

COGUMELoS BASIDIOMYCOTA: FONTES DE COMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTICÂNCER

Vitoria Roberto Bisancão¹ 
Universidade Estadual de Maringá
vitoriasroberto@gmail.com

Halisonn Correia Golias² 
Universidade Tecnológica Federal do Paraná
halisongolias@utfpr.edu.br

Julio Cesar Polonio³ 
Universidade Estadual de Maringá
jcpolonio2@uem.br

Resumo

Os cogumelos silvestres são fascinantes pela formação de seus corpos de frutificação e sua aplicação na indústria alimentícia e medicinal, apresentando-se como uma grande fonte de extração de metabólitos secundários com propriedades farmacológicas. Esta revisão tem como objetivo fornecer informações sobre a produção de compostos com atividade anticancerígena por cogumelos do filo Basidiomycota, apresentando diferentes moléculas obtidas desses organismos e como elas atuam no combate às células tumorais. Dentre os principais medicamentos produzidos a partir desses fungos, destacam-se os utilizados para o tratamento do câncer. Os principais metabólitos primários extraídos deste grupo e aplicados em atividades farmacológicas são os polissacarídeos da família das beta-glucanas. Esses compostos são encontrados nas paredes dos fungos, que podem atuar no tratamento de atividades antitumorais, pois estimula o funcionamento do sistema imunológico aumentando o bloqueio da imunidade celular. Conclui-se que o uso de cogumelos apresenta potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos para a indústria farmacêutica ou de alimentos funcionais auxiliando no tratamento do câncer e assim tornando esse tratamento mais humanizado e menos agressivo aos pacientes.

Palavras-chave: Beta-glucana; Metabólitos secundários; Antitumoral.

BASIDIOMYCOTA MUSHROOMS: SOURCES OF COMPOUNDS WITH ANTICANCER ACTIVITY

Abstract

Wild mushrooms are fascinating for forming their fruiting bodies and their application in the food and medicine industry, presenting themselves as a great source of extraction of secondary metabolites with pharmacological properties. This review aims to provide information on the production of compounds with anticancer activity by mushrooms of the phylum *Basidiomycota*, presenting different molecules obtained from these organisms and how they act in the fight against tumor cells. Among the main drugs produced from these fungi, those used for cancer treatment stand out. The main primary metabolites extracted from this group and applied in pharmacological activities are the polysaccharides of the beta-glucan family. These compounds are found in the walls of fungi, which can act in the treatment of antitumor activities, as it stimulates the functioning of the immune system by increasing the blockade of cellular immunity. It is concluded that the use of mushrooms presents potential for the development of new drugs for the pharmaceutical industry or functional foods, helping in the treatment of cancer and thus making this treatment more humanized and less aggressive to patients.

Keywords: Beta-glucan; Secondary metabolites; Antitumor.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma das doenças que mais tem afetado as pessoas nos últimos anos, e apesar de ser uma doença mundialmente conhecida com diversos tipos de tratamentos, seu diagnóstico ainda é desafiador. Pacientes com células tumorais são diagnosticados após um avanço significativo da doença, atingindo outros sistemas como o sangue e a linfa (MANCINA, 2021).

Segundo Mancina (2021), estima-se que em países desenvolvidos, a cada três pacientes avaliados com suspeita de câncer, pelo menos um será diagnosticado com a doença e apresentará dificuldades em superá-la. Tal fator ocorre, pois ao adquirir a doença muitos pacientes desenvolvem o estágio de metástase em virtude do diagnóstico tardio e nesta fase da doença, os medicamentos existentes para o tratamento apresentam baixa seletividade em combater as células cancerígenas. Visto que os medicamentos utilizados hoje possuem alta toxicidade, precisando ser administrados em doses reduzidas para evitar maiores danos à sua saúde (MANCINA, 2021), torna-se cada vez mais necessário a busca por novos fármacos que diminuam os danos causados no paciente ou que substituam tratamentos convencionais sendo capazes de promover tratamentos mais prolongados, pois de acordo com última estimativa realizada pelo Observatório Global do Câncer (GLOBOCAN) foram estimados que no ano de 2020 ocorressem cerca de 118 mil mortes por câncer, um número superior ao de 2012 (BRAY *et al*, 2018).

Um grupo de fungos, que tem se destacado na produção de compostos bioativos com atividade medicinal, são os pertencentes do filo *Basidiomycota*, grupo que constitui os representantes mais popularmente conhecidos, como é o caso dos fungos do tipo orelha-de-pau, gelatinosos, formadores

de ferrugem, fitopatológicos do tipo carvão, dentre outros. O nome deste filo tem origem na sua estrutura produtora de esporos reprodutivos, chamados de basídios (TORTORA, 2005).

Os fungos basidiomicetos possuem grande importância ambiental, econômica e alimentícia, por isso, muitos estudos sobre as suas espécies são realizados (FURLANI; GODOY, 2007). Os seus compostos bioativos têm sido, fortemente, explorados na farmacologia, para a produção de medicamentos com ação, antibacteriana, antiviral, antioxidante, anticancerígena e hipocolesterolêmico e isso se deve ao fato de produzirem diferentes tipos de metabólitos de baixo peso molecular quando submetidos às situações de estresse, o que não impacta no seu processo de crescimento ou de reprodução, uma vez que, esse mecanismo é utilizado por esses organismos como uma forma de defesa (FORTES; NOVAES, 2006; SINGH; SINGH, 2014).

Um dos metabólitos primários extraídos de basidiomicetos e aplicados em atividades farmacológicas são os polissacarídeos da família beta-glucanas. Esse metabólito pode atuar de três formas no tratamento de doenças oncológicas: preventiva, imunoestimulante ou inibindo diretamente a célula cancerosa (ZHANG et al., 2007). Os polissacarídeos são usados indiretamente para inibir células tumorais; o metabólito atua em conjunto com os organismos hospedeiros, permitindo que eles se adaptem para defender células defeituosas (FREITAS, 2013).

