

PROSPECTS

IN PHARMACEUTICAL SCIENCES

Prospects in Pharmaceutical Sciences, 22(3), 142-151

<https://prospects.wum.edu.pl/>

Review Article

MEDICAL POTENTIAL OF ARBOREAL FUNGI

Julia Kołodziejczyk, Izabella Jastrzębska, Marta Malinowska*

Faculty of Chemistry, University of Białystok, Ciołkowskiego 1K, 15-245, Białystok, Poland.

* Correspondence, e-mail: m.malinowska@uwb.edu.pl

Received: 30.04.2024 / Accepted: 06.07.2024 / Published: 31.08.2024

ABSTRACT

Fungi are an extremely important element of ecosystems, playing a key role in the decomposition of organic matter and forming symbioses with plants and animals. The diversity of fungi is enormous, with an estimated 2.2 to 3.8 million species on Earth. Some of these, known as medicinal mushrooms, have been used in medicine for centuries for their therapeutic properties, as described by Hippocrates in ancient times. Modern science is increasingly recognizing the potential of mushrooms not only in medicine but also in the food and biopharmaceutical industries. Current research focuses on the use of mushrooms as a source of valuable bioactive compounds with potential anticancer, immunomodulatory, and antibiotic properties.

KEYWORDS: arboreal fungi, anticancer properties, *Fomitopsis officinalis*, *Ganoderma lucidum*

Article is published under the CC BY license.

1. Wstęp

Grzyby pełnią kluczowe funkcje na dwóch poziomach organizacji ekosystemów: stanowią symbionty roślin i zwierząt [1] oraz pełnią rolę destruentów, które przetwarzają składniki odżywcze dla innych organizmów żywych [2]. Istnieją powiązania między poziomem społeczności a ekosystemem, ponieważ niektóre symbiozy przyczyniają się do zdobywania składników odżywczych, co z kolei wspiera produkcję pierwotną. Ponadto, na poziomie społeczności efekt symbiozy grzybowej może przyjmować różne formy, od pasożytniczych do mutualistycznych względem gospodarza [3]. Ze względu na liczne interakcje ze środowiskiem, królestwo grzybów charakteryzuje się znacznym zróżnicowaniem gatunkowym, a najnowsze szacunki wskazują, że na naszej planecie istnieje od 2,2 do 3,8 miliona gatunków grzybów [4].

Przetrwanie w nieustannej rywalizacji z innymi organizmami niesie konieczność wytwarzania przez grzyby metabolitów o aktywności biologicznej. Związki te mogą wywoływać różnorodne reakcje fizjologiczne w organizmie spożywającym grzyby, z jednej strony prowadząc do zatrucia, z drugiej strony zaś, w odniesieniu do człowieka, wywierając korzystny wpływ na zdrowie [5,6]. Zatem

niektóre gatunki grzybów wykazują szerokie spektrum działania leczniczego, stąd nazywane są grzybami leczniczymi [7]. Po raz pierwszy właściwości lecznicze grzybów zostały opisane już w starożytności przez Hipokratesa (400 r. p.n.e.) [8]. Grzyby mają również długą historię stosowania w medycynie orientalnej. Potencjał terapeutyczny tych surowców szczególnie dostrzegany jest w krajach azjatyckich takich jak Chiny, Korea, Japonia i Rosja, gdzie większość grzybowych preparatów leczniczych uważana jest za tonik, co oznacza, że mają one korzystny wpływ na zdrowie, nie wywołując jednocześnie skutków ubocznych. W Europie grzyby medyczne nie są powszechnym środkiem leczniczym, a obecność grzybów w diecie Europejczyków wiąże się głównie z ich smakiem oraz aromatem. Na przestrzeni lat skupiano się na poszukiwaniu leków wytwarzanych syntetycznie, pozostawiając w tyle naturalne, i potencjalnie łatwiej dostępne, źródła związków o działaniu leczniczym [7-9].

W ostatnich latach grzyby wieloowocnikowe cieszą się dużą popularnością ze względu na ich potencjalne zastosowania w przemyśle spożywczym oraz biofarmaceutycznym [7-10]. Należą do nich np. żółciak siarkowy (*Laetiporus sulphureus*), twardek japoński (*Lentinus edodes*), lakownica żółtawa (*Ganoderma*

lucidum), rozszczepka pospolita (*Schizophyllum commune*), wrośniak różnobarwny (*Trametes versicolor*), błyskoporek podkorowy (*Inonotus obliquus*) lub płomiennica zimowa (*Flammulina velutipes*). Wyniki badań doprowadziły do wprowadzenia na światowe rynki suplementów grzybowych oraz mykofarmaceutyków [11]. Dodatkowo, grzyby w ostatnim czasie zostały docenione jako suplement diety ze względu na wysoką zawartość białka o dużej przyswajalności, polisacharydów i nienasyconych kwasów tłuszczowych oraz niską zawartość tłuszczu [12]. Potencjał medyczny grzybów wieloowocnikowych podkreśla fakt, iż są one zdolne do syntezy związków o działaniu obniżającym ciśnienie, poziom cholesterolu i trójglicerydów we krwi, przeciwnowotworowym, immunostymulującym, przeciwbakteryjnym, przeciwmiażdżycowym, przeciwgrzybiczym, przeciwutleniającym, przeciwzapalnym i przeciwwirusowym [13-16].

2. Grzyby nadrewnowe

Grzyby nadrewnowe stanowią bogatą oraz różnorodną grupę morfologiczną. Trudno jest znaleźć jednolitą klasyfikację tej grupy grzybów, ze względu na zróżnicowanie morfologiczne (wielkość, kształt, struktura powierzchni, konsystencja grzybni, budowa hymenoforu) i właściwości fizyczne (np. trwałość). Niektóre z tych grzybów charakteryzują się cienkimi, skórzastymi lub delikatnymi owocnikami, przybierają formę rozproszonych, rozciągniętych, giętkich lub mięsistych kapeluszy, które mogą być również nietrwale. Większość wieloowocnikowych grzybów nadrewnowych należy do grzybów podstawkowych *Basidiomycota* [15-17].

Problem grzybów nadrewnowych najczęściej poruszany jest w kontekście ekonomicznym, gdzie są one opisywane jako przyczyny strat w różnych gałęziach gospodarki, głównie w leśnictwie i przemyśle drzewnym [18]. Grzyby nadrewnowe rosną oraz rozwijają się na drewnie obumarłych oraz żyjących drzew i krzewów, pobierając z nich składniki pokarmowe. Efektem ich działania jest obecność zgnilizny pojawiającej się na zainfekowanym drewnie. Owocniki możemy dostrzec przytwierdzone bokiem do pni drzew. Grzyby nadrewnowe, na tle innych gatunków grzybów, wyróżnia umiejętność rozkładu celulozy, hemicelulozy i ligniny, wchodzących w skład drewna. Substancje te pod wpływem aktywności enzymów grzybowych ulegają przekształceniu do najprostszych związków, jednocześnie stając się źródłem pokarmu dla tego typu grzybów. Pełnią one również ważną rolę w ekosystemie, jako organizmy rozkładające martwą substancję organiczną oraz uwalniające pierwiastki do obiegu w przyrodzie, tym samym przyczyniają się do zmniejszenia ilości gromadzonych odpadów roślinnych na Ziemi [18].

Badania prowadzone w ostatnich latach wykazały, że grzyby nadrewnowe są bogatym źródłem wielu substancji biologicznie czynnych. Potwierdzono obecność związków o różnym charakterze chemicznym, m.in. polisacharydów, fenolokwasów, seskwiterpenów, karotenoidów oraz flawonoidów, wśród których znajdują się także związki o działaniu leczniczym [18,19].

