

FUNGAL POLİSAKKARİTLERİN BAZI BİYOAKTİVİTE ÖZELLİKLERİ

SOME BIOACTIVITY PROPERTIES OF FUNGAL POLYSACCHARIDES

Berrak ALTINSOY¹, Gökçen YUVALI ÇELİK¹

¹Erciyes Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Biyoteknoloji Anabilim Dalı, Kayseri

ÖZ

Bu derleme, fungal polisakkaritlerin bazı biyoaktiviteleri ile ilgili yapılan çalışmaları kapsamaktadır. Günümüzde doğal ürünlerin araştırılması, biyoaktif yeni kaynakların keşfedilmesi bakımından büyük önem taşımaktadır. Türkiye, coğrafik konumundan dolayı oldukça zengin bir mantar florasına sahiptir ve son yıllarda, mantarların fitokimyasal ve biyolojik aktivitelere yönelik çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Bu çalışmada, fungal polisakkarit bileşenlerinin antimikrobiyal, antitümör, immunomodülatör ve antiinflamatuvar aktivitelere yönelik güncel çalışmalar derlenmiştir. Kısaca fungal polisakkarit ürünleri ve bunların biyoaktiviteleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: antimikrobiyal aktivite, antitümör aktivite, antiinflamatuvar aktivite, fungal polisakkaritler

GİRİŞ

Ökaryotik hücre yapısına sahip heterotrof canlılar olan makromantarlar hiflerden oluşan ağsı bir yapıya sahiptirler (1). Mantarların temel bileşenlerinden birisi polisakkaritlerdir. Şeker polimerleri olan polisakkaritler glikozidik bağlarla birbirlerine bağlanmışlardır. Polisakkaritler yapısal çeşitlilik gösteren ve biyolojik bilgi taşımak için yüksek kapasiteye sahip makromoleküllerdir. Polisakkaritlerin bu yapısal çeşitliliği yüksek organizmalarda çeşitli hücre-hücre etkileşimlerinin düzenleyici mekanizmasının esnekliğini sağlar. Fungal polisakkaritler daha çok beta glukanları içeren hetero-β-glukanlar, heteroglukanlar, α-manno-β-glukanlı farklı kimyasal bileşenleri içerirler. Bunların bazıları β (1-3), (1-6) ve α-(1-3) glikozidik bağlarla bağlanmış polimerlerdir. Daha çok ana zincir, β (1-3), β (1-4) yan zincirlerinden ya da β (1-3), β (1-4)'e β (1-6) yan zinciri ile bağlanan karışık polimerlerden oluşur (2). Glukanların tamamı özellikle β- glukanlar antitümör ve immunomodülatör aktivite gösteren en önemli polisakkaritlerdir. Makromantarlardan izole edilen antitümör ve immunostimülatör aktivite gösteren glukanlar literatürlerde bildirilmiştir (3,4). Japonya, Çin,

ABSTRACT

This review concerns some pharmacologically active compounds from fungal polysaccharides. Today, natural product research is of great importance for discovering new bioactive sources. Turkey has a rich mushroom flora due to its geographical position and in recent years, phytochemical and biological activity analyse of mushrooms have increased day by day. In this study, Fungal polysaccharides compounds with antimicrobial, antiviral, antitumor, immunomodulating, anti-inflammatory activities are covered, focusing on the review of recent literature. The production and bioactivity of fungal polysaccharides are discussed briefly.

Keywords: antimicrobial activity, antitumor activity, anti-inflammatory activity, fungal polysaccharides

Kore ve diğer Asya ülkeleri kurutulmuş mantar materyallerini modern klinik uygulamalarında güvenle kullanmaya devam etmektedir. *Ganoderma lucidum* dünyanın en ünlü tıbbi mantarıdır. Çin'de 2000 yıl önce keşfedilmiş ve 1973'den beri kültüre alınarak klinik uygulamalarda şurup, iğne ve tablet olarak ve zehirli mantarlara karşı panzehir olarak kullanılmaktadır (5). Anti-kolesterolemik etkisi bilinen bu mantarın antitümör, antiinflamatuvar, antiplatelet agregasyon (trombosit kümelenmesini engelleyici) gibi pek çok faydalı özelliği de bildirilmiştir. Uzakdoğu ülkelerinden Japonya, Çin ve Kore'de insanlar her gün enerjilerini artırmak, hazımlarını kolaylaştırmak ve rahat bir uyku için *G. lucidum*'u günlük diyetlere ekleyerek kullanmaktadırlar (6).

