

Nataša Radić¹, Borut Štrukelj²

Medicinske gobe: od zgodovinskih pripravkov do sodobne znanosti

Medicinal Mushrooms: from Historical Preparations to Modern Science

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: medicinske, gobe, klinične študije, imunomodulatorji, protitumorno, β -glukani

Medicinske gobe so se v preteklosti uporabljale kot prvotna zdravila predvsem v Aziji, v zadnjih nekaj letih pa se je v Evropi in Združenih državah Amerike znatno razširila uporaba izvlečkov medicinskih gob, predvsem v obliki prehranskih dopolnil. Ocena tržišča z medicinskimi gobami v letu 2009 se giblje v razvitem svetu okoli 4 milijarde dolarjev. Najpomembnejša skupina učinkovin v skorajda vseh gobah iz razreda prostotrošnic, ki izkazujejo farmakološke učinke, so β -glukanski polisaharidi. Polisaharidi iz medicinskih gob izkazujejo imunomodulatorno delovanje in protitumorni učinek, učinkovine iz nekaterih vrst pa delujejo protivirusno, protibakterijsko, hepatoprotektivno, našli pa so tudi zaščitno delovanje pri sladkorni bolezni tipa II in protioksidativni učinek.

ABSTRACT

KEY WORDS: medicinal, mushrooms, clinical studies, immunomodulation, antitumor, β -glucans

In the past medicinal mushrooms have been widely used in Asia, but over the past several years dietary supplements containing medicinal mushrooms have also been introduced on the pharmaceutical and food market of Europe and the United States of America in the total value of almost USD 4 billion in 2009. Pharmacologically, the most important group of active substances from almost all species of Basidiomycetes mushrooms are β -glucan polysaccharides, which exhibit immunomodulatory and anticancer activity. Some substances have additional antibacterial, antiviral and hepatoprotective action. Protective antioxidant activity of medicinal mushrooms was also discovered and some of them may play an important role in the therapy of diabetes type II.

¹ Nataša Radić, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana; nataša.radic@ffa.uni-lj.si

² Prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., Fakulteta za farmacijo, Univerza v Ljubljani, Aškerčeva cesta 7, 1000 Ljubljana

UVOD

Človek je pri iskanju hrane naletel na najrazličnejše vrste gob. Zgodnje civilizacije so s poskušanjem naključno spoznavale učinke gob. Tako so se znanja o užitnih, strupenih in celo psihotropnih vrstah gob prenašale iz ene generacije v drugo, najprej po ustnem izročilu, kasneje pa preko pisnih virov. Za razliko od evropskih civilizacij, kjer gobe redno nabiramo v naravi in jih uživamo kot samostojne jedi ali kot dodatek k različnim jedem, saj imajo gobe ugodno prehransko sestavo z relativno visoko vsebnostjo beljakovin in vlaknin, pa so v Aziji že pred več tisoč leti spoznali zdravilno moč mnogih užitnih in tudi nekaterih neužitnih gob (1, 2).

Kraljestvo gliv je izredno raznoliko. Predvideva se, da vsebuje okoli 1.500.000 vrst, od katerih je doslej botanično uvrščenih okoli 7 % (3). Glive delimo na dve sluzavke (lat. *Myxomycota*) in prave glive (lat. *Eumycota*), te pa naprej na pet razredov, od katerih je najbolj razširjen razred prostotrošnic (lat. *Basidiomycetes*), kamor uvrščamo tudi nam poznane gobe. Gobe so torej del gliv, ki imajo dobro razvit nadzemni del s trosnjakom. Med poznanimi vrstami gliv je približno 15.000 vrst gob, pri čemer je okrog 2.000 vrst tako ali drugače užitnih. Okrog 200 vrst se je nabiralo v naravi tradicionalno za različne zdravilne namene. Užitne gobe z zdravilnimi in funkcionalnimi lastnostmi vključujejo vrste rodov strnjenk (lat. *Lentinula*), uhljark (lat. *Auricularia*), bradovcev (lat. *Hericium*), zraščenk (lat. *Grifola*), panjev (lat. *Flammulina*), ostrigarjev (lat. *Pleurotus*) in drhtavk (lat. *Tremella*). Druge so znane le po zdravilnih lastnostih, kot sta npr. rodova pološčenk (lat. *Ganoderma*) in ploskocev (lat. *Trametes*), ki sta neužitna zaradi grobe in trde teksture ter trpkega okusa. Zaradi neugodnega okusa iz večine medicinskih gob pripravljajo izvlečke z vročo vodo, nekaterimi topili, iz njih izdelujejo koncentrate, raztopine in prahove, ki jih polnijo v kapsule ali stiskajo v tablete (2, 4).

