

EFEITOS DO COGUMELO *Agaricus blazei* Murill SOBRE O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DO CÂNCER

Resumo Expandido

Amanda Gollo Bertollo¹
Roberta Eduarda Grolli²
Marcos Eduardo Plissari³
Zuleide Maria Ignácio⁴

Resumo

O câncer caracteriza mais de 100 doenças com etiologia e prognóstico diferenciados. Segundo a OMS, a estimativa de novos casos de câncer aumentou para 18,1 milhões de novos casos e 9,6 milhões de mortes em 2018. A adoção de estratégias de prevenção e combate ao câncer faz-se imperiosa para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e garantir a eficiência do tratamento. Neste contexto, a pesquisa de produtos naturais que possam ser utilizados para o combate do câncer tem sido constante. O cogumelo *Agaricus blazei*, conhecido popularmente por cogumelo do sol, tem atividade antitumoral comprovada em alguns tipos de câncer e, segundo relatos, o uso constante deste produto natural tem a capacidade de melhorar o estado de saúde e aumentar a imunidade do paciente. Baseado neste contexto, este trabalho teve como objetivos realizar revisão bibliográfica sobre as vias moleculares responsáveis pela atividade antitumoral do *A. blazei* e investigar os resultados de ensaios clínicos e modelos animais onde o *A. blazei* tenha sido usado em conjunto com outras terapias antineoplásicas. Os trabalhos analisados confirmam que o *A. blazei* apresenta moléculas ativas que participam da atividade antineoplásica, envolvendo variados mecanismos de ação. Entretanto, análises adicionais de trabalhos que não foram avaliados e também a necessidade de mais pesquisas empíricas, foram evidenciados nesta revisão.

Palavras-chave: *Agaricus blazei*. Cogumelo do Sol. Câncer. Antineoplásico.

Fundamentação/Introdução

O câncer faz parte do grupo das doenças e agravos não transmissíveis (DANT), estando entre um dos principais responsáveis pelo óbito em nível global. A grande incidência é atribuída a um grupo de mais de 100 doenças com etiologia e prognóstico diferenciados (INCA, 2017). Carcinogênese ou oncogênese é o nome do processo que ocorre para formação de uma massa tumoral, e pode ocorrer de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos, físicos ou biológicos) (INCA, 2019).

¹ Estudante de graduação em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, email: amandagollo@gmail.com

² Estudante de graduação em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, email: robertaeduarda06@gmail.com

³ Estudante de graduação em Enfermagem, Universidade Federal da Fronteira Sul, email: eduplissari@gmail.com

⁴ Doutora em Ciências da Saúde, Universidade Federal da Fronteira Sul, email: zuleideignacio@gmail.com

O câncer pode ou não apresentar metástase, sendo esse um fator de risco ao tratamento. Na metástase, há células cancerígenas espalhadas localmente ou até em tecidos próximos e que com o tempo se espalham para tecidos distantes daquele que iniciou o processo. O câncer não metastático apresenta margens delimitadas, tornando o tratamento relativamente mais simples (NIH, 2017).

Dentre as formas de tratamento estão cirurgia para ressecção do tumor e margens, quimioterapia, radioterapia e imunoterapia. Todas essas terapias de combate ao câncer apresentam percentuais variados de efeitos colaterais, o que em alguns casos pode comprometer / limitar o tratamento (INCA, 2008).

Em consequência da falta de resposta ou efeitos colaterais diversos, estão sendo pesquisadas substâncias naturais (WASSER; WEIS, 1999) como o cogumelo da espécie *Agaricus blazei* Murril, conhecido como “cogumelo do sol”. O *A. blazei* é consumido popularmente nas formas de alimento e chá e possui propriedades medicinais e farmacológicas comprovadas relacionadas a fatores anticarcinogênicos (DELMANTO et al, 2001; BARBISAN et al, 2003). Acredita-se que a atividade antitumoral esteja relacionada à interação com diversas citocinas, promovendo a modulação do sistema imune (FIRENZUOLI; GORI; LOMBARDO, 2008).

