



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**SCREENING DE COMPUESTOS BIOACTIVOS
EN EL REINO *FUNGI***

Autor: Diego Jesús Rodrigo Lambán

Fecha: Junio 2020

Tutor: Daniel Pablo de la Cruz Sánchez Mata

Departamento de Farmacología, Farmacognosia y Botánica
(Unidad Botánica)

RESUMEN

El Reino *Fungi* ha sido y es en la actualidad objeto de estudio por parte de la comunidad científica. Sin embargo, debido a su biodiversidad y complejidad, los hongos siguen siendo los “grandes desconocidos”. Por su valor nutritivo y presencia de ciertas sustancias con propiedades beneficiosas y saludables, se convierten en los candidatos perfectos como fuente de salud y posible uso en la terapéutica.

Los denominados “compuestos bioactivos” son un conjunto de moléculas de distinta estructura, origen y naturaleza, presentes en determinadas especies fúngicas, los cuales son los principales responsables de la actividad funcional de los mismos.

Las últimas aportaciones científicas van encaminadas a demostrar la relación entre distintas especies fúngicas y la aparición de enfermedades neurodegenerativas. En la actualidad, una gran cantidad de estudios tratan de ahondar en la búsqueda de información que pueda dilucidar y aclarar nuevas propiedades, capacidades y actividades de los hongos.

- **Palabras clave:** *Fungi*, compuesto bioactivo, antioxidante, hipoglucémico, hipolipemiante, inmunoestimulante, antitumoral, antiviral, antialérgico, antihipertensivo, neurodegenerativa.

OBJETIVOS

La siguiente revisión bibliográfica es resultado de un análisis minucioso y pormenorizado de los estudios elaborados sobre algunas especies fúngicas más relevantes. A lo largo de la misma, se describe la composición, características funcionales y compuestos de interés de algunas de ellas. En esencia, el fin último es demostrar la utilidad y beneficio del uso de los hongos, de forma generalizada, en diversas patologías.

INTRODUCCIÓN

- **RELEVANCIA DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS EN EL REINO *FUNGI***

Los compuestos bioactivos son un conjunto de sustancias que pueden actuar tanto de forma beneficiosa como perjudicial sobre la salud de los seres vivos. Estas moléculas, presentes en los denominados “alimentos funcionales”, están producidas por una gran variedad de organismos; bacterias, plantas, animales en menor medida...y por supuesto, por hongos.

Históricamente, la mayor parte de investigaciones científicas sobre estos compuestos bioactivos, se han centrado en el estudio de los organismos vegetales, puesto que en términos cuantitativos, la importancia en los mismos es superior a la de cualquier otro reino. Sin embargo, en la actualidad los últimos estudios hacen referencia a las propiedades nutritivas y sustancias activas presentes en el reino *Fungi*. Por su desconocimiento y la atracción actual que despiertan, se están convirtiendo en uno de los alimentos funcionales más estudiados en la actualidad.

A continuación, se exponen las principales especies de hongos con mayor contenido en dichos compuestos, así como la actividad saludable y beneficiosa demostrada.

Genero	Especie	Sust/Extracto	Actividad demostrada	Referencias
<i>Acremonium</i>	<i>Acremonium</i> sp. pl.	Huperzina A	Inhibidor acetilcolinesterasa	Li et al. 2007
<i>Agaricus</i>	<i>Agaricus campestris</i>	Lectinas	Hipoglucemiante	Ahmad et al. 1984
<i>Agrocybe</i>	<i>Agrocybe cylindracea</i>	Betaglucanos	Antioxidantes, antidiabéticos	Chang et al. 1993
	<i>Agrocybe aegerita</i>	Ext acuoso	Hipocolesterolemiante	Mau et al. 2001
<i>Aspergillus</i>	<i>Aspergillus niger</i>	Nigerioxina	Inhibidor de LOX	Cheung 1996
	<i>Aspergillus oryzae</i>	Pirazinas	Aromas	Serrano et al. 1992
	<i>Aspergillus brasiliensis</i>	Flo-a-b	Inmunomoduladores	Mizuno et al. 1990
	<i>Aspergillus terreus</i>	Lovastatina	Hipocolesterolemiante	Manzoni et al. 2009
<i>Astragalus</i>	<i>Astragalus campestris</i>	Comp. no lectinas	Hipoglucemiantes	Gray et al. 1998
<i>Auricularia</i>	<i>Auricularia auricula</i>	Fibra dietética	Hipocolesterolemiante	Yip et al. 1987
<i>Blastomyces</i>	<i>Blastomyces</i> sp. pl.	Huperizina A	Inhibidor de acetilcolinesterasa	Li et al. 2007
<i>Bjerkandera</i>	<i>Bjerkandera adusta</i>	Acido benzoico	Antiinflamatorio	Kim et al. 2003
<i>Boletus</i>	<i>Boletus edulis</i>	Cuerpo fructífero	Antitumoral	Lucas et al. 1957
<i>Botrytis</i>	<i>Botrytis</i> sp. pl.	Huperizina A	Inhibidor de acetilcolinesterasa	Kim et al. 2003
<i>Calvatia</i>	<i>Calvatia gigantea</i>	Calvacina	Antitumoral	Lucas et al. 1958
<i>Cephalosporium</i>	<i>Cephalosporium</i> sp. pl.	Diosgenina	Precursor de varios esteroides sintéticos	Zhou et al. 2004
<i>Chaetomium</i>	<i>Chaetomium globosum</i>	Emodina	Inhibidor selectivo de 11-b-HSD1	Kusari et al. 2008
<i>Claviceps</i>	<i>Claviceps fusiformis</i>	Alcal. Ergolínicos	Potenciadores de la agregación plaquetaria	Holker et al. 2004
<i>Collybia</i>	<i>Collybia maculate</i>	Derv. Purínicos	Antivirales	Wasser et al 2002
<i>Cordyceps</i>	<i>Cordyceps sinensis</i>	Polisacaridos	Antioxidantes	Li et al. 2001
			Inmunomoduladores	Jordan et al 2008
		Proteínas	Antitumorales	Shahidar et al. 2008
			Antidiabéticos	Shahidar et al. 2008
			Antiinflamatorios	Yang et al. 2011
			Antimicrobianos	Zheng et al. 2006
<i>Cryptoporus</i>	<i>Cryptoporus volvatus</i>	H-3-B betaglucan	Inmunomodulador	Kitamura 1994
<i>Flammulina</i>	<i>Flammulina velutipes</i>	Ext. etanólico	Antialérgico y antioxidante	Fukushima 2001
<i>Ganoderma</i>	<i>Ganoderma annulare</i>	Ac. aplanoxídico	Antifúngico	Smania et al. 2003
	<i>Ganoderma applanatum</i>	Esteroides	Antimicrobianos y analgésicos	Melzig et al. 1996
	<i>Ganoderma frondosa</i>	Grifolano	Inmunomodulador	Ohno et al. 1986
	<i>Ganoderma lucidum (Reishi)</i>	Polisacaridos	Inmunomoduladores	Shao et al. 2004
			Antioxidantes	Xiaoping et al. 2009
			Antitumorales	Chang et al. 2010
			Neuroprotectores	Bishop et al. 2015
			Anti-VIH	Bishop et al. 2015
	<i>Ganoderma pfeifferi</i>	Sesquiterpenoides	Antidiabéticos	Ma et al. 2015
	<i>Ganoderma pfeifferi</i>	Sesquiterpenoides	Antimicrobianos y antivirales	Mothana et al. 2000
<i>Giberella</i>	<i>Giberella fusarium</i>	Ac. giberélico	Regulador del crecimiento vegetal	Holker et al. 2004
<i>Grifola</i>	<i>Grifola frondosa (Maitake)</i>	Polisacáridos	Antitumorales	Kodama et al. 2002
			Antioxidantes	Lee et al. 2003
			Cicatrizantes	Lee et al. 2003
		Glicoprot. ext.	Antihipertensivo y hipolipemiante	Esteban 2008
<i>Hericium</i>	<i>Hericium caput-medusae</i>	Glucosilano	Inmunomodulador	Mizuno 1999
	<i>Hericium coralloides</i>	Erinacina E	Antinociceptivo	Saito et al. 1998
	<i>Hericium erinaceus</i>	Comp. fenólicos	Antioxidantes (E. Alzheimer)	Mizuno 1999
<i>Hypsizigus</i>	<i>Hypsizigus marmoreus</i>	Ext. etanólicos	Antialérgicos y antioxidantes	Chang et al. 2004
<i>Inonotus</i>	<i>Inonotus hispidus</i>	Comp. fenólicos	Antialérgicos y antivirales	Awadh et al. 1996

