

TITRE COURANT : Activités biologiques de
Lepista nebularis

**LES ACTIVITES BIOLOGIQUES DE
LEPISTA NEBULARIS (BATSCH:FR.)
HARM.**

Florence CHERQUI¹, Sylvie RAPIOR^{1*} & Pierre CUQ²

¹ Laboratoire de Botanique, Phytochimie et Mycologie,
Université Montpellier I, Faculté de Pharmacie,
15 av. Charles Flahault, 34060 Montpellier cedex 2,
France.

Fax : 33 (0) 467 411 940

E-mail : srapior@ww3.pharma.univ-montp1.fr

² Laboratoire de Toxicologie du Médicament,

Université Montpellier I, Faculté de Pharmacie,
15 av. Charles Flahault, 34060 Montpellier cedex
2, France.

Fax : 33 (0) 467 548 074

E-mail : cuq@pharma.univ-montp1.fr

* Auteur correspondant

RESUME : *Lepista nebularis* (Batsch:Fr.) Harm. est un champignon très répandu, commun en Languedoc-Roussillon. Il est parfois décrit comme comestible mais plusieurs études montrent que sa consommation peut occasionner des troubles digestifs. Par contre, ce champignon est particulièrement intéressant d'un point de vue médical parce qu'il possède des activités oncostatique, antibactérienne, antivirale et antiparasitaire. Certains constituants du champignon, responsables des activités biologiques, ont été identifiés. Parmi les composés les plus intéressants, citons la nébularine, un analogue nucléosidique purifié à activité oncostatique, et le 2.4-diphénylbut-2-énal, un aldéhyde volatil à activités antibiotique et antifongique. L'identification de ces composés ouvre des voies de recherche dans la production de nouvelles molécules d'intérêt médical. Dans cette revue, nous nous sommes attachés à présenter les activités biologiques de *L. nebularis* en insistant plus particulièrement sur leur intérêt potentiel en thérapeutique humaine.

MOTS-CLES : *Basidiomycotina*, *Lepista nebularis*, nébularine, lectines, antibiotique, antiviral, oncostatique.

TITLE : Biological activities of *Lepista nebularis* (Batsch:Fr.) Harm.

ABSTRACT : The biological activities of *Lepista nebularis* (Batsch:Fr.) Harm. were reviewed. Anti-infectious activities (antibiotic, antiviral and fungicidal effects), oncostatic and agglutination properties were reported from extracts and purified components (nebularine, lectins, aldehydes) of *L. nebularis*.

KEY-WORDS : *Basidiomycotina*, *Lepista nebularis*, nébularine, lectins, antibiotic, antiviral, fungicidal, oncostatic properties.

INTRODUCTION

Les champignons ont toujours présenté des intérêts divers pour l'Homme. Tout d'abord ils constituaient, au même titre que les fruits sauvages, une source de nourriture ; l'intérêt était alors exclu-

sivement nutritionnel. Aujourd'hui, de nombreuses substances ayant un intérêt thérapeutique ont pu être isolées des macromycètes ; la connaissance des activités biologiques des champignons est donc devenue particulièrement intéressante du point de vue médical.