Zdravilne gobe se predvsem na Daljnem vzhodu in v Združenih državah Amerike danes običajno uživajo kot prehranska dopolnila. Redno uživanje teh pripravkov naj bi imelo ugoden vpliv na imunski odziv posa-

meznika, pri čemer povečajo odpornost proti boleznim in v določenih primerih vodijo v izboljšanje bolezenskega stanja. Čeprav so največ znanstvene pozornosti pritegnile imunostimulatorne in protirakave aktivnosti pripravkov iz medicinskih gob, pa imajo te glive tudi pomembne lastnosti antioksidantov, znižujejo holesterol v lipoproteinih nizke gostote (LDL) in krvni tlak, delujejo hepatoprotektivno, imajo protivirusne in protimikrobne lastnosti ter pomagajo pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa II (1, 5). Prehranski dodatki iz gob se pogosto v kombinaciji z različnimi pripravki uporabljajo v tradicionalni kitajski medicini za zdravljenje mnogih bolezenskih stanj, saj je uravnavanje imunskega sistema ena od značilnosti kitajske holistične medicine. Takšno zdravljenje imenujejo na Kitajskem Fu Zheng in velja kot vzhodna različica zahodne imunoterapije. Manjše število visoko prečiščenih polisaharidnih pripravkov iz nekaterih zdravilnih gob (lat. *Trametes versicolor*, *Ganoderma lucidum*) se v današnjem času uporablja, predvsem na Japonskem, kot registrirana zdravila. Tehnologija gojenja medicinskih gob je napredovala do te mere, da jih lahko nadzorovano gojimo v velikem obsegu, zato ne škodujemo naravnim virom, obenem pa gojenje omogoča natančnejšo identifikacijo in večjo standardizirano kakovost izdelkov iz medicinskih gob (2).

FARMAKOLOŠKI UČINKI MEDICINSKIH GOB

V obdobju zadnjih dvajset let je večina raziskovalcev preučevala naslednje učinke medicinskih gob: imunomodulatorno in protitumorno delovanje, antioksidativno delovanje (kot lovci kisikovih radikalov), srčnožilno zaščitno delovanje, protibakterijsko in protivirusno delovanje ter hepatoprotektivno in anti-diabetično delovanje. Zaradi ekonomske in regulatorne izjemno zahtevnih postopkov pa je večina študij narejena v razmerah *in vitro*, na celičnih linijah, nekaj tudi s pomočjo živalskih modelov, manjka pa dovolj reprezentativnih kliničnih, s placebom nadzorovanih in randomiziranih kliničnih študij (6-8). V nadaljevanju bodo prikazani nekateri poglobljeni učinki najpogosteje uporabljenih medicinskih gob (tabela 1).

Tabela 1. Farmakološki učinki nekaterih najpogosteje uporabljenih medicinskih gob. X – tržni izdelek, + – nekomercialni izdelek, HIV – virus človeške imunske pomanjkljivosti (1).

| | Prostovoljno delovanje | Protivnetno delovanje | Protitumorno delovanje | Protivirusno (npr. anti-HIV) delovanje | Antibakterijsko in antiparazitsko delovanje | Uranjavanje krvnega tlaka | Kardiovaskularne motnje | Hiperholesterolemije, hiperlipidemije | Antidiabetično delovanje | Imunomodulatorno delovanje | Izboljšanje ledvične funkcije | Hepatoprotektivno delovanje | Protistresno delovanje | Kronični bronhitis |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|--|---|---------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------------------------|----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|------------------------|--------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| Auriculariales | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Auricularia auricula-judas</i> | | | + | | | + | X | X | | | | | | X |
| Tremellales | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Tremella fuciformis</i> | | + | + | | | | | + | + | + | | + | | X |
| <i>Tremella mesenterica</i> | | | | | | + | | | | | | | | + |
| Polyporales | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Schizophyllum commune</i> | | X | X | | X | | | | | X | X | X | | |
| <i>Dendropolyporus umbellatus</i> | | | X | | | | | | | X | X | X | | X |
| <i>Grifola frondosa</i> | + | | X | X | X | X | | | X | X | | + | | + |
| <i>Fomes fomentarius</i> | | | + | | + | | | | | | | | | |
| <i>Fomitopsis pumicola</i> | | + | + | | + | | | | | | | + | | |
| <i>Trametes versicolor</i> | | | X | X | X | | | | | | X | X | | |
| <i>Piptoporus betulinus</i> | + | | + | | + | | | | | | | | | |
| <i>Hericium erinaceus</i> | | | + | | | | | | | X | | | X | X |
| <i>Inonotus obliquus</i> | | X | X | | | | | | | X | | X | | |
| <i>Lenzites betulina</i> | | | + | | | | + | | | | | | | |
| <i>Laetiporus sulphureus</i> | + | | + | | | | | | | | | | | |
| Ganodermatales | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Ganoderma lucidum</i> | | X | X | X | X | X | X | | | X | X | X | X | X |
| <i>Ganoderma applanatum</i> | | | + | + | + | | | | | + | | | | |
| Agaricomycetidaeae | | | | | | | | | | | | | | |
| Agaricales s. l. | | | | | | | | | | | | | | |
| Pleurotaceae | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Lentinus edodes</i> | | X | X | X | X | X | | X | X | X | X | X | | |
| <i>Pleurotus ostreatus</i> | | | + | + | + | | | + | | | | | + | |
| <i>Pleurotus pulmonarius</i> | + | | + | | | | | + | | | | | | |
| Tricholomataceae | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Flammulina velutipes</i> | + | X | X | + | | | | | | X | | | | |
| <i>Oudemansiella mucida</i> | X | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Armillariella mellea</i> | + | | | | | X | X | | | | | | X | |
| <i>Hypsizygus marmoreus</i> | | | X | | | | | | | | | | | |
| <i>Marasmius androsaceus</i> | | X | | | | | | | | | | | X | |
| Agaricaceae | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Agaricus blazei</i> | | | X | | | | | | | | | | | |
| <i>Agaricus bisporus</i> | | | + | | | | | | | X | X | | | |
| Pluteaceae | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Volvariella volvacea</i> | | | + | + | + | | | + | | | | | | |
| Bolbitiaceae | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>Agrocybe aegerita</i> | + | | + | | | | | + | | | | | + | |