	<i>Inonotus obliquus</i>	Cuerpo fructífero	Medicina tradicional como antitumoral	Molitoris 1994
<i>Kuehneromyces</i>	<i>Kuehneromyces mutabilis</i>	Ext. micelio	Antiviral	Mentel et al. 1994
<i>Laetiporus</i>	<i>Laetiporus sulphureus</i>	Ac. dehidrometen	Hipoglucemiante	Sato et al. 2002
<i>Lactarius</i>	<i>Lactarius indigo</i>	Terpenoides, ext...	Antitumorales y antiinflamatorios	Chang et al. 2004
<i>Lentinula</i>	<i>Lentinula edodes (Shiitake)</i>	Eritadenina	Hipocolesterolemiante	Bender et al 2003
		Lentinano	Polisacárido antibacteriano, antiviral	Badalyan 2004
		Emitanina	Polisacárido Inmunomodulador	Badalyan 2004
		Ext. metanólico	Antioxidante	Hazama et al. 1995
		Quitina	Antiviral	Hazama et al. 1995
<i>Lenzites</i>	<i>Lenzites betulina</i>	Betulina A	Inhibición de peroxidación lipídica	Lee et al. 1996
<i>Manascus</i>	<i>Manascus purpureus</i>	Monascina	Aditivo colorantes alimentarios	Carvalho 2005
	<i>Manascus ruber</i>	Biopigmentos	Aditivos colorantes alimentarios	Carvalho 2005
	<i>Manascus</i> sp	Monacolina	Antitumoral (inh. síntesis isoprenoides)	Manzoni 2002
<i>Penicillium</i>	<i>Penicillium brevicompactum</i>	Ac. micofenólico	Inmunosupresor, antifúngico, antiparasitario	Sadhukhan 1999
	<i>Penicillium chysogenum</i>	Penicilina G	Antibiótico	Barrios et al. 1993
	<i>Penicillium citrinum</i>	Mevastatina	Hipocolesterolemiante	Ahmed et al. 2006
	<i>Penicillium griseofulvum</i>	Griseofulvina	Antibiótico	Singhal et al. 1993
	<i>Penicillium</i> sp	Betacaroteno	Antioxidante y precursor de vitaminas	Han et al. 2003
<i>Phaffia</i>	<i>Phaffia rhodozma</i>	Astaxantina	Pigmentos	Barrios et al. 2003
<i>Phelinus</i>	<i>Phelinus linteus</i>	Proteoglicano	Antivirico	Kim et al. 2003
<i>Pholiota</i>	<i>Pholiota nameko</i>	Ext. etanólico	Antialérgico	Sano et al. 2002
<i>Pleurotus</i>	<i>Pleurotus pulmonaris</i>	Ext. metanólico	Antioxidante, antitumoral, antiinflamatorio	José et al. 2002
	<i>Pleurotus tuberregium</i>	Ext. acuo-etanol	Antioxidante	Ryong et al. 1989
	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Ext. acuo-etanol	Antioxidante e hipocolesterolemiante	Bobek et al. 1991
	<i>Pleurotus eryngii</i>	Ext. etanólico	Antialérgico	Sano et al 2002
	<i>Pleurotus cornucopiae</i>	Fibra dietética	Hipocolesterolemiante	Ryong et al. 1989
<i>Polyporus</i>	<i>Polyporus umbellatus</i>	Alcal. ergolínic	Potenciador de la agregación plaquetaria	Lu et al. 1985
<i>Schizophyllum</i>	<i>Schizophyllum commune</i>	Eschizofilano	Inmunoterápico	Hazama et al. 1995
<i>Scutiger</i>	<i>Scutiger confluens</i>	Albaconol	Antagonista del receptor VR1	Liu 2002
	<i>Scutiger ovinus</i>	Escutigeral	Analgésico	Szallasi et al. 1999
<i>Sparassis</i>	<i>Sparassis crispa</i>	SCG	Betaglucano	Ohno et al 2000
<i>Taxomyces</i>	<i>Taxomyces andreanae</i>	Taxol	Antitumoral	Barrios et al. 2003
<i>Tolypocladium</i>	<i>Tolypocladium inflatum</i>	Lentinano KS-2	Antitumoral	Wasser 2002
		Ciclosporina A	Inmunosupresor, antimicrobiano...	Murphy et al. 1999
<i>Trametes</i>	<i>Trametes versicolor</i>	PSK y PSP	Efectos antimetastasicos	Wasser 2002
<i>Trichoderma</i>	<i>Trichoderma cylindrosporium</i>	Aroma coco	Alimentación	Holker et al. 2004
	<i>Trichoderma</i> sp. pl.	Ciclosporina A	Antibiótico	Survase et al. 2009
<i>Tricholoma</i>	<i>Tricholoma mongolicum</i>	Lectinas	Inmunomodulador	Wang et al. 1996
	<i>Tricholoma populinum</i>	Cuerpo fructífero	Antialérgico	Sano et al. 2002
<i>Volvariella</i>	<i>Volvariella volvacea</i>	Ext. acuosos	Antioxidantes e hipocolesterolemiantes	Cheung 1996
<i>Wolfiporia</i>	<i>Wolfiporia cocos</i>	Ac. Dehidrometen	Hipoglucemiante	Sato et al. 2002

Tabla 1: Principales especies fúngicas con compuestos bioactivos interesantes en terapéutica

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. PRINCIPALES ESTRUCTURAS DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS EN EL REINO *FUNGI*

En el reino *Fungi*, está presente una gran variedad de compuestos bioactivos que poseen distinta estructura, origen y características y por tanto función. A continuación, se describen los más relevantes por su abundancia en la naturaleza.

1.1. Compuestos bioactivos de naturaleza polisacáridica

Los polisacáridos constituyen, sin lugar a duda, el grupo más abundante de sustancias activas dentro de este reino. Destacan por sus actividades antitumoral, antiviral e inmunomoduladora y se hallan fundamentalmente en la pared celular de algunas especies implicadas, aunque no se descarta su presencia tanto en micelios como en extractos de las mismas. El grupo más representativo son los beta-glucanos y destacan:

Pleurano: como su nombre indica, se encuentra en especies del género *Pleurotus*. Su importancia radica por ser activo como antitumoral e inmunoestimulante. Otros estudios han demostrado que podría ser útil en la reducción de la morbilidad asociada a infecciones respiratorias recurrentes¹ o bien en la reducción de niveles de colesterol sanguíneos en humanos².

Lentinano: beta-glucano aislado de *Lentinula edodes* (Shiitake), cobra importancia por la misma actividad que el anterior descrito. Algunos estudios han demostrado la mejoría de pacientes con VIH gracias a la administración del mismo junto al tratamiento antiviral³.

Ganopoly: hallado en *Ganoderma lucidum* (Reishi), posee doble actividad demostrada. Por un lado, gracias a su actividad antitumoral podría ser útil en tratamientos anticancerígenos⁴. Pero también, gracias a su actividad hipoglucemiante, es capaz de reducir los niveles de glucosa postprandial en pacientes con DM2⁵.

Grifolano: obtenido de *Grifola frondosa* (Maitake), está implicado en distintas actividades beneficiosas. En primer lugar, es capaz de estimular la acción de los macrófagos, así como la formación de IL-1. Además, es útil en el mantenimiento de la secreción de insulina, por ende, podría ser utilizado como coadyuvante en el tratamiento de la diabetes. Finalmente, se ha visto que gracias a su capacidad inmunoestimulante, podría llegar a ser útil a la hora de restaurar la inmunidad celular disminuida por tratamientos quimio y radioterápicos.

1.2. Compuestos bioactivos que forman complejos polisacárido-proteína

Los complejos polisacárido-proteína presentes en algunas especies fúngicas, destacan por su capacidad inmunoestimulante y antitumoral. Algunos estudios elaborados sobre el hongo *Trametes versicolor*, han permitido descubrir dos compuestos muy interesantes, un complejo polisacárido-proteína soluble en agua: el polisacárido-K (PSK), y un polisacárido-péptido (PSP). Ambos se han obtenido de su micelio, y destacan por actividad inmunopotenciadora y anticancerígena⁶. En otras especies, se han identificado otros complejos con actividad inmunomoduladora, como el complejo polisacárido-proteína llamado LEM en el micelio de *Lentinula edodes*, glicoproteínas con actividad inmunoestimulante (FIPs) y un complejo polisacárido-péptido (GPP) en *Ganoderma lucidum*⁷.

1.3. Otros compuestos bioactivos de diferente estructura

Existen también otros compuestos bioactivos con propiedades beneficiosas y útiles en la terapéutica. Estos se agrupan según su peso molecular y otras características secundarias.

- **Compuestos bioactivos de bajo peso molecular: triterpenos y compuestos fenólicos**

En primer lugar, los **triterpenos** constituyen junto a los polisacáridos anteriormente nombrados, uno de los grupos mas representativos del reino *Fungi*. Así, en el caso de *Ganoderma lucidum*, se han descrito hasta 120 triterpenos con actividad inmunoestimulante, antiviral, hipolipemiante y otras muchas más.

En segundo lugar, los **compuestos fenólicos** están presentes en diferentes especies como *G. frondosa*, *H. erinaceus*, *L. edodes* y *P. ostreatus*, en las cuales se ha demostrado su actividad antioxidante in vitro⁸. Otro estudio, ha permitido dilucidar que la flavoglucina, un compuesto fenólico aislado del micelio del hongo *Eurotium chevalieri*, es un antioxidante excelente en aceites vegetales a una concentración de 0,05%⁹.

- **Compuestos bioactivos de alto peso molecular: lectinas y ligninas**

Por un lado, las **lectinas** destacan por su capacidad de unión a glúcidos de forma muy específica. De forma general, poseen actividad inmunomoduladora, antitumoral, inmunoestimulante, hipoglucémica, antiinflamatoria...Algunos estudios demostraron que especies como *Agaricus campestris*, *Agaricus bisporus* y otros, aumentaban la liberación de insulina de las células beta-pancreáticas¹⁰. También se ha confirmado la capacidad antiinflamatoria de algunas lectinas presentes en especies del género *Pleurotus*¹¹.

