

## Modulación anti-inflamatoria con extractos fúngicos

### Anti-inflammatory modulation with fungal extracts

Héctor José Pérez Hernández<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-4628-7436>

Mirta Álvarez Castelló<sup>2</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0370-3759>

Teresa Irene Rojas Flores<sup>3</sup> <http://orcid.org/0000-0003-2601-9626>

<sup>1</sup>Hospital Provincial Saturnino Lora. Santiago de Cuba, Cuba.

<sup>2</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Calixto García. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup>Facultad de Biología, Universidad de la Habana. La Habana, Cuba.

**\*Autor para correspondencia:** [hectorinmunologia@gmail.com](mailto:hectorinmunologia@gmail.com)

#### RESUMEN

Un nuevo paradigma redefine la inmunología clínica; el estudio del fenómeno de "inmunobiografía" que expande el horizonte de estrategias terapéuticas. La diversidad molecular del reino de los hongos es fuente potencial de moléculas antiinflamatorias, con aplicabilidad en el contexto de la salud humana. El objetivo de este trabajo es analizar las evidencias científicas que sustentan la aplicabilidad y generalización de una estrategia de modulación anti-inflamatoria con extractos fúngicos.

El reino de los hongos posee una enorme diversidad de especímenes. Son fuente de moléculas con potencial moderatorio de la respuesta inmune. La evidencia empírica sugiere un efecto multidimensional en la modulación de la inflamación, con resultados que sustentan un promisorio rol en la generación de nuevas oportunidades terapéuticas. Una mejor comprensión de la modulación molecular y celular de la inmunoterapia con alérgenos es esencial para el diseño y evaluación de metodologías de polarización de la respuesta tolerogénica y redefine el valor de la inmunidad entrenada en escenarios terapéuticos con aplicabilidad y generalización. La sistematización de su estudio permitiría



lograr ofrecer una plataforma soberana de promoción y prevención de salud, de conjunto con la nutrición responsable y balanceada.

Sobre la base de la evidencia experimental, la mejor comprensión de los mecanismos generales de la inmunoterapia con alérgenos contribuye a esclarecer las metodologías hacia una forma promisorio de polarización de la respuesta tolerogénica de la inmunidad en escenarios terapéuticos, donde el extracto de los hongos redefine nuevos horizontes en el campo de la terapéutica razonada con potencial de aplicabilidad y generalización en la modulación anti-inflamatoria.

**Palabras clave:** hongos; inmunomodulador; inflamación.

## ABSTRACT

A new paradigm is redefining clinical immunology; the study of the "immunobiography" phenomenon is expanding the horizon of therapeutic strategies. The molecular diversity of the fungal kingdom is a potential source of anti-inflammatory molecules with applicability in the context of human health. The objective of this work is to analyze the scientific evidence that supports the applicability and generalizability of an anti-inflammatory modulation strategy with fungal extracts.

The fungal kingdom possesses an enormous diversity of species. They are a source of molecules with the potential to moderate the immune response. Empirical evidence suggests a multidimensional effect on inflammation modulation, with results that support a promising role in generating new therapeutic opportunities. A better understanding of the molecular and cellular modulation of allergen immunotherapy is essential for the design and evaluation of methodologies for polarizing the tolerogenic response and redefines the value of trained immunity in therapeutic scenarios with applicability and generalization. Systematizing its study would allow the development of a comprehensive platform for health promotion and prevention, in conjunction with responsible and balanced nutrition. Based on experimental evidence, a better understanding of the general mechanisms of allergen immunotherapy helps to clarify methodologies towards a promising form of polarization of the tolerogenic response of trained immunity in therapeutic scenarios, where the extract of fungi redefines new horizons in the field of reasoned therapeutics with potential applicability and generalization in anti-inflammatory modulation.

**Keywords:** fungus; Immunomodulator; inflammation.



**Recibido:** 29/04/2025**Aprobado:** 20/02/2026

## Introducción

Un nuevo paradigma que redefine a la inmunología clínica es el estudio del fenómeno de "inmunobiografía" en el que se relacionan, como concepto revolucionario, aspectos tales como tipo, dosis, intensidad y secuencia temporal de estímulos antigénicos a los que cada individuo está expuesto a lo largo de su vida. Sobre la base de la memoria y plasticidad registrada del sistema inmune <sup>(1)</sup> se postula que pueda desempeñar un rol crucial en cómo respondemos a futuros retos antigénicos y señales de peligro.

