

Generalni pregled polisaharopeptida (PSP) iz *C. versicolor* : Farmakološke i kliničke studije

Dio članka

King - Fai Cheng , Ping - Chung Leung *

Institut kineske medicine , Kineski Univerzitet Hong Kong

* Korespondencija : Profesor . Ping - Chung Leung , dsocs (Hon) , d.sc , MS , direktor , Centar za klinička istraživanja kineske medicine 5 / F ,

U CUHK Hong Kong Jockey Club Škola za javno zdravstvo , Prince of Wales bolnice , Shatin , NT , Hong Kong SAR , Tel :

(852) 2632 2723 / 2252 8872 , Fax : (852) 2686 8463 / 2632 5441 , E - mail : pingcleung@cuhk.edu.hk

Ključne riječi : *Coriolus versicolor* (*Yunzhi*) , u polisaharopepti (*PSP*) , imunomodulacija; anti – tumor.

Skraćenice : modifikatori biološkog odgovora (*BRM*) , *Coriolus versicolor* (*CV*) , ciklofosfamid (*CPA*) ; Virus humane imunodeficijencije(*HIV*) , a na interleukin - 2 (*IL - 2*) intraperitonealno (*ip*) ,

Nacionalni centar komplementarne i alternativne medicine (*NCCAM*) ;

Natural Killer Cells (*NK* stanice/ ćelije ubice) i Odjeldijetetskih proizvoda (*ODS*) , u polisaharopeptidi (*PSP*) ; polisaharopeptidi Kresta (*PSK*)

Primljeno : 20 Dec, 2007 ; Revidirano : Jan 30, 2008

Prihvaćeno: 5 februar 2008 ; elektronski objavljeno : Feb 2008

REZIME

U Kini , *C. versicolor* se zove *Yun Zhi* (što znači " gljiva oblaku nalik ") . *C. versicolor* se uglavnom koristi kao pomoćno sredstvo u liječenju raka. Aktivni princip izveden iz *C. versicolor* pripada novoj klasi elemenata naziva modifikatori biološkog odgovora (*BRM*) koje se definiraju kao agenti sposobni stimulirati imunološki sistem izazivajući različite terapijske efekte. Najpoznatiji komercijalni polisaharopeptidi gljive *C.versicolor* su :polisaharopeptid Krestin (*PSK*) i polisaharopeptid (*PSP*).Jedna od najvažnijih funkcija *PSP* i *PSK* je njihova sposobnost imunomodulacije i anti-tumorsko dejstvo.

U ovom radu su prikazane i sažete farmakološke i kliničke osobine, kao i popratni učinci gljive *Coriolus versicolor* ili PSP.

UVOD

Gljive imaju dugu povijest upotrebe u tradicionalnoj, orijentalnoj terapiji. U azijskim kulturama, koriste se u kombinaciji s biljnim vrstama za tretman carcinoma. Gljiva *Coriolus versicolor* (*C. versicolor*) je makrofung i pripada klasi Basidiomycetes koja obuhvaća oko 20.000 i 25.000 poznatih vrsta (Gregory i Hirst, 1957; Hyde i Adams, 1960). U Kini, *C. versicolor* se zove Yun Zhi (što znači Gljiva oblaku nalik).

Istraživanja su pokazala da ova gljiva ima antimikrobna, antivirusna i anti-tumorska svojstva (Jong i Birmingham, 1993; Ulrik et al, 2005). *C. versicolor* se danas uglavnom koristi kao pomoćno sredstvo u liječenju raka (Tsang et al, 2003; Hattori et al, 2004). A pokazatelj je, da ekstrakti dobiveni iz ove gljive su pokazali stimulativne efekte na imuni sistem i na inhibiciju rasta ćelija raka. Zbog ovih svojstava Yun Zhi se zove modifikator biološkog odgovora (BRM).

Prema zapisima Ben Cao Gang Mu, pisanih u vrijeme dinastije Ming (1368-1644), bilo je više od 120 sojeva *C. versicolor* (Hyde i Adams, 1960). Nedavni izvještaji kažu da se više od 270 medicinskih gljiva koristi u tradicionalnoj kineskoj medicini zbog svojih preventivnih i / ili kurativnih efekata (Ding, 1987; Ying et al, 1987). U kliničkoj praksi tradicionalne Kineske medicine, *C. versicolor* se preporučuje za razne vrste raka, kronični hepatitis, infekcije gornjeg respiratornog, urinarnog i probavnog trakta (Jong i Yang, 1999; Li, 2003).

U Aziji, *C. versicolor* ekstrakt je dostupan kao zdravstveni dodatak i može se kupiti bez recepta.

U obje zemlje, Kini i Japanu, zdravstvene vlasti smatraju *C. versicolor* ekstrakt kao vrijedan adjuvant za kombinaciju uz kemoterapiju ili radioterapiju u liječenju raznih vrsta raka (Mizuno, 1999; Yan et al, 2000; Chen et al, 2002). Ovaj rad razmatra i rezimira farmakološke i kliničke osobine, kao i učinke *Coriolus versicolor* ili PSP.

II . Sastav C. versicolor

Sastav polisaharopeptida ovisi o izvoru materijala i načinu korištene ekstrakcije. Na primjer , da li se Krestin u polisaharopeptid(PSK) dobija ekstrakcijom C. versicolor(CM - 101) sojeva , dok je polisaharopeptid (PSP)dobiven ekstrakcijom C.versicolor (Cov-1) sojeva (Chu et al , 2002 , Zhou et al , 2007) . Aktivni element izveden iz C. versicolor pripada novoj klasi elemenata i zove se BRM .

Definirani kao agenti sposobni stimulisati imunološki sistem te na taj način ispoljavaju različite terapijske učinke(Leung et al , 2006) . Polisaharidi vezani na male proteine (ili peptide) su baza ove imunomodulatorne aktivnosti. Ovaj " polisaharidepeptid " se zove polisaharopeptid ili PSP skraćeno. Sojevi koji se koriste za proizvodnju PSP se nazivaju Cover-1 ,a dobijaju se pažljivim odabirom više od 80 sojeva prikupljenih sa raznih područja u Kini.

III . Razlika između PSP i PSK

Najpoznatiji komercijalni polisaharopeptidi dobijeni iz C. versicolor su PSK i PSP. Oba proizvoda su dobijena ekstrakcijom C. versicolor micelija. PSK je japanski proizvod , dok je PSP proizvod koji je prvi put izoliran 1986 , kineski (Yang i Van , 1986) . Oba proizvoda imaju slične fiziološke aktivnosti ali su strukturalno različiti . PSK se proizvodi iz CM - 101 soja C. versicolor , ekstrakcija se vrši tako što se ekstrakt u toploj vodi nasoli amonijev sulfatom. PSP se proizvodi od Cov -1 soja C. versicolor, ekstrakcija se vrši taloženjem uz pomoć alkohola iz ekstrakta u toploj vodi. PSP i PSK je svjetlo ili tamno smeđi prah, a koji je rastvorljiv i stabilan u toploj vodi. Oni su hemijski slični i s mnogo sličnih fizioloških učinaka. PSK i PSP se razlikuje uglavnom u prisustvu fucose u PSK i ramnoze i arabinoze u PSP.

IV . Sigurnosne studije

Toksikološki eksperimenti su provedeni na raznim životinjama (psi , majmuni i zamorci) pokazali su negativne rezultate na akutnu , genetsku , reproduktivnu i hroničnu toksičnost .

