




## CAPÍTULO 13

# LENTINAN VERSUS CÂNCER DE PULMÃO: O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO POLISSACARÍDEO FÚNGICO NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.93825170913>

### **Samuel Everson Alves Moraes**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Fernanda Paloma Duarte Trierweiler**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Bárbara Beatriz Dos Santos Conceição**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Leticia Santana De Jesus**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Joice Santos Bizerra**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Carla Maria da Silva**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA.

### **Luana Farias Conceição**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Análises Clínicas do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

### **Luana Gabriele Conduru Conceição Santos**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Biotecnologia e Biologia Celular do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA.

### **Ana Rosa Félix Campos**

Discentes do curso de Biomedicina e ligantes da liga acadêmica de Biotecnologia e Biologia Celular do Centro Universitário UNIME de Lauro de Freitas - BA

**RESUMO:** O Lentinan (LNT) é um polissacarídeo de ocorrência natural, extraído do corpo de frutificação de *Lentinula edodes* (Shiitake), um fungo pertencente ao filo Basidiomycota, amplamente cultivado e consumido na Ásia. Este composto  $\beta$ -glucano tem demonstrado um espectro de efeitos biológicos, incluindo propriedades anti-tumorais, anti-inflamatórias e antioxidantes. Tais características posicionam o LNT como um candidato terapêutico promissor para pacientes oncológicos, em um cenário de crescente incidência de câncer, notadamente o de pulmão, onde o LNT tem revelado particular eficácia. A busca por compostos bioativos eficazes, especialmente aqueles de origem natural, tem se intensificado. Nesse contexto, o LNT tem se destacado como um agente competente, principalmente em terapia combinada. Sua associação com quimioterapia tem demonstrado sinergia, potencializando a resposta terapêutica, melhorando o prognóstico do paciente, fortalecendo a resposta imune do hospedeiro e atenuando os efeitos adversos frequentemente associados aos quimioterápicos. A aplicação terapêutica do Lentinan já é uma prática clínica estabelecida em países asiáticos como o Japão e a China. Esta revisão de literatura qualitativa e descritiva, fundamentada em dados obtidos do National Center for Biotechnology Information (NCBI) e do PubMed Central (PMC), tem como objetivo central elucidar o mecanismo terapêutico do LNT e seu impacto no prognóstico do câncer. O LNT não exerce um efeito citotóxico direto sobre as células tumorais. Em vez disso, seu mecanismo de ação é primariamente imunomodulador. O composto regula o crescimento tumoral de forma indireta ao inibir vias inflamatórias, como a expressão de IL-6 e IL-1 $\beta$ . Além disso, o Lentinan promove a infiltração de células imunes efetoras no microambiente tumoral, incluindo linfócitos CD4+, CD8+, células *Natural Killer* (NK) e monócitos, reforçando a vigilância imunológica do hospedeiro contra as células neoplásicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Lentinula edodes*; Antitumorais; Oncologia Pulmonar; Mecanismo de Ação Fúngica; Imunomodulação.