Los resultados experimentales, desmontan el dogma de la memoria como característica propia de la inmunidad adaptativa. El estudio de la denominada "inmunidad entrenada", es donde convergen la reprogramación epigenética, ampliamente definida como cambios sostenidos en la expresión génica y la fisiología celular que no implican cambios genéticos permanentes como mutaciones y recombinación, que son esenciales para la inmunidad adaptativa. Se abre una puerta a nuevos enfoques de vacunas, nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento de estados de inmunodeficiencia y modulación de la inflamación exagerada en enfermedades autoinflamatorias.<sup>(2)</sup>

El rol de la inmunidad entrenada como contribuyente a la inflamación entre las perspectivas de la inmunobiografía, a partir de que las características principales de las células de inmunidad entrenada es una mayor producción de citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-1 $\beta$  en respuesta a un desafío posterior, <sup>(3)</sup> y la capacitación de células inmunes innatas para el reconocimiento de las señales de daño "propias" (DAMP), <sup>(4)</sup> de forma tal que factores relacionados con la historia inmunológica y las experiencias de vida podrían influir en favorecer la inmunidad entrenada o una respuesta de tolerancia/inmunosupresión, influenciados por la dosis, el momento y la naturaleza de la exposición al patógeno o PAMP. En este sentido la gran diversidad del reino *Fungi* abre nuevos escenarios terapéuticos.

Estimaciones especializadas sitúan la cifra total de hongos en el planeta en alrededor de unos 3 millones de especímenes. <sup>(5)</sup> Solo se conocen alrededor de 100 000 especímenes, lo que representa menos del 3,3 % del total estimado. A pesar de esto la ya enorme



diversidad conocida, son en su mayoría organismos poco estudiados.<sup>(6)</sup> El estado de conocimiento de los hongos está en un “punto crítico” respecto a su biología,<sup>(7)</sup> con un grado mayor de incertidumbre en función de su relación con el entorno y en especial con los seres humanos.

Los hongos componen una fuente potencial de moléculas con efecto inmunomodulador. Por si solos como reino ocupan el segundo lugar en número entre todos los organismos vivos, pudiéndose encontrar en diversidad de sustratos como el agua, el suelo, excrementos de animales, restos vegetales vivos y muertos (cortezas, troncos, hojas, ramas, lianas, semillas e inflorescencias), donde desempeñan un importante rol en el mantenimiento del equilibrio ecológico y la redistribución de energía en la cadena trófica de la vida.<sup>(7)</sup>

En este contexto los extractos de especímenes del reino *fungi* se posicionan como candidatos promisorios, devenidos en especies medicinales útiles como herramientas terapéuticas en la polarización hacia una respuesta tolerogénica de la inmunidad entrenada, con efectos a largo plazo en la reducción del umbral proinflamatorio por lo cual se plantea como objetivo analizar, en base a la evidencia experimental disponible, las potencialidades de su uso en la modulación de la inflamación.

## Métodos

Se realizó un estudio de revisión bibliográfica que trata la evidencia experimental y clínica relevante en relación con las posibilidades de modular la respuesta inflamatoria mediante el empleo de extractos fúngicos, así como su accionabilidad como estrategia potencialmente generalizable en la atención primaria de salud, en el marco programático de la estrategia nacional de seguridad alimentaria.

De igual manera se realizó una búsqueda documental en las principales bases de datos biomédicas MEDLINE y SCOPUS seleccionadas en función de los altos estándares y confiabilidad de la información depositada, mediante sus respectivos motores de búsqueda, así como en los servicios de Google académico empelando criterios de búsqueda estratificada por ensayos clínicos y estudios experimentales.

La búsqueda se realizó entre el 30 de julio y el 23 de octubre del 2023 con un hallazgo inicial de 650 resultados. Se pre-incluyeron aquellas publicaciones que respondían a los criterios de búsqueda, cualquier idioma y fecha de publicación, sin restringir el período de tiempo, fueron seleccionados un total de 57 artículos, en función de la robustez del diseño,