Imunomodulatorno delovanje

Polisaharidi iz gob lahko obnovijo ali povečajo imunski odziv celic imunskega sistema. Spodbujanje obrambnih mehanizmov telesa deluje v smeri inhibicije napredovanja tumorja brez dodatne obremenitve organizma zaradi jemanja polisaharidov. Podatki iz literature kažejo, da so polisaharidi, zlasti β -glukani, močni imunomodulatorji, ki vplivajo na prirojen kot tudi pridobljen imunski odziv (9). Glavni imunomodulatorni učinki zdravnih gob zajemajo vplive na hematopoetske matične celice, makrofage in dendritične celice ter limfocite.

β -glukani, izolirani iz medicinskih gob, pospešujejo hematopoezo. Dokazano je, da β -glukan iz velike zraščenske (lat. *Grifola frondosa*) povečuje izražanje nekaterih citokinov, povezanih s hematopoezo, spodbuja nastajanje celic granulocitno-monocitne kolonijске enote in *in vitro* zaščiti hematopoetske matične celice pred neželeno toksičnostjo kemoterapije z doksorubicinom (10). Peroralna aplikacija tega polisaharida spodbuja zorenje osnovnih hematopoetskih matičnih celic v funkcionalno aktivne mieloidne celice in pospešuje regeneracijo levkocitov v periferni krvi po kemotoksični poškodbi kostnega mozga (11).

Pri preučevanju delovanja polisaharidov na celice prirojenega imunskega sistema so odkrili specifični receptor dektin-1, na katerega se vežejo glukani β -1,3 in β -1,6, ki potem vplivajo na regulacijo predvsem makrofagov, nevtrofilcev in dendritičnih celic (12). Dektin-1 prepozna β -glukane bakterijske in glivne celične stene in potem pospeši fagocitozo ter izločanje provnetnih citokinov.

Visoko prečiščeni β -glukani, kot so lentinan iz vrste *Lentinus edodes*, schizofilan iz gobe *Schizophyllum commune*, grifolan iz velike zraščenske in glukan β -1,3 iz vrste *Sclerotinia sclerotiorum* (SSG), so močni aktivatorji makrofagov *in vitro* in *in vivo*. Predvsem se to nanaša na sposobnost makrofagov za izločanje nekaterih provnetnih citokinov, kot sta interleukin 1 beta (IL-1 β) in dejavnik tumorske nekroze alfa (TNF- α) ter drugih citokinov, ki so vpleteni v aktivacijo imunskega sistema, kar pomembno vpliva na hitrejše okrevanje pri okužbah (2). Več učinkov zdravnih gob na makrofage je opisanih v tabeli 2. Polisaharidi, izolirani iz plodišča svetlikave pološčenske (lat. *Ganoderma lucidum*), so v kulturi makrofagov povzročili povečano izražanje IL-1 β , TNF- α in interleukina 6 (IL-6). Limfociti T, inkubirani skupaj s polisaharidi, pa so izražali značilno višje količine interferona gama (IFN- γ). Če so z gojiščki tako obdelanih

Tabela 2. Imunomodulatorni učinek izvlečkov ali učinkovin iz medicinskih gob na makrofage (16). \uparrow – povišanje, \downarrow – znižanje, GM-CSF – spodbujevalni dejavnik rasti kolonij granulocitov in makrofagov, IFN- γ – interferon gama, IL – interleukin, iNOS – inducibilna sintaza dušikovega oksida, LPS – lipopolisaharid, NO – dušikov oksid, PGE₂ – prostaglandin E2, TNF- α – dejavnik tumorske nekroze alfa.

