

Received: 2013.09.05  
Accepted: 2014.09.28  
Published: 2015.01.21

## Immunomodulujące i przeciwnowotworowe właściwości polisacharydopeptydu (PSP)

### Immunomodulatory and antitumor properties of polysaccharide peptide (PSP)

Jakub Piotrowski<sup>1,2</sup>, Tomasz Jędrzejewski<sup>2</sup>, Wiesław Kozak<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Zakład Immunologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### Streszczenie

Współczesna medycyna z powodzeniem wykorzystuje preparaty pochodzenia naturalnego o działaniu immunomodulującym, które mogą wpływać na reakcje biologiczne zachodzące w organizmie i wspomagać jego naturalne mechanizmy obronne, w tym skierowane przeciwko nowotworowi. Wśród nich liczną grupę stanowią produkty pozyskiwane z grzybów, m.in. schizophyllan, lentinan, polisacharyd Krestin (PSK) i polisacharydopeptyd (PSP). W pracy przedstawiono właściwości polisacharydopeptydu, który ze względu na znikomą toksyczność staje się coraz powszechniej stosowany w Chinach i Japonii jako uzupełnienie terapii przeciwnowotworowych. PSP jest kompleksem białkowo-polisacharydowym o masie 100 kDa ekstrahowanym z grzyba *Coriolus versicolor*. Wyniki licznych badań i obserwacje kliniczne potwierdzają, że PSP hamuje wzrost komórek nowotworowych *in vitro* i *in vivo*. Łagodzi negatywne skutki leczenia z wykorzystaniem chemio- i radioterapii, takie jak zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty i ból. Zdolny jest odbudować osłabioną przez chemioterapię odpowiedź immunologiczną. U podłoża przeciwnowotworowego działania polisacharydopeptydu leżą jego właściwości immunomodulujące. PSP stymuluje komórki układu immunologicznego, indukuje syntezę cytokin, np. IL-1 $\beta$ , IL-6 i czynnika martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), eikozanoidów, a w tym prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), histaminy, reaktywnych form tlenu i mediatorów azotowych. Dokładne poznanie mechanizmów działania PSP wzbudza coraz większe zainteresowanie badaczy na całym świecie. Polisacharyd peptydowy, ze względu na swoje unikatowe właściwości i bezpieczeństwo stosowania może już w niedalekiej przyszłości stać się powszechnie stosowanym środkiem terapeutycznym.

#### Słowa kluczowe:

polisacharydopeptyd • immunomodulacja • działanie przeciwnowotworowe

#### Summary

Modern medicine successfully uses multiple immunomodulators of natural origin, that can affect biological reactions and support body's natural defense mechanisms including antitumor activities. Among them is a group of products derived from fungi, including schizophyllan, lentinan, polysaccharide Krestin (PSK), and polysaccharidepeptide (PSP). Present paper is focused on polysaccharidepeptide, which due to the negligible toxicity and numerous benefits for health, is increasingly used in China and Japan as an adjuvant in the treatment of cancer. PSP is a protein-polisaccharide complex with a molecular weight 100 kDa derived from *Coriolus versicolor* mushroom. The results of numerous studies and clinical trials confirm that it inhibits the growth of cancer cells *in vitro* and *in vivo* settings as well as decreases cancer treatment-related adverse side effects such as fatigue, loss of appetite, nausea, vomiting, and pain. PSP is able to restore weakened immune response observed in patients with cancer during chemotherapy. Its anti-tumor effects seemed to be mediated through immunomodulation.

<b>Keywords:</b>	latory regulation. PSP stimulates cells of the immune system, induces synthesis of cytokines such as interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ), IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), eicosanoids including prostaglandin E <sub>2</sub> (PGE <sub>2</sub> ), histamine, reactive oxygen species and nitrogen mediators. There is a growing interest in understanding the mechanisms of PSP action. Because of its unique properties and safety, PSP may become a widely used therapeutic agent in the near future.
<b>Full-text PDF:</b>	<a href="http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1137086">http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1137086</a>
<b>Word count:</b>	2492
<b>Tables:</b>	–
<b>Figures:</b>	2
<b>References:</b>	49

**Adres autora:** dr Jakub Piotrowski, Zakład Immunologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Lwowska 1, 87-100 Toruń, e-mail: piotrowski\_jak@umk.pl

## WSTĘP

Produkty pochodzenia naturalnego są coraz chętniej stosowane jako uzupełnienie standardowych metod leczniczych na całym świecie. Współczesna wschodnia medycyna oferuje wiele takich preparatów pozyskiwanych z grzybów należących do podstawczaków (*Basidiomycota*). Wśród nich wyróżnić można schizofylian (SGP) izolowany z *Schizophyllum commune*, lentinan z *Lentinus edodes* czy polisacharyd Krestin (PSK) i polisacharydopeptyd (PSP) z *Coriolus versicolor* [27]. Spośród wymienionych produktów polisacharydopeptyd charakteryzuje się najsilniejszymi właściwościami immunomodulacyjnymi i brakiem toksycznych działań, również w wysokich dawkach i przy długotrwałym stosowaniu. Stąd też jest powszechnie używany w szpitalach w Chinach i Japonii, głównie jako uzupełnienie chemioterapii [49]. Grzyb, z którego uzyskuje się PSP – *C. versicolor* (wrośniak różnobarwny) jest obligatoryjnym aerobem dziko rosnącym przez cały rok, najczęściej na martwych pniach i gałęziach drzew liściastych, rzadziej iglastych [46]. W naturze występuje w postaci charakterystycznej grzybni (ryc. 1), czemu zawdzięcza potoczną nazwę Yun Zhi (czyli grzyb chmura) lub indyczy ogon (Turkey tail).