A. Akutna toksičnost

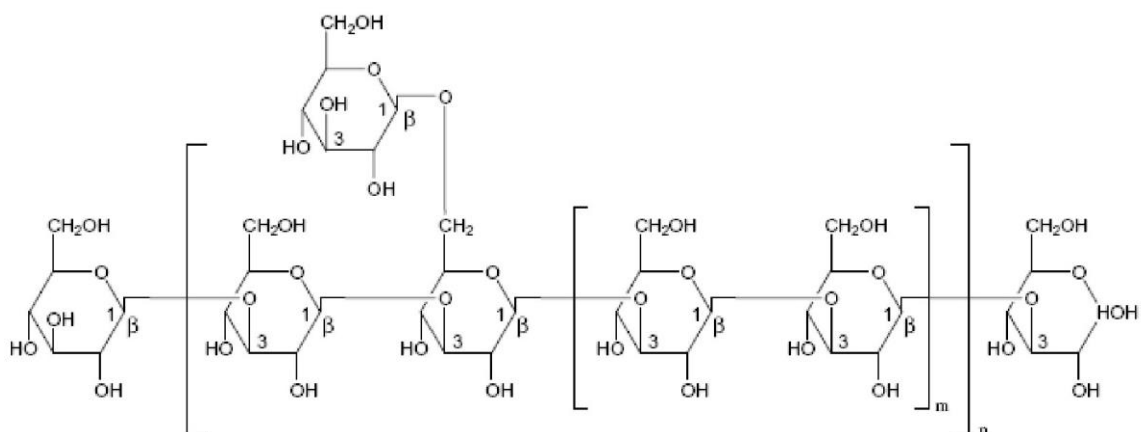
Vrijednost LD50 za miševe je od PSP 26-300.36mg/kg nakon intraperitonealnog ubrizgavanja. Najviša dnevna tolerantna doza je bila preko 18-20g/kg za (Jin , 1999; Ze et al , 2003) . Prema "Procedure testiranja za toksikološku procjenu o bezbjednosti hrane od akutne toksičnosti Test (GB15193.3 - 94) " , PSP se smatra netoksičnim (Procedure za Toksikološku Procjenu o bezbjednosti hrane Akutna toksičnost Test GB15193.3 - 94) .

B. Dugoročna toksičnost

Subhroničnu i hroničnu studiju toksičnosti je uradio Jian et al kontinuiranim administriranjem 4 oralne doze (0 , 1.5 , 3.0 i 6.0 mg / kg) na 80 štakora tokom 62 dana. Rezultati nisu pokazali simptome trovanja niti je bilo smrti. Niti je bilo očiglednih toksičnih promjena u biohemiji krvi i seruma (Jia , 1999) .

Pacovima i majmunima je oralno admistriran PSP u dozi 200 i 100 puta većoj od doze za ljude I to dnevno , odvojeno tokom 6 mjeseci, bez zabilježenih abnormalnih promjena u razvoju , hematologiji, kemiji krvi i na elektrokardiografiji (Zou et al , 2003) .

Slika 2 Tipična parcijalna struktura polisaharida struktura polisaharid peptida (PSP) od COV-1 soj Coriolus



Akumulirani dokazi da su polisaharopeptidi netoksični, čak i kada su date doze veće i za nekoliko puta od terapijski efektivne, i tokom produženog perioda. Produžena upotreba PSP 100 puta veća od normalnih kliničkih doza nije uzrokovala akutnu i kroničnu toksičnost kod životinja (Ng et al, 1997).

C. Genetska toksičnost (Zhong et al , 1999)

Mutacije na PSP su utvrđene Ames testom i Testom kromosomskih aberacija ćelija kostne srži miševa. Zaključeno je da PSP nije izazvao mutacije gena niti citogenetske aktivnosti. Testovi citotoksičnosti za PSP sa V79na ćelijama kineskog hrčka in vitro nisu pokazali toksične efekte, a ni na V79 ćelijskoj liniji. Ocjena za in vivo mikronukleus test citogenotoksičnosti na somatskim ćelijama sisara-rezultati su pokazali da nema dokaza o mutagenom potencijalu PSP. Rezultati testova kromosomskih aberacija i citogenetskih lezija na miševima, pokazali su da se broj hromozoma nije promijenio u PSP tretiranoj grupi čak i pri visokoj dozi od 126 mg / kg.

D. Testiranje reprodukcije

Mogući efekti na mušku i žensku reproduktivnu fiziologiju i embrionalni razvoj se također ispituju. Rezultati ovih studija pokazuju da PSP ne može izazvati aberacije spermatozoida ni u dozi 100 puta većoj od uobičajene kliničke doza (Qian et al , 1993). Nedostatak štetnih efekata na jajnike-folikularni razvoj, ovulacije, trudnoće i razvoj embrija kod miševa je, također, dokazan (Ng et al , 1997). Polisaharopeptidi su sigurni tokom trudnoće. Nisu uočeni negativni efekti PSP na reproduktivnost i embrionalni razvoj kod ženki miša (Ng et al.1997).

V. Farmakološke akcije

A. Imunomodulatorni efekti

Imunološka aktivnost PSP i PSK intenzivno je istraživana i in vitro i in vivo .

Ispitivan je uticaj PSP na jačanje imunoloških funkcija. Njegov anti - tumor učinak kao da je posredovao više kroz imunomodulaciju ,a manje kroz direktnu citotoksičnost kao kod većine poznatih antikancerogenih lijekova. Brojni izvještaji su pokazali sposobnost PSK i PSP da aktivira celularne i humoralne komponente imunog sistema domaćina. Osim toga ,ovi polisaharidi su pokazali da inhibiraju rast tumorskih ćelija i da in vivo imaju anti-tumorsko djelovanje (Tzianabos , 2000).

Uticaj PSP na funkciju fagocita je testiran na normalnim ICR miševa . Utvrđeno je kako bi ccr (carbon clearance rate) u grupama kojima je data oralna doza PSP od 0.5 - 1.5g / kg ili intraperitonealna (ip) injekcija od 100 , 200, 400 mg/kg bila slična onoj grupi koja je tretirana s Acanthopanax (300mg/kg) . Bez obzira na način davanja ,PSP povećava carbon clearance rate kod miševa,I upućuje da PSP poboljšava funkcije fagocita zdravih životinja(Yang et al , 1993) . Objavljeno je da PSP u različitim koncentracijama pospješuje proliferaciju T - limfocita , kod oboje,u perifernoj krvi čovjeka i splenocitima miša (Li , 1999) . PSP je proširio aktivnost T - helper ćelija (CD4+) , i povećao odnos CD4 + / T produkciju supresora(CD8 +) , (Li , 1999).