FUNGAL POLİSAKKARİTLERİN BİYOAKTİVİTELERİ

Mantarların ilaç olarak kullanımı insanlık tarihi kadar eskidir. Doğu Asya ülkelerinde yenilebilir mantarlar, besin olarak kullanımlarının yanı sıra toksik etkisi olmayan tıbbi özelliklerinden dolayı da Asyalıların araştırma konusu olmuştur. Uzak doğu ülkelerinde yapılan bu araştırmalar pek çok mantar türünün antiinflamatuvar,

Corresponding Author: Arş.Gör.Berrak ALTINSOY
Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Biyoteknoloji ABD., Kayseri
Tel: 0352 207 66 66
Fax: 0 352 437 91 69

Makale Geliş Tarihi : 17.08.2015
Makale Kabul Tarihi: 25.03.2016

bağışıklık sistemi baskılayıcı, antikarsinogenik ve antimikrobiyal gibi çeşitli iyileştirici aktiviteleri olduğunu göstermektedir. Tablo I. 'de bazı fungal polisakkaritlerin biyoaktiviteleri özetlenmiştir (7).

Fungal Polisakkaritlerin Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktiviteleri

Mantarlar doğal ortamda yaşayabilmek için antibakteriyel ve antifungal bileşiklere ihtiyaç duyarlar.

Bu yüzden birçok mantar türünün az veya çok antimikrobiyal aktiviteye sahip olması şaşırtıcı değildir (8,9). Ren et al. (10), yenilebilir bir mantar olan *Cordyceps sinensis*'den izole edilen polisakkaritlerin *Bacillus subtilis* ve *Staphylococcus epidermidis*'in gelişimini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Alves et al. (11), *Phellinus linteus* mantarının *Bacillus cereus* ve *Staphylococcus aureus* patojenlerine karşı antimikrobiyal aktivitesini bildirmişlerdir. Yenilebilir

Tablo I. Makromantarlardan izole edilen polisakkaritler ve biyoaktiviteleri

Mantar türleri	Polisakkarit ürünü	Biyoaktif etki
<i>Pleurotus tuber-regium</i> <i>Ganoderma lucidum</i>	β -D-glukan Heteroglikan, mannoglukan, glikopeptit	Hepatoprotektif, anti-meme kanseri Hiperglisemi, immün düzenleyici antitumor, antioksidan
<i>Auricularia auricula</i>	Glukan	Hiperglisemi, immün düzenleyici, antitumor, antiinflamatuvar
<i>Schizophyllum commune</i> <i>Hericum erinaceus</i>	Glukan, schizophyllan Heteroglikan, Heteroglikanpeptit	Antitumor Hiperglisemi, immün düzenleyici, antitumor
<i>Sclerotinia sclerotiorum</i> <i>Lentinus edodes</i>	Glukan, skleroglukan (SSG) Mannoglukan, polisakkarit-protein kompleksi, glukan, lentinan	Antitumor İmmün düzenleyici, antitumor, antiviral
<i>Polystictus versicolor</i> <i>Grifola frondosa</i>	Heteroglikan, glikopeptit, krestin Proteoglikan, glukan, galaktomannan, Heteroglikan, grifolan	İmmün düzenleyici, antitumor, hiperglisemi, antiinflamatuvar İmmün düzenleyici, antitumor, antiviral, hepatoprotektif
<i>Inonotus obliquus</i> <i>Agaricus blazei</i>	Glukan Glukan, Heteroglikan, glukanprotein, Glukoman nan-protein kompleks	Antitumor, immün düzenleyici Antitumor
<i>Flammulina velutipes</i> <i>Ganoderma applanatum</i>	Glukan-protein kompleks, glikoprotein Glukan	Antitumor, antiinflamatuvar, antiviral, immün düzenleyici Antitumor
<i>Polyporus umbellatus</i> <i>Clitopilus caespitosus</i> <i>Pleurotus citrinopileatus</i>	Glukan Glukan Galaktomannan	Antitumor, immün düzenleyici Antitumor Antitumor
<i>Trametes robiniophila</i>	Proteoglikan	İmmün düzenleyici, hepatoprotektif, antikanser
<i>Tremella fuciformis</i> <i>Tremella aurantialba</i> <i>Pleurotus ostreatus</i>	Heteroglikan Heteroglikan Glikoprotein	Hiperlipidemi, hiperglisemi, immün düzenleyici, antitumor Hiperglisemi, immün düzenleyici Antitumor, hiperglisemi, antioksidan
<i>Morchella esculenta</i> <i>Omphalia lapidescens</i>	Heteroglikan Glukan	Hiperglisemi, antitumor Antiinflamatuvar, immün düzenleyici
<i>Phellinus linteus</i> <i>Armillariella tabescens</i> <i>Dictyophora indusiata</i> <i>Peziza vericulosa</i> <i>Tricholoma mongolium</i>	Glukan Heteroglikan Heteroglikan, mannan, glukan Proteoglikan, glukan Glukan	Antitumor Antitumor Antitumor, hiperlipidemi İmmün düzenleyici antitumor Antitumor
<i>Cordyceps sp</i>	Glukan, Heteroglikan	Antitumor, hiperglisemi, immün düzenleyici