Les exemples de principes actifs d'intérêt-thérapeutique produits par des champignons sont maintenant nombreux (Bézanger-Beauquesne, 1991). Ainsi, certaines espèces produisent des polysaccharides antitumoraux et immunostimulants : *Auricularia auricula-judae* (Xue *et al.*, 1987), *Tremella fuciformis* (Xia & Lin, 1989 ; Gao *et al.*, 1998), *Agaricus blazei* (Mizuno *et al.*, 1998), *Flammulina velutipes* (Leung *et al.*, 1997). *Ganoderma lucidum* renferme des substances hypocholestérolémiantes, hypoglycémiantes et antiagrégantes plaquettaires (Schiao *et al.*, 1989 ; Wang *et al.*, 1997). L'effet hypoglycémiant de *Auricularia auricula-judae* est dû à la présence d'un polysaccharide hydrosoluble (Yuan *et al.*, 1998). *Fomitella fraxinea* possède un effet mitogénique (Cho *et al.*, 1998). Le lentinane de *Lentinus* sp. aurait une activité antitumorale et antiglaucomateuse (Fukushi & Ogawa, 1990). *Armillaria mellea* contient des sesquiterpènes à activité antibactérienne et un dérivé de l'adénosine protecteur cérébral (Watanabe *et al.*, 1990). *Schizophyllum* sp. aurait des propriétés antivirales (Mori *et al.*, 1989 ; Itoh, 1997). Enfin, nous citerons, comme exemple de principe actif d'origine fongique, la clitocine, un nucléoside insecticide isolé de *Clitocybe inversa* (Kubo *et al.*, 1986).

Lepista nebularis (Batsch:Fr.) Harm. (*Clitocybe* nébuleux) présente lui aussi des activités biologiques intéressantes d'un point de vue thérapeutique. Nous faisons ici une mise au point des recherches effectuées sur les activités biologiques d'extraits bruts et de constituants purifiés de ce champignon.

TAXONOMIE

La position systématique du *Clitocybe* nébuleux [*Clitocybe nebularis* (Batsch:Fr.) Kummer (Courtecuisse & Duhem, 1994) ou *Lepista nebularis* (Batsch:Fr.) Harm. (Bon, 1997)] est problématique. *Agaricus nebularis* Fr. a été choisi comme lectotype du genre *Clitocybe* par Donk (1949). Cependant, cette typification a été contestée par de nombreux auteurs. Cette espèce a été transférée par

Harmaja (1974) dans le genre *Lepista*. Ce champignon constitue un taxon situé à l'intermédiaire des deux genres *Clitocybe* et *Lepista*. Il possède des caractères des *Rhodopaxillus* (sous-genre de *Lepista*), tels que la séparabilité des lames, la légère coloration de la sporée, la cyanophilie, la chair gorgée d'eau. Il entre dans le genre *Clitocybe* par des caractères négatifs comme la non ornementation ou la coloration non rosée des spores. Les deux binomes (*Clitocybe nebularis* et *Lepista nebularis*) sont valides et donc utilisables (Courtecuisse, communication personnelle). Il s'agit d'un choix taxonomique à faire entre deux genres très proches.

DESCRIPTION BOTANIQUE

Lepista nebularis est un champignon cosmopolite, très commun en Languedoc-Roussillon. Il pousse sous bois de feuillus ou de conifères. C'est un champignon de couleur grisâtre, à chair fibreuse et à chapeau non séparable du pied. Ses lames blanchâtres sont décurrentes. La sporée est jaune. Son odeur complexe, plus ou moins cyanique, est très caractéristique (Claus, 1978 ; Mazza, 1998 ; Romagnesi, 1995). Il est décrit comme comestible dans de nombreux ouvrages, mais peut être responsable de troubles digestifs (Bigelow, 1982 ; Bresinsky & Besl, 1990 ; Courtecuisse & Duhem, 1994 ; Laessøe *et al.*, 1996 ; Montégut, 1992).

COMPOSITION CHIMIQUE

Les activités biologiques de *L. nebularis* ont été initialement mises en évidence à partir d'extraits bruts (Ehrenberg *et al.*, 1946a, b ; Autrou *et al.*, 1993). Par la suite, certains constituants responsables des activités biologiques ont pu être purifiés. Ainsi des nucléosides, des lectines et des aldéhydes volatils potentiellement intéressants en thérapeutique ont été isolés de *L. nebularis*.

Tout d'abord, un nucléoside purique, la nébularine (9-2-D-ribofuranosylpurine), a été isolé des carpophores de *L. nebularis* par Löfgren et Luning en 1953. D'un point de vue structural (Figure 1), c'est un nucléoside purique (Milton *et al.*, 1992). Par la

suite, d'autres auteurs ont montré que la nébularine est également produite par deux micro-organismes, *Streptomyces yokosukanensis* (Isono & Suzuki, 1960) et *Microbispora* sp. mésophile (Cooper *et al.*, 1986).

