سرطان کولون موشی شد (Zhang, Nie et al. 2013).

مطالعات بالینی

اثرات عصاره پلی ساکاریدی تجاری قارچ گانودرما لوسیدوم (GanoPoly) بر عملکرد سیستم ایمنی در 34 بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته بررسی و مشخص شد که این دارو باعث افزایش پاسخ ایمنی در بیماران مبتلا (از طریق افزایش تعداد سلولهای CD3+) می شود (Gao, Zhou et al. 2003). یک مطالعه مقدماتی در سال 2012 نیز نشان داد كه پودر هاگ های قارچ گانودرما لوسیدوم دارای اثرات مفیدی بر خستگی ناشی از سرطان و كیفیت زندگی در 48 بیمار مبتلا به سرطان پستان است (Zhao, Zhang et al. 2012). علاوه بر این، یک مطالعه بر روی پنج بیمار مبتلا به سرطان های زنان نشان داد که مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم و حتی اسپورهای آن، باعث عدم پیشرفت بیماری در آنها می شود (Suprasert, Apichartpiyakul et al. 2014).

سم شناسی

مطالعه Wanmuang و همكارانش نشان داد كه مصرف پودر قارچ گانودرما لوسیدوم در کودکان خطرناک است و مصرف آن به مدت 1-2 ماه، منجر به بروز هپاتیت نوزادی می شود (Wanmuang, Leopairut et al. 2007). علاوه بر این، لنفوم غیرهاچکین در فردی که در حال مصرف قارچ گانودرما لوسیدوم بود، نیز گزارش شده است (Suprasert, Apichartpiyakul et al. 2014). برخلاف این مشاهدات، هیچ علائم و یا مرگ و میر بالینی غیر طبیعی و همچنین تفاوت معنی داری در وزن بدن و میزان مصرف مواد غذایی در موش های تحت تیمار 30 روزه­ی قارچ گانودرما لوسیدوم مشاهده نشد (Cheng, Hsu et al. 2008). تست بررسی قدرت سرطان زایی مواد (تست ایمیز) نیز هیچ گونه جهش زایی در مورد این قارچ نشان نداد و نتایج منفی داشت (Zhang, Gao et al. 2016)، آزمایش میکرونوکلئوس گلبولهای قرمز خون ، آزمایش ناهنجاری اسپرم و آزمایش انحراف کروموزوم در موشهای کونمینگ (ژانگ و همکاران ، 2016).

**بحث و نتيجه گيري**:

این مقاله مروری یک دوره 20 ساله را خلاصه کرده و نتایج آن را ارائه می دهد. با توجه به افزایش تعداد مطالعات در مورد قارچ گانودرما لوسیدوم، استنباط می شود که داروهای شیمیایی ممکن است عوارض جانبی خاصی از خود نشان داده، مطلوب نیستند و از این رو، قابلیت های دارویی قارچ های گانودرما به تدریج مشخص شده است. علاوه بر این، چین، ایالات متحده آمریکا، مالزی، ژاپن و کره جنوبی، پیشروان تحقیقات گانودرما هستند و بر اساس خروجی ها و همکاری نزدیک بین 84 کشور فعال در حوزه تحقیقاین مساله قابل درک است. بررسی فارماکولوژیکی و داروسازی، دسته اصلی مطالعات را شامل می شود. این یافته ها روند جدیدی را نشان داد و استفاده از گانودرما در تحقیقات ایمونوتراپی سرطان در آینده را پیشنهاد می دهد.