Por otro lado, las **ligninas**, son polímeros hidrosolubles presentes de forma mayoritaria en la especie *Lentinula edodes*. Son relevantes por su capacidad antiviral, al inhibir la formación de proteínas víricas en el caso del VIH¹².

2. ACTIVIDADES BENEFICIOSAS DE LOS COMPUESTOS BIOACTIVOS EN EL REINO FUNGI

2.1. Actividad antioxidante

De forma natural, el metabolismo celular forma ROS (especies reactivas de oxígeno). La existencia de distintos mecanismos antioxidantes permite la detoxificación metabólica, impidiendo el acumulo de los mismos y la generación del denominado “estrés oxidativo”. Sin embargo, cuando la presencia de los mismos es superior a la habitual o bien existe ausencia de compuestos antioxidantes, los mecanismos se saturan y progresa el irreversible proceso de envejecimiento celular, que puede conllevar, en la mayoría de los casos, a una muerte celular.

Los antioxidantes se clasifican según distintos criterios. Por un lado, en función de su modo de incorporación, existen los antioxidantes endógenos (producidos de forma natural) y antioxidantes exógenos (incorporados en dieta). Por otro lado, según su mecanismo de acción, se hallan los antioxidantes preventivos (evitan formación de ROS), secuestradores de ROS o “radical scavengers” y las enzimas detoxificadoras (reparan el daño producido).

La actividad antioxidante de los hongos ha sido estudiada al detalle, por su capacidad para prevenir enfermedades relacionadas con un acumulo de radicales libres. La presencia de compuestos antioxidantes en los mismos, permite deducir que podrían ser utilizados como antioxidantes naturales reduciendo el estrés oxidativo¹³. Se ha comprobado que, este potencial antioxidante, solo puede ser comparable con algunos alimentos de origen vegetal. En la actualidad, numerosos estudios científicos abogan por la relación beneficiosa entre el consumo de hongos y el retraso en la aparición de enfermedades neurodegenerativas. A continuación, se describen algunos hongos con capacidad antioxidante.

- **Actividad antioxidante de *Grifola gargal***

A lo largo de 4 ensayos con diferentes extractos del hongo, se ha demostrado que la capacidad antioxidante del mismo se relaciona cuantitativamente con el contenido en flavonoides y polifenoles presentes en los diferentes extractos. Sin embargo, las diferentes actividades antioxidantes de cada uno de los extractos de *G. gargal* están relacionadas fuertemente con el tipo de disolvente empleado para su extracción.

Por un lado, en el extracto acetónico, se observa la máxima actividad antioxidante medida mediante dos ensayos diferentes. En primer lugar, en el ensayo con el disolvente ABTS, se obtiene una actividad antioxidante expresada en 96.0 mg/L de ácido ascórbico. De forma análoga, en el ensayo con el disolvente DPPH, se obtiene una actividad antioxidante de 92.9 mg/L de ácido ascórbico. Por otro lado, en el extracto acuoso, aparece un mayor contenido en flavonoides (6.1 mg/100g). En el extracto hidroalcohólico se obtiene una mayor cantidad de polifenoles (63.8mg/100g). Finalmente, es el extracto acetato-etílico el extracto que demostró una capacidad de quelación del 19.8%¹⁴.

- **Actividad antioxidante de *Grifola frondosa***

La actividad antioxidante atribuida a este hongo es debida a la presencia de distintos compuestos como: fenoles totales, flavonoides, ácido ascórbico y alfa-tocoferol. Según el valor de EC50 (<20 mg/ml) obtenido en los diferentes extractos, se demuestra unas propiedades antioxidantes potentes. Los dos extractos analizados fueron extracto “Hot-Water” y “Cold-Water). El extracto “Hot-Water”, fue el que demostró una elevada capacidad captadora de aniones superóxido. Sin embargo, en el extracto “Cold-Water” se comprobó la capacidad de quelación de iones de hierro que tiene este hongo. Por último, mediante el ensayo con DDPH, se analizó la actividad captadora de radicales libres¹⁵.

- **Actividad antioxidante de *Pleurotus ostreatus* y *Pleurotus sajor-caju***

Distintos extractos hidroalcohólicos fueron aislados de ambos hongos desecados y posteriormente analizados mediante 3 ensayos/métodos (método de Folin-Ciocalteu, DDPH y reducción del hierro). Para ambos, la actividad antioxidante resultó mayor en el extracto acuoso, que en el extracto etanólico. Sin embargo, la diferencia entre ambos se fundamentó en dos características: contenido proteico y potencia antioxidante. De forma general, *P. ostreatus* demostró un mayor poder antioxidante (EC50 del extracto etanólico de 31.75) que *P. sajor-caju* (EC50 del extracto etanólico de 58.44)¹⁶.

- **Actividad antioxidante de *L. squarrosulus*, *V. esculenta* y *P. porrigens***

En este conjunto de hongos, se analizaron un total de 5 parámetros implicados en la acción antioxidante. En primer lugar, se analizó la capacidad antioxidante mediante un ensayo con tiocianato amónico. También, se cuantificó el contenido en flavonoides en cada una de las especies, siendo mayor en *L. squarrosulus* (61.93 ± 2.93 mg/g). Además, se analizó el contenido total fenólico expresado en equivalentes de ácido gálico, expresados en $\mu\text{g/g}$. Otro de los parámetros a estudiar fue el denominado poder reductor, expresado en mg de ácido ascórbico por gramo de extracto. Por último, se determinó la capacidad de unión al DDPH de estos extractos, siendo máxima para el hongo *P. porrigens*¹⁷.

- **Actividad antioxidante de *Pleurotus citrinopileatus***

Mediante un estudio exhaustivo de este hongo, se aislaron 3 extractos (extracto etanólico, “Hot Water” y “Cold Water”), de 3 muestras diferentes (micelio, cuerpo fructífero y filtrado fermentado). Como en el anterior hongo, se analizaron los mismos parámetros relacionados con el poder antioxidante. De forma general, los 3 extractos aislados del cuerpo fructífero demostraron mayor capacidad antioxidante que el micelio y el filtrado. Fueron los extractos etanólicos los que resultaron más eficaces en sus propiedades antioxidantes en relación al resto de extractos. La excepción se halló en la capacidad de uniones a radicales hidroxilo, que fue superior en el extracto acuoso respecto al etanólico¹⁸.

- **Actividad antioxidante de *Pleurotus djamor***

Un estudio acerca del poder antioxidante de este hongo, concluyó que los distintos especímenes del mismo diferían en la cantidad de fenoles según el estado de madurez de estos. De esta forma, los hongos que se hallaban en estadios más jóvenes, poseían mayor cantidad de antioxidantes en relación a los más desarrollados, en los cuales la cantidad de antioxidantes había descendido de forma paulatina y progresiva¹⁹.

- **Actividad antioxidante de *Omphalotus nidiformis***

Se determinó la presencia de compuestos con capacidad antioxidante como fenoles, flavonoides, saponinas, terpenoides y alcaloides. El contenido total de fenoles fue de 1.9001 ± 0.011 mg de equivalentes de ácido gálico. La cantidad de flavonoides se estimó en 0.29 mg de quercetina. Gracias a un ensayo dot-blot y al TLC-DPPH, se pudo observar la presencia de compuestos preventivos de la oxidación celular así como la presencia de “radical scavengers”²⁰.

- **Actividad antioxidante de *Lentinus lepideus***

Se ha visto que en esta especie reside una triple actividad antioxidante. Por un lado, la presencia de ácido linoleico betacaroteno inhibe fuertemente la actividad de enzimas oxidantes del organismo. Además se ha comprobado que el extracto acetónico y metanólico de este hongo es capaz de captar al radical DPPH. Finalmente, se ha visto que existe un cierto efecto quelante, fundamentalmente presente en el extracto metanólico aislado²¹.

- **Actividad antioxidante del genero *Tolypocladium***

Mediante diferentes ensayos, se ha analizado la capacidad antioxidante de los extractos etanólico y acuoso, aislados del micelio de este hongo. En ellos, la actividad de la SOD (superóxido dismutasa) se halló considerablemente elevada (35.6 U/mg). También se determinó la capacidad de captación de radicales, expresada en términos de IC50, que alcanzaba un valor de 1.3 mg/mL. Sin embargo, los extractos demostraron una baja capacidad de reducción del ion férrico²².

- **Actividad antioxidante de algunos hongos comestibles**

También se determinó la capacidad antioxidante en hongos comestibles como *Agaricus bisporus* y *Pleurotus ostreatus*, citados anteriormente. Mediante la evaluación de diferentes parámetros (actividad antioxidante, peroxidasa, número de unidades de ácido ascórbico oxidasa y actividad catalasa), se pudo comprobar que estos hongos estaban implicados en multitud de procesos como; captación de radicales, capacidad quelante de iones metálicos, reducción de la actividad de enzimas oxidantes... así como su participación en la reducción de ROS (implicadas en el proceso de muerte celular y transducción de señal). En un conjunto de 24 setas comestibles, se analizaron los siguientes parámetros: FRAP (poder reductor del hierro), captación de radicales y contenido total fenólico. Se demostró que la actividad de captación de radicales fue elevada en los extractos obtenidos y aislados de la especie *Leccinum scabrum*, siendo el contenido total fenólico máximo para el hongo *Boletus edulis*²³.