W tradycyjnej chińskiej i japońskiej medycynie suszone grzyby z gatunku *C. versicolor*, po zmieleniu służyły do przygotowania naparu. Zawartość aktywnych biopolimerów w takim naparze była podobna do tych stosowanych obecnie w klinice [9].

Bardzo istotną właściwością PSP jest jego znikoma toksyczność. Stężenie tego preparatu, stosowanego u ludzi w terapii wspomagającej leczenie nowotworów na ogół nie przekracza 1 g (gdy przyjmowany jest trzy razy dziennie) [20,42], podczas gdy najwyższa dzienna dawka, przy



Ryc. 1. Wyszuszony *Coriolus versicolor* [7]

której nie zaobserwowano szkodliwych objawów wynosi 18-20 g/kg w przypadku myszy [51]. Również badania wpływu długotrwałego przyjmowania PSP wykazały, że czterokrotne podawanie różnych dawek (1,5-6 mg/kg m.c.) przez dwa miesiące nie powoduje wystąpienia żadnych symptomów toksyczności u szczurów. Potwierdziły to doświadczenia, w których szczury i mały otrzymywały przez 6 miesięcy doustne dawki, dwustu – i stukrotnie przewyższające te, które stosuje się w przypadku ludzi. Nie zaobserwowano żadnych zmian elektrokardiograficznych, hematologicznych i chemicznych w krwi tych zwierząt w porównaniu z grupą kontrolną [5]. PSP nie wykazuje potencjału mutagennego. Udowodniono także, iż nie wywiera negatywnych skutków na układ rozrodczy i rozwój zarodków mysich [32]. Polisacharydopeptyd wydaje się zatem preparatem, który bezpiecznie może być przyjmowany nawet przez kobiety w ciąży. Mimo szerokiego stosowania, metabolizm związku nie został wyjaśniony, chociaż oczekuje się, iż rozkładany jest do



składowych polisacharydów i małych peptydów. Zagadką pozostaje również kwestia interakcji PSP ze stosowanymi obecnie środkami farmaceutycznymi. Rosnąca konsumpcja ziół leczniczych i produktów pochodzenia naturalnego, często w kombinacji ze środkami konwencjonalnego leczenia rodzi obawy, czy takie preparaty stanowią substraty, induktory czy inhibitory enzymu metabolizującego leki – cytochromu P450 (CYP), wpływając tym samym na farmakokinetykę leków [48]. Wykazano, że PSP podawany co najmniej przez trzy dni, obniża stężenie cytochromu P450 w wątrobie. Proces był zależny także od wielkości zastosowanej dawki. Bezpośrednich dowodów na to, że PSP oddziałuje z lekami dostarczyły dalsze badania. Dowiedziono, że obniża klirens cyklofosfamidu (CPA), leku o działaniu cytostatyicznym. Zaobserwowano ponadto, iż preinkubacja komórek raka wątroby HepG2 z PSP przyczyniła się do zwiększenia toksyczności CPA względem nich [2]. Dokładny mechanizm działania polisacharydopeptydu nie jest znany. Przypuszcza się, że może to wynikać z indukcji syntezy cytokin przez PSP, w tym IL-1 $\beta$ , IL-6 i czynnika martwicy nowotworu- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), obniżających transkrypcję podtypów cytochromu P450 (CYP) odpowiedzialnych za metabolizm cyklofosfamidu lub bezpośredniego oddziaływania PSP i enzymu [36].