A interação das beta-glucanas com o sistema imunológico ocorre através do sistema receptor “key-lock”. Quando a presença de beta-glucana é percebida, as células do sistema imunológico são ativadas, identificando esses compostos como uma ameaça ao organismo e desencadeando a resposta imune do sistema de defesa (HOBBS, 2002; CHAN et al., 2009). Por fim, os polissacarídeos beta-glucanas podem tratar atividades antitumorais por inibição direta, embora diferentes linhas de pesquisa ainda estejam estudando esse mecanismo. Estudos realizados por Fortes e Novaes (2006) demonstram que muitos desses metabólitos primários podem produzir certos tipos de toxinas, que, em contato com células tumorais, podem induzir a apoptose, causando uma ação antiproliferativa desses polímeros.

Assim, esta revisão tem como objetivo fornecer informações sobre compostos com atividade anticâncer produzidos por cogumelos do filo *Basidiomycota*, apresentando diferentes drogas obtidas desses organismos e suas atividades no combate a diferentes células tumorais.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Esse artigo foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados SciELO, Google Acadêmico, Portal de Periódicos da CAPES, PubMed e ScienceDirect, no período de 2010 a 2020. As palavras-chave utilizadas para o levantamento bibliográfico foram cogumelos; metabólitos

secundários; atividade citotóxica; agentes anticâncer; Basidiomiceto, *Basidiomycota*, atividade antitumoral com seus respectivos termos em inglês.

Assim, a revisão de literatura realizada nos artigos selecionados, buscaram evidenciar a ação antitumoral do Filo *Basidiomycota* compreendendo quais os metabólitos secundários presentes nesses organismos e suas respectivas formas de atuação nas células imunológicas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

BIOCOMPOSTOS COM ATIVIDADE ANTICANCER

Segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022), as células cancerígenas ocorrem por meio de mutações no DNA causadas pela influência de agentes físicos, químicos e biológicos ou pela liberação de toxinas originárias da própria célula, como os radicais livres. A neoplasia se origina em diferentes estágios, crescendo de forma desordenada e ignorando os padrões de crescimento impostos por outras células presentes no corpo (BELIZÁRIO, 2002).

Uma das principais linhas de investigação para o desenvolvimento de compostos químicos no tratamento do câncer é a utilização de produtos naturais derivados de interações ecológicas entre diferentes organismos (VIANA, 2017), como os cogumelos silvestres (ORSINE; BRITO; NOVAES, 2012). As relações simbióticas entre diferentes organismos têm possibilitado a formação de substâncias díspares com alto potencial para o tratamento de diversas doenças e a produção de compostos bioativos com atividade antitumoral (CONTI; GUIMARÃES; PUPO, 2012).

Conforme mostrado na Tabela 1, trabalhos científicos têm demonstrado os benefícios dos compostos bioativos presentes nos cogumelos que possuem atributos terapêuticos contra células tumorais. Os polissacarídeos são os principais compostos extraídos desse grupo de fungos, principalmente os da família das β -glucanas, pois esses compostos aumentam a imunidade celular, causando apoptose das células tumorais (CHATURVEDI et al., 2018).

Tabela 1. Propriedades antitumorais de compostos bioativos produzidos por cogumelos *Basidiomycota*

Gênero	Metabólitos	Espécies	Células- alvo	Referência
<i>Agaricus</i>	Polissacarídeos	<i>Agaricus subrufescens</i>	Câncer bucal	Hetland <i>et al.</i> , (2008)
			Câncer de mama	Fan <i>et al.</i> , (2011)
		<i>Agaricus bisporus</i>	Sarcomas	Wu <i>et al.</i> , (2011)
			<i>Agaricus sylvaticus</i>	Câncer de colo de útero

				Hetland <i>et al.</i> , (2020)
<i>Boletus</i>	Lectina	<i>Boletus edulis</i>	Câncer de colo de útero Câncer de fígado Câncer de mama	Bovi <i>et al.</i> , (2011)
<i>Clitocybe</i>	Lectinas Extrato Bruto	<i>Clitocybene bularis</i> <i>Clitocybe alexandri</i> ,	Leucemia Pulmão Câncer	Pinto <i>et al.</i> , (2013) Ferreira <i>et al.</i> , (2012) Sabotič; Kos, (2019)
<i>Ganoderma</i>	Extrato Bruto	<i>Ganoderma tsugae</i> <i>Ganoderma lucidum</i>	Câncer colorretal Câncer de mama Câncer de intestino Câncer de próstata Leucemia	Thyagarajan <i>et al.</i> , (2010) Zhao <i>et al.</i> (2012) Wang <i>et al.</i> , (2015) Barbieri <i>et al.</i> , (2017) Qu <i>et al.</i> , (2017) Wu <i>et al.</i> , (2018) Wang <i>et al.</i> , (2020)
<i>Grifola</i>	Polissacarídeos	<i>Grifola frondosa</i>	Carcinoma hepatocelular Carcinoma do cólon Seio Câncer	Cheung (2010) Kodama <i>et al.</i> , (2010) Fang <i>et al.</i> , (2012) Masuda <i>et al.</i> , (2013) Mao <i>et al.</i> , (2015) Alonso <i>et al.</i> , (2017)
<i>Hericiaceae</i>	Polissacarídeos	<i>Hericium erinaceus</i>	Câncer de fígado Câncer de intestino Cancer de colo	Li <i>et al.</i> , (2014) Hetland <i>et al.</i> , (2020)
<i>Leccinum</i>	Extrato Bruto	<i>Leccinum vulpinum</i> <i>Leccinum molle</i>	Câncer de mama Câncer de pulmão Câncer colorretal Câncer de intestino	Reis <i>et al.</i> , (2016)
<i>Lepista</i>	Extrato Bruto	<i>Lepista inversa</i>	Câncer de mama	Ferreira <i>et al.</i> , (2012)
<i>Morchella</i>	Polissacarídeos	<i>Morchella esculenta</i>	Carcinoma hepatocelular Cervical humano	Hu <i>et al.</i> , (2013)

