

EGE TIP



ayın kitabı

Sayı  
125

# MANTARLARIN KANSER DESTEK TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Editör  
Prof. Dr. Handan AK



**MANTARLARIN KANSER  
DESTEK TEDAVİSİNDE  
KULLANIMI**

**EDİTÖR**

**Prof. Dr. Handan AK**

**125**

# MANTARLARIN KANSER DESTEK TEDAVİSİNDE KULLANIMI

**EDİTÖR**

**Prof. Dr. Handan AK**

**ISBN: 978-605-338-100-6**

3. Baskı 2019

Ege Üniversitesi Yönetim Kurulu Toplantısının 28.02.2019 tarih ve 4/24 sayılı kararı ile basılmıştır.

© Bu kitabın tüm yayın hakları Ege Üniversitesi'ne aittir. Kitabın tamamı ya da hiçbir bölümü yazarının önceden yazılı izni olmadan elektronik, optik, mekanik ya da diğer yollarla kaydedilemez, basılamaz, çoğaltılamaz. Ancak kaynak olarak gösterilebilir.

**T.C. Kültür ve Turizm Bakanlığı Sertifika No: 18679**

## **Basım Yeri**

Ege Üniversitesi Rektörlüğü Basımevi Müdürlüğü

No: 172/134 Kampüsü / Bornova, İzmir

Tel: 0232 311 18 19

e-mail: bsmmd@mail.ege.edu.tr

**Baskı Tarihi:** Mayıs, 2019

Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı

/ed. Handan AK.

3.bs. - İzmir: Ege Üniversitesi, 2019.

X, 80 s.: tbl.; 20 cm.

ISBN: 978-605-338-100-6

Kanser Tedavisi-Organik İlaç-Mantar Kullanımı

615.3

## **Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kurulu**

### **Başkan:**

Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI

### **Üyeler:**

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Ayşenur OKTAY

Prof. Dr. Hasan TEKGÜL

Prof. Dr. Ali BAŞÇI

Prof. Dr. Semra KARAMAN

Doç. Dr. Altuğ YAVAŞOĞLU

### **Ayın Kitabı Editörleri:**

Prof. Dr. Ayşegül AKGÜN

Prof. Dr. Elvan ERHAN

Prof. Dr. Mehtap KÖKSAL

### **Yazışma Adresi**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Yayın Alt Kurulu  
Yayın Bürosu  
Bornova, 35100 – İZMİR

**Tel** : (0 232) 390 3103

**Tel** : (0 232) 390 3186

**Fax** : (0 232) 342 2142

**e-posta** : egedergisi35@gmail.com



## YAZARLAR

**Prof. Dr. Handan AK**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

**Prof. Dr. Canfeza SEZGİN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Doç. Dr. Erbil KALMIŞ**

Manisa Bilim, Sanayi ve Teknoloji İl Müdürü

**Uzm. Dr. Atike Pınar ERDOĞAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

**Uzm. Sevcan ATAY**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı





## ÖNSÖZ

Mantarlar binlerce yıldır kanser başta olmak üzere farklı hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Halk hekimliğinde yaygın kullanım alanı bulan mantarların anti-kanser özellikleri içlerindeki etken maddelerin ayrıştırmasını sağlayacak teknikler geliştirildikten sonra özellikle 1960'lı yıllardan sonra öncelikle deney hayvanlarında ve daha sonra da hücre kültürü çalışmalarıyla araştırılmıştır.

Mantarlardan elde edilen ekstraktların karakterizasyonu ile etken biyoaktif moleküllerin eldesi sağlanmış ve bu moleküllerin kanser hücrelerine karşı sitotoksik etkilerine ek olarak immun yanıtı arttırıcı, antioksidan, anjiogenezi inhibe edici özelliklerinin gösterilmesi kanser destek tedavisi için mantarlara olan ilginin artmasına sebep olmuştur.

Bu kitapta kanser destek tedavisinde kullanım alanı bulan tıbbi mantarların kullanımı ile ilgili tarihçe özetlendikten sonra, fungus taksonomisi ve biyolojisi, temel kanser araştırmalarında mantarlar ve kanser destek tedavinde kullanılan mantarlar ile ilgili literatür bilgileri ve güncel bilimsel değerlendirmeler konusunda uzman bilim insanları tarafından derlenmiştir.

Mantarların Kanser Destek Tedavisinde Kullanımı Ayın Kitabının düşünce aşamasından kitap haline dönüşümünü sağlayan Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Kuruluna, Ege Üniversitesi Yönetim Kuruluna tüm yazarlar adına teşekkürlerimi sunarım. Bu kitabın oluşturulması esnasında gösterdikleri özen ve emek için tüm yazarlara teşekkürlerimi ifade etmek isterim. Kitabın dizgi ve basımı ile ilgili olarak gösterdikleri emekler için başta Sumru Üzan olmak üzere Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Alt Bürosu ve Ege Üniversitesi Yayınevi çalışanlarına ayrıca teşekkür ederim.

Prof. Dr. Handan AK  
Eylül, 2014



## **İÇİNDEKİLER**

### **Tarihçe.....1-2**

Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN  
Uzm. Sevcan ATAY

### **Fungus Taksonomisi ve Biyolojisi ..... 3-9**

Doç Dr. Erbil KALMIŞ

### **Temel Kanser Araştırmalarında Mantarların Yeri ... 11-61**

Prof. Dr. Handan AK  
Uzm. Sevcan ATAY

### **Kanser Destek Tedavisinde Mantarlar..... 63-78**

Prof. Dr. Canfeza SEZGİN  
Uzm. Dr. Atike Pınar ERDOĞAN



## TARİHÇE

**Prof. Dr. Hikmet Hakan AYDIN**  
**Uzm. Sevcan ATAY**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tıbbi mantarlar halk hekimliğinde yüzyıllardır kullanılmaktadır. Günümüzden 4500 yıl öncesine ait Mısır hiyeroğliferinde mantarlar ölümsüzlük ile ilişkilendirilmişlerdir. Batı kültürlerinde ise tıpta tedavi amacıyla mantarların kullanımı Antik Yunan dönemine uzanmaktadır. Bu dönemde tek farkedilen ve tanımlanan tür olarak *Fomitopsis officinalis*; Hipokrat, Plinty, Dioscorides ve Galen gibi ünlü hekimlerin kayıtlarına geçmiştir. Tıpla ilgili 150 kadar eseri bulunan Hipokrat 400 civarında bitkisel ilaçtan bahsetmektedir. Yayınlarında mantarların bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini belirtse de bahsettiği mantarların türleri belli değildir. Bizans döneminde ünlü bir hekim olan Dioscorides, Neron ve Vespasien'in ordularında hekim olarak doğu ülkelerini gezerken tıbbi bitkiler ile de ilgilenmiş ve elde ettiği bilgileri M.S. 55 yılında yayınlanan *De Materia Medica*'da toplamıştır. Tıbbi mantarların tedavi edici özelliklerinin de bahsedildiği bu eser, 150 sene kadar hastalıkların tedavisinde temel kaynak olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte ünlü İngiliz botanikçi John Gerard'ın (1545-1612) *Herbai* adlı eserinde de tıbbi mantarların kullanımı belgelenmiştir. Doğu kültüründe ise mantarlar botanik ve alternatif tıp araştırmalarında öncelik kazanmış ve özellikle

Çin'de kapsamlı olarak incelenmiştir. M.S. 200 yılına ait Çin'in en eski medikal başvuru klavuzu olan *Shen Nong Ben Cao*'da dört mantar tanımlanmış ve bunların uzun süreli kullanımının ömrü uzattığından bahsedilmiştir. Bu mantarlar üst düzey etkinliğe sahip türler arasında gösterilmiş olup, türlerinin *Ganoderma lucidum*, *Porio cocos*, *Tremella fuciformis* ve *Polrporus umbellatus* olduğu belirlenmiştir. Mantarlar ile ölümsüzlük arasındaki ilişki doğu kültüründe önemli yer bulmuştur. Li Shi Zhen tarafından yazılan tıp kitabı *Ben Cao Gang Mu*'da (1578) 21 mantarın tıbbi özelliği olduğu belirtilmiştir. Geleneksel tedavi yöntemlerinin günümüz araştırmalarına konu olması 1960'lara rastlamaktadır. İlk hayvan çalışmalarında mantar ekstralarının metabolik hastalıklarda tedavi edici özelliklerinin bulunduğu ve çeşitli kanser türlerinde hayatta kalma süresini uzattığının gösterilmesi kontrollü çalışmaların ve araştırmaların artışı ile sonuçlanmıştır.

Son yıllarda mantarlardan elde edilen birçok biyoaktif molekülün normal hücreler üzerinde herhangi bir toksik etki göstermeden kanser hücrelerini hedeflediğinin bulunması bu alana olan ilginin giderek artmasına neden olmuştur. Mantarlardan elde edilen anti-kanser özellikteki maddelerin kanser hücrelerine karşı gelişen immün cevabı artırdığı, anti-oksidan özellikleri ile kanserden korunma sağladığı, kanser hücrelerinin motilitesini ve metastazını engelledikleri, anjiogenezi inhibe ettikleri, kanser hücreleri üzerinde direk sitotoksik etkileri olduğu ve klinik çalışmalar sonucunda kanser hastalarının yaşam kalitesini ve sürelerini uzattıkları gösterilmiştir.

## FUNGUS TAKSONOMİSİ ve BİYOLOJİSİ

**Doç. Dr. Erbil KALMIŞ**

Manisa Bilim, Sanayi ve Teknoloji İl Müdürü

### TAKSONOMİ

Bilim alemi, canlı organizmaları bir sistem dahilinde farklı gruplara ayırmaktadır. Canlıların farklı gruplar içinde kategorize edilmesine *taksonomi* denir. Sınıflandırmada en üst çatı birim *alem*'dir ve aşağıda doğru farklı birimler ile sınıflandırma devam eder. Örneğin, tüm bitkisel canlılar Bitkiler (*Plantae*) alemi içinde toplanmıştır. Böyle bir taksonomik sınıflandırmanın varlığı, tüm bilim insanlarının deneysel çalışmalarında ve makalelerinde ortak dili kullanmasına yardımcı olmaktadır.

Makromantarların da dahil olduğu tüm mantarlar ve diğer kullanılan isimle küfler *fungi* olarak isimlendirilen büyük bir alem içinde toplanmıştır. Yakın zamana kadar makromantarlar (=makrofunguslar) bitkiler alemi içinde çiçeksiz bitkiler şeklinde tanımlanmıştır. Ancak bitkilerin büyük çoğunluğunda bulunan *klorofil* organeli mantarlarda bulunmamaktadır. Bu çarpıcı farktan yola çıkan bilim insanları başka farklılıkları da tespit etmişler ve makrofungusları ve küfleri *fungi* alemi içinde toplamışlardır.

Taksonomik bir sınıflandırmanın örnekle daha iyi anlaşılması adına, sofralarımızda tükettiğimiz ve kültür mantarı olarak isimlendirilen *Agaricus bisporus* türünün sistematigi aşağıda verilmiştir. Parantez içinde Latince kelimelerin Türkçe karşılıkları bulunmaktadır.

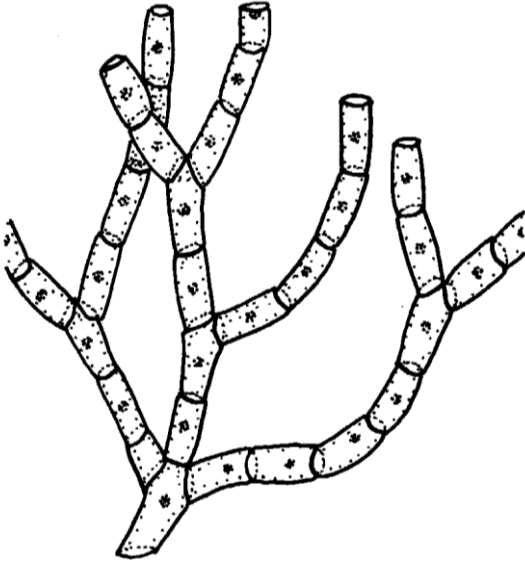
Kingdom (=Alem) Fungi  
Subkingdom (=Altalem) Eumycota  
Phylum (=Şube) Basidiomycota  
Subphylum (=Altşube) Agaricomycotina  
Class (=Sınıf) Agaricomycetes  
Subclass (=Altsınıf) Agaricomycetidae  
Order (=Takım) Agaricales  
Family (=Aile) Agaricaceae  
Genus (=Cins) *Agaricus*  
Species(=Tür) *bisporus*

Tıbbi değere sahip makromantarların çoğu Eumycota altalemi içinde bulunan Ascomycota ve Basidiomycota şubelerinin içinde bulunmaktadır. Günümüz teknolojisi ile artık türlerin birbirleriyle olan akrabalık dereceleri ve taksonomik sınıflandırılması moleküler düzeyde hatasız bir şekilde yapılabilmektedir. Organizmanın genetik yapısının temel alındığı analiz metodları klasik yaklaşımlara göre çok daha fazla doğru sonuç vermektedir (1). Bunun yanında özellikle tıbbi öneme sahip canlılarda Farmasötik Taksonomi şeklinde bir yaklaşım da bulunmaktadır. Canlının içerdiği tıbbi öneme sahip (bioaktif bileşikler) maddeler açısından kendi içinde sınıflandırılması prensibine dayanan bir sistemdir (2).

## TEMEL FUNGAL BİYOLOJİ

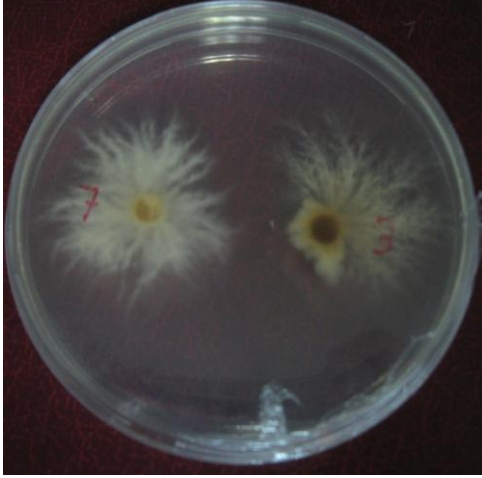
Funguslar, hücresel birimlerin büyük çoğunlukla ard arda gelen ve kısmen iplik şeklinde oluşan yapıların birleşmesi ile organize olan canlılardır. İplikli hücre dizilişine HİF adı verilir, gelişen ve farklı yönlerde doğru yönelerek çoğalan iplikli yapılar topluluğuna ise *misel* adı verilmektedir (Şekil-1).





**Şekil-1.** Hiflerin linear gelişimi ve misel kolonisi başlangıcı (3).

*Hif* fungal yapının hayati organıdır, organizmanın hayatının devamlılığını sağlar. Organizmanın büyümesi, gelişmesi ve üreme faaliyetleri, hif ve onun şekillendirdiği misel yapısı üzerinden gerçekleşir. Misel yapısı, nemli ortamlarda, ortam koşulları çok ekstrem olmadığı sürece uzun yıllar canlılığını muhafaza edebilmektedir. Ortam koşullarının kötüleşmesi halinde miselin birçok hücresi zarar görebilir, ancak tek bir hücrenin canlılığını koruması halinde bile yeni hif yapısı ve tekrarında misel kolonisinin oluşturulması mümkündür (Şekil-2).

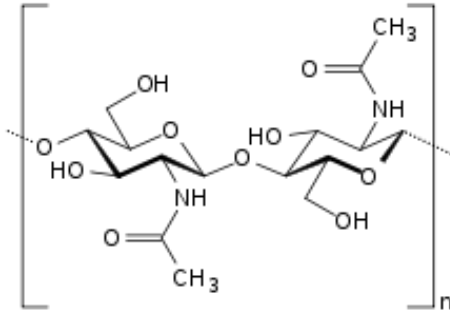


**Şekil-2.** Sağlıklı ve kötü gelişen misel kolonileri (Foto: E. Kalmış).

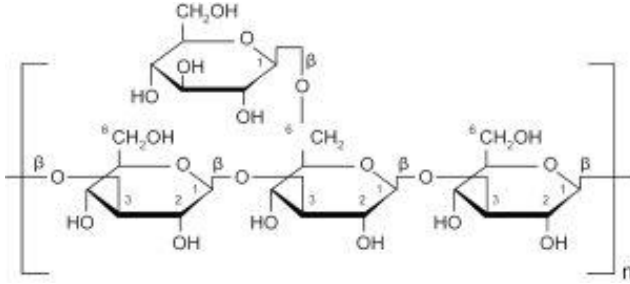
Bu açıdan bakıldığı zaman bu organizmalar çok uzun ömürlüdürler ve buldukları ortamdan kolay kolay ayrılmazlar. Çarpıcı bir örnek olarak insanların ayak ve el parmakları arasında sıklıkla görülen zararlı mantar türlerini verebiliriz. İlaç tedavisi ile ortamdan uzaklaştırılmaya çalışılan organizma, tek bir hücresinin canlı kalması ve ilaç tedavisinin kesilmesi ile kısa sürede tekrar yaşadığı ortama hakim olur (4,5).

### **FUNGUS HÜCRE ZARI YAPISI**

Medikal anlamda kullanılabilecek makromantarların tüm hücreleri bir plazma membranı (=Plasmalemma) ile çevrelenmiştir. Fungusların plazma membranındaki ana sterol madde ergosterol, bitki ve hayvanlarda ise kolesteroldür. Fungal hücre duvarı bileşiminde *kitin* ve *glukan* olmak üzere çok önemli iki polisakkarit bulunmaktadır (Şekil-3, 4).



**Şekil-3.** Kitin kimyasal yapısı (6).



**Şekil-4.**  $\beta$  (1-3) ve 1,6 Glukan kimyasal yapısı (6).

Bu polisakkarit maddelerin bioaktif yapıda olduğu, insan sağlığı üzerinde olumlu etkiler yarattığı yapılan bilimsel çalışmalar ile gösterilmiştir (7,8). Kitin mikrofibrilleri birçok hücre duvarında rastgele bir düzende dizilirler. Makromantarların sap hücrelerinin duvarında yüzeysel sarmallar gibi enine dizilim mevcuttur. Hücre duvarında en fazla miktarda bulunan ikinci polimerik yapı ise  $\beta$  (1-3) glukandır. Bu yapıda diğerleri gibi uzun zincirler oluşturur ve sarmallar yaparak birbirinin içine geçer. Olgun bir hücrenin duvarında  $\beta$  (1-3) glukun genellikle  $\beta$  (1-6) glukun ile birlikte sentezlenir (9).  $\beta$

glukanın sağlık üzerindeki olumlu etkileri Amerika Birleşik Devletleri FDA (Food Drug Administration) ve Avrupa da bulunan EFSA (European Food Safety Administration) gibi uluslararası kuruluşlar tarafından onaylanmıştır. Polisakkarit yapıların insan sağlığı üzerindeki olumlu etkileri kendilerini oluşturan monomerlerin glikozidik bağları, moleküler ağırlıkları ve kimyasal kompozisyonlarına bağlıdır.

Yukarıda bahsi geçen yapılar fungal organizmanın hücre duvarı bileşenlerindedir. İnsan sağlığı için faydası olan bu polisakkaritlerin fiziksel ve kimyasal metodlar ile ekstrakte edilerek kazanılması lazımdır. Ayrıca hücre duvarında Tyrosin, Katekol ve Dihidroksinaftalin gibi fenolik maddelerden türevlenmiş pigment maddeleri de bulunabilir. Bunlara ait bioaktif madde çalışmaları devam etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Blackwell, M., Hibbett, D. S., Taylor, J. W., Spatafora, J. W., Research Coordination Networks: a phylogeny for kingdom Fungi (Deep Hypha). *Mycologia*, 98(6), 829-837, [2006].
2. Pharmaceutical innovation: revolutionizing human health. Edt. by Ralph Landau, Basil Achilladelis, Alexander Scriabine. Chemical Heritage Foundation (CHF) Publications Philadelphia-USA. [1999].
3. <http://www.madeiracityschools.org/userfiles/88/Classes/5756/Chapter 31 Fungi work sheet.pptx>
4. Meskauskas A, Fricker MD, Moore D., Simulating colonial growth of fungi with the neighbour-sensing model of hyphal growth, *Mycol. Res.*, 108: 1241-1256. [2004].
5. Akata I., Kalyoncu, F., Solak M. H., Kalmış, E. Growth of mycelium of three ectomycorrhizal macrofungi, *Infundibulicybe geotropa*, *Tricholoma anatolicum* and *Lactarius deliciosus* in culture media containing various carbon sources. *African Journal of Microbiology Research*. 6(12), 3042-3046. [2012].
6. <http://en.wikipedia.org>

7. Wasser SP, Weis AL. 1999. Medicinal properties of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: current perspectives (review). *Int J Med Mushrooms* 1: 31–62. [1999].
8. Yan J. K., Wang W. Q., Li L., Wu J. Y., Physiochemical properties and antitumor activities of two  $\beta$ -glucans isolated from hot water and alkaline extracts of *Cordyceps* (Cs-HK1) fungal mycelia. *Carbohydrate Polymers*. 85, 753-758. [2011].
9. Novak, M., & Vetvicka, V., Beta-glucans, history, and the present: Immunomodulatory aspects and mechanisms of action. *Journal of Immunotoxicology*, 5, 47–57. [2008].