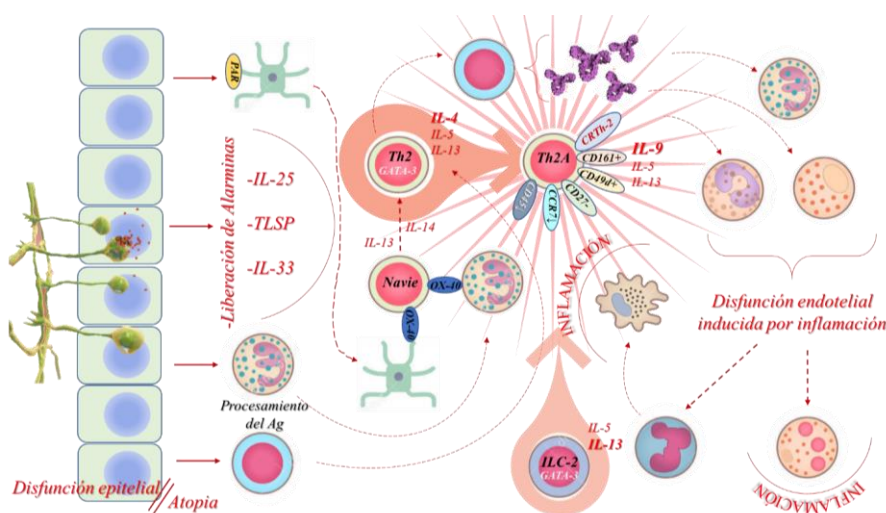


la confiabilidad y pertinencia de las técnicas analíticas y estadísticas empleadas, la relevancia de los resultados, el cumplimiento de los aspectos éticos según fuera el caso, así como la integralidad del análisis de la discusión y la pertinencia general de su contenido. La investigación se sustentó en métodos teóricos, tales como el análisis-síntesis; el análisis documental; el histórico-lógico y el inductivo-deductivo.

## Desarrollo

Una rápida revisión de la bibliografía científica, permite comprender la diversidad de fenómenos que convergen en la interface epitelio-microfauna y sus implicaciones en el contexto de la sensibilización alérgica. Los roles compartidos de las células dendríticas son activadas por proteasas y el efecto de las alarminas sobre la capacitación de los basófilos en un fenotipo de procesamiento y presentación antigénica. Convergen en la polarización de los linfocitos *naive* vía OX-40/OX-40L hacia fenotipos pro-alérgicos Th2, con el posterior reclutamiento y activación de célula linfoides innatas tipo 2, promotoras de los superfenotipos de alto poder alérgico Th2A, se amplifican la red de señales que culminan con una respuesta de perfil Th2 exagerada frente a los alérgenos fúngicos, <sup>(8,9)</sup> como se observa en la figura 1.

**Fig.1:** Modelo canónico de la interacción epitelio-microfauna y su respuesta alérgica



Leyenda: receptores de reconocimiento de proteasa (PAR), linfopoyetina tímica estromal (TLSP), antígeno (Ag), clúster de diferenciación "x" (CDx), interleucina "x" (IL-x), , factor de transcripción Guanina Adenina Timina Adenina tipo 3 (GATA-3), receptor de Prostaglandina D2 (CRTh2), receptor tipo C-C de quimocinas 7 (CCR7), receptores del



factor de necrosis tumoral, miembro 4 (OX-40), célula linfoide innata tipo 2 (ILC-2), Adaptado de: **Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10aed. Madrid: Elsevier; 2021.**

El consumo de hongos es una tradición ancestral con popularidad en ascenso. Sin embargo, su ingestión no está libre de riesgos. La intoxicación por hongos es bastante difícil de diagnosticar y tratar ya que los síntomas son similares a los causados por enfermedades comunes; y al químicamente poder estar equipados con toxinas potentes, lo que a su vez tiene un gran valor de investigación, especialmente para identificar posibles nuevos fármacos.<sup>(10)</sup> La gran variedad de hongos, de la mano de su alto valor nutricional, baja proporción de calorías, y la abundante concentración de metabolitos secundarios bioactivos, es ampliamente reconocida.<sup>(11)</sup> La manipulación contralada de dichos fenómenos, abre la puerta a interesantes estrategias terapéuticas para el relanzamiento de nuevas formas de entender la inmunomodulación de la respuesta inflamatoria.

La micofauna es una fuente rica de proteínas con propiedades citotóxicas y anticancerígenas; un grupo de ellas son conocidas por su marcado efecto inmunomodulador: las proteínas inmunomoduladoras fúngicas (FIPs), con mecanismos inmunomoduladores muy variados y dependientes del origen del compuesto; sus efectos se pueden resumir en: inmunomoduladores antitumorales y antiproliferativos.<sup>(12)</sup> De forma general las evidencias y la comunidad científica confluyen en un consenso general respecto al de la micofauna medicinal como una fuente importante de beneficios para la salud.<sup>(3)</sup>

Asímismo, en pacientes con cáncer de mama después de la quimioterapia estándar y la finalización reciente de la radioterapia con extractos de *C. versicolor*, se ha constatado un aumento en el recuento de linfocitos en relación con la dosis de 6 y 9 g / día, con un aumento de la actividad funcional de las células asesinas naturales con 6 g / día y un aumento relacionado con la dosis en las células T CD8 + y las células B CD19 +, a diferencia de las células T CD4 + o las células NK CD16 + 56 +. El estudio mostró un marcado perfil de seguridad.<sup>(13)</sup>

