

Trabajo Fin de Máster

El microbioma: ¿un nuevo jugador para el
cáncer? Una revisión sistemática

The mycobiome: a new player for cancer? A
systematic review

Autor

Pablo Monge Blasco

Directora

Dra. Eva Latorre Duque

Facultad de Ciencias
Máster en Biología Molecular y Celular
2021-2022

Índice

Resumen	1
Abstract	3
Introducción	4
Cáncer	5
Características de las células cancerosas	5
Mutaciones y Cáncer	5
Crecimiento y desarrollo del cáncer	6
Angiogénesis y Metástasis	6
Clasificación de los cánceres	7
Sistema Inmunológico y Cáncer	7
Terapias frente al cáncer	8
Descubrimiento de Nuevos Fármacos	8
Los hongos y su papel como fuente de nuevos fármacos	9
Características de los hongos	9
El microbioma (micobioma) y su asociación con la salud y la enfermedad	10
El papel de los hongos en la Industria Farmacéutica	12
Objetivo	13
Material y Métodos	14
Resultados y Discusión	17
Búsqueda bibliográfica y estudios incluidos	17
Características de los estudios	17
Evaluación del efecto de los compuestos de origen fúngico sobre diferentes tipos de cáncer	18
Cáncer de mama	18
Cáncer de pulmón	20
Cáncer colorrectal	22
Cáncer de próstata	23
Cáncer de estómago	24

Cáncer de hígado	24
Cáncer cervico-uterino	25
Cáncer de esófago	26
Cáncer de páncreas	27
Leucemia	27
Otros tipos de cánceres	28
Conclusiones	30
Bibliografía	32
Anexos	49

Resumen

Antecedentes: Bajo la palabra *cáncer* se agrupa un conjunto de enfermedades caracterizadas por la aparición de una célula en el cuerpo que pierde el control del ciclo celular generando una masa tumoral que, además, tiene la capacidad de diseminarse e invadir otros tejidos e incluso de metastatizar, es decir, de disgregarse y colonizar otras partes del cuerpo. El cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel global y, por tanto, numerosos estudios se vuelcan en conocer los mecanismos implicados en los procesos patogénicos y en descubrir nuevos fármacos que permitan diseñar terapias más efectivas y menos agresivas que los tratamientos convencionales. Tradicionalmente, la mayor parte de esta búsqueda se ha focalizado en productos naturales procedentes de plantas medicinales, sin embargo, los hongos constituyen una extraordinaria fuente de metabolitos todavía por explotar debido al gran desconocimiento de la biodiversidad de este Reino. En las últimas décadas, la literatura científica relativa a la investigación de compuestos fúngicos bioactivos antitumorales ha crecido enormemente, por ello, este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión bibliográfica que permita recopilar información actualizada sobre los productos de origen fúngico con actividad antitumoral.

Métodos: Se realizaron búsquedas de trabajos publicados entre enero de 2012 y marzo de 2022 en PubMed, Web of Science, Cochrane Library y SCOPUS. Siguiendo las guías PRISMA 2020, se identificaron un total de 662 trabajos, de los cuales 126 fueron elegidos para su inclusión en la revisión.

Resultados: Numerosos compuestos fúngicos han revelado poseer efecto anticancerígeno manifestando diferentes actividades antitumorales (antiproliferativa, antiangiogénica, antimigratoria y antimetastásica), así como distinta efectividad, especificidad y toxicidad en los ensayos realizados sobre distintas líneas celulares cancerosas.

Conclusiones: Este trabajo resume la bondad de diferentes productos fúngicos con actividad antitumoral, algunos de ellos más efectivos que los tratamientos convencionales, y respalda el potencial que estos organismos tienen de sintetizar

metabolitos bioactivos, constituyendo una excelente fuente de fármacos anticancerígenos.

Palabras clave: cáncer, hongos, descubrimiento de fármacos, productos anticancerígenos, revisión.

Abstract

Background: The word cancer groups together a series of diseases characterized by the appearance of a cell in the body that loses control of the cell cycle, generating a tumor mass that, in addition, has the ability to spread and invade other tissues and even metastasize. , that is, to disintegrate and colonize other parts of the body. Cancer is the main cause of mortality globally and, therefore, numerous studies are focused on learning about the mechanisms implied in these pathogenic processes and discovering new drugs that allow the design of more effective and less aggressive therapies than conventional treatments. Traditionally, most of this research has focused on natural products from medicinal plants, however, fungi are an extraordinary source of metabolites to be exploited due to the great lack of knowledge of the biodiversity of this Kingdom. In the last decades, the scientific literature related to the investigation of bioactive fungal compounds has grown enormously, therefore, this work aims to carry out a systematic review that allows collecting information on products of fungal origin with antitumor activity.

Methods: PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and SCOPUS were searched for studies published between January 2012 and March 2022. Following the PRISMA 2020 guidelines, a total of 662 papers were identified, of which 126 were chosen for inclusion in the review.

Results: Numerous fungal compounds have been revealed to have an anticancer effect, manifesting different antitumor activities (antiproliferative, antiangiogenic, antimigratory and antimetastatic), as well as different effectiveness, specificity and toxicity in tests carried out on different cancer cell lines.

Conclusions: This work summarizes the goodness of the different fungal products with antitumor activity, some of them more effective than conventional treatments, and supports the potential of these organisms to synthesize bioactive metabolites, constituting an excellent source of anticancer drugs.

Keywords: cancer, fungi, drug discovery, anticancer products, review.

Introducción

El cáncer es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo con casi 10 millones de defunciones en 2020, lo que se calcula que corresponde a **una de cada seis muertes** registradas. Los datos de **incidencia** más elevados los presentan los cánceres de mama (11,7%), pulmón (11,4%) y colorrectal (10%), mientras que las tasas más elevadas de **mortalidad** se producen en los cánceres de pulmón (18%), colorrectal (9,4%) e hígado (8,3%), como se indica en los gráficos de sectores de la Figura 1 ¹. Los gastos económicos derivados de los tratamientos oncológicos a nivel mundial, ascendieron a 170.000 millones de euros ².

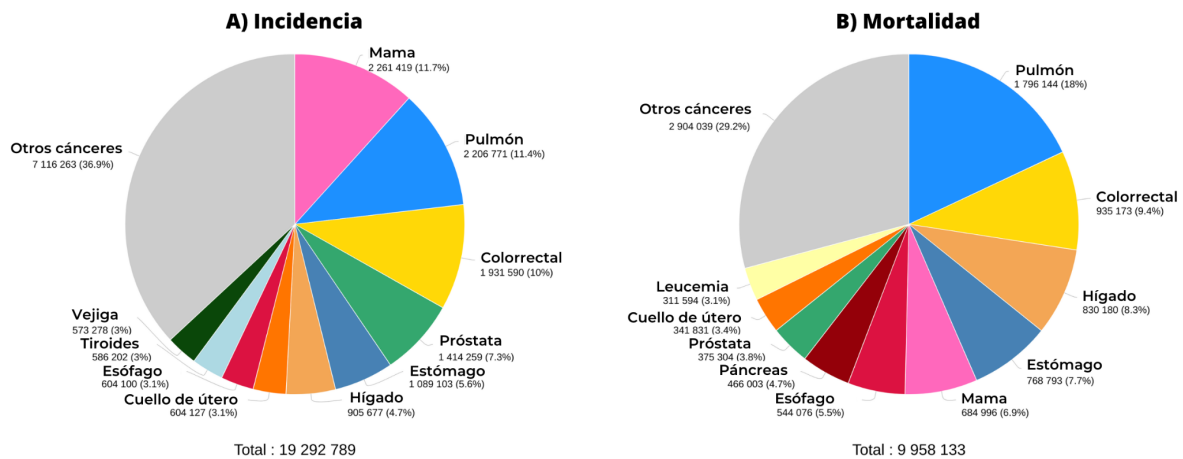


Figura 1. Datos de **A) Incidencia** y **B) Mortalidad** de los diferentes tipos de cánceres a nivel global, en 2020, expresados con números absolutos y porcentajes. Fuente: GLOBOCAN 2020 (adaptación), Observatorio Global de Cáncer, Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/> ¹

El cáncer es un conjunto de enfermedades que se producen por un comportamiento anómalo de las células y se caracteriza por un proceso incesante de crecimiento y división celular denominado **neoplasia**. El resultado de este proceso de multiplicación es la formación de masas de células o **tumores** que pueden llegar a dispersarse y colonizar otras partes del cuerpo formando nuevos tumores denominados **metástasis**. El cáncer es producido como consecuencia de un **desorden genético** que produce un fallo en el control de la proliferación de las

células que constituyen los tejidos somáticos. Este desorden es causado por mutaciones espontáneas en el ADN o debidas a la acción de agentes mutagénicos de diferente naturaleza: física, química o biológica ³.