| Vrsta | Izvelek ali aktivna učinkovina | Vpliv na imunski sistem |
|-----------------------|---|--|
| <i>G. frondosa</i> | frakcija D | \uparrow IL-1 β |
| <i>L. lepideus</i> | PG101 | \uparrow TNF- α , IL-1 β , IL-10, IL-12, GM-CSF, IL-18 |
| <i>A. blazei</i> | vodni izvelek micelija ali plodišča frakciji B-4 in B-5 | \uparrow TNF- α \uparrow TNF- α , IL-8, NO |
| <i>G. lucidum</i> | polisaharid | \uparrow IL-1 β , TNF- α , IL-6 |
| <i>G. frondosa</i> | GRN | \uparrow IL-1, IL-6, TNF- α |
| <i>G. frondosa</i> | frakcija MD | \uparrow iNOS |
| <i>M. esculenta</i> | galaktomanan | \uparrow aktivnost makrofagov \uparrow NO |
| <i>P. linteus</i> | PL | \downarrow produkcija IL-2, IFN- γ in TNF- α v splenocitih \downarrow apoptoza aktiviranih makrofagov in limfocitov v miših, tretiranih z LPS |
| <i>C. pruinosa</i> | metanolni izvelek | inhibicija IL-1 β , TNF- α , NO, PGE ₂ |
| <i>S. aspratus</i> | fukogalaktan | \uparrow TNF- α , NO |
| <i>A. cylindracea</i> | ubikvitin podoben peptid | \uparrow NO |
| <i>T. mangolicum</i> | lektini (TML-1, TML-2) | \uparrow TNF- α , nitritni ioni |

makrofagov in limfocitov T tretirali rakave celice, so povzročili njihovo apoptozo (13).

Poleg na makrofage vplivajo polisaharidi iz gob tudi na naravne celice ubijalke (celice NK), ki sodelujejo pri odstranjevanju rakavih celic. V študiji iz leta 2003 so ugotovili, da se je citotoksična aktivnost celic NK povečala pri rakavih bolnikih, ki so kot edino terapijo prejeli polisaharide iz velike zraščanke (14).

Preučevali so tudi vpliv polisaharidov na celice pridobljenega imunskega odziva. Dokazali so, da predstavljene celice najprej fagocitirajo polisaharide, nato jih razgradijo do oligosaharidov manjše molekulske mase in jih nazadnje v kompleksu z MHC II predstavijo limfocitom T CD4+ (15).

Profitumorno delovanje

Kot obrazložitev protitumornega delovanja polisaharidov iz gob sta predlagana dva mehanizma, in sicer posredno delovanje s stimuliranjem imunskega sistema in neposredno citotoksično delovanje na rakave celice (1, 17).

Protitumorno delovanje polisaharidov je povezano z delovanjem citotoksičnih limfocitov T, saj pride do aktivacije makrofagov in dendritičnih celic, ki aktivirajo limfocite T skupaj z delovanjem biokemičnih prenašalcev, kot so nekateri interleukini, interferoni in spodbujevalni dejavniki rasti kolonij granulocitov. Na osnovi rezultatov lahko polisaharide iz gob uvrstimo med multicitokinske spodbujevalce; ti lahko sprožijo gensko izražanje številnih imunomodulatornih citokinov in njihovih receptorjev (8, 18).

Dokazan je tudi neposreden citotoksični vpliv polisaharidov iz gob, še posebej v kombinaciji s kemoterapijo, čeprav na splošno onkologi svetujejo, da bolniki med kemoterapijo ne uživajo kakršnihkoli dodatnih ksenobiotikov. Mehanizem antiproliferativnega delovanja polisaharidov na rakavih celičnih linijah *in vitro* ni natančno določen.

Grifolan je β -(1-3)-D-glukan, podoben schizofilanu in lentinanu. Na rakavih celicah prostate deluje neposredno citotoksično, saj povzroča oksidativno poškodbo membrane, ki vodi v apoptozo rakavih celic (19). V kombinaciji s kemoterapijo deluje sinergistično, kar je lahko posledica deaktivacije gliokzila-

ze I, ki je odgovorna za detoksifikacijo protirakavih spojin (20).

Več kot 30 učinkovin iz gob je imelo protitumorski učinek pri živalih, a le malo jih je bilo do sedaj testiranih na ljudeh. Raziskali so predvsem učinke β -D-glukanov in β -D-glukanov, vezanih na beljakovine (21). Zanimivo je, da tudi nekatere nizkomolekularne učinkovine, izolirane iz gob, lahko vplivajo na zmanjšanje metabolnih poti, ki omogočajo razrast rakavih tkiv (22, 23).

Pomembno je, da ne poudarimo samo zdravilnega učinka, ampak tudi preventivno delovanje polisaharidov na nastanek raka. Opazili so namreč zmanjšano smrtnost kot posledico rakavih obolenj pri delavcih, ki so delali v proizvodnji medicinskih gob *Flammulina velutipes* na Japonskem in *Agaricus blazei* v Braziliji (24). Učinek so preverili tudi v študiji na miših, tako da so kontrolno skupino hranili z običajno hrano, testne skupine pa so prejemale še polisaharide iz *F. velutipes* in *A. blazei*. Mišim obeh skupin so nato inokulirali rakave celice. Ob koncu poskusa je bilo število miši, pri katerih se je tumor razvil, značilno nižje v primeru, da so poleg običajne hrane prejemale tudi omenjene polisaharide.