Con extractos de *Ganoderma lucidum* en pacientes con cáncer de pulmón avanzado se han corroborado efectos beneficiosos sobre la calidad de vida. En pacientes que toman 600 mg/d del extracto rico en polisacárido fúngicos tres veces al día durante 12 semanas, se observó una marcada mejoría en la calidad con puntuaciones de Karnofsky significativamente más altas que en el grupo placebo.<sup>(14)</sup>



De forma similar en el mismo contexto clínico, con *Ganoderma lucidum* se ha observado que con la administración de dosis de 1800 mg / d tres veces al día durante 12 semanas en 34 pacientes estudiados aparecen efectos tangibles sobre las funciones inmunológicas, al registrar aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de IL-2, IL-6 e IFN- $\gamma$ , Cd56 +, respuestas de fitohemaglutinina (PHA) y actividad NK, así como disminuciones significativas en IL-1 y TNF- $\alpha$ ,<sup>(15)</sup> con relación a la peculiaridad de ser una condición donde la disminución de la respuesta inmune marca su progresión y dichos efectos son indicativos de una reversión aparente e inmunoestimulación clínicamente relevante.

En pacientes con cáncer de mama con terapia endocrina, los extractos de polvo de esporas de *G. lucidum*, se han relacionado con la disminución de concentraciones séricas de TNF- $\alpha$  e IL-6, con mejoría ostensible de la calidad de vida con un tratamiento de 1000 mg de tres veces al día durante 4 semanas; sin eventos adversos graves o severos atribuibles al uso del producto.<sup>(16)</sup>

En similar contexto oncológico los extractos *Pleurotus cornucopiae* han demostrado ser responsables del aumento de los niveles de interferón IFN- $\gamma$  e IL-12, y un aumento menor en la actividad de las células NK en los sujetos tratados, mientras que los niveles séricos de citoquinas tipo Th2 IL-10 e IL-13 y otras citoquinas permanecieron sin cambios, luego de su administración durante ocho semanas.<sup>(17)</sup>

Con extractos de *Agaricus bisporus* en cáncer de próstata se ha constatado una marcada disminución en el nivel de antígeno prostático específico desde los primeros meses después de la administración de tabletas de extracto de hongos (seis cohortes de dosis de hongos: 4, 6, 8, 10, 12 y 14 g / día) hasta que se volvió indetectable. Al mismo tiempo, hubo un aumento en los niveles basales de IL-15 y disminuciones en las células mieloides supresoras (MDSC).<sup>(18)</sup>

*Lentinula edodes* estudiada en el contexto del cáncer de pulmón de células no pequeñas, así como en el cáncer hepatocelular, ha evidenciado similares efectos positivos. Particularmente en cáncer de pulmón de células no pequeñas el extracto se ha relacionado con la actividad antitumoral al mejorar la proliferación de células T citotóxicas (CD3+ CD8+) y CD3+ CD56+ NKT células, seguida de la elevación de quimiocinas/citoquinas proinflamatorias (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) e IL-12 proinflamatoria, observados en sujetos tratados con 4 mg/d durante 12 semanas en relación con el número total de pacientes involucrados en el ensayo.<sup>(19)</sup>



En el contexto del cáncer hepatocelular se ha evidenciado un incremento de la tasa de supervivencia sin recidiva de 2 años después de la resección, con 48,0 % para aquellos sin interrupciones y de 55,2 % para todos los pacientes con antecedentes de tratamiento con el extracto; observándose a su vez una disminución de la albúmina en el primer mes postoperatorio y se recuperaron gradualmente hasta el nivel preoperatorio a los 6 meses. No se observaron cambios en el porcentaje de linfocitos durante el seguimiento. Las puntuaciones pronósticas basadas en la inflamación se mantuvieron en niveles favorables después de la hepatectomía. No se observó toxicidad ni eventos adversos en ningún paciente. El extracto dio evidencias sobre una presumible seguridad y efecto en prevenir la recurrencia del cáncer hepatocelular después de la hepatectomía curativa.<sup>(20)</sup>

La inmunoterapia (AIT) convencional específica con alérgenos (TIA), basada en la administración de extractos alérgénicos, representa hasta ahora el protocolo único para la desensibilización de pacientes alérgicos.<sup>(21,22)</sup> Entre sus mecanismos destacan aumento en el número de células T reguladoras (Treg) CD4CD25<sup>(23)</sup> y de los niveles de IgG4,<sup>(24)</sup> TGF- $\beta$ ,<sup>(25)</sup> IFN- $\gamma$  e IL-10 esenciales para las actividades inmunomoduladoras de AIT.<sup>(26,27)</sup> La incorporación de la IL-10 a la combinación con IL-4/IL-13 permite que el isotipo cambie a IgG4 en lugar de IgE en células plasmáticas.<sup>(28)</sup>