Ahn et al (2004) observaram que a administração de *A. blazei* aumentou significativamente a atividade de células *natural killer* (NK) e promoveu uma redução de efeitos adversos induzidos pelos quimioterápicos, melhorando a qualidade de vida das pacientes. Itoh et al (1994) observaram que componentes presentes na parede celular deste fungo, as (1->6)- β -D-glicanas, podem inibir o crescimento de células da linhagem sarcoma 180. Além das propriedades antitumorais, as β -D-glicanas agem como imunoestimulantes, atuando tanto na proliferação como na ativação de linfócitos (células NK, plasmócitos e células T) e granulócitos (macrófagos) (MIZUNO, 1995; MIZUNO et al, 1998; EBINA; FUJIMIYA, 1998; DA SILVA et al., 2013).

Estudos clínicos com administração repetida do *A. blazei* a pacientes após terem recebido tratamentos para diversos tipos de câncer, como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia, sugerem que a dieta suplementar do cogumelo parece ser segura. Ou seja, um número insignificante de pacientes apresentou efeitos adversos e esses efeitos não foram atribuídos de forma direta ao cogumelo do sol. Considerando todos os sintomas relatados subjetivamente e os indicadores sanguíneos, os autores sugerem que a dieta não apresenta riscos relevantes de toxicidade aos organismos dos pacientes (OHNO et al, 2011). Estes testes, adicionados às várias investigações científicas em humanos e animais trazem indicações fortes de que a terapia complementar com o *A. blazei* é uma grande aliada na terapia antineoplásica.

Objetivos

Em razão do uso popular e de vários estudos científicos mostrando efeitos antineoplásicos, foi realizada uma revisão bibliográfica com o objetivo de analisar os mecanismos moleculares descritos na literatura, relacionados à atividade antitumoral.

Delineamento e Métodos

O presente estudo é uma revisão bibliográfica de cunho qualitativo, observacional e retrospectivo. Foram utilizados como fontes de consulta às bases de dados PubMed, Scielo, Elsevier e Lilacs. Os dados sobre o efeito anticarcinogênico em cada tipo de tumor ou linhagem celular estão indicados na Tabela 1. Foram analisados vários trabalhos relacionados à espécie *Agaricus blazei* Murill, a partir do ano de 1990, ano em que as pesquisas acerca deste cogumelo foram acentuadas,

embora seus efeitos medicinais na comunidade popular tenham despertado atenção científica alguns anos antes. Pesquisas sobre o efeito de outros cogumelos medicinais e sobre assuntos relacionados também foram realizadas, com o objetivo de analisar os efeitos de substâncias relacionadas.

Resultados e Discussão

A atividade antitumoral de *Agaricus blazei* tem sido estudada por vários grupos de pesquisadores, em diversos tipos de células tumorais. O exato mecanismo de ação ainda é alvo de muitos questionamentos, porém dados na literatura já indicaram que extratos de *A. blazei* apresentam atividade antiinflamatória, estimulante do sistema imune e antiangiogênica. Esses três tipos de atividade implicam eficiente atividade antitumoral por modularem a resposta de combate do organismo ao tumor.

Os antineoplásicos, de uma forma geral, apresentam como característica a regulação da expressão gênica e/ou o metabolismo da célula cancerosa para alcançar os resultados terapêuticos propostos. Dados na literatura indicam que o uso de antineoplásicos induz a produção de diversos tipos de citocinas pró inflamatórias e quimiocinas, que são capazes de modular o metabolismo celular. O uso de algumas substâncias, concomitante ao uso de antineoplásicos, pode potencializar os efeitos citotóxicos especificamente em células cancerosas e/ou reduzir os efeitos colaterais observados em células normais. A amifostina e a pentoxifilina são dois exemplos de substâncias já utilizadas com o objetivo citoprotetor (INCA, 2008). O *A. blazei* surge neste cenário como alternativa para potencializar os efeitos de drogas antineoplásicas e também como substância citoprotetora.