## BUDOWA I OTRZYMYWANIE PSP

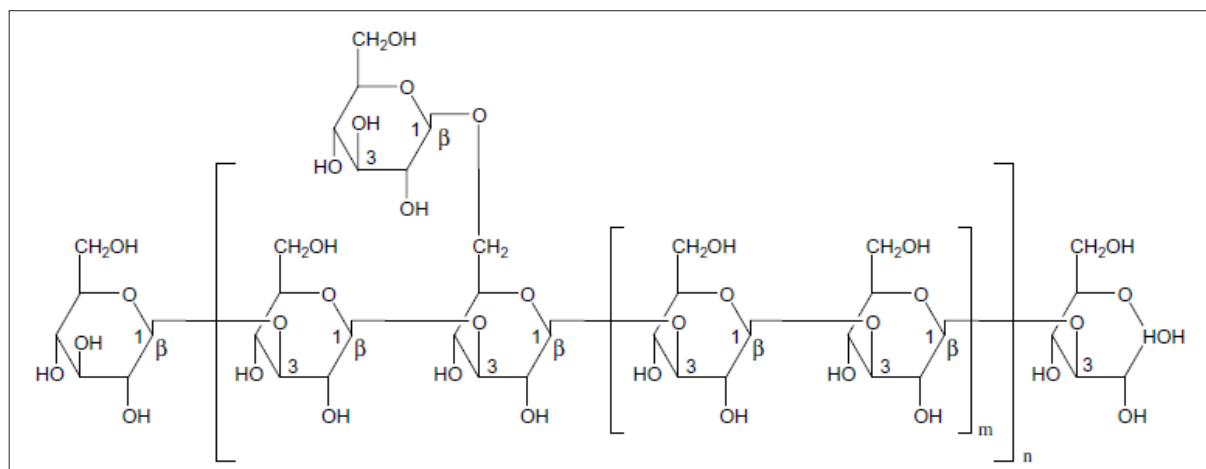
PSP jest kompleksem białkowo-polisacharydowym o masie 100 kDa zbudowanym z łańcucha polipeptydowego bogatego w kwas glutaminowy i asparaginowy, zawierającego ponad 20 różnych aminokwasów i sześć różnych cukrów: glukozę, arabinozę, galaktozę, ramnozę, mannozę i ksylozę. Polisacharydowa część PSP jest silnie rozgałęziona i odporna na proteolizę enzymatyczną. Zdecydowanie przeważają w niej wiązania  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4,  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 3 i  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 4 glikozydowe między cząsteczkami glukozy, która stanowi główny monocukier kompleksu kowalencyjnie połączony z proteinami (ryc. 2). Niewątpliwie, duża aktywność ekstraktów z *C. versicolor* wynika przede wszystkim z obecności  $\beta$ -glukanów, polimerów D-glukozy połączonych wiązaniami  $\beta$ -glikozydowymi. Analiza struktury PSP wykazała ponadto niewielką zawartość połączeń 1 $\rightarrow$ 3, 1 $\rightarrow$ 4 i 1 $\rightarrow$ 6

z galaktozą, 1 $\rightarrow$ 3 i 1 $\rightarrow$ 6 z mannozą oraz 1 $\rightarrow$ 3 i 1 $\rightarrow$ 4 z arabinozą. Przypuszcza się, iż takie zróżnicowanie budowy strukturalnej PSP warunkuje „elastyczność” kompleksu, wymaganą do interakcji z różnymi składnikami komórek i wpływającą na wzajemne oddziaływania komórka-komórka organizmów wyższych [13,22,50].

Współcześnie używany w badaniach klinicznych preparat pochodzi ze szczepu COV-1 *C. versicolor*. Wyekstrahowany ma postać jasno lub ciemno brunatnego proszku, rozpuszczalnego i stabilnego w gorącej wodzie, bez smaku i o słabo wyczuwalnym zapachu. Odczyn pH roztworu wodnego jest obojętny do lekko kwaśnego. PSP nie rozpuszcza się natomiast w metanolu, chloroformie, benzynie, heksanie czy pirydynie [13]. Zawartość różnych polisacharydopeptydów zależy od zastosowanego źródła materiału i metody ekstrakcji, a uzyskiwany z różnych źródeł PSP różni się strukturą, składem i aktywnością. Efektywną metodą komercyjnego otrzymania PSP jest hodowla grzyba w bioreaktorach metodą fermentacji wglębnej. Polimery mogą być ekstrahowane z biomasy micelialnej oraz wolnego od niej podłoża wzrostowego. Typowy proces odzyskiwania polega na kilkukrotnej ekstrakcji z użyciem gorącej wody. Połączony ekstrakt jest zagęszczany przez próżniowe odparowanie i ultrafiltrację. Koncentrat jest poddawany precypitacji frakcyjnej z użyciem alkoholu etylowego. Precypitaty są rozpuszczane, dializowane i mogą być dalej oczyszczane metodami chromatograficznymi. Gotowy, oczyszczony ze związków niskocząsteczkowych produkt jest ponownie zagęszczany i osuszany [9].

## WŁAŚCIWOŚCI IMMUNOMODULUJĄCE PSP

Jedną z najlepiej rokujących metod leczenia, stanowiących alternatywę do wykorzystania antybiotyków, jak również w terapii wspomagającej leczenie zmian nowotworowych czy zmian o podłożu immunologicznym jest użycie modyfikatorów odpowiedzi biologicznej (BRMs – biological response modifiers) – związków zdolnych do interakcji z elementami układu immunologicznego i nasilania bądź hamowania odpowiedzi