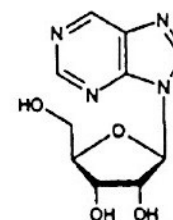


Figure 1 : Structure chimique de la nébularine

La nébularine est également obtenue par culture mycélienne (Brown & Konuk, 1994) ou par synthèse chimique (Brown & Weliky, 1953 ; Fox *et al.*, 1958 ; Hashizume & Iwamura, 1968).

Dès 1953, Tétry *et al.* ont montré que des lectines de spécificité anti-A₁, c'est-à-dire capables d'agglutiner des globules rouges humains du groupe A₁, sont produites par *L. nebularis*. Les caractéristiques physico-chimiques (tétramères de 70 kDa) de ces phytohémagglutinines ont été précisées par Horejsi & Kocourek (1978).

Enfin, Pang *et al.* (1994) ont isolé d'un extrait organique de *L. nebularis* un aldéhyde volatil, le 2,4-diphénylbut-2-énal, possédant des activités biologiques intéressantes notamment anti-infectieuses et cytotoxiques.

INTÉRÊTS THÉRAPEUTIQUES

Les activités biologiques des extraits bruts ou des constituants purifiés de *L. nebularis* sont regroupées dans le tableau 1.

Activités antibiotique et antifongique

L'activité antibactérienne d'un extrait aqueux de *L. nebularis* a été découverte par Ehrenberg *et al.* (1946a, b). Ces auteurs ont rapporté que des extraits organiques de *Clitocybe*

nébuleux possèdent une activité bactériostatique *in vitro* sur des mycobactéries responsables des tuberculoses humaine et animale et sur *Brucella abortus*, agent de la brucellose humaine. La nébularine pourrait au moins en partie rendre compte de ces effets puisqu'elle possède *in vitro* une forte activité antibiotique contre les différents types de bacilles tuberculeux (Löfgren & Luning, 1953).

Plus récemment, il a été montré que le 2,4-diphénylbut-2-énal possède une activité antibiotique contre des germes Gram positif (*Bacillus subtilis* et *Bacillus brevis*) et une activité antifongique contre *Paecilomyces varioti* et *Mucor mielhei* (Pang *et al.*, 1994).

Activité antivirale

En étudiant de façon systématique l'activité antivirale *in vitro* d'extraits bruts d'une trentaine de champignons, Autrou *et al.* (1993) ont montré que des extraits de *L. nebularis* possèdent une activité contre les virus de l'Herpès (HSV1 et HSV2), de la poliomyélite (Poliovirus) et de la stomatite vésiculeuse (VSV).

Dès 1956, Tamm *et al.* ont observé une inhibition par la nébularine de la multiplication *in vitro* du virus de la grippe (*Influenzavirus* type B). Ainsi, la nébularine interviendrait pour beaucoup dans l'activité antivirale du Clitocybe nébuleux et pourrait présenter, à ce titre, un intérêt thérapeutique.

Activité antiparasitaire

L'activité antiparasitaire du Clitocybe nébuleux, essentiellement due à la nébularine, concerne à la fois des protozoaires (amibes) et des helminthes (trématodes). En effet, la nébularine est capable, en interférant avec la synthèse des acides nucléiques, d'inhiber la croissance d'*Entamoeba histolytica*, agent responsable de l'amibiase (Das & Baer, 1991). De plus, El Kouni *et al.* (1987) ont montré un effet bénéfique de l'administration de nébularine à des souris infectées par l'agent de la bilharziose, *Schistosoma mansoni*.