## LENTINAN VERSUS LUNG CANCER: THE THERAPEUTIC POTENTIAL OF FUNGAL POLYSACCHARIDE IN ONCOLOGICAL TREATMENT

**ABSTRACT:** Lentinan (LNT) is a naturally occurring polysaccharide extracted from the fruiting body of *Lentinula edodes* (Shiitake), a fungus belonging to the phylum Basidiomycota, widely cultivated and consumed in Asia. This  $\beta$ -glucan compound has demonstrated a broad spectrum of biological effects, including antitumor, anti-inflammatory, and antioxidant properties. These characteristics position LNT as a promising therapeutic candidate for cancer patients, particularly in the face of the growing incidence of cancer, especially lung cancer, where LNT has shown notable efficacy. The search for effective bioactive compounds, particularly those of natural origin, has intensified. In this context, LNT has emerged as a competent agent, especially in combined therapy. Its association with chemotherapy has shown synergy, potentiating the therapeutic response, improving patient prognosis, strengthening the host's immune response, and mitigating the adverse effects frequently associated with chemotherapeutic drugs. The therapeutic use of Lentinan is already an established clinical practice in Asian countries such as Japan and China. This qualitative and descriptive literature review, based on data from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) and PubMed Central (PMC), aims to elucidate the therapeutic mechanism of LNT and its impact on cancer prognosis. LNT does not exert a direct cytotoxic effect on tumor cells. Instead, its mechanism of action is primarily immunomodulatory. The compound indirectly regulates tumor growth by inhibiting inflammatory pathways, such as the expression of IL-6 and IL-1 $\beta$ . Additionally, Lentinan promotes the infiltration of effector immune cells into the tumor microenvironment, including CD4+, CD8+, Natural Killer (NK) cells, and monocytes, reinforcing the host's immunological surveillance against neoplastic cells.

**KEYWORDS:** *Lentinula edodes*; Antitumorals; Pulmonary Oncology; Fungal Mechanism of Action; Immunomodulation.

### INTRODUÇÃO

Os seres fúngicos *Lentinula edodes* pertencem à classe *Agaricomycetes*, do filo *Basidiomycetes*, que se origina do grego *basidion*, traduzido em português como “pequena base”. Esse é um dos 4 filos do reino fungi. Esse grupo é marcado por suas morfologias bem características, chegando a ser bem populares entre as pessoas, como os “cogumelos de chapéu”, “champignon” e “shiitake” (*Lentinula edodes*) (Lemieszek; Rzeski, 2012).

Os fungos, de uma forma geral, contribuem positivamente para a biodiversidade, e seu uso na decoração de ambientes e na indústria alimentícia são comuns entre

os humanos, mas além dessas contribuições eles têm propriedades benéficas que auxiliam no tratamento de algumas doenças que afetam o ser humano, propriedades essas com ações antioxidantes, antiinflamatórias e anticarcinogênicas (Lemieszek; Rzeski, 2012).

No mundo moderno, marcado pelo fácil acesso ao conhecimento, as pessoas têm buscado adotar elementos mais naturais em seu cotidiano, incluindo no uso de medicamentos, como demonstrado pela crescente procura por fitoterápicos. Nesse contexto, os extratos fúngicos, por serem substâncias naturais, oferecem um conforto superior em relação a intervenções sintéticas, proporcionando uma sensação de segurança fundamental no tratamento de pacientes, principalmente oncológicos (Lemieszek; Rzeski, 2012).

O câncer de pulmão é a doença mais comum no mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) e também o tipo de câncer que mais mata no mundo, levando a óbito mais de 1,7 milhões de pessoas por ano, como traz dados do Global Burden of Disease Study 2015, traduzido em português como Estudo da Carga Global de Doença 2015 (Estudo GBD) (Araujo *et al.*, 2018). Dito isso, se faz necessário compreender como *Lentinan* impactaria no regresso do câncer de pulmão.

O objetivo primário deste estudo é compreender quais elementos do sistema imune são estimulados pela ação do *Lentinan*, um polissacarídeo extraído do fungo *Lentinula edodes*, em uma intervenção contra o câncer de pulmão. Para isso, busca-se também entender a metodologia eficaz do uso desse polissacarídeo e como este pode ajudar no prognóstico do paciente. A análise desses aspectos visa esclarecer o impacto potencial do *Lentinan* no ambiente tumoral e no organismo do paciente.

## DESENVOLVIMENTO

### Metodologia

Foi produzida uma Revisão Bibliográfica de caráter qualitativa e descritiva, com base nos dados eletrônicos disponíveis em *National Center for Biotechnology Information*, a NCBI, e PubMed Central, a PMC; artigos nestes bancos de dados nos últimos treze anos; com os seguintes critérios de inclusão: artigos em inglês e português, e excluídos os conteúdos que não abordaram o tema, que eram resumos ou primeiras impressões, que não estavam em português ou inglês; nos locais de busca: Google Acadêmico e *National Center for Biotechnology Information*; e selecionado os seguintes descritores: *Lentinula edodes*, Anti-tumorais, Oncologia Pulmonar, Mecanismo de Ação Fúngica e Imunomodulação.