## TEMEL KANSER ARAŞTIRMALARINDA MANTARLARIN YERİ

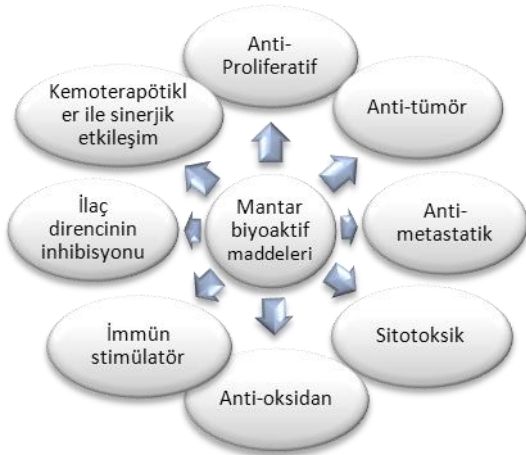
**Prof. Dr. Handan AK**  
**Uzm. Sevcan ATAY**

Ege Üniversitesi Tıp Fakóltesi  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Kanser dünya çapında en çok ölüme sebebiyet veren hastalıklardan biridir. Günümüzde kanser tedavisi cerrahi operasyon, genel kemoterapi, gen terapisi ve radyasyon terapisi ile gerçekleştirilmektedir. Bu tedavi yöntemlerinin kanser hücrelerine spesifik olmamaları, yaşamı tehdit edici yan etkilerinin olması ve bu tedavilerin ve tedavi kombinasyonlarının her hastada beklenen sonucu vermeyebilmesi nedeniyle daha etkili terapötik stratejilerin geliştirilmesi amacıyla yeni anti-kanser ajanlara gereksinim artmaktadır. Günümüzde bazı tıbbi mantarlardan elde edilen ekstraktların kanser hücrelerinde apoptotik yanıtı neden olan fakat normal hücrelere zarar vermeyen etkili anti-kanser ajanlar ve adjuvanlar içerdiği bilinmektedir. Mantarların kanserden koruyucu özellikleri sadece tıbbi mantarlarla da kısıtlı değildir. Yapılan bir araştırmanın sonucu sıklıkla tüketilen mantarlarında kanserden koruyucu özellikler taşıdığını göstermektedir (1). Mantarlardan elde edilen biyoaktif maddelerin kanser tedavisinde tekil, kemoterapötiklerle veya radyasyon ile kombine olarak kullanımının hastalığın tedavisinde ve konvansiyonel terapinin yan etkilerinin azaltılmasında faydalı olduğunu belirten birçok çalışma mevcuttur. Bunlarla birlikte, bulgular bazı mantarların ticari

anti kanser ilaçlar ile sinerjik etkilerinin bulunduğunu ve ilaç direnci gelişen hastalarda etkili bir tedavi stratejisi oluşturduğunu göstermektedir. Mantarların önemli anti-kanser özellikleri şu şekilde özetlenebilir:

- i) Anti-oksidan özellikleri ile onkogenезin engellenmesi,
- ii) Kanser hücrelerine spesifik direk sitotoksik aktivite,
- iii) Kanser hücrelerine gelişen immün cevabın artışı,
- iv) Tümör metastazının engellenmesi,
- iv) Kemoterapötiklere karşı gelişen ilaç direncinin inhibisyonu ve kemoterapötikler ile sinerjik etkileşim
- v) Kemoterapötiklerin yan etkilerinin azaltılması,
- vi) Kanser sebebi ile gelişen kaşeksi gibi rahatsızlıkların tedavisi,
- vii) Kanser hastalarının yaşam kalitelerinin ve sürelerinin artışı (Şekil-1).



**Şekil-1.** Mantarlardan elde edilen biyoaktif maddelerin anti-kanser etkileri.



Son yıllarda yapılan araştırmalar mantarlardan elde edilen anti-kanser özellikteki moleküllerin kimyasal yapılarını ortaya çıkarmıştır. Genellikle türe spesifik olan moleküllerin farmakolojik olarak aktif oldukları kanıtlanmıştır. Bu bölümde kanser tedavisinde kullanım potansiyeli taşıyan ve yeni non-toksik ve daha etkili anti-kanser ajanların geliştirilmesine yol gösterebilecek mantar biyoaktif molekülleri ve etki mekanizmaları özetlenmiştir.

### **Agaricus sp.**

*Agaricus Blazei Murill* (ABM) (sin. *Agaricus subrufescens Agaricus brasiliensis* veya *Agaricus rufotegulis*), uzun yıllardır Doğu kültüründe anti-kanser özellikleri nedeni ile kullanılan, immün-modülatör özellikleri ve kanser hücrelerine spesifik sitotoksik özelliğe sahip içerikleri ile değerli bir mantar türüdür. Sarkoma 180 fare modelinde endotoksin kontaminasyonu olan ABM'den elde edilen soğuk su ekstraktları anti-tümöral immünolojik cevabı güçlendirerek, tümör büyümesini baskılamaktadır (2). ABM'in kaynar su ekstraktlarının ise WEHI-3 lökemik fare modelinde immüno-sitleri sitümüle ettiği ve immun cevabı regüle ettiği gösterilmiştir (3). ABM'nin anti-anjiogenez etkileri, ABM ile beslenen mürin kanser modellerinde tümör içi damarlanma yoğunluğunun düşmesini sağlamıştır (Yu et al 2009). ABM'nin kanser hücrelerine spesifik etkileri olan biyoaktif komponentlerinden biri de ABP polisakkatidir. ABP polisakkariti, HOS osteosarkoma hücre hattında apoptozisi tetiklerken NHOst normal insan osteoblast hücre hattında minor toxisite göstermiştir (4). Hidrazin içeren mikotoksin *Agaritin*'in U937 lösemi hücre hattında mitokondriden sitokrom c salınımı ve kaspaz aktivasyonu gibi karakteristik apoptotik süreçleri tetikleyerek ılımlı olarak hücreleri apoptoza sürüklediği gösterilmiştir (5). Bu türün polisakkarit

içeriğinin kemoterapötikler ile kombine kullanımının da faydalı olabileceğine dair bulgular mevcuttur. Örneğin, 2011 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırma ile *A. Blazei* polisakkaritlerinin insan hepatosellüler karsinoma hücrelerini Doksorubisin'in tetiklediği apoptotik sinyale karşı duyarlı hale getirdiği ve NFkB aktivasyonunu inhibe ederek hücre içi Dox birikimini artırdığı gösterilmiştir (6). Bir diğer *Agaricus* türü, Türkiye'de kültür mantarı olarak bilinen, *Agaricus bisporus* türünden elde edilen lektininin primer insan RPE (retinal pigment epitelyumu) hücrelerinde S fazının ve AKT fosforilasyonunun inhibisyonunu tetiklediği gösterilmiştir (7). *Agaricus bisporus* polisakkaritleri, ABP-1 ve ABP-2'nin fare kanser modellerine subkutanöz enjeksiyonunun nitrik oksit, interlökin-6 ve tümör nekroz faktör-alfa üretimini stimüle ederek mürin makrofajlarını immünmodüle eden antitümör aktivitesi gösterdiği saptanmıştır (8). *Agaricus bisporus* ve *Lactarius rufus* mantarlarından elde edilen  $\beta$ -D-glukanların, 200ug/ml dozunda 24 saat içerisinde HepG2 karaciğer kanser hücrelerine spesifik olarak bu hücrelerde sitokrom c salınımına yol açtığı ve intraselüler ATP içeriğinin düşüşüne yol açtığı belirtilmektedir (9). *A. bisporus* lektinlerinin *A. polytricha* proteinlerinin farmakolojik kullanım potansiyeli olan stabil immün stimulanlar olduğu yapılan araştırmalar ile ortaya çıkarılmıştır (10). *Agaricus* türlerinin kanser tedavisinde tümör büyümesinin engellenmesinin yanı sıra kanser nedeni ile ortaya çıkan klinik durumlara karşı da faydalı etkilerinin olduğunu bildiren araştırmalar mevcuttur. Örneğin, Walker-256 (W-256) tümör taşıyan sıçan modellerinin dietlerine 14 gün boyunca 136 mg/kg dozunda *A. brasiliensis* eklenmesinin kanser ilişkili kaşeksi üzerine faydalı etkileri olduğu belirtilmiştir (11).

### ***Ganoderma lucidum* (Reishi Mantarı)**

*Ganoderma lucidum* (Reishi, Lingzhi) yüzyıllardır Kore, Japonya ve Çin'de çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmış, *Basidiomycetes* sınıfına dahil yenebilen tıbbi bir mantar türüdür. *G. lucidum* biyolojik olarak aktif polisakkaritler, glikoproteinler, aminopolisakkaritler, proteoglikanlar ve triterpenler gibi birçok alt birimden oluşmakta ve her bir alt birimin antikanserojen etkilerinin olduğu günümüze değin yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda kanıtlanmıştır. *G. lucidum*'dan elde edilen polisakkaritlerin, doğal öldürücü hücreler, T hücreler, B hücreler ve makrofaj bağımlı immün sistem cevabını aktive ederek dolaylı yoldan onkogenezis ve tümör metastazını baskılamaktadır (12). *G. lucidum* ekstraktları aynı zamanda yüzden fazla farmakolojik olarak aktif olan anti-proliferatif etkili tripten türevi içermektedir (13). Örneğin, Ganoderik asit DM, MCF-7 ve MDA-MB-231 insan meme kanseri hücre hatlarında proliferasyonu ve koloni formasyonunu inhibe etmekte, DNA hasarına, G1 hücre döngüsü tutulumuna ve apoptozise yol açmaktadır (14). *Ganodermanontriol* (GNDT) bir diğer *G. lucidum* triterpeni olup, HCT-116 ve HT-29 kolon kanseri hücrelerinde kolon kanseri tedavisinde önemli bir hedef gen olan beta-katenin ve siklin D1'in transkripsiyonel aktivitesini ve protein ekspresyonunu doz bağımlı olarak inhibe etmekte, HT-29 ksenograft modelinde ise herhangi bir yan etki göstermeksizin tümör büyümesini baskılamaktadır (15). Ganoderik asit A ve C'nin ise hücre transformasyonunda görevli Ras onkoprotein aktivasyonunda gerekli bir enzim olan farnesil protein transferazı inhibe ettiği belirtilmiştir (16). *Ganodermanontriol*'un, MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında 5.8 ve 9.7  $\mu\text{M}$  IC(50) değerlerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği bildirilirken (17), bir başka çalışmada MDA-MB-231 meme kanseri hücre hattında ürokinaz

plazminojen aktivatörü (uPA)'nın supresyonu ve uPA reseptörünün ekspresyonunun inhibisyonu ile hücre adhezyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (18). *Ganoderma lucidum*'dan saflaştırılan tripteren türevi GLT kolon karsinogenez indüklenmiş farelerde kolit ilişkili kanserden koruyucu özellik göstermektedir (19). Yapılan bir başka çalışmada ise *G. lucidum* total triterpen fraksiyonunun anlamlı bir toksisite göstermeden serbest radikallerin temizleyerek vücudun antioksidan savunma sistemini güçlendirmesi nedeni ile antioksidan olarak kullanım potansiyeli olduğu belirtilmektedir (20). Reishi, OVCAR-3 insan ovaryum kanser hücrelerinde hücre büyümesini inhibe etmekte ve Siklin D1 ekspresyonunda azalmaya neden olarak hücre döngüsünde tutuluma sebep olmakla birlikte, Nrf2 aracılı sinyal yolağı üzerinden SOD, katalaz ve NAD(P)H:kuinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) antioksidanlarını da indüklemektedir (21). Yapılan bir başka araştırma, epitelyal ovaryum kanserden elde edilmiş birkaç hücre hattında Reishi'nin doz bağımlı olarak hücre sayısında azalmaya sebep olmakta, hücrelerde koloni formasyonunu, hücre migrasyonunu ve sferoid formasyonunu inhibe etmekte ve bu hücreler üzerinde cis-platinin etkisini artırmaktadır (22). Bir Reishi bileşeni olan ergosta-7,22-diene-2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol'un (EGDT), HL-60 insan promyelositik hücrelerinde DNA fragmentasyonu, kaspaz 3 aktivitesi gibi tipik apoptotik süreçleri tetiklediği ve Lewis karsinoma modeli oluşturulan farede tümör boyutunu anlamlı ölçüde azalttığı gösterilmiştir (23). *G. lucidum*'dan elde edilen ekstraktların kanser spesifik sinyal yollarında etkili olduğu yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilmiştir. Yüksek metaztaz gösteren kanser türlerinin bir karakteristik özelliği de AP-1 ve NF-kB gibi transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonudur. AP-1 ve NF-kB inhibisyonu ürokinaz tip plazminojen

aktivatörü (uPA)'nın baskılanmasına neden olmakta ve sonuçta yüksek invazivlik gösteren kanser hücrelerinde migrasyon inhibe olmaktadır (24, 25). *Ganoderma lucidum* ekstraktları yüksek oranda invaziv olan meme ve prostat kanserlerinde aktif halde bulunan AP-1 ve NF- $\kappa$ B'i inhibe etmektedir. Ayrıca *G. lucidum*, meme ve prostat kanserlerinde uPA ve reseptörü uPAR'ın ekspresyonunu down-regüle ederek hücre motilitesini inhibe etmektedir (26). Yapılan diğer araştırmalarla bu ekstraktların, P21/WAF-1 yoluna etki ederek meme kanseri hücrelerinde hücre döngüsünün G1 safhasında tutuluma yol açtığı (27), hepatoma hücrelerinde Bax ekspresyonunu artırarak apoptozisi tetiklediği ve protein kinaz C'yi hedefleyerek G2 evresinde tutuluma sebep olduğu gösterilmiştir (28). Ling Zhi-8 *Ganoderma lucidum* mantarının misellerinden izole edilen ve klonlanan (rekombinant LZ-8) immünomodülatör ve antitümör özellikli bir protein olup A549 insan akciğer kanseri hücrelerinde p53 bağımlı G1 tutulumuna yol açtığı belirtilmekte, rLz-8'in yabancıl tip p53'e sahip ve MDM2 proteinini yüksek oranda eksprese eden kanser tiplerinde etkili olabileceği savunulmaktadır (29). Lz-8 proteininin rekombinant üretimi ile elde edilen rLz-8, SGC-7901 insan gastrik kanser hücre hattında kaspaz aktivasyonundan bağımsız olarak endoplazmik retikulum stres aracılı otofajik hücre ölümünü tetiklemektedir (30). Reishi protein sentezini baskılayarak tümör büyümesini ve bazı yaşamsal ve translyasyonda görev alan proliferatif sinyal yollarını etkileyerek de gerçekleştirmektedir. Reishi mantarından elde edilen ekstraktların, inflamatuvar meme kanseri IBC SUM-149 hücre hattında (EGF+agresif fenotipe sahip meme kanseri hücreleri) erken dönemde mTOR down-stream efektörlerinin ekspresyonunda azalmaya yol açtığı belirtilmekte, eIF+G seviyesinin düşüşüyle birlikte gözlemlenen

4E-BP'ye bağılı eIF4E artışı protein sentezinin azaldığını göstermektedir (31). İmmün yetmezliği olan farelere Reishi ekstraktları ile IBC SUM-149 hücrelerinin ko-injeksiyonu tümör hacmini ve ağırlığını %50 oranında düşüş ve Reishi uygulanmış tümörlerde azalmış e-cadherin, mTOR, eIF4G ve p70S6K, ERK1/2 gözlenmektedir (31). *G. lucidum* etanol ekstraktları AGS insan gastrik karsinoma hücrelerinde apoptozu AKT sinyal yolağının inaktivasyonu ile ilişkili olarak ölüm reseptörü aracılı ekstrinsik, mitokonri aracılı intrinsik kaspaz yolaklarının aktivasyonu ile tetiklemektedir (32). Triterpen ekstraktlarının HT-29 kolon kanseri hücreleri ve ksenograft kolon kanseri modelinde G0/G1 hücre tutulumuyla birlikte tip II-otofaji'yi tetiklediği gösterilmiştir (33). Ganoderik asit T HCT-116 kolon karsinoma hücre hattında ve yüksek metastatik özellik gösteren 95-D insan akciğer kanser hücrelerinde proliferasyonu, adhezyonu ve migrasyonu inhibe etmektedir (34). Yapılan in vivo çalışmalar, GA-T'nin hayvan ve Lewis akciğer karsinoma modellerinde tümör büyümesini suprese ettiği ve invazyon ve metastazı baskıladığını göstermektedir (34). *Ganoderma lucidum* Faz I/II çalışmalarına başlanmış spesifik biyoaktif moleküller içermektedir. 2003 yılında yapılan bir araştırmada, GL'den ticari olarak saflaştırılmış halde bulunan Ganopoly'nin (GL polisakkarit ekstraktı) 12 hafta boyunca ileri seviye kanser hastalarında günde üç defa 1800 mg Ganopoly kullanımının hastalarda immün cevabın anlamlı olarak artırdığı gözlenmiştir (35).

### ***Antrodia camphorrata (Antrodia cinnamomea)***

*Antrodia camphorrata* (AC) uzun yıllardır Tayvan'da burkulmalar, kas hasarları, ateş, nezle, üşütme ve baş ağrısı gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan geleneksel bir ilaç olup daha sonraları metabolik sendrom ve karaciğer sirozu

gibi daha ciddi hastalıkların tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Mantarın içerdiği biyoaktif maddeler oldukça çeşitli olup yaklaşık %63 oranında terpenoid içermektedir (36). *A. camphorrata*'nın hem şapka kısmı hem de miselleri in vivo ve in vitro'da anti-proliferatif etki gösterebilmektedir. Mantardan elde edilen triterpenoid Metilantsinat B (MAB) ve antsin (B)'nin HepG2 insan hepatoma hücre hattında oksidatif stres artışı ile birlikte intrinsik ve ekstrinsik apoptotik yolların indüklediği bildirilmiştir (37). Metilantsinat B ile yapılan bir başka araştırma sonucunda MAB'nin Hummingbird fenotipi HP-infekte AGS hücrelerinde CagA transkripsiyonu ve fosforilasyonunu inhibe ettiğinin bulunması, metilantsinatın HP CagA indüklenmiş inflamasyonda ve gastrik kanserden korunmada etkili bir ajan olabileceğini düşündürmektedir (38). HL60 ksenograf hayvan modelinde tripertonoid içeriği zengin etanolik AC ekstrakt fraksiyonlarından elde edilen dehidrobürikoik asitin DNA hasarı, apoptoz ve topoizomeraaz II inhibisyonu ile yüksek sitotoksik aktivite göstermekle birlikte tümör ağırlığında da anlamlı düşüş sağlamıştır (39). *Antrodia cinnamomea*'nın şapka kısmından elde edilen ekstraktların CL1-0 insan akciğer adenokarsinoma hücre hattında konsantrasyon-bağımlı olarak MAPK ve PI3K/AKT sinyal yolları aracılığıyla migrasyonu ve motiliteyi inhibe ettiği belirtilmektedir (40). Benzer şekilde şapka kısmının etil asetat ekstraktlarının doz bağımlı olarak PLC ve PRF/5 insan karaciğer kanser hücre hatlarında VEGF, MMP-2, MMP-9 ve MT1-MMP seviyesinde veya aktivitesinde azalma ve TIMP-1 TIMP-2 ekspresyonunda artış sağlayarak anti-invazif etki gösterdiği bildirilmiştir (41). *A. Camphorata*'nın etanol ekstraktlarından izole edilen zankuik asitlerin (1-8), üç farklı lösemi hücre hattında IC<sub>50</sub> dozunun 16.44 - 77.04 µg/ml aralığında olduğu gösterilmiştir (42). DMEM içerisinde çözünmüş fermantasyon kültür tozunun MDA-MB-453 (triple negatif) ve

BT-474 (triple pozitif) meme kanseri hücre hatlarında ROS'u indükleyerek, Her2/neu ve PI3K/AKT yolağını inhibe ederek hücreleri apoptoza sürüklemektedir (43). 4,7-dimetoksi-5-metil-1, 3-benzodioksol (SY-1), türün şapka kısmından elde edilen bir molekül olup, SY-1'in atimik çıplak fare COLO-205 insan kolon kanseri ksenogreftine haftada üç kez intraperitoneal enjeksiyonunun (1-30 mg/kg) toksisite göstermeden tümör büyümesini etkili biçimde azalttığı ve p53-aracılı p27/Kip1 proteinini de anlamlı biçimde indüklediği belirtilmektedir (44). Ubikinon türevi bir madde olan *Antroquinonolun*, PANC-1 ve AsPC-1 pankreatik kanser hücre hatlarında PI3 kinaz/Akt/mTOR yolları üzerinden hücre döngüsü regülatörlerini translasyonel seviyede inhibe ederek, G1 tutulumu ve mitokondri-bağımlı apoptozu tetiklemektedir (45). Mantarın fermante kültür besiyerinin (FKB) oldukça invaziv bir kanser türü olan MDA-MB-231 triple negatif meme kanseri hücre hattında 20-80 ug/ml doz aralığındaki non-sitotoksik konsantrasyonlarda MMP9 ve ürokinaz plazminojen aktivatörü (uPA)'nin aktivitesini baskılamakta, VEGF'in azalmasına neden olacak bir dizi VEGF inhibitör genin ekspresyonunun artmasına yol açarak invazyon ve metastazı inhibe etmektedir (46). Bir başka çalışmada ise, FKB'nin MDA-MB-231 hücre hattına 40-240 ug/ml doz aralığında uygulanmasının siklooksijenaz-2 (COX2) inhibisyonu ile ilişkili olarak kaspaz aktivasyonu, DNA fragmentasyonu gibi apoptotik süreçlerin tetiklendiği bildirilmiş, benzer etkilerin in vivo kanser modelinde de gözlemlendiği belirtilmiştir (47). Bu veriler *A camphorata*'nın Anti metastatik aktivitesi nedeniyle yüksek invaziv kanser tiplerinin tedavisinde kullanım potansiyelini vurgulamaktır.

