

Lentinano

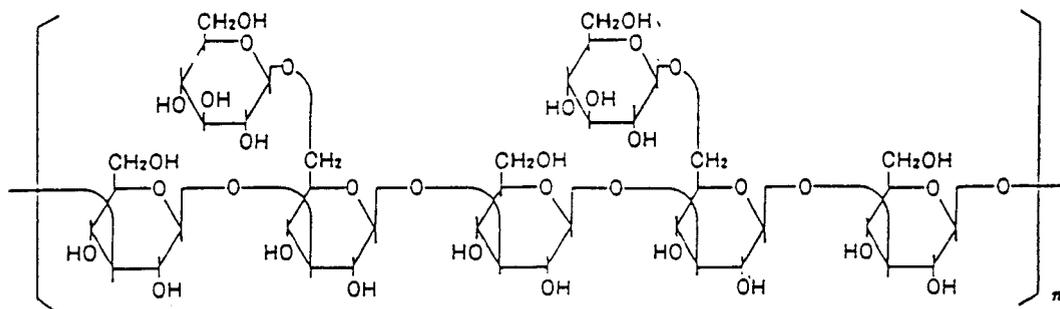
Sinónimos: LC-33, Lentinan^(NR), PSK Krestin^(NR), SPG Sonfilan^(NR)

$(C_6H_{10}O_5)_n$ P.M. 400.000 - 800.000

Propiedades y constantes ¹. Polvo blanco que se descompone a 250 °. Soluble en álcalis acuosos y en ácido fórmico, poco soluble en agua caliente e insoluble en agua fría, alcohol, éter, cloroformo, piridina y hexametilfosfoamida. Estable en ácidos sulfúrico y clorhídrico.

$[\alpha] = +13,5^\circ - 14,5^\circ$ (en NaOH al 2%); $[\alpha] = +19,5^\circ - 21,5^\circ$ (en NaOH al 10%)

Estructura ². Homopoliósido lineal neutro, con estructura primaria de β -D-Glucano. Es una macromolécula formada por un esqueleto lineal con enlaces glucosídicos β 1 \rightarrow 3 (β -D-Glucopiranosil-1 \rightarrow 3- β -D-Glucopiranosil), con puntos de ramificación β -1 \rightarrow 6 cada dos moléculas de glucosa. Cada cinco enlaces lineales β 1 \rightarrow 3 se forma la unidad estructural repetitiva ($C_{42}H_{70}O_{35}$).



Antecedentes

Los primeros trabajos en los que se describen experiencias probatorias de actividad antitumoral con preparaciones de polisacáridos datan de la década del sesenta.

Los polisacáridos inicialmente ensayados fueron extractivos de hojas de bambú ³, bagazo de vegetales ricos en glúcidos ^{4, 5} y paja de trigo ⁶, que inhiben el crecimiento del sarcoma 180 en implantes subcutáneos en ratas.

Distintos extractos acuosos obtenidos de hongos (Basidiomicetes) ⁷, usados en

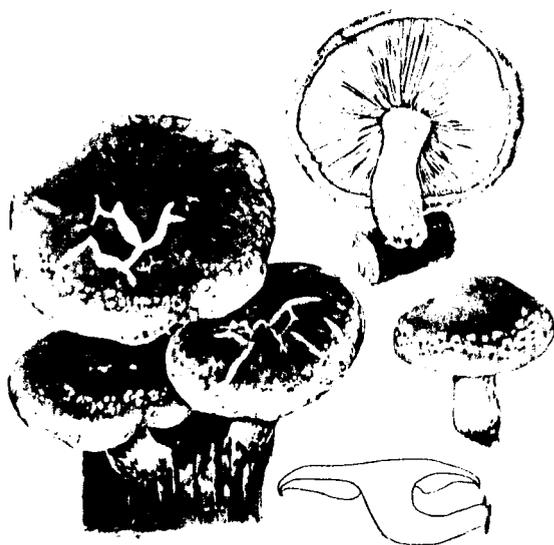
medicina tradicional japonesa, como *Phe-llinus linteus* (Berk. et Curt) Aoshima, *Ganoderma applanatum* (Pers.) y otras especies de la misma familia mostraron actividad antitumoral ⁸

Siguiendo esa línea de investigación se obtuvo una fracción activa de *Lentinus edodes* (Berk.) Sing., hongo comestible bastante común en Japón, con referencias etnobotánicas de su uso en medicina folklórica, del que se logró aislar una fracción activa homopoliosídica (glucano) que es denominada LC-33 o Lentinano ⁹.