Ryc. 2. Struktura cząstkowa części polisacharydowej PSP otrzymanego ze szczepu COV-1 *Coriolus versicolor* [48]

gospodarza. Substancje te, wyizolowane i oczyszczone ze źródeł naturalnych (z grzybów, porostów lub roślin) przykuwają uwagę nie tylko ze względu na szeroki zakres właściwości terapeutycznych, ale i relatywnie małą toksyczność [38]. Wśród nich ważną grupę stanowią polisacharydy, takie jak polisacharyd A (PSA),  $\beta$ -glukany czy mannany [43]. Większość immunoaktywnych polisacharydów pochodzących z grzybów zalicza się do grupy  $\beta$ -glukanów, włączając w to lentinan, schizofylan, PSK i PSP.  $\beta$ -glukan jest jednym z najpowszechniej występujących w przyrodzie aktywatorów makrofagów, których zadaniem jest fagocytoza ciał obcych oraz synteza produktów biorących udział w procesach immunologicznych. Stosowany jest obecnie jako preparat wspomagający w leczeniu nowotworów oraz innych chorób powiązanych ze spadkiem odporności organizmu. O jego skuteczności decyduje wielkość, stopień rozgałęzienia, konformacja i rozpuszczalność cząsteczki w wodzie [35,37]. PSP wykazuje wiele aktywności immunomodulujących charakterystycznych dla omawianej grupy związków, wliczając w to: 1) stymulację wytwarzania cytokin, 2) aktywację makrofagów i limfocytów T, 3) znoszenie immunosupresyjnego działania chemioterapeutyków i radioterapii, 4) antagonizm w stosunku do immunosupresji indukowanej przez guzy, 5) właściwości przeciwzapalne, przeciwwirusowe, przeciwbólowe, antyoksydacyjne i przeciwhiperlipidemiczne [13].

Badania *in vivo* ujawniły, iż PSP zwykle nie wywołuje odczuwalnego wpływu na zdrowy organizm, jednak preparat ten jest zdolny odbudować osłabioną odpowiedź immunologiczną obserwowaną u pacjentów z chorobą nowotworową lub podczas stosowania chemioterapii [7]. Mechanizmem leżącym u podstaw działania PSP jest stymulacja elementów wrodzonego układu odpornościowego, mających wielki wpływ na zdolność gospodarza do szybkiej i wzmocnionej odpowiedzi na różne bodźce zewnętrzne, włączając w to drobnoustroje patogenne. Głównym elementem odporności wrodzonej są komórki fagocytyczne. Wśród nich makrofagi wraz z neutrofilami reprezentują pierwszą linię obrony po barierze epithelialnej i są zaangażowane we wszystkie etapy odpowiedzi immunologicznej (fagocytozę, obróbkę i prezentację antygeny, sekrecję cytokin) [10,47]. Wyniki badań wskazują, że PSP jest zdolny do przywrócenia i zwiększenia fagocytarnej funkcji makrofagów. Podawany w wodzie pitnej myszom powoduje aktywację makrofagów, czego dowodem jest zwiększona transkrypcja genu kodującego czynnik martwicy nowotworów- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), jak również zwiększone wytwarzanie tej cytokiny oraz reaktywnych form tlenu i azotu [26]. Wykazano również wzrost uwalniania prozapalnych cytokin: IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  i prostaglandyny E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) przez makrofagi otrzewnowe myszy stymulowane PSP. Choć obserwowany skutek był mniejszy niż w przypadku komórek stymulowanych lipopolisacharydem (LPS) [4]. Polisacharydopeptyd aktywuje również ludzkie komórki monocytarne, co potwierdzono w badaniach *in vitro* [39]. Powyższe obserwacje potwier-

dzają badania prowadzone w pracowni autora. Wykazano, iż dootrzewnowa iniekcja PSP powoduje spadek głębokiej temperatury ciała. Doświadczenia z zastosowaniem przeciwciał potwierdziły, iż w mechanizm tego procesu jest zaangażowane zwiększone wytwarzanie TNF- $\alpha$  [17]. Wstępne wyniki badań wskazują również, iż obserwowana w późnym okresie po iniekcji PSP faza gorączko-podobnego wzrostu temperatury zależna jest od syntezy i uwalniania IL-6.

Wyjaśnieniem immunomodulujących właściwości PSP jest jego zdolność do oddziaływania z receptorami Toll-podobnymi (TLRs – Toll-like receptors) odpowiedzialnymi za rozpoznawanie molekularnych wzorców związanych z patogenami (PAMPs – pathogen associated molecular patterns). W rezultacie prowadzi to do stymulowania mechanizmów odporności wrodzonej i aktywacji transkrypcyjnej genów kodujących cytokiny o działaniu prozapalnym. Analiza ekspresji genów oraz poziomu białek w komórkach mononuklearnych krwi stymulowanych PSP wykazała wzrost ekspresji 22 z przeszło 100 badanych genów związanych z TLR (w tym TLR4 i TLR5) oraz spadek ekspresji 23 genów (m.in. TLR9, TLR10 czy też TOLLIP – Toll interacting protein). Wykazano również wzrost sekrecji pięciu cytokin: IL-1 $\alpha$ , IL-6, interferonu- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor) oraz czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Poziom mRNA podstawowych cząsteczek transdukcji sygnału: białka zawierającego domenę TIR indukującego interferon beta (TRIF – TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- $\beta$ ), cząsteczki adaptorowej zbliżonej do TRIF (TRAM – Trif-related adapter molecule) i czynnika 6 związanego z receptorem TNF (TRAF6 – TNF receptor-associated factor 6) również wzrósł pod wpływem stymulacji PSP [24]. Wszystkie powyższe informacje wskazują na immunomodulacyjny charakter polisacharydopeptydu.