				Ajmal <i>et al.</i> , (2015)
				Li <i>et al.</i> , (2017)
<i>Neonothopanus</i>	Extrato Bruto Aurisina A	<i>Neonothopanus gardneri</i>	Sarcoma 180	Gomes, 2020
		<i>Neonothopanus nambi</i>	Câncer de mama	Boueroy <i>et al.</i> , (2021)
<i>Pleurotus</i>	Polissacarídeos	<i>Pleurotus sajor-caju</i>	Câncer colorretal	Jedinak <i>et al.</i> , (2010)
		<i>Pleurotus ostreatus</i>		Xu, Huang; Cheung (2012)
		<i>Pleurotus pulmonarius</i>	Câncer de mama	Finimundy <i>et al.</i> , (2013)
			Câncer de fígado	Moharib <i>et al.</i> , (2014)
				Pauliuc <i>et al.</i> , (2018)
<i>Sarcodona</i>	Polissacarídeos	<i>Sarcodon aspratus</i>	Apoptose celular	Wang <i>et al.</i> , (2014)
		<i>Sarcodon imbricatus</i>	Ativação de macrófagos	Wang <i>et al.</i> , (2018)
<i>Suillus</i>	Extrato Bruto	<i>Suillus collinitus</i>	Câncer de mama	Ferreira <i>et al.</i> , (2012)

GÊNEROS DE BASIDIOMYCOTA COM AÇÃO ANTICÂNCER

Gêneros *Agaricus* e *Hericium*

Os cogumelos do gênero *Agaricus* são considerados um grupo de cogumelos comestíveis com alto potencial em tratamentos antitumorais. Seus metabólitos secundários incluem o tratamento de câncer de mama e cólon, tumores de sarcoma e outros (RUTCKEVISKI, et al., 2022; BERTOLLO, et al. 2021; EL-DEEB, et al. 2022). Nos estudos de Jeong et al. (2012) o potencial antitumoral de *Agaricus bisporus* foi demonstrado na estimulação de polissacarídeos, exibindo eficácia na produção de óxido nítrico, interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α em macrófagos murinos, inibindo o crescimento de células de câncer de mama humano MCF-7.

Em estudos desenvolvidos por Fan et al. (2011), os cogumelos *Agaricus subrufescens* mostrou que o extrato bruto poderia induzir apoptose em células CAL-27 do câncer oral humano através das mitocôndrias. O extrato bruto de *Agaricus blazei*, juntamente com compostos metabólicos de *Hericium erinaceus*, em estudo apontado por Hetland et al. (2020), mostrou ação efetiva no tratamento do câncer de mama e outros tumores, causando apoptose e supressão metastática ou mesmo inibindo a resposta imune das células T auxiliares (Th) 1.

Os principais compostos responsáveis por esses efeitos é o complexo β -glucano isolado de *Agaricus blazei*, que aumentou a expressão de receptores de células de defesa tumoral, causando uma regulação positiva de genes envolvidos na sinalização celular e no ciclo celular (HETLAND et al., 2008).

Hericium erinaceus é o responsável por provocar regressão tumoral, aumento de macrófagos intraperitoneais e citocinas pró-inflamatórias séricas, aumento da expressão de genes que codificam fator de crescimento endotelial vascular, ciclooxigenase 2 (Cox 2) e 5-lipooxigenase (5-LOX) (HETLAND et al., 2020). Além de atuar diretamente na inibição da atividade antitumoral, por meio da extração de metabólitos secundários, estudos têm demonstrado que o uso de algumas espécies do gênero *Agaricus* na forma de suplementos alimentares para pacientes com câncer também tem demonstrado efeitos inibitórios no crescimento tumoral (DA SILVA et al., 2016). Os compostos presentes nestes cogumelos estimulam o aumento da imunidade celular e humoral, favorecendo assim a regressão de tumores (DA SILVA; MANTOVANINI; ZINGARETTI, 2015).

Gênero *Boletus*

De acordo com Bovi et al. (2011), nos corpos de frutificação do cogumelo comestível *Boletus edulis*, é possível isolar um tipo específico de lectina que efetivamente inibe a proliferação de células de diferentes linhagens de carcinomas humanos. Esta proteína atua ligando-se ao antígeno dissacarídeo T específico das células neoplásicas do tipo Gal β 1-3GalNAc; no entanto, sua eficácia está ligada à concentração de lectina utilizada (BOVI et al. (2011). Por exemplo, em células de câncer de cólon, foi utilizado um concentrado de 10 μ g/mL, que demonstrou redução de 92% na proliferação tumoral (BOVI et. al., 2011).

Estudos recentes também comprovam a existência de uma nova proteína presente no cogumelo *Boletus edulis*. De acordo com Zhang et al.,(2021), nos corpos de frutificação deste basídio, um biopolímero denominado BEAP (*Boletus edulis* antitumoral proteína), foi identificado, sendo composto por polissacarídeo e glicoproteína. Este composto apresentou relevante potencial no tratamento do câncer de pulmão, podendo induzir a apoptose, inibir a migração celular, bloquear e inibir a proliferação maligna de células de câncer de pulmão (A549). O composto bioativo BEAP é uma proposta de pesquisa abrangente. Pode se tornar um fármaco anticancerígeno com alto potencial de eficiência, pois não apresentou efeitos colaterais no tratamento do câncer de pulmão (ZHANG, 2021).

Gêneros *Clitocybe*, *Lepista* e *Suillus*

Estudos realizados por Pinto et al., (2013) apontam que o extrato do cogumelo medicinal *Clitocybena bularis*, realizam ligações bivalentes de carboidratos, que ao se ligarem aos receptores

glicosilados presentes na superfície das células T leucêmicas humanas, tornam-se tóxicas para essas células defeituosas, levando à ativação da via de transdução de sinal da atividade antileucêmica.