Grzyby nadrewnowe są przedmiotem zainteresowania nie tylko mykologów i fitopatologów, ale także genetyków, biochemików i fizjologów. Produkty metabolizmu tych

organizmów wykazują wielokierunkowe działanie, w tym zdolność do ochrony biologicznej przed szkodliwymi fitopatogenami. Podkreśleniem ważności tej tematyki jest czasopismo *International Journal of Medicinal Mushrooms*, wydawane od roku 1991, poświęcone problematyce związków biologicznie czynnych obecnych w grzybach wieloowocnikowych i ich działania terapeutycznego [20].

2.1. Mykotechnologia

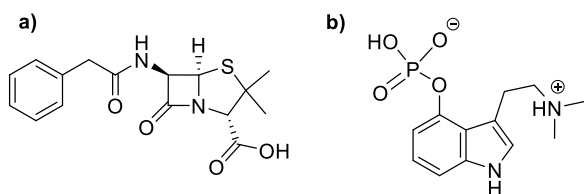
Enzymy, alkohole, kwasy organiczne i farmaceutyki pozyskiwane z grzybów odgrywają kluczową rolę w rozwoju współczesnej biotechnologii, co doprowadziło do wydzielenia odrębnej dziedziny nauki, bezpośrednio zajmującej się badaniem aktywnych substancji występujących w grzybach. Mykotechnologia skupia się na wyszukiwaniu możliwie najlepszego zastosowania związków biologicznie czynnych izolowanych z grzybów oraz ogólnie nazwanego potencjału biochemicznego grzybów [21]. Procesy fermentacyjne grzybów zachodzące w bioreaktorach są najważniejszym źródłem związków aktywnych na skalę przemysłową. Jest to metoda pozyskiwania substancji czynnych głównie z grzybów strzępkowych. Metodą izolowania związków o takim charakterze z grzybów wieloowocnikowych (w tym z grzybów nadrewnowych) jest np. wykorzystywanie kultur mycelialnych. Kultura mycelialna jest hodowlą grzyba na sztucznym podłożu, które musi być bogate zarówno w źródła węgla, jak i azotu, co pozwala na prawidłowy rozwój mycelium [20-22].

Badania prowadzone na kulturach mycelialnych są tak samo wydajne jak te, prowadzone bezpośrednio na owocni grzyba. Występują sytuacje, w których ze względu na zmienione warunki wytwarzania kultur mycelium syntezuje nowe związki o charakterze biologicznie czynnym, nieobecne naturalnie w grzybie [23-26]. Ze względu na pojawianie się tego zjawiska należy porównywać związki wytwarzane przez kultury mycelialne oraz przez grzyba. Tego typu badania powinny być prowadzone na próbkach pobieranych zarówno z grzybni, jak i z pożywki, ponieważ w niej mogą również nagromadzić się pierwotne oraz wtórne metabolity. Metody biotechnologiczne posiadają wiele zalet, takich jak: krótszy czas hodowli, kontrolowane warunki kultury, możliwość standaryzacji i regulacji metabolizmu grzybni oraz monitorowanie jej tożsamości genetycznej [27-29]. Na dodatek, takie metody umożliwiają standaryzację preparatów pochodzących z grzybów, co jest szczególnie istotne w kontekście ich zastosowania w farmaceutyce. Dostosowanie składu pożywki i warunków fizykochemicznych kultury pozwala na kontrolę metabolizmu hodowanej grzybni, co znacznie zwiększa efektywność produkcji związków biologicznie aktywnych [20,30,31].

Dotychczas, najszerzej badana była możliwość gromadzenia przez kultury mycelialne polisacharydów. Stwierdzono ponadto, że kultury mycelium są źródłem związków o aktywności cytostatycznej - kwasu ganoderowego (źródło: mycelium *Ganoderma lucidum*) [31], pochodnych ergosterolu (źródło: mycelium *Trametes versicolor*) oraz związków o silnym działaniu antyoksydacyjnym, w tym kwasów fenolowych [32].

2.2. Grzyby nadrewnowe w medycynie i farmacji

Wysoki potencjał zastosowania grzybów w medycynie pokazuje przykład penicyliny, czyli pierwszego na świecie antybiotyku, wytwarzanego przez grzyby z gatunku pędzlaków *Penicillium*. W 1897 roku lekarz wojskowy Ernest Duchesne w pracy doktorskiej pt. „Antagonizm między pleśniami i mikroorganizmami” opisał interakcje pomiędzy grzybami *Penicillium glaucum* a mikroorganizmami chorobotwórczymi [33]. Natomiast Sir Alexander Fleming jako pierwszy wyizolował czystą penicylinę G (Rysunek 1a) z pędzla *Penicillium notatum* oraz opisał jej właściwości lecznicze [34-36]. Z grzybów wyizolowano wiele związków, na bazie których powstały leki - penicylina nie jest jedynym tego typu przykładem. Psylocybina (Rysunek 1b), występująca w grzybach z rodzaju *Psilocybe*, przez wieki była wykorzystywana w obrzędach religijnych jako substancja pozwalająca osiągnąć doznania mistyczne [37-39]. Obecnie klasyfikowana jest jako substancja wykazująca silne działanie przeciwdepresyjne - znajduje się na liście środków odurzających z grupy I-P, do której należą substancje psychotropowe, nieposiadające zastosowania medycznego i charakteryzujące się dużym potencjałem nadużywania. Wyłączone są one z obrotu farmaceutycznego i dostępne jedynie do badań naukowych [40], choć w 2011 roku przeprowadzono badanie wpływu psylocybiny na stan psychiczny pacjentów z chorobami nowotworowymi, zgodnie z którym zaobserwowano u nich spadek lęku [41,42].



Rysunek 1. Substancje aktywne występujące w grzybach: (a) Penicylina G (b) Psylocybina.

Polisacharydy i pochodne polisacharydów z grzybów nadrewnowych zostały zaakceptowane w niektórych krajach jako terapia kliniczna dla pacjentów cierpiących na raka. Wśród tych preparatów znajdują się m.in. „Lentinan” pochodzący z twardnika japońskiego (*Lentinus edodes*),

„Sonifilan”, inaczej „Schyzofyfan”, z rozszczepki pospolitej (*Schizophyllum commune*), „Krestin” z wrośniaka różnobarwnego (*Trametes versicolor*), „Grifolan” z żagwicy listkowatej (*Grifola frondosa*) oraz „Pleuran” z bocznika ostrygowatego (*Pleurotus ostreatus*) [10,43]. Ich działanie biologiczne jest związane ze zdolnością do modulacji układu immunologicznego. Dane dotyczą polisacharydów grzybowych, które przeważnie należą do grupy β -glukanów, a zostały wyizolowane z różnych gatunków grzybów [10].

Preparat „Krestin” jest pierwszym środkiem leczniczym wyprodukowanym na bazie substancji wyizolowanych z grzyba nadrewnowego, a mianowicie z wrośniaka różnobarwnego (*Trametes versicolor*) z rodziny żagwiowatych (*Polyporaceae*). Podczas analiz ekstraktu wodnego z wrośniaka różnobarwnego oznaczona została całkowita zawartość polisacharydów i wynosiła ona $83,9 \pm 0,9$ g/100 g suchej masy. Zawartość α -glukanów wynosiła $2,9 \pm 0,1$ g/100 g suchej masy, zaś β -glukanów $33,4 \pm 0,8$ g/100 g suchej masy [44]. Preparat ten wykazuje aktywność immunostymulującą i wzmacniającą odporność (Tabela 1, poz. 1). Jednym z dwóch najbardziej znanych polisacharydów, wyodrębnionych z hodowanych laboratoryjnie szczepów wrośniaka różnobarwnego (*Trametes versicolor*), jest Polisacharyd-K (PSK), inaczej „Krestin” [45]. Jest to β -glukan o masie cząsteczkowej 94 kDa, zbudowany z (1 \rightarrow 4) β -glukanu, łańcuchów bocznych (1 \rightarrow 6) oraz 25-28% białek [46]. W części białkowej przeważają kwasy: glutaminowy i asparaginowy, natomiast wśród cukrów - glukoza (74,6%), ponadto w mniejszych ilościach występują: galaktoza, mannoza, ksyloza i fukoza [47]. Drugą, najbardziej znaną, substancją obecną w wymienionym wyżej gatunku grzyba nadrewnowego jest polisacharydopeptyd (PSP), o masie cząsteczkowej 100 kDa. PSP zbudowany jest z łańcucha polipeptydowego, złożonego z ponad 20 aminokwasów, głównie kwasów: glutaminowego i asparaginowego. Dodatkowo, w jego strukturze obecna jest część cukrowa, złożona z cukrów prostych, takich jak: glukoza, arabinoza, galaktoza, ramnoza, mannoza i ksyloza [48].