El IFN- $\gamma$  inhibe la síntesis de interleucinas Th2 como IL-4, IL-5 e IL-13, además de modular así la formación de nuevos clones IgE secretores. La AIT también está relacionada con una reducción en los clones de células T específicas de antígeno y la producción de IgA2. Recientemente, AIT aumentó la diferenciación de las células T foliculares reg-TFH (CXCR5 Foxp3) y las células reguladoras B-Breg<sup>(29)</sup>. En el primer caso, TFH sintetiza la IL-21 e IL-4 necesarias para la proliferación de células B y la síntesis de anticuerpos<sup>(30)</sup> mientras las células B secretan IL-10 / TGF- $\beta$ , las cuales ayudan en la modulación inmune.<sup>(31)</sup>

Comparativamente la vía subcutánea (SCIT) respecto a sublingual (SLIT), aumenta el perfil de Treg y el bloqueo mediado por IgG de la unión de IgE y alérgenos a las células plasmáticas después de doce meses, sin embargo, los títulos de los anticuerpos bloqueadores inducidos por AIT aumentan aproximadamente 30 veces más que por la inmunoterapia sublingual en un menor margen de tiempo (6-10 semanas).<sup>(32)</sup> En la exploración mediante biopsias de mucosa nasal de pacientes sensibles a la hierba, por citar un ejemplo, aumentaron los niveles de ARNm de IL-10, observados dos años después de iniciado tratamiento con SCIT.<sup>(33)</sup>



Los mecanismos de acción del SCIT comparten muchas similitudes con SLIT. Entre los elementos críticos relacionados al efecto, las células de Langerhans en la mucosa oral son esenciales para la presentación del antígeno y la activación de los linfocitos T. La activación del receptor tipo Toll (TLR) TLR4 en estas células aumenta la síntesis de IL-10, TGF- $\beta$ , IFN- $\gamma$  y la expresión de IL-2 y Foxp3 en células Treg, como se ha evidenciado en los estudios de biopsias orales de epitelio y muestras de sangre periférica.<sup>(28)</sup>

Se conoce que el SLIT aplicado durante 52 semanas en pacientes con AR sensibles a los ácaros del polvo doméstico (HDM) también disminuye las células Th2,<sup>(34)</sup> así como en pacientes sensibles al polen del raigrás en seis meses. Sin embargo, la síntesis de anticuerpos IgG4 bloqueadores ocurre durante un tiempo más largo (~ 24 semanas) que el uso de SCIT (6-10 semanas),<sup>(35)</sup> lo que consolida el aumento de células B de memoria IgG 1-3 años después del tratamiento.<sup>(36)</sup>

Un papel importante lo desempeñan también las CD residentes en BM, las cuales enriquecidas para varias lectinas de tipo c, incluida Dectin-1, que puede unirse a beta-glucanos expresados en hongos y levaduras, en estudios *in vivo* se ha observado una mayor eficiencia fagocítica de partículas derivadas de levadura como de *Aspergillus conidia*, que en contraste con las CD esplénicas dependían en gran medida de Dectin-1. Al enfrentar estas partículas fúngicas a las CD de BM mejoraron la diferenciación de las células madre y progenitoras hematopoyéticas hacia los neutrófilos, al tiempo que aumentaron el mantenimiento de estos progenitores, lo que a criterio de los autores es relevante desde la perspectiva clínica por su capacidad de aproximarse a explicar la mayor susceptibilidad a las infecciones fúngicas después del daño de BM.

A pesar de que no está del todo claro cómo los mismos patrones inductores de hipersensibilidad, son capaces de modularla negativamente, el efecto de la AIT es un hecho científicamente verificable. Con el uso de alérgenos recombinantes se han obtenido resultados muy alentadores.

En un estudio de Liu y colaboradores donde ratones sensibilizados y desafiados con alternaria recibieron inmunoterapia subcutánea (SCIT) con cuatro dosis diferentes de rAlt a 1 (5, 50, 100 y 150  $\mu$ g) o PBS solamente, se observó cómo con las cuatro dosis diferentes de rAlt a 1, se logró una mejoría en la inflamación pulmonar y de las vías respiratorias, evidenciada mediante la exploración de los niveles séricos de MMCP-1, el número de células inflamatorias y los niveles de citoquinas en el líquido de lavado broncoalveolar (BALF).