## Resultados e Discussão

A relação dos fungos com o ser humano acontece desde o início da vida humana, sendo quase sempre uma relação onde os homens eram os principais beneficiados. Com o passar dos anos a raça humana adquiriu conhecimentos muito importantes sobre estes seres, como a medicina fúngica, datada há mais de 2000 anos, no Extremo Oriente (China, Japão, Coreia, parte asiática da Rússia), um contraponto ao que aconteceu no Ocidente, que, embora mais recente, valorizou a gastronomia e osmologia dos fungos (Lemieszek; Rzeski, 2012).

Entretanto, desde o último século os fungos têm sido colocados em um nível de relevância muito maior, devido aos esforços da comunidade científica, que revelou uma série de compostos biologicamente ativos que impactam positivamente na saúde do ser humano, os chamados micofármacos (Lemieszek; Rzeski, 2012).

O fungo *Lentinus edodes*, popularmente conhecido como shiitake, é um basidiomiceto pertencente ao filo Basidiomycota, atualmente classificado na classe *Agaricomycetes*, subclasse *Agaricomycetidae* e ordem *Agaricales*. Este fungo ocupa a posição de segundo cogumelo comestível mais comercializado pela indústria alimentícia, devido à presença de diversos compostos bioativos, como carboidratos (~59%), proteínas (~22%), fibras (~9,5%), lipídios (~3,5%), além de minerais e vitaminas (Sheng *et al.*, 2021).

Além dos compostos bioativos utilizados pela indústria alimentícia, outros estudos identificaram as paredes celulares dos fungos como uma fonte de elementos com propriedades anticarcinogênicas, sendo essas estruturas compostas por polissacarídeos e proteínas. Entretanto, o polissacarídeo quitina, muito presente na parede fúngica, não demonstrou atividade anticancerígena, diferentemente dos polissacarídeos dos  $\beta$ -glucanos e  $\alpha$ -glucanos, e dentro do grupo  $\beta$ -glucanos, em especial *Lentinan* (LNT) (Gariboldi *et al.*, 2023).

O LNT é uma macromolécula composta por 1,3- $\beta$ -D-glucano (BDG) e a sua ligação  $\beta$ -glicosídica na estrutura helicoidal é considerada a mais relevante na atividade antitumoral (Sheng *et al.*, 2021) com peso molecular de 1153.0 g/mol (NCBI, 2025). O polissacarídeo é extraído da parede celular, mais específico do corpo de frutificação, do basidiomiceto *Lentinula edodes* (Zhilu *et al.*, 2021).

O extrato de LNT tem sido muito estudado *in vitro* e *in vivo* em diversos tipos de câncer, e isso se deve ao seu grande potencial anti-tumoral, anti-oxidante e anti inflamatório (Lemieszek; Rzeski, 2012). Em países como da Ásia, como Japão e China, o extrato já é utilizado em sua forma farmacêutica como um adjuvante em diversas doenças, mas principalmente oncológicas (Zhilu *et al.*, 2021).

O câncer de pulmão, por exemplo, é uma doença na qual o LNT se mostra muito promissor (Lemieszek; Rzeski, 2012). Essa doença é atualmente a doença mais comum em todo o globo terrestre e também de alta mortalidade. Cerca de 2,2 milhões de pessoas são acometidas por essa doença por ano (Thai *et al.*, 2021) e 1,7 milhões morrem por ano, segundo a OMS, como descrito em gráfico na **figura 1** (Araujo *et al.*, 2018).