### ***Grifola frondosa (Maitake mantarı)***

*Maitake mantarı* olarak ta bilinen *Grifola frondosa* (GF) türünün immün sistemi güçlendirici, anti-tümöral ve



hipoglisemik (48) etkisi yapılan araştırmalar ile ortaya çıkarılmıştır. GF'ten elde edilen beta gluklan'ların mürin tümör modellerinde bu maddelerin injeksiyonu veya oral alımı ile sistemik antitümör immün cevabın indüklendiği gösterilmiş (49), 5% NaOH ile saflaştırılan bir beta gluklan türevinin (GFPBW1) sarkoma modeli geliştirilmiş ve immün yetmezliği bulunan farelerde yapılan çalışmalar sonucunda antitümoral aktivitesini Dektin-1/ Syk/ NF-κB sinyal yolağı üzerinden gerçekleştirdiği ortaya çıkarılmıştır (50). Cisplatin ile tedavi edilen fare kanser modelinde GF'in sadece cisplatin verilen kontrol grubuna göre, ilacın anti-tümöral ve anti-metastatik etkisini anlamlı olarak artırdığı ve cisplatin tarafından indüklenen miyelotoksisite ve nefrotoksisitede azalma sağladığı belirtilmektedir (51). Kemik iliğinden elde edilmiş dendritik hücreler ve mürin kolon kanser modeli üzerinde yapılan alışmalar GF heteropolisakkaridi Z fraksiyonunun hücre sel immüniteniteyi indükleyerek tera- pötik ve kanserden koruyucu özellik göstermektedir (52). GF'dan elde edilen düşük molekül ağırlıklı protein fraksiyonunun (MLP fraksiyonu) kolon-26 kolon kanseri hücrelerinde ve kolon kanseri fare modelinde IL-12 ve IFN- gama üretiminde artış ve tümör hücre büyümesinde anlamlı düşüş gözlenmiştir (53). Bu sonuçlar dendritik hücreler ile gerçekleştirilen immünoterapide ve konvansiyonel terapide GF biyoaktif moleküllerinin potansiyel etkili bir adjuvan olabileceğini destekler niteliktedir. MCF-7 meme kanseri hücrelerinin mantar ekstraktı (D fraksiyonu) ile inkübasyonunun kanser hücrelerinde BAK-1 ve sitokrom c'nin direk olarak katıldığı bir apoptotik yolağı tetiklediğini ortaya çıkarılmıştır (54). GF suda çözünen ekstraktların TMK-1 insan gastrik kanser hücre hattında hücre proliferasyonunun inhibisyonunu sağlamakta ve kaspaz-3 bağımlı ve bağımsız yollar üzerinden apoptozu tetiklemektedir (55).

Maitake mantarından elde edilen MD-fraksiyonunun (8mg/kg, intraperitoneal (i.p.)) siklofosamid kullanan (200mg/kg, i.p.) granülositopenik fare modellerine uygulanması ile farelerde granülosit stimüle edici faktör'ün (G-CSF) anlamlı olarak arttığı, maitake beta-glukanlarının G-CSF'ü stimüle ederek granülopoezisi tetiklediği, granülosit ve progenitörlerinin mobilizasyonunu anlamlı olarak geliştirdiği gösterilmiştir (56). Faz I/II doz yükseltme çalışmalarında 34 post menapozal, meme kanseri tedavisi başarılı geçmiş kişilere 3 hafta boyunca günde iki defa oral olarak 0.1, 0.5, 1.5, 3, or 5 mg/kg Maitake polisakkaritlerinin (MP) verilmesi sonucunda immünolojik fonksiyonda doz bağımlı anlamlı artış gözlenmiş, çalışmaya alınan kişilerden birinde MP'nin yan etkisi olarak mide bulantısı ve şişlik, bir diğeri ise kaşıntı ve döküntü meydana geldiği belirtilmiştir (57). Bulgular kanser hastalarında kemoterapi nedeniyle gelişen immünsupresyon tedavisinde kullanım potansiyeli olan terapötik stratejileri maitakenin insanlarda kullanımının güvenilirliği ve etkisi üzerine yapılan sistematik çalışmalar oldukça azdır.

### ***Phellinus sp.***

*Phellinus* türlerinin anti-tümöral, anti-metastatik ve immün sistemi güçlendirici etkileri bulunmakta, özellikle cinsten elde edilen polisakkaritler (PLP), protein-glukan (PGC) , protein-polisakkarit (PPC) kompleksleri ve fenolik bileşeni *hispolon* birçok kanser türünde proliferatif sinyal yollarını spesifik olarak baskılamaktadır. *P. linteus* (PL) türünden elde edilen protein bağlı polisakkaritin (PI), 125-1000 µg/mL doz aralığında, SW480 kolon kanseri hücrelerinde ve SW480 fare modelinde Wnt/β-katenin sinyal yolağını inhibe ederek tümör büyümesini, invazyonu ve anjiogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (58). PI ile yapılan bir başka çalışmada,

DU145 insan prostat kanseri fare modelinde İki günde bir 12 gün boyunca PI injeksiyonu nude farelerde tümör regresyonunu, apoptozisi indükleyerek gerçekleştirmekte ve tümör büyümesini engellemektedir (59). NCI-H23 akciğer adenokarsinom ve B16F10 melanoma fare modellerinde PL türünden elde edilen PLP'nin kanser hücreleri üzerinde direk sitotoksik etkisinin bulunmadığı bildirilirken, anti-tümöral ve anti-metastatik aktivitelerinin immün cevabın stimülasyonu üzerinden gerçekleştiği savunulmaktadır (60). PL'in toksik özellik göstermeden immün sistemi güçlendirerek tümör büyümesi ve metastazını engellenmede etkili bir ajan olması immünoterapide kullanılabileceğini düşündürmektedir. Cinsten elde edilen *hispolonun* ise kanser hücreleri üzerinde büyüme yollarının baskılanması ile direk sitotoksik ve anti-metastatik etki göstermektedir. *P. igniarius* (PI) *hispolon*'unun Hep3B insan karaciğer kanseri hücre hattında S fazında hücre döngüsü tutulumuna yol açtığı, MAPK yolağı ve *hispolon* tarafından indüklenen hücre döngüsü tutulumu ve apoptoz arasında mekanistik bir bağlantı olduğu düşünülmektedir (61). PI'dan elde edilen *hispolon* ise SK-Hep1 metastatik hepatoma hücrelerinde MMP-2, -9 ve uPA ekspresyonunda azalma sağlamakta, FAK sinyal yolağını inhibe ederek anti-metastatik özellik göstermektedir (62). *Hispolon'un* meme kanseri ve mesane kanseri üzerinde de P53'ten bağımsız olarak anti-proliferatif etkisinin bulunduğu, özellikle ERK1/2 yüksek aktivitesine sahip kanser türlerinin hispolona daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (63). Mantar ekstraktlarının meme kanseri hücrelerinde anti-proliferatif, anti-metastatik ve anti-anjiogenik etkilerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (64). Örneğin, yüksek oranda invaziv fenotip gösteren MDA-MB-231 meme kanseri hücrelerinde PL'nin hücre döngüsünün p27 (Kip1) ekspresyonunu artırarak S fazında tutulumunu sağladığı,

ürokinaz-plazminojen aktivatörünün salgılanmasını artırarak hücrelerin invazif karakterlerini baskıladığı ve insan aortik endotelial hücrelerinde vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) salgılanmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (64). Çalışma sonuçları invaziv meme kanserinde PL'nin potansiyel terapötik özellik gösterebileceğini destekler niteliktedir. Mantar ekstraktları aynı zamanda antiosidan aktiviteleri ile kanserden koruyucu özellik göstermektedir. *Phellinus* türünün şapka kısmının etanolik ekstraktları L1210, SW620 ve MCF-7 tümör hücre proliferasyonunu 200ug/ml konsantrasyonda inhibe ettiği, PC12 hücreleri üzerinde de antioksidan aktivitesinin bulunduğu bildirilmiştir (65). *Phellinus rimosus* (PR) mantarından elde edilen bir tür protein bağlı polisakkaritin (PPC-Pr) ise, Dalton'un asidik lenfoması fare modelinde solid tümörlere karşı koruyucu ve hastalığı iyileştirici özelliklere sahip olduğunun bulunması ile potansiyel bir terapötik olabileceği vurgulanmıştır (66). *Phellinus* türlerinin insanlar üzerindeki etkilerini aydınlatan çalışmalar çok az olsa da bazı ilginç bulgular göze çarpmaktadır. Hepatosellüler karsinoma'nın spontan regresyonu oldukça sıradışı bir durum olarak kabul edilmektedir. 79 yaşında, erkek, multipl akciğer metastazı olan bir karaciğer kanseri hastası hastaneye başvurmuş fakat herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. Hastanın bağımsız olarak bir ay boyunca *Phellinus linteus* miselleri tüketmesinden 6 ay sonra tümörün tamamen kaybolduğu gözlenmiştir (67). Bir başka vaka raporunda ise, 69 yaşında, hepatosellüler karsinoma teşhisi konmuş ve radyoterapi uygulanmış hastanın 18 ay boyunca *P. linteus* mantarını tüketmesinden sonra tümörün spontan regresyona uğradığı belirtilmektedir (68). Hızlı gelişmiş kemik metastazı bulunan hormona dirençli prostat kanseri hastasında ise PL tüketiminin etkili sonuç gösterdiği belirtilmektedir (69). Bu

vaka raporları PL'nin anti-tümöral aktivitesine dikkat çekmekle birlikte, etkisinin altında yatan mekanizmayı açıklamada yetersizdir. Dolayısıyla mantar ve ya mantardan elde edilen bileşenlerin insanlar üzerindeki etkileri henüz bilinmediğinden dikkatli kullanımı gerekmektedir.

### ***Coriolus versicolor (Trametes versicolor)***

Hindi kuyruğu olarak bilinen *Coriolus versicolor* (CV) veya diğer adıyla *Trametes versicolor*'un birçok kanser tipi üzerinde anti-tümöral etki gösterdiği bilinmektedir. CV insanlar üzerindeki etkileri en fazla araştırılmış mantarlardan biri olup, bazı ülkelerde klinik kullanımı da mevcuttur. CV metanol ekstraktının B-16 melanoma fare modelinde kanser hücrelerine karşı direk anti-tümöral ve anti-proliferatif etki gösterdiği ve makrofaj anti-tümör aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (70). Son yıllarda yapılan çalışmalar prostat kanserinin nüksünde ve hastalık ilerlemesinde kendini yenileyebilen ve kütleli kanser hücrelerine farklılaşabilen kanser kök hücrelerinin önemli rolü olduğunu ortaya çıkarmıştır (71). Bu hücreler farklı kanser kemoterapötiklerine karşı oldukça dirençli olup, tedavideki başarısızlığa ve hastalığın tekrarına katkıda bulunmaktadır. (72). 2011 yılında ile yapılan bir çalışmada *Coriolus versicolor* mantarının aktif komponenti, polisakkaropeptit (PSP)'in PC-3 prostat kanseri hücre hattında zaman ve doz bağımlı olarak kanser kök hücrelerini hedeflediğini ve in vivo ortamda da kanser kök hücrelerinin tümör gelişimini baskıladığı ve oral kullanım ile tamamen prostat tümör oluşumunu baskılayan kemopreventif etkisinin bulunduğu gösterilmiştir (73). PSP ile kanin hemangiosarkoma üzerinde yapılan çift kör randomize çalışma sonucunda PSP'in yüksek oranda metastazı önlediği ve kanin hemangiosarkomada en yüksek yaşamsal oranın elde

edildiği ve gelişmiş tedavi yöntemlerinin olmadığı bölgelerde tekil ajan olarak kullanılabilmesi bildirilmiştir (74). PSP güncel kullanımı olan kemoterapötiklerin bazıları ile sinerjik etki göstermektedir. Örneğin, ZR-75-30 meme kanseri hücre hattında doksorubisin ve etoposidin anti-proliferatif ve sitotoksik etkisini artırmakta fakat sitarabinin ile sinerjik etkileşimi gözlenmemiştir. (75). PSP, Japonya'da klinik olarak antikanser ajanlarla birlikte gastrik kanser ameliyatından sonra halen kullanılmaktadır. Standart primer onkolojik tedavi görmeden önce *Trametes versicolor* mantarını 6-9 gr/gün dozunda oral olarak tüketen meme kanseri hastalarında lenfosit sayısının ve natural killer fonksiyonel aktivitesinin artışı tespit edilmiş, bu mantarın immün düzeyi artırarak standart kemoterapötik tedaviye yardımcı olabileceği belirtilmiştir (76). PSK, polisakkarit krestin, uzun zamandır Asya'da ve son zamanlarda batı ülkelerinde de kanser tedavisinde immün sistemi güçlendiren etkileri nedeniyle kullanılan bir mantar ekstraktıdır. PSK'nin oral yoldan alınmasının neu transgenik farelerde meme kanseri gelişimini anlamlı ölçüde inhibe ettiği ve TLR2 (Tool like receptor) bağımlı olarak immün sistemi stimüle ettiği gösterilmiştir (77). Yapılan bir çalışmada, 349 evre 2/3 kanser hastalarında PSK'nin konvansiyonel terapi ile kombine etkisi araştırılmış ve MHC sınıf I negatif hastalarda PSK immünokemoterapisinin 3 yıl içindeki reküransı %20 azalttığı gösterilmiştir (78). *Trametes versicolor*'dan saflaştırılan PSK'nin TRAMP-C2 prostat kanseri taşıyan fare modelinde dosetaksel tarafından indüklenen tümör supresyonunu ve anti-tümör immun cevabı artırdığı gösterilmiştir (79). SKBR3 ve MDA-MB-231 meme kanseri fare modellerinde PSK'nin oral yoldan alınmasının transtuzumab monoklonal antikor tedavisinin anti-tümör etkisini anlamlı olarak artırdığı belirtilmekte ve bu etkiyi doğal öldürücü (NK)

hücrelerin aktivasyonunu sağlayarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (80). PSK'nın insan pankreatik adenokarsinoma hücreleri üzerinde immün modülatör etki ve gemstabin ile additif etki göstermektedir (81). CV'nin insanlar üzerindeki etkisinin araştırıldığı 13 klinik denemenin meta-analiz sonuçlarına göre, mantarın özellikle meme, gastrik ve kolorektal kanser hastaları üzerinde yaşamsal faydaları olduğu çıkarımı yapılmıştır (82). Bu veriler ışığında *C. versicolor*, kanser tedavisinde konvansiyonel terapiye yardımcı veya immünoterapötik olarak umut verici gözükmektedir.

### ***Boletus sp. (Çörek Mantarı)***

*Boletus edulis* mantarının ekstraktlarından elde edilen BE3 fraksiyonunun CCD 841 CoTr kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırılmasına yönelik yapılan bir çalışmada bu ekstraktın kanser hücrelerine spesifik olarak G0/G1 fazında döngü tutulumuna ve bu CoTr hücrelerinde p16/cyclin D1/CDK4-6/pRb yolağı ile ilişkili olarak büyüme inhibisyonuna yol açması nedeni ile kolon kanserine karşı koruyucu aktif maddeler içerebileceği belirtilmektedir (83). *Boletus pseudocalopus*'tan izole edilen üç yeni yağ asidi esterinin (*calopusins A-C*) insan akciğer kanseri ve gastrik kanser hücrelerinde 2.77-12.51  $\mu$ M IC(50) değerinde antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir (84). *Boletus* cinsi'nin anti-tümöral etkileri üzerine yapılan araştırmalar çok kısıtlı olup, anti-tümör etkisine sahip bileşenleri keşfedilmeyi beklemektedir.

### ***Pleurotus sp.(Yaprak Mantarı)***

*Pleurotus* cinsinin, immün cevabı güçlendirdiği, yüksek antioksidan aktivite gösterdiği kanser hücrelerine karşı direkt sitotoksik etki gösterdiği ve özellikle kolon kanserinden

korunmada faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu cinsin karaciğer kanseri tedavisinde kemoterapötiklere karşı gelişen ilaç direncini baskıladığı gösterilmiştir. Karaciğer kanseri veya hepatosellüler karsinoma kanser ilişkili ölümlerin major nedenlerinden biridir. Bu hastalıkta uygulanan konvansiyonel terapiler birçok yan etkilerinin olmasının yanında özellikle ilaç direncinin gelişmesi nedeniyle kısıtlıdır. Non-toksik olmaları ve içerdikleri antitümöral bioaktif maddeler dolayısıyla mantar metabolitlerinin kanser tedavisinde kullanımı dikkat çeken konular arasında yer almaya başlamıştır. *Pleurotus pulmonarius* (PP)'un polisakkarit-protein kompleksi içeren sıcak su ekstraktlarının karaciğer kanserinde *in vitro* ve *in vivo* ortamda otokrin VEGF tarafından indüklenen PI3K/AKT yolağını inhibe ederek proliferasyonu, invazyonu ve cisplatine karşı gelişen ilaç direncini baskıladığı belirtilmiştir (85). *Pleurotus djamor'*dan saflaştırılan RNAz'ın meme kanseri ve hepatoma hücrelerinde 3,5-4 uM aralığında  $ic_{50}$  dozu olduğu tespit edilmiştir (86). *Pleurotus eryngii* mantarından elde edilen bir fitazın CNE2 insan nazofaringeal karsinoma hücreleri ( $ic_{50}$ : 1,9 uM), MCF7 meme kanseri ( $ic_{50}$ : 1,0 uM) ve HepG2 karaciğer kanseri hücrelerinde ( $ic_{50}$ : 2,9 uM) hücre proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmektedir (87). *Pleurotus ostreatus* mantarının protein fraksiyonundan elde edilen Sibakron mavi (CBAEP)'nin DL, Sarkoma 180 ve B16F melanoma tümörü taşıyan fare modellerinde yaşam oranını artırdığı, 5 ve 10 mg/kg vücut ağırlığı dozlarında DL hücre büyümesini %35.68 ve %51.43 oranında azalttığı ve immün cevabı güçlendirdiği belirtilmektedir (88). *Pleurotus nebrodensis*'in polisakkarit içeren sıcak su ekstraktlarının fareye intraperitoneal injeksiyonu farede TNF-alfa, IL1beta, IL6 miktarında artışa ve B lenfositlerin immunopotent



aktivitesinin artışına yol açması bu polisakkaritlerin güçlü immün modölatör potansiyellerini vurgulamaktadır (89). *Pleurotus ostreatus* intasellüler ve ekstrasellüler polisakkaritleri RL95 sarkoma hücre hattında 50-100 ünite doz aralığında yüksek SOD-benzeri aktivite göstermektedir (90). *Pleurotus abalonus*'tan (PA) elde edilen antioksidan polisakkarit peptid kompleksi LB-1b'nin HepG2 hepatoma hücrelerinde 24 µM, MCF-7 meme kanseri hücrelerinde ise 14 µM IC(50) dozlarında sitotoksik özellikleri bulunmaktadır (91). PA polisakkariti LA'nın MCF-7 ve Hepg2 hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir başka çalışmada, LA'nın özellikle MCF-7 hücrelerinde 1,1- difenil-2-pikrilhidrazil ve and hidroksil radikallerine karşı yüksek antioksidan aktivite gösterdiği belirtilmiştir (92). *Pleurotus ostreatus*'un (PO) kolit ilişkili kolon kanseri fare modellerine 100 and 500 mg/kg uygulanmasının kolon kanserini inhibe ettiği gösterilmiştir (93). Kolit ilişkili kolon karsinogenez fare modellerinin diyetlerine 80 gün boyunca günde 2 veya 20 mg *Pleurotus pulmonarius* mantarının şapka ve misel ekstraktlarının eklenmesinin, farelerde hücre proliferasyonunun modülasyonunu sağladığı, apoptozu tetiklediği ve inflamasyonu inhibe ettiği belirtilmektedir (94). *Pleurotus* cinsinin kolon kanserinden korunmada faydalı olabilir.