Izgleda da je u osnovi mehanizam inhibiranja tumorskih ćelija PSP aktiviranje: 1) makrofaga , 2) prirodnih ubojice ćelija i 3) T - helper ćelija (CD4 +) koje uključuju i T - ćelije ubice , proizvodnju antitijela i interleukina (Li , 1999) . Studije provedene in vitro na brojnim staničnim linijama imale su za cilj da istraže imunomodulatorne efekte PSP.Utvrđeno je da interleukin - 2 (IL - 2) igra ključnu ulogu imunoj odbrani protiv tumora, jer je moćan induktor aktivacije NK stanica . Studija je provedena kako bi se procijenio anti - tumor potencijal IL - 2 i PSP , dokazano je da je kombinacija ova dva agenata imala najdramatičniji anti - tumor učinak (Mao et al , 1996) . Štoviše PSP može efikasno stimulisati generaciju interferona - " (IFN - alfa") i značajno poboljšati proizvodnju IFN - gama (Yang et al , 1999) . Studija je pokazala da PSP nije vršio direktan citotoksični uticaj na ćelije tumora , već stimulisao makrofage, ovo podkrepljuje hipotezu da C. versicolor ima anti - tumor učinke posredstvom imunomodulatornog mehanizma (Liu et al , 1999) . Studije provedene in vivo otkrile su da je PSP obično imao značajane imunološke efekte na zdravog domaćina , ali može povratiti – iznova uspostaviti, imunološki odgovor kod bolesti-karcinoma ili kemoterapije(Chan et al , 2002) .

PSP također može suzbiti negativni uticaj ciklofosfamida (CPA) na broj leukocita i produkciju interleukina - 2. CPA je postao vodeći lijek u kliničkom liječenju raka , posebno limfoma , leukemija i solidnih tumora . Ovaj lijek je citotoksičan, brzo djeluje dijeleći neoplastične ćelije od zdravih, ali ima štetan učinak na imunološki sistem. Istraživanja su pokazala da sePSP može suprotstaviti imunosupresiji uzrokovanoj kemoterapeutima(Qian et al , 1997 ; Li , 1999) . Tretiranje sa PSP (u dozi od 2 grama / kg dnevno) štakora, kojima je ciklofosfoamidom izazvana imunosupresija, dokazalo je da je ekstrakt gljiva bio efikasan u obnavljanju imunog sistema . To je učinio stimulacijom proliferacije limfnocita, funkcijom NK ćelija te rastom slezene i timusa , gdje limfociti sazrijevaju i kuda prolaze(Qian et al , 1997) .

B. Anti - tumor efekti in vivo

Mnoge studije su rađene od 1980 da pokažu djelotvornost PSP , i njegove kopije PSK .

Anti - tumor akcije se uglavnom određene posredstvom domaćina. Preliminarno određivanje antitumorskih aktivnosti obično se određuje biotestom koristeći sarkom 180 na miševima pomoću normalno i B16 melanomabearing-miševa s transplantiranim tumorom životinja(Yang et al , 2007) .

Nekoliko stotina polisaharida ili polisaharid - protein kompleksa pokazali su anti - tumor aktivnosti , i tri od njih , Schizophyllan, lentinan i za protein vezanih polisaharida (PSK i PSP) , korišteni su klinički (Kobayashi et al , 1993) . PSK je bio uspješan u postoperativnom tretmanu raka kod ljudi , povećavajući stopa preživljavanja (Ito et al , 2004) . Za protein vezan polisaharid (PSK) pripremljen iz kulture micelija *Coriolus versicolor* u Japanu pokazala je značajan anti -tumorski učinak kod Sarkom 180 i Ehrlich karcinoma eksperimentalnih životinja i pri intraperitonealnom i pri oralnom davanju(Taniguchi et al , 1984 , Kobayashi et al , 1993) . Istraživanja ukazuje da PSK i PSP mogu uništiti plućne metastaze inducirano sarkoma , inducirano sarkoma prostate , limfne metastaze leukemije miša P388 , i da su mogli produžiti period preživljavanja kod uzorka sa spontanim metastazama(Xu 1999)

Polisaharopeptidi *C. versicolor* utiču na metastaze na više načina : 1) suzbijanje intravasaciom tumorskih ćelija kroz inhibiciju infiltracije tumorskih ćelija, 2) smanjujući adhezivnost tumorskih ćelija na endotelne stanice kroz inhibiciju agregacije trombocita , 3) suzbijanje migracije tumorskih ćelije nakon ekstravazacije kroz inhibiciju mobilnosti tumora ćelije , i 4) suzbijanju rasta tumora

nakon ekstravazacije a kroz angiogenezu , modulaciju proizvodnje citokina i pojačanje funkcije ćelije (Liu et al , 2004). Osim anti -tumorskog djelovanja, studija na životinjama je ,također, pokazala je da PSP ima centralni analgetički učinak (Yin et al , 2002) .

In vitro provedeno anti-tumour istraživanje, dokazala je, također, da *C. versicolor* ekstrakt tumor - selektivno i od doze ovisno inhibira proliferaciju limfoma i ćelija leukemije vjerovatno putem apoptoza ovisnom putu (Lai et al , 2004 , Zhou et al , 2007) . Međutim obje, imuna sposobnost i antikancerogeni potencijal polisaharopeptida - *Coriolus versicolor* su pod uticajem duljine fermentacije gljive(Lee et al , 2006) . Kada se PSK , dobijen iz kultivisanih micelija *Coriolus versicolor* , primijeni kod miševa , tumor induciranih in vivo suzbija angiogenezu(Mao et al , 2001) .

Međutim , neki eksperimenti na životinjama nisu mogli pokazati specifičan učinak polisaharopeptida iz gljive *C. versicolor* . Na primjer , za dugoročno kontrolu tumora mozga , intraperitonealna injekcija 2mg PSP uz radioterapiju nije povećala učinke radio terapije(Mao et al , 1996) . Druga studija je istraživala učinak niske doze IL – 2 ili sam PSP u herpes virus tipa 2 PSP tumora kod miševa. Rezultati ne pokazuju da je IL – 2 ili sam PSP mogao usporiti progresije tumora , ali kombinacija dva modaliteta je imala sinergistički efekti na rast tumora(Liu , 2001) . Ovi rezultati su opravdali daljnje istraživanje kako bi se odredilo da li se PSP može koristiti efikasno za sve vrste tumora , ili karcinoma , a gdje imunosupresija ima istaknutu funkciju.

U principu , činilo se da je oralna primjena PSP smanjila učestalost pojavljivanja ili produžila period preživljavanja nakon , hemijski izazvanog karcinoma , radiacijom izazvanog i spontano razvijenog karcinoma na uzorcima životinja. *Coriolus versicolor* (CV) regulira produkciju citokina i posjeduje i anti - tumor i imunopotencirajuće (pozitivan učinak na imunitet) sposobnosti (Ho i Lau , 2004) . Glavni mehanizam može biti anti teratogeni učinak pripisan slobodnim radikalima i prevenciji povrede kromosoma, udružen sa imunomodulirujućim efektom vezanim za modulaciju proizvodnje citokina i ćelijskom funkcijom. (Hobbs , 2004) .

C. Antimicrobni efekti

Pored dokumentiranog anti – tumor učinka , polisaharopeptida iz *C. versicolor* mogu biti, također, korisni i za druga stanja. PSK je pokazalo da ima antivirusni učinak protiv ectromeli virusa (Taniguchi et al , 1984) i Infekcija i citomegalovirus (90) i humanog virusa imunodeficijencije (HIV) (Zou i Zhu , 2003) .

U Kini , *C. versicolor* se također smatra korisnim u liječenju hepatitisa . Preliminarno istraživanje ukazuje da je PSP je efikasna u zaštiti jetre od hepatotoksina na laboratorijskim životinjama(Song i Liang , 2000 ; Zou et al , 2003) . Kao i sa antivirusnim učinkom , multivalentni način na koji PSP djeluje na zaštiti ćelija jetre i mehanizmi detoksikacije , demonstrira korisni potencijal *C. versicolor* ekstrakata da spriječi oštećenja nastala od reaktivnih spojeva koji bi mogli biti kancerogeni(Jong i Yang , 1999 , Yeung , 1999) .