## PSP I PROCES NOWOTWORZENIA

Polisacharydopeptyd jest wykorzystywany jako środek uzupełniający chemio- i radioterapię zmian nowotworowych. Znacznie zwiększa komfort życia pacjentów redukując symptomy związane z leczeniem, takie jak zmęczenie, utrata apetytu, nudności, wymioty i ból [20]. Pomimo popularności jaką cieszy się w medycynie wschodniej, wiele aspektów związanych z jego użyciem nie zostało zbadanych. Nie określono w sposób jednoznaczny mechanizmu działania PSP. W literaturze przeważa jednak pogląd, iż nie ma bezpośrednich właściwości przeciwnowotworowych [40]. Jak już wspomniano, jest nietoksyczny, zarówno podczas ostrego, jak i długotrwałego podawania, nawet w wysokich dawkach. Nie ma właściwości cytotoksycznych w stosunku do komórek prawidłowych w tym monocytów, makrofagów, limfocytów, hepatocytów czy fibroblastów [11,16,26]. Jak również zmienionych nowotworowo komórek wątrobiaka, nabłonniaka kosmówkowego,



czerniaka, mięsaka i raka piersi [15,33,44]. Wydaje się zatem, że podstawowy mechanizm działania PSP wynika z właściwości nasilania odpowiedzi immunologicznej, przede wszystkim typu komórkowego w tym aktywacji makrofagów, komórek NK (naturalnych zabójców; Natural Killer Cells) i cytotoksycznych limfocytów T. Przeciwnowotworowe działanie PSP wynika również ze stymulacji produkcji przeciwciał i cytokin oraz z indukowania aktywności enzymów neutralizujących wolne rodniki tlenowe (które sprzyjają nowotworzeniu), takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD) oraz hamowania angiogenezy [12,45]. Istnieją dowody wskazujące, że polisacharydopeptyd może działać bezpośrednio na komórki zmienione nowotworowo, hamując ich proliferację [16,22]. Należy również pamiętać, iż różnice w obserwowanych właściwościach przeciwnowotworowych ekstraktów uzyskiwanych z *C. versicolor* w dużej mierze zależą od szczepu, sposobu prowadzenia hodowli i zastosowanej metody ich otrzymywania [52].

Utrzymanie odpowiedniej równowagi pomiędzy odpowiedzią typu komórkowego, w której pośredniczą limfocyty pomocnicze Th1, a humoralną (Th2) ma istotne znaczenie dla obronności organizmu przed antygenami pochodzenia bakteryjnego, wirusowego, alergenami i nowotworami. Przy czym utrzymanie fenotypu Th1 uważa się za korzystniejsze w obronie przeciwnowotworowej [19]. Rozwój nowotworu często wiąże się jednak z przesunięciem równowagi w kierunku dominacji Th2, co stanowi zły prognostyk dla chorego. Terapia z użyciem polisacharydu Krestin, pozyskiwanego również z *C. versicolor*, który wykazuje wiele właściwości biologicznych wspólnych z PSP, choć różni się od niego strukturalnie, wyraźnie nasila odpowiedź typu Th1 [18]. Trudno jest jednak jednoznacznie określić skutki działania PSP. Wyniki badań *in vitro* wskazują bowiem, iż promuje on fenotyp Th2 [23]. Na poziomie całego organizmu stymuluje zarówno wytwarzanie przeciwciał, aktywację układu dopełniacza, komórek NK oraz zwiększenie wytwarzania cytokin zależnych od Th1 (IL-2) jak i Th2 (IL-10, IL-4) [4,5]. Spośród nich IL-2 pełni główną rolę w odpowiedzi obronnej przeciw guzom nowotworowym. Jest bowiem silnym aktywatorem komórek NK. W eksperymencie mającym na celu porównanie potencjału IL-2 i PSP wykazano, że równoległe zastosowanie tych dwóch czynników farmakologicznych przynosi najlepsze rezultaty przeciwnowotworowe [30]. PSP ma również właściwości przeciwbólowe. Po podaniu drogą dootrzewnową myszom wywołuje efekt analgetyczny potwierdzony testem gorącej płytki, opóźnieniem reakcji lizania tylnych łap oraz osłabieniem reakcji wicia się w teście wywołanym podaniem kwasu octowego [4]. Choć sam mechanizm przeciwbólowego działania PSP nie został dotąd jednoznacznie określony.

Stosowanie chemio – i radioterapii wiąże się z wystąpieniem wyniszczających cały organizm działań niepożądanych, zwłaszcza z osłabieniem układu odpornościowego. Stan zdrowia pacjenta przed, w trakcie i po zakończeniu terapii wpływa na reakcję na leczenie. Wyniki