### ***Lentinula edodes* (Shiitake mantarı)**

Yeni antikanser ilaçları regölatör T hücre-ilişkili immunsupresyonu baskılamak zorundadır. *Lentinula edodes* mantarının anti-tümöral fonksiyonlarının immün stimölatör özelliği ile bağlantılıdır. *Lentinula edodes* misel ekstraktlarından (LEM) elde edilen tirozin ilişkili protein 2 peptidinin B16 melanoma taşıyan farelere oral yoldan ve aşı yolu ile kombine uygulanması melanoma gelişimini anlamlı olarak baskılamıştır. LEM antitümöral aktivitesi CD8 (+) T hücre

bağımlı olarak gerçekleştirmekte ve tümör taşıyan konakta regülatör T hücre yüzdesini artırmaktadır (95). Kemoterapinin 4. haftasında olan 10 kanser hastasında LEM'in oral yoldan alım ile hastaların bağışıklık fonksiyonlarında artış ve hayat kalitesinde iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (96). 1 gastrik, 7 kolorektal kanser hastasında LEM'in oral yoldan alımının sadece kemoterapi gören kontrol grubuna göre kemoterapinin yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (97). LEM'in kolon-26/C-26 hücreleri) singenik fare modellerinde oral yoldan alımı ile farelerde anti-tümör T hücre cevabının yenilenmesini sağlaması ekstraktın insan kolon kanseri immunoterapisinde kullanım potansiyelinin bulunduğu düşünülmektedir (98). Bir diğer çalışmada, 3 meme kanseri, 2 gastrointestinal kanser, 2 gastrointestinal kanser tekrarının önlenmesi için kemoterapi kullanan hastada oral yoldan LEM alımının hiçbir yan etkisi gözlenmediği, sadece kemoterapi alan hastalara göre kemoterapi+LEM alan hastaların yaşam kalitesinin ve immün fonksiyonun arttığı belirtilmektedir (99). LEM'in kanser hücreleri üzerinde direk sitotoksik özelliklerinin bulunduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, LEM'in polisakkaritten zengin fraksiyonları HepG2 insan karaciğer kanseri hücrelerini direk olarak apoptozise yönlendirmektedir (100).

### ***Lentinus sp.***

Lentinan özellikle bu cinsten elde edilen anti-tümöral aktiviteye sahip beta-(1--3)-D-glukan türü olup, Japonya'da klinik olarak gastrik kanser tedavisinde 5-fluorouracil ile kombine olarak kullanılmaktadır. Lentinus polisakkariti Lentinan'ın DLD-1 kolorektal adenokarsinoma hücre hattında hTERT ekspresyonunu azaltarak ve c-myc supresyonu ile anti-telomeraz aktivite göstermektedir (101). İlerlemiş oral sküamöz hücreli karsinoma (OSCC) üzerinde

kemoterapötikler çok düşük anti-tümör aktivitesi gösterdiği bilinmekte, bu kanser türünün tedavisinde daha etkili ilaçlara gereksinim bulunmaktadır. Lentinus edodes'ten elde edilen lentinan'ın oral antineoplastik S-1 floroprimidin ile kombine tedavisi OSCC ksenograft mürin modelinde ve insan OSCC hücrelerinde yüksek antitümöral aktivite göstermiştir (102). Lentinan'ın BNML lösemi mürin modelinde, hastalığın terminal safhasında idarubicin ve cytarabine ile kombine edildiğinde ortalama yaşam süresini artırmakta ve kaşeksiyi azaltmakta, normal BN sıçanların üzerindeki etkisi immün modülatör olarak görev yaptığını göstermektedir (103). Lentinan ile kemoterapötiklerin kombine klinik denemeleri kanser hastalarında oldukça olumlu sonuçlar vermiştir. 2012 yılında yapılan bir araştırmada 50 özofageal karsinoma hastası çalışmaya alınmış, kontrol grubunu oluşturacak 25 hastaya 5 gün boyunca 1,000 mg/gün tegafur tedavisi, çalışma grubunu oluşturan 25 hastaya ise 1,000 mg/gün tegafur tedavisi ve 250 ml normal tuz çözeltisi içerisinde çözünmüş 1 mg lentinan tedavisi uygulanmıştır (104). Tedavinin ikinci küründe, çalışma grubundaki hastalarda tedaviye daha iyi yanıt alındığı gözlenmiş, çalışma grubundaki hastaların genel durumu, semptomları ve immün düzeylerinde anlamlı olarak gelişme gözlenmiştir (104). Bir başka araştırmada 20 gastrik kanser hastası 12 hafta boyunca lentinan, S-1 ve paklitaksel tedavisi görmüş, çalışma grubundaki hastaların yalnızca S-1+ paklitaksel kullanan kontrol grubuna göre yaşam kalitesinde anlamlı artış gözlenmiştir (105). Bu araştırmaların sonuçları lentinanın klinikte kemoterapötikler ile kombine kullanımının hastalar üzerinde herhangi bir toksik etki göstermeden, yaşam kalitesinin ve immün cevabın artışını sağladığı yönündedir. Yapılan diğer klinik denemeler sonucunda SDL'nin (Superfin dispersed lentinan) oral kullanımının

karaciğer kanseri hastalarında (n=36) (106) ve pankreatik kanser hastalarında (n=29) (107) yaşam süresi üzerinde anlamlı etkisinin bulunduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanser hastalarında (n=80) oral yoldan SDL alımının kemoterapinin yan etkilerini azalttığı ve hastaların yaşam kalitelerinin arttığı belirtilmektedir (108). Bu araştırmaların sonuçları lentinanın tekil veya kemoterapötikler ile kullanımının kanser hastalarında lentinanın uygulanması ile immün sistemin düzenlenmesi, yaşam kalitesinin artışı ve yaşam süresinin uzaması bakımından etkili bir progrostik belirleyici olduğunu göstermektedir. Lentinus cinsinden elde edilen başka aktif maddeler olduğunda belirtilmektedir. Örneğin, *Lentinus polychrous*'tan elde edilen biyoaktif ergostanoidler ve polihidroksioktanin'ün T47D meme kanseri hücre hattında östradiol bağımlı hücre proliferasyonunun inhibisyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (109).

### ***Schizophyllum commune***

*Schizophyllum commune* (SC) farklı kanser türlerine sahip hastalar üzerinde yaşam süresini uzatan etkileri bulunması nedeniyle dikkat çeken bir mantar türüdür. SC'den izole edilen bioaktif bileşenlerin en etkili olanları hidrofobin ve *Schizophyllum* gibi görünmektedir. *Schizophyllum commune* mantarından elde edilen Hidrofobin SC3 proteininin sarkoma ve melanoma geliştirilmiş fare modellerinde tümörlerde kontrole göre mitotoik aktiviteyi baskıladığı (1.6 kat melanoma, 2.3 kat sarkoma), vital kütleyi azalttığı (2.3 kat melanoma, 4.3 kat sarkoma) belirtilmekte kemoterapi ve radyasyon ile kombinasyonunun faydalı olabileceğinden bahsedilmektedir (110). *Schizophyllum* (*SCH*), *Schizophyllum commune*'den elde edilen  $\beta$ -D-glukan türevi bir molekül olup, ER pozitif meme kanseri oluşturulmuş fare modelinde tez dozu 4 haftalık TAM tedavisine eşdeğer antitümöral aktivite

göstermiştir (111). Evre 3/4 baş ve boyun kanseri olan hastalarda SCH kullanımının hastalarda bölgesel lenf nodlarında immunolojik aktivitede ve tümör içeren lenf nodlarında yardımcı T hücrelerin sayısında artış gözlenmiştir (112). Bu sonuçlar farklı kanser türlerinde yapılan diğer klinik denemelerin sonuçları ile de korele gözükmektedir. Yapılan diğer klinik denemelerde, SCH adjuvan immunoterapisinin evre 2/3 servikal kanser hastalarında (n=382) rekürans ve yaşam süresini uzattığı (113), gastrik kanser hastalarında (n=234) kemoterapötikler ile SCH kombine tedavisi ile hastalarda daha iyi prognoz gözleendiği (114) ve ovaryumkanserli hastalarında (n=24) interferon-alpha/beta ve SCH adjuvan terapisinin hastalarda anlamlı olarak yaşam süresini uzattığı belirtilmektedir (115).

### ***Coprinus sp.***

Yapılan araştırmalar *Coprinus* cinsi mantarların anti-androjenik ve anti-proliferatif özellikleri bulunduğunu göstermektedir. *C. comatus* (CC) türünün ekstraktlarından elde edilen fraksiyon-32'nin LNCaP prostat kanseri hücreleri üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada fraksiyonun doğal anti-androjenik özellik gösterdiği bulunmuştur (116). Yine LNCaP hücreleri ile yapılan bir çalışmada, CC heksan ekstratlarının hücrelerin canlılık, proliferasyon ve koloni formasyonunu inhibe ettiği, androjen reseptör aracılı haberci aktivitesini baskıladığı gösterilmiştir (117). CC'den elde edilen CC734-H fraksiyonunun, LNCaP hücrelerinde prostat spesifik antijen gen ekspresyonunu ve androjen reseptör seviyelerini düşürdüğü belirtilmiştir (117). Bu araştırmaların sonuçları *Coprinus* cinsinden elde edilen fraksiyonların prostat ilişkili hastalıkların tedavisinde kullanım potansiyeli olduğu düşündürmektedir. *Coprinus* cinsinin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkileri de bulunmaktadır.

*Coprinus plicatilis* mantarından elde edilen guanakastan-tip diterpenoid türevi *guanakastepen E*, HepG2, HeLa, MDA-MB-231, BGC-823, HCT 116 ve U2OS hücre hatlarında IC(50) 1.2-6.0 µM aralığında sitotoksik etki göstermektedir (118) *Coprinus cinereus* mantarından saflaştırılan terpen türevi 14-hidroksi-5-deoksi-2S,3S,9R-illudosin'in mürin P388 lenfositik lösemi modelinde ED (50) 5.3 µg/ml'de anlamlı sitotoksik etki gözlenmiştir (119). Henüz *coprinus* cinsinin anti-tümöral ve anti-androjenik mekanizmaları hakkında yeterli araştırma bulunmamaktadır.

### ***Hericium erinaceum***

*Hericium erinaceus* (Aslan yelesi veya maymun başı mantarı) tedavi edici özellikleri bulunan yenilebilir bir mantar türüdür. Mantarın anti-tümöral, anti-metastatik, immün cevabı güçlendirici ve anti-anjiogenik özelliklerinin olduğu belirtilmekle birlikte henüz insanlar üzerindeki etkilerini açıklayacak herhangi bir klinik deneme yapılmamıştır. 2011 yılında Kim B. ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada *H. erinaceum* mantarından sıcak su ekstraksiyonu ile elde edilen maddelerin CT-26 kolon kanseri Balb/c farelerine 2 hafta süresince günlük peritoneal boşluğa enjeksiyonu ile tümör boyutunda %41 azalma sağlandığı, tümör hücresi içerisindeki kan damarı sayısının yaklaşık %56-60 oranında azaldığı, NK ve makrofaj aktivitesinin arttığı ve COX2 ve 5-LOX tümör genlerinin ekspresyonunda azalma sağlandığı rapor edilmiştir. Bu genlerin ekspresyonunda azalma, tümör hücrelerinde VEGF ekspresyonunu down regüle etmekte ve tümör içerisinde anjiogenezi inhibe etmektedir (120). Ayrıca bu mantardan elde edilen biyoaktif maddelerin Trp-P-1, Glu-P-1, B[a]P-1, AFB1 ve NQNO mutajenlerine karşı konsantrasyon bağımlı olarak güçlü anti-mutajenik etki gösterdiği immün güçlendirici ve anti-metastatik özelliklerinin

olduğu farklı bilimsel araştırmalarda belirtilmektedir (120-122). *Hericium erinaceum* türünden elde edilen lektinin HepG2 ve MCF-7 hücre hatlarında sırasıyla 56uM ve 76.5uM IC50 dozlarında antiproliferatif etki gösterdiği belirtilmektedir (123). HE'nin şapka kısmından elde edilen su ve su-etanol ekstraktlarının U937 insan monositik lösemi hücrelerinde hücre proliferasyon yolaklarını baskıladığı ve mitokondri aracılı kaspaz-3,-9 aktivasyonunu sağlayarak apoptozu tetiklediği gösterilmiştir (124). HE hepatosellüler karsinoma hücrelerini doxorubicin kaynaklı apoptotik sinyale karşı duyarlı hale getirmekte, doxorubisin rezistansı oluşmuş hepatosellüler karsonomda ilaç ile ekstaktın kombine edilmesinin etkili olabileceği düşünölmektedir (125). Tüm bu çalışmalar H. erinaceum'dan elde edilen ekstratların kuvvetli ve kanser hücrelerine spesifik düşük toksisteli anti-tümör ajanları içerebileceğini desteklemektedir. Fakat bu ekstraktların içeriği, farklı kanser türleri üzerindeki etkisi ve anti-kanser özelliğinin hangi mekanizmalar üzerinden çalıştığı halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

### ***Inonotus obliquus* (Chaga Mantarı)**

*Inonotus obliquus* mantarı uzun yıllardır tedavi edici özellikleri ile kullanılan bir mantar türüdür. I.obliquus mantarının su ekstraktının (IC50:750ug/ml) HepG2 hücrelerinde P53, pRB, p27, siklinD1, D2, E,siklin bağımlı kinaz (Cdk) 2, Cdk4 ve Cdk6 ekspresyonunun down regölasyonu ile ilişkili olarak G0/G1 faz tutulumu aracılı apoptozu indüklediği belirtilmektedir (126). *Inonotus obliquus*'tan elde edilen suda çözünen bir polisakkarit (ISP2a)'in anti tümöral aktivitesinin tümör taşıyan fareler üzerinde araştırıldığı bir çalışma ile ISP2a'nın doğal antitümöral ajan olduğu ve immünmodölator aktivitesinin varlığı bildirilmiştir (127).

İnotilone'un klasik iki aşamalı fare deri karsinogenezis modelinde papillomaların tümör insidansını düşürdüğü bildirilmiştir (128). IO'dan elde edilen fraksiyon IO4'un normal hücreler üzerinde herhangi bir sitotoksik etkisinin olmadığı belirtilirken, insan akciğer kanseri hücrelerinde (A549) ve insan kolon kanseri hücrelerinde ve sıçan glioma hücrelerinde (C6) tümör hücre proliferasyonunu, motilitesini azalttığı ve morfolojik değişikliklere sebep olduğu gösterilmiştir (129). Mantardan elde edilen 3β-hidroksilanosta-8,24-dien-21-al, inotodiol ve lanosterol'un A549 akciğer kanseri, AGS gastrik adenosarkoma, MCF-7 meme kanseri ve HeLa servikal adenosarkoma hücrelerinde 0-250ug/ml dozlarında anlamlı sitotoksik aktivite sağlarken, balb/fare'ye implante edilmiş sarkoma-180 hücrelerinde günlük 0,1- 0,2 mg/fare dozunda tümör volümünde %23-34 azalma meydana getirdiği belirtilmektedir (130). Mantarın %80 metanol ekstraktından elde edilen fenolik içeriklerin özellikle PA-1 ovaryum teratokarsinoma hücrelerini seçici olarak apoptoza yönlendirdiği gösterilmiştir (131). Aynı çalışmada, mantarın sıcak su ekstraktlarının ve sclerotum kısmının %80 metanol ekstraktlarının normal hücrelere karşı kanser hücrelerinden daha sitotoksik etki gösterdiği belirtilmiştir (131). Henüz mantar ile ilgili klinik araştırma mevcut değildir. Mantarın her ne kadar anti-proliferatif ve immün sistemi güçlendirici etkiler gösterdiği belirtilse de, bazı kısımlarının normal hücrelere karşı da sitotoksik etki gösterebileceği düşünülerek kaynar su ekstraktlarının kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir.

### ***Pholiota sp.***

Lektinler şeker-spesifik bağlanma bölgeleri ile hücre yüzeylerindeki polisakkaritler ve glikokonjugatlara bağlanabilen protein ya da glikoprotein yapısındaki maddelerdir



(132, 133). *Pholiota adiposa* mantarından elde edilen antiproliferatif etkili lektinin Hep G2 hepatoma hücrelerinde ve MCF-7 meme kanseri hücre hattında 2.1 uM ve yaklaşık olarak 1.9 uM konsantrasyonda IC50 dozuna ulaştığı belirtilmektedir (134). *Pholiota adiposa* mantarından elde edilen üç polisakkaritin (PAP30-2a, PAP60-2b, and PAP80-2a) kanser modeli geliştirilmiş farelerde anlamlı olarak antitümöral aktiviteye sahip olduğu, PAP80-2a'nın antitümöral aktivitesini T limfosit proliferasyonunu stimüle ederek gerçekleştirildiği belirtilmektedir (135). *Pholiota spumosa*'dan saflaştırılan putrescine-1,4-dicinnamide'in DU-145 androjen-bağımsız insan prostat kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, kaspaz kaskadlarının aktivasyonu ile apoptozu tetiklediği, yüksek dozlarının reaktif oksijen türlerinin artışı ile nekroza yol açtığı bildirilmiştir (136).

### ***Albatrellus confluens***

*Albatrellus confluens* türüne ait sekonder metabolit *grifolin*'in birçok kanser türü üzerinde anti-proliferatif etkilerinin olduğu gösterilmiş, insan nazofarigeal karsinoma hücrelerinde (NPCs) DAPK1'i hedefleyerek G1 hücre döngüsü tutulumuna yol açtığı gösterilmiştir (137). Grifolin meme kanseri, kolon kanseri ve nazofarigeal karsinoma hücrelerinde birçok kanser türünde düşük seviyede eksprese olan DAPK1 proteininin ekspresyonunu DAPK1-p53 yolağı aracılığıyla artırarak apoptoza yol açmaktadır (138). Nazofarigeal karsinoma hücreleri yapılan bir diğer araştırmada ise, grifolinin G1 hücre döngüsü tutulumunu ERK1/2 ya da ERK5 yolaklarının inhibisyonu ile sağladığı bildirilmiştir (139). Bunlarla birlikte osteosarkoma hücreleri ile yapılan bir araştırmada ise, grifolin'in AKT ve substratı FOXO transkripsiyon faktörünün fosfolilasyonunu inhibe

ederek hücrelerin proliferasyonunu baskıladığı ve mitokondri ve kaspaz bağımlı apoptozisi tetiklediği de gösterilmiştir (140). Yapılan araştırmalar grifolin'i yeni bir anti-tümöral ajan olarak betimlese de, yapılacak klinik denemeler ile molekülün insanlar üzerindeki verimliliğinin belirlenmesi gerekmektedir.

### ***Russula sp.***

*R. delica* mantarından elde edilen 14-kD boyutundaki bir çeşit ribonükleazın HepG2 karaciğer kanserin ve MCF7 meme kanseri hücrelerinde 8.6 microM ve 7.2 µM IC50 dozlarında proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (141). *R. Lepida* türünden izole edilen 32 kDa boyutundaki lektinin Hep G2 ve MCF-7 hücreleri üzerinde IC(50) 1.6 µM and 0.9 µM dozlarında anti-proliferatif etki gösterdiği bildirilmiştir (142). *R. delica* türünden elde edilen lektin ise 60 kDa boyutunda olup HepG2 ve MCF 7 hücrelerinde IC (50) 0.88 µM ve 0.52 µM dozlarında proliferasyonu inhibe etmektedir (143).

### ***Aspergillus giganteus***

Ribonükleazlar RNA degrade eden enzimler olup, farklı canlı türlerinden elde edilen Rnaz ların tıbbi özellikleri uzun yıllardır araştırılmaktadır (144). Tıbbi mantarlardan elde edilen ribonükleazların antitümöral ve antiproliferatif etkileri kanser tedavisinde ümit vaadedici görünmektedirler. Mantar RNazlarının antiproliferatif etkilerinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, yapılan bir araştırmada *Aspergillus giganteus* mantarından elde edilen siklize RNaz α-sarcin ile insan rabdomiyosarkoma hücrelerinin inkübasyonu sonucunda bu hücrelerde protein biyosentezinin 28s rRNA'nın spesifik kesimi ile inhibe olduğu, genomik DNA fragmentasyonunun indüklendiği, membran asimetrisinin

ortadan kalktığı, kaspaz 3 aktivasyonu ve poli (ADP-riboz) polimerazın kesimi ile apoptozu tetiklediği ortaya çıkarılarak mantar RNazlarının kanser hücreleri üzerindeki etki mekanizmalarına ışık tutulmuştur (145).

### ***Amanita sp.***

Falloidin *Amanitaceae* ailesinden zehirli bir mantar olan *Amanita phalloides*'ten (Ölüm meleği mantarı) elde edilen polar, hücre içine girebilen bir siklik heptapeptittir (146). Falloidin sıkı şekilde aktin filamentlerine bağlanarak ( $K_d$  40 nM) depolimerizasyona karşı stabilize etmektedir (147-149). Falloidin (2-4uM, pH 6.1-6.2) HeLa, JC ve M4A4 hücre hatlarına pHILIP (PH-low-insertion-peptide)-kolaylaştırılmış traslokasyonu ile 3 saat sonucunda bu hücre hatlarında %90 oranında hücre büyümesinde inhibisyon meydana gelmektedir (146). *Amanita subjunquillea* and *Amanita pantherina* mantarlarının suda çözünebilen ekstraktlarından elde edilen bir polisakkarit olan M1, MGC hücrelerinde IC(50) 3.79 mg/ml dozunda sitotoksik etki göstermiştir (150). *Amanita phalloides* Amanitin Lösemi hastaları Amanitin kanser hücrelerinde tümör formasyonunda görevli genlerin kodlanmasına görevli RNA polimeraz II aktivitesini baskılamaktadır. Lösemi hastalarında yapılan 21 aylık amanitin tedavi sürecinde lökemik hücrelerin sayısı 10 (5)/uL seviyesinde stabil kalmıştır. Lösemi ilişkili semptomlar ve karaciğer hasarına rastlanmamıştır (151).