سرطان نوعی بیماری است که میزان مرگ و میر بالایی داشته و شیمی درمانی به طور کامل قادر به معالجه سرطان نبوده و ایمونوتراپی نیز، به دلیل کمترین عوارض جانبی مشاهده شده، یک روش جایگزین امیدوارکننده نیست. گانودرما به عنوان یک قارچ دارویی، ممکن است بتواند به عنوان مکمل درمان و برای افزایش پاسخ تومور و تحریک ایمنی میزبان استفاده شود. توجه کنید که در سطح گونه های این قارچ، تمرکز مطالعات بر G. lucidum بوده است و گونه های دیگر این قارچ، کمتر مورد مطالعه قرار گرفته اند. با توجه به مؤلفه های مؤثر، فلاونوئیدها و پلی ساکاریدها، ترکیبات موثر و غالب این قارچ هستند و Lz-8 و پلی ساکاریدهای G. lucidum بیشترین زمینه تحقیقاتی را به خود اختصاص داده اند. بر اساس این دسته از مطالعات گانودرما در بسیاری از جنبه های تنظیم ایمنی برای درمان سرطان، از جمله فعال کردن لنفوسیت های T یا B، ماکروفاژها، سلول های NK و سایر سلول های ایمنی نقش مهمی ایفا می کند. گانودرما همچنین در ترغیب تکثیر آزمایشگاهی سلول های طحال تمایز نیافته، تولید سیتوکین ها و آنتی بادی ها نقش ایفا می کند. مسیرهای اصلی انتقال پیام در مورد این قارچ، NF-κBو MAPK هستند و فعال شدن این مسیرها، موجب رهاسازی سیتوکینهای ضدالتهاب (ضدتومور) شده و متعاقبا رشد سلولهای توموری، مهار می شود. TLR-4 یک گیرنده موثر درگیر در مکانیسم دفاعی میزبان، در پاسخ به پلی ساکاریدهای قارچ گانودرما لوسیدوم است. علاوه بر این ، برخی محققان از گانودرما در ترکیب با داروهای ضد سرطان همچون ترکیب GMI و سیس-پلاتین و البته ترکیبی از پلی ساکاریدهای گانودرما آتروم با سیکلوفسفامید، برای کاهش عوارض جانبی دارو استفاده کرده اند. ایمونوتراپی سرطان ریه، سرطان کبد، ملانوما، لوکمی و سرطان روده بزرگ بطور کامل در داخل بدن و آزمایشگاهی مطالعه شده است. علاوه بر این، تجزیه و تحلیل اولیه از ایمنی گانودرما از طریق اکتشاف سم شناسی نتایج ناامیدکننده ای در نوزادان داشته است. اما به طور کلی هیچ عارضه جانبی جدی بعد از استفاده از قارچ گانودرما لوسیدوم مشاهده نشده است. با این وجود به نظر می رسد که لازم باشد بیماران مصرف کننده­ی قارچ گانودرما لوسیدوم تحت نظر قرار گیرند؛ زیرا مسمومیت با کبد و اسهال مزمن بر اثر مصرف این داروی طبیعی گزارش شده است.

**فهرست منابع:**

Barbieri, A., V. Quagliariello, V. Del Vecchio, M. Falco, A. Luciano, N. J. Amruthraj, G. Nasti, A. Ottaiano, M. Berretta, R. V. Iaffaioli and C. Arra (2017). "Anticancer and Anti-Inflammatory Properties of Ganoderma lucidum Extract Effects on Melanoma and Triple-Negative Breast Cancer Treatment." Nutrients **9**(3).

Cao, Y., X. Xu, S. Liu, L. Huang and J. Gu (2018). "Ganoderma: A Cancer Immunotherapy Review." Front Pharmacol **9**: 1217.

Cheng, P. C., C. Y. Hsu, C. C. Chen and K. M. Lee (2008). "In vivo immunomodulatory effects of Antrodia camphorata polysaccharides in a T1/T2 doubly transgenic mouse model for inhibiting infection of Schistosoma mansoni." Toxicol Appl Pharmacol **227**(2): 291-298.

Feng, L., L. Yuan, M. Du, Y. Chen, M. H. Zhang, J. F. Gu, J. J. He, Y. Wang and W. Cao (2013). "Anti-lung cancer activity through enhancement of immunomodulation and induction of cell apoptosis of total triterpenes extracted from Ganoderma luncidum (Leyss. ex Fr.) Karst." Molecules **18**(8): 9966-9981.

Gao, Y., S. Zhou, W. Jiang, M. Huang and X. Dai (2003). "Effects of ganopoly (a Ganoderma lucidum polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients." Immunol Invest **32**(3): 201-215.

Hernandez-Marquez, E., A. Lagunas-Martinez, V. H. Bermudez-Morales, A. I. Burgete-Garcia, I. Leon-Rivera, E. Montiel-Arcos, E. Garcia-Villa, P. Gariglio, V. V. Madrid-Marina and R. N. Ondarza-Vidaurreta (2014). "Inhibitory activity of Lingzhi or Reishi medicinal mushroom, Ganoderma lucidum (higher Basidiomycetes) on transformed cells by human papillomavirus." Int J Med Mushrooms **16**(2): 179-187.

Hoejberg, L., L. Bastholt and H. Schmidt (2012). "Interleukin-6 and melanoma." Melanoma Res **22**(5): 327-333.

Hsin, I. L., C. C. Ou, T. C. Wu, M. S. Jan, M. F. Wu, L. Y. Chiu, K. H. Lue and J. L. Ko (2011). "GMI, an immunomodulatory protein from Ganoderma microsporum, induces autophagy in non-small cell lung cancer cells." Autophagy **7**(8): 873-882.

Hsin, I. L., G. T. Sheu, M. S. Jan, H. L. Sun, T. C. Wu, L. Y. Chiu, K. H. Lue and J. L. Ko (2012). "Inhibition of lysosome degradation on autophagosome formation and responses to GMI, an immunomodulatory protein from Ganoderma microsporum." Br J Pharmacol **167**(6): 1287-1300.