ve tıbbi mantarlar doğal antioksidanların geliştirilmesinde de önemli bir kaynaktır. *Lentinula edodes*; Japonya'da Shiitake, Çin'de Xiangü ve Fransa'da da Lentin adları ile bilinmektedir. *L. edodes*' in misellerinden ve şapkasından elde edilebilen ve çeşitli ekstraksiyon işlemleri ile saflaştırılabilen lentinan, lenthionine ve eritadenine gibi kompleks organik bileşikler serbest radikalleri uzaklaştırmadaki antioksidan özeliğinden dolayı, insan beslenmesinde ilave gıda olarak kullanılacakları rapor edilmiştir (12).

Fungal Polisakkaritlerin Antitümör ve Antiinflamatuvar Aktiviteleri

Onkogenezi önleyen fungal polisakkaritler sitotoksik makrofajları, monositleri, nötrofilleri, doğal öldürücü hücreler (natural killer cells), dendritik hücreleri ve sitokinler, gibi kimyasal habercileri aktive ederler. Aynı zamanda fungal polisakkaritler çeşitli immunomodulatör sitokinlerin ve sitokin reseptörlerinin gen ekspresyonunu uyarıcı multisitokin indükleyicileri olarak kabul edilirler. Japonya ve Çin'de adjuvan tümör tedavisinde (immunotereapi), radyoterapi ve kemoterapi gibi kanser tedavi yöntemlerinin yanında *L. edodes*'ten elde edilen Lentinan, *S. commune*'den elde edilen şizofilan, *Trametes versicolor*'dan elde edilen proteinlere bağlı polisakkarit krisitin'nin klinik uygulamalarda kullanıldığı rapor edilmiştir (3). Brezilya yağmur ormanlarında, yenilebilir mantarlardan olan *Agaricus blazei* Murill (AbM), a.k.a. *Agaricus subrufescens* Peck ve *Agaricus brasiliensis* Wasser antikanser aktiviteye sahip olduğu için geleneksel tıp tedavilerinde kullanılır (13). Asya ve Doğu Avrupa ülkelerinde kanserin önlenmesi ve tedavisinde mantarlar önemli rol oynarlar. 'İceman' olarak bilinen *Piptoporus betulinus* ile yapılan bir çalışmada, bu mantarın insan akciğer karsinom hücreleri A549 ve kolon adenokarsinom hücreleri HT-29 üzerinde tümör hücre proliferasyonunu azaltan bir etki gösterilmiştir (14). *I. obliquus* mantarının çeşitli özütlerinden antitümör ve antilipidperoksidatif etkisi olduğu bilinen maddeler izole edilmiş ve tümör hücrelerinde ve hayvan çalışmalarında bu etkisi gösterilmiştir (15). *Pleurotus ostreatus* mantarının polisakkaritlerinin etkileri insan karsinom hücreleri üzerine inhibe edici özellik gösterdiği bulunmuştur (16). *P. abalonus* mantarının MCF-7 ve HepG2 hücreleri üzerinde antiproliferatif etkisi ve HIV-1 revers transkriptaz enzimini inhibe edici özelliği literatürde bildirilmiştir (17). *Hypsizygus marmoreus* mantarından elde edilen ham polisakkaritin in vitro şartlarda insan gastrik kanser hücre hattı SGC-7901'e karşı güçlü bir inhibitör aktivite gösterdiği literatürde bildirilmiştir (18). Bir makromantar türü olan *Auricularia auricula*, Çin'de besin ve ilaç olarak kullanılır. Bu mantarın etanolik özütünün antioksidan ve nitrik oksit sintaz aktivitesine sahip olduğu ve *A. auricula* mantarına ait polisakkaritin yüksek yağlı diyet toplam kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein seviyesini düşürdüğü bildirilmiştir (19-21). Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, inflamasyonun çeşitli insan hastalıklarının (inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBD), kronik astım, romatoid artrit, multipl skleroz, sedef hastalığı gibi) gelişimine yol açan önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. İnflamasyonun baskılanması bu hastalıkların kontrolünde ve önlenmesinde önemli bir etkidir (22). Bazı doğal ürünler IBD 'nin