Cuanto mejor entendamos estas enfermedades, más progreso haremos para disminuir los tremendos costos humanos y económicos del cáncer. Por ello, numerosos estudios se han centrado (y continúan centrándose) en investigar los complejos procesos asociados al desarrollo tumoral y en el desarrollo de métodos seguros y eficaces para prevenir, diagnosticar, tratar y, en última instancia, curar este conjunto de enfermedades ⁴.

Cáncer

Características de las células cancerosas

Las células cancerosas poseen dos propiedades características: la primera de ellas es la capacidad de reproducirse y proliferar superando las restricciones impuestas por el control del ciclo celular, es decir, llevando a cabo una división celular desregulada. La segunda, es la capacidad de migrar e invadir los tejidos circundantes reservados a otras células, alcanzar los líquidos circulatorios (sangre y/o linfa) y generar tumores secundarios o **metástasis** en otros lugares del cuerpo. En el caso de que una célula prolifere más de lo normal sin colonizar los tejidos próximos, se generará un **tumor benigno** cuya masa podrá ser extraída quirúrgicamente; de lo contrario, dará lugar a un **tumor maligno**. Por ello, la combinación de ambas propiedades (proliferación y migración/invasión), junto con la evasión del tumor frente a los mecanismos de defensa inmunitarios, es lo que convierte a las células cancerosas en peligrosas ^{5,6}.

Mutaciones y Cáncer

Las células cancerosas surgen como consecuencia de una mutación somática que es heredada por la descendencia, pudiendo ser debida a un cambio genético (alteración de la secuencia del ADN) o epigenético (cambio en la pauta de expresión génica). De esta manera, la mutagénesis (origen de la mutación) está relacionada con la carcinogénesis (origen del cáncer) ⁵. Por un lado, las mutaciones pueden originarse espontáneamente como consecuencia de errores producidos en la

replicación del ADN ⁷, aunque también pueden ser inducidas por la presencia de agentes mutágenos de naturaleza física (como los rayos UV, X o la radiación ionizante), química (ácido nitroso, brominas) o biológica (pudiendo estar implicados virus, bacterias y hongos). Por otro lado, las células cuentan con una serie de sistemas enzimáticos encargados del reconocimiento y reparación de dichas alteraciones. Como resultado, la acumulación de mutaciones dependerá del balance entre su frecuencia de aparición y de corrección ⁸.

La secuenciación del ADN de las células cancerosas ha permitido identificar la mayoría de las mutaciones específicas responsables de su aparición, determinando que una sola mutación no es suficiente para causar dicha enfermedad, sino que es necesaria una acumulación de varias de ellas para que se origine. Estos estudios se apoyan y complementan con las investigaciones epidemiológicas que correlacionan la incidencia de cáncer y la edad, dado que es un factor que aumenta la probabilidad de acumularlas ⁵.

Crecimiento y desarrollo del cáncer

Desde la aparición de la primera célula cancerosa hasta la aparición de la enfermedad transcurre un largo periodo de tiempo, desarrollándose a partir de un número de células anormales creciente. Durante ese periodo de incubación, las células continúan sufriendo cambios genéticos y epigenéticos de manera sucesiva e incorporando mutaciones gradualmente, de manera que se produce una progresión tumoral que evoluciona desde un grado de desorden inicial leve hasta uno completamente destructivo. La velocidad de aparición de cambios genéticos en las células cancerosas aumenta progresivamente, generando **células genéticamente inestables** que, en consecuencia, escapan de la autolimitación de la proliferación celular y tienen una mayor probabilidad de generar resistencia a las terapias que se utilizan para erradicarlas ^{3,5,9}.

Angiogénesis y Metástasis

La proliferación celular desmedida genera una gran masa tumoral que demanda elevadas cantidades de nutrientes y oxígeno. Para satisfacer dicha necesidad y poder continuar creciendo, la masa tumoral induce la **angiogénesis**, que es el proceso por el cual se forman nuevos vasos sanguíneos que aseguran su

abastecimiento. La angiogénesis se produce como respuesta al microambiente hipóxico gracias a la secreción de determinadas señales secretadas por las células tumorales, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que atraen a las células endoteliales de los vasos hacia sí ^{5,10}.

La siguiente etapa en la biología del cáncer es la **metástasis**, proceso por el que las células tumorales invaden los vasos sanguíneos y establecen nuevas colonias en sitios distantes. Este proceso es una operación compleja ya que requiere que las células tumorales 1) adquieran la habilidad de interrumpir los mecanismos adhesivos que las mantiene unidas a las células vecinas y a la matriz extracelular, 2) atraviesen la lámina media y el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos o linfáticos para llegar a la sangre o a la linfa, 3) salgan de la circulación en otro lugar del organismo y 4) colonicen un nuevo tejido, formando un pequeño grupo de células capaces de sobrevivir en un ambiente adverso (micrometástasis). La metástasis es el aspecto más desconocido, ya que apenas se conocen los mecanismos moleculares responsables, y el más temido, puesto que es el responsable del 90% de los fallecimientos asociados al cáncer ^{5,11}.

Clasificación de los cánceres

Los cánceres se pueden clasificar atendiendo a varios criterios, siendo dos los más utilizados. El primero es el **histológico**, según el tipo de tejido en el que se origina, y el segundo es el **sitio primario** o ubicación corporal donde se desarrolló el cáncer por primera vez. Desde un punto de vista histológico existen cientos de cánceres, que se agrupan en seis categorías principales: carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y mixtos, mientras que desde el punto de vista del lugar donde se originan, se diferencian el cáncer de piel, pulmón, mama, próstata, útero, colon, etc. ¹². En esta revisión se referirán los cánceres en función de su punto de origen.

Sistema Inmunológico y Cáncer

El fenotipo de las células cancerosas muestra resistencia a la apoptosis y evasión frente a los mecanismos de reciclaje celular del sistema inmunitario, por ello, muchos trabajos se han centrado en el campo de la inmunología tumoral, desarrollándose el concepto de **vigilancia inmunitaria**. La vigilancia inmunitaria consiste en el reconocimiento y destrucción de clones celulares transformados antes de que se

conviertan en tumores y eliminar a aquellos que ya se hayan formado. La relación entre este sistema y el cáncer se ha demostrado por el aumento de la incidencia de esta enfermedad en organismos inmunodeficientes ¹³.

Las reacciones específicas que llevan a cabo el sistema inmunitario innato y adaptativo frente a muchos tumores y el descubrimiento de fármacos que las estimulen continúan siendo un importante objetivo de los estudios sobre inmunología tumoral ¹⁴.

Terapias frente al cáncer

Existen varios tratamientos contra el cáncer, algunos de ellos son locales, como la cirugía o la radioterapia, y otros son sistémicos, como la quimioterapia, la inmunoterapia o la terapia dirigida de medicamentos. Entre ellos, los más frecuentes son la **cirugía**, que consiste en la extirpación quirúrgica de la masa tumoral; la **quimioterapia** (tradicional o estándar), que implica la administración de medicamentos con acción citotóxica y la **radioterapia**, que utiliza ondas muy energéticas (rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones) para destruir y eliminar las células cancerosas ^{3,15,16}.