2.2. Actividad antialérgica

Como se sabe, la alergia es una reacción inmunitaria de hipersensibilidad a un estímulo no nocivo para la mayoría de seres vivos pero sí para algunos determinados. Sus manifestaciones clínicas son diversas, dependiendo del agente etiológico, órganos afectados y condiciones de idiosincrasia. Actualmente, más de un tercio de la población presenta alergia a algún alérgeno en particular.

Extractos obtenidos de algunos hongos poseen capacidad antialérgica, y por tanto, podrían ser útiles en un futuro como coadyuvantes al tratamiento antihistamínico. Es el caso del extracto alcohólico de *Ganoderma lucidum*, que destaca por su capacidad inhibitoria de la liberación de histamina de los mastocitos de roedores. Dicha actividad sería responsabilidad de ácidos triterpénicos ganodéricos C y D, presentes en dicho aislado²⁴.

Además, se ha analizado el papel que podría tener la administración de extractos etanólicos de distintas especies de la división Basidiomycota (*Hypsizygus marmoreus*, *Flammulina velutipes*, *Pholiota nameko* y *Pleurotus eryngii*) en la supresión de la respuesta alérgica, fundamentalmente en las reacciones alérgicas retardadas. La administración oral de extractos etanólicos a una dosis de 250 mg/kg durante tres días antes de la degranulación mastocítica provocó un cierto efecto antialérgico, disminuyendo la secreción de histamina así como la liberación de citoquinas e interleucinas. Sin embargo, la administración de esa misma dosis tres días antes de la primera sensibilización y contacto con el alérgeno no se tradujo en efecto antialérgico alguno. En conclusión, los resultados de este estudio demostraron que la administración puntual de esta especie facilitaba la supresión de la reacción alérgica así como de sus consecuencias habituales (degranulación y liberación histamínica)²⁵.

2.3. Actividad antihipertensiva

La hipertensión arterial es una patología crónica asociada a un elevado patrón de morbimortalidad y constituye actualmente uno de los principales problemas de salud pública. A través de diferentes estudios se han identificado varios compuestos de naturaleza peptídica con capacidad antihipertensiva, al actuar como inhibidores de la ACE (enzima convertidora de angiotensina I), interviniendo en el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y regulando en última instancia la presión arterial.

Por ejemplo, se ha descubierto la existencia de hasta 11 tipos diferentes de secuencias peptídicas con capacidad de inhibir a la ACE, en un extracto de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Estas secuencias peptídicas fueron tratadas en un reactor gástrico, con el objetivo de visualizar el patrón de absorción de los péptidos antihipertensivos y su poder inhibitorio de forma concreta en cada una de las etapas de la reacción enzimática. Tras un análisis por espectrometría de masas, se determinó que, del total de péptidos inhibidores, un 55.96% lo eran del paso de la reacción enzimática (digestión por amilasa), un 80.09% lo eran del paso 2 (digestión por fluido gástrico) y un 76.77% del paso 3 (digestión por fluido intestinal)²⁶.

Por otro lado, también se ha descubierto que determinados fitoquímicos presentes en hongos comestibles, como es el caso del D-manitol presente en *Pleurotus cornucopiae*, ejercen un papel beneficioso para el control de la presión arterial en ratas con hipertensión²⁷. No obstante, son muchas las especies que presentan sustancias con capacidad antihipertensiva.

2.4. Actividad antihiper glucémica

Se han realizado distintos estudios sobre la relación entre el consumo de determinados tipos de hongos y la prevención de la hiperglucemia. En ellos se ha demostrado la existencia de compuestos con actividad hipoglucemiante presentes en distintos géneros de hongos, suponiendo los mismos, una alternativa terapéutica en el tratamiento de la diabetes. Además, se ha podido concluir que los hongos son el alimento perfecto para prevenir los estados de hiperglucemia gracias a su elevado contenido en fibra y proteínas, así como a sus compuestos bioactivos presentes en ellos (polisacáridos y lectinas, fundamentalmente).

Los compuestos glucídicos Ganopoly y Grifolano, citados anteriormente, han demostrado su capacidad hipoglucemiante al mejorar sensiblemente la producción de insulina y la disminución de la recurrencia de síntomas asociados a la hiperglucemia. En un estudio llevado a cabo sobre especies del género *Agaricus* (*Agaricus blazei* y *Agaricus sylvaticus*) se comprobó el efecto beneficioso sobre la función pancreática. Se visualizó que determinadas sustancias presentes en el hongo eran capaz de aumentar progresivamente el número de células beta-pancreáticas en los Islotes de Langerhans²⁸. También fue evaluado el efecto hipoglucémico de exopolisacáridos (EPS) presentes en el micelio de la especie *Phellinus baumii*, mediante la administración e ingesta posterior del mismo en ratas diabéticas. Mientras que la ingesta total de alimentos aumentó un 28.1% la ganancia de peso se redujo en más de un 44.1% en comparación con ratas normoglucémicas. Así mismo, los niveles de glucemia disminuyeron un 52.3%. Sin duda, este es el efecto hipoglucémico hallado más relevante en términos cuantitativos, en una especie fúngica²⁹.

Además, se ha detallado la presencia de ácido dehidrotrametanólico, hallado en distintas partes de especies como *Wolfiporia cocos*, *Laricifomes officinalis*, y *Laetiporus sulphureus*. Se ha demostrado que actúa aumentando la sensibilidad en la tolerancia de glucosa así como en la

reducción de los niveles de glucosa sanguíneos³⁰. Finalmente, ensayos experimentales en ratas diabéticas, a las que se les administraba dosis de especies del género *Pleurotus* (*P. ostreatus*, *P. eryngii*, *P. citrinopileatus*, *P. pulmonarius*) revelaron una mejora de la sensibilidad celular frente a la insulina, así como la disminución de los niveles de glucosa en sangre tanto en animales insulino-independientes como dependientes³¹.

2.5. Actividad antimicrobiana

1. Actividad antibacteriana

Algunos estudios afirman que determinados hongos, son capaces de inhibir el crecimiento de algunas especies bacterianas, gracias al método de difusión en agar, en el que se ha podido determinar la existencia de un halo de inhibición de crecimiento bacteriano.

Así, en extractos aislados de la especie *Ganoderma applanatum*, procedente de unos árboles (*Tamarix aphylla*) del sur de Iraq, se ha visto que existen dos compuestos bioactivos. Por un lado, el compuesto G1 que pertenece al grupo de los taninos y por otro, el compuesto G2 que pertenece al grupo de los terpenoides. Dichos compuestos, resultaron ser inhibidores del crecimiento de bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*³². Otro ensayo, donde se analizó extracto acuoso, metanólico y etanólico de dos especies *Lycoperdon pusillum* y *Lycoperdon giganteum*, corroboró la existencia de compuestos con capacidad antibacteriana. La mejor zona inhibitoria fue obtenida en el extracto etanólico de *Lycoperdon giganteum* frente a *Proteus vulgaris*. Sin embargo, la mejor actividad antifúngica fue hallada en el extracto *Lycoperdon giganteum* frente a *Microsporum boulardii*³³.

En otro estudio llevado a cabo sobre *Tagetes lucida*, presente en distintas zonas geográficas del estado de México, se vio que 7 cumarinas aisladas de extractos metanólicos de la especie, fueron activas frente a diversas bacterias como: *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella* sp., *Shigella boydii*, *Shigella* sp., *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter agglomerans*, *Sarcina lutea*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio cholerae*. En realidad, la fracción dihidroxilada de las mismas, fue la responsable de la actividad frente a gram positivas y negativas³⁴.

Por otra parte, otro de los hongos más estudiados, en relación a sus propiedades antimicrobianas es *Lentinula edodes*. Extractos aislados de esta seta se muestran activos frente a algunas bacterias como *Streptococcus* spp., *Actinomyces* spp., *Lactobacillus* spp. y *Pophyromonas* spp³⁵. Se cree que el ácido oxálico es uno de los agentes con capacidad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* y otras bacterias. Además, se ha extraído una proteína denominada lentina a partir de los cuerpos fructíferos de *L. edodes* con una importante actividad antifúngica³⁶. Esta proteína con un peso molecular de 27,5 kDa inhibe el crecimiento del micelio de una gran cantidad de hongos, incluyendo *Physalospora piricola*, *Botrytis cinerea* y *Hycosphaerella arachidicola*.

Finalmente, hongos endófitos como *Cordyceps memorabilis*, *Phomopsis longicolla*, *Dothideomycete* sp y aislados de *Trichilia elegans*, demostraron su actividad frente a cinco bacterias patógenas (*Enterococcus hirae*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Dothideomycetes*)³⁷.