Tabela 3- Mehanizmi antitumorskog učinka ekstrakta *C. versicolor* .

- Inhibicija DNK tumorskih ćelija
- Povećanje proizvodnje citokina
- Širok raspon antitumour aktivnosti u organizmu životinja
- Učinak ubijanja tumorskih ćelija
- Inhibicija kancerogenom izazvanog karcinoma u štakora
- antioksidativni efekti na tumor štakora
- Indukcija apoptoze
- Antiproliferativni učinak na mnoge ćelije raka
- Anti – invazivni efekat
- angiogena efekti
- Tumor ubica i efekti trovanja ćelija
- Antimetastatske aktivnosti
- Imunoprotektivni efekti tokom zračenja i kemoterapije

D. Analgetski (anti-bol) efekti

U istraživanju na životinjama , dva različita obrasca bola su korištena za istraživanje anti – nociceptiv, (Analgetskog) dejstva PSP. Rezultati su pokazali da je PSP- izazivanom hiperalgezijom u vezi sa aktiviranjem peritonealnih makrofaga i mastocita i , stoga , povećanim oslobađanjem upalnih medijatora(Chen i Yeung , 2006) .

VI . Kliničke studije

Terapijska upotreba PSP ili PSK kao pomoćnog terapijskog sredstva u liječenju karcinoma su potkrijepile Brojne kliničke studije . Kao pomoćno sredstvo u liječenju mnogih vrsta karcinoma

Yun Zhi (PSP) je podvrgnut fazama I , II i III pri kliničkim ispitivanjima u Šangaju , Kina . Rezultati su pokazali da uz dodavanje PSP na radioterapijske ili kemoterapeutske protokole može se znatno poboljšati kvaliteta života pacijenata oboljelih od karcinoma i smanjiti kemoterapijom izazvane nuspojave(Zhong et al , 2001) , jer je PSP ublažio slabost, anoreksiju , povraćanje , suhoću grla , spontano znojenje i bol.Pored poboljšanja simptoma ,polisharopeptidi iz Yun Zhu ,također, imaju utjecaj na stopu preživljavanja kod različitih vrsta karcinoma .PSK korišten u japanskim istraživanjima

značajno je produžio vrijeme preživljavanja od 5 godina karcinom želuca , , kolorektalnog ,esophagusa,nasofarinksa,dojke i pluća.Istraživanje je pokazalo da PSP ima učinak u prevenciji i razvoju karcinoma(Zhou et al , 2001).

Kako slijedi navodimo objavljene rezultate kliničkih ispitivanja sprovedenih u Japanu.

A. Karcinom dojke

Već od 1970 ,pacijenti oboljeli od karcinoma dojke primali su kombinovano , dugotrajno kemoterapiju uz C. versicolor ekstrakt imunoterapiju . . Dodavanjem ekstrakta značajno je povećana stopa preživljavanja . U obimnom istraživanju provedenom u Japanu 1995, stopa preživljavanja od 10 godina je bila 81% za grupu liječenu PSK plus kemoterapija ,a 64% za grupu samo na kemoterapiji. Zaključak istraživanja je da imuno – kemoterapije sa ekstraktom gljive mogu poboljšati prognozu pacijenta sa karcinomom dojke s vaskularnom invazijom. Blage i dobro podnošljive nuspojave poput mučnine i leukopenije su uočene kod 5 od 227 pacijenata(lino et al , 1995).

B. Kolorektalni karcinom

Za C. versicolor ekstrakt je utvrđeno da posjeduje potencijalno antikancerogeno djelovanje kod pacijenata sa uznapredovalim kolorektalnim karcinomom (Faze III i IV) (Torii et al , 1990) . PSK je

korišten 3 grama / dan tokom dva mjeseca nakon operacije ,a zatim 2 grama / dan do kraja druge godine i 1 g / dan nakon toga . Ovo istraživanje je pokazalo da je aktivnost u leukocitima u PSK grupa bila izuzetno poboljšana . Naime , polimorfonuklearni leukociti kod pacijenata na PSK tretmanu pokazali su poboljšanje njihove aktivnosti , kao što su slučajno i / ili kemotaktično kretanja i fagocitne aktivnosti , u odnosu na one u kontrolnoj grupi. Stopa preživljavanja u PSK-tretiranoj grupi je dosegla 40 % ,a jasno poboljšanje u preko 25 % registrovano je za placebo grupu . Iz ove studije , zaključeno je da PSK može biti koristan kao terapije održavanja za pacijente nakon operacija za kolorektalni karcinom.

Sakamoto i kolege obavljaju u 2006 meta analizu kolorektalnog karcinoma ,u koju su bila uključena 1094 pacijenta u tri klinička ispitivanja. Cilj meta analize bio je procijeniti pozitivni učinak pomoćne imunokemo terapije sa PSK na produženje vremena preživljavanja I izlječenja kod operisanih pacijenata.

C. Karcinom želuca i jednjaka

Rak želuca je glavni uzrok smrtnosti u Japanu i Kini , i iz tog razloga , je bio predmet jednog od mnogih kliničkih ispitivanja sa polisaharopeptidima iz *C. versicolor* . Ispitivanja su provedena tokom 1970-ih i 80-ih godina , a dokazala su da PSK može produžiti vrijeme preživljavanja na 5 I više godina kod pacijenata s karcinomom želuca ,uključujući I one s uznapredovalim karcinomom ,stadij III i IV ,sa metastazama(Kidd , 2000) .

Tokom kliničkih ispitivanja na 579 pacijenata ,odabranih slučajnim odabirom, sa karcinomom želuca i na kemoterapiji , *C. versicolor* ekstrakt je apliciran oralno kao dodatak, nakon operacije,I to kao kombinovana terapija za dio pacijenata, u dnevnoj dozi od 3 g tokom jedne godine. Rezultati ove studije pokazali su značajno povećanje stope preživljavanja od 5 godina za PSK - tretirane grupe ,a u poređenju sa drugim grupama(Niimoto et al , 1988) .

U dodatnoj studiji koja uključuje više od 260 pacijenta koji su podvrgnuti operaciji karcinoma želuca u 46 bolnica u Japanu , oni koji su dobili PSK uz kemoterapiju imali su duže periode bez karcinoma od 5 god. I stopu preživljavanja veću od 5 god. nego pacijenti podvrgnuti samo kemoterapiji (73 % prema 60 %) .Ova dva režima imali su blagi toksični efekat , koji se sastoji od mučnine , leukopenije i umanjenja vrijednosti funkcije jetre , ali karakteristični toksični efekti nisu vezani za PSK korištenje(Nakazato et al , 1994) .

Ispitivanja sa PSP pokazuju da *C. versicolor* ekstrakt ima sposobnost da ublaži nuspojave koje su normalno uzrokovane kemoterapijom (malaksalost , mučnina, spontano znojenje , itd) kod pacijenata sa karcinomom želuca klasificirane kao stadij II do IV (Zhang et al , 1999) .