Activité oncostatique

La nébularine est principalement responsable de l'activité oncostatique du Clitocybe nébuleux. Dès 1955, des études *in vitro*

révèlent que la nébularine est un antimétabolite toxique pour des cellules sarcomateuses (Bieseke *et al.*, 1955). Par la suite, l'activité antimétabolite de la nébularine sera confirmée sur différents modèles expérimentaux (Henderson, 1968 ; Smith *et al.*, 1974 ; Bohr, 1978). Des études récentes ont montré que la nébularine a, en induisant des aberrations mitotiques et des cassures chromosomiques, un effet génotoxique (Brown & Konuk, 1994 ; Milton *et al.*, 1992).

Toutefois, l'utilisation de la nébularine *in vivo* comme agent de chimiothérapie est très difficile en raison de sa grande toxicité (Lynch *et al.*, 1981 ; Milton *et al.*, 1992). Aussi, plusieurs stratégies visant à améliorer l'index thérapeutique de la nébularine ont été développées. Certains auteurs ont proposé d'utiliser la nébularine en association avec des agents protecteurs des tissus sains (Lynch *et al.*, 1981). Actuellement, plusieurs équipes cherchent à développer des analogues structuraux de la nébularine qui seraient plus efficaces et/ou mieux tolérés que le composé parent (Secrist *et al.*, 1994 ; Swayze *et al.*, 1997).

Enfin, il convient de noter que la nébularine n'est pas le seul constituant cytotoxique du champignon. Pang *et al.* (1994) ont décrit une activité cytotoxique intermédiaire du 2,4-diphénylbut-2-énal contre des cellules leucémiques murines.

Agglutination de cellules

Les lectines de *L. nebularis* sont capables d'agglutiner des globules rouges animaux (Zaremba, 1973) et humains (Tetry *et al.*, 1953 ; Coulet *et al.*, 1970 ; Horejsi & Kocourek, 1978) ainsi que des cellules leucémiques (Dornberger *et al.*, 1976).

CONCLUSION

Malgré un intérêt gastronomique très limité et controversé, *Lepista nebularis* fait l'objet de nombreuses études en raison de ses activités biologiques (oncostatique, antibactérienne, antivirale et antiparasitaire) potentiellement intéressantes d'un point de vue thérapeutique.

La nébularine, un nuléoside purique, est en grande partie responsable des propriétés biologiques du Clitocybe nébu-

Composés	Activités	Références
Extraits bruts	Antibiotique <i>Mycobacterium</i> sp. <i>Brucella abortus</i>	Ehrenberg <i>et al.</i> (1946 a et b)
	Antivirale HSV ^a types 1 et 2 Poliovirus VSV ^b	Autrou <i>et al.</i> (1993)
Lectines	Hémagglutination	Tétty <i>et al.</i> (1953) Horejsi & Kocourek (1978)
Nébularine	Antibiotique <i>Mycobacterium</i> sp.	Löfgren & Luning (1953)
	Antivirale Influenzavirus type B	Tamm <i>et al.</i> (1956)
	Antiparasitaire <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Schistosoma mansoni</i>	Das & Baer (1991) El Kouni <i>et al.</i> (1987)
	Oncostatique	Brown & Weliky (1953) Smith <i>et al.</i> (1974) Milton <i>et al.</i> (1992)
2,4-diphénylbut-2-énal	Antibiotique <i>Bacillus subtilis</i> <i>Bacillus brevis</i>	Pang <i>et al.</i> (1994)
	Antifongique <i>Paecilomyces varioti</i> <i>Mucor mielhei</i>	Pang <i>et al.</i> (1994)
	Oncostatique	Pang <i>et al.</i> (1994)

Tableau 1 : Activités biologiques de *Lepista nebularis*
^a HSV : virus de l'herpès ; ^b VSV : stomatite vésiculeuse

leux. Tout d'abord extraite de carpophores, elle est maintenant facilement obtenue par biotechnologie ou par synthèse chimique. Aujourd'hui, de nombreuses études sont entreprises dans le but d'optimiser les activités biologiques de *L. nebularis* ; citons la pharmacomodulation de la nébularine ou l'évaluation d'analogues structuraux de ce nucléoside.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient très sincèrement Régis Courtecuisse, Pierre Arthur Moreau et Miquel A. Pérez-De-Gregorio Capella pour leurs précieux renseignements sur la taxonomie de *Lepista nebularis*.