Murakawa et al (2007) usaram fosfolipídeos marinhos em combinação com o *A. blazei* para testar a ativação da resposta imune na terapia de mieloma em ratos. Quando o extrato aquoso de *A. blazei* e os fosfolipídeos de lula foram administrados juntos, os autores observaram a supressão do tumor e, quando o extrato do cogumelo foi encapsulado em lipossomos fosfolipídicos de lula com administração oral de 105 mg/rato por lipossomo de lula, foram observados efeitos mais acentuados na supressão do tumor. Dessa maneira, os pesquisadores constatam que extrato aquoso de *A. blazei* e fosfolipídeos marinhos podem ser úteis na terapia do mieloma.

A tabela 1 sumariza os extratos e compostos bioativos com ação antitumoral de *Agaricus blazei*, e as principais características descritas na literatura científica.

Tabela 1: Extratos e compostos bioativos com ação antitumoral

COMPOSTO	TIPO DE TUMOR	MODELO ESTUDADO	MECANISMOS MOLECULARES	REFERÊNCIAS
β -D-glicanas	Fibrossarcoma	Camundongos	Inibição do crescimento de células da linhagem sarcoma 180	Itoh et al (1994)
Extrato	Câncer ginecológico	Humanos	Aumento de células <i>Natural Killer</i>	Ahn et al (2004)
β -1,6-D-poliglucose	Meth A	Camundongos	Aumento de células <i>Natural Killer</i>	Oshiman et al (2002)
Extrato do corpo frutífero	Meth A	Camundongos	Aumento de células T citotóxicas	Takimoto et al (2004)
Extrato	de Erlich	Camundongos	Restaura a função das células NK contra as células alvo	Kaneno et al (2004)
Piroglutamato de sódio	Carcinoma pulmonar de Lewis	Camundongos	Redução da inibição da atividade imunológica e da angiogênese	Kimura et al (2004)
Fração micelial (A-4)	Hepatocarcinomas	Tecido humano cultivado <i>in vitro</i>	Inibiu a formação de fibras de colágeno anormal	Sorimachi; Akimoto; Koge (2008)
Extrato	Leucemia monocítica aguda	Sangue periférico humano - <i>in vitro</i>	Induziu apoptose pela diminuição da ativação da NF-kB constitutiva	Kim et al (2011)
Fração FA-2-b- β	Leucemia	Células leucêmicas HL-60 <i>in vitro</i>	Induziu apoptose	Gao et al (2007)
Extrato aquoso	de Erlich	Camundongos	Supressão do crescimento do tumor	Verçosa Junior et al (2007)
Polissacarídeo de baixo peso molecular	Carcinoma mamário	<i>In vivo e in vitro</i>	Supressão do fator de crescimento do endotélio vascular	Niu et al (2009)
Polissacarídeo de baixo peso molecular	Linfoma de células T	Camundongos	Supressão do crescimento do tumor	Jiang et al., (2018)
Agaritina	Leucemia	Linhagem celular leucêmica U937 - <i>in vitro</i>	Induziu apoptose através da ativação do citocromo c da mitocôndria	Akiyama et al (2011)

Conclusões/Considerações Finais

Os resultados observados pelas pesquisas científicas analisadas mostram fortes evidências de que o cogumelo da espécie *A. blazei* é um fungo medicinal e apresenta várias moléculas que participam na atividade tumoricida e anticarcinogênica. As atividades antineoplásicas das substâncias químicas presentes nos extratos envolvem diversos e variados mecanismos de ação, como ativação das funções imunológicas envolvidas no combate a células do tumor, apoptose celular via indução de espécies reativas de oxigênio e o mecanismo antiangiogênico, entre outras atividades. Outro fator importante é o fato de o cogumelo potencializar os efeitos de muitos quimioterápicos convencionais e reduzir os efeitos tóxicos dos mesmos. Portanto, podemos inferir que o cogumelo da espécie *A. blazei* apresenta propriedades antitumorais e antimetastáticas. Entretanto, a literatura científica ainda é escassa, tanto em relação à quantidade de pesquisas em humanos e modelos animais, quanto em mecanismos biológicos envolvidos.