### ***Thelephora aurantiotinca***

*Thelephora aurantiotinca* bileşenlerinin kanser hücreleri üzerindeki anti-proliferatif etkileri ilk kez 2011 yılında yapılan bir araştırma ile gösterilmiştir. Bu çalışmada, 2',3'-dihydroxy-p-terphenyl türevi thelephantin O ve vialinin A'nın HepG2 hepatoma ve Caco2 kolon karsinoma hücreleri

üzerinde sitotoksik etki gösterdiği, normal insan hepatositleri üzerinde herhangi bir toksik etki göstermediği belirtilmiştir (152). Daha sonra yapılan bir araştırmada, saflaştırılan thelephantin O (TO)'nun insan hepatosellüler karsinoma hücrelerinin proliferasyonunu demir şelasyonu ile baskıladığı FeCl<sub>2</sub>'nin ortama eklendiğinde antikanserojen etkilerin tamamen geri dönmesi ile gösterilmiştir (153).

### ***Hypsizigus marmoreus***

*Hypsizigus marmoreus* mantarından saflaştırılan *Marmorin* adı verilen bir Tip I ribozom inaktive edici proteinin MCF-7 hücre hattında 17-beta östradiolun indüklenmesi ile kanser hücrelerinin proliferasyonunun inhibisyonunu sağladığı ve MCF-7 ve MDA-MB-231 hücre hatlarında ER stresini ve kaspaz 8 aktivasyonu ile apoptozu tetiklediği belirtilmektedir (154). *Marmorin*'in HepG2 hücreleri üzerinde de anti-proliferatif etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (155). Yapılan diğer araştırmalar sonucunda mantardan elde edilen beta-(1-3)-glukan'ın sarkoma 180 tümör büyümesini etkili biçimde inhibe ettiği (156), sulu ekstraktların Lewis akciğer karsinoma fare modelinde spontan tümör metastazını inhibe ettiği (157) ve sarkoma 180 fare modellerinde plazma antioksidan aktivitesi artırarak kanserden koruyucu özellik gösterebileceği belirtilmiştir (158). Mantarın henüz insanlar üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

### ***Flammulina velupites (Enoki Mantarı)***

Mantarından elde edilen bir tür sterolün SGC gastrik kanser ve LoVo kolon kanseri hücreleri ile yapılan bir çalışmada özellikle gastrik kanseri hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisinin olduğu belirtilmiştir (159). Mantardan izole edilen yeni bir immünmodülatör protein'in antiproliferatif özellikleri dikkat çekicidir. FVE, T yardımcı hücre ve Tip 1 antijen-

spesifik hümeoral ve hücresele immün cevabı artırarak güçlü anti-tümöral özellik göstermekte, kanser immünoterapisine alternatif olabileceği düşünölmektedir (160). FVE'nin BNL hepatoma fare modelinde oral yoldan alımı (10mg/kg) ile farelerde immün sistemin aktivasyonu ile anlamlı olarak yaşam süresini uzattığı ve tümör boyutunun azalmasını sağladığı gözlenmiştir. Bir başka araştırmada ise mantarın, su temelli ekstraktlarının MCF-7 meme kanseri hücrelerinin koloni formasyonunu %60, FVE uygulanmasının ise %99 oranında azalttığı, ER+ ve ER- meme kanseri hücrelerinde büyüme inhibisyonunu sağladığı ve apoptozu tetiklediği gösterilmiştir (161). Mantar bu özellikleri nedeni ile kesin tedavi stratejisi henüz geliştirilemeyen ER (-) meme kanseri hücre hatlarında yeni bir anti-tümöral ajan olarak önerilmektedir.

### ***Cordyceps jiangxiensis***

*Cordyceps jiangxiensis* mantarından saflaştırılan *jiangxiene*, SGC-7901 insan gastrik adenokarsinoma ve A549 insan akciğer kanseri hücre hatlarında 1.38 uM ve 2.93 uM IC(50) dozlarında, kanser tedavisinde birincil kemoterapötik olarak kullanılan cisplatinden altı kat daha kuvvetli sitotoksik etki gösterdiği tespit edilmiştir (162).

### ***Sparassis crispa***

Yenilebilir bir mantar türü olan *Sparassis crispa*'dan elde edilen  $\beta$ -D-glukan'ın, farklı hayvan modellerinde anti-anjiogenik etki göstererek tümör büyümesini baskıladığı ve akciğerdeki metastaz odaklarının sayısını azalttığı gösterilmiştir (163). Caco-2 ve C-26 kolon kanseri hücreleri üzerinde yapılan bir çalışmada, *Sparassis crispa*'dan elde edilen fitalid türevi hanabiratakelide 1-2-3 biyoaktif maddelerinin kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu anlamlı olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (164).

### ***Elfvigia applanata***

Mantarın sıcak su fraksiyonu, in vitro çalışmalarda farklı kanser hücre hatlarına karşı herhangi bir sitotoksik etki göstermemesine karşın sarkoma 180 fare modeline intraperitoneal injeksiyonunun farelerde %42.2 oranında yaşam oranını artırması, anti tümöral aktivitesini immün sitümülasyon aracılığı ile gerçekleştirdiğini göstermektedir (165).

### ***Fomitopsis nigra***

Fomitosisid-K bir triperiten glikozid olup, ağız sküamöz hücre karsinomu YD-10B hücrelerinde ROS bağımlı mitokondriyal disfonksiyona yol açarak apoptozu tetiklemektedir (166).

### ***Lignosus rhinocerus***

Mantarının soğuk su ekstraktlarından elde edilen yüksek moleküler ağırlığa sahip fraksiyon, insan akciğer karsinoma (A549) hücre hattında 76.7 µg/mL ve ER (+) meme kanseri (MCF-7) hücre hattında 70.0 µg/mL IC (50) dozlarında sitotoksik etkisi olduğu gösterilmiştir (167).

### ***Lactarius flavidulus***

Mantardan elde edilen dimerik lektin LFL'nin HepG2 hepatoma ve L1210 lösemi hücre hatlarında IC(50) 8.90 ve 6.81 µM dozlarında anti-proliferatif etki gösterdiği belirtilmektedir (168).

### ***Lyophyllum shimeiji***

Mantardan saflaştırılan 14.5-kD boyutundaki bir çeşit ribonükleazın karaciğer kanserin ve meme kanseri hücrelerinde 10 ve 6.2 microM IC50 dozlarında proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (169).

### ***Cyathus striatus***

HPAF-II ve PL5C insan pankreatik adenokarsinoma hücreleri üzerinde 31 farklı mantar türünün natitümorale aktivitesinin araştırıldığı bir çalışmada *Cyathus striatus* mantarının 1-50 µg/mL aralığındaki dozlarının hücre canlılığı üzerinde en anlamlı düşüşü sağladığı bildirilmiştir (170).

### ***Rozites emodensis***

Rozites cinsinden elde edilen antitumor protein RE26, lenfoma hücre hattında IC(50) 4 µg/ml dozunda spesifik olarak kanser hücrelerine bağlandığı ve kaspaz -3,-8,-9 aktivasyonunu sağlayarak hücreleri apoptoza yönlendirdiği gösterilmiştir (171). Lenfoma fare modellerinde tümör bölgelerine lokal RE26 enjeksiyonunun lenfoma formasyonunu önlediği belirtilmektedir (171).

## **KAYNAKLAR**

1. Martin KR, Brophy SK. Commonly consumed and specialty dietary mushrooms reduce cellular proliferation in MCF-7 human breast cancer cells. *Experimental biology and medicine* (Maywood, NJ). 2010;235(11):1306-14.
2. Kobayashi H, Masumoto J. Endotoxin contamination of *Agaricus blazei* Murrill extract enhances murine immunologic responses and inhibits the growth of sarcoma 180 implants in vivo. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2010;29(2):159-68.
3. Lin JG, Fan MJ, Tang NY, Yang JS, Hsia TC, Lin JJ, et al. An extract of *Agaricus blazei* Murrill administered orally promotes immune responses in murine leukemia BALB/c mice in vivo. *Integrative cancer therapies*. 2012;11(1):29-36.
4. Wu B, Cui J, Zhang C, Li Z. A polysaccharide from *Agaricus blazei* inhibits proliferation and promotes apoptosis of osteosarcoma cells. *International journal of biological macromolecules*. 2012;50(4):1116-20.

5. Akiyama H, Endo M, Matsui T, Katsuda I, Emi N, Kawamoto Y, et al. Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochimica et biophysica acta*. 2011;1810(5):519-25.
6. Lee JS, Hong EK. *Agaricus blazei* Murill enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by NFkappaB-mediated increase of intracellular doxorubicin accumulation. *International journal of oncology*. 2011;38(2):401-8.
7. Cheung YH, Sheridan CM, Lo AC, Lai WW. Lectin from *Agaricus bisporus* inhibited S phase cell population and Akt phosphorylation in human RPE cells. *Investigative ophthalmology & visual science*. 2012;53(12):7469-75.
8. Jeong SC, Koyyalamudi SR, Jeong YT, Song CH, Pang G. Macrophage immunomodulating and antitumor activities of polysaccharides isolated from *Agaricus bisporus* white button mushrooms. *Journal of medicinal food*. 2012;15(1):58-65.
9. Pires AD, Ruthes AC, Cadena SM, Acco A, Gorin PA, Iacomini M. Cytotoxic effect of *Agaricus bisporus* and *Lactarius rufus* beta-d-glucans on HepG2 cells. *International journal of biological macromolecules*. 2013.
10. Chang H-H, Chien P-J, Tong M-H, Sheu F. Mushroom immunomodulatory proteins possess potential thermal/freezing resistance, acid/alkali tolerance and dehydration stability. *Food chemistry*. 2007;105(2):597-605.
11. Jumes FM, Lugarini D, Pereira AL, de Oliveira A, Christoff Ade O, Linde GA, et al. Effects of *Agaricus brasiliensis* mushroom in Walker-256 tumor-bearing rats. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2010;88(1):21-7.
12. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Applied microbiology and biotechnology*. 2002;60(3):258-74.
13. Shiao M-S, Lee Kuan R, Lin L-J, Wang C-T. Natural Products and Biological Activities of the Chinese Medicinal Fungus *Ganoderma lucidum*. *Food Phytochemicals for Cancer Prevention II*. ACS Symposium Series. 547: American Chemical Society; 1994. p. 342-54.
14. Wu GS, Lu JJ, Guo JJ, Li YB, Tan W, Dang YY, et al. Ganoderic acid DM, a natural triterpenoid, induces DNA damage, G1 cell cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cells. *Fitoterapia*. 2012;83(2):408-14..
15. Jedinak A, Thyagarajan-Sahu A, Jiang J, Sliva D. Ganodermanontriol, a lanostanoid triterpene from *Ganoderma*



- lucidum, suppresses growth of colon cancer cells through ss-catenin signaling. *International journal of oncology*. 2011;38(3):761-7.
16. Lee S, Park S, Oh JW, Yang C. Natural inhibitors for protein prenyltransferase. *Planta medica*. 1998;64(4):303-8.
  17. Kennedy EM, P'Pool SJ, Jiang J, Sliva D, Minto RE. Semisynthesis and biological evaluation of ganodermanontriol and its stereoisomeric triols. *Journal of natural products*. 2011;74(11):2332-7.
  18. 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*. 2011;415(2):325-9.
  19. Sliva D, Loganathan J, Jiang J, Jedinak A, Lamb JG, Terry C, et al. Mushroom *Ganoderma lucidum* prevents colitis-associated carcinogenesis in mice. *PloS one*. 2012;7(10):e47873.
  20. Smina TP, Mathew J, Janardhanan KK, Devasagayam TP. Antioxidant activity and toxicity profile of total triterpenes isolated from *Ganoderma lucidum* (Fr.) P. Karst occurring in South India. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2011;32(3):438-46.
  21. Hsieh TC, Wu JM. Suppression of proliferation and oxidative stress by extracts of *Ganoderma lucidum* in the ovarian cancer cell line OVCAR-3. *International journal of molecular medicine*. 2011;28(6):1065-9.
  22. Zhao S, Ye G, Fu G, Cheng JX, Yang BB, Peng C. *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *International journal of oncology*. 2011;38(5):1319-27.
  23. Lee MK, Hung TM, Cuong TD, Na M, Kim JC, Kim EJ, et al. Ergosta-7,22-diene-2 $\beta$ ,3 $\alpha$ ,9 $\alpha$ -triol from the fruit bodies of *Ganoderma lucidum* induces apoptosis in human myelocytic HL-60 cells. *Phytotherapy research : PTR*. 2011;25(11):1579-85.
  24. Sliva D, English D, Lyons D, Lloyd FP, Jr. Protein kinase C induces motility of breast cancers by upregulating secretion of urokinase-type plasminogen activator through activation of AP-1 and NF- $\kappa$ B. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;290(1):552-7.
  25. Sliva D, Rizzo MT, English D. Phosphatidylinositol 3-kinase and NF- $\kappa$ B regulate motility of invasive MDA-MB-231 human breast cancer cells by the secretion of urokinase-type

- plasminogen activator. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(5):3150-7.
26. Sliva D, Labarrere C, Slivova V, Sedlak M, Lloyd FP, Ho NW. *Ganoderma lucidum*/i suppresses motility of highly invasive breast and prostate cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2002;298(4):603-12.
  27. Hu H, Ahn NS, Yang X, Lee YS, Kang KS. *Ganoderma lucidum* extract induces cell cycle arrest and apoptosis in MCF-7 human breast cancer cell. *International Journal of Cancer*. 2002;102(3):250-3.
  28. 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*. 2003;72(21):2381-90.
  29. Wu CT, Lin TY, Hsu HY, Sheu F, Ho CM, Chen EI. Ling Zhi-8 mediates p53-dependent growth arrest of lung cancer cells proliferation via the ribosomal protein S7-MDM2-p53 pathway. *Carcinogenesis*. 2011;32(12):1890-6.
  30. Liang C, Li H, Zhou H, Zhang S, Liu Z, Zhou Q, et al. Recombinant Lz-8 from *Ganoderma lucidum* induces endoplasmic reticulum stress-mediated autophagic cell death in SGC-7901 human gastric cancer cells. *Oncology reports*. 2012;27(4):1079-89.
  31. Suarez-Arroyo IJ, Rosario-Acevedo R, Aguilar-Perez A, Clemente PL, Cubano LA, Serrano J, et al. Anti-tumor effects of *Ganoderma lucidum* (reishi) in inflammatory breast cancer in vivo and in vitro models. *PLoS one*. 2013;8(2):e57431.
  32. Jang KJ, Han MH, Lee BH, Kim BW, Kim CH, Yoon HM, et al. Induction of apoptosis by ethanol extracts of *Ganoderma lucidum* in human gastric carcinoma cells. *Journal of acupuncture and meridian studies*. 2010;3(1):24-31.
  33. Thyagarajan A, Jedinak A, Nguyen H, Terry C, Baldrige LA, Jiang J, et al. Triterpenes from *Ganoderma lucidum* induce autophagy in colon cancer through the inhibition of p38 mitogen-activated kinase (p38 MAPK). *Nutrition and cancer*. 2010;62(5):630-40.
  34. Chen NH, Liu JW, Zhong JJ. Ganoderic acid T inhibits tumor invasion in vitro and in vivo through inhibition of MMP expression. *Pharmacological reports* : PR. 2010;62(1):150-63.
  35. Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune

- functions in advanced-stage cancer patients. Immunological investigations. 2003;32(3):201-15.
36. Geethangili M, Tzeng Y-M. Review of Pharmacological Effects of *Antrodia camphorata* and Its Bioactive Compounds. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. Epub 2011 Jan 3. 2011;2011:212641.doi:10.1093/ecam/nep108.
  37. Hsieh YC, Rao YK, Whang-Peng J, Huang CY, Shyue SK, Hsu SL, et al. Antcin B and its ester derivative from *Antrodia camphorata* induce apoptosis in hepatocellular carcinoma cells involves enhancing oxidative stress coincident with activation of intrinsic and extrinsic apoptotic pathway. Journal of agricultural and food chemistry. 2011;59(20):10943-54.
  38. Lin CJ, Rao YK, Hung CL, Feng CL, Lane HY, Tzeng DT, et al. Inhibition of *Helicobacter pylori* CagA-Induced Pathogenesis by Methylantcin B from *Antrodia camphorata*. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2013;2013:682418.
  39. Du YC, Chang FR, Wu TY, Hsu YM, El-Shazly M, Chen CF, et al. Antileukemia component, dehydroeuburicoic acid from *Antrodia camphorata* induces DNA damage and apoptosis in vitro and in vivo models. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2012;19(8-9):788-96.
  40. Chen YY, Chou PY, Chien YC, Wu CH, Wu TS, Sheu MJ. Ethanol extracts of fruiting bodies of *Antrodia cinnamomea* exhibit anti-migration action in human adenocarcinoma CL1-0 cells through the MAPK and PI3K/AKT signaling pathways. Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology. 2012;19(8-9):768-78.
  41. Hsu YL, Kuo PL, Cho CY, Ni WC, Tzeng TF, Ng LT, et al. *Antrodia cinnamomea* fruiting bodies extract suppresses the invasive potential of human liver cancer cell line PLC/PRF/5 through inhibition of nuclear factor kappaB pathway. Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association. 2007;45(7):1249-57.
  42. Du YC, Wu TY, Chang FR, Lin WY, Hsu YM, Cheng FT, et al. Chemical profiling of the cytotoxic triterpenoid-concentrating fraction and characterization of ergostane stereo-isomer ingredients from *Antrodia camphorata*. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2012;58:182-92.
  43. Lee CC, Yang HL, Way TD, Kumar KJ, Juan YC, Cho HJ, et al. Inhibition of Cell Growth and Induction of Apoptosis by *Antrodia*

- camphorata in HER-2/neu-Overexpressing Breast Cancer Cells through the Induction of ROS, Depletion of HER-2/neu, and Disruption of the PI3K/Akt Signaling Pathway. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2012;2012:702857.
44. Tu SH, Wu CH, Chen LC, Huang CS, Chang HW, Chang CH, et al. In vivo antitumor effects of 4,7-dimethoxy-5-methyl-1,3-benzodioxole isolated from the fruiting body of *Antrodia camphorata* through activation of the p53-mediated p27/Kip1 signaling pathway. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(14):3612-8.
  45. Yu CC, Chiang PC, Lu PH, Kuo MT, Wen WC, Chen P, et al. Antroquinonol, a natural ubiquinone derivative, induces a cross talk between apoptosis, autophagy and senescence in human pancreatic carcinoma cells. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2012;23(8):900-7.
  46. Yang HL, Kuo YH, Tsai CT, Huang YT, Chen SC, Chang HW, et al. Anti-metastatic activities of *Antrodia camphorata* against human breast cancer cells mediated through suppression of the MAPK signaling pathway. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2011;49(1):290-8.
  47. Hseu YC, Chen SC, Tsai PC, Chen CS, Lu FJ, Chang NW, et al. Inhibition of cyclooxygenase-2 and induction of apoptosis in estrogen-nonresponsive breast cancer cells by *Antrodia camphorata*. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2007;45(7):1107-15.
  48. Konno S, Tortorelis DG, Fullerton SA, Samadi AA, Hettiarachchi J, Tazaki H. A possible hypoglycaemic effect of maitake mushroom on Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(12):1010.
  49. Masuda Y, Inoue H, Ohta H, Miyake A, Konishi M, Nanba H. Oral administration of soluble beta-glucans extracted from *Grifola frondosa* induces systemic antitumor immune response and decreases immunosuppression in tumor-bearing mice. *Int J Cancer*. 2013 Jul;133(1):108-19. doi: 10.1002/ijc.27999. Epub 2013 Feb 15.
  50. Fang J, Wang Y, Lv X, Shen X, Ni X, Ding K. Structure of a beta-glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF-kappaB signaling. *Glycoconjugate journal*. 2012;29(5-6):365-77.