Preparat leczniczy „Krestin” stosowany jest w Chinach i Japonii jako uzupełnienie terapii nowotworowych. Polisacharydy wyizolowane z wrośniaka różnobarwnego w tradycyjnej medycynie chińskiej używane są w postaci

Tabela 1. Przykładowe gatunki grzybów leczniczych gromady *Basidiomycota* i kierunki działania izolowanych z nich wielkocząsteczkowych związków biologicznie czynnych [9].

	Nazwa preparatu/ związek aktywny	Źródło	Aktywność	Ref.
1.	Krestin (PSK)/ Glikopeptydy PSP	wrośniak różnobarwny (<i>Trametes versicolor</i>)	immunostymulująca, wzmacniająca odporność	[52-54]
2.	Schyzofyfan Sonifilan/ Homoglukany	rozszczepka pospolita (<i>Schizophyllum commune</i>)	przeciwnowotworowa, wzmacniająca odporność	[55]
3.	Grifolan/ Homoglukany	żagwica listkowata (<i>Grifola frondosa</i>)	przeciwnowotworowa, przeciwgrzybicza, przeciwbakteryjna, wzmacniająca odporność	[55-57]
4.	Lentinan/ Homoglukany Glikopeptydy	twardnik japoński (<i>Lentinula edodes</i>)	przeciwnowotworowa, wzmacniająca odporność hamuje zakaźność wirusa HIV	[55,58]

herbat, stosowanych w immunoterapii nowotworu żołądka oraz leczeniu ostrej białaczki [49].

„Schizofylan” jest kolejnym preparatem leczniczym opartym na frakcji polisacharydowej wyizolowanej z gatunku grzyba nadrewnowego - rozszczepki pospolitej (*Schizophyllum commune*). Jest to lek podawany domięśniowo. Badania wykazały, że zwiększa on odporność komórkową u pacjentów z chorobami nowotworowymi szyjki macicy (Tabela 1, poz. 2) [50,51].

Pozostałe dwa preparaty lecznicze oparte na substancjach pozyskanych z grzybów nadrewnowych to: „Grifolan” - frakcja polisacharydowa wyizolowana z żagwicy listkowatej (*Grifola frondosa*) (Tabela 1, poz. 3) oraz „Lentinan” - frakcja polisacharydowa izolowana z owocników twarznika japońskiego (*Lentinula edodes*) niewystępującego naturalnie w Polsce (Tabela 1, poz. 4). Preparaty złożone - LAP i LEM, izolowane z grzybnii i owocników twarznika japońskiego (*Lentinula edodes*), podawane są doustnie. Obydwa preparaty (LEM i LAP) wykazują silne działanie przeciwnowotworowe, immunomodulujące, hamują zakaźność wirusa HIV. Wymienione wyżej preparaty przeszły przez wszystkie trzy etapy badań klinicznych w następujących krajach: Japonia, Chiny, Korea, Nowa Zelandia oraz USA [18,20]. Ogólny mechanizm działania przeciwnowotworowego polisacharydów polega na stymulacji określonych części składowych układu odpornościowego, głównie limfocytów T i B, makrofagów i komórek NK (*ang. Natural Killer*), do wydzielania interleukin. Polisacharydy nie wykazują aktywności cytotoksycznej lub cytostatycznej w testach *in vitro* w stosunku do komórek nowotworowych. Według przyjętej hipotezy związki te mogą działać pośrednio, aktywując układ immunologiczny, nie niszcząc bezpośrednio komórki zainfekowanej nowotworowo [59].

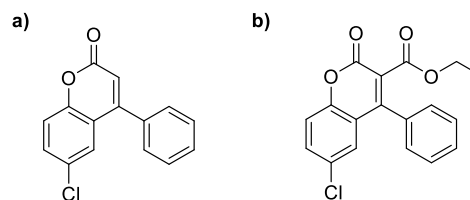
3. Skład chemiczny wybranych grzybów nadrewnowych

3.1. Pniarek lekarski *Fomitopsis officinalis*

Fomitopsis officinalis (inne nazwy: *Fomes officinalis*, *Agaricum officinalis*, *Laricifomes officinalis*) jest grzybem pasożytniczym rozwijającym się głównie na pniach drzew iglastych. Efektem jego obecności jest pojawianie się brunatnej zgnilizny na zainfekowanym drewnie. Pniarek lekarski jest uznawany za grzyb leczniczy, stosowany w medycynie ludowej w Ameryce Północnej, Europie Zachodniej i Azji [60,61]. Właściwości medyczne *F. officinalis* wykorzystywane są w leczeniu chorób płuc (astmy, zapalenia płuc, gruźlicy), nowotworu żołądka oraz reumatyzmu [62,63]. Jego ekstrakty, zarówno z luźnego mycelium, jak i owocników, bogate są w związki indolowe, fenolowe, aminokwasy, sterole oraz biopierwiastki [64]. Całkowita zawartość związków indolowych w ekstrakcie z mycelium jest na poziomie 526,39 mg/100 g suchej masy, podczas gdy w owocnikach występują one w ilości 80,83 mg/100 g suchej masy, co pozwala przypuszczać, że *F. officinalis* może być bogatym źródłem terapeutycznie i fizjologicznie istotnych związków indolowych. Ponadto oznaczenia L-tryptofanu w obu próbkach (luźne mycelium oraz owocniki) wykazały jego obecność na poziomie 70,08 mg/100 g suchej masy. Potwierdzono także występowanie związków fenolowych (katechiny oraz kwasu galusowego), o silnym działaniu antyoksydacyjnym. Badania wykazały, że zarówno grzybnia, jak i owocniki

F. officinalis są źródłem następujących biopierwiastków: cynku, miedzi, żelaza oraz magnezu [65].

Przeprowadzone badania i analizy pozwoliły stwierdzić, iż pniarek lekarski jest zdolny do syntezy związków o działaniu antyoksydacyjnym oraz antyproliferacyjnym. Aktywność przeciwtleniającą określono za pomocą redukcji 2,2-difenylo-1-pikrylohydrazylu (DPPH). Działanie przeciwnowotworowe różniło się w zależności od ekstraktów, największe obserwowano w przypadku ekstraktów pozyskanych z owocników, które były skuteczne wobec dwóch linii komórek nowotworowych: raka prostaty - DU145 i czerniaka złośliwego - A375 [61]. *F. officinalis* to także źródło związków kumarynowych wykazujących szeroki zakres aktywności biologicznych (przeciw-wirusowych, przeciwbakteryjnych, przeciwgrzybiczych, przeciw-pasożytniczych) [66,67]. Z grzybnii pniarka lekarskiego wyizolowano dwie chlorowcopochodne kumaryny (Rysunek 2). Dodatkowo wykazano wpływ podstawników halogenowych na zwiększenie ich aktywności przeciwdrobnoustrojowej [68,69].