Además, rAlt a 1-SCIT aumentó la expresión de *Alternaria*-sIgG1, rAlt a 1-sIgG1, rAlt a 1-sIgG2a y rAlt a 1-sIgG2b en suero; junto con el incremento en el número y porcentaje de células CXCR5PD-1Tfh aumentaron en el control de PC, respecto a la disminución observada en los grupos tratados con rAlt a 1-SCIT. En el análisis de correlación se observó una correlación positiva entre las células CXCR5PD-1Tfh y los grados de inflamación ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,01$ ), así como una relación positiva ligeramente marcada con los niveles de IL-4 ( $r = 0,55$ ,  $p = 0,005$ ) e IL-10 ( $r = 0,58$ ,  $p = 0,003$ ); Las células Breg mostraron una correlación opuesta con los grados de inflamación ( $r = -0,68$ ,  $p = 0,0003$ ), junto con una correlación negativa con los niveles de IL-4 ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,001$ ) e IL-10 ( $r = -0,53$ ,  $p = 0,008$ ).

De forma general este estudio verificó cómo en un modelo de ratón asmático inducido por *Alternaria* la inoculación de rAlt a 1 fue crítica al aliviar la progresión de la inflamación pulmonar mediante un potente efecto regulador sobre las células Tfh y Breg.

Asimismo, a pesar de los costos, la vía sublingual es una estrategia interesante, por la potencialidad con la que puede adaptarse a los sistemas de salud independientemente de su nivel de desarrollo. La experiencia cubana con el uso de extractos alergénicos de hongos anemófilos, con una tradición que se remonta desde mediados de los años 30, han aportado un saber hacer asistencial con un perfil de seguridad empírico elevado; la práctica médica en Cuba ha demostrado la ausencia de eventos adversos graves en los pacientes tratados, y la mejoría clínica significativa que refieren y es constatada por los profesionales de la salud en el ejercicio de su medio asistencial.

Entre las limitaciones del estudio se encontró insuficiente número de estudios clínicos con especímenes sin cuerpo fructífero o antecedentes referidos como alimento, así como un volumen de estudios clínicos en la última década desplazado hacia la región de Asia. Así mismo si bien la evidencia clínica es prometedora no existe un acompañamiento en las guías terapéuticas, lo que puede responder a causas disímiles, que no es objeto de estudio de esta revisión bibliográfica.

Se concluye que sobre la base de la evidencia experimental, la mejor comprensión de los mecanismos generales de la inmunoterapia con alérgenos contribuye a esclarecer las metodologías hacia una forma promisorio de polarización de la respuesta tolerogénica de la inmunidad entrenada en escenarios terapéuticos, donde los extractos fúngicos redefinen nuevos horizontes en el campo de la terapéutica razonada con potencial de aplicabilidad y generalización en la modulación anti-inflamatoria.



## Referencias bibliográficas

1. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA., Hirokawa K., et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. Clinical reviews in allergy & immunology. 2023[citado 27/07/24]; 64(2):109–22. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12016-021-08899-6>
2. Witkowski JM, Fulop T, Bryl E. Immunosenescence and COVID-19. Mechanisms of ageing and development. 2022[citado 27/07/24]; 204:111672. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0047637422000549?via%3Dihub>
3. Maheshwari A. Innate Immune Memory in Macrophages. Newborn (Clarksville, Md.), 2023[citado 27/07/24]; 2(1):60–79. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10193650/>
4. Tercan H., Riksen NP. Joosten ABL, Netea MG, Bekkering S. Trained Immunity: Long-Term Adaptation in Innate Immune Responses. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2021[citado 27/07/24]; 41(1):55–61. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/ATVBAHA.120.314212>
5. Restrepo-Rivera LM, Cardona-Castro N. Micobioma: diversidad fúngica en el cuerpo humano. CES Medicina. 2021[citado 27/07/24]; 35(2):113-25. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-87052021000200113](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052021000200113)
6. Mena-Portales J, Vilaró MC, Minter DW. Actualización del Plan de Acción de la Estrategia de Conservación de la Diversidad Fúngica en Cuba. Acta Botánica Cubana. 2022[citado 27/07/24]; 221. Disponible en: <http://www.revistasgeotech.com/index.php/abc/article/view/438/561>
7. Motta F, Gershwin ME, Selmi C. Mushrooms and immunity. Journal of autoimmunity. 2021[citado 27/07/24]; 117:102576. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841120302092?via%3Dihub>
8. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 10ªed. Madrid: Elsevier. 2021[citado 27/07/24]. Disponible en: <https://shop.elsevier.com/books/cellular-and-molecular-immunology/abbas/978-0-323-75748-5>
9. Gimenez-Rivera VA, Patel H, Dupuy FP, Allakhverdi Z, Bouchard C, Madrenas J, et al. NOD2 Agonism Counter-Regulates Human Type 2 T Cell Functions in Peripheral Blood



Mononuclear Cell Cultures: Implications for Atopic Dermatitis. *Biomolecules*. 2023[citado 27/07/24]; 13(2):369. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/13/2/369>