Botánica

El hongo del cual se obtiene el Lentinano es un Basidiomicete identificado como *Lentinus edodes* (Berk.) Sing.

En la literatura figuran numerosas sinonimias para esta especie: *Cortinellus edodes* (Berk.) S. Ito et Imai, *Armillaria edodes* (Berk.) Sacc., *Cortinellus shiitake* (Takeda) P.P. Henn y *Tricholomopsis edodes* Schaeff. ex Fr.^{9,10}.



Lentinus edodes (Berk.) Sing

Del nombre genérico (*Lentinus*) deriva la denominación de la droga (Lentinano), que ha sido acreditado y difundido en las publicaciones.

El hongo tiene su hábitat en Japón y otros países de Oriente y crece con frecuencia al pie de troncos de Fágáceas.

Presenta un pileo carnoso convexo de 5 a 10 cm, de color castaño-ocre con manchas formando un círculo, blancas primero y luego ocre-amarillentas, con pie excéntrico de color ocre claro y laminillas del mismo color. Posee olor y sabor aromáticos agradables.

Se lo conoce en Japón con la denominación de Shiitake, como hongo comestible. Tiene gran demanda y se lo cultiva sobre

pequeños troncos de roble (*Quercus parasania*)^{10,11}.

Obtención de extractivos

Por extracción de hongo (20 kg) con agua caliente (80-100 °C) durante 8 a 12 horas y la posterior aplicación de un esquema de fraccionamiento⁹ que incluye precipitaciones etanólicas, eliminación de proteínas solubles, reprecipitaciones y tratamientos alternativos con ácido bórico, ácido acético e hidróxido de sodio se logra obtener cuatro fracciones: LC-1 (4,9 g), LC-33 (7,3 g) EC-11 (1,7 g) y EC-14 (2,3 g). Las dos primeras (LC-1 y LC-33) muestran actividad antitumoral; de ambas se establecieron sus estructuras primarias y de la última se desarrolló el Lentinano.

Efecto antitumoral en modelos animales

Las primeras experiencias fueron realizadas en ratas con Sarcoma 180 subcutáneo, observándose inhibición del crecimiento⁸.

Posteriormente se realizaron estudios de efectos antitumorales en sistemas autóctonos y sinérgicos, que son injertos efectuados entre miembros de una misma cepa endogámica⁹.

En tumores primarios inducidos en ratones DBA/2 con 3-metil-colantreno y en tumores sinérgicos P 815-DBA/2 y L 5178-DBA/2 tiene efecto inhibitorio manifiesto¹².

Combinaciones con otros quimioterápicos potencian sus efectos; por ejemplo, con Tegafur (N₁-(2'-furadil)-5-fluoruracilo) mejora su actividad en modelos C 3H/He¹³.

Administrando Lentinano en tratamiento post-quirúrgico de tumores metastásicos (MH 134-C3H/He) y en sistemas sinérgicos Madison 109 demostró alta eficacia¹⁴.

Mecanismo de acción

El Lentinano no tiene actividad citostática o citotóxica directa sobre la multiplica-

ción celular de tumores autóctonos o sinérgicos. Su efecto antitumoral es por potenciación de los mecanismos de defensa del huésped.

Han sido comunicados numerosos modelos o sistemas de evaluación de mecanismos citotóxicos mediados por células y su estrecha relación con sustancias que corresponden al compartimiento humoral. En sistemas artificiales *in vitro* se demuestra el aumento de linfocitos T citotóxicos inducido por liberación de interleukina II (IL-2) cuando se administra Lentinano ¹⁵.

La citotoxicidad T alogénica fue estudiada y se publicaron resultados concretos. El tratamiento de ratones trasplantados con tumores sinérgicos, permitió examinar la citotoxicidad "natural killer" y comprobar que la capacidad lítica de las células NK también aumenta ¹⁶.

Podemos decir que la potenciación de los mecanismos de defensa por suministro de Lentinano, implica inducción y generación de linfocitos citotóxicos, macrófagos citotóxicos, citotoxicidad celular mediada por anticuerpos macrófago-dependientes y actividad NK ¹⁷⁻¹⁹.

Estudios clínicos

Para una variedad de tumores, los estados de remisión y cura han mejorado notablemente.

Entre todos los tratamientos utilizados en la inmunidad adoptiva o terapéutica secundaria no específica, encuadramos al Lentinano en la categoría de inmunoestimulante ²⁰.

Gran parte de las experiencias clínicas se han centrado en el tratamiento del cán-

cer gástrico recurrente inoperable. La eficacia del Lentinano fue comparada asociándolo con Tegafur (N₁-(2'-furanidil)-5-fluoruracilo) y Lentinano solo. La sobrevida en la asociación medicamentosa prolonga significativamente la expectativa de vida.