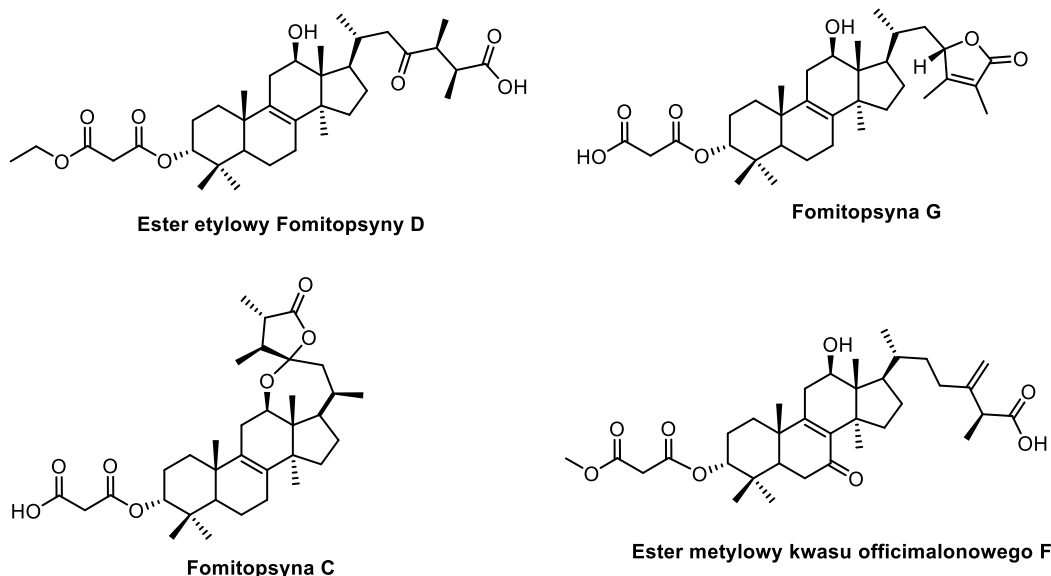
Rysunek 2. Struktury pochodnych kumaryny wyizolowanych z *F. officinalis* (a) 6-chloro-4-fenyl-2H-chromen-2-on; (b) 6-chloro-2-okso-4-fenyl-2H-chromeno-3-karboksylan etylu [68].

Kolejną grupą związków obecnych w ekstrakcie z opisywanego grzyba nadrewnowego są triterpenoidy lanostanu, które zostały głównie przebadane pod kątem cytotoksyczności i właściwości przeciwnowotworowych [63]. Z etanolowego ekstraktu *F. officinalis* wyizolowano oraz zidentyfikowano triterpenoidy lanostanu (Rysunek 3).

Następnie przebadano ich aktywność hamującą rozwój pasożytniczego świdorowca *Trypanosoma congolense*, będącego przyczyną choroby Nagana [63,65,68-70]. Triterpenoidy obecne w grzybach mogą mieć potencjalne zastosowanie jako substancje czynne w lekach trypanobójczych, natomiast aktualne badania w tym zakresie nie dostarczają informacji na temat cytotoksyczności opisywanych związków oraz zależności między strukturą a aktywnością [63].

3.2. Lakownica lśniąca *Ganoderma lucidum*

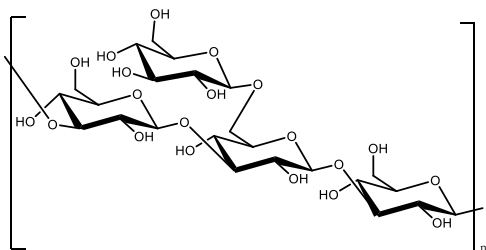
Najczęściej opisywane są właściwości triterpenów izolowanych z grzyba nadrewnowego lakownicy lśniącej (*Ganoderma lucidum*), która jest stosowana w tradycyjnej medycynie chińskiej jako nutraceutyk [69-70]. W Polsce jest gatunkiem objętym ochroną, z tego względu badania prowadzi się na owocnikach pozyskiwanych z upraw hodowlanych [71]. Grzybnia i zarodniki *G. lucidum* zawierają około 400 związków bioaktywnych, z wyszczególnieniem następujących grup: triterpenoidy, polisacharydy, nukleotydy, sterole, steroidy, kwasy tłuszczowe, białka/peptydy i pierwiastki śladowe. Lakownica lśniąca została uznana za alternatywny lek adiuwantowy, wspomagający w leczeniu



Rysunek 3. Struktury przykładowych triterpenów występujących w *F. officinalis* [63,64,73].

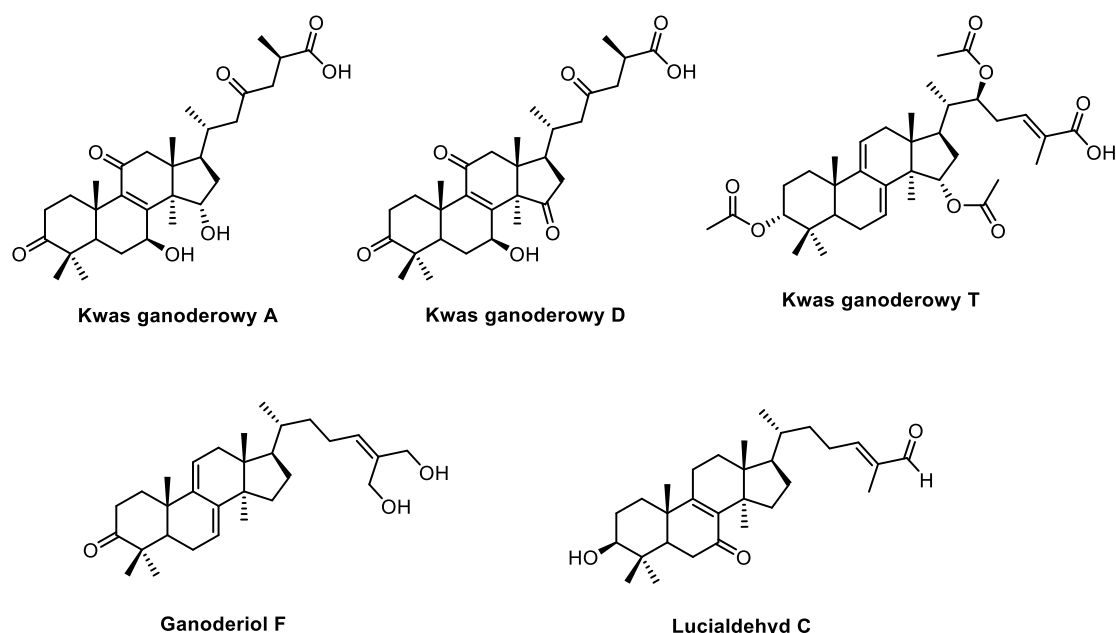
białaczki, raka zapalenia wątroby oraz cukrzycy [72]. Dotychczas najdokładniej przebadane zostały dwie aktywne frakcje pozyskane z *Ganoderma lucidum*: polisacharydowa i triterpenowa [71]. Polisacharydy obecne w grzybie stanowią bogatą oraz zróżnicowaną strukturalnie klasę makrocząsteczek biologicznych, głównie poliglukanów, o szerokim zakresie właściwości farmakologicznych.

Głównymi przedstawicielami opisanej grupy są glukany β -1-3-D-glukopyronan z 1-15 fragmentów β -1-6-D-glukozowych z łącznikami (1 \rightarrow 3)- β , (1 \rightarrow 4)- β lub/i (1 \rightarrow 6)- β (Rysunek 4) [74]. Raporty dotyczące działania farmakologicznego polisacharydów z *G. lucidum* skupiają się głównie na ich zdolności do zwalczania nowotworów, powiązanej z immunomodulacją [75]. Wieloletnie badania frakcji polisacharydowych prowadzone na modelach mysich wobec wielu linii komórek nowotworowych pozwoliły stwierdzić, że wodne ekstrakty polisacharydów hamują proliferację komórek nowotworowych *in vivo* [75-77]. Natomiast nie wykazują one bezpośredniej aktywności cytotoksycznej, działają za pośrednictwem wewnętrznego mechanizmu immunologicznego zaangażowanego w proces nowotworowy. Działanie immunomodulujące polega na wzmocnieniu funkcji przeciwnowotworowej cytotoksycznych limfocytów T (CTL, *ang.* Cytotoxic lymphocyte) oraz promowanie produkcji cytokin przeciwnowotworowych i nasilenie ich aktywności [72, 74,75].