2. Actividad antivírica

La capacidad antiviral de algunos hongos se ha descrito tanto para el caso de hongos completos como en el caso de los compuestos bioactivos que se extraen de ellos. En realidad, existe una cierta escasez de información relativa a los mecanismos exactos de cada uno de los componentes fúngicos, sin embargo, se sabe que algunos de ellos ejercen su capacidad antiviral mediante la inhibición de determinadas enzimas virales así como otros son capaces de estimular al sistema inmune. No obstante, el tipo de mecanismo de acción empleado, depende fundamentalmente del tamaño de los compuestos químicos presentes en el hongo.

Destacan los compuestos triterpénicos de bajo peso molecular presentes en la especie *Ganoderma lucidum*. Por ejemplo, el ácido ganodérico, ha demostrado tener una importante actividad antiviral frente al virus de la inmunodeficiencia humana tipo I (VIH-I). Además, proteínas unidas a polisacáridos aisladas de la misma especie tienen la capacidad de inhibir la replicación del virus del Herpes simple³⁸. Por otro lado, se ha constatado la existencia de ligninas solubles en agua, extraídas de la especie *Fuscoria oblicua* que tienen la capacidad de bloquear la acción del VIH. Otro estudio ha determinado la presencia de un polisacárido obtenido de *Agaricus brasiliensis* con capacidad evitar la progresión de la infección producida por un Poliovirus tipo 1³⁹. Estudios sobre extractos del hongo *Agaricus blazei* demostraron la actividad del mismo frente a dos virus (HSV-1 Y BoHV-1). Concretamente, el análisis mediante test de inmunofluorescencia pudo dilucidar la inhibición del proceso de replicación viral en cada uno de los virus, aunque con mayor eficiencia para el HSV-1⁴⁰.

Finalmente, estudios científicos realizados con *Pleurotus ostreatus* han confirmado la existencia de una enzima aislada de este hongo con capacidad inhibitoria del proceso de entrada del virus de la hepatitis C a las células sanguíneas, evitando su replicación. También, otras especies del mismo género (*P. sajor-caju* y *P. citrinopileatus*) han mostrado tener una fuerte actividad antiviral contra el VIH⁴¹.

2.6. Actividad hepatoprotectora

Cabe recordar que el hígado es un órgano que no solamente cumple un papel fundamental en la regulación del metabolismo de nutrientes sino también en el metabolismo de sustancias tanto endógenas como tóxicas. El papel de los hongos y sus compuestos bioactivos en las funciones hepáticas se lleva investigando varios años. Se ha comprobado que dichos compuestos pueden reparar el daño causado en el hígado por toxinas, protegerlo frente a agentes tóxicos, regenerar los hepatocitos dañados, reducir la inflamación, etc.

Por ejemplo, se han desarrollado diferentes estudios sobre la capacidad de protección hepática de algunos componentes presentes en hongo *Ganoderma lucidum*. En uno de esos estudios, se ha descubierto la capacidad antiinflamatoria de los esteroides aislados de dicha especie al ponerlos en contacto con líneas celulares hepáticas dañadas previamente con reactivos como hidróperóxido de butilo o con tetracloruro de carbono⁴². En otro de los estudios, se ha comprobado que esos mismos esteroides, podrían actuar mediante un mecanismo antioxidante capaz de proteger a las células hepáticas intoxicadas con alfa-amanitina (tóxico potente obtenido de la familia de hongos al que pertenece el género *Amanita*)⁴³. Un tercer estudio, demostró que el polvo duro obtenido de las esporas de *Ganoderma lucidum* regeneraba el daño hepático celular ocasionado por una intoxicación por cadmio⁴⁴.

Se han hallado polisacáridos en el hongo *Hericium erinaceus*, que podrían poseer una fuerte actividad antioxidante in vitro y un elevado efecto hepatoprotector in vivo. Diferentes autores destacan el hecho de que podrían emplearse como suplementos antioxidantes en la prevención de enfermedades hepáticas⁴⁵. Existen estudios elaborados en animales que han demostrado el papel de diferentes componentes en el proceso de protección hepática, presentes en hongos del género *Pleurotus*. Se ha visto que sustancias del hongo *P. ostreatus*⁴⁶ y *P. florida*⁴⁷ son capaces de proteger al hígado del daño generado por el tetracloruro de carbono. Además *P. ostreatus*, *P. sajor-caju*, y *P. florida* pueden proteger al hígado de la peroxidación lipídica según estudios realizados en muestras de tejido hepático en condiciones de hipercolesterolemia⁴⁸. Finalmente, en un tercer estudio, se ha determinado la presencia de componentes en el hongo *P. eryngii*, capaces de favorecer la expresión de enzimas antioxidantes así como reducir la concentración de ROS en un hígado dañado⁴⁹. De estos estudios se deduce que el potencial de los hongos del género *Pleurotus* frente al daño hepático se debe a su actividad antioxidante.

2.7. Actividad antitumoral

Actualmente, en los países desarrollados el cáncer constituye la segunda causa de muerte en la población y se considera una epidemia global. Se ha determinado la posibilidad de prevenir hasta un 30% de ciertos tipos de cáncer mediante una alimentación completa y equilibrada. Los hongos son productores de ciertos compuestos útiles en este proceso. Distintas especies de hongos, son capaces de generar sustancias inhibitorias del proceso oncogénico. También son responsables de la estimulación del sistema inmune del paciente, pudiendo ser capaces de frenar la progresión de la enfermedad.

Por un lado, diferentes especies del hongo *Ganoderma*, se han usado tradicionalmente por su capacidad en la inmunomodulación y supresión del proceso tumoral. La existencia de distintos estudios recientes corrobora dicho potencial. En uno de ellos, se analizaron diferentes extractos polisacárido, etanólico y diclorometanólico de *Ganoderma lucidum*, donde se pudo determinar la capacidad de los mismos para inhibir la transcripción de VPH 16 E6 (gen codificante de una proteína que expresa el VPH donde reside la actividad oncogénica y patogénica del mismo). Así, se pudo vislumbrar que el extracto diclorometanólico de *Ganoderma*, es el más activo frente a virus oncogénicos, como el VPH⁵⁰.

Por otro lado, la fracción acuosa polisacáridica (POP) aislada de la especie *Pleurotus ostreatus*, demostró tener capacidades antitumorales. Distintos estudios in vitro demostraron que POP es capaz de unirse a la concaivalina A (ConA) o al lipopolisacárido (LPS), responsables de la activación de la proliferación linfocitaria. Así, se ha podido concluir que POP puede ser un potencial inmunoestimulante, con capacidad de hacer frente tanto a dichos patógenos como al mismo desarrollo tumoral⁵¹. También hongos de la familia *Polyporaceae*, contienen polisacáridos con actividad antitumoral. Dichas sustancias se consideran que son responsables tanto de la modificación como de la estimulación inmune en la progresión tumoral. Sustancias que, pese a su bajo peso molecular, demostraron su capacidad citotóxica en estudios realizados. Por ello, según algunos estudios, se pueden considerar agentes quimioterápicos⁵². La presencia de sustancias con capacidad antitumoral, también se ha puesto de manifiesto en la especie *Tricholoma mongolicum*. Se ha determinado la existencia de dos lectinas (TML-1 y TML-2), las cuales son útiles en la estimulación de la formación de iones nitrito así como en la activación de macrófagos. Ambas lectinas inhiben el crecimiento de 180 células tumorales presentes en un sarcoma en unos términos del 68.64 % y 92.39 %, respectivamente⁵³.

En los hongos de la división *Basidiomycota*, aparecen de forma frecuente y ampliamente distribuida, polisacáridos en los cuerpos fructíferos y micelios. Dichos polisacáridos se caracterizan por tener una estructura de beta-glucano (enlaces beta 1-3 con ramificaciones beta 1-6). Por su capacidad preventiva del proceso de oncogénesis y de diseminación metastásica, constituyen una alternativa en el tratamiento quimioterápico. De forma general, los polisacáridos presentes en hongos basidiomicetes, no atacan de forma directa a las células tumorales, sino que su actividad antitumoral es debida a la estimulación inmune que se lleva a cabo en los márgenes próximos del tejido tumoral, lo que supone de facto el freno de la progresión del proceso oncogénico⁵⁴. En un estudio sobre basidiomicetes, se detectó que un glucano presente en la especie *Pleurotus pulmonarius*, tenía la capacidad de inhibir la proliferación de citoquinas proinflamatorias, produciendo el efecto antiinflamatorio y analgésico correspondiente⁵⁵.

2.8. Actividad antihiperlipemiente/antihipercolesterolemia

Las hiperlipidemias (hipertriacilgliceridemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemias mixtas) son un conjunto de patologías que se caracterizan por la presencia aumentada y excesiva de lípidos en sangre. Según la evidencia científica, concentraciones séricas de lípidos superiores a las recomendadas, están relacionadas con una aceleración del proceso de aterosclerosis, y en esencia, con un mayor riesgo de accidente cardiovascular (ACV).

1. Compuestos bioactivos con capacidad antihiperlipemiente y antihipercolesterolemia en el reino *Fungi*

En los últimos años, diferentes estudios han podido aportar información sobre la relación existente entre distintas especies de hongos y la reducción en las concentraciones séricas de ciertas lipoproteínas.