Holesterolemično delovanje

Nekatere medicinske gobe vsebujejo učinkovite substance, ki nižajo nivo LDL-holesterola v krvi. Prav tako zavirajo akumulacijo trigliceridov in delujejo antioksidativno, kar zmanjšuje nevarnost za razvoj kardiovaskularnih bolezni. Tako so v užitni gobi ostrigar (lat. *Pleurotus ostreatus*), ki je cenjen tudi v kulinariki, našli lovastatin, ki z inhibicijo encima reduktaze Acetil-CoA zavira sintezo endogenega holesterola in tako ugodno vpliva na uravnavanje nivoja skupnega holesterola v krvi (21, 25).

Protimikrobno delovanje

Ob vrednotenju več kot 200 vrst gob so ugotovili, da ima kar več kot 75% gob iz reda luknjičarjev (lat. *Polyporales*) srednje do močno izraženo protibakterijsko aktivnost. Te aktivnosti so povezane tako z malimi molekulami sekundarnih metabolitov kot s polisaharidi celičnih sten z visoko molekularno maso. Svetlikava položčenka in ostali predstavniki rodu

Ganoderma so se z ostalimi kemoterapevtiki že uporabljali pri zdravljenju raznih bakterijskih bolezni. Primer sta sekundarna metabolita ganomycin A in ganomycin B iz vrste *Ganoderma pfeifferi*, ki izkazujeta protimikrobno aktivnost proti več gramnegativnim in grampozitivnim bakterijam (26).

Protiglavno deluje med drugim tudi sekundarni metabolit gobe *Gleophyllum sepiarium*, izokumarin oospolakton in seskviterpen β -D-ksilozid iz vrste *Aleurodiscus mirabilis* in neobičajen ergosteron iz etiopske vrste *Favolaschia* spp. Beljakovine s protiglavnim delovanjem so izolirali že iz velikega števila rastlin in živali, a iz le malega števila gob (27).

Pri pregledu snovi iz gob s protivirusnim učinkom sta jih Brandt in Piraino razdelila na tiste, ki delujejo posredno kot modifikatorji biološkega odziva, to so ponavadi polisaharidi, in tiste, ki so neposredni zaviralci virusov (28). Na okužbo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (HIV) vplivajo med drugim polisaharid K (PSK) iz pisane ploskocrevk, lignini iz vrste *Inonotus obliquus*, triterpeni iz svetlikave pološčenke in titerpeni iz vrste *Ganoderma pfeifferi*.

Ostali farmakološki učinki

Poleg polisaharidov, izoliranih iz medicinskih gob, so pomembne učinkovine še lektini, terpenoidi, laktoni, alkaloidi, antibiotiki, virostatiki in kelatorji kovin (2). Gobe so tudi dober vir encimov, kot so superoksid dismutaza, glukozna oksidaza in peroksidaza, ki pa v procesu predelave in priprave končnih izdelkov običajno denaturirajo. Hepatoprotektivne lastnosti so najbrž posledica antioksidativnega učinka, modulacije jetrnih encimov faze I in II ter modulacije nastajanja dušikovega oksida (NO) (26). Park s sodelavci pa opisuje protivnetno in protibolečinsko delovanje izvlečkov iz gobe *Inonotus obliquus* (29).

Klinične študije

V zadnjih dvajsetih letih je bilo samo v medicinski bazi znanstvenih podatkov Pubmed indeksiranih več kot 1.400 objav o farmakoloških in bioloških učinkih spojin in izvlečkov iz različnih medicinskih gob na celičnem nivoju ali v študijah *in vivo* s pomočjo eksperimentalnih živalskih modelov. Zelo malo

pa je bilo kliničnih študij s kontrolno skupino s placebom, dvojno slepih in randomiziranih kliničnih študij, ki bi vsebovale vse elemente izvedbe sodobnih preiskovanj na zdravih prostovoljcih ali bolnikih. Vzrok temu je predvsem izvor zdravilne učinkovine oziroma izvlečka, ki se največkrat izdeluje v obliki prehranskega dopolnila. Poleg tega, da za prehranska dopolnila po veljavni zakonodaji v razvitem svetu ni treba izvajati kliničnih študij, je glavni vzrok v majhnem številu objavljenih kliničnih preiskovanj predvsem izjemno velik strošek, ki je za izvedbo tovrstne študije potreben. Izdelovalci prehranskih dopolnil iz medicinskih gob so namreč največkrat majhna podjetja, ki si velikih ekonomskih izdatkov za raziskave in razvoj ne morejo privoščiti. Kljub vsemu pa je na voljo nekaj podatkov o dobro izvedenih kliničnih študijah, na osnovi katerih lahko zagovarjamo uporabo izvlečkov iz medicinskih gob v različne farmakološke namene.