Dentro do gênero *Clitocybe*, também é possível destacar as propriedades antitumorais do cogumelo *Clitocybe alexandri*. Este basidiomiceto produz como metabólito secundário um extrato bruto que, em contato com células tumorais, induz a parada celular durante a fase S do ciclo celular e aumenta os percentuais de apoptose em células tumorais de pulmão (Ferreira et al., 2012).

Vaz et al. (2010) realizaram outro estudo que aponta para a aplicabilidade do *Clitocybe alexandri*. Segundo os autores, a associação deste fungo com a espécie *Lepista inversa* apresentou resultados satisfatórios na inibição de quatro diferentes cepas de câncer humano (pulmão, mama, cólon e câncer gástrico). Os compostos bioativos extraídos de *Lepista inversa* apresentam grande potencial antioxidante devido à maior concentração de compostos fenólicos. O extrato bruto da espécie *Clitocybe alexandri* causou atividade inibitória do crescimento tumoral. O estudo demonstra que a associação dessas duas espécies para o tratamento de tumores promove um equilíbrio entre proliferação e morte celular, tornando-as fontes promissoras de compostos bioativos (FERREIRA et al., 2012; VAZ et al., 2010).

A espécie *Lepista inversa* foi analisada em associação com outras espécies de basidiomicetos no tratamento do câncer devido ao seu potencial antioxidante. Nos estudos de Ferreira et al., (2012), as atividades antitumorais do extrato bruto obtido de *Lepista inversa* e *Suillus collinitus* foram analisadas. O extrato aquoso de *L. inversa* mostrou potencial antioxidante por capturar radicais DPPH e reduzir a inibição da descoloração do β -caroteno. Em contraste, o extrato bruto de *Suillus collinitus* atuou diretamente no ciclo celular de células cancerígenas da mama, aumentando o número de células na fase G1 e diminuindo o número de células na fase S, além de induzir apoptose celular (FERREIRA et al., 2012; VAZ et al., 2012).

Os extratos bioativos da espécie *Suillus collinitus*, segundo estudos de Vaz et al. (2012), apontam que podem inibir o crescimento de células MCF-7 ($GI\ 50\ 25,2 \pm 0,2\ \mu\text{g/ml}$), além de induzir a parada celular no ciclo G1, diminuindo o número de células no G1 e S fase, ocorre aumentando a porcentagem de células apoptóticas, que estimulam a expressão de p53 e atuam diretamente na distribuição do ciclo celular normal.

Gênero *Ganoderma*

Espécies pertencentes ao gênero *Ganoderma* são fungos com grande potencial medicinal contra diversos tipos de doenças, inclusive no tratamento de células tumorais (BARBIERI et al., 2017). Das espécies pertencentes a este gênero, *Ganoderma lucidum* é considerado pelos asiáticos como o “cogumelo da imortalidade” devido ao seu grande potencial medicinal (VERGA et al., 2017). *Ganoderma lucidum*, além de ser utilizado no tratamento de câncer colorretal, leucemia e câncer de

mama, seus extratos metabólicos também têm sido amplamente estudados para o tratamento de câncer gastrointestinal (RONY et al., 2011).

De acordo com estudos realizados por Calvino et al. (2010), extratos aquosos de *Ganoderma lucidum* podem induzir apoptose celular em células cancerígenas de leucemia humana NB4, além de causar alterações nas quinases de transdução de sinal (Akt e Erk).

No combate ao câncer de mama, estudos apontam aplicabilidade do *Ganoderma lucidum* uma vez que este tipo de tumor tem sido a causa de morte de muitas mulheres em todo o mundo. Martínez-Montemayor et al. (2011) demonstraram que o câncer de mama inflamatório é um dos mais letais e menos estudados e que os compostos biológicos presentes no fungo *Ganoderma lucidum* inibe efetivamente a expressão das proteínas causadoras de metástases BCL-2, BCL-XL, E-cadherin, eIF4G, p120-catenin e c- Myc e atividade de gelatinase.

No tratamento do câncer gastrointestinal, Rony et al. (2011) relatam que os extratos metabólicos deste cogumelo aumentaram a produção de autofagossomos e a autofagia celular do adenocarcinoma gástrico. No tratamento do câncer de próstata, os extratos triterpenóides totais de *Ganoderma lucidum* mostraram eficácia em inibir o crescimento de quatro linhagens celulares de câncer de próstata humano (LNCaP, 22Rv1, PC-3 e DU-145), induzindo a apoptose dessas células tumorais devido à ativação das Caspases 9 e 3 e os eventos apoptóticos (WANG et al., 2020). Os compostos atuam na parada do ciclo celular na fase G1, causando o *up-regulation* da expressão de p21 e *down-regulation* da expressão de ciclina quinase dependente-4 (CDK4) e E2F1 (WANG et al., 2015).

No tratamento do câncer colorretal HCT-116, Rossi et al. (2018) também apontam que os polissacarídeos beta-glucanas obtidos através do extrato aquoso de *Ganoderma lucidum* apresentaram resultados satisfatórios. A partir de cogumelos da espécie *G. lucidum*, também é possível obter o extrato triterpeno. Este agente bioativo reduz a proliferação de células tumorais de cólon humano HT-29, inibindo assim o seu crescimento (THYAGARAJAN et al., 2010).

Gênero *Grifola*

Os representantes medicinais proeminentes do gênero *Grifola* são os cogumelos da espécie *Grifola frondosae*. O polissacarídeo produzido por esse basidiomiceto é considerado um imunomodulador e vem sendo utilizado no tratamento adjuvante de tumores, aumentando a sobrevivência de pacientes com câncer (TAGUCHI et al. 1983; KODAMA et al. 2002).