Actualmente, las estatinas, son el grupo farmacológico más empleado para hacer frente a estas patologías. Gracias a su inhibición de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-Co A), permiten bloquear la síntesis de colesterol endógeno a nivel hepático, permitiendo el descenso de la concentración del mismo en sangre. También reducen la proliferación y migración de células, así como la prevención de la oxidación de las LDL, pudiendo frenar el proceso aterosclerótico. Se utilizan cinco de ellas en la terapéutica:

- Por un lado, las **estatinas naturales** (derivan de la mevastatina) como son la lovastatina y pravastatina. Las estatinas naturales pueden ser obtenidas de distintos géneros y especies de hongos filamentosos. Por ejemplo, la lovastatina, está producida por *Aspergillus terreus* y la mevastatina por *Penicillium citrinum*.
- Por otro lado, las **estatinas semisintéticas** (al derivar de las naturales, pero necesitar de síntesis en algún proceso de su obtención), como es la simvastatina. *Streptomyces carbophilus* es el hongo capaz de transformar la mevastatina en simvastatina.
- Finalmente, las **estatinas completamente sintéticas** (derivan de la condensación del mevalonato con piridina), como es la fluvastatina y atorvastatina.

Además de las estatinas, distintas moléculas como monacolininas, dihidromonacolininas y metabolitos intermediarios aislados son útiles en el tratamiento de este tipo de patologías.

2. Principales especies productoras de compuestos bioactivos con actividad antihiperlipemiente

En primer lugar, es conveniente destacar que distintos estudios elaborados han determinado que, en los hongos, de los géneros: *Pleurotus ostreatus*, *Agaricus bisporus*, *Cordyceps sinensis* y *Antrodia salmonea*, existen distintas cantidades de lovastatina. Además, se ha demostrado que hongos del género *Pleurotus*, poseen diferentes componentes que actúan inhibiendo la diferenciación de adipocitos, estimulando la lipólisis⁵⁶.

Los beta-glucanos del hongo *Pleurotus sajor-caju* tienen la capacidad de prevenir el desarrollo de obesidad y el estrés oxidativo en ratones alimentados con una dieta alta en grasa⁵⁷. Estudios previos realizados en el CTICH en colaboración con el CIBIR demostraron que aplicando un tratamiento con extractos de *Pleurotus ostreatus* en cultivos celulares de adipocitos subcutáneos incrementaba la lipólisis. De esta forma, se determinó que los extractos de la seta actuaban reduciendo el tamaño del adipocito. Este hongo, demostró la capacidad de disminuir los niveles de leptina en tejido adiposo cutáneo, favoreciendo la reducción en último término de la obesidad.

Otra especie, dentro del género citado (*Pleurotus eryngii*), es la responsable de producir polisacáridos, con capacidad de reducir los niveles séricos de lípidos en ratones alimentados con una dieta alta en grasa⁵⁸. También, hongos del mismo género son capaces de producir compuestos, como la lovastatina previamente citada, que está involucrada en la reducción de no solamente las concentraciones de lípidos de forma genérica, sino también las de las lipoproteínas de baja densidad asociadas al colesterol serico (LDL-colesterol). Además, la presencia de los beta-glucanos en la especie *Pleurotus sajor-caju*, favorecen no solo la disminución del estrés oxidativo, previamente citada, sino también la reducción en la formación de micelas de colesterol, permitiendo así una menor absorción del mismo

Compuestos obtenidos de *Ganoderma lucidum*, como ácidos ganodérmicos y triterpenos, han demostrado también poseer actividad hipocolesterémica, así como, los polisacáridos de *Auricularia aurícula*⁵⁹. El efecto antihipercolesterémico también se le atribuye al hongo *Lentinula edodes*. La eritadenina, presente en esta especie, es un compuesto que ejerce una actividad mediante la reducción de la secreción de colesterol desde el hígado hasta la circulación sanguínea y/o a través del aumento de la distribución del colesterol desde el plasma hacia los tejidos periféricos⁶⁰.

Finalmente, se ha visto que el polisacárido PNPS-1 producido por la especie *Pholiota nameko*, ejerce un importante efecto hipolipidémico, al ser capaz de disminuir la concentración de los lípidos tanto a nivel sérico como hepático. Se ha visto que sería activo también en la reducción de la grasa visceral, cuyo acumulo es una de las principales causas del desarrollo posterior del síndrome metabólico⁶¹.

2.9. Actividad inmunomoduladora

Una sustancia inmunomoduladora tiene la capacidad de modificar la respuesta inmune (aumentándola o disminuyéndola) en un organismo. Como se sabe, el sistema inmune es el responsable de multitud de funciones tales como, la formación de anticuerpos, el reconocimiento antigénico o la secreción de mediadores inflamatorios, entre otras. Esta capacidad de algunas moléculas, es de vital importancia, al poder servir de tratamiento coadyuvante en la quimioterapia tradicional administrada en personas inmunocomprometidas.

En el reino *Fungi*, son varios los géneros y especies que poseen capacidad inmunomoduladora. Según el peso molecular de los polisacáridos extraídos de los hongos, el mecanismo de acción inmunomodulador es distinto. Así, los polisacáridos de bajo peso molecular, pueden penetrar en las células ejerciendo el efecto potenciador del sistema inmune. Por otro lado, los de mayor peso molecular, al no poder entrar en la célula debido a su gran tamaño, se unen a receptores específicos de la membrana celular propagando así la respuesta. Los hongos comestibles son una fuente importante de compuestos por su capacidad inmunomoduladora. Moléculas habitualmente de naturaleza polisacáridica (estructura tipo β -glucano), son capaces de estimular distintas células como macrófagos, células NK, neutrófilos, linfocitos...

Por ejemplo, uno de los géneros más representativos es *Ganoderma*. Como se ha visto anteriormente, polisacáridos de esta especie son capaces de potenciar al sistema inmune pudiendo hacer frente a la inmunosupresión causada de forma habitual por la terapia antitumoral. Otros estudios, han aportado la capacidad que podría tener un polisacárido presente en la especie *Grifola frondosa*, en el proceso de inmunomodulación. Se cree que este polisacárido sería capaz de estimular a los macrófagos para producir el factor de necrosis tumoral (TNF-alfa). Relacionado con esta actividad, otros estudios sugieren la capacidad de distintos hongos (*Agaricus brazei*, *Lentinula edodes*, *Hericiium erinaceus* y *Pleurotus ostreatus*), en la producción de citoquinas e interleucinas (IL-1 β , IL-4, IL-8, IL-12), reforzando la inmunidad⁶².

3. OTRAS PROPIEDADES DE ALGUNOS COMPUESTOS BIOACTIVOS DEL REINO FUNGI. PAPEL EN LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades neurodegenerativas y, en particular la enfermedad de Alzheimer (EA), son enfermedades relacionadas con el envejecimiento y que afectan cada vez más a la población a partir de los 65 años. El número de casos incrementa cada año en todo el mundo. Según la OMS el 0,5% de la población mundial padece algún tipo de demencia en la actualidad.

Entre las especies de hongos a las que se le atribuye actividad biológica relacionada con el sistema nervioso y la salud cerebral se encuentran: *Sarcodon scabrosus*, *Ganoderma lucidum*, *Grifola frondosa* y *Hericiium erinaceus*⁶³. Se ha visto que *Ganoderma lucidum* posee unos compuestos capaces de inducir y activar la diferenciación neuronal así como prevenir la apoptosis de las neuronas dependientes del NGF (factor de crecimiento tumoral).

Sin embargo, el hongo que ejerce un mayor papel como protector neuronal es *Hericiium erinaceus*. Sin lugar a dudas, es el hongo que ha sido objeto de estudio de la mayoría de investigaciones. Se ha visto que unos polisacáridos específicos presentes en el micelio son capaces de regular el desarrollo y crecimiento de las células nerviosas, en ratas. En otro estudio, se observó que extractos de este hongo promueven el desarrollo de células del cerebelo y regula el proceso de la mielinización in vitro. Además, se determinó que este hongo era capaz de mejorar el proceso de mielinización de fibras maduras pudiendo ejercer acción neurotrópica⁶⁴. Finalmente, se ha descrito el papel que puede tener esta especie en la enfermedad de Alzheimer, así como en algunos síntomas asociados a la enfermedad.