51. Masuda Y, Inoue M, Miyata A, Mizuno S, Nanba H. Maitake beta-glucan enhances therapeutic effect and reduces myelosuppression and nephrotoxicity of cisplatin in mice. *International immunopharmacology*. 2009;9(5):620-6.
52. Masuda Y, Ito K, Konishi M, Nanba H. A polysaccharide extracted from *Grifola frondosa* enhances the anti-tumor activity of bone marrow-derived dendritic cell-based immunotherapy against murine colon cancer. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2010;59(10):1531-41.
53. Kodama N, Mizuno S, Nanba H, Saito N. Potential antitumor activity of a low-molecular-weight protein fraction from *Grifola frondosa* through enhancement of cytokine production. *Journal of medicinal food*. 2010;13(1):20-30.
54. Soares R, Meireles M, Rocha A, Pirraco A, Obiol D, Alonso E, et al. Maitake (D fraction) mushroom extract induces apoptosis in breast cancer cells by BAK-1 gene activation. *Journal of medicinal food*. 2011;14(6):563-72.
55. Shomori K, Yamamoto M, Arifuku I, Teramachi K, Ito H. Antitumor effects of a water-soluble extract from Maitake (*Grifola frondosa*) on human gastric cancer cell lines. *Oncology reports*. 2009;22(3):615-20.
56. Ito K, Masuda Y, Yamasaki Y, Yokota Y, Nanba H. Maitake beta-glucan enhances granulopoiesis and mobilization of granulocytes by increasing G-CSF production and modulating CXCR4/SDF-1 expression. *International immunopharmacology*. 2009;9(10):1189-96.
57. Deng G, Lin H, Seidman A, Fornier M, D'Andrea G, Wesa K, et al. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from *Grifola frondosa* (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2009;135(9):1215-21.
58. Song KS, Li G, Kim JS, Jing K, Kim TD, Kim JP, et al. Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* inhibits tumor growth, invasion, and angiogenesis and alters Wnt/beta-catenin in SW480 human colon cancer cells. *BMC cancer*. 2011;11:307.
59. Tsuji T, Du W, Nishioka T, Chen L, Yamamoto D, Chen CY. *Phellinus linteus* extract sensitizes advanced prostate cancer cells to apoptosis in athymic nude mice. *PLoS one*. 2010;5(3):e9885.
60. Han SB, Lee CW, Jeon YJ, Hong ND, Yoo ID, Yang KH, et al. The inhibitory effect of polysaccharides isolated from *Phellinus*

- linteus on tumor growth and metastasis. *Immunopharmacology*. 1999;41(2):157-64.
61. Huang GJ, Deng JS, Huang SS, Hu ML. Hispolon induces apoptosis and cell cycle arrest of human hepatocellular carcinoma Hep3B cells by modulating ERK phosphorylation. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(13):7104-13.
  62. Huang GJ, Yang CM, Chang YS, Amagaya S, Wang HC, Hou WC, et al. Hispolon suppresses SK-Hep1 human hepatoma cell metastasis by inhibiting matrix metalloproteinase-2/9 and urokinase-plasminogen activator through the PI3K/Akt and ERK signaling pathways. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2010;58(17):9468-75.
  63. Lu TL, Huang GJ, Lu TJ, Wu JB, Wu CH, Yang TC, et al. Hispolon from *Phellinus linteus* has antiproliferative effects via MDM2-recruited ERK1/2 activity in breast and bladder cancer cells. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2009;47(8):2013-21.
  64. Sliva D, Jedinak A, Kawasaki J, Harvey K, Slivova V. *Phellinus linteus* suppresses growth, angiogenesis and invasive behaviour of breast cancer cells through the inhibition of AKT signalling. *British journal of cancer*. 2008;98(8):1348-56.
  65. Yang Y, Hu J, Liu Y, Feng N, Chen H, Tang Q, et al. Antioxidant and cytotoxic activities of ethanolic extracts and isolated fractions of species of the genus *Phellinus* Quel. (*Aphyllphoromycetideae*). *International journal of medicinal mushrooms*. 2011;13(2):145-52.
  66. Meera CR, Janardhanan KK. Antitumor activity of a polysaccharide-protein complex isolated from a wood-rotting polypore macro fungus *Phellinus rimosus* (Berk) Pilat. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology : official organ of the International Society for Environmental Toxicology and Cancer*. 2012;31(3):223-32.
  67. Kojima H, Tanigawa N, Kariya S, Komemushi A, Shomura Y, Sawada S, et al. A case of spontaneous regression of hepatocellular carcinoma with multiple lung metastases. *Radiation medicine*. 2006;24(2):139-42.
  68. Nam SW, Han JY, Kim JI, Park SH, Cho SH, Han NI, et al. Spontaneous regression of a large hepatocellular carcinoma with skull metastasis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(3):488-92.

69. Shibata Y, Kurita S, Okugi H, Yamanaka H. Dramatic remission of hormone refractory prostate cancer achieved with extract of the mushroom, *Phellinus linteus*. *Urologia internationalis*. 2004;73(2):188-90.
70. Harhaji L, Mijatovic S, Maksimovic-Ivanic D, Stojanovic I, Momcilovic M, Maksimovic V, et al. Anti-tumor effect of *Coriolus versicolor* methanol extract against mouse B16 melanoma cells: in vitro and in vivo study. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. 2008;46(5):1825-33.
71. O'Brien CA, Kreso A, Jamieson CH. Cancer stem cells and self-renewal. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(12):3113-20.
72. Scopelliti A, Cammareri P, Catalano V, Saladino V, Todaro M, Stassi G. Therapeutic implications of Cancer Initiating Cells. *Expert opinion on biological therapy*. 2009;9(8):1005-16.
73. Luk SU, Lee TK, Liu J, Lee DT, Chiu YT, Ma S, et al. Chemopreventive effect of PSP through targeting of prostate cancer stem cell-like population. *PLoS one*. 2011;6(5):e19804.
74. Brown DC, Reetz J. Single agent polysaccharopeptide delays metastases and improves survival in naturally occurring hemangiosarcoma. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM*. 2012;2012:384301.
75. Wan JM, Sit WH, Louie JC. Polysaccharopeptide enhances the anticancer activity of doxorubicin and etoposide on human breast cancer cells ZR-75-30. *International journal of oncology*. 2008;32(3):689-99.
76. Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR, Sasagawa M, Wenner CA, Gay J, et al. Phase 1 Clinical Trial of *Trametes versicolor* in Women with Breast Cancer. *ISRN oncology*. 2012;2012:251632.
77. Lu H, Yang Y, Gad E, Wenner CA, Chang A, Larson ER, et al. Polysaccharide krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(1):67-76. Epub 2010/11/12. doi: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1763.
78. Ito G, Tanaka H, Ohira M, Yoshii M, Muguruma K, Kubo N, et al. Correlation between efficacy of PSK postoperative adjuvant immunochemotherapy for gastric cancer and expression of

- MHC class I. *Experimental and therapeutic medicine*. 2012;3(6):925-30.
79. Wenner CA, Martzen MR, Lu H, Verneris MR, Wang H, Slaton JW. Polysaccharide-K augments docetaxel-induced tumor suppression and antitumor immune response in an immunocompetent murine model of human prostate cancer. *International journal of oncology*. 2012;40(4):905-13.
  80. Lu H, Yang Y, Gad E, Inatsuka C, Wenner CA, Disis ML, et al. TLR2 agonist PSK activates human NK cells and enhances the antitumor effect of HER2-targeted monoclonal antibody therapy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2011;17(21):6742-53.
  81. Rosendahl AH, Sun C, Wu D, Andersson R. Polysaccharide-K (PSK) increases p21(WAF/Cip1) and promotes apoptosis in pancreatic cancer cells. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) [et al]*. 2012;12(6):467-74.
  82. Eliza WL, Fai CK, Chung LP. Efficacy of Yun Zhi (Coriolus versicolor) on survival in cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Recent patents on inflammation & allergy drug discovery*. 2012;6(1):78-87.
  83. Lemieszek MK, Cardoso C, Ferreira Milheiro Nunes FH, Ramos Novo Amorim de Barros AI, Marques G, Pozarowski P, et al. *Boletus edulis* biologically active biopolymers induce cell cycle arrest in human colon adenocarcinoma cells. *Food & function*. 2013;4(4):575-85.
  84. Kim KH, Choi SU, Lee KR. Three new fatty acid esters from the mushroom *Boletus pseudocalopus*. *Lipids*. 2012;47(6):593-9.
  85. Xu W, Huang JJ, Cheung PC. Extract of *Pleurotus pulmonarius* suppresses liver cancer development and progression through inhibition of VEGF-induced PI3K/AKT signaling pathway. *PLoS one*. 2012;7(3):e34406. Epub 2012/04/04. doi: 10.1371/journal.pone.0034406.
  86. Wu X, Zheng S, Cui L, Wang H, Ng TB. Isolation and characterization of a novel ribonuclease from the pink oyster mushroom *Pleurotus djamor*. *The Journal of general and applied microbiology*. 2010;56(3):231-9.
  87. Li M, Wang H, Ng TB. Isolation of a Phytase with Distinctive Characteristics from an Edible Mushroom, *Pleurotus eryngii*. *Protein and peptide letters*. 2013;20(4):459-66.



88. Maiti S, Mallick SK, Bhutia SK, Behera B, Mandal M, Maiti TK. Antitumor effect of culinary-medicinal oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus* (Jacq.: Fr.) P. Kumm., derived protein fraction on tumor-bearing mice models. *International journal of medicinal mushrooms*. 2011;13(5):427-40.
89. Cha YJ, Alam N, Lee JS, Lee KR, Shim MJ, Lee MW, et al. Anticancer and Immunopotentiating Activities of Crude Polysaccharides from *Pleurotus nebrodensis* on Mouse Sarcoma 180. *Mycobiology*. 2012;40(4):236-43.
90. Silva S, Martins S, Karmali A, Rosa E. Production, purification and characterisation of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* with antitumour activity. *Journal of the science of food and agriculture*. 2012;92(9):1826-32.
91. Li N, Li L, Fang JC, Wong JH, Ng TB, Jiang Y, et al. Isolation and identification of a novel polysaccharide-peptide complex with antioxidant, anti-proliferative and hypoglycaemic activities from the abalone mushroom. *Bioscience reports*. 2012;32(3):221-8.
92. Wang CR, Ng TB, Li L, Fang JC, Jiang Y, Wen TY, et al. Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalonus*. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2011;63(6):825-32.
93. Jedinak A, Dudhgaonkar S, Jiang J, Sandusky G, Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits colitis-related colon carcinogenesis in mice. *International journal of molecular medicine*. 2010;26(5):643-50.
94. Lavi I, Nimri L, Levinson D, Peri I, Hadar Y, Schwartz B. Glucans from the edible mushroom *Pleurotus pulmonarius* inhibit colitis-associated colon carcinogenesis in mice. *Journal of gastroenterology*. 2012;47(5):504-18.
95. Tanaka K, Ishikawa S, Matsui Y, Kawanishi T, Tamesada M, Harashima N, et al. Combining a peptide vaccine with oral ingestion of *Lentinula edodes* mycelia extract enhances anti-tumor activity in B16 melanoma-bearing mice. *Cancer immunology, immunotherapy : CII*. 2012;61(11):2143-52.
96. Tanigawa K, Ito Y, Sakai M, Kobayashi Y. [Evaluation of quality of life and immune function in cancer patients receiving combined immunotherapy and oral administration of *lentinula edodes* mycelia extract]. *Gan to kagaku ryoho Cancer & chemotherapy*. 2012;39(12):1779-81.

97. Okuno K, Uno K. Efficacy of orally administered *Lentinula edodes* mycelia extract for advanced gastrointestinal cancer patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2011;12(7):1671-4.
98. Tanaka K, Ishikawa S, Matsui Y, Tamesada M, Harashima N, Harada M. Oral ingestion of *Lentinula edodes* mycelia extract inhibits B16 melanoma growth via mitigation of regulatory T cell-mediated immunosuppression. *Cancer science*. 2011;102(3):516-21.
99. Yamaguchi Y, Miyahara E, Hihara J. Efficacy and safety of orally administered *Lentinula edodes* mycelia extract for patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *The American journal of Chinese medicine*. 2011;39(3):451-9.
100. Yukawa H, Ishikawa S, Kawanishi T, Tamesada M, Tomi H. Direct cytotoxicity of *Lentinula edodes* mycelia extract on human hepatocellular carcinoma cell line. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2012;35(7):1014-21.
101. Sreenivasulu K, Vijayalakshmi M, Sambasivarao KR. Regulation studies of telomerase gene in cancer cells by lentinan. *Avicenna journal of medical biotechnology*. 2010;2(4):181-5.
102. Harada K, Itashiki Y, Takenawa T, Ueyama Y. Effects of lentinan alone and in combination with fluoropyrimidine anticancer agent on growth of human oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo. *International journal of oncology*. 2010;37(3):623-31.
103. McCormack E, Skavland J, Mujic M, Bruserud O, Gjertsen BT. Lentinan: hematopoietic, immunological, and efficacy studies in a syngeneic model of acute myeloid leukemia. *Nutrition and cancer*. 2010;62(5):574-83.
104. Wang JL, Bi Z, Zou JW, Gu XM. Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma. *Molecular medicine reports*. 2012;5(3):745-8.
105. Kataoka H, Shimura T, Mizoshita T, Kubota E, Mori Y, Mizushima T, et al. Lentinan with S-1 and paclitaxel for gastric cancer chemotherapy improve patient quality of life. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56(90):547-50.
106. Isoda N, Eguchi Y, Nukaya H, Hosho K, Suga Y, Suga T, et al. Clinical efficacy of superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56(90):437-41.

107. Shimizu K, Watanabe S, Watanabe S, Matsuda K, Suga T, Nakazawa S, et al. Efficacy of oral administered superfine dispersed lentinan for advanced pancreatic cancer. *Hepato-gastroenterology*. 2009;56(89):240-4.
108. Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, Yagi M, Suzuki M, Matsuda K, et al. Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer research*. 2009;29(7):2611-7.
109. Fangkrathok N, Sripanidkulchai B, Umehara K, Noguchi H. Bioactive ergostanoids and a new polyhydroxyoctane from *Lentinus polychrous* mycelia and their inhibitory effects on E2-enhanced cell proliferation of T47D cells. *Natural product research*. 2012.
110. Akanbi MH, Post E, van Putten SM, de Vries L, Smisterova J, Meter-Arkema AH, et al. The antitumor activity of hydrophobin SC3, a fungal protein. *Applied microbiology and biotechnology*. 2012. 111. Mansour A, Daba A, Baddour N, El-Saadani M, Aleem E. Schizophyllan inhibits the development of mammary and hepatic carcinomas induced by 7,12 dimethylbenz(alpha)anthracene and decreases cell proliferation: comparison with tamoxifen. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(9):1579-96.
112. Kano Y, Kakuta H, Hashimoto J. Effect of sizofiran on regional lymph nodes in patients with head and neck cancer. *Biotherapy (Dordrecht, Netherlands)*. 1996;9(4):257-62.
113. Okamura K, Hamazaki Y, Yajima A, Noda K. Adjuvant immunotherapy: two randomized controlled studies of patients with cervical cancer. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*. 1989;43(3):177-81.
114. Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T, et al. Clinical outcome of postoperative adjuvant immunochemotherapy with sizofiran for patients with resectable gastric cancer: a randomised controlled study. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1991;27(9):1114-8.
115. Chen JT, Hasumi K, Masubuchi K. Interferon-alpha, interferon-gamma and sizofiran in the adjuvant therapy in ovarian cancer--a preliminary trial. *Biotherapy (Dordrecht, Netherlands)*. 1992;5(4):275-80.
116. Dotan N, Wasser SP, Mahajna J. Inhibition of the androgen receptor activity by *Coprinus comatus* substances. *Nutrition and cancer*. 2011;63(8):1316-27.

117. Dotan N, Wasser SP, Mahajna J. The culinary-medicinal mushroom *Coprinus comatus* as a natural antiandrogenic modulator. *Integrative cancer therapies*. 2011;10(2):148-59.
118. Liu Y, Li Y, Ou Y, Xiao S, Lu C, Zheng Z, et al. Guanacastane-type diterpenoids with cytotoxic activity from *Coprinus plicatilis*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2012;22(15):5059-62.
119. Pettit GR, Meng Y, Pettit RK, Herald DL, Hogan F, Cichacz ZA. Antineoplastic agents 582. Part 1: Isolation and structure of a cyclobutane-type sesquiterpene cancer cell growth inhibitor from *Coprinus cinereus* (Coprinaceae). *Bioorganic & medicinal chemistry*. 2010;18(14):4879-83.
120. Kim SP, Kang MY, Kim JH, Nam SH, Friedman M. Composition and mechanism of antitumor effects of *Herichium erinaceus* mushroom extracts in tumor-bearing mice. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(18):9861-9.
121. Wang JC, Hu SH, Lee WL, Tsai LY. Antimutagenicity of extracts of *Herichium erinaceus*. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2001;17(5):230-8. 122. Wang JC, Hu SH, Su CH, Lee TM. Antitumor and immunoenhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Herichium* spp. *The Kaohsiung journal of medical sciences*. 2001;17(9):461-7.
123. Li Y, Zhang G, Ng TB, Wang H. A novel lectin with antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from dried fruiting bodies of the monkey head mushroom *Herichium erinaceum*. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. 2010;2010.
124. Kim SP, Kang MY, Choi YH, Kim JH, Nam SH, Friedman M. Mechanism of *Herichium erinaceus* (Yamabushitake) mushroom-induced apoptosis of U937 human monocytic leukemia cells. *Food & function*. 2011;2(6):348-56.
125. Lee JS, Hong EK. *Herichium erinaceus* enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer letters*. 2010;297(2):144-54.
126. Youn MJ, Kim JK, Park SY, Kim Y, Kim SJ, Lee JS, et al. Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) induces G0/G1 arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *World journal of gastroenterology : WJG*. 2008;14(4):511-7.
127. Fan L, Ding S, Ai L, Deng K. Antitumor and immunomodulatory activity of water-soluble polysaccharide from *Inonotus obliquus*. *Carbohydrate polymers*. 2012;90(2):870-4.
128. Kuo YC, Lai CS, Tsai CY, Nagabhushanam K, Ho CT, Pan MH. Inotilone suppresses phorbol ester-induced inflammation and

- tumor promotion in mouse skin. *Molecular nutrition & food research*. 2012;56(8):1324-32.
129. Lemieszek MK, Langner E, Kaczor J, Kandefer-Szerszen M, Sanecka B, Mazurkiewicz W, et al. Anticancer effects of fraction isolated from fruiting bodies of Chaga medicinal mushroom, *Inonotus obliquus* (Pers.:Fr.) Pilat (Aphyllophoromycetideae): in vitro studies. *International journal of medicinal mushrooms*. 2011;13(2):131-43.
  130. Chung MJ, Chung CK, Jeong Y, Ham SS. Anticancer activity of subfractions containing pure compounds of Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) extract in human cancer cells and in Balb/c mice bearing Sarcoma-180 cells. *Nutrition research and practice*. 2010;4(3):177-82.
  131. Nakajima Y, Nishida H, Matsugo S, Konishi T. Cancer cell cytotoxicity of extracts and small phenolic compounds from Chaga [*Inonotus obliquus* (persoon) Pilat]. *Journal of medicinal food*. 2009;12(3):501-7.
  132. Guillot J, Konska G. Lectins in higher fungi. *Biochemical Systematics and Ecology*. 1997;25(3):203-30.
  133. Wang H, Ng TB, Ooi VE. Lectins from mushrooms. *Mycological Research*. 1998;102(8):897-906.
  134. Zhang GQ, Sun J, Wang HX, Ng TB. A novel lectin with antiproliferative activity from the medicinal mushroom *Pholiota adiposa*. *Acta biochimica Polonica*. 2009;56(3):415-21.
  135. Hu Q, Wang H, Ng TB. Isolation and purification of polysaccharides with anti-tumor activity from *Pholiota adiposa* (Batsch) P. Kumm. (higher Basidiomycetes). *International journal of medicinal mushrooms*. 2012;14(3):271-84.
  136. Russo A, Piovano M, Clericuzio M, Lombardo L, Tabasso S, Chamy MC, et al. Putrescine-1,4-dicinnamide from *Pholiota spumosa* (Basidiomycetes) inhibits cell growth of human prostate cancer cells. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2007;14(2-3):185-91.
  137. Luo XJ, Li W, Yang LF, Yu XF, Xiao LB, Tang M, et al. DAPK1 mediates the G1 phase arrest in human nasopharyngeal carcinoma cells induced by grifolin, a potential antitumor natural product. *European journal of pharmacology*. 2011;670(2-3):427-34.
  138. Luo XJ, Li LL, Deng QP, Yu XF, Yang LF, Luo FJ, et al. Grifolin, a potent antitumour natural product upregulates death-associated protein kinase 1 DAPK1 via p53 in nasopharyngeal carcinoma cells. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2011;47(2):316-25.