badania dowodzą, iż PSP łagodzi immunosupresyjny efekt działania stosowanych metod terapeutycznych, w tym związany z wykorzystaniem cyklofosfamid (CPA), należącego do grupy leków o działaniu cytostaticznym, który indukuje niespecyficzną leukopenię i wybiórczo uszczupla tkankę limfoidalną. Wykorzystywany jest w terapiach przeciwnowotworowych, między innymi chłoniaków, szpiczaków, mięsaków, raka jajnika i płuc, jak również w leczeniu ciężkich postaci chorób autoimmunologicznych, w tym toczenia rumieniowatego układowego i reumatoidalnego zapalenia stawów [8,41]. Wyniki badań wskazują, iż PSP wykazuje działanie immunostymulujące, efektywnie odwracając skutki hamującego działania CPA na proliferację limfocytów, funkcję komórek NK, wytwarzanie leukocytów oraz wzrost śledziony i grasicy u szczurów. Dodatkowo wykazano, że PSP podnosi stężenie IgG i IL-2 (choć CPA nie wpływa na spadek ich stężenia). Wynik ten zdaje się wskazywać na perspektywę użycia PSP jako adiuwantu, który może być powiązany z CPA i innymi związkami stosowanymi podczas chemioterapii [34]. Wykazano również, że PSP przyspiesza powrót do prawidłowej funkcji śledziony u myszy po zaburzeniach spowodowanych napromieniowaniem gamma. Chociaż wydaje się, że PSP nie zwiększa skuteczności radioterapii, to poprawia liczbę limfocytów, neutrofilów i komórek NK u tych zwierząt [25,31].

Korzystne działanie PSP potwierdzono w badaniach na zwierzętach z indukowanym nowotworem. Równoczesne podawanie polisacharydopeptydu hamuje wzrost guza po implantacji myszom linii komórek ludzkiego wątrobiaka, mięsaka, guza wywołanego wirusem opryszczki, gruczolakoraka płuc oraz raka płuc Lewisa [11,29,33]. Wcześniejsze podawanie PSP hamuje również tworzenie guza u myszy transgenicznych (TgMAP), które spontanicznie rozwijają nowotwór prostaty [28]. W warunkach *in vitro* związek działa selektywnie na ludzkie linie komórkowe chłoniaka, białaczki promiencytowej, raka piersi i stercza indukując ich apoptozę [6,14,16,21]. Wyniki powyższych badań potwierdzają również obserwacje kliniczne. PSP przyjmowany przez chorych z rakiem przełyku, żołądka i płuc, którzy poddawani byli radio – lub chemioterapii, pomagał łagodzić skutki uboczne obu tych metod i zabezpieczał przed obniżeniem reaktywności układu immunologicznego [3]. Podawanie PSP przez miesiąc istotnie poprawiło stan zdrowia pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc. Stwierdzono wzrost liczby leukocytów, neutrofilów, IgG, IgM i wyższy procent tkanki tłuszczowej niż u chorych, którzy przyjmowali placebo. Jest to o tyle ważne, iż pacjenci z rakiem płuc i obniżonym poziomem przeciwciał mają krótszy okres przeżycia i zapadają na częstsze infekcje [42]. Co więcej, ostatnie doniesienia zdają się wskazywać, iż wysokie dawki PSP hamują progresję nowotworową i wpływają na wydłużenie czasu życia w przypadku wystąpienia wysoce złośliwych nowotworów, porównywalnie do standardowych środków wykorzystywanych w chemioterapii. Powyższe wyniki zdają się sugerować, iż polisacharydopeptyd może w przy-

szłości stać się alternatywnym środkiem dla pacjentów, dla których nie są dostępne zaawansowane terapie [1].

## PODSUMOWANIE

Polisacharydopeptyd budzi coraz większe zainteresowanie badaczy na całym świecie ze względu na właściwości przeciwnowotworowe i immunomodulujące. Jest nietoksycznym preparatem od stuleci wykorzystywanym w tradycyjnej medycynie wschodniej, a obecnie stanowi uzupełnienie radio – i chemioterapii w leczeniu nowotworów. Metody te na ogół wiążą się z wystąpieniem u pacjentów negatywnych symptomów, takich jak immunosupresja,