10.Lyons MJ, Ehrhardt C, Walsh JJ. Orellanine: From Fungal Origin to a Potential Future Cancer Treatment. *Journal of natural products*. 2023[citado 27/07/24]; 86(6):1620–31. Disponible en:<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jnatprod.2c01068>

11.Lee S, Yu JS, Lee SR, Kim KH. Non-peptide secondary metabolites from poisonous mushrooms: overview of chemistry, bioactivity, and biosynthesis. *Natural product reports*, 2022[citado 27/07/24]; 39(3):512–59. Disponible en:<https://pubs.rsc.org/en/content/articlehtml/2022/np/d1np00049g>

12.Lin J, Chen H, Bai Y, Li S, Liang G, Fan T, et al. Ganoderma immunomodulatory proteins: mushrooming functional FIPs. *Applied microbiology and biotechnology*. 2022[citado 27/07/24]; 106(7): 2367–80. Disponible en:[https://www.researchgate.net/publication/359571130\\_Ganoderma\\_immunomodulatory\\_proteins\\_mushrooming\\_functional\\_FIPs](https://www.researchgate.net/publication/359571130_Ganoderma_immunomodulatory_proteins_mushrooming_functional_FIPs)

13.Torkelson CJ, Sweet E, Martzen MR, Sasagawa M, Wenner CA, Gay J, Putiri A, Standish LJ. Phase 1 clinical trial of *Trametes versicolor* in women with breast cancer. *ISRN Oncol*. 2012[citado 27/07/24]; 2012(1). Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.5402/2012/251632>.

14.Gao Y, Dai X, Chen G, Ye J, Zhou S. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.) Lloyd (Aphyllophoromycetideae) polysaccharides (Ganopoly®) in patients with advanced lung cancer. *Int. J. Med. Mushrooms*. 2003[citado 27/07/24]; 5(4):369–82. Disponible en: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/708ae68d64b17c52,40f85691198060b9,29caf9ba3f525dbb.html>.

15.Gao Y, Zhou S, Jiang W, Huang M, Dai X. Effects of Ganopoly® (A *Ganoderma lucidum* polysaccharide extract) on the immune functions in advanced-stage cancer patients. *Immunol. Invest*. 2003[citado 27/07/24]; 32(3): 201–15. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/10614678\\_Effects\\_of\\_Ganopoly\\_R\\_A\\_Ganoderma\\_lucidum\\_Polysaccharide\\_Extract\\_on\\_the\\_Immune\\_Functions\\_in\\_Advanced-Stage\\_Cancer\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/10614678_Effects_of_Ganopoly_R_A_Ganoderma_lucidum_Polysaccharide_Extract_on_the_Immune_Functions_in_Advanced-Stage_Cancer_Patients).

16.Zhao H, Zhang Q, Zhao L, Huang X, Wang J, Kang X. Spore powder of *Ganoderma lucidum* improves cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing endocrine therapy: A



pilot clinical trial. Evid. Based Complementary Altern. Med. 2012[citado 27/07/24]; 2012: 809614. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/809614>.

17.Tanaka A, Nishimura M, Sato Y, Sato H, Nishihira J. Enhancement of the Th1-phenotype immune system by the intake of Oyster mushroom (Tamogitake) extract in a double-blind, placebocontrolled study. J. Tradit. Complement. Med. 2015[citado 27/07/24]; 6(4): 424–30. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5067930/>.

18.Twardowski P, Kanaya N, Frankel P, Synold T, Ruel C, Pal SK, et al. A phase I trial of mushroom powder in patients with biochemically recurrent prostate cancer: Roles of cytokines and myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) for Agaricus bisporus induced PSA responses. Cancer. 2015[citado 27/07/24]; 121(17): 2942–50. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5685188/>.

19.Wang X, Wang Y, Zhou Q, Peng M, Zhang J, Chen M, et al. Immunomodulatory effect of Lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients. Pathol. Oncol. Res. 2020[citado 27/07/24]; 26:499–505. Disponible en: <http://por.hu/2020/26/1/0499/0499a.pdf>.

20.Kamiyama T, Orimo T, Wakayama K, Kakisaka T, Shimada S, Nagatsu A, et al. Preventing Recurrence of Hepatocellular Carcinoma After Curative Hepatectomy With Active Hexose-correlated Compound Derived From Lentinula edodes Mycelia. Integr Cancer Ther. 2022[citado 27/07/24]; 21:15347354211073066. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1177/15347354211073066>.

21.Pechsrichuang P, Jacquet A. Molecular approaches to allergen-specific immunotherapy: Are we so far from clinical implementation? Clin Exp Allergy. 2020. [citado 27/07/24]; 50(5): 543-57. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cea.13588>.