El plan terapéutico consiste en administrar 600 mg/día de Tegafur y 1 a 2 mg i.v. 1 ó 2 veces semanales.

La eficacia clínica fue evaluada no sólo con la sobrevida, sino con la mejoría de los pacientes.

Esta valoración está corroborada estadísticamente y generalizada por el Test Wilcoxon ^{21, 22}.

Efectos adversos

Estudiados en las distintas fases, tiene una incidencia menor al 10%. De 469 pacientes, 32 sufrieron trastornos (6,8%).

Los más frecuentes son erupciones y enrojecimiento (1,9%), sensibilidad a la presión torácica (1,7%), náuseas y vómitos (1,7%), moderado descenso de leucocitos y hemoglobina, etc.

Se han realizado experiencias a nivel celular, conociendo que la flavoproteína y el P450 (NAPH-citocromo-P450-reductasa y el citocromo P450) son inducibles. Es decir que su concentración en el hígado de los animales aumenta en gran manera al serles administrados barbituratos y otras drogas (en la experiencia se utilizaron fenobarbital y 3-metilcolantreno); al tratarlos posteriormente con Lentinano se comprobaron efectos depresores, permitiendo así obtener información sobre alteraciones en el transporte electrónico microsómico en los tratamientos con esta droga ²³.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Budavari, S., M.J. O'Neil, A. Smith y P.E. Heckelman (1989) "The Merck Index" 11th. Ed., Merck & Co. Rahway, N.J. U.S.A. 5322, pág. 856

2. Sasaki, T. (1976) *Carbohydrate Res.* 47: 99-104
3. Nakahara, W., F. Fukuoka, Y. Maeda y K. Aoki (1964) *Gann* 55: 283-7
4. Tanaka, T., F. Fukuoka y W. Nakahara (1965) *Gann* 56: 529-32
5. Tanaka, T. (1967) *Gann* 58: 1-3
6. Nakahara, W., R. Tokuzen, F. Fukuoka y R.L. Whistler (1967) *Nature* 216: 374-5
7. Ikekawa, T., M. Nakanishi, N. Uehara, G. Chiharay y F. Fukuoka (1968) *Gann* 59: 155-7
8. Ikekawa, T., Y. Maeda, N. Uehara, M. Nakanishi y F. Fukuoka (1969) *Cancer Res.* 29: 734-6
9. Chihara, G., Y. Maeda, J. Hamuro, T. Sasaki y F. Fukuoka (1969) *Nature* 222: 687-8
10. Rinaldi, A. y V. Tyndalo (1974) "Mushrooms", Hamlyn, London, pág. 126
11. Cooke, R.C. (1977) "Fungi, man and his environment", Longman, London, pág. 114
12. Suga, T., Y. Maeda y G. Chihara (1984) *Cancer Res.* 44: 5132-6
13. Shiio, T., K. Nomi, T. Yoshihama, K. Hara, Y. Tsuchiya, M. Takezawa y Y. Yugari (1981) *Clin. Rep.* 15: 473-5
14. Rose, W.C., C.C. Read, P. Siminoff y W.T. Bradner (1984) *Cancer Res.* 44: 1368-70
15. Hamuro, J., M. Takarada, N. Kashima y K. Mitsugi (1980) *J. Immunopharmacol.* 2: 171-3
16. Hamuro, J., H. Wagner y M. Rollinghoff (1978) *Cell Immunol.* 38: 328-30
17. Hamuro, J., M. Rollinghoff y H. Wagner (1980) *Immunol.* 39: 551-5
18. Herlyn, D., Y. Kanedo, J. Rowe, T. Aoki y H. Koprowsky (1985) *Gann* 76: 37-40
19. Akiyama, Y. y J. Hamuro (1981) *Protein Nucl. Acide Enzyme* 26: 208-10
20. Taguchi, T., H. Furue, T. Kimura, T. Kondo, T. Hattori, T. Itoh y N. Ogawa (1985) *Jap. J. Cancer Chemother.* 12: 366-8
21. Saito, T., M. Koyama e I. Nakao (1984) *Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ. Ser. C (Med)* 31: 41-5
22. Tsukagoshi, S. (1988) *Drugs of Today* 24: 91-5
23. Sasaki, K.I., M. Sasaki, M. Ishikawa y G. Takayanagi (1986) *Chem. Pharm. Bull.* 34: 1309-14

ELOY L. MANDRILE
GRACIELA BONGIORNO de PFIRTER