proinflamasyonunu baskılayarak kontrol altına alınmasını sağlar. *Coriolus versicolor*'ın etanol özütü anti-IBD etki gösterir. Erkek BALb/c farelerinin içme suyuna dekstran sülfat sodyum (DSS) katılarak kolit indüklendiği. *C. versicolor* özütü ile proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-1 β ve IL-6 üretimini ve transkripsiyon aktivatörlerinden STAT-1 ve STAT-6 moleküllerinin ekspresyonunu önemli miktarlarda azaltmıştır (23). Başka bir çalışmada, *G. lucidum* polisakkaritleri ve proteoglykanlarının doza ve zamana bağımlı olarak TNF- α ve IFN- γ salınımını önemli derecede artırdığı ve makrofaj ile T hücrelerini uyardığı gösterilmiştir (24). *A. bisporus*, *A. brasiliensis* ve *P. linteus* mantarlarının meyvelerinden ve *G. lucidum*'un sporlarından elde edilen polisakkaritlerin insan periferik kan mononükleer hücrelerinde bağışıklık sistemini ve IFN- γ sentezini uyarıcı bir etkiye sahip olduğu literatürde bildirilmiştir (25). *P. linteus* mide ağrısı, inflamasyon, diz artrit, mide-bağırsak bozuklukları, insülin bağımsız diyabet, lenf hastalıkları ve kanser tedavilerinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. İmmün sistemi düzenleyici, nörokoruyucu, antitümör, anti-hepatotoksik, antioksidan, antianjiyogenik ve antiinflamatuvar özellikleri önceki çalışmalarda tanımlanmıştır (26-29). Başka bir çalışmada, *G. lucidum*'un etanol özütünün, lipopolisakkarit ile muamele edilmiş BV-2 mikroglia hücrelerinde sitokin düzeyleri üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Özütün, NO, PGE₂ ve proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak nükleer faktör-kappa B translokasyonunu ve transkripsiyonunu baskılamıştır (30). *Cordyceps militaris* mantarından elde edilen polisakkarit özütün LPS ile indüklenen RAW264.7 hücreleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmanın western blot analiz sonuçlarına göre ERK, SAPK/JNK ve p38 MAPK üzerinde inhibe edici etkisini rapor edilmiştir (31).