Rysunek 4. Struktura β -D-glukanów obecnych w *G. lucidum* [74].

Frację triterpenową obecną w *G. lucidum* tworzy około 150 triterpenoidów, m.in. są to pochodne kwasu ganoderowego. Wyizolowane kwasy ganodermowe X, Y, Z, W, V oraz T wykazały działanie cytotoksyczne wobec linii komórkowych wątrobiaka Huh7 [79,80]. Aldehydy triterpenowe lanostanu, obecne w ekstrakcie alkoholowym z grzyba, posiadają aktywność cytotoksyczną wobec linii komórkowych raka płuc Lewisa (LLC), T-47D, mięsaka 180 i Meth-A. Lucialdehyd C (Rysunek 5) wykazuje największą aktywność cytotoksyczną wobec wymienionych linii nowotworowych (ED_{50} odpowiednio 10,7; 4,7; 7,1; 3,8 mg/L) [80,81]. Utlenione triterpeny wykazały zbliżoną aktywność do pochodnych aldehydowych wobec LLC oraz Meth-A [82]. Opisywane związki organiczne są szczególnie aktywne i zdolne do modulacji szlaków sygnałowych w komórkach nowotworowych [71,83]. Kwas ganoderowy D (Rysunek 5) (obecny w ekstrakcie *G. lucidum*) wykazał zdolność do hamowania proliferacji komórek HeLa, wywodzących się z komórek raka szyjki macicy [84]. Kwasy ganodermowe C i D wykazują również aktywność przeciwhistaminową [85]. Ganoderiol F, inny trójcykliczny związek triterpenowy o strukturze lanostanowej, według badań wykazuje zdolność hamowania rozrostu linii komórkowych HepG2, Huh 7 i K562 [60]. Związki obecne we frakcji triterpenowej *G. lucidum* prezentują wiele innych aktywności farmakologicznych, m.in. kwas ganoderowy Mf i kwas ganoderowy T-O hamują syntezę cholesterolu [69]. Kwas ganoderowy B, ganoderanodiol, ganoderanotriol, kwas ganolucydowy A i lucydumol B działają przeciwko wirusowi HIV, poprzez hamowanie aktywności proetazy HIV-1 [70,73].



Rysunek 5. Przykładowe struktury triterpenów wyizolowanych z *G. lucidum* [72,86,87].

4. Wnioski

Grzyby pełnią istotne funkcje jako symbionty roślin i zwierząt, będąc również saprotrofami substancji organicznych, co przyczynia się do utrzymania równowagi w ekosystemach. Wdrażanie tych zasobów naturalnych w przemyśle może przyczynić się do ograniczenia odpadów organicznych i promowania ekologicznych praktyk produkcyjnych. Ponadto, relacja między grzybami a zdrowiem ludzkim jest coraz bardziej doceniana, ze względu na ich potencjał leczniczy i zróżnicowane działanie biologiczne. Rozwój mykotechnologii umożliwia wykorzystanie właściwości leczniczych grzybów w przemyśle farmaceutycznym i spożywczym. Metody biotechnologiczne, takie jak kultury mycelialne, pozwalają na kontrolowane wytwarzanie substancji czynnych z grzybów, co może przyczynić się do standaryzacji i regulacji produkcji leków. Wyniki zestawione w artykule podkreślają istotność grzybów nadrewnych oraz ich potencjalnych zastosowań w medycynie i farmacji. Istnieje potrzeba dalszego badania różnorodności związków chemicznych w grzybach oraz ich wpływu na zdrowie człowieka, co może przyczynić się do rozwoju nowych terapii oraz suplementów diety.

Wkład autorski: Opracowanie koncepcji, M.M., I.J.; źródła, J.K., M.M.; tekst - zasadniczy tekst manuskryptu, J.K.; edycja tekstu manuskryptu, M.M., I.J. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali opublikowaną wersję manuskryptu

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Literatura

1. Priyashantha, A.K.H.; Dai, D.-Q.; Bhat, D.J.; Stephenson, S.L.; Promputtha, I.; Kaushik, P.; Tibpromma, S.; Karunarathna, S.C. Plant-Fungi

- Interactions: Where It Goes? *Biology* **2023**, *12*, Art. No: 809, doi:10.3390/biology12060809.
2. Redman, R.S.; Dunigan, D.D.; Rodriguez, R.J. Fungal Symbiosis from Mutualism to Parasitism: Who Controls the Outcome, Host or Invader? *New Phytol.* **2001**, *151*, 705-716. doi:10.1046/j.0028-646x.2001.00210.x.
3. Bael, V.; A, S. Fungal Diversity. *Diversity* **2020**, *12*, Art. No: 437. doi:10.3390/d12110437.
4. Hawksworth, D.L.; Lücking, R. Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species. *Microbiol. Spectr.* **2017**, *5*(4), Art. No: 10.1128/microbiolspec.funk-0052-2016. doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016.
5. Baxi, S.N.; Portnoy, J.M.; Larenas-Linnemann, D.; Phipatanakul, W.; Barnes, C.; Baxi, S.; Grimes, C.; Horner, W.E.; Kennedy, K.; Larenas-Linnemann, D.; et al. Exposure and Health Effects of Fungi on Humans. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* **2016**, *4*, 396-404. doi:10.1016/j.jaip.2016.01.008.
6. Arslan, N.P.; Dawar, P.; Albayrak, S.; Doymus, M.; Azad, F.; Esim, N.; Taskin, M. Fungi-Derived Natural Antioxidants. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2023**, 1-24. doi:10.1080/10408398.2023.2298770.
7. Pohleven, J.; Korošec, T.; Gregori, A. *Medicinal Mushrooms*; MycoMedica, d. o. o.; ISBN 978-961-93889-1-4.
8. Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B.; Gawalska, A.; Sałaciak, K. *Laetiporus sulphureus* - chemical composition and medicinal value. *ACTA SCI. POL-HORTORU.* **2018**, *17*, 87-96.
9. Jasicka-Misiak, I. Grzyby wielkoowocnikowe jako źródło substancji bioaktywnych. *Wiadomości Chemiczne* **2020**, *74*, 71-87.
10. Wasser, S.P.; Weis, A.L. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives (Review). *Int. J.*