Kao, C., A. C. Jesuthasan, K. S. Bishop, M. P. Glucina and L. R. Ferguson (2013). "Anti-cancer activities of Ganoderma lucidum: active ingredients and pathways." Functional Foods in Health and Disease **3**(2): 48-65.

Kao, C. H., K. S. Bishop, Y. Xu, D. Y. Han, P. M. Murray, G. J. Marlow and L. R. Ferguson (2016). "Identification of Potential Anticancer Activities of Novel Ganoderma lucidum Extracts Using Gene Expression and Pathway Network Analysis." Genomics Insights **9**: 1-16.

Kino, K., A. Yamashita, K. Yamaoka, J. Watanabe, S. Tanaka, K. Ko, K. Shimizu and H. Tsunoo (1989). "Isolation and characterization of a new immunomodulatory protein, ling zhi-8 (LZ-8), from Ganoderma lucidium." J Biol Chem **264**(1): 472-478.

Ko, H. H., C. F. Hung, J. P. Wang and C. N. Lin (2008). "Antiinflammatory triterpenoids and steroids from Ganoderma lucidum and G. tsugae." Phytochemistry **69**(1): 234-239.

Li, A., X. Shuai, Z. Jia, H. Li, X. Liang, D. Su and W. Guo (2015). "Ganoderma lucidum polysaccharide extract inhibits hepatocellular carcinoma growth by downregulating regulatory T cells accumulation and function by inducing microRNA-125b." J Transl Med **13**: 100.

Liao, C. H., Y. M. Hsiao, C. H. Lin, C. S. Yeh, J. C. Wang, C. H. Ni, C. P. Hsu and J. L. Ko (2008). "Induction of premature senescence in human lung cancer by fungal immunomodulatory protein from Ganoderma tsugae." Food Chem Toxicol **46**(5): 1851-1859.

Liao, C. H., Y. M. Hsiao, G. T. Sheu, J. T. Chang, P. H. Wang, M. F. Wu, G. J. Shieh, C. P. Hsu and J. L. Ko (2007). "Nuclear translocation of telomerase reverse transcriptase and calcium signaling in repression of telomerase activity in human lung cancer cells by fungal immunomodulatory protein from Ganoderma tsugae." Biochem Pharmacol **74**(10): 1541-1554.

Liao, S. F., C. H. Liang, M. Y. Ho, T. L. Hsu, T. I. Tsai, Y. S. Hsieh, C. M. Tsai, S. T. Li, Y. Y. Cheng, S. M. Tsao, T. Y. Lin, Z. Y. Lin, W. B. Yang, C. T. Ren, K. I. Lin, K. H. Khoo, C. H. Lin, H. Y. Hsu, C. Y. Wu and C. H. Wong (2013). "Immunization of fucose-containing polysaccharides from Reishi mushroom induces antibodies to tumor-associated Globo H-series epitopes." Proc Natl Acad Sci U S A **110**(34): 13809-13814.

Lin, C.-H., G.-T. Sheu, Y.-W. Lin, C.-S. Yeh, Y.-H. Huang, Y.-C. Lai, J.-G. Chang and J.-L. Ko (2010). "A new immunomodulatory protein from Ganoderma microsporum inhibits epidermal growth factor mediated migration and invasion in A549 lung cancer cells." Process Biochemistry **45**(9): 1537-1542.

Long, X., Y. Ye, L. Zhang, P. Liu, W. Yu, F. Wei, X. Ren and J. Yu (2016). "IL-8, a novel messenger to cross-link inflammation and tumor EMT via autocrine and paracrine pathways (Review)." Int J Oncol **48**(1): 5-12.

Meng, L. Z., J. Xie, G. P. Lv, D. J. Hu, J. Zhao, J. A. Duan and S. P. Li (2014). "A comparative study on immunomodulatory activity of polysaccharides from two official species of Ganoderma (Lingzhi)." Nutr Cancer **66**(7): 1124-1131.

Paterson, R. R. (2006). "Ganoderma - a therapeutic fungal biofactory." Phytochemistry **67**(18): 1985-2001.

Salgado, R., S. Junius, I. Benoy, P. Van Dam, P. Vermeulen, E. Van Marck, P. Huget and L. Y. Dirix (2003). "Circulating interleukin-6 predicts survival in patients with metastatic breast cancer." Int J Cancer **103**(5): 642-646.

Shen, J., H. S. Park, Y. M. Xia, G. S. Kim and S. W. Cui (2014). "The polysaccharides from fermented Ganoderma lucidum mycelia induced miRNAs regulation in suppressed HepG2 cells." Carbohydr Polym **103**: 319-324.

Shi, Z., W. M. Yang, L. P. Chen, D. H. Yang, Q. Zhou, J. Zhu, J. J. Chen, R. C. Huang, Z. S. Chen and R. P. Huang (2012). "Enhanced chemosensitization in multidrug-resistant human breast cancer cells by inhibition of IL-6 and IL-8 production." Breast Cancer Res Treat **135**(3): 737-747.