Tanto la quimioterapia como la radioterapia actúan principalmente sobre las células que proliferan más rápidamente, siendo muy efectivas frente a las células tumorales pero menos sobre las células madre o progenitoras, que se dividen más lentamente. Esta menor sensibilidad a los tratamientos por parte de las células madre cancerosas es peligrosa ya que de no ser eliminadas, el cáncer reaparecerá. En este sentido, resulta esencial descubrir nuevas terapias encaminadas a la erradicación de dichas células ⁵.

Descubrimiento de Nuevos Fármacos

El desarrollo de nuevos fármacos requiere la inversión de una gran cantidad de tiempo y dinero invertidos en proyectos de investigación y desarrollo (I+D). Se calcula que el proceso, desde la concepción de un nuevo medicamento hasta su autorización comercial, cuesta entre 8 y 14 años y 1.800 millones de euros ¹⁷.

La búsqueda de tratamientos para el cáncer es difícil por tres motivos: 1) la citotoxicidad de los compuestos no sólo sobre las células cancerosas, sino también

sobre las no-cancerosas; 2) las células madre cancerosas son difíciles de erradicar por los tratamientos convencionales (quimio y radioterapia) y también porque 3) las células cancerosas mutan muy rápidamente, lo que les permite adquirir resistencias a lo múltiples tratamientos (*multiple drug resistance*, MDR), generalmente basadas en la sobreexpresión de transportadores de membrana que impiden la acumulación intracelular de fármacos y la evitación su efecto citotóxico ^{5,18}.

Además, el conocimiento de los diversos mecanismos moleculares específicos implicados en la progresión del cáncer también es un reto para diseñar terapias. En este sentido, el diseño de los fármacos no solo se encamina a la **interrupción del ciclo celular**, sino también a la **inhibición de la reparación del ADN** o de los **receptores** implicados en la multiplicación celular, o en el bloqueo de determinadas proteínas. Un enfoque completamente diferente consiste en la aproximación de fármacos mediante **anticuerpos específicos** o **nanopartículas** a la célula tumoral diana. Asimismo, otros fármacos se dirigen a **inhibir la angiogénesis** para evitar el desarrollo de los vasos, y por tanto, el aporte de nutrientes a la masa tumoral, o a la estimulación del sistema inmunitario, favoreciendo el reconocimiento y unión de sus componentes a las células cancerosas (**inmunoterapia**). Por último, cabe destacar la ventaja que ha demostrado la **terapia combinada** ya que la administración simultánea de diversos fármacos supone una ventaja puesto que dificulta la posibilidad de adaptación de las células cancerosas a los fármacos ^{3,5,19-21}.

Los hongos y su papel como fuente de nuevos fármacos

Características de los hongos

Los hongos comprenden un reino con casi 150.000 especies descritas de las más de 3 millones que se estima que existen ²². Estos organismos se caracterizan por presentar formas de vida uni o pluricelulares, ser heterótrofos con digestión extracelular, tener cuerpos filamentosos (denominados hifas), poseer diversos mecanismos de reproducción sexual y asexual, presentar paredes celulares de quitina y llevar a cabo una mitosis intra-nuclear ²³. Desde un punto de vista ecológico, los hongos, junto con las bacterias, son los principales organismos descomponedores de la biosfera, por lo que juegan un papel determinante participando en los ciclos biogeoquímicos de la materia ²³. En cuanto a su forma de

vida, existen hongos saprófitos, parásitos o simbióticos y generalmente viven asociados a organismos fotosintéticos como plantas o algas, formando líquenes y micorrizas, o en los espacios intercelulares de dichos huéspedes sin infectarlos ni causarles síntomas aparentes de enfermedad, como en el caso de los hongos endofíticos ²³.

El microbioma (*micobioma*) y su asociación con la salud y la enfermedad

El premio Nobel Joshua Lederberg, definió el microbioma como “la comunidad ecológica de microorganismos comensales, simbióticos y patógenos que literalmente comparten nuestro espacio corporal y han sido casi ignorados como determinantes de la salud y de la enfermedad” ²⁴, residiendo especialmente en la cavidad oral, piel, vagina, intestino y vías respiratorias ²⁵. En las últimas dos décadas, el conocimiento sobre el microbioma humano se ha incrementado, considerándose el “último órgano” y el “segundo genoma”, y ha abierto la puerta a una nueva y personalizada especialidad médica encargada de diagnosticar las alteraciones del microbioma y restaurar su equilibrio ^{26,27}. Este conocimiento ha sido impulsado en gran medida gracias al desarrollo del Proyecto del Microbioma Humano por parte del Instituto Nacional de Salud de los EE.UU., sin embargo, este estudio está enfocado a caracterizar el microbioma mediante la secuenciación masiva del fragmento ribosómico 16S, característico de organismos procariontes. Este enfoque, por tanto, asocia el término microbioma *únicamente* con el **bacterioma**, surgiendo la necesidad de emplear nuevos términos, tales como **viroma** o **micobioma**, para referirse específicamente al estudio de la actividad del resto de microorganismos (no bacterianos) asociados al ser humano, implicados en la salud y en la enfermedad ^{28,29}.

Recientes estudios se han centrado en caracterizar la micobiota “normal” (en estados de salud), mientras que otros han demostrado la relación entre las alteraciones del bacterioma y del micobioma con la aparición de diferentes patologías como el carcinoma oral de células escamosas ³⁰ o el desarrollo de cáncer colorrectal, sugiriendo la existencia de algún mecanismo tumorigénico potencial por parte de los hongos ³¹. Estos estudios no fueron llevados a cabo antes del 2010 debido a las dificultades asociadas a las técnicas de caracterización fúngica tradicionales, basadas en el cultivo. Sin embargo, el abaratamiento de las nuevas

técnicas de secuenciación masiva no solo ha permitido el descubrimiento de nuevas especies sino también la caracterización de las poblaciones fúngicas mediante la secuenciación de los espaciadores internos transcritos (ITS) ²⁷. La riqueza específica de la microbiota humana y su composición varía según el individuo, factores nutricionales, metabólicos y psicológicos, la edad y la parte del cuerpo, sin embargo, se han podido establecer los principales géneros más representativos de hongos presentes en diferentes estados de salud y enfermedad ^{27,32,33}, como se representa en la Figura 2.