Štoviše, povećanje imunoloških funkcija i istodobni pad negativnih efekata lijekova u hematološkim vrijednostima je evidentiran kod pacijenata s karcinomom želuca nakon primjene PSP (1 g tri puta dnevno tokom 8 nedelja) (Wu et al 1999).

Rezultati sljedbenog multi - centar ispitivanja koje je uključivalo 158 pacijenata s karcinomom jednjaka dokazuje da oni koji su dobili PSK (3 grama / dan, tokom tri mjeseca nakon operacije) su imali značajno bolju stopu preživljavanja od pet godina (55 % i 58 %) u odnosu na one bez PSK dodatka (26 % i 31 %) (Ogosh et al , 1995a) . Još jedna studija daje rezultate- 174 pacijenata koji su bili podvrgnuti esofagoktomiji i radioterapiji ili kemoterapiji uz ili bez dodatka PSK.

Postojala je tendencija za produžavanje preživljavanja za one na PSK , ali statistički nije bila od značaja. Međutim ,povratna analiza ukazuje da C. versicolor ekstrakt ima blagotvoran uticaj na karcinom jednjaka kada je u kombinaciji s radioterapijom i kemoterapijom(Ogosh et al , 1995b) .

Bolje stope preživljavanja ostvarene su i sa PSP .Stotinu pacijenta sa karcinoma jednjaka su nasumično podijeljeni u dvije grupe : jedna grupa je tretirana radioterapijom plus PSP (3 grama /dnevno , ukupne doze 190 grama tokom perioda zračenja) . Rezultati su pokazali da pacijenti tretirani radioterapijom plus PSP su imali za jednu , tri i pet veću stopu preživljavanja (67 % , 38 % , i 19 % za svaku posebno) u odnosu na kontrolnu grupu(47 % , 21 % i 14 %) (Yao , 1999) . Dodavanje PSP na režim terapije poboljšao –oslobodio ih je od glavnih simptoma koji se obično povezuju s rakom jednjaka , kao što su promjene težine , promjene u hemogramu i imunoloških funkcija . Oslobađanje od ovih simptoma je do 61 % kod ,sa PSP - tretirane grupe , dok je 31 % u kontrolnoj grupi (Wu i Wang ,1999) .

Meta - analiza je sprovedena kako bi se moglo ocijeniti učinak imunokemo terapije na preživljavanje kod pacijenata s terapijskom resekcijom karcinoma želuca .Ova analiza je uključivala 8.009 pacijenata iz osam slučajno odabranih kontroliranih studija, a nakon centralnog slučajnog odabira . Rezultati ukazuju na to da terapija sa PSK produžava stopu preživljavanja pacijenata nakon resekcije želuca(Obama et al , 2007) .

D. Leukemija

Istraživanje sa PSK kao pomoćnim sredstvom uz kemoterapiju učinjeno u ranim 1980-ih (na 28 pacijenata) je utvrdilo da se remisije i vrijeme preživljavanja mogu znatno produžiti za Pacijente koji su primali kemoterapiju plus PSK u odnosu na one koji su dobili samo kemoterapiju (Nagao et al , 1981) . U još jednom multi - centar istraživanju koje je obuhvatilo 67 pacijenata u remisiji akutne non - limfocitne leukemije (ANLL) u Japanu , pacijenti koji bili na kemoterapiji plus imunoterapija s PSK pokazali su tendenciju više stope preživljavanje nad grupom koja je primila samo kemoterapiju

ali bez većeg značaja . Međutim , analiza podataka pacijenata koji su održali potpunu remisiju za više od 270 dana otkrila da je imunoterapija imala sugestivni blagotvorni učinak ($p = 0.105$) , produžavajući za 50 % period remisije za 418 dana (885 u odnosu na 467 dana) . Zaključeno je da PSK može pomoći u liječenju ANLL kod odraslih kada se koristi kao terapija održavanja uz kemoterapiju,posebno kod pacijenata s dobrom prognozom.

E. Karcinom pluća

Kliničko ispitivanje je urađeno u Japanu na pacijentima koji imaju karcinom pluća u različitim fazama I- III ; izabrana je grupa koja će primiti 3 grama/ dnevno PSK nakon prestanka terapije zračenjem . PSK je dat u ciklusima - dva tjedna terapije pa dva tjedna bez terapije. Nakon 5 godina , 27% pacijenata tretiranih s PSK je bila živa ,u odnosu na 7% onih koji nisu uzimali ekstrakt gljive (Hayakawa et al , 1993) . Istraživanje je također pokazalo da pacijenti u stadiju III bolesti , a koji su dobivali PSK imali bolju prognozu od onih u stadiju I i II bolesti, a bez terapije s PSK.

Studija je istraživala efekte PSK kao dodatnog tretmana za karcinom pluća (KA et al , 1999) , 30 pacijenta je dobilo ekstrakt gljiva uz kemoterapiju .Poboljšanje simptoma (nuspojava) je bilo 87% za pacijente koji su koristili PSP ,u odnosu na 47% za one u kontrolnoj grupi.

Trideset četiri pacijenta , bez značajne razlike u njihovim osnovnim demografskim , kliničkim ili tumorskim karakteristikama , ili prethodnim režimom liječenja ($p > 0.05$) ,je bilo raspoređeno u 2 grupe, PSP i kontrolnoj. Nakon 28 dana liječenja , došlo je do značajnog poboljšanja leukocita i neutrofila u krvi IgG i IgM u serumu , a procenat masnog tkiva kod pacijenata PSP grupe , ali ne kod pacijenata u kontrolnoj grupi ($p < 0,05$) (Tsang et al , 2003) .

VII . Rasprava i zaključak

Od 1970 gljive se sve više koriste kao izvor medicinskih smjesa i kao terapijski dodatak ili zdrava hrana.PSP već ranije je pokazao da ima imuno - stimulirajući , antitumorski i analgetski efekat (Zhong et al , 2001) na uzorcima životinja. Kada se koristi kao dodatak kemoterapiji u kliničkim ispitivanjima provedenim u Kini , dokazano je da je PSP poboljšao kvalitet života pacijenata poboljšanjem simptoma - poboljšanje apetita i ublažavanju nuspojava kemoterapije . Kemoterapija i radioterapija su standardni tretmani liječenja karcinoma u posljednjih 30 godina , često povezani s nuspojavama kao što su imunosupresija, slab apetit i povraćanje , što ozbiljno utiče na terapiju .

Istraživanja u Japanu i Kini sugeriraju da proteoglikani gljive daju moguće rješenje, sa PSK i PSP koji su sistematski izučavani kao dodaci kemoterapiji kod liječenja karcinoma (Kidd, 2000). Danas biološke aktivnosti PSP i PSK dobivaju sve više pažnje u biomedicinskoj znanosti. Jedna od najvažnijih funkcija PSP i PSK je njihovo imunomodulatorno i anti – tumorsko dejstvo. Razni eksperimentalni pokazatelji su da anti – tumorsko dejstvo polisaharida gljiva nastaje zbog unapređenja i potenciranja ćelijskog imuniteta a kroz regulaciju imunomodulacije citokina i aktiviranja komplementarnog sistema i Natural Killer Cells (NK- ćelije ubice) (Ohwa et al, 2006).