SONUÇ

Fungal polisakkaritler, hem hücre duvarının bir parçası olan ve enerji deposu olarak hizmet eden, hem de ekstrasellüler hücre korunmasını sağlayan mekanizmalardan sorumlu biyopolimerlerin geniş bir grubunu oluşturmaktadır. Yapılan araştırmalar pek çok mantar türünün antiinflamatuvar, bağışıklık sistemi baskılayıcı ajanlar, antikarsinojenik ve antimikrobiyal gibi çeşitli iyileştirici aktiviteleri olduğunu göstermektedir. Mantarların tıbbi kullanımı Asya ülkelerinde eski bir gelenek olmasına rağmen özütlerinin farmasötik özellikleri ve uygulamaları ile bunların biyolojik aktivite mekanizmaları özellikle antikanser terapileri ve immün sistem stimülasyonundaki önemli rolleri ve bunların yanı sıra kemo/radyo-terapiye karşı profilaktik aktiviteleri, antimikrobiyal etkileri ve hiperlipisemi ve hiperkolesterolemii önleyici ve düzenleyici potansiyelleri batı ülkelerinde de son yıllarda incelenmeye başlanmıştır. Makromantarlar bilinen doğal antimikrobiyal, antioksidan ve antikanser moleküller bakımından zengin bir kaynak olmasının yanı sıra literatürlerde belirtilen antiinflamatuvar etkinliklerinden dolayı da inflamasyonun yol açtığı hasarlara karşı geliştirilen koruyucu ajanlara alternatif olarak düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Wani BA, Bodha RH and Wani AH. Nutritional and medicinal importance of mushrooms. J. Med. Plant. Res 2010; 4(24): 2598-2604
2. Anand N, Chowdhry PN. Anti-Tumour Potential Of Active Compounds (Polysaccharides) Of Wild Mushrooms From Rajouri Dist. Of Jammu & Kashmir, India. IJPSR 2013; 4(5): 1743-1746
3. Wasser SP. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. Appl Microbiol Biotechnol 2011; 89:1323-1332
4. Yan JK, Wang WQ, Li L, Wu JW. Physicochemical properties and antitumor activities of two -glucans isolated from hot water and alkaline extracts of *Cordyceps* (Cs-HK1) fungal mycelia. Carbohydr. Polym 2011; 85: 753-758
5. Erkuş İ. Nevşehir (Gülşehir, Derinkuyu) Yöresinde Yetişen Makromantarlar Üzerinde Taksonomik Bir Araştırma. Yüksek Lisans Tezi, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Gaziosmanpaşa 2010; 5
6. Uysal Y. Tıbbi Mantar *Ganoderma Lucidum*'un Antikolesterolemik Etkisinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Çukurova Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Adana 2006; 4
7. Zhang M, Cui SW, Cheung PCK and Wang Q. Antitumor polysaccharides from mushrooms: a review on their isolation process, structural characteristics and antitumor activity. Trends Food Sci Tech 2007; 18: 4-19
8. Zheng S, Liu Q, Zhang G, Wang H and Ng TB. Purification and characterization of an antibacterial protein from dried fruiting bodies of the wild mushroom *Clitocybe sinopica*. Acta Biochim Pol 2010; 57(1): 43-48.
9. Tül B. Bazı Mantar Türlerinin Antimikrobiyal Ve Antitümör Etkilerinin Araştırılması. Yüksek Lisans Tezi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Muğla 2012; 38
10. Ren L, Hemar Y, Perera CO, et al. Antibacterial and antioxidant activities of aqueous extracts of Eight edible mushrooms. Bioact Carbohydr Dietary Fibre 2014; 3: 41-51
11. Alves MJ, Ferreira ICFR, Dias J, et al. A review on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. Planta Medica 2012;78:1707-1718.
12. Turlo J, Gutkowska B, Herold F. Effect of selenium enrichment on antioxidant activities and chemical composition of *Lentinula edodes* (Berk.) Pegl. mycelial extracts. Food Chem Toxicol 2010; 48 :1085-1091
13. Hetland G, Johnson E, Lyberg T and Kvalheim G. The Mushroom *Agaricus blazei* Murill Elicits Medicinal Effects on tumor, infection, allergy, and inflammation through its modulation of innate immunity and amelioration of Th1/Th2 imbalance and inflammation. Adv Pharmacol Sci 2011;2011:1-10