Tako so Fortes in sodelavci leta 2008 izvedli randomizirano, dvojno slepo klinično študijo na 56 bolnikih, ki so jim operativno odstranili del črevesa zaradi rakavih tvorbo. Ugotavljali so vpliv izvlečka gobe *Agaricus sylvaticus* na znižanje povprečne ravni glukoze v krvi v obdobju 6 mesecev. Ugotovili so značilno znižanje ravni glukoze za približno 3% pri skupini, ki je jemala pripravek gobe *Agaricus sylvaticus*, česar pa niso zasledili v placebo skupini, kjer je raven glukoze v obdobju 6 mesecev narasla za 2–4% (30).

Raziskovalci z univerze Kyushu na Japonskem so v dveh odmevnih publikacijah objavili izsledke raziskovanj, ki kažejo, da je v etanolnem izvlečku trosnjaka (cele posušene gobe) svetlikave pološčenke učinkovina ganoderol B in podobne triterpenske spojine, kot je ganoderična kislina, ki delujejo kot dvojni zaviralci obeh izoencimov iz skupine 5 α -reduktaze (tip I in II). Encim je v prostati odgovoren za pretvorbo testosterona v dihidrotosteron, ki posledično deluje androgeno. Torej naj bi imel etanolni izvleček svetlikave pološčenke protiangrogeno delovanje, kar so dokazali na celičnem nivoju in eksperimentalnih živalskih modelih (31, 32).

V letu 2008 je ista raziskovalna skupina objavila tudi dvojno slepo, s placebom nadzorovano randomizirano študijo, kjer so ugo-

tavljali vpliv etanolnega izvlečka *G. lucidum* v količini 6 mg dnevno, 12 tednov, na morebitno izboljšanje simptomov pri 88 moških, starih nad 49 let, ki so imeli rahlo do srednje izražene težave z mokrenjem (angl. *lower urinary tract symptoms*, LUTS). Vse preiskovance so ovrednotili po mednarodnem točkovniku prostatičnih simptomov (angl. *international prostate symptom score*, IPSS) za točkovno vrednotenje simptomov z ocenjevalno lestvico od 0 (brez simptomov) do 35 (hude težave). Znižanje števila točk v vprašalniku IPSS nakazuje na izboljšanje kakovosti življenja in učinkovitost zdravljenja. Po končanem testiranju so ugotovili, da je skupina, ki je jemala etanolni izvleček izboljšala rezultat glede na vprašalnik IPSS za 2,1 točke, kar je statistično značilno izboljšanje, v primerjavi s placebo skupino, kjer se je stanje celo poslabšalo za 0,77 točke (33). Zanimivo je, da je v klinični študiji, ki jo je izvedel priznani slovenski urolog, prof. dr. Bojan Tršinar, na večjem številu bolnikov z benigno hiperplazijo prostate (BHP) in motnjami pri uriniranju, bilo ugotovljeno znižanje števila točk v vprašalniku IPSS za 4,9 točke (s 17 na 12,1) pri sočasni uporabi dveh zdravilnih učinkovin finasterida (odmerek 5 mg na dan) in tamsulozina (odmerek 0,4 mg na dan), v trajanju 6 mesecev (34). Primerjava uspešnosti obeh zdravljenj kaže sicer na večjo učinkovitost zdravljenja z registriranimi zdraviloma finasteridom in tamsulozinom, ki pa izkazujeta tudi močnejše neželeno učinke, povezane s protiaandrogenim delovanjem. Prav tako je študija s kombinacijo finasterida in tamsulozina trajala 6 mesecev na velikem številu bolnikov (čez 1.000), zato bi kazalo nadaljevati z obetavnimi kliničnimi študijami z etanolnim izvlečkom iz svetlikave pološčenske daljše obdobje, z večjimi odmerki in večjo skupino bolnikov.

Prav tako spodbudni so rezultati klinične študije, ki je bila objavljena marca 2010, v kateri so preučevali vpliv vodnega izvlečka micelija svetlikave pološčenske na zmanjšanje rasti in pojavnosti adenomov na debelem črevesu in danki, ki so lahko prestopnja pri razvoju malignega adenokarcinoma. V poskusni skupini je bilo 96 bolnikov, v kontrolni, placebo skupini pa 102 naključno izbrana bolnika. Pred zdravljenjem in po njem so bili vsi bolniki podvrženi kolonosko-

piji. Po 12-mesečnem jemanju vodnega izvlečka, ki vsebuje pretežno polisaharide, v odmerku 1,5 g dnevno, se je pri poskusni skupini število adenomov zmanjšalo za 0,42 %, pri kontrolni skupini pa povečalo za 0,66 %. Prav tako se je velikost adenomov pri poskusni skupini zmanjšala za 1,4 mm, pri kontrolni, placebo skupini pa se je povečala za 1,73 mm, kar nakazuje na pozitivno, zaščitno vlogo vodnega izvlečka svetlikave pološčenske na rast adenomov na sluznici debelega črevesa (35).