139. Ye M, Luo X, Li L, Shi Y, Tan M, Weng X, et al. Grifolin, a potential antitumor natural product from the mushroom *Albatrellus confluens*, induces cell-cycle arrest in G1 phase via the ERK1/2 pathway. *Cancer letters*. 2007;258(2):199-207.
140. Jin S, Pang RP, Shen JN, Huang G, Wang J, Zhou JG. Grifolin induces apoptosis via inhibition of PI3K/AKT signalling pathway in human osteosarcoma cells. *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*. 2007;12(7):1317-26.
141. Zhao S, Zhao Y, Li S, Zhang G, Wang H, Ng TB. An antiproliferative ribonuclease from fruiting bodies of the wild mushroom *Russula delica*. *Journal of microbiology and biotechnology*. 2010;20(4):693-9.
142. Zhang G, Sun J, Wang H, Ng TB. First isolation and characterization of a novel lectin with potent antitumor activity from a *Russula* mushroom. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2010;17(10):775-81.
143. Zhao S, Zhao Y, Li S, Zhao J, Zhang G, Wang H, et al. A novel lectin with highly potent antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the edible wild mushroom *Russula delica*. *Glycoconjugate journal*. 2010.
144. Green PJ. The ribonucleases of higher plants. *Annual review of plant biology*. 1994;45(1):421-45.
145. Olmo N, Turnay J, Gonzalez de Buitrago G, Lopez de Silanes I, Gavilanes JG, Lizarbe MA. Cytotoxic mechanism of the ribotoxin alpha-sarcin. Induction of cell death via apoptosis. *European journal of biochemistry / FEBS*. 2001;268(7):2113-23.
146. An M, Wijesinghe D, Andreev OA, Reshetnyak YK, Engelman DM. pH-(low)-insertion-peptide (pHLIP) translocation of membrane impermeable phalloidin toxin inhibits cancer cell proliferation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(47):20246-50.
147. Wieland T. Modification of actins by phallotoxins. *Die Naturwissenschaften*. 1977;64(6):303-9.
148. Faulstich H, Schafer AJ, Weckauf M. The dissociation of the phalloidin-actin complex. *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*. 1977;358(2):181-4. Epub 1977/02/01.
149. De La Cruz EM, Pollard TD. Transient kinetic analysis of rhodamine phalloidin binding to actin filaments. *Biochemistry*. 1994;33(48):14387-92.
150. Tang YL, Luo Q, Ding W, Ding X, Yang ZR. [Antitumor activity of polysaccharides extracted from two wild amanitas]. *Sichuan*

- da xue xue bao Yi xue ban = Journal of Sichuan University Medical science edition. 2011;42(6):792-6.
151. Riede I. Tumor therapy with *Amanita phalloides* (death cap): stabilization of B-cell chronic lymphatic leukemia. Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY). 2010;16(10):1129-32.
  152. Norikura T, Fujiwara K, Narita T, Yamaguchi S, Morinaga Y, Iwai K, et al. Anticancer activities of thelephantin O and vialinin A isolated from *Thelephora aurantiotincta*. Journal of agricultural and food chemistry. 2011;59(13):6974-9.
  153. Norikura T, Fujiwara K, Yanai T, Sano Y, Sato T, Tsunoda T, et al. p-terphenyl derivatives from the mushroom *Thelephora aurantiotincta* suppress the proliferation of human hepatocellular carcinoma cells via iron chelation. Journal of agricultural and food chemistry. 2013;61(6):1258-64.
  154. Pan WL, Wong JH, Fang EF, Chan YS, Ye XJ, Ng TB. Differential inhibitory potencies and mechanisms of the type I ribosome inactivating protein marmorin on estrogen receptor (ER)-positive and ER-negative breast cancer cells. *Biochimica et biophysica acta*. 2013;1833(5):987-96. Epub 2013/01/01. doi: 10.1016/j.bbamcr.2012.12.013.
  155. Wong JH, Wang HX, Ng TB. Marmorin, a new ribosome inactivating protein with antiproliferative and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the mushroom *Hypsizigus marmoreus*. *Applied microbiology and biotechnology*. 2008;81(4):669-74. Epub 2008/08/30. doi: 10.1007/s00253-008-1639-3.
  156. Ikekawa T, Saitoh H, Feng W, Zhang H, Li L, Matsuzawa T. Antitumor activity of *Hypsizigus marmoreus*. I. Antitumor activity of extracts and polysaccharides. *Chemical & pharmaceutical bulletin*. 1992;40(7):1954-7.
  157. Saitoh H, Feng W, Matsuzawa T, Ikekawa T. [Antitumor activity of *Hypsizigus marmoreus*. II. Preventive effect against lung metastasis of Lewis lung carcinoma]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 1997;117(12):1006-10. Epub 1998/01/23. PubMed PMID: 9437907.
  158. Matsuzawa T, Saitoh H, Sano M, Tomita I, Ohkawa M, Ikekawa T. [Studies on antioxidant effects of *Hypsizigus marmoreus*. II. Effects of *Hypsizigus marmoreus* for antioxidant activities of tumor-bearing mice]. *Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*. 1998;118(10):476-81.

159. Yi C, Zhong H, Tong S, Cao X, Firempong CK, Liu H, et al. Enhanced oral bioavailability of a sterol-loaded microemulsion formulation of *Flammulina velutipes*, a potential antitumor drug. *International journal of nanomedicine*. 2012;7:5067-78.
160. Ding Y, Seow SV, Huang CH, Liew LM, Lim YC, Kuo IC, et al. Coadministration of the fungal immunomodulatory protein FIP-Fve and a tumour-associated antigen enhanced antitumour immunity. *Immunology*. 2009;128(1 Suppl):e881-94.
161. Gu YH, Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in ER-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncology reports*. 2006;15(2):417-23.
162. Xiao JH, Sun ZH, Pan WD, Lu YH, Chen DX, Zhong JJ. Jiangxienone, a new compound with potent cytotoxicity against tumor cells from traditional Chinese medicinal mushroom *Cordyceps jiangxiensis*. *Chemistry & biodiversity*. 2012;9(7):1349-55.
163. Yamamoto K, Kimura T, Sugitachi A, Matsuura N. Anti-angiogenic and anti-metastatic effects of beta-1,3-D-glucan purified from *Hanabiratake*, *Sparassis crispa*. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2009;32(2):259-63.
164. Yoshikawa K, Kokudo N, Hashimoto T, Yamamoto K, Inose T, Kimura T. Novel phthalide compounds from *Sparassis crispa* (*Hanabiratake*), *Hanabiratakelide A-C*, exhibiting anti-cancer related activity. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2010;33(8):1355-9.
165. Shim SM, Lee JS, Lee TS, Lee UY. Antitumor and Immunostimulating Activities of *Elfvigia applanata* Hot Water Extract on Sarcoma 180 Tumor-bearing ICR Mice. *Mycobiology*. 2012;40(1):47-52. Epub 2012/07/12.
166. Bhattarai G, Lee YH, Lee NH, Lee IK, Yun BS, Hwang PH, et al. Fomitoidin-K from *Fomitopsis nigra* induces apoptosis of human oral squamous cell carcinomas (YD-10B) via mitochondrial signaling pathway. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2012;35(10):1711-9.
167. Lee ML, Tan NH, Fung SY, Tan CS, Ng ST. The Antiproliferative Activity of Sclerotia of *Lignosus rhinoceros* (Tiger Milk Mushroom). Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. 2012;2012:697603. Epub 2012/03/29.
168. Wu Y, Wang H, Ng TB. Purification and characterization of a lectin with antiproliferative activity toward cancer cells from the



- dried fruit bodies of *Lactarius flavidulus*. *Carbohydrate research*. 2011;346(16):2576-81.
169. Zhang RY, Zhang GQ, Hu DD, Wang HX, Ng TB. A novel ribonuclease with antiproliferative activity from fresh fruiting bodies of the edible mushroom *Lyophyllum shimeiji*. *Biochemical genetics*. 2010;48(7-8):658-68. Epub 2010/05/25.
170. Sharvit LE, Wasser SP, Fares F. The effect of culture liquid ethyl acetate mycelium extracts of medicinal mushrooms on the viability of human pancreatic cancer cells. *International journal of medicinal mushrooms*. 2012;14(2):169-79.
171. Gong M, Xia M, Zhang J, Gu J, Liu X, Cheng J. A novel anti-lymphoma protein RE26 from *Rozites emodensis* (Berk.) Moser. *Applied microbiology and biotechnology*. 2012;93(3):1097-108. Epub 2011/07/14.



## KANSER DESTEK TEDAVİSİNDE MANTARLAR

**Prof. Dr. Canfeza SEZGİN**  
**Uzm. Dr. Atike Pınar ERDOĞAN**

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

Kanser, sıklığı tüm dünyada artış gösteren bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı'nın verilerine göre 2008 yılında dünya genelinde 12 milyon kişiye kanser teşhisi konulurken, bu rakamın 2030 yılında 26 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi konvansiyonel tıpta rutin olarak kullanılan iki tedavi yöntemidir. Bu yöntemlere bağlı kemik iliği baskılanması, gastrointestinal bozukluklar, alopesi, halsizlik başta olmak üzere kardiyak, solunumsal ve nörolojik pek çok yan etki ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkiler hastaların tedaviye uyumunu etkilemekte ve yaşam kalitesini bozmaktadır. Buna bağlı olarak alternatif veya tamamlayıcı kanser tedavileri arayışı gün geçtikçe artmaktadır. Aşağıda kanser destek tedavisinde en sık kullanılan mantarlar özetlenmiştir.

### **AHCC**

Açılımı "Active Hexose Correlated Compound" olan bu mantar kapsülü düşük molekül ağırlıklı polisakkaridlerden oluşan bir bileşendir. Mekanizması tam olarak aydınlatılmamış olsa da immünstimülan etkileri olduğu bilinmektedir (1).

İn vitro ortamda natural killer (NK) hücre aktivitesini güçlendirdiği, farelerde endojen IL-12 üretimini uyardığı ve influenza enfeksiyonuna karşı immün yanıtı güçlendirdiği gösterilmiştir. Ayrıca inflamatuvar sitokinleri ve lenfosit aktivasyonunu artırarak bakteriyel enfeksiyonlara karşı direnç gelişiminde rol oynadığı da düşünülmektedir (2, 3, 4).

Hayvan çalışmalarında antioksidan etkileri olduğu, oksidatif strese bağlı hasarlardan koruyucu olabileceği öne sürülmüştür (5). Kemoterapiye bağlı nötropeni gelişmiş olan farelerde *Candida Albicans*'a karşı immün yanıtı güçlendirdiği gösterilen bu bileşiğin yine farelerde pek çok anti-kanser ilaca bağlı yan etkileri hafiflettiği görülmüştür. Günümüzde bu etkilerin moleküler mekanizmaları henüz tanımlanabilmiş değildir (6, 7, 8) Matsui ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif bir kohort çalışmasında histolojik olarak doğrulanmış hepatoselüler karsinom (HCC) tanılı 269 hasta küratif rezeksiyon uygulandıktan sonra, herhangi bir randomizasyon ya da plasebo uygulanmadan, hastaların bir kısmına 3 gr/gün oral AHCC verilmiştir. AHCC almayan hastalara göre alan grupta rekürrense kadar geçen sürenin istatistiksel olarak anlamlı şekilde uzadığı, karaciğer fonksiyon testleri üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin muhtemelen nitrik oksit (NO) üretiminin düzenlenmesi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (9). İn vitro çalışmalar ve hayvan çalışmaları ile AHCC'nin bazı antikanser etkileri olduğu, sisplatin ile tedavi edilen farelerde sisplatine bağlı yan etkileri azaltırken antitümör etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (10). 50 yaş üstü sağlıklı erişkinlerde de AHCC'nin CD4(+) ve CD8(+) T hücre aracılı immün yanıtı güçlendirdiği, dendritik hücrelerin sayısı ve işlevini artırdığı görülmüştür (11).

AHCC kullanımı ile en sık gözlenen yan etkiler diyare ve kaşıntıdır. Sitokrom P450 enzim sistemini indükleyerek

doksorubisin ve ondansetron gibi ilaçların etkilerini azaltabilmektedir.

Kanser tedavisinde kullanımına ilişkin daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **MAİTAKE MANTARI**

“King of mushrooms”, “Dancing mushroom” gibi adlarla da bilinen *Grifola frondosa* Asya’da gıda maddesi olarak sıkça tüketilen ve geleneksel doğu tıbbında diyabet ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan bir mantardır. Protein bağlı bir polisakkarit olan beta 1,6-glukan aktif bileşeni olarak tanımlanmıştır.

Maitake ekstreleri immünstimülan etkileri nedeniyle Human Immunodeficiency Virus (HIV) ve kanser tedavilerinde gıda desteği olarak kullanılmak üzere piyasada bulunmaktadır.

Etkisini makrofaj, NK, T hücreleri olduğu kadar IL-1 ve süperoksit anyonları aktive ederek gösterdiği düşünülmektedir (12, 13). Lin ve ark. çalışmasında Maitake ekstresinin doksorubisin ile tedavi edilen farelerin kemik iliği hücrelerinde büyüme ve farklılaşmayı artırarak kemik iliği toksisitesini azalttığı gösterilmiştir (14).

İn vitro bir çalışmada Maitake D fraksiyonunun hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu baskılayarak tümör metastazını inhibe ettiği görülmüştür (15). Yine D fraksiyonu ile yapılan bir çalışmada proapoptotik BAK-1 gen ekspresyonunu artırarak antitümör etkinlik gösterdiği öne sürülmüştür (16). Başka bir çalışmada *Grifola frondosa*’dan elde edilen beta glukan GFPBW1 de, Dektin/Syk/ NF- $\kappa$ B sinyal yolağı aracılığıyla makrofajları aktive ederek antitümör etkinlik sağlamıştır (17). Farelerde yapılan diğer bir çalışmada oral Maitake ekstresinin hematopoetik hücrelerin aktif myeloid hücrelere dönüşümünü ve

kemoterapiye bağılı myelosupresyonda periferik kan lökosit iyileşmesini arttırdığı gözlenmiştir (18). Mesane kanseri hücrelerine karşı interferon (IFN) etkinliğini arttırdığını ve inflamatuvar barsak hastalığında inflamasyonu azalttığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (19, 20). Postmenopozal meme kanseri hastalarının alındığı bir faz I/II çalışmada Maitake ekstresinin oral kullanımının immünmodülatör etkileri izlenmiştir (21).

İçeriğindeki alfa glukanın insülin reseptörleri üzerinde insülin duyarlılığını artırıcı ve periferik dokularda insülin direncini iyileştirici etkileri mevcut olan Maitake mantarının polikistik over sendromunda kullanımına ilişkin çalışmalar da bulunmaktadır (22). Kan şekerini düşürücü etkisinden dolayı hipoglisemik ajanlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir. Warfarin ile etkileşerek kanamaya eğilim meydana getirebilir.

## **SHİİTAKE MANTARI**

“Forest Mushroom”, “Hua gu” olarak da bilinen *Lentinula edodes*’in taze ve kuru formları Doğu Asya mutfağında yaygın olarak kullanılmaktadır. İçeriğindeki lentinan isimli polisakkaridin (1,3 beta-D-glukan) immünregülatör, antimikrobiyal, antiviral ve kolesterol düşürücü etkileri mevcuttur (23). Shiitake su ekstresinin insan nötrofillerinde IL-1 üretimini ve apoptozu azalttığı, protein bileşeni olan “lentin”in ise güçlü antifungal etkileri olduğu gösterilmiştir (24). İn vitro bir çalışmada lentinin lösemi hücre proliferasyonunu inhibe ettiği ve HIV-1 revers transkriptaz aktivitesini baskıladığı gözlemlenmiştir (25). Kolon kanseri hücrelerinde anti-kanser etkili olabileceği saptanmış ve bu etkiden prokarsinojenleri aktif formlarına dönüştüren sitokrom P450 1A enzimlerini baskılayıcı özelliğinin sorumlu olabileceği düşünülmüştür (26). Birkaç çalışmada lentinanın oral

kullanımı ile HCC, mide, kolorektal ve pankreas kanseri hastalarının yaşam kalitesi ve sağkalımı üzerine olumlu etkiler elde edilmiştir (27, 28, 29, 30). Küçük bir hasta grubunda yapılan bir çalışmada ise Shiitake ekstresinin kemoterapiye bağlı yan etkilerin görülme sıklığını azalttığı görülmüştür (31). Shiitake mantarının uzun süreli tüketimi dermatit, fotosensitivite, eozinofili, alerjik reaksiyonlar ve dispeptik yakınmalara sebep olabilir.

Klinik çalışmalarda yan etkilerinin az olması ve etkinliğinin saptanması nedeniyle seçilmiş hastalarda kemoterapi ile beraber veya tek başına kullanılabilir (32).

### **BLAZEİ MANTARI**

“Himematsutake”, “Sun mushroom”, “Coguelo do Sol” gibi isimlerle de bilinen *Agaricus blazei* anavatanı Brezilya olan ve tıbbi amaçlı kullanım için Japonya’da yetiştirilen yenilebilir bir mantardır. Ateroskleroz, hepatit, hiperlipidemi, diyabet, dermatit ve kanser tedavisinde kullanılmaktadır.

*Agaricus*’un antitümör ve immünmodülatör etkilerinin immün sistemin potansiyalizasyonu veya anjiogenezin direk inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir (33) *Agaricus*’un başlıca bileşenlerinden olan ergosterol’ün farelerde anjiogenezi inhibe ederek tümör gelişimini durdurduğu gösterilmiştir (34). Başka çalışmalarda da *Agaricus* ekstresindeki polisakkaritlerin makrofaj ve NK aktivasyonuna yol açtığı ve tümör taşıyan farelerde sitotoksik T lenfosit aktivitesini indüklediği gözlenmiştir (35). Serviks, over ve endometrium kanseri nedeniyle üç haftada bir karboplatin- etoposid veya karboplatin-paklitaksel kemoterapilerini alan 100 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastalar plasebo veya günde 3 kez *Agaricus* ekstresi alan iki kola randomize edilmiştir. Birinci ve ikinci kürden bir gün önce hastalardan kan örnekleri alınmıştır. *Agaricus* kolunda

NK aktivitesi belirgin şekilde artmış olarak izlenirken; lenfokin aracılı sitotoksinite ve monosit aktivitesinde fark saptanmamıştır. Ek olarak duygusal değişkenlik, alopesi, halsizlik ve iştah kaybı gibi kemoterapi ilişkili yan etkilerde de azalma gözlenmiştir; ancak bir diğer klinik çalışmada ileri yaşlı kadınlarda benzer etkiler sağlanamamıştır (36, 37). Ayrıca Agaricus ekstresinin kaspaz 3 aktivitesini uyardığı ve telomeraz aktivitesini azaltarak kanser hücre hatlarında apopitozu indüklediği de gösterilmiştir (38). Lee ve ark çalışmasında da ilaç dirençli insan HCC hücrelerinde doksorubisin aracılı apopitozu arttırdığı saptanmıştır (39). Bileşenlerinden biri olan Agaritin ise U937 lösemik hücre hattında yine apopitozu indükleyerek antitümör etkinlik göstermiştir (40). Sarkom hücrelerinin büyümesini inhibe ettiğini öne süren çalışmalar da mevcuttur (41).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Agaricus ekstresinin östrojen benzeri etkisi sayesinde hücre sinyal yolları üzerinden endotelial hücre hasarını önleyerek aterosklerozdan korunmaya yardımcı olduğu öne sürülmüştür (42). Bu çalışma ışığında hormon duyarlı tümörü olan hastalarda dikkatli kullanılması gerektiği söylenebilir.

En sık görülen yan etkileri karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, karaciğer yetmezliği ve keilitir (43, 44). Sitokrom 3A4'ü inhibe ettiğinden bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların hücre içi konsantrasyonunu etkileyebilir. Hipoglisemik ilaçların etkisini arttırabilir.

## **REİSHİ MANTARI**

“Ling zhi” ya da “ölümsüzlük mantarı” olarak da anılan Ganoderma Lucidum, geleneksel Uzak Doğu tıbbında önemli role sahip olan bir mantardır. Aktif bileşenlerinin beta glukana ve triperden içerdiği düşünülmektedir. HIV ve kanser hastalarında immüstimulan olarak kullanılmaktadır.



Reishi özlerinin hem in vivo hem de in vitro immünmodülatör, antiinflamatuvar, renoprotektif ve hepatoprotektif özellikleri bulunmaktadır (45, 46, 47). İn vitro ve hayvan çalışmaları ile kemoterapiye bağlı bulantıyı hafiflettiği, lösemi hücrelerinde radyoterapinin etkinliğini arttırdığı, over kanseri hücrelerinin sisplatine duyarlılığını arttırdığı gösterilmiş ve sisplatin ilişkili nefrotoksisiteyi önleyebileceği öne sürülmüştür (48, 49, 50, 51).

Küçük çaplı klinik çalışmalarda, reishinin plazma antioksidan kapasitesini arttırdığı, ileri evre kanser hastalarında immün yanıtı arttırdığı gösterilmiştir. Sağlıklı insanlarda yapılan bir çalışmada 1.44 gr/gün kapsül formunda veya 13.2 gr/gün taze mantar formunda reishi mantarı verilmesinin belirgin yan etkisinin bulunmadığı, kanda antioksidan kapasitenin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (52, 53).

Tripterin bileşeninin matriks metalloproteinaz ekspresyonunu azaltarak tümör invazyonunu inhibe ettiği ve endotelial hücrelere adezyonu önleyerek metastaz gelişimini önlediği bilinmektedir (54, 55). Son zamanlarda reishinin çeşitli kanser hücre hatlarına karşı sitotoksik reseptörleri (NKG2D/NCR) aktive ederek NK hücre sitotoksitesini indüklediği gözlenmiştir (56). Ayrıca reishi polisakkaritlerinin melanom hücrelerinde major histokompatibilite kompleksi (MHC-1) ekspresyonunu ve kostimülatör molekülleri artırarak antitümör sitotoksikite üzerine olumlu etkileri olduğu bulunmuştur (57).

5-alfa redüktaz inhibisyonu ile benign prostat hiperplazisini önlediğini ve olgu bazında HCC remisyonunu sağladığını öne süren yayınlar da bulunmaktadır.

Beş randomize kontrollü çalışmanın dahil edilerek 373 olgunun analiz edildiği bir metaanalizde antikanser rejimlere ek olarak Ganoderma lucidum ekstresi kullanan hastalarda

kemoterapi ve radyoterapiye yanıt oranları kullanmayanlara göre 1.27 kat daha fazla bulunmuştur; ancak tek başına kullanımı ile anlamlı tümör küçülmesi sağlanamamıştır. Bu çalışmalarda G. lucidum CD3, CD4 ve CD8 lenfosit yüzdelelerini önemli oranda artırarak immün sistemi uyarırken tümör hücrelerine karşı immün yanıtın asıl göstergesi olan NK hücre aktivitesinde önemsiz sayılabilecek bir artış ortaya koymuştur. Ek analizlerde G.lucidum alan grupta kontrol grubuna göre yaşam kalitesinin daha iyi olduğu gözlenmiştir. Dahil edilen çalışmaların küçük hasta gruplarıyla yapılmış ve tüm olguların Çin popülasyonundan seçilmiş olması gibi yöntemsel endişeler metaanalizin kanıt gücünü ve uygulanabilirliğini olumsuz etkilemektedir. Sonuç olarak, G.lucidum'un kanser tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılması önerilmemekle birlikte uzun dönem sağkalım üzerine etkili olabileceği, immün yanıtı uyararak ve tedaviye tümör yanıtını artırarak konvansiyonel tedaviye tamamlayıcı destek tedavi olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (58).