- Med. Mushrooms* **1999**, *1*, 31-62. doi:10.1615/IntJMedMushrooms.v1.i1.30.
11. Al-Obaidi, J.R.; Jambari, N.N.; Ahmad-Kamil, E. Mycopharmaceuticals and Nutraceuticals: Promising Agents to Improve Human Well-Being and Life Quality. *J. Fungi* **2021**, *7*, Art. No: 503. doi:10.3390/jof7070503.
 12. Ferreira, I.C.F.R.; Vaz, J.A.; Vasconcelos, M.H.; Martins, A. Compounds from Wild Mushrooms with Antitumor Potential. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2010**, *10*, 424-436. doi:10.2174/1871520611009050424.
 13. Rathee, S.; Rathee, D.; Rathee, D.; Kumar, V.; Rathee, P. Mushrooms as Therapeutic Agents. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2012**, *22*, 459-474. doi:10.1590/S0102-695X2011005000195.
 14. Kozarski, M.; Klaus, A.; Niksic, M.; Jakovljevic, D.; Helsper, J.P.F.G.; Van Griensven, L.J.L.D. Antioxidative and Immunomodulating Activities of Polysaccharide Extracts of the Medicinal Mushrooms *Agaricus Bisporus*, *Agaricus Brasiliensis*, *Ganoderma Lucidum* and *Phellinus Linteus*. *Food Chem.* **2011**, *129*, 1667-1675. doi:10.1016/j.foodchem.2011.06.029.
 15. Sułkowska-Ziaja, K.; Kała, K.; Lazur, J.; Muszyńska, B. Chemical and Bioactive Profiling of Wild Edible Mushrooms. In *Biology of Macrofungi*; Singh, B.P., Lallawmsanga, Passari, A.K., Eds.; Fungal Biology; Springer International Publishing: Cham, 2018; pp. 129-157. ISBN 978-3-030-02622-6.
 16. Waszczuk, U.; Zapora, E. Arboreal Fungi in Biological Control against Soil Fungi. *Environ. Sci. Proc.* **2021**, *9*, Art. No: 31. doi:10.3390/environsciproc2021009031.
 17. Bonneville, S.; Delpomdor, F.; Préat, A.; Chevalier, C.; Araki, T.; Kazemian, M.; Steele, A.; Schreiber, A.; Wirth, R.; Benning, L.G. Molecular Identification of Fungi Microfossils in a Neoproterozoic Shale Rock. *Sci. Adv.* **2020**, *6*(4), Art. No: eaax7599, doi:10.1126/sciadv.aax7599.
 18. Szczepkowski, A. Grzyby nadrzewne w innym świetle - użytkowanie owocników. *Stud. Mater. Cent. Eduk. Przyr.-Leśn.* **2012**, *14*, 171-189.
 19. Włodarczyk, A.; Fijałkowska, A.; Jędrejko, K.; Zięba, P.; Lazur, J.; Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B. Edible and Medicinal Mushroom *Hericium Erinaceus* as a Potential Natural Material with Influence on Brain Functions. *Med. Int. Rev.* **2020**, *29*, 4-10.
 20. Sułkowska-Ziaja, K. Autoreferat przedstawiający opis osiągnięć naukowych w języku polskim. <https://radydyscyplin.cm-uj.krakow.pl/cm/uploads/2019/12/Katarzyna-Su%C5%82kawska-Ziaja-Autoreferat.pdf>, (dostęp: 28.08.2024)
 21. Bennett, J.W. Mycotechnology: The Role of Fungi in Biotechnology. *J. Biotechnol.* **1998**, *66*, 101-107. doi:10.1016/S0168-1656(98)00133-3.
 22. Sharma, S.S.S. Mycotechnology: A Review. *Int. J. Indig. Herbs Drugs* **2017**, 25-28.
 23. Rathore, H.; Prasad, S.; Kapri, M.; Tiwari, A.; Sharma, S. Medicinal Importance of Mushroom Mycelium: Mechanisms and Applications. *J. Funct. Food.* **2019**, *56*, 182-193. doi:10.1016/j.jff.2019.03.016.
 24. Sydor, M.; Cofta, G.; Doczekalska, B.; Bonenberg, A. Fungi in Mycelium-Based Composites: Usage and Recommendations. *Materials* **2022**, *15*, Art. No: 6283. doi:10.3390/ma15186283.
 25. Berger, R.G.; Bordewick, S.; Krahe, N.-K.; Ersoy, F. Mycelium vs. Fruiting Bodies of Edible Fungi – A Comparison of Metabolites. *Microorganisms* **2022**, *10*, Art. No: 1379. doi:10.3390/microorganisms10071379.
 26. Friedman, M. Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Hericium Erinaceus* (Lion's Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 7108-7123. doi:10.1021/acs.jafc.5b02914.
 27. Souza, P.M.D.; Bittencourt, M.L.D.A.; Caprara, C.C.; Freitas, M.D.; Almeida, R.P.C.D.; Silveira, D.; Fonseca, Y.M.; Ferreira Filho, E.X.; Pessoa Junior, A.; Magalhães, P.O. A Biotechnology Perspective of Fungal Proteases. *Braz. J. Microbiol.* **2015**, *46*, 337-346. doi:10.1590/S1517-838246220140359.
 28. Roth, M.G.; Westrick, N.M.; Baldwin, T.T. Fungal Biotechnology: From Yesterday to Tomorrow. *Front. Fungal Biol.* **2023**, *4*, Art. No: 1135263.
 29. Isacker, E.; Vandeloock, S.; Peeters, E. Recent Technological Innovations in Mycelium Materials as Leather Substitutes: A Patent Review. *Front. Bioeng. Biotechnol.* **2023**, *11*, Art. No: 1204861, doi:10.3389/fbioe.2023.1204861
 30. Turto, J. The Biotechnology of Higher Fungi - Current State and Perspectives. *Acta Univ. Lodz., Folia Biol. Oecol. (Online)* **2014**, *10*, 49-65. doi:10.2478/fobio-2014-0010.
 31. Tang, Y.-J.; Zhong, J.-J. Fed-Batch Fermentation of *Ganoderma Lucidum* for Hyperproduction of Polysaccharide and Ganoderic Acid. *Enzyme Microb. Technol.* **2002**, *31*, 20-28. doi:10.1016/S0141-0229(02)00066-2.
 32. Kobori, M.; Yoshida, M.; Ohnishi-Kameyama, M.; Shinmoto, H. Ergosterol Peroxide from an Edible Mushroom Suppresses Inflammatory Responses in RAW264.7 Macrophages and Growth of HT29 Colon Adenocarcinoma Cells. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, *150*, 209-219. doi:10.1038/sj.bjp.0706972.
 33. Duchesne, E. (1874-1942) A. du texte Contribution à l'étude de la concurrence vitale chez les microorganismes, antagonisme entre les moisissures et les microbes: thèse présentée à la Faculté de médecine... / par Ernest Duchesne,...; 1897; <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k9766202j/f7.i.tem.textelimage>, (dostęp: 28.08.2024)
 34. Szafrńska, K.; Marcinkowska, M.; Fajkis-Zajczkowska, N.; Kołaczowski, M. Przełomowe odkrycia w historii farmacji - dziełem przypadku. *Kosmos* **2021**, *70*, 637-649. doi:10.36921/kos.2022_2751.
 35. Fleming, A. On the Antibacterial Action of Cultures of a *Penicillium*, with Special Reference to Their Use in the Isolation of *B. Influenzae*. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, *10*, Art. No: 226.
 36. Thom, C. Mycology Presents Penicillin. *Mycologia* **1945**, *37*, 460-475. doi:10.2307/3754632.