Sun, L. X., W. D. Li, Z. B. Lin, X. S. Duan, X. F. Li, N. Yang, T. F. Lan, M. Li, Y. Sun, M. Yu and J. Lu (2014). "Protection Against Lung Cancer Patient Plasma-Induced Lymphocyte Suppression by <b><i>Ganoderma Lucidum</i></b> Polysaccharides." Cellular Physiology and Biochemistry **33**(2): 289-299.

Sun, L. X., Z. B. Lin, X. S. Duan, J. Lu, Z. H. Ge, X. F. Li, X. J. Li, M. Li, E. H. Xing, Y. X. Song, J. Jia and W. D. Li (2012). "Enhanced MHC class I and costimulatory molecules on B16F10 cells by Ganoderma lucidum polysaccharides." J Drug Target **20**(7): 582-592.

Sun, L. X., Z. B. Lin, X. J. Li, M. Li, J. Lu, X. S. Duan, Z. H. Ge, Y. X. Song, E. H. Xing and W. D. Li (2011). "Promoting effects of Ganoderma lucidum polysaccharides on B16F10 cells to activate lymphocytes." Basic Clin Pharmacol Toxicol **108**(3): 149-154.

Suprasert, P., C. Apichartpiyakul, C. Sakonwasun, P. Nitisuwanraksa and R. Phuackchantuck (2014). "Clinical characteristics of gynecologic cancer patients who respond to salvage treatment with Lingzhi." Asian Pac J Cancer Prev **15**(10): 4193-4196.

Wang, C. L., C. Y. Lu, Y. C. Hsueh, W. H. Liu and C. J. Chen (2014). "Activation of antitumor immune responses by Ganoderma formosanum polysaccharides in tumor-bearing mice." Appl Microbiol Biotechnol **98**(22): 9389-9398.

Wanmuang, H., J. Leopairut, C. Kositchaiwat, W. Wananukul and S. Bunyaratvej (2007). "Fatal fulminant hepatitis associated with Ganoderma lucidum (Lingzhi) mushroom powder." J Med Assoc Thai **90**(1): 179-181.

Weng, C. J. and G. C. Yen (2010). "The in vitro and in vivo experimental evidences disclose the chemopreventive effects of Ganoderma lucidum on cancer invasion and metastasis." Clin Exp Metastasis **27**(5): 361-369.

Wu, G. S., J. J. Guo, J. L. Bao, X. W. Li, X. P. Chen, J. J. Lu and Y. T. Wang (2013). "Anti-cancer properties of triterpenoids isolated from Ganoderma lucidum - a review." Expert Opin Investig Drugs **22**(8): 981-992.

Xu, H., Y. Y. Kong, X. Chen, M. Y. Guo, X. H. Bai, Y. J. Lu, W. Li and X. W. Zhou (2016). "Recombinant FIP-gat, a Fungal Immunomodulatory Protein from Ganoderma atrum, Induces Growth Inhibition and Cell Death in Breast Cancer Cells." J Agric Food Chem **64**(13): 2690-2698.

Xu, Z., X. Chen, Z. Zhong, L. Chen and Y. Wang (2011). "Ganoderma lucidum polysaccharides: immunomodulation and potential anti-tumor activities." Am J Chin Med **39**(1): 15-27.

Zhang, J., X. Gao, Y. Pan, N. Xu and L. Jia (2016). "Toxicology and immunology of Ganoderma lucidum polysaccharides in Kunming mice and Wistar rats." Int J Biol Macromol **85**: 302-310.

Zhang, J. P., L. Zheng, J. H. Wang, K. E. Magnusson and X. Liu (2009). "Lipid extract from completely sporoderm-broken germinating Ganoderma sinensis spores elicits potent antitumor immune responses in human macrophages." Phytother Res **23**(6): 844-850.

Zhang, S., S. Nie, D. Huang, W. Li and M. Xie (2013). "Immunomodulatory effect of Ganoderma atrum polysaccharide on CT26 tumor-bearing mice." Food Chem **136**(3-4): 1213-1219.

Zhang, W., J. Tao, X. Yang, Z. Yang, L. Zhang, H. Liu, K. Wu and J. Wu (2014). "Antiviral effects of two Ganoderma lucidum triterpenoids against enterovirus 71 infection." Biochem Biophys Res Commun **449**(3): 307-312.

Zhao, H., Q. Zhang, L. Zhao, X. Huang, J. Wang and X. Kang (2012). "Spore Powder of Ganoderma lucidum Improves Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Endocrine Therapy: A Pilot Clinical Trial." Evid Based Complement Alternat Med **2012**: 809614.

1. Nuclear export mechanisms [↑](#footnote-ref-1)