En sık görülen yan etkileri hepatotoksisite, diyare ve cilt kuruluğudur. Antioksidan olması nedeniyle bazı kemoterapi ilaçlarının etkisini azaltabilir. CYP 2E1, CYP 1A2 ve CYP 3A inhibisyonu yaptığından bu enzimler ile metabolize olan ilaçların etkisini arttırabilir. Antikoagülan ve antiplatelet ilaçlarla etkileşerek kanama riskini arttırabilir. İmmüsupresif tedavi alan hastalarda kullanımı önerilmemektedir.

## **CHAGA MANTARI**

“Inonotus obliquus”, “birch conk” gibi isimleri de olan, Huş ağacı başta olmak üzere soğuk iklimlerde yaşayan ağaçlarda yetişen chaga, Rusya ve Kuzey Avrupa ülkelerinde nesillerdir yöresel tıpta kullanılan bir mantardır. Chaga mantarı üzerinde yetiştiği ağaçtan besin maddelerini çeker ve ekstreleri tipik olarak ağaç kabuğunun iç katmanlarından köken alır. Aktif bileşenlerinin betulinik asit,

steroller ve polisakkaritler gibi triptenlerden oluştuğu düşünülmektedir.

Farelerde antikanser, antiviral, antiplatelet, antienflamatuvar, analjezik, immünstimülan ve hipoglisemik etkileri gösterilmiştir (59). Chaga ekstresinin (Bax ve kaspaz-3 upregülasyonu ve Bcl-2 downregülasyonu ile) kolon kanseri ve hepatoma hücrelerinde hücre proliferasyonu üzerine inhibitör ve proapoptotik etkileri bulunmaktadır (60, 61).

Chaganın bileşenlerinden biri olan betulinik asit, kanser hücrelerinin mitokondrisi üzerine direk etki ile apoptozu tetikler ve sitotoksik etki gösterir.

Diğer tıbbi mantarlar gibi chaga da immünmodülatör etkileri olan beta glukanolardan zengindir. Beta glukanolar kompleman reseptörü-3'e (CR3) bağlanarak immün sistem hücrelerinin kanser hücrelerini tanınmasını sağlar.

Hayvan modellerinde radyasyon ilişkili sitotoksiteyi azalttığı ve tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği görülmüştür (62, 63). Antienflamatuvar ve analjezik etkilerinin nitrik oksit sentaz (iNOS) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) inhibisyonu aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (64). Chaga kullanımı ile belirgin bir yan etki bildirilmemiştir. Hipoglisemik ve antikoagülan ilaçlarla etkileşebilir.

## **OYSTER MANTARI**

"Brown oyster mushroom", "Hao gu" gibi isimleri de olan *Pleurotus ostreatus*, Kuzey Amerika ve Avrupa'da yaygın olarak yetişen yenilebilir bir mantar türüdür.

Farelerde yapılan in vivo deneyler ve çalışmalarda oyster mantarının antitümör, immünmodülatör, antifungal, lipid düşürücü ve hipoglisemik özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bu yararlı etkileri polisakkaritler, lektinler ve peptidler aracılığıyla göstermektedir (65, 66, 67, 68, 69).

Oyster mantarının gövdesinden izole edilen bir lektinin sarkom ve hepatomlu farelerde antitümör etki gösterdiği, içeriğindeki RNase Po1 aracılığıyla tümör hücrelerinde apoptozun indüklendiği gözlenmiştir (70). Sporlarına maruziyet halinde astım atakları ve alerjik alveolit görülebilmektedir.

Kanser destek tedavisinde kullanımını önerebilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (71).

## KAYNAKLAR

1. Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern Med Rev.* Feb 2000;5(1):4-27.
2. Yagita A, Maruyama S, Wakasugi S, Sukegawa Y. H-2 haplotype-dependent serum IL-12 production in tumor-bearing mice treated with various mycelial extracts. *In Vivo.* Jan-Feb 2002;16(1):49-54.
3. Nogusa S, Gerbino J, Ritz BW. Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice. *Nutr Res.* 2009;29(2):139-43.
4. Aviles H, Belay T, Fountain K, Vance M, Sun B, Sonnenfeld G. Active hexose correlated compound enhances resistance to *Klebsiella pneumoniae* infection in mice in the hind limb-unloading model of spaceflight conditions. *J Appl Physiol.* Aug 2003;95(2):491-496.
5. Ye SF, Ichimura K, Wakame K, Ohe M. Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress. *Life Sci.* Dec 19 2003;74(5):593-602.
6. Ikeda T, Ishibashi H, Fujisaki R, et al. Prophylactic efficacy of a basidiomycetes preparation AHCC against lethal *Candida albicans* infection in experimental granulocytopenic mice. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi.* 2003;44(2):127-131.
7. Shigama K, Nakaya A, Wakame K, Nishioka H, Fujii H. Alleviating effect of active hexose correlated compound (AHCC) for anticancer drug-induced side effects in non-tumor-bearing mice. *J Exp Ther Oncol.* 2009;8(1):43-51.

8. Sun B, Wakame K, Sato E, Nishioka H, Aruoma OI, Fujii H. The effect of active hexose correlated compound in modulating cytosine arabinoside-induced hair loss, and 6-mercaptopurine- and methotrexate-induced liver injury in rodents. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(3-4):293-9.
9. Matsui Y, Uhara J, Satoi S, et al. Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study. *J Hepatol.* Jul 2002;37(1):78-86.
10. Hirose A, Sato E, Fujii H, Sun B, Nishioka H, Aruoma OI. The influence of active hexose correlated compound (AHCC) on cisplatin-evoked chemotherapeutic and side effects in tumor-bearing mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* Jul 15 2007;222(2):152-158.
11. Yin Z, Fujii H, Walshe T. Effects of active hexose correlated compound on frequency of CD4+ and CD8+ T cells producing interferon- $\gamma$  and/or tumor necrosis factor- $\alpha$  in healthy adults. *Hum Immunol.* 2010;71(12):1187-90.
12. Adachi K, Nanba H, Kuroda H. Potentiation of host-mediated antitumor activity in mice by beta glucan obtained from *Grifola frondosa* (maitake). *Chem Pharm Bull* 1987;35:262-70
13. Horio H, Ohtsuru M. Maitake (*Grifola frondosa*) improve glucose tolerance of experimental diabetic rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2001;47:57-63.
14. Lin H, et al. Maitake beta-glucan MD-fraction enhances bone marrow colony formation and reduces doxorubicin toxicity in vitro. *Int Immunopharmacol* 2004 Jan;4(1):91-9.
15. Masuda Y, Murata Y, Hayashi M, Nanba H. Inhibitory effect of MD-Fraction on tumor metastasis: involvement of NK cell activation and suppression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 expression in lung vascular endothelial cells. *Biol Pharm Bull* 2008 Jun;31(6):1104-8.
16. Soares R, Meireles M, Rocha A, et al. Maitake (D fraction) mushroom extract induces apoptosis in breast cancer cells by BAK-1 gene activation. *J Med Food.* 2011 Jun;14(6):563-72.
17. Fang J, Wang Y, Lv X, et al. Structure of a  $\beta$ -glucan from *Grifola frondosa* and its antitumor effect by activating Dectin-1/Syk/NF- $\kappa$ B signaling. *Glycoconj J.* 2012 Aug;29(5-6):365-77.
18. Lin H, de Stanchina E, Zhou XK, et al. Maitake beta-glucan promotes recovery of leukocytes and myeloid cell function in peripheral blood from paclitaxel hematotoxicity. *Cancer Immunol Immunother.* 2010 Jun;59(6):885-97.

19. Louie B, Rajamahanty S, Won J, Choudhury M, Konno S. Synergistic potentiation of interferon activity with maitake mushroom d-fraction on bladder cancer cells. *BJU Int.* 2010 Apr;105(7):1011-5.
20. Lee JS, Park SY, Thapa D, et al. Grifola frondosa water extract alleviates intestinal inflammation by suppressing TNF-alpha production and its signaling. *Exp Mol Med.* 2010 Feb 28;42(2):143-54.
21. Deng G, Lin H, Seidman A, et al. A phase I/II trial of a polysaccharide extract from Grifola frondosa (Maitake mushroom) in breast cancer patients: immunological effects. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009 Sep;135(9):1215-21
22. Chen JT, Tominaga K, Sato Y, Anzai H, Matsuoka R. Maitake mushroom (*Grifola frondosa*) extract induces ovulation in patients with polycystic ovary syndrome: a possible monotherapy and a combination therapy after failure with first-line clomiphene citrate. *J Altern Complement Med.* 2010 Dec;16(12):1295-9.
23. Hobbs C. *Medicinal Mushrooms*, 3rd ed. Loveland (CO): Interweave Press; 1996.
24. Sia GM, Candish JK. Effects of shiitake (*Lentinus edodes*) extract on human neutrophils and the U937 monocytic cell line. *Phytother Res* 1999;13(2):133-7.
25. Ngai PH, Ng TB. Lentin, a novel and potent antifungal protein from shiitake mushroom with inhibitory effects on activity of human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase and proliferation of leukemia cells. *Life Sci.* Nov 14 2003;73(26):3363-3374.
26. Ng ML, Yap AT. Inhibition of human colon carcinoma development by lentinan from shiitake mushrooms (*Lentinus edodes*). *J Altern Complement Med* 2002;8(5):581-589.
27. Isoda N, Eguchi Y, Nukaya H, et al. Clinical efficacy of superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2009 Mar-Apr;56(90):437-41.
28. Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer Res.* 2009 Jul;29(7):2739-45.
29. Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, et al. Efficacy of orally administered superfine dispersed lentinan (beta-1,3-glucan) for the treatment of advanced colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2009 Jul;29(7):2611-7.

30. Shimizu K, Watanabe S, Watanabe S, et al. Efficacy of oral administered superfine dispersed lentinan for advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2009 Jan-Feb;56(89):240-4.
31. Okuno K, Uno K. Efficacy of orally administered Lentinula edodes mycelia extract for advanced gastrointestinal cancer patients undergoing cancer chemotherapy: a pilot study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(7):1671-4.
32. Sezgin C. *Hangi Kansere Hangi Bitki*. 3.Baskı. İstanbul. Hayykitap. 2012
33. Kimura Y, Kido T, Takaku T, et al. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Sci*. Sep 2004;95(9):758-764.
34. Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr*. May 2001;131(5):1409-1413.
35. Takimoto H, Wakita D, Kawaguchi K, et al. Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus blazei* fruiting bodies. *Biol Pharm Bull*. Mar 2004;27(3):404-406.
36. Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. Jul-Aug 2004;14(4):589-594.
37. Lima CU, Souza VC, Morita MC, Chiarello MD, Karnikowski MG. *Agaricus blazei* Murrill and inflammatory mediators in elderly women: a randomized clinical trial. *Scand J Immunol*. 2012 Mar;75(3):336-41.
38. Gao L, Sun Y, Chen C, et al. Primary mechanism of apoptosis induction in a leukemia cell line by fraction FA-2-b-ss prepared from the mushroom *Agaricus blazei* Murill. *Braz J Med Biol Res*. Nov 2007;40(11):1545-1555.
39. Lee JS, Hong EK. *Agaricus blazei* Murill enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by NFκB-mediated increase of intracellular doxorubicin accumulation. *Int J Oncol*. 2011 Feb;38(2):401-8.
40. Akiyama H, Endo M, Matsui T, et al. Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochim Biophysica Acta*. May 2011;1810(5):519-525.

41. Lee YL, Kim HJ, Lee MS, et al. Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 strain) inhibited tumor growth in a sarcoma 180 inoculation model. *Exp Anim.* Oct 2003;52(5):371-375.
42. Dong S, Furutani Y, Suto Y, et al. Estrogen-like activity and dual roles in cell signaling of an *Agaricus blazei* Murrill mycelia-dikaryon extract. *Microbiol Res.* Oct 17 2011.
43. Mukai H, Watanabe T, Ando M, et al. An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* Dec 2006;36(12):808-810.
44. Suehiro M, Katoh N, Kishimoto S. Cheilitis due to *Agaricus blazei* Murrill mushroom extract. *Contact Dermatitis.* May 2007;56(5):293-294.
45. Chen HS, Tsai YF, Lin S, et al. Studies on the immunomodulating and anti-tumor activities of *Ganoderma lucidum* (Reishi) polysaccharides. *Bioorg Med Chem.* Nov 1 2004;12(21):5595-5601
46. Shieh YH, Liu CF, Huang YK, et al. Evaluation of the hepatic and renal-protective effects of *Ganoderma lucidum* in mice. *Am J Chin Med.* 2001;29(3-4):501-7.
47. Jin H, Jin F, Jin JX, et al. Protective effects of *Ganoderma lucidum* spore on cadmium hepatotoxicity in mice. *Food Chem Toxicol.* 2013 Feb;52:171-5.
48. Wang CZ, Basila D, Aung HH, et al. Effects of *ganoderma lucidum* extract on chemotherapy-induced nausea and vomiting in a rat model. *Am J Chin Med.* 2005;33(5):807-815.
49. Kim KC, Jun HJ, Kim JS, Kim IG. Enhancement of radiation response with combined *Ganoderma lucidum* and *Duchesnea chrysantha* extracts in human leukemia HL-60 cells. *Int J Mol Med.* 2008 Apr;21(4):489-98.
50. Zhao S, Ye G, Fu G, Cheng JX, Yang BB, Peng C. *Ganoderma lucidum* exerts anti-tumor effects on ovarian cancer cells and enhances their sensitivity to cisplatin. *Int J Oncol.* 2011 May;38(5):1319-27.
51. Pillai TG, John M, Sara Thomas G. Prevention of cisplatin induced nephrotoxicity by terpenes isolated from *Ganoderma lucidum* occurring in Southern Parts of India. *Exp Toxicol Pathol.* 2011 Jan;63(1-2):157-60.
52. Wachtel-Galor S, Tomlinson B, Benzie IF. *Ganoderma lucidum* ("Lingzhi"), a Chinese medicinal mushroom: biomarker responses in a controlled human supplementation study. *Br J Nutr.* Feb 2004;91(2):263-269.
53. Gao Y, Zhou S, Jiang W, et al. Effects of ganopoly (a *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune



- functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol Invest.* Aug 2003;32(3):201-215.
54. Chen NH, Liu JW, Zhong JJ. Ganoderic Acid me inhibits tumor invasion through down-regulating matrix metalloproteinases 2/9 gene expression. *J Pharmacol Sci.* Oct 2008;108(2):212-216.
  55. Li YB, Wang R, Wu HL, et al. Serum amyloid A mediates the inhibitory effect of *Ganoderma lucidum* polysaccharides on tumor cell adhesion to endothelial cells. *Oncol Rep.* Sep 2008;20(3):549-556.
  56. Chang CJ, Chen YY, Lu CC, et al. *Ganoderma lucidum* stimulates NK cell cytotoxicity by inducing NKG2D/NCR activation and secretion of perforin and granulysin. *Innate Immun.* 2013 Jun 26. [Epub ahead of print]
  57. Sun LX, Lin ZB, Duan XS, et al. Enhanced MHC class I and costimulatory molecules on B16F10 cells by *Ganoderma lucidum* polysaccharides. *J Drug Target.* 2012 Aug;20(7):582-92
  58. Jin X, Ruiz Beguerie J, Sze DMY, Chan GCF. *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment (Review) Copyright © 2012 The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
  59. Park YM, Won JH, Kim YH, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of the methanol extract of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol.* Oct 3 2005;101(1-3):120-128.
  60. Youn MJ, Kim JK, Park SY, et al. Chaga mushroom (*Inonotus obliquus*) induces G0/G1 arrest and apoptosis in human hepatoma HepG2 cells. *World J Gastroenterol.* Jan 28 2008;14(4):511-517.
  61. Lee SH, Hwang HS, Yun JW. Antitumor activity of water extract of a mushroom, *Inonotus obliquus*, against HT-29 human colon cancer cells. *Phytother Res.* Apr 15 2009
  62. Zhong XH, Ren K, Lu SJ, Yang SY, Sun DZ. Progress of research on *Inonotus obliquus*. *Chin J Integr Med.* Apr 2009;15(2):156-160
  63. Youn MJ, Kim JK, Park SY, et al. Potential anticancer properties of the water extract of *Inonotus* [corrected] *obliquus* by induction of apoptosis in melanoma B16-F10 cells. *J Ethnopharmacol.* Jan 21 2009;121(2):221-228.
  64. Park YM, Won JH, Kim YH, et al. In vivo and in vitro anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of the methanol extract of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol.* Oct 3 2005;101(1-3):120-128.

65. Wasonga CG, Okoth SA, Mukuria JC, Omwandho CO. Mushroom polysaccharide extracts delay progression of carcinogenesis in mice. *J Exp Ther Oncol.* 2008;7(2):147-52.
66. Jedinak A, Sliva D. *Pleurotus ostreatus* inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *Int J Oncol.* 2008 Dec;33(6):1307-13.
67. Chen JN, Wang YT, Wu JS. A glycoprotein extracted from golden oyster mushroom *Pleurotus citrinopileatus* exhibiting growth inhibitory effect against U937 leukemia cells. *J Agric Food Chem.* 2009 Aug 12;57(15):6706-11.
68. Shlyakhovenko V, Kosak V, Olishevsky S. Application of DNA from mushroom *Pleurotus ostreatus* for cancer biotherapy: a pilot study. *Exp Oncol.* 2006 Jun;28(2):132-5.
69. Sarangi I, Ghosh D, Bhutia SK, et al. Anti-tumor and immunomodulating effects of *Pleurotus ostreatus* mycelia-derived proteoglycans. *Int Immunopharmacol.* 2006 Aug;6(8):1287-97.
70. Wang H, Gao J, Ng TB. A new lectin with highly potent antihepatoma and antisarcoma activities from the oyster mushroom *Pleurotus ostreatus*. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 275(3):810-816.
71. [www.mskcc.org](http://www.mskcc.org)

## **EGE TIP AYIN KİTAPLARINDAN YAYIMLANMIŞ ÖRNEKLER**

<b><u>S.NO</u></b>	<b><u>YIL</u></b>	<b><u>KİTABIN ADI</u></b>
109.	2010	<b>İdiyopatik Hiperhidrozis ve Tedavisi</b> Editör: Prof. Dr. Ufuk ÇAĞIRICI
110.	2011	<b>Grip (İnfluenza)</b> Editör: Doç. Dr. Candan ÇİÇEK
111.	2011	<b>Her Şeye Rağmen Etik</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
112.	2011	<b>İnsan Gelişiminin Erken Dönemi ve Plasental Bozukluklar</b> Editör: Prof. Dr. Hüseyin YILMAZ
113.	2011	<b>Geriatride 5D'ler</b> Editör: Prof. Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Doç.Dr. Fulden SARAÇ
114.	2011	<b>Geriatride Sık Rastlanan Tıbbi Sorunlar</b> Editör: Prof. Dr.Sibel ÜLKER GÖKSEL Yrd. Doç.Dr. Mehmet Akif YALÇIN
115.	2012	<b>Menopoz</b> Editör: Prof. Dr.Kemal ÖZTEKİN
116.	2012	<b>Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım</b> Editör: Prof. Dr. Mehdi ZOGHİ
117.	2012	<b>Lokal Anestezikler</b> Editör: Doç. Dr. Semra KARAMAN Prof. Dr. Aytül ÖNAL
118.	2013	<b>Cumhuriyetten Önce ve Sonra Ülkemizde Hastaneler, Çocuk Hastaneleri ve Tıp Eğitimi</b> Editör: Prof. Dr. Baha TANELİ Doç.Dr. Hatice ŞAHİN
119.	2013	<b>Kan Yolu İle Bulaşan İnfeksiyöz Etkenler</b> Editör: Prof. Dr. Rüşçan YAZAN SERTÖZ
120.	2013	<b>Diş Hekimliğinde Anestezi ve Analjezi</b> Editör: Prof. Dr. Taner BALCIOĞLU Prof.Dr. Bahar SEZER
121.	2013	<b>Başarı Yolunda Rüzgarını Kendin Yarat</b> Editör: Doç.Dr. Tezan BİLDİK
122.	2013	<b>Ötanazi</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN
123.	2014	<b>Konjenital Kalp Cerrahisi ve Anestezi</b> Editör: Doç.Dr. Seden KOCABAŞ
124.	2014	<b>Sağlıkta Şiddet Sorunu</b> Editör: Doç. Dr. Çağatay ÜSTÜN

Ayın Kitaplarını;  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu'ndan temin edebilirsiniz.  
**Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Bürosu**

Tel : (0232) 390 31 03 e-mail : [egedergisi35@gmail.com](mailto:egedergisi35@gmail.com)

# MANTARLARIN KANSER DESTEK TEDAVİSİNDE KULLANIMI

Son yıllarda mantarlardan elde edilen birçok biyoaktif molekülün normal hücreler üzerinde herhangi bir toksik etki göstermeden kanser hücrelerini hedeflediğinin bulunması bu alana olan ilginin giderek artmasına neden olmuştur. Bu kitap, uzun yıllardır araştırmaları süren veya klinik kullanımına başlanmış farmakolojik olarak aktif mantar moleküllerini ve son yıllarda anti-kanser etkileri yeni keşfedilmiş olan içeriği tam kesinleşmemiş mantar türlerini de içerecek şekilde mantarların kanser tedavisindeki farmakolojik potansiyelleri hakkında güncel bir kaynak oluşturma amacı taşımaktadır.



Basımevi  
Müdürlüğü

ISSN: 978-605-338-100-8