REFERENCES

- AUTROU I., AMOROS M., BOUSTIE J. & GIRRE L., 1993 – Criblage de l'activité antivirale *in vitro* de macromycètes. *Plantes médicinales et phytothérapie* 26 (4) : 347-355.
- BEZANGER-BEAUQUESNE L., 1991 – Aspect médicinal des champignons. *Actualités pharmaceutiques* 292 : 68-70.
- BIESELE J.J., SLAUTTERBACK M.C. & MARGOLIS M., 1955 – Unsubstituted purine and its riboside as toxic antimetabolites in mouse tissue cultures. *Cancer* 8 : 87-96.
- BIGELOW H.E., 1982 – North american species of *Clitocybe*. Part. I. Ed. J. Cramer, Vaduz, Liechtenstein, 280 p.
- BOHR V., 1978 – Effects of purine riboside on nucleic acid synthesis in ascite cells. *Biochimica et Biophysica Acta*, 519 : 125-137.
- BON M., 1997 – Flore mycologique d'Europe. Les Clitocybes, Omphales et ressemblants. *Documents mycologiques*, Hors série n°4, 181 p.
- BRESINSKY A. & BESL H., 1990 – A colour Atlas of Poisonous Fungi. Wolfe Publ. Ltd, Stuttgart, Allemagne, 295 p.
- BROWN E.G. & KONUK M., 1994 – Plant cytotoxicity of nebularine (purine riboside). *Phytochemistry* 37 : 1589-1592.
- BROWN G.B. & WELIKY V.S., 1953 – The synthesis of 9--D-ribofuranosylpurine and the identity of nebularine. *Journal of Biological Chemistry* 204 : 1019-1024.
- CHO S.M., KOSHINO H., YU S.H. & YOO I.D., 1998 – A mannofucogalactan, fomitellane A, with mitogenic effect from fruit bodies of *Fomitella fraxinea* (Imaz.). *Carbohydrate Polymers* 37 : 13-18.
- CLAUS G., 1978 – Des odeurs en Mycologie. *Documents mycologiques* 8 (30-31) : 31-63.
- COOPER R., HORAN A.C., GUNNARSSON L., PATEL M. & TRUUMIES L., 1986 – Nebularine from a novel *Microbispora* sp. *Journal of Industrial Microbiology* 1 : 275.
- COULET M., MUSTIER J. & GUILLOT J., 1970 – Les hémagglutinines des cham-

pignons. *Revue de mycologie* 35 (2-3) : 71-89.

COURTECUISSÉ R. & DUHEM B., 1994 – Guide des champignons de France et d'Europe. Eds Delachaux et Niestlé, Lausanne, Suisse, 480 p.

DAS S.R. & BAER H.P., 1991 – Inhibition of axenically grown *Entamoeba histolytica* by purine nucleoside analogues and actions of natural nucleosides. *Tropical Medicine and Parasitology* 42 : 161-163.

DONK M.A., 1949 – Nomenclatural notes on generic names of Agarics (Fungi : Agaricales). *Bulletin du Jardin Botanique de Buitenzorg* 18 : 321-322.

DORNBERGER K., GUTSCHE W., HORSCHAK R. & ZURECK A., 1976 – Potentially membrane active cancerostatic from Basidiomycetes. Brevet allemand 126, 818 (Cl A61K35/84) du 17/08/1977, Appl. 194, 140 du 30/07/1976 ; 10 p.

EHRENBERG L., HEDSTRÖM H., LÖFGREN N. & TACKMAN B., 1946a – Antibiotic effect of Agarics on Tubercle Bacilli. *Svensk Kemisk Tidskrift* 58 : 269-270.