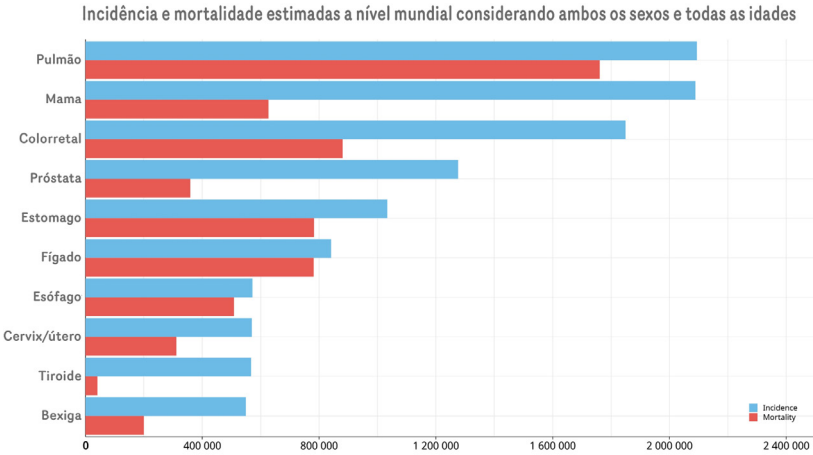


FIGURA 1 - Incidência e Mortalidade de neoplásias a Nível Mundial Considerando Ambos os Sexos e Todas as Idades

**LEGENDA:** Lung cancer incidence and mortality. **Fonte:** International Agency for Research on Cancer, 2018

É o câncer mais comum entre os homens, tendo mais de 1,3 milhão de novos diagnósticos só em 2018. Os lugares com maiores incidências foram a Micronésia, 54 casos a cada 100.000 homens e a Polinésia, 52 a cada 100.000, como ilustrado na **figura 2** (Schabath; Moffitt, 2019).

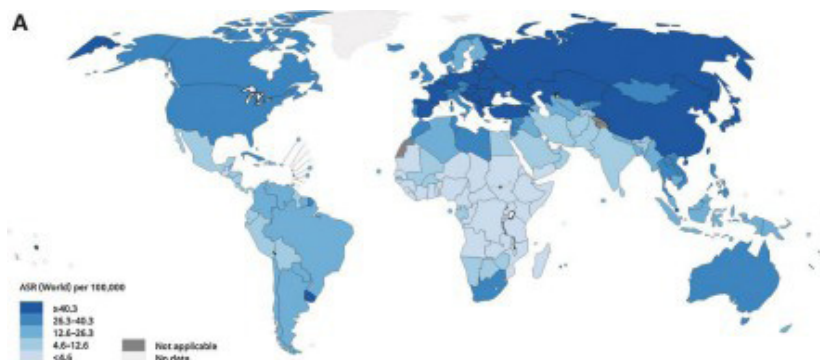


Figura 2: Taxa de Incidência por Idade de Câncer de Pulmão em Homens

**LEGENDA:** Taxas padronizadas por idade (ASR) para incidência de câncer de pulmão em todo o mundo. As Taxas de incidência padronizadas por idade para câncer de pulmão entre homens. **Fonte:** GLOBOCAN, 2018. Gráfico: OMS.

O tabagismo constitui uma das principais causas. Nesse contexto, há também o grupo dos fumantes passivos, que compreendem boa parte das causas. Além disso, um dos poluentes atmosféricos, produto da combustão, é a partícula fina PM<sub>2,5</sub>, que é o principal causador entre os não fumantes. Tanto o tabagismo quanto a exposição ao PM<sub>2,5</sub> são agentes que induzem um quadro de inflamação crônica, especialmente nas vias respiratórias, e promovem o estresse oxidativo nos pneumócitos devido a alta produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), estes que atuam na sinalização celular ativando proliferação celular, migração e angiogênese (Araujo *et al.*, 2018). Altos níveis de ROS também causam danos a proteínas e ácidos nucleicos, por exemplo (Nakamura *et al.*, 2021).