37. Serreau, R.; Amirouche, A.; Benyamina, A.; Berteina-Raboin, S. A Review of Synthetic Access to Therapeutic Compounds Extracted from Psilocybe. *Pharmaceuticals* **2023**, *16*, Art. No: 40. doi:10.3390/ph16010040.
38. Strauss, D.; Ghosh, S.; Murray, Z.; Gryzenhout, M. An Overview on the Taxonomy, Phylogenetics and Ecology of the Psychedelic Genera Psilocybe, Panaeolus, Pluteus and Gymnopilus. *Front. For. Glob. Change* **2022**, *5*, Art. No: 813998, doi:10.3389/ffgc.2022.813998
39. Pepe, M.; Hesami, M.; de la Cerda, K.A.; Perreault, M.L.; Hsiang, T.; Jones, A.M.P. A Journey with Psychedelic Mushrooms: From Historical Relevance to Biology, Cultivation, Medicinal Uses, Biotechnology, and Beyond. *Biotechnol. Adv.* **2023**, *69*, Art. No: 108247. doi:10.1016/j.biotechadv.2023.108247.
40. Tropa, M.; Sułkowska-Ziaja, K.J.; Kała, K.; Muszyńska, B. Mycelial Cultures as a Model to Study the Accumulation of Medicinal Compounds - Historical Perspective. *Med. Int. Rev.* **2022**, *30*, 50-63.
41. Ross, S.; Bossis, A.; Guss, J.; Agin-Lieb, G.; Malone, T.; Cohen, B.; Mennenga, S.E.; Belser, A.; Kalliontzis, K.; Babb, J.; et al. Rapid and Sustained Symptom Reduction Following Psilocybin Treatment for Anxiety and Depression in Patients with Life-Threatening Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J. Psychopharmacol.* **2016**, *30*, 1165-1180, doi:10.1177/0269881116675512.
42. Carhart-Harris, R.L.; Roseman, L.; Bolstridge, M.; Demetriou, L.; Pannekoek, J.N.; Wall, M.B.; Tanner, M.; Kaelen, M.; McGonigle, J.; Murphy, K.; et al. Psilocybin for Treatment-Resistant Depression: fMRI-Measured Brain Mechanisms. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, Art. No: 13187. doi:10.1038/s41598-017-13282-7.
43. Turto, J. Grzyby wielkoowocnikowe - niedoceniane źródło substancji leczniczych. *Stud. Mater. Cent. Eduk. Przyr.-Leśn.* **2015**, *17*, 138-151.
44. Kozarski, M.; Klaus, A.; Nikšić, M.; Vrvčić, M.M.; Todorović, N.; Jakovljević, D.; Van Griensven, L.J.L.D. Antioxidative Activities and Chemical Characterization of Polysaccharide Extracts from the Widely Used Mushrooms *Ganoderma Applanatum*, *Ganoderma Lucidum*, *Lentinus Edodes* and *Trametes Versicolor*. *J. Food Compos. Anal.* **2012**, *26*, 144-153. doi:10.1016/j.jfca.2012.02.004.
45. Sułkowska-Ziaja, K.; Muszyńska, B.; Sałaciak, K.; Gawalska, A. *Trametes versicolor* (L.) Lloyd as a source of biologically active compounds with a wide spectrum of action and application. *Postępy Fitoterapii* **2016**, *17(4)*, 274-281.
46. Zong, A.; Cao, H.; Wang, F. Anticancer Polysaccharides from Natural Resources: A Review of Recent Research. *Carbohydr. Polym.* **2012**, *90*, 1395-1410. doi:10.1016/j.carbpol.2012.07.026.
47. Wang, H.X.; Ng, T.B.; Liu, W.K.; Ooi, V.E.C.; Chang, S.T. Polysaccharide-Peptide Complexes from the Cultured Mycelia of the Mushroom *Coriolus Versicolor* and Their Culture Medium Activate Mouse Lymphocytes and Macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* **1996**, *28*, 601-607. doi:10.1016/1357-2725(95)00157-3.
48. Piotrowski, J.; Jędrzejewski, T.; Kozak, W. Immunomodulatory and antitumor properties of polysaccharide peptide (PSP). *Postępy Hig. Med. Dosw.* **2015**, *69*, 91-97. doi:10.5604/17322693.1137086.
49. Leonowicz, A.; Grzywnowicz, K. Kapelusze pełne lekow. *Wiedza i Życie* **2000**, *3*, 64-65.
50. Okazaki, M.; Adachi, Y.; Ohno, N.; Yadomae, T. Structure-Activity Relationship of (1→3)-β-D-Glucans in the Induction of Cytokine Production from Macrophages, in Vitro. *Biol. Pharm. Bull.* **1995**, *18*, 1320-1327. doi:10.1248/bpb.18.1320.
51. Hilszczańska, D. Właściwości lecznicze grzybów wielkoowocnikowych. *Leśne Prace Badawcze* **2012**, *73(4)*, 347-353.
52. Taofiq, O.; Heleno, S.A.; Calhelha, R.C.; Alves, M.J.; Barros, L.; González-Paramás, A.M.; Barreiro, M.F.; Ferreira, I.C.F.R. The Potential of *Ganoderma Lucidum* Extracts as Bioactive Ingredients in Topical Formulations, beyond Its Nutritional Benefits. *Food Chem. Toxicol.* **2017**, *108*, 139-147. doi:10.1016/j.fct.2017.07.051.
53. Zjawiony, J.K. Biologically Active Compounds from Aphyllphorales (Polypore) Fungi. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 300-310. doi:10.1021/np030372w.
54. Price, L.A.; Wenner, C.A.; Sloper, D.T.; Slaton, J.W.; Novack, J.P. Role for Toll-like Receptor 4 in TNF-Alpha Secretion by Murine Macrophages in Response to Polysaccharide Krestin, a *Trametes Versicolor* Mushroom Extract. *Fitoterapia* **2010**, *81*, 914-919. doi:10.1016/j.fitote.2010.06.002.
55. Heleno, S.A.; Barros, L.; Martins, A.; Queiroz, M.J.R.P.; Santos-Buelga, C.; Ferreira, I.C.F.R. Phenolic, Polysaccharidic, and Lipidic Fractions of Mushrooms from Northeastern Portugal: Chemical Compounds with Antioxidant Properties. *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 4634-4640. doi:10.1021/jf300739m.
56. Wu, M.-J.; Cheng, T.-L.; Cheng, S.-Y.; Lian, T.-W.; Wang, L.; Chiou, S.-Y. Immunomodulatory Properties of *Grifola Frondosa* in Submerged Culture. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 2906-2914. doi:10.1021/jf052893q.
57. Huang, S.-J.; Tsai, S.-Y.; Lin, S.-Y.; Liang, C.-H.; Mau, J.-L. Nonvolatile Taste Components of Culinary-Medicinal Maitake Mushroom, *Grifola Frondosa* (Dicks.:Fr.) S.F. Gray. *Int. J. Med. Mushrooms* **2011**, *13*, 265-272. doi:10.1615/intjmedmushr.v13.i3.60.
58. Konno, N.; Nakade, K.; Nishitani, Y.; Mizuno, M.; Sakamoto, Y. Lentinan Degradation in the Lentinula Edodes Fruiting Body during Postharvest Preservation Is Reduced by Downregulation of the Exo-β-1,3-Glucanase EXG2. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 8153-8157. doi:10.1021/jf501578w.
59. Wasser, S. Medicinal Mushrooms as a Source of Antitumor and Immunomodulating Polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *60*, 258-274. doi:10.1007/s00253-002-1076-7.
60. Muszyńska, B.; Fijałkowska, A.; Sułkowska-Ziaja, K.; Włodarczyk, A.; Kaczmarczyk, P.; Nogaj, E.; Piętka, J. *Fomitopsis Officinalis*: A Species of Arboreal Mushroom with Promising Biological and Medicinal