Međutim, mehanizam anti – tumorskog dejstva PSP i PSK kod većine gljiva je još uvijek nije jasan. Prihvaćeno je da razni polisaharidi poboljšavaju anti – tumorske imune odgovore i djeluju kao modifikatori biološkog odgovora (Ohwa et al, 2006). PSK / PSP su nespecifični poboljšivači imuniteta i vrše imunomodulaciju putem proliferacije T-limfocita, aktiviranjem makrofaga, ćelija-ubojica, i T-pomoćnih ćelija, te na taj način potiču proizvodnju antijela i interleukina (Mao et al, 1996; Li, 1999). PSK također ima povoljan učinak na aktivaciju leukocita chemotactic kretanja i fagocitne aktivnosti (Torii et al, 1990). Međutim dalje istraživanja o mehanizmima koji su iza antikancerogenog, imunostimulativnog, i bioloških odgovora na modificirana dejstava PSK ili PSP, su još potrebna.

Zahvale

Ovaj projekat je omogućio Grant N P50 AT002779-01 iz Nacionalnog centra za

Dopunsku i Alternativnu medicinu (NCCAM) i Ured dijetetskih proizvoda (ODS). Njegovi sadržaji su

isključivo odgovornost autora i ne predstavljaju nužno službene stavove NCCAM, ODS ili Nacionalnog instituta za zdravlje.

LITERATURA:

- Chan SL, Yeung JHK (2006) Polysaccharide peptides from COV-1 strain of *Coriolus versicolor* induce hyperalgesia via inflammatory mediator release in the mouse. **Life Sciences** 78, 2463-70.
- Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL (2002) *Coriolus versicolor*: A medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. **J Clin Pharmacol**
- Cui J, Chisti Y (2003) Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. **Biotechnol Adv** 21, 109-22.
- Ding G (1987) Anti-arrhythmia agents in traditional Chinese medicine. **Abstracts of Chinese Medicine** 1, 287-308.
- Dong Y, Kwan CY, Chen ZN, Yang MM (1996) Anti-tumor effects of a refined polysaccharide peptide fraction isolated from *C. versicolor*: *in vitro* and *in vivo* studies. **Research Communications in Molecular Pathology & Pharmacology** 92, 140-8. **Res Commun Mol Pathol Pharmacol** 92, 140-8.
- Ebihara K, Minamishima Y (1984) Protective Effect of Biological Response Modifiers on Murine Cytomegalovirus Infection. **Journal of Virology** 51, 117-22.
- Fujii T, Sasito K, Matsunaga K (1995) Prolongation of the survival period with the biological response modifier PSK in rats bearing N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary gland tumors. *In vivo* 9, 55-7. **In vivo** 9, 55-7.
- Gregory PH, Hirst JM (1957) The summer airspora at Rothamsted in 1952. **J Gen Microbiol** 17, 135
- Guo YM (2000) Therapeutic effects of Yunzhi (PSP) on advanced malignant cancer patients. **Journal of Zhengjiang Medical College** 10, 229-31.
- Hattori TS, Komatsu N, Shichijo S, Itoh K (2004) Protein-bound polysaccharide K induced apoptosis of the human Burkitt lymphoma cell line, Namalwa. **Biomed Pharmacother** 58, 226-30.
- Hayakawa K, Mitsuhashi N, Saito Y, Takahashi M, Katano S, Shiojima K, Furuta M, Niibe H (1993) Effect of Krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. **Anticancer Res** 13, 1815-20.
- Ho CY, Lau Clara BS, Kim CF, Leung KN, Fung KP, Tse TF, Chan Helen HL, Chow Moses SS (2004) Differential effect of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on cytokine production by murine lymphocytes *in vitro*. **Int Immunopharmacol** 4, 1549-57.
- Hobbs C R (2004) Medicinal value of Turkey Tail fungus *Trametes versicolor* (L:Fr.) Pilát (Aphyllophoromycetidae) (A Literature Review). **IJMM** 6, 195-218.
- Hyde HA, Adams KF (1960) Airborne allergens at Cardiff 1942-

1959. **Acta Allergol** 15, 159

Ichihashi H, Kondo T, Nakazato H (1987) Clinical results of a randomized controlled trial on the effect of adjuvant immunochemotherapy using Esquinon and Krestin in patients with curatively resected gastric cancer--7-year survival--Cooperative Study Group for Cancer Immunochemotherapy, Tokai Gastrointestinal Oncology Group. **Gan To Kagaku Ryoho** 14, 2758-66.

Iino Y, Yokoe T, Maemura M, Horiguchi J, Takei H, Ohwada S, Morishita Y (1995) Immunochemotherapies versus chemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of operable breast cancer. **Anticancer Res** 15, 2907-12.

Ito K, Nakazato H, Koike A, Takagi H, Saji S, Baba S, Mai M, Sakamoto J, Ohashi Y (2004) Long-term effect of 5-fluorouracil enhanced by intermittent administration of polysaccharide K after curative resection of colon cancer. A randomized controlled trial for 7-year follow-up. **Int J Colorectal Dis** 19, 157-64.

Jian X Z, Huang L M, Zhou Y F, Wang M M (1999) Subchronic toxicity test of polysaccharopeptide of Yun Zhi (PSP). In: Yang, Q. Y. International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advances Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 272-84.

Jin T Y (1999) Toxicological research on Yun Zhi polysaccharopeptide (PSP). In: Yan, Q. T. International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advances Research in PSP. Hong Kong Association

Jong SC, Birmingham JM (1993) Medicinal and therapeutic value of the Shiitak mushroom. **Adv Appl Microbiol** 39, 153-84

Jong SC, Yang XT (1999) PSP- a powerful biological response modifier from the mushroom *Coriolus versicolor*. In: Yang, Q.Y. International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advances research in PSP pp. 16-28, Hong Kong Association for Health Care Ltd.

Kanoh T, Matsunaga K, Saito K, Fujii T (1994) Suppression of in vivo tumor-induced angiogenesis by the protein-bound polysaccharide PSK. **In Vivo** 8, 247-50

Ke L, Yao PY, Gao ZM, Fan ST (1999) An observation on the effect of polysaccharide peptide (PSP) as an accessory for lung cancer. In: Yang QY (ed). International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 331

Kidd PM (2000) The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. **Altern Med Rev** 5, 4-27.

Kobayashi H, Matsuunaga K, Fujii M (1993) PSK as a chemopreventive agent. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2, 271-6.

Lau CBS, Ho CY, Kim CF, Leung KN, Fung KP, Tse TF, Chan HHL, Chow MSS (2004) Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis. **Life Sciences** 75, 797-808. **Life Sciences** 75, 797-808.

Lee CL, Yang XT, Wan JMF (2006) The culture duration affects the immunomodulatory and anticancer effect of polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor*. **Enzyme and Microbial Technology** 38, 14-21.

Leung MYK, Liu C, Koon JCM, Fung KP (2006) Polysaccharide biological response modifiers. **Immunology Letters** 105, 101-14.

Li J.F (2003) Biological characteristics and pharmacological activities of Yun Zhi and its application. **J Auhui**

Agricultural Sciences 31, 509-10.

Li XY (1999) Advances in immunomodulating studies of PSP. In: *Advanced Research in PSP*. (Yang QY ed.). Published by the Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 39-46.

Liu R, Hou YY, Zhang WY, Han XD (2004) Research on the antitumor actions of extracts from the fruiting body of *Coriolus versicolor*. **Postgrad Med J** 17, 413-5, 9.