22.Pavón-Romero GF, Parra-Vargas MI, Ramírez-Jiménez F, Melgoza-Ruiz E, Serrano-Pérez NH, Teran LM. 2022. "Allergen Immunotherapy: Current and Future Trends". Cells. 2022[citado 27/07/24]; 11(2): 212. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11020212>

23.Koh CH, Lee S, Kwak M, Kim BS, Chung Y. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. Exp Mol Med. 2023[citado 27/07/24]; 55(11): 2287-99. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01105-x>.

24.Di Bona D, Carlucci P, Spataro F, Paoletti G, Cognet-Sicé J, Scurati S, Canonica GW. IR (index of reactivity)-house dust mite sublingual immunotherapy liquid formulation for allergic rhinoconjunctivitis: Systematic review and meta-analysis of randomized and



nonrandomized studies. J Allergy Clin Immunol Glob. 2024[citado 27/07/24]; 3(2):100208. Disponible en <https://www.jaci-global.org/action/showPdf?pii=S2772-8293%2824%2900004-3>.

25.Rahman RS, Wesemann DR. Immunology of allergen immunotherapy. Immunother Adv. 2022[citado 27/07/24]; 2(1). Disponible en DOI: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac022>.

26.Veneziani I, Landolina N, Ricci B, Rossi O, Moretta L, Maggi E. How the Immune System Responds to Allergy Immunotherapy. Biomedicines. 2022[citado 27/07/24]; 10(11):2825. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112825>.

27.Kato M, Miyamoto M, Ando Y, Fujita Y, Yoshihara S. Effectiveness and Safety of Sublingual-Swallow Immunotherapy in Treating Severe Cow's Milk Protein Allergy. Indian J Pediatr. 2023[citado 27/07/24]; 90(5): 527. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04544-6>.

28.Linterman MA, Pierson W, Lee SK, Kallies A, Kawamoto S, Rayner TF, et al. Foxp3+ follicular regulatory T cells control the germinal center response. Nat Med. 2011[citado 27/07/24]; 17(8): 975-82. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3182542/>.

29.Shulman Z, Gitlin AD, Weinstein JS, Lainez B, Esplugues E, Flavell RA, Craft JE, Nussenzweig MC. Dynamic signaling by T follicular helper cells during germinal center B cell selection. Science. 2014[citado 27/07/24]; 345(6200): 1058-62. Disponible en: DOI: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4519234/>.

30.Inaba A, Tuong ZK, Zhao TX, Stewart AP, Mathews R, Truman L, et al. Low-dose IL-2 enhances the generation of IL-10-producing immunoregulatory B cells. Nat Commun. 2023[citado 27/07/24]; 14(1):2071. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37424-w>.

31.Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. Int Arch Allergy Immunol. 2020[citado 27/07/24]; 181(1): 71-80. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.1159/000503143>.

32.Durham SR, Shamji MH. Allergen immunotherapy: past, present and future. Nat Rev Immunol. 2022[citado 27/07/24]; 23(5): 317-28. Disponible en: DOI: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9575636/>.



- 33.Li H, Zhang Y, Tao Z. [Research progress of immune cell markers in allergic rhinitis for the evaluation of allergen immunotherapy]. 2024[citado 27/07/24]; 38(3):251-55;260. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11233217/>
- 34.Lee SP, Shin YS, Kang SY, Kim TB, Lee SM. Recent Advances in Allergen-Specific Immunotherapy in Humans: A Systematic Review. Immune Netw. 2022[citado 27/07/24]; 22(1): e12. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2022.22.e12>.
- 35.Goedhart M, Slot E, Pascutti MF, Geerman S, Rademakers T, Nota B. Bone Marrow Harbors a Unique Population of Dendritic Cells with the Potential to Boost Neutrophil Formation upon Exposure to Fungal Antigen. Cells. 2021[citado 27/07/24]; 11(1): 55. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11010055>.
- 36.Liu J, Yin J. Immunotherapy With Recombinant Alt a 1 Suppresses Allergic Asthma and Influences T Follicular Cells and Regulatory B Cells in Mice. Front Immunol. 2021 [citado 27/07/24]; 12: 747730. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.747730>.

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

### Contribuciones de los autores

Héctor José Pérez Hernández Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Investigación, Metodología, Visualización, Redacción – borrador original, Redacción – revisión y edición 50 %

Mirta Álvarez Castelló. Conceptualización, Análisis formal, Investigación, Metodología, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción – revisión y edición 30%

Teresa Irene Rojas Flores. Análisis formal, Metodología, Validación, Redacción – revisión y edición 20%

**Revisores:** Dr.C. Geovanis Olivares Paizan

Dr. C. Leonor Aties López

**Corrector:** Lic. Alexander Brossard Taureaux