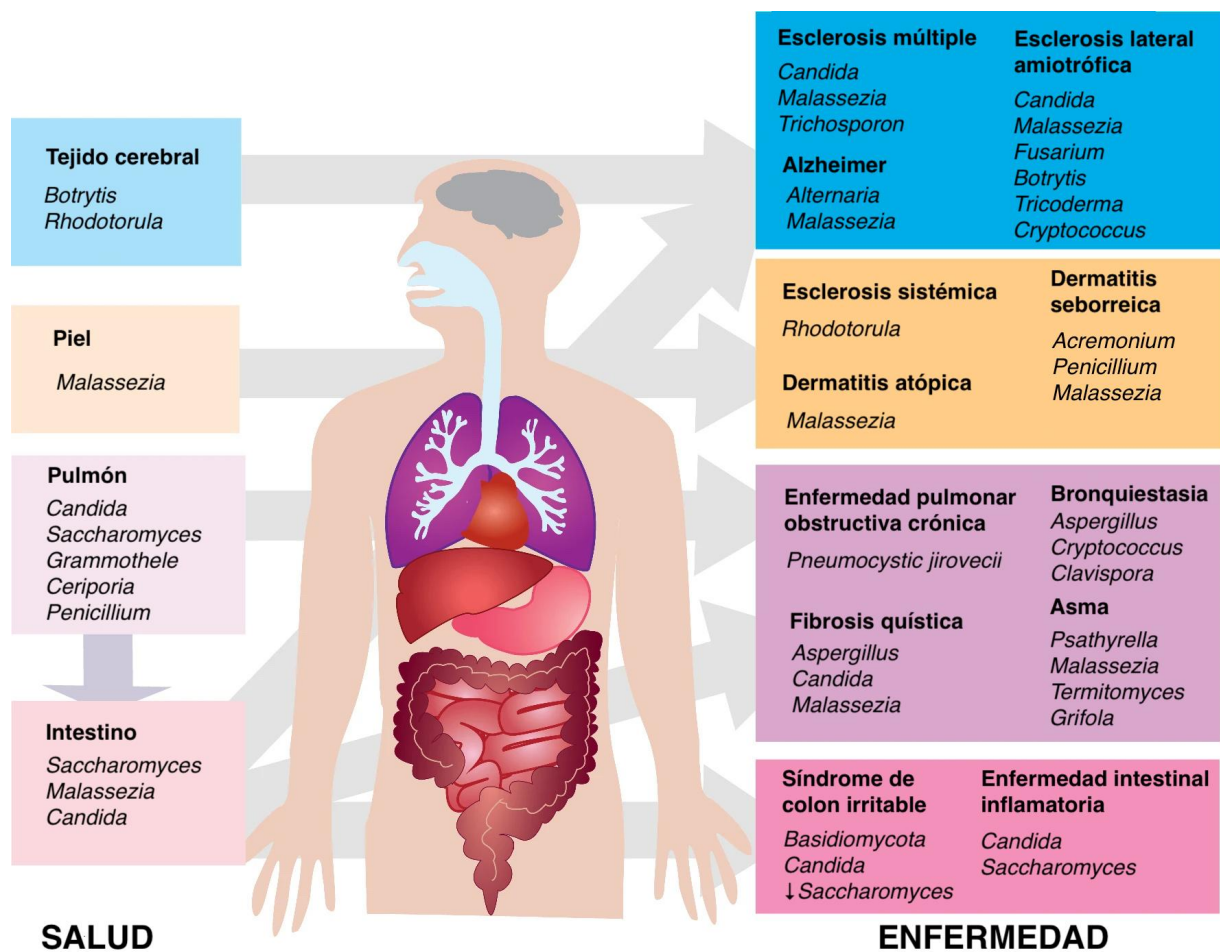


Figura 2. Descripción general del microbioma en estados sanos y enfermos. Flecha morada: interacción entre pulmón e intestino; flecha gris: disbiosis. Flecha hacia abajo: disminución de la abundancia. Imagen adaptada de ³³.

Además de su posible implicación en la etiología del cáncer, los hongos también podrían ser fuente de nuevos compuestos antitumorales ³⁴.

El papel de los hongos en la Industria Farmacéutica

Los productos naturales, obtenidos de la naturaleza a partir de los organismos vivos, se han utilizado como fuente medicinal durante miles de años, especialmente aquellos procedentes de las plantas. Sin embargo, el desarrollo de la Microbiología y el descubrimiento de la penicilina por Alexander Fleming en 1929 a partir del hongo *Penicillium notatum*, produjo un cambio en la dirección de búsqueda de compuestos medicinales, considerando los hongos como importantes fuentes, especialmente, de antibióticos ^{35,36}.

La investigación de los principios activos fúngicos presenta una serie de ventajas. La primera de ellas es que apenas han sido investigados debido al escaso número de hongos descritos hasta el momento, que se calcula inferior al 10% de la biodiversidad de este reino ²², siendo la dificultad que presentan a la hora de ser aislados y cultivados, uno de los principales obstáculos que presenta la investigación de este tipo de organismos ³⁷. La segunda es que los hongos son capaces de producir una amplia variedad de metabolitos secundarios con muy diversas y diferentes estructuras químicas que incluyen compuestos aromáticos, aminoácidos, antracenas, butanólidos, butenólidos, citocalasanos, macrólidos, naftalenonas, pironas y terpenos, entre otros ³⁸⁻⁴⁰. Y la tercera es que, aunque el rendimiento y la producción de los metabolitos secundarios está restringida al crecimiento y diferenciación de los hongos, la biotecnología puede modificar las rutas metabólicas implicadas en su síntesis o llevar a cabo una expresión heteróloga, incrementando así su rentabilidad ^{41,42}.

Por todo ello, la industria farmacéutica no solo ha focalizado el esfuerzo investigador en indagar los metabolitos fúngicos con actividad antibiótica, sino que también ha demostrado que poseen otros efectos bioactivos, actuando como antivirales, antiinflamatorios, inmunoestimuladores, antineoplásicos y anticancerígenos ^{43,44}.

Objetivo

El cáncer es un conjunto de enfermedades con una incidencia y mortalidad muy elevadas, constituyendo una de las principales causas de defunción a nivel mundial. Numerosos recursos son destinados a la investigación de esta área, entre ellos, los encaminados al descubrimiento de nuevos compuestos con actividad antitumoral.

Por este motivo, el objetivo de este trabajo es llevar a cabo una revisión bibliográfica sistemática con el fin de recopilar el conocimiento actual relativo al descubrimiento de nuevos compuestos de origen fúngico con efecto anticancerígeno y proponer futuras investigaciones en el ámbito de los ensayos *in vivo* de aquellos con características prometedoras en cuanto a eficacia y seguridad.

Material y Métodos

Este trabajo de revisión sistemática se ha llevado a cabo siguiendo la declaración PRISMA 2020 (Elementos de referencia para publicar revisiones sistemáticas y meta-análisis, en inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)⁴⁵. Para ello, se buscaron trabajos que estudiaran la actividad anticancerígena de extractos o compuestos químicos de origen fúngico, publicados entre 2012 y marzo de 2022. Las fuentes bibliográficas consultadas fueron las bases de datos Web of Science (WOS), SCOPUS, PubMed y Cochrane. La búsqueda bibliográfica incluyó las palabras clave “Fung*”, “Mycobio*”, “Cancer”, “Tumor”, y “Neoplasia”, que se combinaron utilizando los operadores booleanos “AND” y “OR” con el fin de conectar los términos y afinar la búsqueda. El comodín asterisco (*) fue utilizado para truncar las palabras con el fin de reemplazar varios caracteres e incluir así diferentes términos, tales como *fungi*, *fungus*, *fungal*, *mycobiome*, *mycobiota* o *mycobiotic*. Debido al gran número de resultados obtenidos con esta búsqueda, se restringió a aquellos artículos científicos que presentaran únicamente dichos términos en el título, de manera que la frase utilizada fue: (((FUNG*[Title]) OR (MYCOBIO*[Title])) AND ((CANCER[Title]) OR (TUMOR[Title]) OR (NEOPLASIA[Title]))).

De acuerdo con los criterios de exclusión, se descartaron las revisiones bibliográficas (narrativas o sistemáticas) y los meta-análisis, así como los artículos publicados en congresos, conferencias, simposios, los comentarios y noticias editoriales, y las notas breves. También se rechazaron los reportes de casos únicos, las erratas/correcciones y los artículos publicados en idiomas diferentes al inglés o al español.

Los criterios de inclusión utilizados comprendieron los artículos en los que se realizó un ensayo *in silico*, *in vitro* o *in vivo* de la actividad anticancerígena (antiproliferativa, antiangiogénica y/o antimigratoria) de extractos o compuestos de origen fúngico. Asimismo, se consideraron aquellos estudios que analizaran la sinergia de dichos compuestos en combinación con otros fármacos (terapia combinada) y los efectos de sensibilización a otro tipo de terapias (quimioterapia o radioterapia).

Tras eliminar de manera automática los resultados duplicados obtenidos siguiendo la estrategia de búsqueda mencionada, los artículos fueron evaluados según título y resumen. Dicha valoración fue realizada manualmente aplicando los criterios de exclusión e inclusión. El artículo completo de los estudios restantes fue leído, extrayendo de los mismos los siguientes datos: la(s) especie(s) fúngica(s) de procedencia, el extracto o compuesto químico, el tipo de ensayo realizado, el tipo de célula cancerígena sobre el que se experimenta, los efectos anticancerígenos observados y, si procede, alguna información de interés. La información extraída de los artículos completos revisados se organizó en bloques temáticos en función del tipo de cáncer sobre el que fueron ensayados los compuestos fúngicos.