PROBLEM BOTANIČNE KLASIFIKACIJE IN STANDARDIZACIJE PRIPRAVKOV IZ MEDICINSKIH GOB

Za razliko od rastlin in živali je v kraljestvu gliv relativno veliko filogenetskih nedoslednosti. Šele z razvojem molekularnobioloških metod, predvsem s primerjavo regij ITS 18S RNA, je taksonomija višjih gliv pridobila pričakovano sistematičnost. Filogenetske težave predstavljajo predvsem veliko število različnih podvrst in sort. Tako so ugotovili, da se samo na Kitajskem nepravilno zamenjuje najbolj čislana in preiskovana medicinska goba, svetlikava pološčenska, s 110 različnimi vrstami *Ganoderma*. Prav tako taksonomsko še ni znano, kam bi uvrstili belo, rdečo in modro svetlikavo pološčenko. Ali gre za kultivarje (s človekovim namernim izborom vzgojene rastline) iste vrste ali pa gre za različne, sorodne vrste rodu *Ganoderma*? Tudi s pomočjo določitve nukleotidnega zaporedja regije ITS 18S RNA so razlike namreč tako majhne, da ne moremo z gotovostjo ločiti med sortami in sorodnimi vrstami. Velikokrat se namreč nukleotidno zaporedje regije ITS bolj razlikuje med sevi iste vrste, ki raste na različnih delih sveta, kot pa med zelo sorodnimi, a različnimi vrstami medicinskih gob (2).

Pri pripravkih iz medicinskih gob, ki se tržijo kot prehranska dopolnila, je zelo pomembno zagotoviti standardizirano kakovost. Večina osnovnih učinkovin oz. izvlečkov prihaja s Kitajske, ki je sicer tehnološko v zadnjih nekaj letih izjemno napredovala, kljub temu pa v poprečju ne dosega standardov in normativov, ki jih za visokokvalitetna prehranska dopolnila zahteva regulativa v raz-

vitem svetu. Zaradi pomanjkanja obširnejših in verodostojnih kliničnih študij, kakor tudi zaradi nedoseganja standardov kakovosti in varnosti, ostajajo marsikateri izdelki iz medicinskih gob, ki sicer izkazujejo učinkovitost, na ravni prehranskih dopolnil.

KRITIČEN POGLED V PRIHODNOST

Največja prepreka, ki nekoliko zaustavlja prodor pripravkov iz medicinskih gob, je vsekakor stroga regulativa na področju zdravil in prehranskih dopolnil. Ker prehranska dopolnila niso zdravila, na embalaži ni dovoljeno navajanje bolezenskih stanj, pri katerih bi prehransko dopolnilo lahko pomagalo. Seveda je z vidika varnosti in kakovosti zdravil uvedba tako strogih predpisov pravilna in razumljiva; bi pa kazalo uvesti v prihodnosti

novi kategoriji prehranskih dopolnil, ki bi bila uvrščena med funkcionalno hrano. Če namreč z vsakdanjim uživanjem ostrigarja nekoliko znižamo vrednost holesterola LDL, obenem pa zaužijemo še dobro mero vlaknin in kopico mineralov, smo s tem verjetno dosegli več kot z eno tableto, ki vsebuje katerikoli statin v nizkem odmerku. V Evropi si trenutno dva proizvajalca zdravil brez recepta prizadevata uvesti postopke za registracijo pripravka s svetlikavo pološčenko in pisano ploskocevko, a je zaradi premalo izvedenih kliničnih študij njun končni cilj vprašljiv. Kljub temu pa se v razvitem svetu EU in ZDA tržišče s prehranskimi dopolnili, ki vsebujejo medicinske gobe, hitro širi, zato smo kot strokovnjaki dolžni poskrbeti, da bodo izdelki z medicinskimi gobami, pa čeprav v obliki prehranskih dopolnil, varni, kakovostni in učinkoviti (2).

LITERATURA

1. Wasser SP, Weis AL. Medicinal properties of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: current perspectives. *Int J Med Mushr.* 1999; 1: 31–62.
2. Wasser SP. Medicinal mushroom science: history, current status, future trends, and unsolved problems. *Int J Med Mushr.* 2010; 12 (1): 1–16.
3. Hawksworth DL. Fungal diversity and its implications for genetic resource collections. *Stud Mycol.* 2004; 50: 9–18.
4. Chang S, Buswell J. Medicinal mushrooms – a prominent source of nutraceuticals for the 21st century. *Curr Top Nutraceutical Res.* 2003; 1 (4): 257–80.
5. Mizuno T. The extraction and development of antitumor-active polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. *Int J Med Mushr.* 1999; 1: 9–29.
6. Maruyama H, Ikekawa T. Immunomodulation and antitumor activity of a mushroom product, proflamin, isolated from *Flammulina velutipes* (W. Curt.: Fr.) Singer (Agaricomycetidae). *Int J Med Mushr.* 2007; 9 (2): 109–22.
7. Zaidman B, Yassin M, Mahajna J, et al. Medicinal mushroom modulators of molecular targets as cancer therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2005; 67 (4): 453–68.
8. Wasser SP. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002; 60 (3): 258–74.
9. Chan GC, Chan WK, Sze DM. The effects of beta-glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol.* 2009; 2: 25.
10. Lin H, She Y, Cassileth BR, et al. Maitake beta-glucan MD-fraction enhances bone marrow colony formation and reduces doxorubicin toxicity in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2004; 4 (1): 91–9.
11. Harada T, Ohno N. Dectin-1 and GM-CSF on immunomodulating activities of fungal 6-branched 1,3- β -glucans. *Int J Med Mushr.* 2008; 10 (2): 101–14.
12. Sun L, Zhao Y. The biological role of dectin-1 in immune response. *Int Rev Immunol.* 2007; 26 (5–6): 349–64.
13. Wang S, Hsu M, Hsu H, et al. The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. *Int J Cancer.* 1997; 70 (6): 699–705.
14. Kodama N, Komuta K, Nanba H. Effect of Maitake (*Grifola frondosa*) D-fraction on the activation of NK cells in cancer patients. *J Med Food.* 2003; 6 (4): 371–7.
15. Cobb BA, Wang Q, Tzianabos AO, et al. Polysaccharide processing and presentation by the MHC II pathway. *Cell.* 2004; 117 (5): 677–87.