utrata apetytu czy wymioty, które z kolei wpływają na obniżenie skuteczności terapii. PSP zwiększa komfort życia pacjentów przez łagodzenie negatywnych skutków leczenia. Działania przeciwnowotworowo niespecyficycznie nasilając odpowiedź immunologiczną. Promuje proliferację limfocytów T, aktywację makrofagów, komórek NK, wytwarzanie cytokin i przeciwciał. PSP nie jest środkiem uniwersalnym. Nie wszystkie nowotwory wykazują jednakową wrażliwość na terapię z jego użyciem. Dalsze badania powinny więc zmierzać w kierunku dokładnego określenia mechanizmów leżących u podłoża działania PSP i możliwości pełniejszego wykorzystania potencjału tego związku.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Brown D.C., Reetz J.: Single agent polysaccharopeptide delays metastases and improves survival in naturally occurring hemangiosarcoma. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012; 2012: 384301
- [2] Chan S.L., Yeung J.H.: Effects of polysaccharide peptide (PSP) from *Coriolus versicolor* on the pharmacokinetics of cyclophosphamide in the rat and cytotoxicity in HepG2 cells. *Food Chem. Toxicol.*, 2006; 44: 689-694
- [3] Chan S.L., Yeung J.H.: Modulation of antipyrine clearance by polysaccharide peptide (PSP) isolated from *Coriolus versicolor* in the rat. *Food Chem. Toxicol.*, 2006; 44: 1607-1612
- [4] Chan S.L., Yeung J.H.: Polysaccharide peptides from COV-1 strain of *Coriolus versicolor* induce hyperalgesia via inflammatory mediator release in the mouse. *Life Sci.*, 2006; 78: 2463-2470
- [5] Cheng K.F., Leung P.C.: General review of polysaccharopeptides (PSP) from *C. versicolor*: Pharmacological and clinical studies. *Cancer Ther.*, 2008; 6: 117-130
- [6] Chow L.W., Lo C.S., Loo W.T., Hu X.C., Sham J.S.: Polysaccharide peptide mediates apoptosis by up-regulating p21 gene and down-regulating cyclin D1 gene. *Am. J. Chin. Med.*, 2003; 31: 1-9
- [7] Chu K.K., Ho S.S., Chow A.H.: *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J. Clin. Pharmacol.*, 2002; 42: 976-984
- [8] Cui J., Chisti Y.: Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. *Biotechnol. Adv.*, 2003; 21: 109-122
- [9] Dempsey P.W., Vaidya S.A., Cheng G.: The art of war: Innate and adaptive immune responses. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2003; 60: 2604-2621
- [10] Dong Y., Kwan C.Y., Chen Z.N., Yang M.M.: Antitumor effects of a refined polysaccharide peptide fraction isolated from *Coriolus versicolor*: in vitro and in vivo studies. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, 1996; 92: 140-148
- [11] Handbook of Biologically Active Peptides, red.: Kastin A.J., Academic Press, London 2013; 180-186
- [12] Ho C.Y., Kim C.F., Leung K.N., Fung K.P., Tse T.F., Chan H., Lau C.B.: Differential anti-tumor activity of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract through p53 – and/or Bcl-2-dependent apoptotic pathway in human breast cancer cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2005; 4: 638-644
- [13] Ho J.C., Konerding M.A., Gaumann A., Groth M., Liu W.K.: Fungal polysaccharopeptide inhibits tumor angiogenesis and tumor growth in mice. *Life Sci.*, 2004; 75: 1343-1356
- [14] Hsieh T.C., Kunicki J., Darzynkiewicz Z., Wu J.M.: Effects of extracts of *Coriolus versicolor* (I'm-Yunity™) on cell-cycle progression and expression of interleukins-1 $\beta$ , -6, and -8 in promyelocytic HL-60 leukemic cells and mitogenically stimulated and nonstimulated human lymphocytes. *J. Altern. Complement. Med.*, 2002; 8: 591-602
- [15] Hsieh T.C., Wu J.M.: Cell growth and gene modulatory activities of Yunzhi (Windsor Wunxi) from mushroom *Trametes versicolor* in androgen-dependent and androgen-insensitive human prostate cancer cells. *Int. J. Oncol.*, 2001; 18: 81-88
- [16] Kanazawa M., Yoshihara K., Abe H., Iwadate M., Watanabe K., Suzuki S., Endoh Y., Takita K., Sekikawa K., Takenoshita S., Ogata T., Ohto H.: Effects of PSK on T and dendritic cells differentiation in gastric or colorectal cancer patients. *Anticancer Res.*, 2005; 25: 443-449
- [17] Kidd P.M.: The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern. Med. Rev.*, 2000; 5: 4-27
- [18] Lau C.B., Ho C.Y., Kim C.F., Leung K.N., Fung K.P., Tse T.F., Chan H.H., Chow M.S.: Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis. *Life Sci.*, 2004; 75: 797-808
- [19] Lee C.L., Sit W.H., Jiang P.P., So I.W., Wan J.M.: Polysaccharopeptide mimics ciclosporin-mediated Th1/Th2 cytokine balance for suppression of activated human T cell proliferation by MAPKp38 and STAT5 pathways. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2008; 60: 1491-1499
- [20] Lee C.L., Yang X., Wan J.M.: The culture duration affects the immunomodulatory and anticancer effect of polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor*. *Enzyme Microb. Technol.*, 2006; 38: 14-21
- [21] Li W., Liu M., Lai S., Xu C., Lu F., Xiao X., Bao Y.: Immunomodulatory effects of polysaccharopeptide (PSP) in human PBMC through regulation of TRAF6/TLR immunosignal-transduction pathways. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 2010; 32: 576-584
- [22] Lin I.H., Hau D.M., Chang Y.H.: Restorative effect of *Coriolus versicolor* polysaccharides against gamma-irradiation-induced spleen injury in mice. *Acta Pharmacol. Sinica*, 1996; 17: 102-104
- [23] Liu W.K., Ng T.B., Sze S.F., Tsui K.W.: Activation of peritoneal macrophages by polysaccharopeptide from the mushroom *Coriolus versicolor*. *Immunopharmacology*, 1993; 26: 139-146
- [24] Liu W.K., Ooi V.E., Liu W.K., Chang S.T.: Immunomodulation and antitumor activity of polysaccharide-protein complex from the culture filtrates of a local edible mushroom, *Tricholoma lobayense*. *Gen. Pharmacol.*, 1996; 27: 621-624
- [25] Luk S.U., Lee T.K., Liu J., Lee D.T., Chiu Y.T., Ma S., Ng I.O., Wong Y.C., Chan F.L., Ling M.T.: Chemopreventive effect of PSP through targeting of prostate cancer stem cell-like population. *PLoS One*, 2011; 6: e19804
- [26] Madej G.: Chemioterapia onkologiczna dorosłych i dzieci. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1999