Además, los estudios referenciados en la bibliografía analizada pertenecientes al mismo grupo de investigación, que cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, fueron incorporados a la revisión.

El número de registros de cada una de las etapas de la revisión sistemática se reflejó en el Diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 3).

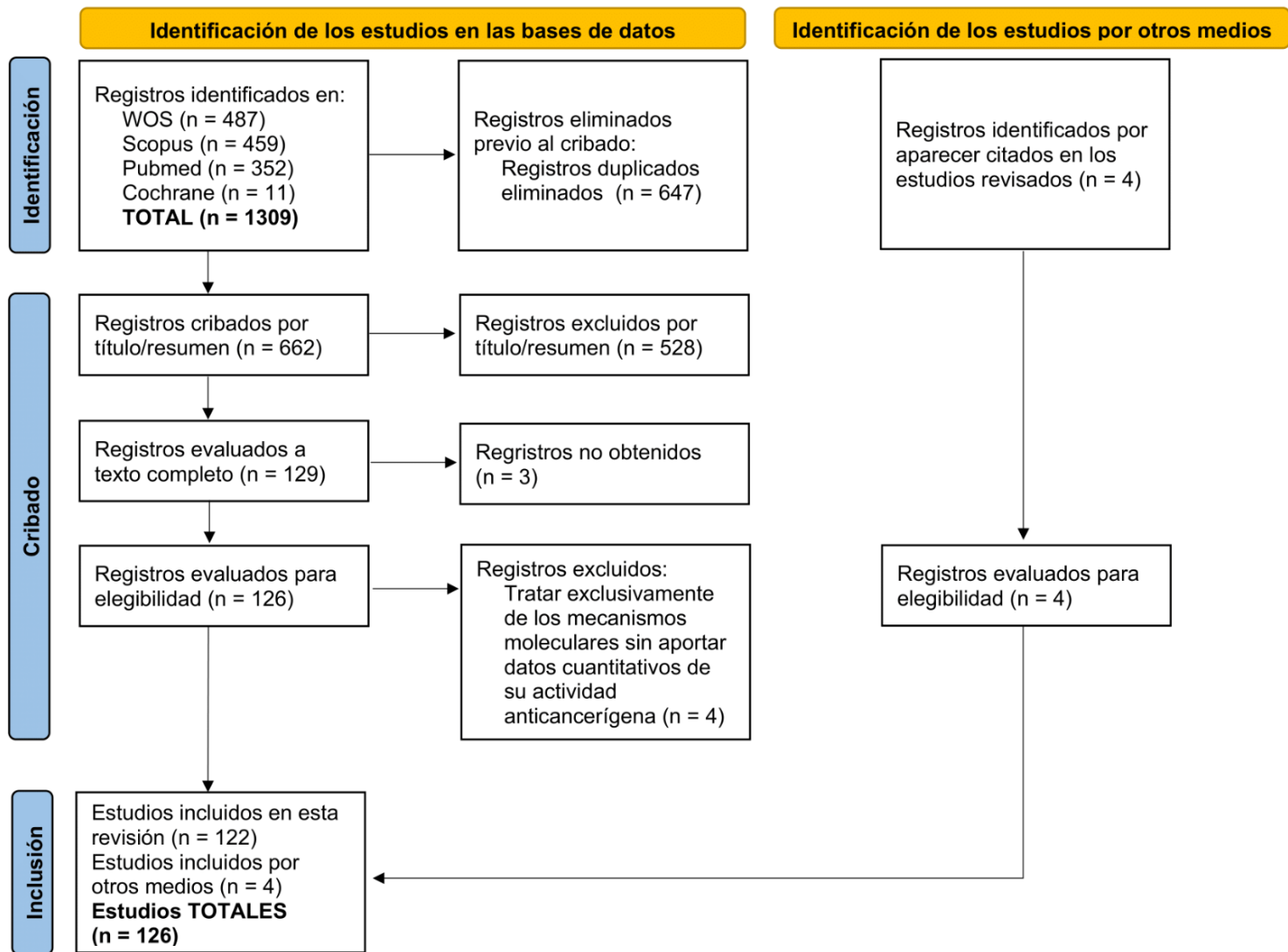


Figura 3. Diagrama de flujo de información PRISMA 2020 a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

Resultados y Discusión

Búsqueda bibliográfica y estudios incluidos

La búsqueda inicial proporcionó un total de 1309 registros, 487 de ellos correspondientes a la base de datos WOS, 459 a Scopus, 352 a Pubmed y 11 a Cochrane. Después de eliminar los duplicados, se obtuvieron 662 estudios potencialmente relevantes que fueron evaluados en base a su título y resumen. Posteriormente, 129 fueron seleccionados para su lectura completa, sin embargo, no se obtuvo acceso a 3 de ellos desde la Biblioteca de Unizar y 4 fueron excluidos por centrarse exclusivamente en los mecanismos moleculares implicados en la acción anticancerígena, sin cuantificar sus efectos. Además, 4 estudios referenciados en estos artículos fueron incorporados a la revisión por cumplir con los criterios de inclusión. Finalmente, 126 estudios fueron elegidos para su inclusión en la revisión, como se muestra en el Diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 3).

Características de los estudios

Los estudios incluidos en esta revisión sistemática fueron publicados principalmente en la segunda mitad del periodo examinado (Figura 4). Además, considerando el tipo de célula cancerosa sobre la que actúan, se puede observar que los tipos de cánceres más estudiados son los de mama, el de pulmón y el colorrectal (Figura 5).

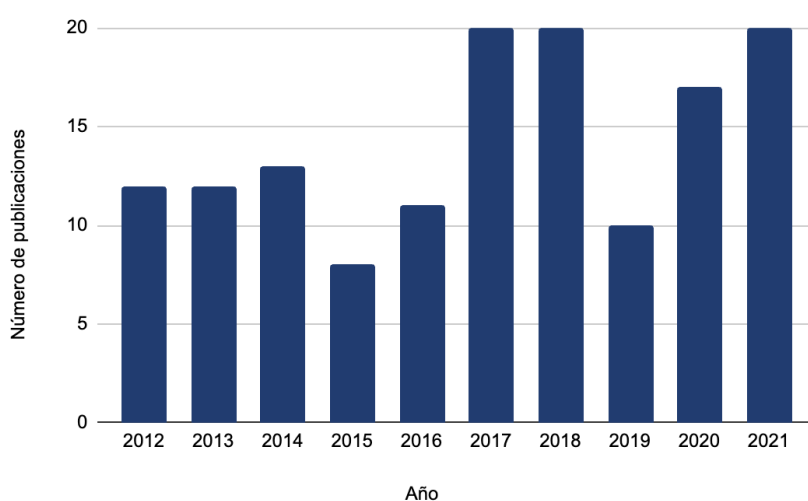


Figura 4. Número de publicaciones por año sobre los estudios de la actividad anticancerígena de los compuestos químicos de origen fúngico incluidos en este estudio.