EHRENBERG L., HEDSTRÖM H., LÖFGREN N. & TACKMAN B., 1946b – Inhibition of Tubercle Bacilli and *Brucella abortus* by Agarics. *Svensk Farmaceutisk Tidskrift* 58 : 645-646.

EL KOUNI M.H., MEISSNER N.J. & CHA S., 1987 – Treatment of schistosomiasis by purine nucleoside analogues in combination with nucleoside transport inhibitor. *Biochemical Pharmacology* 36 : 3815-3821.

FOX J.J., WEMPEN I., HAMPTON A. & DOERR I.L., 1958 – Thiation of nucleosides. I. Synthesis of 2-amino-6-mercapto-9--D-ribofuranosylpurine ("Thioguanosine") and related purine nucleosides. *Journal of American Chemical Society* 80 : 1669-1675.

KUSHI K. & OGAWA K., 1990 – Brevet japonais 01.164.828 du 25/06/1990.

GAO Q., BERNTZEN G., JIANG R., KILLIE M.K. & SELJELID R., 1998 – Conjugates of *Tremella* polysaccharides with microbeads and their TNF-stimulating activity. *Planta medica* 64 : 551-554.

HARMAJA H., 1974 – A revision of the generic limit between *Clitocybe* and *Lepista*. *Karstenia* 14 : 82-92.

HASHIZUME T. & IWAMURA H., 1966 – A new synthesis of nebularine and 7-D-ribofuranosylpurine. Part I. Synthesis in nucleoside antibiotics. *Tetrahedron Letters* 6 : 643-648.

HENDERSON J.F., 1968 – *Cancer Chemotherapy*, Reports 1 : 375.

HOREJSI V. & KOCOUREK J., 1978 – Studies on lectins. XXXVI. Properties of some lectins prepared by affinity chromatography on O-glycosyl polyacrylamide gels. *Biochimica Biophysica Acta* 538 : 299-315.

ISONO K. & SUZUKI S., 1960 – 9--D-ribofuranosylpurine from a Streptomycete. *Journal of Antibiotics*, 13 A : 270-272.

ITOH W., 1997 – Augmentation of protective immune responses against viral infection by oral administration of Schizophyllan. *Mediators of Inflammation* 6 : 267-269.

KUBO I., KIM M., WOOD W.F. & NAOKI H., 1986 – Clitocine, a new insecticidal nucleoside from the mushroom *Clitocybe inversa*. *Tetrahedron Letters* 27 : 4277-4280.

LAESSØE T., LINCOFF G. & DEL CONTE A., 1996 – The Knopf mushroom

book. Ed. A.A. Knopf, Toronto, Canada, 256 p.

LEUNG M.Y.K., FUNG K.P. & CHOY Y.M., 1997 – The isolation and characterization of an immunomodulatory and anti-tumor polysaccharide preparation from *Flammulina velutipes*. *Immunopharmacology* 35 : 255-263.

LÖFGREN N. & LÜNING B., 1953 – On the structure of nebularine. *Acta Chemica Scandinavica* 7 : 225.

LYNCH T.P., PARAN J.H. & PATERSON A.R., 1981 – Therapy of mouse leukemia L1210 with combinations of nebularine and nitrobenzylthioinosine 5'-monophosphate. *Cancer Research* 41 : 560-565.

MAZZA R., 1998 – Introduzione alla "micologia". *Pagine di Micologia* 10 : 29-96.

MILTON J.M., KONUK M. & BROWN E.G., 1992 – *Lepista nebularis*, producer of nebularine. *Mycologist* 6 : 44-45.

MIZUNO M., MORIMOTO M., MINATO K. & TSUCHIDA H., 1998 – Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry* 62 : 434-437.

MONTEGUT J., 1992 – Encyclopédie analytique des champignons. Société d'Édition Champignons et Nature, Orgeval, France, 1109 p.