Referências

- AHN, W. S. et al. Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murrill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. **Int. J. Gynecol. Cancer**, v. 14, n. 4, p. 589-94, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15304151>>. Acesso em: 06 jul. 2019.
- AKIYAMA, Hidehiko et al. Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. **Elsevier**, v. 1810, 5 ed., p. 519-525, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21382445>>. Acesso em: 08 jul. 2019.
- DA SILVA, A. F. et al. Effects of b-glucan extracted from *Agaricus blazei* on the expression of ERCC5, CASP9, and CYP1A1 genes and metabolic profile in HepG2 cells. **Human and Experimental Toxicology**, [S. l.], v. 32, n. 6, p. 647-654, 2013. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Mario_Mantovani2/publication/235670461_Effects_of_b-glucan_extracted_from_Agaricus_blazei_on_the_expression_of_ERCC5_CASP9_and_CYP1A1_genes_and_metabolic_profile_in_HepG2_cells/links/5589c0c108ae273b2876d7bf/Effects-of-glucan-extracted-from-Agaricus-blazei-on-the-expression-of-ERCC5-CASP9-and-CYP1A1-genes-and-metabolic-profile-in-HepG2-cells.pdf>. Acesso em: 01 jul. 2019.
- DELMANTO, R. D. et al. Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murrill mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. **Mutation Research**, [S. l.], v. 496, p. 15-21, 2001. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/12781>>. Acesso em: 08 jul. 2019.
- EBINA, T.; FUJIMIYA, Y. Antitumor effect of a peptide-glucan preparation extracted from *Agaricus blazei* in a double-grafted tumor system in mice. **Biotherapy**, v. 11, n. 4, p. 259-65, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9950102>>. Acesso em: 03 jul. 2019.
- FIRENZUOLI, F. ; GORI, L.; LOMBARDO, G. The Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murrill: Review of Literature and Pharmacotoxicological Problems. **Mutation Research**, [S. l.], v. 5, n. 1, p. 3-15, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2249742/>>. Acesso em: 08 jul. 2019.
- GAO, L. et al. Primary Mechanism of Apoptosis Induction In a Leukemia Cell Line By Fraction FA-2-b-β Prepared From The Mushroom *Agaricus blazei* Murrill. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 1545-1555, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2007001100015>. Acesso em: 08 jul. 2019.

HASHIMOTO, T. et al.. Suppressive Effect of Polissaccharides From The Edible And Medicinal Mushrooms, *Lentinus edodes* and *Agaricus blazei*, on The Expression of Cytochrome P450s in Mice. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v. 66, n. 7, p. 1610-1614, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224654>>. Acesso em: 03 jul. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Ações de enfermagem para o controle do câncer**: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 2008. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/livro-abc-3ed-8a-prova.pdf>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Como surge o câncer?** Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>>. Acesso em: 06 jun. 2019

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2018**: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

ITOH, H. et al. Inhibitory Action of a (1→ 6)-β-D-Glucan-Protein Complex (FIII-2-b) Isolated from *Agaricus blazei* Murill (“Himematsutake”) on Meth a Fibrosarcoma-Bearing Mice and Its Antitumor Mechanism. **Journal of Pharmacology**, v. 66, p. 265-271, 1994. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7869611>>. Acesso em: 05 jul. 2019.

JIANG, L. et al. Low-molecular-weight polysaccharides from *Agaricus blazei* Murrill modulate the Th1 response in cancer immunity. **Oncol Lett**, v. 15, p. 3429-3436, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29467867>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

KANENO, R. et al. Effects of Extracts from Brazilian Sun-Mushroom (*Agaricus blazei*) on the NK Activity and Lymphoproliferative Responsiveness of Ehrlich Tumor-Bearing Mice. **Food Chem Toxicol.**, v. 42, p.909–916, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15110099>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

KASAI, H. et al. IL-12 Production Induced by *Agaricus blazei* Fraction H (ABH) Involves Toll-like Receptor (TLR). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, n. 3, p. 259-267, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC538514/>>. Acesso em: 04 jul. 2019.