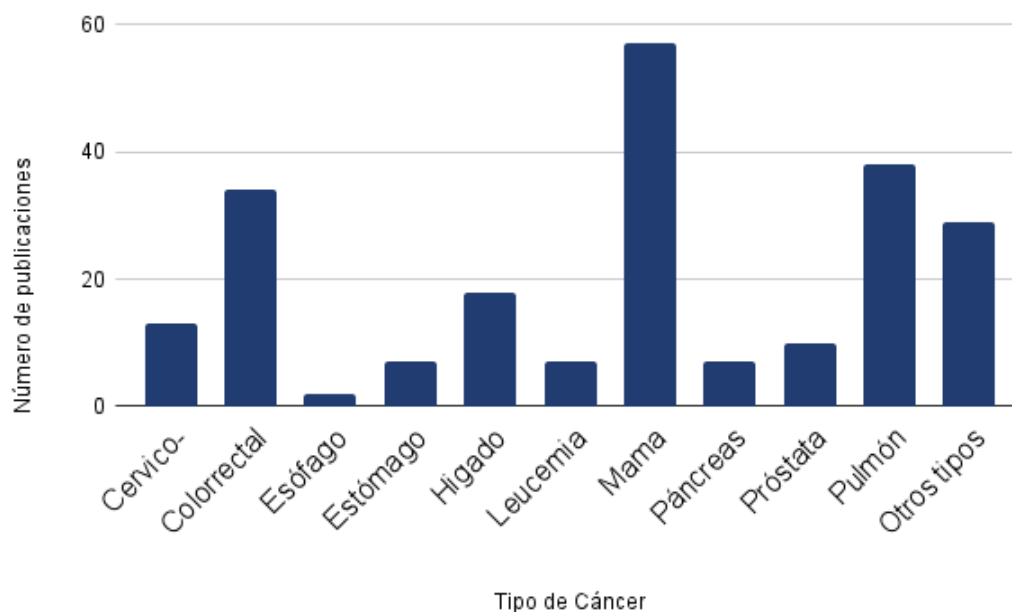


Figura 5. Número de publicaciones durante el periodo 2012-2021 incluidas en este estudio relativas a los diferentes tipos de cáncer.

Evaluación del efecto de los compuestos de origen fúngico sobre diferentes tipos de cáncer

A continuación se presentan los compuestos de origen fúngico que han demostrado tener un mayor efecto anticancerígeno sobre los principales tipos de cáncer. Además, en el **Anexo** se presentan cuadros resumen de todos los compuestos fúngicos analizados, el hongo del que se purificaron, el tipo de ensayo que se realizó, así como su actividad, eficacia y toxicidad sobre las diferentes líneas celulares cancerosas.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer con mayor incidencia y el quinto con más mortalidad, con unos datos del 11,7% y 6,9%, respectivamente ¹. El 45,24% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de mama (Anexo Tabla 1). A continuación se discuten aquellos extractos o metabolitos más relevantes por presentar alguna cualidad característica.

Mediante estudios *in silico* se identificó el **ácido iboténico** como potencial inhibidor de la isoforma 7 de la histona deacetilasa (HDAC7), implicada en diferentes procesos oncológicos tales como el de mama y el de ovario ⁴⁶, resultando conveniente su corroboración *in vitro*. De igual forma se identificaron dos compuestos, el **clotrimazol** y el **fenticonazol**, como potenciales competidores por el receptor α -ER. El α -ER es un receptor de estrógenos que está íntimamente relacionado con el desarrollo del cáncer de mama puesto que la inhibición de la unión entre éste y dichas hormonas, poseen un efecto antiproliferativo. Estos compuestos fueron testados *in vitro* demostrando actividad antimigratoria con una citotoxicidad mínima sobre las células no-cancerosas ⁴⁷. Este tipo de fármacos, considerados antiestrogénicos, constituyen uno de los principales abordajes en la investigación frente a este tipo de cáncer debido a sus prometedores resultados, como es el caso del **extracto de *Antrodia cinnamomea*** ⁴⁸ (discutido en el apartado dedicado al cáncer de esófago).

El **polvo de *Hirsutella sinensis*** ejerció un efecto inmunoestimulador *in vitro* e *in vivo* activando la proliferación de los linfocitos T CD8+, y por tanto, se produjo una reducción del 50% en el peso y tamaño del tumor y del 80% en la metástasis pulmonar, sin ejercer efectos tóxicos sobre los animales modelo ⁴⁹. Es probable que dicho polvo contenga algún tipo de proteína inmunomoduladora fúngica, por lo que resultaría muy interesante su corroboración mediante la caracterización química de los metabolitos presentes en él, ya que la obtención de fármacos con efecto inmunoestimulador puede constituir una estrategia de lucha no sólo contra el cáncer de mama, sino contra otros tipos de cáncer. Además, en el caso concreto de los linfocitos T CD8+, su estimulación podría colaborar en la lucha frente a otras enfermedades de tipo infeccioso, especialmente aquellas de tipo vírico ⁵⁰.

El **extracto de los hongos endofíticos presentes en *Annona muricata*** redujo a la mitad el número de tumores y el 85% de su volumen sin generar toxicidad *in vivo* ⁵¹. Convendría, por consiguiente, identificar los hongos responsables de producir dicho extracto, así como los metabolitos presentes en él. También los **extractos de *Penicillium citrinum* y de *Humicola sp*** sobre nanopartículas de plata mostraron tener una fuerte actividad antiproliferativa ^{52,53}. Sin embargo, se descarta el uso del **extracto de *Coriolus versicolor*** debido a la elevada citotoxicidad que presenta tanto en células cancerígenas como en no-cancerígenas ⁵⁴.

La **meleagrina** reveló una importante actividad antiproliferativa frente a numerosos tipos celulares de cáncer de mama, incluso a aquellos resistentes a los tratamientos habituales con doxorubicina. Además este metabolito redujo el tamaño tumoral un 65% *in vivo* y mostró un efecto anti-migratorio del 80% sin generar toxicidad en los animales modelo ⁵⁵. La meleagrina, por tanto, es un fármaco de amplio espectro para los diferentes tipos de cáncer de mama, especialmente interesante en caso de resistencia a los tratamientos convencionales, que se caracteriza por inhibir la metástasis y constituye un probable candidato para ser combinado junto con otros fármacos. Otro fármaco que también reveló un fuerte efecto anti-metastásico *in vivo* (80%) fue el **peróxido de ergosterol** ⁵⁶, sin embargo su tratamiento se llevó a cabo *in vitro*, previo al xenotrasplante de las células cancerosas al modelo animal, por lo que la evaluación de su efectividad debería realizarse posteriormente a la aparición del tumor, así como la de su toxicidad.

Las **ofiobolinas** revelaron actividad antiproliferativa sobre líneas celulares de diversos tipos de cáncer, especialmente sobre las líneas celulares de cáncer de mama a concentraciones inferiores que el tratamiento habitual con adriamicina ^{57,58}. Sin embargo, la característica más destacable que posee la ofiobolina A es el efecto anti-migratorio sobre las líneas celulares de cáncer de mama, siendo especialmente sensible aquellas que comienzan a expresar características de EMT. Este compuesto redujo la velocidad de crecimiento un 65% y el volumen del tumor un 50% en ensayos *in vivo*, sin manifestar efectos tóxicos sobre los animales modelo ⁴¹. Se recomienda, por consiguiente, evaluar su efecto anti-metastásico, así como estudiar el resultado de su combinación con los tratamientos *in vivo*.

Asimismo, otros productos también demostraron una importante actividad antiproliferativa no solo frente al cáncer de mama, sino también frente a otros tipos de cáncer, como es el caso de la **chaetococina C** ⁵⁹ sobre el cáncer colorrectal, de hígado, mama y de pulmón (discutiéndose en el apartado dedicado a la leucemia); y los **taxanos** ⁶⁰⁻⁶³ sobre el cáncer de cuello de útero, hígado, piel y la leucemia (discutidos en el apartado dedicado al cáncer cervico-uterino).

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el segundo tipo de cáncer con más incidencia y el de mayor mortalidad, con unos datos del 11,4% y 18,0%, respectivamente ¹. El 29,37% de los

estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de pulmón (Anexos Tabla 2).

Un ensayo *in silico* predijo el efecto antiproliferativo y anti-angiogénico de las células de cáncer de pulmón mediante la inhibición de los receptores de los factores de crecimiento epidérmico-endotelial (EGFR) y vascular-2 (VEGFR-2), respectivamente, identificando la **fiscalina A**, la **aspergiolida B** y la **esporotrina A**, en el primer caso, y la **dankasterona A** en el segundo ⁶⁴, por lo que resultaría conveniente su corroboración *in vitro*. De igual manera, se identificó la **eurochevalierina** como inhibidor de las sirtuinas 1 y 2, implicadas en los procesos de proliferación celular de las células cancerosas ⁶⁵, cuya actividad ya había sido demostrada *in vitro* ⁶⁶, ayudando a comprender el mecanismo molecular de acción de dicho fármaco.