MORI S., SOGAWARA I. & ITO W., 1989 – Brevet européen 342.544 du 23/11/1989.

PANG Z., ANKE H. & STERNER O., 1994 – A chemical investigation of the fruit bodies of *Lepista nebularis*. *Acta Chemica Scandinavica* 48 : 408-410.

ROMAGNESI H., 1995 – Atlas des champignons d'Europe. Eds. Bordas Nature, Paris, France, 290 p.

SCHIAO M.S., LIN L.J., YEH S.F. & CHOU C.S., 1989 – Structures, biosynthesis and biological functions of oxygenated triterpenoids in *Ganoderma lucidum*. *Chung Yang Yen Chiu Yuan Chih Wu Yen Chiu So Chuan K'an* 9 : 235-243.

SECRIST J.A., SHORTNACYPFOWLER A., BENNET L.L. & MONTGOMERY J. A., 1994 – Synthesis and biological evaluation of 8-substituted derivatives of nebularine (9--D-ribofuranosylpurine). *Nucleosides & Nucleotides* 13 : 1017-1029.

SMITH C.M., SYNDER F.F., FONTENELLE L.J. & HENDERSON J.F., 1974 – Improved methods for the study of drug effects on purine metabolism and their application to nebularine and 7-deazanebularine. *Biochemical Pharmacology* 23 : 2023-2035.

SWAYZE E.E., DRACH J.C., WOTRING L.L. & TOWNSEND L.B., 1997 – Synthesis, antiproliferative and antiviral activity of [4,5-d]isothiazole nucleosides as 5:5 fused analogs of nebularine and 6-methylpurine ribonucleoside. *Journal of Medicinal Chemistry*, 40 : 771-784.

TAMM I., FOLKERS K. & SHUNK C.H., 1956 – Certain benzimidazoles, benzenes, and ribofuranosylpurines as inhibitors of *Influenza B Virus* multiplication. *Journal of Bacteriology* 72 : 59-63.

TETRY A., SUTTON E. & MOULLEC J., 1953 – Mise en évidence d'une phytohémagglutinine spécifique anti-A₁ chez le champignon *Clitocybe nebularis*. *Compte Rendu de l'Académie des Sciences* 237 : 1566-1567.

WANG S.Y., HSU M.L., HSU H.C., TZENG C.H., LEE S.S., SHIAO M.S. & HO C.K., 1997 – The anti-tumor effect of *Ganoderma lucidum* is mediated

- by cytokines. *International Journal of Cancer* 70 : 699-705.
- WATANABE N., OBUCHI T., TAMAI M., ARAKI H., OMURA S., JUN-SHAN Y., DE-QUAN Y., XIAO-TIAN L. & JUN-HUA H., 1990 – A novel N⁶-substituted adenosine isolated from Mi Huan Jun (*Armillaria mellea*) as a cerebral –protecting compound. *Planta medica* 56 : 48-52.
- XIA D. & LIN Z., 1989 – Effects of *Tremella* polysaccharides on immune function in mice. *Zhongguo Yaoli Xuebao* 10 : 453-457.
- XUE W., WAN S. & CHEN Q., 1987 – Antiulcer effect of the polysaccharides from *Tremella fuciformis*, spores of *Tremella fuciformis* and *Auricularia auricula*. *Zhongguo Yaoke Daxue Xuebao* 18 : 45-47.
- YUAN Z.M., HE P.M., CUI J. & TAKEUCHI H., 1998 – Hypoglycemic effect of water-soluble polysaccharide from *Auricularia auricula-judae* Quél. On genetically diabetic KK-Ay mice. *Bioscience, Biotechnology & Biochemistry* 62 : 1898-1903.
- ZAREMBA S., 1973 – Influence of a specific type of factors on agglutination of erythrocytes of selected species of animals. Activity of PHA against erythrocytes of different species of animals. *Folia Biol. (Krakow)* 21 : 391-410.