- Properties. *Chem. Biodivers.* **2020**, *17*, Art. No: e2000213. doi:10.1002/cbdv.202000213.
61. Stamets, P.E. Antiviral and Antibacterial Activity from Medicinal Mushrooms, U.S. Patent No 8,765,138, 2014.
62. Grienke, U.; Zöll, M.; Peintner, U.; Rollinger, J.M. European Medicinal Polypores - A Modern View on Traditional Uses. *J. Ethnopharmacol.* **2014**, *154*, 564-583. doi:10.1016/j.jep.2014.04.030.
63. Naranmandakh, S.; Murata, T.; Odonbayar, B.; Sukanuma, K.; Batkhuu, J.; Sasaki, K. Lanostane Triterpenoids from *Fomitopsis officinalis* and Their Trypanocidal Activity. *J. Nat. Med.* **2018**, *72*, 523-529. doi:10.1007/s11418-018-1182-1.
64. Girometta, C. Antimicrobial Properties of *Fomitopsis officinalis* in the Light of Its Bioactive Metabolites: A Review. *Mycology* **2019**, *10*, 32-39. doi:10.1080/21501203.2018.1536680.
65. Fijałkowska, A.; Muszyńska, B.; Sułkowska-Ziaja, K.; Kala, K.; Pawlik, A.; Stefaniuk, D.; Matuszewska, A.; Piska, K.; Pękala, E.; Kaczmarczyk, P.; et al. Medicinal Potential of Mycelium and Fruiting Bodies of an Arboreal Mushroom *Fomitopsis officinalis* in Therapy of Lifestyle Diseases. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, Art. No: 20081. doi:10.1038/s41598-020-76899-1.
66. Malinowska, M.; Bielawska, K. Metabolizm i właściwości antyoksydacyjne kumaryn. *Bromat. Chem. Toksykol.* **2013**, *XLVI*, 393-403.
67. Bielawska, K.; Malinowska, M.; Cyuńczyk, M. Wpływ kumaryn na organizm człowieka. *Bromat. Chem. Toksykol.* **2014**, *XLVII*, 213 - 221.
68. Basanagouda, M.; Kulkarni, M.V.; Sharma, D.; Gupta, V.K.; Pranesha; Sandhyarani, P.; Rasal, V.P. Synthesis of Some New 4-Aryloxymethylcoumarins and Examination of Their Antibacterial and Antifungal Activities. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 485-495. doi:10.1007/s12039-009-0058-z.
69. Hwang, C.H.; Jaki, B.U.; Klein, L.L.; Lankin, D.C.; McAlpine, J.B.; Napolitano, J.G.; Fryling, N.A.; Franzblau, S.G.; Cho, S.H.; Stamets, P.E.; et al. Chlorinated Coumarins from the Polypore Mushroom *Fomitopsis officinalis* and Their Activity against *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1916-1922. doi:10.1021/np400497f.
70. Furmaga, S. *Choroby pasożytnicze zwierząt domowych*; Państwowe Wydawnictwo Rolnicze i Leśne, 1983; ISBN 83-09-00671-3.
71. Seweryn, E.; Ziła, A.; Gamian, A. Właściwości triterpenów z lakownicy lśniacej - *Ganoderma lucidum* (Fr.) Karst. *Postepy Hig. Med. Dosw.* **2019**, *73*, 345-352. doi:10.5604/01.3001.0013.2790.
72. Sanodiya, B.S.; Thakur, G.S.; Baghel, R.K.; Prasad, G.B.K.S.; Bisen, P.S. *Ganoderma lucidum*: A Potent Pharmacological Macrofungus. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2010**, *10*, 717-742. doi: 10.2174/138920109789978757
73. Han, J.; Li, L.; Zhong, J.; Tohtaton, Z.; Ren, Q.; Han, L.; Huang, X.; Yuan, T. Officinalonic Acids A-H, Lanostane Triterpenes from the Fruiting Bodies of *Fomes officinalis*. *Phytochem.* **2016**, *130*, 193-200. doi:10.1016/j.phytochem.2016.05.004.
74. Matsunaga, Y.; , W.; Machmudah, S.; Askin, R.; Quitain, A.T.; Sasaki, M.; Goto, M. Hydrothermal Extraction and Micronization of Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* in a One-Step Process. *BioResources* **2012**, *8*, 461-471. doi:10.15376/biores.8.1.461-471.
75. Boh, B.; Berovic, M.; Zhang, J.; Zhi-Bin, L. *Ganoderma lucidum* and Its Pharmaceutically Active Compounds. In *Biotechnology Annual Review*; El-Gewely, M.R., Ed.; Elsevier, 2007; Vol. 13, pp. 265-301.
76. Sasaki, T.; Arai, Y.; Ikekawa, T.; Chihara, G.; Fukuoka, F. Antitumor Polysaccharides from Some Polyporaceae, *Ganoderma applanatum* (Pers.) Pat and *Phellinus linteus* (Berk. et Curt) Aoshima. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1971**, *19*, 821-826. doi:10.1248/cpb.19.821.
77. Luo, J.; Lin, Z. [Advances of pharmacological effects of triterpenes from *Ganoderma lucidum*]. *Yao Xue Xue Bao* **2002**, *37*, 574-578.
78. Ye, S.; Zhang, H.; Fei, J.; Wolstenholme, C.H.; Zhang, X. A General Strategy to Control Viscosity Sensitivity of Molecular Rotor-Based Fluorophores. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1339-1346. doi:10.1002/anie.202011108.
79. O. Toth, J.; Luu, B.; Ourisson, G. Les Acides Ganoderiques Taz: Triterpenes Cytotoxiques de *Ganoderma lucidum* (Polyporacée). *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1081-1084. doi:10.1016/S0040-4039(00)81610-X.
80. Lin, S.-B.; Li, C.-H.; Lee, S.-S.; Kan, L.-S. Triterpene-Enriched Extracts from *Ganoderma lucidum* Inhibit Growth of Hepatoma Cells via Suppressing Protein Kinase C, Activating Mitogen-Activated Protein Kinases and G2-Phase Cell Cycle Arrest. *Life Sci.* **2003**, *72*, 2381-2390. doi:10.1016/s0024-3205(03)00124-3.
81. Gao, J.-J.; Min, B.-S.; Ahn, E.-M.; Nakamura, N.; Lee, H.-K.; Hattori, M. New Triterpene Aldehydes, Lucialdehydes A-C, from *Ganoderma lucidum* and Their Cytotoxicity against Murine and Human Tumor Cells. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 837-840. doi:10.1248/cpb.50.837.
82. Min, B.S.; Gao, J.J.; Nakamura, N.; Hattori, M. Triterpenes from the Spores of *Ganoderma lucidum* and Their Cytotoxicity against Meth-A and LLC Tumor Cells. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2000**, *48*, 1026-1033. doi:10.1248/cpb.48.1026.
83. Gill, B.S.; Sharma, P.; Kumar, R.; Kumar, S. Misconstrued Versatility of *Ganoderma lucidum*: A Key Player in Multi-Targeted Cellular Signaling. *Tumor Biol.* **2016**, *37*, 2789-2804. doi:10.1007/s13277-015-4709-z.
84. Yue, Q.-X.; Cao, Z.-W.; Guan, S.-H.; Liu, X.-H.; Tao, L.; Wu, W.-Y.; Li, Y.-X.; Yang, P.-Y.; Liu, X.; Guo, D.-A. Proteomics Characterization of the Cytotoxicity Mechanism of Ganoderic Acid D and Computer-Automated Estimation of the Possible Drug Target Network *. *Mol. Cell. Proteomics* **2008**, *7*, 949-961. doi:10.1074/mcp.M700259-MCP200.

85. Kohda, H.; Tokumoto, W.; Sakamoto, K.; Fujii, M.; Hirai, Y.; Yamasaki, K.; Komoda, Y.; Nakamura, H.; Ishihara, S.; Uchida, M. The Biologically Active Constituents of *Ganoderma Lucidum* (FR.) KARST. Histamine Release-Inhibitory Triterpenes. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1367-1374. doi:10.1248/cpb.33.1367.
86. Tang, W.; Liu, J.-W.; Zhao, W.-M.; Wei, D.-Z.; Zhong, J.-J. Ganoderic Acid T from *Ganoderma Lucidum* Mycelia Induces Mitochondria Mediated Apoptosis in Lung Cancer Cells. *Life Sciences* **2006**, *80*, 205-211. doi:10.1016/j.lfs.2006.09.001.87.
87. Chang, U.-M.; Li, C.-H.; Lin, L.-I.; Huang, C.-P.; Kan, L.-S.; Lin, S.-B. Ganoderiol F, a *Ganoderma* Triterpene, Induces Senescence in Hepatoma HepG2 Cells. *Life Sci.* **2006**, *79*, 1129-1139. doi:10.1016/j.lfs.2006.03.027.