Las **proteínas inmunomoduladoras fúngicas (FIP)** son una familia de proteínas capaces de estimular diferentes componentes del sistema inmunitario, colaborando en la eliminación de agentes patógenos y de células cancerosas. Entre ellas, las **FIP recombinantes LZ-8 de *Ganoderma lucidum* y GMI de *Ganoderma microsporum*** provocaron un efecto antiproliferativo y anti-migratorio *in vitro* y una reducción *in vivo* del tamaño tumoral entre un 60% y 80% (según el tipo de línea celular xenoinjertada), siendo especialmente eficaz sobre las células resistentes a pemetrexed (tratamiento convencional). Además, estas proteínas no revelaron toxicidad en animales modelo ^{67,68}. De igual forma, la **FIP recombinante de *Stachybotrys chlorohalonata*** reveló un efecto anti-migratorio *in vitro* ⁶⁹.

La **citocalasina H**, a pesar de no tener un elevado efecto antiproliferativo, reveló actividad anti-angiogénica y anti-migratoria, eliminando las células madres cancerosas e inhibiendo la expresión de las características de EMT ^{70,71}. Por este motivo, se debería testar su efectividad y seguridad *in vivo* y ensayar los efectos de un tratamiento combinado junto con otros fármacos que disminuyan la viabilidad de las células cancerosas. Por el contrario, la **pycnidiona** mostró un extraordinario efecto antiproliferativo *in vitro*, más potente que el taxol y el 5-Fluoro-Uracilo (tratamientos quimioterapéuticos convencionales) sobre células de cáncer de pulmón y de hueso ⁷², por lo que sería interesante testar este fármaco frente a otras líneas celulares (incluidas las células no-cancerosas), así como ensayarlo *in vivo* para cuantificar su efectividad y seguridad.

Asimismo, otros productos también demostraron una importante actividad antiproliferativa no solo frente al cáncer de pulmón, sino también frente a otros tipos de cáncer, como es el caso de las **ofiobolinas** ⁵⁸ sobre el cáncer colorrectal, de estómago, mama y riñón (se discuten en el apartado dedicado al cáncer de mama); los **taxanos** ⁷³ sobre el cáncer de cuello de útero, hígado, piel y la leucemia (discutidos en el apartado dedicado al cáncer cervico-uterino); la **isopencillixantona A** ⁷⁴ sobre el cáncer de cuello de útero y la leucemia (se discute en el apartado de cáncer cervico-uterino); y de las **rhytidinonas F y H** ⁷⁵ sobre el linfoma (que se discuten en el apartado “Otros tipos de cánceres”).

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer con más incidencia y el segundo con mayor mortalidad, con unos datos del 10% y 9,4%, respectivamente ¹. El 26,98% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer colorrectal (Anexos Tabla 3).

Las **asperfeninas A y B** poseen un fuerte efecto antiproliferativo ⁷⁶. Además la Asperfenina A produjo un efecto sinérgico junto con el irinotecan (fármaco estándar para el cáncer de colon metastásico), pero no con el paclitaxel *in vitro*, y ella sola consiguió reducir el volumen tumoral un 70% *in vivo*, sin generar efectos tóxicos en los animales modelo ⁷⁷. Se sugiere, en consecuencia, realizar estudios *in vivo* de terapia combinada con ambos fármacos (asperfenina A e irinotecan) para conocer su eficacia y utilizar diversas líneas celulares de cáncer de colon. Asimismo, la **chaetococina C** ⁵⁹ reveló un prometedor efecto antiproliferativo, no solo frente al cáncer colorrectal, sino también frente a la leucemia, al cáncer de hígado, mama y pulmón (discutiéndose más adelante en el apartado dedicado a la leucemia).

Los ensayos *in vivo* sobre líneas celulares de cáncer colorrectal murino demostraron que la **citocalasina D** es capaz de reducir el tamaño tumoral un 80% e inhibir la angiogénesis, sin presentar efectos tóxicos sobre el animal ⁷⁸. Estos prometedores resultados indican la necesidad de ensayar dicho compuesto sobre líneas celulares de cáncer colorrectal humano.

La sobreexpresión característica de la glucoproteína GPA33 en la membrana plasmática de ciertas células cancerosas colorrectales y la capacidad de

internalizarse cuando se une a un anticuerpo, convierte a esta proteína y a su mecanismo de acción en un objetivo potencial para el diseño de anticuerpos unidos a fármacos. De este modo, se conseguiría favorecer la entrada del fármaco a las células cancerosas de una manera específica. Aprovechando estas propiedades, un estudio produjo una **inmunotoxina** basada en la fusión de dicho **anticuerpo** con la **α -sarcina** fúngica (una ribotoxina capaz de inhibir la síntesis proteica), demostrando su efecto antiproliferativo a dosis realmente bajas ⁷⁹. Este estudio demuestra que la GPA33 constituye una diana específica para el desarrollo de inmunotoxinas, abriendo la posibilidad al ensayo de diversos fármacos. Resultaría interesante estudiar los efectos de esta prometedora inmunotoxina *in vivo*, así como ensayar su mejor vía de administración.

A pesar de que la **malformina C** presente una actividad antitumoral esperanzadora, su uso ha sido descartado debido al bajo índice terapéutico que presenta, es decir, a la baja relación que existe entre la dosis letal y la dosis efectiva. Este compuesto provocó una toxicidad aguda asociada a una fuerte respuesta inflamatoria que llevó a los organismos modelo a la muerte ⁸⁰.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es el cuarto tipo de cáncer con más incidencia y el octavo con mayor mortalidad, con unos datos del 7,3% y 3,8%, respectivamente ¹. El 7,37% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de próstata (Anexos Tabla 4).

El metabolito **TM2** de *Trichoderma atroviride* reveló una actividad antiproliferativa moderada, sin embargo, el recubrimiento de nanopartículas de quitosán con dicho compuesto aumentó su efectividad, permitiendo disminuir su concentración y disminuir la citotoxicidad sobre las células no-cancerosas ⁸¹. Asimismo, las **ofiobolinas** ⁵⁸ revelaron un prometedor efecto antiproliferativo, no solo frente al cáncer de próstata, sino también frente al colorrectal, de estómago, mama, pulmón y riñón (se discuten en el apartado dedicado al cáncer de mama).

Cáncer de estómago

El cáncer de estómago es el quinto tipo de cáncer con más incidencia y el cuarto con mayor mortalidad, con unos datos del 5,6% y 7,7%, respectivamente ¹. El 5,55% de los estudios revisados ensaya compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de estómago (Anexos Tabla 5).

El **extracto de *Endocarpon pusillum*** demostró reducir el número de nódulos tumorales un 85% *in vivo*, además de un efecto sinérgico con docetaxel ⁸². Por ello, resultaría interesante conocer los principios activos presentes en este extracto, identificar cuál de ellos tiene la potencialidad de ser utilizado en tratamientos combinados, así como la posible toxicidad de los mismos en modelos animales.

El **extracto de *Shiraia bambusicola***, a pesar de no tener un fuerte efecto antiproliferativo, mostró una elevada especificidad por las células cancerosas gástricas ⁸³, por lo que resultaría interesante identificar los metabolitos encargados de dicha actividad e identificar la molécula sobre la que actúan con el fin de poder diseñar sobre ella análogos químicos con mayor efectividad. Asimismo, las **ofiobolinas** ⁵⁸ revelaron un prometedor efecto antiproliferativo, no solo frente al cáncer de estómago, sino también frente al colorrectal, de mama, próstata, pulmón y riñón (se discuten en el apartado dedicado al cáncer de mama).

Cáncer de hígado

El cáncer de hígado es el sexto tipo de cáncer con más incidencia y el tercero con mayor mortalidad, con unos datos del 4,7% y 8,3%, respectivamente ¹. El 14,29% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de hígado (Anexos Tabla 6).