14. Kinga Lemieszek M. Anticancer effect of fraction isolated from medicinal birch polypore mushroom, *Piptoporus betulinus* (Bull.: Fr.) P. Karst. (Aphylophoromycetidae): In Vitro Studies. Int J Med Mushrooms 2009; 11: 351-364.
15. Lu X, Chen H, Dong P, Fu L, Zhang X. Phytochemical characteristics and hypoglycaemic activity of fraction from mushroom *Inonotus obliquus*. J Sci Food Agric 2010; 90: 276-280
16. Silva S, Martins S, Karmali A, Rosa E. Production, purification and characterisation of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* with antitumour activity. J Sci Food Agric 2012; 92: 1826-1832
17. Wang CR, Ng TB, Lic L, et al. Isolation of a polysaccharide with antiproliferative, hypoglycemic, antioxidant and HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activities from the fruiting bodies of the abalone mushroom *Pleurotus abalonus*. J Pharm Pharmacol 2011; 63: 825-832
18. Zhang BZ, Inngjerdigen KT, Zou Y, et al. Characterisation and immunomodulating activities of exo-polysaccharides from submerged cultivation of *Hypsizigus marmoreus*. Food Chem 2014; 163: 120-128
19. Nguyen TL, Chen J, Hu Y, et al. In vitro antiviral activity of sulfated *Auricularia auricula* polysaccharides. Carbohydr Polym 2012; 90 (3):1254-1258
20. Li C, Mao X, Xu B. Pulsed electric field extraction enhanced anti-coagulant effect of fungal polysaccharide from Jew's ear (*Auricularia auricula*). Phytochem Anal 2013;24(1):36-40
21. Zeng F, Zhao C, Pang J, et al. Chemical properties of a polysaccharide purified from solid-state fermentation of *Auricularia auricular* and its biological activity as a hypolipidemic agent. J Food Sci 2013; 78(9):1470-1475
22. Moro C, Palacios I, Lozano M, et al. Anti-inflammatory activity of methanolic extracts from edible mushrooms in LPS activated RAW 264.7 macrophages. Food Chem 2012; 130:350-355
23. Lim BO. *Coriolus versicolor* suppresses inflammatory bowel disease by inhibiting the expression of STAT1 and STAT6 associated with IFN- γ and IL-4 expression. Phytother Res 2011;25: 1257-1261
24. Nie S, Zhang H, Li W, Xie M. Current development of polysaccharides from *Ganoderma*: Isolation, structure and bioactivities. Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre 2013;1:10-20
25. Kozarski M, Klaus A, Niksic M, et al. 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
26. Wu SJ, Liaw CC, Pan SZ, et al. *Phellinus linteus* polysaccharides and their immunomodulatory properties in human monocytic cells. J Funct Foods 2013; 5: 679-688
27. Chen W, Feng L, Huang Z, Su H. Hispidin produced from *Phellinus linteus* protects against peroxynitrite-mediated DNA damage and hydroxyl radical generation. Chem-biol Interact 2012; 199: 137-142

28. Huang HY, Chieh SY, Tso TK, et al. Orally administered mycelial culture of *Phellinus linteus* exhibits antitumor effects in hepatoma cell-bearing mice. *J Ethnopharmacol* 2011; 133: 460-466
29. Song KS, Li G, Kim JS, et al. Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* inhibits tumor growth, invasion, and angiogenesis and alters Wnt/beta-catenin in SW480 human colon cancer cells. *BMC Cancer* 2011; 11: 307-327
30. Yoon HM, Jang KJ, Han MS, et al. *Ganoderma lucidum* ethanol extract inhibits the inflammatory response by suppressing the Nf-Kb and toll-like receptor pathways in lipopolysaccharide-stimulated Bv2 microglial cells. *Experimental and Therapeutic Med* 2013;5: 957-963
31. Lee JS, Hong EK. Immunostimulating activity of the polysaccharides isolated from *Cordyceps militaris*. *Int Immunopharmacol* 2011; 11: 1226-1233