KIM, M. O. et al. *Agaricus blazei* Extract Induces Apoptosis Through ROS-Dependent JNK Activation Involving the Mitochondrial Pathway and Suppression of Constitutive NF-κB in THP-1 Cells. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-10, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3137680/>>. Acesso em: 07 jul. 2019.

KIMURA, Y. et al. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: Its antitumor and antimetastatic actions. **Cancer Sci.**, v. 95, n. 9, p. 758-764, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15471563>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

MIZUNO, T. K., *Agaricus blazei* Murill: Medicinal and dietary effects. **Food Reviews International**, v. 11, n.1, p. 167-172, 1995. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/87559129509541026?journalCode=lfri20> >. Acesso em: 03 jul. 2019.

MIZUNO, M. et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, v. 62, n. 2, p.434-437, 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9571772>>. Acesso em: 03 jul. 2019.

MURAKAWA, K. et al. Therapy of Myeloma in Vivo Using Marine Phospholipid in Combination with *Agaricus blazei* Murill As An Immune Respond Activator. **J. Oleo Sci**, v. 56, n.4, p.179-188, 2007. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17898480>>. Acesso em: 11 jul. 2019.

NIH - NATIONAL CANCER INSTITUTE. **Metastatic Cancer**. [S. l.], 6 fev. 2017. Disponível em: <<https://www.cancer.gov/types/metastatic-cancer>>. Acesso em: 05 jul. 2019.

NIU, Y.C. et al. A low molecular weight polysaccharide isolated from *Agaricus blazei* suppresses tumor growth and angiogenesis in vivo. **Oncology Reports**, v. 21, p. 145-152, 2009. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19082455>>. Acesso em: 20 jun. 2019.

OHNO, S. et al. Phase I Clinical Study of the Dietary Supplement, *Agaricus blazei* Murill, in Cancer Patients in Remission. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 1-9, 2011. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3092499/>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

OSHIMAN, K. et al. Orally Administered β -1,6-D-Polyglucose Extracted from *Agaricus blazei* Results in Tumor Regression in Tumor-Bearing Mice. **Planta Med.**, v. 68, n. 7, p. 610-614, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12142994>>. Acesso em: 03 jul. 2019.

SORIMACHI, K. et al.. Secretion of TNF-g, IL-8 And Nitric Oxide By Macrophages Activated With *Agaricus blazei* Murrill Fractions In Vitro. **Cell Structure and Function**, v. 26, p. 103-108, 2001. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11482452>>. Acesso em: 10 jul. 2019.

SORIMACHI, K.; AKIMOTO, K.; KOGE, T.; Inhibitory Effect of *Agaricus blazei* Murill Components On Abnormal Collagen Fiber Formation in Human Hepatocarcinoma Cells. **Biosci. Biotechnol. Biochem.**, v. 72, n. 2, p. 621-623, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18256462>>. Acesso em: 10 jul. 2019.

TAKIMOTO, H. et al. Potentiation of Citotoxic Activity in Naive And Tumor-Bearing Mice by Oral Administration of Hot-Water Extracts from *Agaricus blazei* Fruiting Bodies. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 27, n. 3, p. 404-406, 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14993810>>. Acesso em: 08 jul. 2019.

VERÇOSA JUNIOR, D. et al. Influência de *Agaricus blazei* Murrill Sobre o Tumor Sólido de Ehrlich e Linfonodos Poplíteos de Camundongos. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, v. 59, n. 1, p. 150-154, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-09352007000100025>. Acesso em: 03 jul. 2019.

WASSER, S. P.; WEIS, A. L. Medicinal Properties of Substances Occurring in Higher Basidiomycetes Mushrooms: Current Perspectives. **International Journal of Medicinal Mushrooms**, [S. l.], v. 1, p. 47-50, 1999. Disponível em: <<http://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,6f35eacf6176a1b5,3265072d688f53ee.htm>>. Acesso em: 11 jul. 2019.