O grande potencial nas atividades antitumorais do cogumelo *Grifola frondosae*, está associado à fração D β -1,6 e β -1,3 de glucanos ligados a proteína (proteoglicano). Este composto atua diretamente nas células tumorais, independentemente do tipo de sistema imunológico (RESHETNIKOV et al. 2001). Alonso et al. (2017), evidenciaram que os compostos da fração D β -

glucana podem atuar diretamente nas células do câncer de mama, diminuindo a probabilidade de proliferação de células defeituosas e promovendo o aumento da adesão celular que favorece a redução da migração e invasão das células tumorais. Essa ação dos compostos tem o benefício de reduzir a agressividade das células tumorais e promover um tratamento mais humanizado aos pacientes (ALONSO et al., 2017).

As propriedades antitumorais da fração D β -glucana, obtido a partir do extrato bruto de *Grifola frondosae*, também são evidenciados em estudos mais antigos, como apontado por Kodama et al. (2002). A pesquisa aponta que outros tratamentos antitumorais estão associados à imunoterapia e quimioterapia. A fração D β -glucana pode reduzir o tamanho dos tumores presentes em órgãos como pulmão, fígado e mama. No entanto, o estudo comprovou que, em uma análise realizada com uma amostra de 10 pacientes, a aplicação do composto sem drogas anticancerígenas também poderiam ser eficaz. A administração apenas da fração D β -glucana de *G. frondosae* como tratamento adjuvante reprimiu a progressão das células que fornecem metástases. Além do mais, controlou a expressão de marcadores tumorais e estimulou a atividade das células NK, que é um parâmetro essencial para o monitoramento da progressão de doenças cancerígenas (KODAMA et al., 2010; FANG et al., 2012).

Gênero *Leccinum*

O cogumelo *Leccinum vulpinum*, encontrado no Nordeste de Portugal, tem sido estudado não só por suas propriedades comestíveis, mas principalmente pelas suas características medicinais (FERREIRA et al., 2012).

O extrato fenólico bruto, obtido a partir de *Leccinum vulpinum* é uma rica fonte de ácidos hidroxibenzóicos (REIS et al., 2016). O uso deste metabólito secundário demonstrou eficácia na atividade tumoral de câncer de mama (MCF-7), pulmão (NCI-H460), colorretal (HCT-15) e gástrico (AGS). A ação desse composto ocorre na inibição da proliferação celular, reduzindo o crescimento de células tumorais na fase S do ciclo celular e causando apoptose celular (REIS et al., 2016).

Gênero *Morchella*

O cogumelo comestível *Morchella esculenta* tem demonstrado grande potencial no tratamento de atividades antitumorais. De acordo com Wang et al. (2020), compostos triterpenóides extraídos da parede do micélio têm sido eficazes no tratamento de câncer e outras doenças. Estudos indicam que o extrato bruto de polissacarídeos de resíduos de soja fermentados com *Morchella esculenta*, além de ativar macrófagos (RAW 264,7), induz apoptose em células HepG-2 e Hela, presentes em células de carcinomas cervicais e hepatocelulares humanos, interrompendo o ciclo celular progressão nas fases G0/G1 (LI et al., 2017; HU et al., 2013).

Lee et al. (2018), apontaram os efeitos biológicos presentes nos compostos bioativos do corpo de frutificação da *Morchella esculenta*. O extrato bruto tem um papel vital em quatro linhas diferentes de câncer de pulmão. O estudo mostrou que em 48 horas de uso do composto bioativo, apresentou efeitos citotóxicos de apoptose e redução significativa em células de adenocarcinoma de pulmão, demonstrando que o composto bioativo deste basídio pode ser uma fonte de tratamento alternativo para tumores (LEE et al., 2018).

Gênero *Neonothopanus*

No Brasil, algumas espécies de cogumelos nativos têm sido investigadas por suas aplicações farmacológicas, como *Neonothopanus gardneri*. Este cogumelo, apresenta resultados satisfatórios no tratamento de células tumorais Sarcoma-180 e câncer de mama. Os metabólitos obtidos desta espécie atuam como reparador de danos no DNA e apoptose de células tumorais (GOMES, 2020).

Outra espécie do gênero *Neonothopanus*, que tem demonstrado eficácia no tratamento de células tumorais, é o cogumelo *Neonothopanus nambi*. Este basídio apresenta-se como um composto bioativo extrato de Aurisin A, que vem sendo estudado como fármaco para o tratamento do câncer do colo do útero (BOUEROY et al. (2021). De acordo com estudos realizados por Boueroy et al. (2021), o composto Aurisin A apresentou efeitos citotóxicos em três cepas diferentes de tumores cervicais (Hela, CaSki, SiHa). Seus mecanismos moleculares observados por citometria de fluxo e microscopia confocal apontaram que a Aurisin A pode inibir a migração de células Hela e CaSki, promover a parada celular nas fases G1 e S e induzir a condensação e fragmentação celular, responsável por causar um aumento de células apoptóticas tumorais, demonstrando sensibilidade das células Hela e CaSki deste composto bioativo (BOUEROY et al., 2021).

Os estudos no tratamento do câncer desta espécie são recentes, necessitando de maiores investigações. Entretanto, nos últimos dez anos, outras pesquisas foram realizadas, buscando conhecer o potencial biotecnológico desse basidiomiceto (OA et al., 2020; BEREGOVAYA et al., 2021; BOUEROY et al., 2021). Estudo realizado por Queiroz (2020), indica que os compostos bioativos do cogumelo *Neonothopanus nambi* também podem ser usados no tratamento de outras doenças, como atividade antimalárica (*Plasmodium falciparum*) e atividade antimicobacteriana (*Mycobacterium tuberculosis*).