Liu WK, Ng TB, Wang HX, Sze S, Tsui KW (1999) Evidence that *Coriolus versicolor* polysaccharopeptide acts on tumor cells through an immunomodulatory effect on macrophages. In: Yang QY (ed), *International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP*. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 187-91.

Liu Y, Lin RC, Li P (2001) Study advance of anti-tumor activity of *Coriolus versicolor* polysaccharide. **Chinese Traditional Patent Medicine** 23, 755-7.

Mao XW, Archambeau JO, Gridley DS (1996) Immunotherapy with low-dose interleukin-2 and polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor*. *Cancer Biother.* **Radiopharm** 11, 393-403.

Mao XW, Green Lora M, Gridley Daila S (2001) Evaluation of polysaccharopeptide effects against C6 glioma in combination with radiation. **Oncology** 61, 243-53.

Mitomi T, Tsuchiya S, Iijima N, Aso K, Nishiyama K, Amano T, Takahashi T, Oka H, Murayama N, Oya K, Noto T, Ogawa N (1993) Randomized controlled study on adjuvant immunochemotherapy with PSK in curatively resected colorectal cancer. 5 Years follow-up after surgery (a final report). **Nippon Gan Chiryō Gakkai Shi** 28, 71-83.

Mitomi T, Tsuchiya S, Iijima N, Aso K, Suzuki K, Nishiyama K, Amano T, Takahashi T, Murayama N, Oka H, Noto T, Ogawa N (1992) Randomized, controlled study on adjuvant immunochemotherapy with PSK in curatively resected colorectal cancer. The Cooperative Study Group of Surgical Adjuvant Immunochemotherapy for Cancer of Colon and Rectum (Kanagawa). **Dis Colon Rectum** 35, 123-30.

Mizuno T (1999) The extraction and development of antitumouractive polysaccharides from medicinal mushrooms in Japan. **IJMM** 1, 9-29.

Nagao T, Komatsuda M, Yamauchi K, Nozaki H, Watanabe K, Arimori S (1981) Chemoimmunotherapy with Krestin in acute leukemia. **Tokai J Exp Clin Med** 6, 141-6.

Nakazato H, Koike A, Ichihashi H, Saji S, Danno M, Ogawa N (1989) An effect of adjuvant immunochemotherapy using krestin and 5-FU on gastric cancer patients with radical surgery (first report)--a randomized controlled trial by the cooperative study group. Study group of immunochemotherapy with PSK for gastric cancer. **Gan To Kagaku Ryoho** 16 (8Pt1), 2563-76.

Nakazato H., Koite A, Saji S, Ogawa N, Sakamoto J (1994) Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. **Lancet** 343, 1122-6.

Ng TB, Chan WY (1997) Polysaccharopeptide from the mushroom *Coriolus versicolor* possesses analgesic activity but does not produce adverse effects on female reproductive or embryonic development in mice. **Gen Pharmacol** 29, 269-73

Ng TB, Wang HX, Liu F, Ho JCK, Liu WK (1999) Polysaccharopeptide (PSP) from mycelia of the mushroom *Coriolus versicolor*: an updated review, in: Yang QY (ed), *Advanced Research in PSP*. Hong Kong: Hong Kong Association for Health Care, pp.80-7.

Niimoto M, Hattori T, Tamada R, Sugimachi K, Inokuchi K, Ogawa N (1988) Postoperative adjuvant immunochemotherapy with mitomycin C, futraful and PSK for gastric cancer; an analysis of data on 579 patients

followed for five years. **Jpn J Surg** 18, 681-6.

Oba K, Teramukai S, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J (2007) Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curative resections of gastric cancer. **Cancer Immunol Immunother** 56, 905-11.

Ogoshi K, Satou H, Isono K, Mitomi T, Endoh M, Sugita M (1995) Immunotherapy for esophageal cancer: a randomized trial in combination with radiotherapy and radiochemotherapy. Cooperative study group for esophageal cancer in Japan. **Am J Clin Oncol** 18, 216-22.

Ogoshi K, Satou H, Isono K., Mitomi T, Endoh M, Sugita M (1995) Possible predictive markers of immunotherapy in esophageal cancer: respective analysis of a randomized study. The cooperative study group for esophageal cancer in Japan. **Cancer Investigation** 13, 363-9.

Ohwada S, Ikeya T, Yokomori T, Kusab T, Roppongi T, Takahashi T, Nakamura S, Kakinuma S, Iwazaki S, Ishikawa H, Kawate S, Nakajima T, Morishita Y (2004) Adjuvant immunotherapy with oral tegafur/uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. **Br J Cancer** 90, 1003-10.

Ohwada S, Kawate S, Ikeya T, Yokomori T, Kusaba T, Roppongi T, Takahashi T, Nakamura S, Kawashima Y, Nakajima T, Morishita Y (2003) Adjuvant therapy with protein-bound polysaccharide K and tegafur/uracil in patients with Stage II or III colorectal cancer: Randomized,

Ohwada S, Ogawa T, Makita F, Tanahashi F, Ohya T, Tomizawa N, Satoh Y, Kobayashi I, Izumi M, Takeyoshi I, Hamada K, Minaguchi S, Togo Y, Toshihiko T, Koyama T, Kamio M (2006) Beneficial effects of protein-bound polysaccharide K Cheng and Leung: General review of polysaccharopeptides (PSP) from *C. versicolor* 128

plus tegafur/uracil in patients with stage II or III colorectal cancer: Analysis of immunological parameters. **Oncology Reports** 15, 861-8.

Procedures for Toxicological Assessment on Food Safety Acute Toxicity Test GB15193.3-94 ()

Qian ZB, Zhou LF, Zhang ZD, Xu B, Xin PJ, Zhou LY, Chen RT, Li ZG. (1993) The test of PSP on the cause of the abnormal fetus in two generations of rats. In: Yang QY and C. Kwok (eds), Proceedings of PSP International Symposium, Shanghai, China Fudan University Press, pp. 157-58.

Qian ZM, Xu MF, Tang PL (1997) Polysaccharide peptide (PSP) restores immunosuppression induced by cyclophosphamide in rats. **Am J Chin**

Sakagami H, Takeda M (1993) Diverse biological activity of PSK (Krestin), a protein-bound polysaccharide from *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel., in: Chang ST, Buswell JA, Chiu SW (eds), Mushroom Biology and Mushroom Products. Hong Kong: Chinese University Press, pp. 237-45.

Sakamoto J, Morita S, Oba K, Matsui T, Kobayashi M, Nakazato H, Ohashi Y (2006) Efficacy of adjuvant immunochemotherapy with polysaccharide K for patients with curatively resected colorectal cancer: a meta-analysis of centrally randomized controlled clinical trials. **Cancer Immunol Immunother** 55, 404-11. **Cancer Immunol Immunother** 55, 404-11.

Song ZX, Liang SW, Wu XQ, Liu XM (2000) Clinical observation of polysaccharide peptide (PSP) capsules for hepatitis B treatment. **Guangxi Medical Journal** 22, 1424-5.

Taniguchi M, Tsuru S, Kitani H, Zinnaka Y, Nomoto K (1984) Depression of protective mechanisms against ectromelia virus infection in tumor-bearing mice and its prevention by PSK. **Gan To Kagaku Ryoho** 11(12 Pt2), 2760-5.