CONCLUSIONES

- Los compuestos bioactivos son un conjunto de sustancias de diferente origen, estructura, y propiedades con capacidad de ejercer acciones beneficiosas y saludables.
- La capacidad antioxidante de los hongos, en términos cuantitativos solo comparable al de los organismos vegetales, se lleva a cabo mediante mecanismos de reducción del estrés oxidativo, quelación de iones metálicos y captación de ROS (radical scavengers).
- Distintas especies fúngicas, llevan a cabo un determinado efecto antialérgico, mediante la inhibición de la secreción de histamina y citoquinas inflamatorias, como IL-1.
- En algunos géneros, como *Sacharomyces cerevisiae*, se ha caracterizado la presencia de determinadas secuencias peptídicas capaces de inhibir a la ACE, confirmándose el efecto antihipertensivo.
- Compuestos polisacáridicos (Ganopoly y Grifolano), son responsables de la mejora de la sensibilidad a la insulina y aumento de la secreción de la misma.
- Hongos de los géneros *Ganoderma* y *Lycoperdon* poseen terpenoides y taninos que son activos frente a distintas bacterias (*Proteus*, *Microsporium*...), pudiendo ser útiles como coadyuvantes en antibioterapia.
- *Ganoderma lucidum*, *Pleurotus ostreatus* y *Agaricus blazei*, son los principales representantes de hongos con actividad antivírica. En sus extractos se hallan compuestos capaces de inhibir al HSV-1, VIH y VPH, entre otros.
- Representantes de la división *Basidiomycota*, debido a la presencia de polisacáridos en los mismos previenen el proceso de oncogénesis y de la diseminación metastásica, pudiendo constituir una alternativa en el tratamiento quimioterápico.
- Las estatinas naturales (lovastatina y pravastatina), útiles en el tratamiento antihipercolesterolemia, son sintetizadas por especies como *Aspergillus terreus* y *Penicillium citrinum*. Además de las estatinas, distintas moléculas como monacolínicas, dihidromonacolínicas y metabolitos intermediarios son producidos por otros hongos.
- Uno de los géneros que mas destaca por su actividad inmunoestimulante es *Ganoderma*. Gracias a su capacidad de activación de macrófagos, neutrófilos, células NK, linfocitos... podría ser útil para tratar síntomas asociados al tratamiento quimio y radioterápico.
- En la actualidad, se están realizando estudios científicos cuyo objetivo es dilucidar la relación entre algunas especies fúngicas y el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas.
- En esencia, la inclusión moderada de hongos en la dieta, así como la administración de extractos de determinadas especies, puede ser útil como tratamiento coadyuvante de múltiples patologías en la actualidad.



Imagen 1. Algunos hongos con propiedades medicinales

BIBLIOGRAFÍA

1. Jesenak M., Majtan J., Rennerova Z., Kyselovic J., Banovcin P., Hrubisko M. (2013) Immunomodulatory effect of pleuran (bglucan from *Pleurotus ostreatus*) in children with recurrent respiratory tract infections. *International Immunopharmacology.*, 15: 395–399.
2. Braaten J.T., Wood P.J., Scoty F.W., Wolynetz M.S., Lowe M.K., Bradley-White P., Collins M.W. (1994) Oat beta-glucan reduces blood cholesterol concentration in hypercholesterolemic subjects. *European Journal of Clinical Nutrition.*, 48: 465–474.
3. Gordon M., Guralnik M., Kaneko Y., Mimura T., Goodgame J., DeMarzo C. (1995) A phase II controlled study of a combination of the immune modulator, lentinan, with didanosine (DDI) in HIV patients with CD4 cells of 200–500/MM (3). *Journal of Medicine.*, 26: 193-207.
4. Gao Y., Dai X., Chen G., Ye J., Zhou S. (2003) A randomized, placebo controlled, multicenter study of *Ganoderma lucidum* polysaccharides (Ganopoly R) in patients with advanced lung cancer. *International Journal of Medicinal Mushrooms.*, 5: 369–381.
5. Gao Y., Lan J., Dai X., Ye J., Zhou S. (2004) A phase I/II study of lingzhi mushroom *Ganoderma lucidum* extract in patients with type II diabetes mellitus. *International Journal of Medicinal Mushrooms.*, 6: 33–39.
6. Rowan N.J., Smith J.E., Sullivan R. (2002) Medicinal mushrooms: Their therapeutic properties and current medical usage with special emphasis on cancer treatments. *University Of Strathclyde / Cancer Research UK.*, 6: 21-42.
7. Rop O., Mlcek J., Jurikova T. (2009) Beta-glucans in higher fungi and their health effects. *Nutrition Reviews.*, 67(11): 624-631.
8. Mau J.L., Lin H.C., Song S.F. (2002) Antioxidant properties of several specialty mushrooms. *Food Research International.*, 35: 519–526.
9. Elmastas M., Isidak O., Turkecul I., Temur N. (2007) Determination of antioxidant activity and antioxidant compounds in wild edible mushrooms. *Journal of Food Composition and Analysis.*, 20: 337–345.
10. Ahmad N., Bansal A.K., Kidwai J.R. (1984) Effect of PHA-B fraction of *Agaricus bisporus* lectin on insulin release and ⁴⁵Ca²⁺ uptake by islet of Langerhans in vitro. *Acta Diabetologica.*, 21: 63-70.
11. Yoshida M., Kato S., Oguri S., Nagata Y. (1994) Purification and properties of lectins from a mushroom *Pleurotus cornucopiae*. *Biotechnology and Biochemistry.*, 58: 498-501.
12. Lindequist U., Niedermeyer T.H.J., Jülich W.D. (2005) The pharmacological potential of mushrooms. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2: 285-299.
13. Kim M.Y., Seguin P., Ahn J.K., Kim J.J., Chun S.C., Kim E.H., Seo S.H., Kang E.Y., Kim S.L., Park Y.J., Ro H.M., Chung I.M. (2008) Phenolic compound concentration and antioxidant activities of edible and medicinal mushrooms from Korea. *Journal of Agriculture and Food Chemistry.*, 56: 7265–7270.
14. Bruijn J. de, Loyola C., Aqueveque P., Cañumir J., Cortéz M., France A. (2009) Antioxidant properties of extracts obtained from *Grifola gargaral* mushrooms. *Micología Aplicada Internacional.*, 21(1): 11-18.
15. Yeh J.Y., Hsieh, L.H., Wu, K.T., Tsai, C.F. (2011) Antioxidant properties and antioxidant compounds of various extracts from the edible basidiomycete *Grifola Frondosa* (Maitake). *Molecules.*, 16:3197–3211.
16. Pornariya C., Orn I. (2009) Amino acids and antioxidant properties of the oyster mushrooms, *Pleurotus ostreatus* and *Pleurotus sajor-caju*. *Science Asia.*, 3:326–331.

17. Okoro I.O. (2012) Antioxidant activities and phenolic contents of three mushroom species, *Lentinus squarrosulus* Mont., *Volvariella esculenta* (Masse) Singer and *Pleurocybella porrigens* (Pers.) Singer. *Int. J. Nutr. Metab.*, 4:72–76.
18. Lee Y.L., Gi-Wei H., Zeng-Chin L., Jeng-Leun M. (2007) Antioxidant properties of three extracts from *Pleurotus citrinopileatus*. *LWT Food Sci. Technol.*, 40:823–833.
19. Saha A.K., Acharya S., Roy A. (2012) Antioxidant level of wild edible mushroom: *Pleurotus djamor* (Fr.) Boedijn. *J. Agri. Technol.*, 8:1343–1351.
20. Shirmila J.G., Radhamany P.M. (2012) Identification and determination of antioxidant Constituents of bioluminescent mushroom. *Asian Pacific J. Trop. Biomed.*, S386–S391.
21. Yoon K.N., Alam K.R., Lee P.G., Shin J.C., Cheong Y.B., Yoo and T.S. Lee. (2011) Antioxidant and antityrosinase activities of various extracts from the fruiting bodies of *Lentinus lepideus* *Molecules.*, 16:2334–2347.
22. Zheng L.P., Gao L.W., Zhou J.Q., Sima Y.H and Wang J.W. (2008) Antioxidant activity of aqueous extract of a *Tolypocladium* sp. fungus isolated from wild *Cordyceps sinensis*. *Afr. J. Biotechnol.*, 7:3004–10.
23. Keleş A., Koca I and Gencelep H. (2011) Antioxidant properties of wild edible mushrooms. *J. Food Process Technol.*, DOI:10.4172/2157-7110.1000130.
24. Kohda H., Tokumoto W., Sakamoto K., Fujii M., Hirai Y and Yamasaki K (1985) The biologically active constituents of *Ganoderma lucidum* (Fr) Karst-histamine release-inhibitory triterpenes. *Chem. Pharm. Bull.*, 33:1367–1373.
25. Sano M., Yoshino K., Matsuzawa T and Ikekawa T. (2002) Inhibitory effects of edible higher basidiomycetes mushroom extracts on mouse type IV allergy. *Int. J. Med. Mushrooms.*, 4:37–41.
26. Jang J.H., Jeong S.C., Lee J.K and Lee J.S. (2011) Digestion pattern of antihypertensive Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides from *Saccharomyces cerevisiae* in a successive simulated gastric/intestinal bioreactor. *Mycobiology.*, 39:67–69.
27. Hagiwara S.S.Y., Takahashi M.M., Shen Y.Y., Kaihou S.S., Tomiyama T.T., Yazawa M.M., Tamai Y.Y., Sin Y.Y., Kazusaka A.A., Terazawa M.M. (2005) A phytochemical in the edible Tamogi-take mushroom (*Pleurotus cornucopiae*), D-mannitol, inhibits ACE activity and lowers the blood pressure of spontaneously hypertensive rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69:1603–1605.
28. Mascaro M.B., França C.M., Esquerdo K.F., Lara M.A., Wadt N.S., Bach E.E. (2014) Effects of dietary supplementation with *Agaricus sylvaticus* Schaeffer on glycemia and cholesterol after streptozotocin-induced diabetes in rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*, 107629.
29. Hwang H.J., Kim S.W., Lim J.M., Joo J.H, Kim H.O., Kim H.M., Yun J.W. (2005) Hypoglycemic effect of crude exopolysaccharides produced by a medicinal mushroom *Phellinus baumii* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci.*, 76:3069–3080.
30. Sato M., Tai T., Nunoura Y., Yajima Y., Kawashima S and Tanaka K. (2002) Dehydrotrametenolic acid induces preadipocyte differentiation and sensitizes animal models of noninsulin-dependent diabetes mellitus to insulin. *Biol. Pharm. Bull.*, 25:81–86.
31. Badole S.L., Patel N.M., Thakurdesai P.A., Bodhankar S.L. (2008) Interaction of aqueous extract of *Pleurotus pulmonarius* (Fr.) Quel-Champ with glyburide in alloxan induced diabetic mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*, 5: 159–164.
32. Muhsin T.M., Al-Duboon A.A and Khalaf K.T. (2011) Bioactive Compounds from a Polypore Fungus *Ganoderma applanatum* (Per s. ex Wallr.) Pat. *Jordan Journal of Biological Sciences (JJBS).*, 4:205–212.