Gênero *Pleurotus*

O cogumelo *Pleurotus ostreatus*, possui propriedades quimiopreventivas contra o câncer de cólon do intestino. Este fungo possui polissacarídeos de baixo peso molecular, os α -glucanos, extraídos do micélio (JEDINAK, et al., 2010). A proliferação ou inibição de células tumorais de cólon depende das doses dos compostos desse fungo (JEDINAK et al., 2010). O extrato

polissacarídeo de *Pleurotus sajor-caju* vem sendo estudado como fonte alternativa para o tratamento desse tipo de câncer, pois esses cogumelos possuem alto teor de polifenóis com atividades antioxidantes, mostrando-se assim eficazes no tratamento do HCT-116 (MOHARIB et al., 2014; FINIMUNDY et al., 2013).

Gênero *Sarcodon*

Os compostos bioativos isolados dos corpos de frutificação de *Sarcodon imbricatus* e *Sarcodon aspratus* têm demonstrado grande potencial no apoptose celular de células tumorais (WANG et al., 2014; WANG et al., 2018). O composto bioativo deste cogumelo apresentou atividade citotóxica e estimulação da apoptose, mesmo em baixas doses em células leucêmicas HL-60 em comparação com controles positivos. Em células tumorais de fígado humano SMMC-7721, o extrato bruto deste cogumelo apresentou maior taxa de citotoxicidade (WANG et al., 2018; ZHANG et al., 2019).

4. CONCLUSÃO

Sob o viés da revisão de literatura realizada, o presente trabalho apresentou algumas espécies de cogumelos silvestres presentes no Filo *Basidiomycota*, que apresentam propriedades farmacológicas com grande potencial no tratamento de diversos tipos de câncer.

Através da análise das espécies é possível contemplar o potencial antitumoral e inibitório de células tumorais a partir de metabólitos secundários presentes nos corpos de frutificação dos basidiomicetos. Conclui-se que o uso de cogumelos apresenta potencial para o desenvolvimento de novos medicamentos para a indústria farmacêutica ou de alimentos funcionais auxiliando no tratamento do câncer e assim tornando esse tratamento mais humanizado e menos agressivo aos pacientes.

REFERÊNCIAS

AJMAL, M. *et al.* *Morchella esculenta*: An edible and health beneficial mushroom. **Pak J Food Sci**, v. 25, n. 2, p. 71-78, 2015.

ALONSO, E. N. *et al.* Antitumoral effects of D-fraction from *Grifola frondosa* (maitake) mushroom in breast cancer. **Nutrition and cancer**, v. 69, n. 1, p. 29-43, 2017.

BARBIERI, A. *et al.* Anticancer and anti-inflammatory properties of *Ganoderma lucidum* extract effects on melanoma and triple-negative breast cancer treatment. **Nutrients**, v. 9, n. 3, p. 210, 2017.

BELIZÁRIO, J. E. O próximo desafio, reverter o câncer. **Ciência Hoje**, v. 31, n. 184, p. 51-57, 2002.

- BEREGOVAYA, K. A. *et al.* Rational Design and Mutagenesis of Fungal Luciferase from *Neonothopanus nambi*. In: **Doklady Biochemistry and Biophysics**. Pleiades Publishing, 2021. p. 14-17.
- BERTOLLO, A. G. *et al.* *Agaricus blazei* Murrill Mushroom: A Review on the Prevention and Treatment of Cancer. **Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine**, p. 100032, 2021.
- BOUEROY, P. *et al.* Anticancer effects of aurisin A extracts from *Neonothopanus nambi* on human papillomavirus-infected cervical cancer cells. **Agriculture and Natural Resources**, v. 55, n. 4, p. 618–627, 2021.
- BOVI, M. *et al.* Structure of a lectin with antitumoral properties in king bolete (*Boletus edulis*) mushrooms. **Glycobiology**, v. 21, n. 8, p. 1000-1009, 2011.
- BRAY, F. *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.
- CALVINO, E. *et al.* Ganoderma lucidum induced apoptosis in NB4 human leukemia cells: involvement of Akt and Erk. **Journal of ethnopharmacology**, v. 128, n. 1, p. 71-78, 2010.
- 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, n. 1, p. 1-11, 2009.
- CHATURVEDI, V. K. *et al.* Medicinal mushroom: boon for therapeutic applications. **3 Biotech**, v. 8, n. 8, p. 1-20, 2018.
- CHEUNG, P. C. K. The nutritional and health benefits of mushrooms. **Nutrition Bulletin**, v. 35, n. 4, p. 292-299, 2010.
- CONTI, R.; GUIMARÃES, D. O.; PUPO, M. T. Aprendendo com as interações da natureza: microrganismos simbiotes como fontes de produtos naturais bioativos. **Ciência e Cultura**, v. 64, n. 3, pág. 43-47, 2012.
- DA SILVA, C. J. A.; DO NASCIMENTO MALTA, D. J. A importância dos fungos na biotecnologia. Caderno de Graduação-Ciências Biológicas e da Saúde-UNIT-PERNAMBUCO, v. 2, n. 3, p. 49-49, 2016.
- DA SILVA, R. G.; MANTOVANINI, L. J.; ZINGARETTI, S. M. Cogumelo *Agaricus Sylvaticus* (Agaricaceae): Adjuvante Imunológico No Tratamentodo Câncer. **Uingá Review**, v. 23, n. 3, 2015.
- EL-DEEB, N. M. *et al.* Alginate/ κ -carrageenan oral microcapsules loaded with *Agaricus bisporus* polysaccharides MH751906 for natural killer cells mediated colon cancer immunotherapy. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 205, p. 385-395, 2022.

FAN, M-J. *et al.* Crude extracts of *Agaricus brasiliensis* induce apoptosis in human oral cancer CAL 27 cells through a mitochondria-dependent pathway. **In vivo**, v. 25, n. 3, p. 355-366, 2011.

FANG, J. *et al.* Structure of a β -glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- κ B signaling. **Glycoconjugate journal**, v. 29, n. 5, p. 365-377, 2012.