Toi M, Hattori T, Akagi M, Lnokuchi K, Orita K, Sugimachi K,

Dohi K, Nomura Y, Monden Y, Hamada Y, Morimoto T, Ogawa N (1992) Randomized adjuvant trial to evaluate the addition of Tamoxifen and PSK to chemotherapy in patients with primary breast cancer. 5-year results from the Nishi-Nippon Group of the Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Breast Cancer Organisation. **Cancer** 70, 475-83.

Toritsu M, Hayashi Y, Ishimitsu T, Fujimura T, Iwasaki K, Katano M, Yamamoto H, Kimura Y, Takesue M, Kondo M, Nomoto K (1990) Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. **Cancer Immunol Immunother** 31, 261-8.

Tsang KW, Lam CL, Yan C, Mak JC, Ooi GC, Ho JC, Lam B, Man R, Sham JS, Lam WK (2003) Coriolus versicolor polysaccharide peptide slows progression of advanced nonsmall cell lung cancer. **Respir Med** 97, 618-24.

Tsang KW, Lam CL, Yan C, Mak JC, Ooi GC, Ho JC, Lam B, Man R, Sham JS, Lam WK (2003) Coriolus versicolor polysaccharide peptide slows progression of advanced nonsmall cell lung cancer. **Respiratory Medicine** 97, 618-42.

Tzianabos A (2000) Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. **Clin Microbiol Rev** 13, 523-33.

Ulrike L, Niedermeyer THJ, Jülich WD (2005) The Pharmacological Potential of Mushrooms. **eCAM** 2, 285-99

Wang CA, Ma AL, Zhang TH, Yu H (1993) The effect of Yun Zhi essence and schizophyllan in activating the lymphocytes of the peripheral blood to kill stomach liver and lung cancerous cells and leukocytes. In: Proceedings of PSP International Symposium, Fundan University Press, pp. 139-42.

Wei WS, Tan JQ, Guo F, Chen HS, Zhou ZY, Zhang ZH, Gui L (1996) Effects of coriolus versicolor polysaccharides on superoxide dismutase activities in mice. **Zhongguo Yao Li Xue Bao** 17, 174-8.

Wu CP, Wu J, Sun WH (1999) The curative effect of Yun Zhi polysaccharopeptide (PSP) on stomach cancer. In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 322-5.

Wu Z, Wang Z (1999) Clinical curative effects observation on NSCLC and esophageal cancer by radiotherapy and chemotherapy combined with PSP. In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 326

Xu LZ (1999) The anti-tumor and anti-virus activity of polysaccharopeptide (PSP), in: Yang QY (ed), Advanced Research in PSP. Hong Kong: Hong Kong Association for Health Care, pp.62-7.

Yamashita K, Ougolkov AV, Nakazato H, Ito K, Ohashi Y, Kitakata H, Yasumoto K, Omote K, Mai M, Takahashi Y, Minamoto T (2007) Adjuvant Immunotherapy with Protein-Bound Polysaccharide K for Colon Cancer in Relation to Oncogenic b-Catenin Activation. **Dis Colon Rectum** 50, 1169-81.

Yan W, Zhu YP, Sun TW (2000) The Effect of PSP on Immune Function and Living Quality in Patients Receiving Chemotherapy for Gynecological Malignancies. **J Shanghai Teachers Univ (Natural Sciences)** 29, 75-8.

Yang JC, Zhang Y, Tian JD, Lu JS, Sheng WH (1999) The stimulative and inductive effects of Coriolus versicolor polysaccharide-peptide (PSP) on interferon. In: Yang QY (ed). International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical

Validation—Advanced Research in PSP, Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 164-67.

Yang QY, Hu YJ, Li XY, Yang JC, Liu JX, Liu TF, Xu G.M, Liao ML (1993) A new biological response modifier substance—PSP. PSP International Symposium. Fudan University Press, pp. 56-72.

Yang QY, Van P (1986) Isolation of the polysaccharide components of PSP. **J Shanghai Teach Univ (Natural Science Ed)** 4, 36-40.

Yang XP, Guo DY, Zhang JM, Wu MC (2007) Characterization and anti-tumor activity of pollen polysaccharide. **Int Immunopharmacol** 7, 401-8.

Yao WQ (1999) Prospective randomized trial of radiotherapy plus PSP in the treatment of esophageal carcinoma. In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 310-3.

Yeung JHK (1999) Metabolic studies to investigate the protective effects of polysaccharide peptide (PSP) on paracetamol-induced hepatotoxicity in the rat. In: Yang Q.Y (ed). International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 126-7.

Yin WP, Gong S, Jiang XH, Gu ZL (2002) Analgesic effect of Yunzhi polysaccharopeptide and preliminary analysis of its mechanism. **Chinese Traditional Patent Medicine** 24, 41-3.

Ying J, Mao X, Ma Q, Zong Y, Wen H (1987) Icones of medicinal fungi from China. Science Press, Beijing, China, pp575.

Yokoe T, Iino Y, Takei H, Horiguchi J, Koibuchi Y, Maemura M, Ohwada S, Morishita Y (1997) HLA antigen as predictive

index for the outcome of breast cancer patients with adjuvant immunotherapy with PSK. **Anticancer Res** 17, 2815-8.

Ze ZB, Li CW, Han CY, Huo GB (2003) Polysaccharopeptide Research Progress. **Shandong Yiyao Gongye** 23, 30-1.

Zeng SJ, Shen SL, Wen LS (1999) The anticarcinogenic effects of PSP compound on human nasopharyngeal carcinoma inoculated on nude mice. In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advances Research in PSP, Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 201

Zeng SJ, Shen SL, Weng LZ, Wu YP (1993) The anticarcinogenic effects of Yun Zhi essence on human lung adenocarcinoma inoculated in nude mice. In: Yang QY C. Kwok (eds), Proceedings of PSP International Symposium, Fudan University Press. pp. 97-103.

Zhang LY, Zhong Y, Zhou J (1999) The observation of PSP decrease 60 cases chemotherapeutic stomach cancer's side effect. In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advanced Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 328

Zhong BZ, Zhou YG, Zhou LF (1999) Genetic toxicity test of Yun Zhi polysaccharopeptide (PSP). In: Yang QY (ed), International Symposium on Traditional Chinese Medicine and Cancer: Development and Clinical Validation—Advances Research in PSP. Hong Kong Association for Health Care Ltd. pp. 285-94.

Zhong Y, Zou J, Zhang LY (2001) Clinical observation on alleviating chemotherapy's side effect of PSP in treating gastric carcinoma. **Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine** 28, 668-9.

Zhou XW, Hua J, Lin J, Tang KX (2007) Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extracts on human liver cancer

and breast cancer cell line. **Afr J Biotechnol** 6, 1740-43.

Zhou Y.L, Yang QY (1999) Active principles from *Coriolus* sp.

In: Yang, Q.Y. (Ed.), *Advanced Research in PSP*. The Hong Kong Association for Health Care Limited, Hong Kong, pp.

111-24.

Zhou ZT, Zhang SL, Zhao YF, Jing ZG, Yang QY (2001)

Clinical study about the prevention and cure of oral leukoplakia with PSP. **J Clin Stomatol** 17, 133-4.

Zou QG, Zhu L, Wang W, Xiang BR (2003) Research advance of polysaccharopeptides. **Chinese Traditional Patent Medicine** 24, 578-80.

Zou QG, Zhu L, Wang W, Xiang BR (2003) Research advance of polysaccharopeptides. **Chinese Traditional Patent Medicine** 24, 578-80.