16. Lull C, Wichers HJ, Savelkoul HFJ. Antiinflammatory and immunomodulating properties of fungal metabolites. *Mediators Inflamm.* 2005; 2005 (2): 63–80.
17. Zhang M, Cui S, Cheung P, et al. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. *Trends Food Sci Tech.* 2007; 18 (1): 4–19.
18. Smith JE, Sullivan R, Rowan NJ. The role of polysaccharides derived from medicinal mushrooms in cancer treatment programs: current perspectives (Review). *Int J Med Mushr.* 2003; 5 (3): 217–34.
19. Fullerton SA, Samadi AA, Tortorelis DG, et al. Induction of apoptosis in human prostatic cancer cells with beta-glucan (Maitake mushroom polysaccharide). *Mol Urol.* 2000; 4 (1): 7–13.
20. Finkelstein MP, Aynehchi S, Samadi AA, et al. Chemosensitization of carmustine with maitake beta-glucan on androgen-independent prostatic cancer cells: involvement of glyoxalase I. *J Altern Complement Med.* 2002; 8 (5): 573–80.
21. Vetvicka V, Vetvickova J. Effects of yeast-derived beta-glucans on blood cholesterol and macrophage functionality. *J Immunotoxicol.* 2009; 6 (1): 30–5.
22. Petrova RD, Mahajna J, Wasser SP, et al. Marasmius oreades substances block NF-kappaB activity through interference with IKK activation pathway. *Mol Biol Rep.* 2009; 36 (4): 737–44.
23. Zaidman B, Wasser SP, Nevo E, et al. *Coprinus comatus* and *Ganoderma lucidum* interfere with androgen receptor function in LNCaP prostate cancer cells. *Mol Biol Rep.* 2008; 35 (2): 107–17.
24. Ikekawa T. Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms on health care – digital library. *Int J Med Mushr.* 2001; 3: 291–8.
25. Endo A. The origin of the statins. *International Congress Series.* 2004; 1262: 3–8.
26. Lindequist U, Niedermeyer THJ, Jülich W. The pharmacological potential of mushrooms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2005; 2 (3): 285–99.
27. Zjawiony JK. Biologically active compounds from Aphyllphorales (Polypore) fungi. *J Nat Prod.* 2004; 67 (2): 300–10.
28. Brandt C, Piraino F. Mushroom antivirals. *Recent Res Dev Antimicrob Agents Chemother.* 2000; 4: 11–26.
29. Park Y, Won J, Kim Y, et al. In vitro and in vitro anti-inflammatory and antinociceptive effects of the methanol extract of *Inonotus obliquus*. *J Ethnopharmacol.* 2005; 101: 120–8.
30. Fortes RC, Recôva VL, Melo AL, et al. Effects of dietary supplementation with medicinal fungus in fasting glycemia levels of patients with colorectal cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Nutr Hosp.* 2008; 23 (6): 591–8.
31. Liu J, Shimizu K, Konishi F, et al. The anti-androgen effect of ganoderol B isolated from the fruiting body of *Ganoderma lucidum*. *Bioorg Med Chem.* 2007; 15 (14): 4966–72.
32. Fujita R, Liu J, Shimizu K, et al. Anti-androgenic activities of *Ganoderma lucidum*. *J Ethnopharmacol.* 2005; 102 (1): 107–12.
33. Noguchi M, Kakuma T, Tomiyasu K, et al. Randomized clinical trial of an ethanol extract of *Ganoderma lucidum* in men with lower urinary tract symptoms. *Asian J. Androl.* 2008; 10 (5): 777–85.
34. Tršinar B. Kombinirano zdravljenje bolnikov z benigno hiperplazijo prostate. *Zdrav Vestn.* 2006; 75 (11): 697–701.
35. Oka S, Tanaka S, Yoshida S, et al. A water-soluble extract from culture medium of *Ganoderma lucidum* mycelia suppresses the development of colorectal adenomas. *Hiroshima J Med Sci.* 2010; 59 (1): 1–6.

Prispelo 21. 10. 2010