FERREIRA, I. C. F. R. *et al.* Cogumelos silvestres Portugueses: valorização como alimentos funcionais e fonte de nutracêuticos. In: **Forum CIMO Ciência e Desenvolvimento 2012**, CIMO, 2012.

FINIMUNDY, T. C. *et al.* Aqueous extracts of *Lentinula edodes* and *Pleurotus sajor-caju* exhibit high antioxidant capability and promising in vitro antitumor activity. **Nutrition Research**, v. 33, n. 1, p. 76-84, 2013.

FREITAS, A. C. P. de M. **Cogumelos e seus efeitos terapêuticos**. 2013. Tese de Doutorado. [sn].

FORTES, R. C.; NOVAES, M. R. C. G. Efeitos da suplementação dietética com cogumelos Agaricales e outros fungos medicinais na terapia contra o câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 52, n. 4, p. 363-371, 2006.

FURLANI, R. P. Z.; GODOY, H. T. Valor nutricional de cogumelos comestíveis. **Food Science and Technology**, v. 27, n. 1, p. 154-157, 2007.

GOMES, D.C.V. **Toxicogenética e os Efeitos Antitumorais de Extratos Obtidos do Neonothopanus Gardneri: Potencial Biotecnológico e Farmacêutico**. 2020. Tese de Doutorado.

HETLAND, G. *et al.* Effects of the medicinal mushroom *Agaricus blazei* Murill on immunity, infection and cancer. **Scandinavian journal of immunology**, v. 68, n. 4, p. 363-370, 2008.

HETLAND, G. *et al.* Antitumor, anti-inflammatory and antiallergic effects of *Agaricus blazei* mushroom extract and the related medicinal Basidiomycetes mushrooms, *Hericium erinaceus* and *Grifola frondosa*: A review of preclinical and clinical studies. **Nutrients**, v. 12, n. 5, p. 1339, 2020.

HOBBS, C. **Medicinal mushrooms: an exploration of tradition, healing, and culture**. Book Publishing Company, 2002.

HU, M. *et al.* Induction of apoptosis in HepG2 cells by polysaccharide MEP-II from the fermentation broth of *Morchella esculenta*. **Biotechnology letters**, v. 35, n. 1, p. 1-10, 2013.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Como surge o Câncer. In: INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). Como surge o Câncer. [Brasília, DF]: Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 17 jun. 2022.

JEDINAK, A. *et al.* *Pleurotus ostreatus* inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. **International journal of molecular medicine**, v. 26, n. 5, p. 643-650, 2010.

- JEONG, S. C. *et al.* Macrophage immunomodulating and antitumor activities of polysaccharides isolated from *Agaricus bisporus* white button mushrooms. **Journal of medicinal food**, v. 15, n. 1, p. 58-65, 2012.
- KODAMA, N.; KOMUTA, K.; NANBA, H. Can maitake MD-fraction aid cancer patients? **Alternative Medicine Review**, v. 7, n. 3, p. 236-239, 2002.
- KODAMA, N. *et al.* Potential antitumor activity of a low-molecular-weight protein fraction from *Grifola frondosa* through enhancement of cytokine production. **Journal of medicinal food**, v. 13, n. 1, p. 20-30, 2010.
- LEE, S. R. *et al.* Bioactivity-guided isolation and chemical characterization of antiproliferative constituents from morel mushroom (*Morchella esculenta*) in human lung adenocarcinoma cells. **Journal of Functional Foods**, v. 40, p. 249-260, 2018.
- LI, S. *et al.* Purification, antitumor and immunomodulatory activity of polysaccharides from soybean residue fermented with *Morchella esculenta*. **International journal of biological macromolecules**, v. 96, p. 26-34, 2017.
- MAO, G-H. *et al.* Antitumor and immunomodulatory activity of a water-soluble polysaccharide from *Grifola frondosa*. **Carbohydrate polymers**, v. 134, p. 406-412, 2015.
- MANCINA, E. G. **Investigação da selectividade anticancerosa de novos compostos y estrategias contra el câncer**. 2021. Tese de Doutorado. Universidade de Sevilha, Sevilha, 2021.
- MARTÍNEZ-MONTEMAYOR, M. M. *et al.* *Ganoderma lucidum* (Reishi) inhibits cancer cell growth and expression of key molecules in inflammatory breast cancer. **Nutrition and cancer**, v. 63, n. 7, p. 1085-1094, 2011.
- MASUDA, Y. *et al.* Oral administration of soluble β -glucans extracted from *Grifola frondosa* induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. **International Journal of Cancer**, v. 133, n. 1, p. 108-119, 2013.
- MOHARIB, S. A. *et al.* Anticancer activities of mushroom polysaccharides on chemically-induced colorectal cancer in rats. 2014.
- OA, M. *et al.* Produção de oxidases extracelulares no micélio do bioluminescente *Neonothopanus nambi* (Omphalotaceae, Basidiomycota) cultivado em cultura submersa em diferentes meios. **Asian Journal of Mycology**, v. 3, n. 1, pág. 408-418, 2020.
- ORSINE, J. V. C.; BRITO, L. M.; NOVAES, M. R. C. G. Cogumelos comestíveis: uso, conservação, características nutricionais e farmacológicas. **Clinical & Biomedical Research**, v. 32, n. 4, 2012.