33. Jonathan S.G and Fasidi I.O. (2003) Antimicrobial activities of two Nigerian edible macrofungi *Lycoperdon pusillum* (Bat. Ex) and *Lycoperdon giganteum* (Pers). *Afr. J. Biomed. Res.*, 6: 85–90.
34. Cespedes C.L., Avila J.G, Martinez A., Serrato B., Calderon-Mugica J.C and Salgado-Garciglia R. (2006) Antifungal and antibacterial activities of Mexican tarragon (*Tagetes lucida*). *J. Agric. Food Chem.*, 54:3521–3527.
35. Hirasawa M., Shouji N., Neta T., Fukushima K., Takada K. (1999) Three kinds of antibacterial substances from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (Shiitake, an edible mushroom). *International Journal of Antimicrobial Agents.*, 11: 151-157.
36. Ngai P.H.K., Ng T.B. (2003) Lentin, a novel and potent antifungal protein from shitake mushroom with inhibitory effects on activity of human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase and proliferation of leukemia cells. *Life Sciences.*, 73: 3363-3374.
37. Rhoden S.A., Garcia A., Bongiorno V.A., Azevedo J.L and Pamphile J.A. (2012) Antimicrobial activity of crude extracts of endophytic fungi isolated from medicinal plant *Trichilia elegans* A. Juss. *J. Appl. Pharm. Sci.*, 2:57–59.
38. El-Mekkawy S., Meselhy M.R., Nakamura N., Tezuka Y., Hattori M., Kakiuchi N., Shimotohno K., Kawahata T. and Otake T. (1998) Anti-HIV-1 and anti-HIV-1-protease Substances from *Ganoderma lucidum*. *Phytochemistry.*, 49:1651–1657.
39. Faccin L.C., Benati F., Rincão V.P., Mantovani M.S., Soares S.A., Gonzaga M.L., Nozawa C., Carvalho Linhares R.E. (2007) Antiviral activity of aqueous and ethanol extracts and of an isolated polysaccharide from *Agaricus brasiliensis* against poliovirus type 1. *Letters in Applied Microbiology.*, 45: 24-28.
40. Bruggemann R., Orlandi J.M., Benati F.J., Faccin L.C., Mantovani M.S., Nozawa C. and Linhares R.E.C. (2006) Antiviral activity of *Agaricus blazei* Murrill ss. Heinem extract against human and bovine herpesviruses in cell culture. *Braz. J. Microbiol.*, 37:561–565.
41. Kidukuli A.W., Mbwambo Z.H., Malebo H., Mgina C.A., Mihale M.J. (2010) *In vivo* antiviral activity, protease inhibition and brine shrimp lethality of selected Tanzanian wild edible mushrooms. *Journal of Applied Biosciences.*, 31: 1887–1894.
42. Sudheesh N.P., Janardhanan K.K. (2012) *Ganoderma lucidum* protects liver mitochondrial oxidative stress and improves the activity of electron transport chain in carbon tetrachloride intoxicated rats. *Hepatology Research.*, 42: 181-191.
43. Wu X., Zeng J., Hu J., Liao Q., Zhou R., Zhang P., Chen Z. (2013) Hepatoprotective effects of aqueous extract from Lingzhi or Reishi medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* (higher basidiomycetes) on α -amanitin-induced liver injury in mice. *International Journal of Medicinal Mushrooms.*, 15: 383-391.
44. Jin H., Huang H.J. (2013) Protective effects of *Ganoderma lucidum* spore on cadmium hepatotoxicity in mice. *Food and Chemical Toxicology.*, 52: 171-175.
45. Zhang Z., Lv G., Pan H., Pandey A., He W., Fan L. (2012) Antioxidant and hepatoprotective potencial of endo-polysaccharides from *Hericium erinaceus* grown on tofu whey. *International Journal of Biological Macromolecules.*, 51: 1140–1146.
46. Jayakumar T., Ramesh E., Geraldine P. (2006) Antioxidant activity of the oyster mushroom, *Pleurotus ostreatus*, on CCl₄-induced liver injury in rats. *Food and Chemical Toxicology.*, 44:1989-1996.
47. Arunavadas S.S., Umadevi P. (2008) Hepatoprotective effect of the ethanolic extract of *Pleurotus florida* and *Calocybe indica* against CCl₄ induced hepatic damage in albino rats. *The IUP Journal of Life Sciences.*, 2: 17–24.
48. Hossain S., Hashimoto M., Choudhury E.K., Alam N., Hussain S., Hasan M., Choudhury S.K., Mahmud I. (2003) Dietary mushroom (*Pleurotus ostreatus*)

- ameliorates atherogenic lipid in hypercholesterolaemic rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology.*, 30: 470–475.
49. Chen J.J., Mao D., Yong Y., Li J.L., Wei H., Lu L. (2012) Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of *Pleurotus eryngii*. *Food Chemistry.*, 130(3): 687–694.
 50. Lai L.K., Abidin N.Z., Abdullah N. and Sabaratnam V. (2010) Anti-human papillomavirus (HPV) 16 E6 activity of ling zhi or reishi medicinal mushroom, *Ganoderma lucidum* (W. Curt.: Fr.) P. Karst. (Aphyllorphoromycetideae) extracts. *Int. J. Med. Mushrooms.*, 12:279–286.
 51. Sun Y and Liu J. (2009) Purification, structure and immunobiological activity of a water-soluble polysaccharide from the fruiting body of *Pleurotus ostreatus*. *Bioresour. Technol.*, 100:983–986.
 52. Mizuno, T., Saito H., Nishitoba T., KaWagishi H. (1995) Antitumor-active substances from mushrooms. *Food Rev. Int.*, 11:23–61.
 53. Wang H.X., Liu W.K., Ng T.B., Ooi V.E.C and Chang S.T. (1996) The immunomodulatory and antitumor activities of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum*. *Immunopharmacol.*, 31:205–211.
 54. Wasser S.P. (2002) Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 60:258–274.
 55. Smiderle F.R., Olsen L.M., Carbonero E.R., Baggio C.H., Freitas C.S., Marcon R., Santos A.R.S., Gorin P.A.J and Iacomini M. (2008) Anti-inflammatory and analgesic properties in a rodent model of a (1→3),(1→6)-linked β -glucan isolated from *Pleurotus pulmonarius*. *Eur. J. Pharmacol.*, 597:86–91.
 56. Handayani D., Meyer B.J., Chen J., Brown S.H.J., Mitchell T.W., Huang X-F. (2014) A high-dose shiitake mushroom increases hepatic accumulation of triacylglycerol in rats fed a high-fat diet: underlying mechanism. *Nutrients.*, 6(2): 650-662.
 57. Kanagasabapathy G., Malek S.N., Mahmood A.A., Chua K.H., Vikineswary S., Kuppusamy U.R. (2013) Beta-glucan-rich extract from *Pleurotus sajor-caju* (Fr.) singer prevents obesity and oxidative stress in C57BL/6J mice fed on a high-fat diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.*, 2013: 1-10.
 58. Chen J.J., Mao D., Yong Y., Li J.L., Wei H., Lu L. (2012) Hepatoprotective and hypolipidemic effects of water-soluble polysaccharidic extract of *Pleurotus eryngii*. *Food Chemistry.*, 130(3): 687–694.
 59. Hobbs C. (1995) Medicinal mushrooms: an exploration of tradition, healing and culture. *Botanica Press.*, Santa Cruz, CA.
 60. Shimada Y., Morita T., Sugiyama K. (2003) Eritadenine-induced alterations of plasma lipoprotein lipid concentrations and phosphatidylcholine molecular species profile in rats fed cholesterol-free and cholesterol-enriched diets. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry.*, 67: 996-1006.
 61. Li H., Zhang M., Ma G. (2010) Hypolipidemic effect of the polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Nutrition.*, 26(5): 556-562.
 62. Lee J.S., Cho J.Y., Hong E.K. (2009) Study on macrophage activation and structural characteristics of purified polysaccharides from the liquid culture broth of *Hericium erinaceus*. *Carbohydrate Polymers.*, 78(1): 162-168.
 63. Sabaratnam V., David P.R. (2013) Can culinary and medicinal mushrooms help. *Journal of Traditional and Complementary Medicine.*, 3(1): 62– 68.
 64. Kolotushkina E.V., Moldavan M.G, Skibo G.G. (2003) The influence of *Hericium erinaceus* extract on myelination process in vitro. *Fiziolohichnyi zhurnal.*, 49: 38–45.