O injetável de LNT é capaz de inibir a viabilidade de células carcinogênicas, bem como seu ciclo celular, sua multiplicação e migração para demais tecidos ou corrente sanguínea, diminuindo a probabilidade de metástase. Porém os estudos o apontam como um adjuvante, já que sua eficácia está ligada a combinação com tratamento quimioterápicos (Qi *et al.*, 2021).

A administração da substância lentinana é comumente realizada em 100, 200, 400 e 600 µg/mL e após 48 horas são realizados os ensaios clínicos Western blots, ELISA e Transwell a fim de identificar a presença de TNF-α e IL-6, citocinas pró-inflamatórias. Foi observado nos ensaios a diminuição dessas citocinas, visto que o LNT inibiu a produção, e também a redução da capacidade de migração celular, o que impacta positivamente no combate ao ambiente tumoral (Qi *et al.*, 2021).

Além disso, o tratamento com LNT promoveu infiltração tumoral de neutrófilos, monócitos, CD4+, CD8+, NK, células capazes de estimular a produção de IFN- $\gamma$ , por outro lado, a população de macrófagos associados a tumor. IFN- $\gamma$  é uma citocina que inibe a angiogênese tumoral, isto é, é capaz reduzir a função e a densidade vascular tumoral (Deng *et al.*, 2018).

As células NK são peças-chaves na imunoterapia e imunovigilância tumoral, muito pela sua capacidade de reconhecer e atacar componentes tumorais sem necessariamente haver sinalização prévia. É comprovado que a ausência das NK, ou sua diminuição, promove um ambiente mais suscetível ao crescimento tumoral, bem como maior probabilidade de metástase (Liu *et al.*, 2021).

Quando ativadas, excretam grânulos citotóxicos com capacidade de lise celular, através do componente perforina, nesse caso para células mutadas no pulmão, que farão uma espécie de poros na membrana, promovendo canais de entradas para as unidades citotóxicas que realizarão a apoptose, a exemplo das granzimas, estas que são responsáveis indiretamente pela ativação da cascata apoptótica. As NK produzem citocinas e quimiocinas, como TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , sendo estas fundamentais nas respostas adaptativas do sistema imune. (Liu *et al.*, 2021).

## CONCLUSÃO

A presente revisão bibliográfica investigou o potencial terapêutico do Lentinan (LNT), um polissacarídeo extraído do fungo *Lentinula edodes*. Os resultados destacam o LNT como uma opção promissora e competente para o tratamento de pacientes oncológicos, especialmente no contexto do câncer de pulmão, onde se mostrou mais eficiente.

Embora o Lentinan não seja capaz de induzir diretamente a morte celular em células tumorais, ele exerce um papel fundamental como adjuvante terapêutico, principalmente quando associado à quimioterapia. Essa combinação potencializa a resposta terapêutica, melhora o prognóstico dos pacientes, fortalece o sistema imunológico e atenua os efeitos colaterais frequentemente associados aos tratamentos quimioterápicos.

O mecanismo de ação do LNT é multifacetado. Ele atua na regulação do crescimento celular ao inibir vias inflamatórias, como a expressão de IL-6 e IL-1 $\beta$ , e a diminuição de citocinas pró-inflamatórias como TNF- $\alpha$  e IL-6. O injetável de LNT é capaz de inibir a viabilidade de células carcinogênicas, bem como seu ciclo celular, multiplicação e migração para outros tecidos, diminuindo a probabilidade de metástase. Além disso, o tratamento com LNT promove a infiltração tumoral de neutrófilos, monócitos, células CD4+, CD8+ e NK, que são capazes de estimular a produção de IFN- $\gamma$ . O IFN- $\gamma$ , por sua vez, é uma citocina que inibe a angiogênese



tumoral, reduzindo a função e densidade vascular do tumor. O LNT também foi observado atenuando a resposta inflamatória induzida pela exposição a PM2.5, a transição epitelial-mesenquimal e a migração em câncer de pulmão.