- PAULIUC, I. *et al.* Antitumor activity of *Pleurotus ostreatus* gemmotherapeutic extract. **Annals of the Romanian Society for Cell Biology**, v. 18, n. 1, p. 178, 2013.
- PINTO, S. *et al.* Chemical characterization and antioxidant properties of *Lepista nuda* fruiting bodies and mycelia obtained by in vitro culture: Effects of collection habitat and culture media. **Food research international**, v. 51, n. 2, p. 496-502, 2013.
- QU, L. *et al.* Anticancer effect of triterpenes from *Ganoderma lucidum* in human prostate cancer cells. **Oncology letters**, v. 14, n. 6, p. 7467-7472, 2017.
- QUEIROZ, B. C. S. H. Composição Fitoquímica e Atividades Antileishmania, Citotóxica, Imunomoduladora e Genotóxica de *Neonothopanus Gardneri*: Um Cogumelo Bioluminescente. 2020.
- REIS, F. S. *et al.* *Leccinum vulpinum* Watling induces DNA damage, decreases cell proliferation and induces apoptosis on the human MCF-7 breast cancer cell line. **Food and Chemical Toxicology**, v. 90, p. 45-54, 2016.
- RESHETNIKOV, S. V.; TAN, K-K. Higher Basidiomycota as a source of antitumor and immunostimulating polysaccharides. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, v. 3, n. 4, 2001.
- RONY, K. A. *et al.* *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst occurring in South India attenuates gastric ulceration in rats. 2011.
- ROSSI, P. *et al.* B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine. **Oncotarget**, v. 9, n. 37, p. 24837, 2018.
- RUBEL, R. *et al.* Immunomodulatory and antitumoral properties of *Ganoderma lucidum* and *Agaricus brasiliensis* (Agaricomycetes) medicinal mushrooms. **International journal of medicinal mushrooms**, v. 20, n. 4, 2018.
- RUTCKEVISKI, R. *et al.* *Agaricus bisporus* β -(1 \rightarrow 6)-d-glucan induces M1 phenotype on macrophages and increases sensitivity to doxorubicin of triple negative breast cancer cells. **Carbohydrate Polymers**, v. 278, p. 118917, 2022.
- SABOTIČ, J.; KOS, J. CNL–Clitocybe nebularis Lectin—The Fungal GalNAc β 1-4GlcNAc-Binding Lectin. **Molecules**, v. 24, n. 23, p. 4204, 2019.
- SINGH, V. K.; SINGH, M. P. Bioremediation of vegetable and agrowastes by *Pleurotus ostreatus*: a novel strategy to produce edible mushroom with enhanced yield and nutrition. **Cellular and Molecular Biology**, v. 60, n. 5, p. 2-6, 2014.
- TAGUCHI, T. *et al.* Clinical efficacy of lentinan on neoplastic diseases. In: **Biological Response Modifiers in Human Oncology and Immunology**. Springer, Boston, MA, 1983. p. 181-187.

THYAGARAJAN, A. *et al.* Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK). **Nutrition and cancer**, v. 62, n. 5, p. 630-640, 2010.

TORTORA, G.; FUNKE, B. R.; CHRISTINE, I. **Microbiologia**, São Paulo: Artmed, 8 ed. 2005, 894 p.

VAZ, J. A. *et al.* Wild mushrooms *Clitocybe alexandri* and *Lepista inversa*: in vitro antioxidant activity and growth inhibition of human tumour cell lines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 10, p. 2881-2884, 2010.

VAZ, J. A. *et al.* *Suillus collinitus* methanolic extract increases p53 expression and causes cell cycle arrest and apoptosis in a breast cancer cell line. **Food Chemistry**, v. 135, n. 2, p. 596-602, 2012.

VIANA, A. R. *et al.* Produtos bioativos na prevenção e no tratamento do câncer, em especial o melanoma. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 18, n. 3, p. 511-528, 2017.

VERGA, M. P. *et al.* **Potencialidades medicinais de Ganoderma lucidum**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade de Coimbra.

WANG, D-D. *et al.* Polysaccharide isolated from *Sarcodon aspratus* induces RAW264. 7 activity via TLR4-mediated NF- κ B and MAPK signaling pathways. **International journal of biological macromolecules**, v. 120, p. 1039-1047, 2018.

WANG, D-D. *et al.* A novel polysaccharide from the *Sarcodon aspratus* triggers apoptosis in Hela cells via induction of mitochondrial dysfunction. **Food & Nutrition Research**, v. 62, 2018.

WANG, T. *et al.* Total triterpenoids from *Ganoderma Lucidum* suppresses prostate cancer cell growth by inducing growth arrest and apoptosis. **Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]**, v. 35, n. 5, p. 736-741, 2015.

WANG, X. *et al.* *Ganoderma lucidum* put forth anti-tumor activity against PC-3 prostate cancer cells via inhibition of Jak-1/STAT-3 activity. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 27, n. 10, p. 2632-2637, 2020.

WANG, X-M. *et al.* A mini-review of chemical composition and nutritional value of edible wild-grown mushroom from China. **Food chemistry**, v. 151, p. 279-285, 2014.

WANG, Z. *et al.* Antioxidant and anti-tumour activity of triterpenoid compounds isolated from *Morchella mycelium*. **Archives of Microbiology**, v. 202, n. 7, p. 1677-1685, 2020.

WU, M-F. *et al.* Effect of *Agaricus blazei* Murrill extract on HT-29 human colon cancer cells in SCID mice in vivo. **In vivo**, v. 25, n. 4, p. 673-677, 2011.

WU, K. *et al.* Effects of non-steroidal anti-inflammatory drug-activated gene-1 on *Ganoderma lucidum* polysaccharides-induced apoptosis of human prostate cancer PC-3 cells. **International journal of oncology**, v. 53, n. 6, p. 2356-2368, 2018.

XU, W.; HUANG, J. J-H; CHEUNG, P. K.. Extract of *Pleurotus pulmonarius* suppresses liver cancer development and progression through inhibition of VEGF-induced PI3K/AKT signaling pathway. **PLoS One**, v. 7, n. 3, p. e34406, 2012.

ZHANG, M. *et al.* Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. **Trends in Food Science & Technology**, v. 18, n. 1, p. 4-19, 2007.

ZHANG, Y. *et al.* Purification and characterization of a novel protein with activity against non-small-cell lung cancer in vitro and in vivo from the edible mushroom *Boletus edulis*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 174, p. 77-88, 2021.

ZHAO, H. *et al.* Spore powder of *Ganoderma lucidum* improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: a pilot clinical trial. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2011.