- [27] Mao X.W., Archambeau J.O., Gridley D.S.: Immunotherapy with low-dose interleukin-2 and a polysaccharopeptide derived from *Coriolus versicolor*. *Cancer Biother. Radiopharm.*, 1996; 11: 393-403
- [28] Mao X.W., Green L.M., Gridley D.S.: Evaluation of polysaccharopeptide effects against C6 glioma in combination with radiation. *Oncology*, 2001; 61: 243-253
- [29] Ng T.B.: A review of research on the protein-bound polysaccharide (polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae). *Gen. Pharmacol.*, 1998; 30: 1-4
- [30] Ng T.B., Chan W.Y.: 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.*, 1997; 29: 269-273
- [31] Qian Z.M., Xu M.F., Tang P.L.: Polysaccharide peptide (PSP) restores immunosuppression induced by cyclophosphamide in rats. *Am. J. Chin. Med.*, 1997; 25: 27-35
- [32] Ren L., Perera C., Hemar Y.: Antitumor activity of mushroom polysaccharides: a review. *Food Funct.*, 2012; 3: 1118-1130
- [33] Renton K.W.: Alteration of drug biotransformation and elimination during infection and inflammation. *Pharmacol. Ther.*, 2001; 92: 147-163
- [34] Saluk-Juszczak J., Królewska K.:  $\beta$ -glucan from *Saccharomyces cerevisiae* – the natural stimulator of immune system. *Kosmos*, 2010; 59: 151-160
- [35] Schepetkin I.A., Quinn M.T.: Botanical polysaccharides: macrophage immunomodulation and therapeutic potential. *Int. Immunopharmacol.*, 2006; 6: 317-333
- [36] Sekhon B.K., Sze D.M., Chan W.K., Fan K., Li G.Q., Moore D.E., Roubin R.H.: PSP activates monocytes in resting human peripheral blood mononuclear cells: immunomodulatory implications for cancer treatment. *Food Chem.*, 2013; 138: 2201-2209
- [37] Sze D.M., Chan G.C.: Supplements for immune enhancement in hematologic malignancies. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*, 2009; 2009: 313-319
- [38] Tavares E., Maldonado R., Ojeda M.L., Miñano F.J.: Circulating inflammatory mediators during start of fever in differential diagnosis of gram-negative and gram-positive infections in leukopenic rats. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 2005; 12: 1085-1093
- [39] Tsang K.W., Lam C.L., Yan C., Mak J.C., Ooi G.C., Ho J.C., Lam B., Man R., Sham J.S., Lam W.K.: *Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer. *Respir. Med.*, 2003; 97: 618-624
- [40] Tzianabos A.O.: Polysaccharide immunomodulators as therapeutic agents: structural aspects and biologic function. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2000; 13: 523-533
- [41] Wang H.X., Ng T.B., Liu W.K., Ooi V.E., Chang S.T.: Polysaccharide-peptide complexes from the cultured mycelia of the mushroom *Coriolus versicolor* and their culture medium activate mouse lymphocytes and macrophages. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 1996; 28: 601-607
- [42] Wei W.S., Tan J.Q., Guo F., Ghen H.S., Zhou Z.Y., Zhang Z.H., Gui L.: Effects of *Coriolus versicolor* polysaccharides on superoxide dismutase activities in mice. *Acta Pharmacol. Sinica*, 1996; 17: 174-178
- [43] Wojewoda W.: Checklist of Polish Larger Basidiomycetes. Krytyczna lista wielkoowocnikowych grzybów podstawkowych Polski. W. Szafer Institute of Botany, Polish Academy of Sciences, Kraków 2003
- [44] Wynn T.A., Chawla A., Pollard J.W.: Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature*, 2013; 496: 445-455
- [45] Yeung J.H., Chan S.L., Or P.M.: Polysaccharide peptides from COV-1 strain of *Coriolus versicolor* inhibit tolbutamide 4-hydroxylation in the rat in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.*, 2006; 44: 1414-1423
- [46] Yeung J.H., Or P.M.: Effects of polysaccharide peptides from COV-1 strain of *Coriolus versicolor* on glutathione and glutathione-related enzymes in the mouse. *Food Chem. Toxicol.*, 2007; 45: 953-961
- [47] Yu Z.T., Liu B., Mukherjee P., Newburg D.S.: *Trametes versicolor* extract modifies human fecal microbiota composition in vitro. *Plant Foods Hum. Nutr.*, 2013; 68: 107-112
- [48] Ze Z.B., Li C.W., Han C.Y., Huo G.B.: Polysaccharopeptide research progress. *Shandong Yiyao Gongye*, 2003; 23: 30-31
- [49] Zhou X., Jiang H., Lin J., Tang K.: Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extracts on human liver cancer and breast cancer cell line. *Afr. J. Biotechnol.*, 2007; 6: 1740-1743

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.