A crescente demanda por princípios ativos eficazes de origem natural, aliada às propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticarcinogênicas dos extratos fúngicos, posiciona o Lentinan como uma substância de grande relevância no cenário farmacêutico, e fitoterápico, internacional. Sua utilização terapêutica já é aprovada e está em prática em diversos países asiáticos, como Japão e China. Este estudo reitera a importância de aprofundar a compreensão sobre a estrutura do polissacarídeo, fatores que podem interferir em suas propriedades terapêuticas e seu impacto no prognóstico do paciente, fornecendo uma base sólida para futuras pesquisas e aplicações clínicas.

Infelizmente, o Ocidente carece de pesquisas sobre esse tema utilizando compostos fúngicos, mas estes são comprovadamente aliados na luta contra um dos piores inimigos da humanidade nos últimos anos, o câncer.

## REFERÊNCIAS

- ARAUJO LH, BALDOTTO C, CASTRO G, et al. **Lung cancer in Brazil**. J Bras Pneumol. 2018.
- DENG S, ZHANG G, KUAI J, et al. **Lentinan inhibits tumor angiogenesis via interferon  $\gamma$  and in a T cell independent manner**. J Exp Clin Cancer Res 37, 260 2018.
- GARIBOLDI MB, MARRAS E, FERRARIO N, VIVONA V., PRINI P, VIGNATI F, PERLETTI G. **Anti-Cancer Potential of Edible/Medicinal Mushrooms in Breast Cancer**. International journal of molecular sciences. 2023.
- LEMIESZEK M, RZESKI W. **Anticancer properties of polysaccharides isolated from fungi of the BASIDIOMYCETES class**. Contemp Oncol (Pozn). Epub 2012 Sep 29.
- LIU S, GALAT V, GALAT Y, LEE YKA, WAINWRIGHT D, WU J. **NK cell-based cancer immunotherapy: from basic biology to clinical development**. J Hematol Oncol. 2021 Jan 6.
- NAKAMURA H, TAKDA K. **Reactive oxygen species in cancer: Current findings and future directions**. Cancer Sci. 2021.
- QI H, LIU Y, WANG N, XIAO C. **Lentinan Attenuated the PM2.5 Exposure-Induced Inflammatory Response, Epithelial-Mesenchymal Transition and Migration by Inhibiting the PVT1/miR-199a-5p/caveolin1 Pathway in Lung Cancer**. Mary Ann Libert INC. DNA and Cell Biology, Vol. 40, Nov. 5. 2021.

SCHABATH MB, MOFFITT HL. **Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer** Cancer Center and Research Institute. 2019.

NATIONALCENTERFORBIOTECHNOLOGY INFORMATION. **Glc(b1-3)[Glc(b1-**

**6)]Glc(b1-3)Glc(b1-3)Glc(b1-3)[Glc(b1-6)]b-Glc.** PubChem Compound Summary for CID 37723. 2025.

SAKAGUCHI K, SHIRAI Y, ITOH T, MIZUNO M. **Lentian exerts its anti inflammatory activity by suppressing TNFR1 transfer to the surface of intestinal epithelial cells through Dectin-1 in an in vitro and mice model.** Immunome Research. 2018.

SHENG K, WANG C, CHEN B, KANG M, WANG M, LIU K, WANG M. **Recent advances in polysaccharides from Lentinus edodes (Berk.): Isolation, structures and bioactivities.** Food Chem. 2021 Oct 1.

THAI A et al. **Lung Cancer.** The Lancet, Volume 398. 2021.

ZHILU R, YITONG D, XUEJING Z, KEYONG T, JIE L. **Extraction, purification, bioactivities and prospect of lentian: A review.** Biocatalysis and Agricultural Biotechnology. October 2021.

ZHOU G, LIU H, YUAN Y, WANG Q, WANG L, WU J. **Lentian progress in inflammatory diseases and tumor diseases.** Eur J Med Res. 2024 Jan 3.