El **extracto de *Penicillium citrinum*** sobre nanopartículas de plata reveló un efecto antiproliferativo dos órdenes de magnitud superior sobre las células cancerosas de hígado, piel y mama, que sobre las no-cancerosas ⁵³, prometiendo constituir un método muy seguro. Se recomendaría, por tanto, confirmar dicha evidencia mediante estudios *in vivo*, así como ensayar la mejor forma de administración. Por el contrario, se descartó el uso del **extracto de *Fusarium solani*** debido a su elevada toxicidad *in vitro* e *in vivo* ⁸⁴. Asimismo, otros productos también demostraron una importante actividad antiproliferativa no solo frente al cáncer de hígado, sino también

frente a otros tipos de cáncer, como es el caso de la **chaetococina C** ⁵⁹ sobre la leucemia, el cáncer colorrectal, de mama y de pulmón (discutiéndose en el apartado dedicado a la leucemia); de los **taxanos** ⁶⁰ sobre el cáncer de cuello de útero, de mama, de piel y leucemia (discutidos en el apartado dedicado al cáncer cervico-uterino); y del **extracto de *Antrodia cinnamomea*** ⁸⁵ sobre el cáncer de esófago y de mama (se discute en el apartado dedicado al cáncer de esófago).

Cáncer cervico-uterino

El cáncer de cuello de útero es el séptimo tipo de cáncer con más incidencia y el noveno con mayor mortalidad, con unos datos del 3,1% y 3,4%, respectivamente ¹. El 10,31% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de cuello de útero (Anexos Tabla 7).

Los hongos endofíticos de las plantas pueden generar metabolitos secundarios similares a los de sus huéspedes ⁸⁶, por ello, no es de sorprender que ciertos hongos tengan la propiedad de sintetizar **taxanos** ^{60,87} y que, al igual que el paclitaxel obtenido de *Taxus brevifolia* (uno de los químicos antitumorales más prometedores, empleado como agente quimioterapéutico para tratar los cánceres de ovario, mama y pulmón ⁸⁸), también presentan importantes efectos antiproliferativos.

La **isopencillixantona A** ha demostrado poseer un fuerte efecto antitumoral especialmente sobre las líneas celulares de cáncer de cuello de útero y de leucemia resistentes a otros fármacos como vincristina o el cisplatino. Este compuesto actúa como inhibidor de la glicoproteína P, implicada en la resistencia a múltiples fármacos (MDR): vincristina (VCR), adriamicina (ADR), Cisplatino (DDP), doxorubicin (DOX) y paclitaxel (PTX) y apenas posee efectos citotóxicos sobre las células no-cancerígenas. Tampoco reveló toxicidad *in vivo* en modelos animales, consiguiendo reducir el tamaño tumoral un 90% ⁷⁴. Por ello, este fármaco sería un fuerte candidato a estudios clínicos incluyendo en él pacientes que hayan mostrado resistencia a alguno de los tratamientos habituales.

El **extracto de *Penicillium sclerotiorum*** también reveló un fuerte efecto antiproliferativo no solo sobre las células cancerosas de cuello de útero, sino también sobre las de pulmón, piel y glioblastoma, de alrededor de un orden de magnitud superior que sobre las células no-cancerígenas. Esto demuestra que,

además de ser efectivo a bajas dosis, posee una elevada especificidad sobre las células tumorales. Entre los principios activos identificados en el extracto se encontraron los ácidos hexadecanoico, oleico y benzoico ⁸⁹. Se recomienda llevar a cabo una investigación de estos principios activos purificados, así como evaluar su toxicidad *in vivo*, sobre modelos animales.

El **glucósido de colestanol** manifestó jugar un efecto sinérgico junto con el paclitaxel, por lo que la terapia combinada con estos dos fármacos permitió disminuir la dosis suministrada de ambos químicos consiguiendo reducir los efectos secundarios citotóxicos obteniendo los mismos efectos terapéuticos ⁹⁰.

El **extracto de *Aspergillus japonicus*** también mostró un fuerte efecto antiproliferativo y el análisis de metabolitos reveló la presencia de nuevos principios activos ⁹¹. Se sugiere, por tanto, la purificación y caracterización química de dichos compuestos para el posterior análisis de su efectividad y seguridad. De manera similar, los **extractos de *Chaetomium globosum*, *Chaetomium sp.* y *Pseudallescheria sp.*** tuvieron un efecto anti-migratorio *in vitro*. Además, presentaron un principio activo denominado **podofilotoxina** que redujo el tamaño del tumor más de un 70% *in vivo* ⁹².

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago es el octavo tipo de cáncer con más incidencia y el sexto con mayor mortalidad, con unos datos del 3,1% y 5,5%, respectivamente ¹. Sin embargo solo el 1,58% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de esófago (Anexos Tabla 8).

Entre los 2 estudios relativos al cáncer de esófago cabe destacar el efecto del **extracto de *Antrodia cinnamomea*** porque no solo tuvo efecto antiproliferativo sobre varias líneas celulares de cáncer de esófago, sino que también provocó un aumento de la sensibilidad a la radioterapia en ensayos *in vivo*, retrasando el crecimiento tumoral y sin provocar toxicidad en los animales modelo ⁹³. Además, otros ensayos *in vivo* en los que se utilizó este extracto también mostraron un efecto anti-angiogénico y antitumoral frente a los cánceres de hígado y de mama, consiguiendo una reducción del tamaño del tumor en un 70% y 90%, respectivamente ^{48,85}. Como en casos anteriores, es necesaria la identificación de los

principios activos responsables de estas actividades, así como de más ensayos que permitan potenciar la sinergia que el extracto de este hongo ejerce sobre la radioterapia.

Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas presenta una incidencia inferior al 3% y es el séptimo en mortalidad, con una tasa del 4,7% ¹. El 5,55% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de cáncer de páncreas (Anexos Tabla 9).

La **fusaproliferina** mostró un mayor efecto antiproliferativo que la gemcitabina (tratamiento quimioterapéutico convencional) sobre varias líneas celulares de cáncer de páncreas sin apenas toxicidad para las células no cancerosas ⁹⁴. Este prometedor fármaco requiere de más estudios que permitan describir su mecanismo de acción, así como sus efectividad y toxicidad *in vivo*. De igual modo, las **butenolidas 3a, 3b y 6** aisladas del extracto de *Aspergillus terreus* revelaron poseer actividad antiproliferativa frente a diversas líneas celulares de cáncer de páncreas, sin embargo, no se observó dicho efecto sobre otras líneas celulares ⁹⁵. Estos compuestos, constituyen unos potenciales fármacos específicos frente al cáncer de próstata, requiriendo llevar a cabo estudios que permitan su caracterización química y la evaluación de su eficacia y seguridad *in vivo*.

Leucemia

La leucemia es un tipo de cáncer que afecta a las células sanguíneas, presenta una incidencia inferior al 3% y es el décimo en mortalidad, con una tasa del 3,1% ¹. El 5,55% de los estudios revisados ensaya los compuestos fúngicos sobre líneas celulares leucémicas (Anexos Tabla 10).

La **FIP recombinante de *Nectria haematococca*** mostró una elevada especificidad y un fuerte efecto apoptótico sobre una línea celular leucémica, así como una actividad antiproliferativa frente al cáncer gástrico y de hígado ⁹⁶. La obtención de fármacos con efecto inmunoestimulador puede constituir una estrategia de lucha no sólo contra el cáncer de mama, sino contra otros tipos de cáncer, de hecho, otras

FIP han manifestado diversas funciones sobre las células de cáncer de pulmón, como se discute en el correspondiente apartado.

La **chaetococina C** mostró un efecto antiproliferativo a dosis bajas en líneas celulares de leucemia, cáncer colorrectal, de hígado, mama y pulmón ⁵⁹. Debido al amplio espectro de células cancerosas frente a las que es efectiva, se propone un estudio *in vivo* de eficacia y seguridad de este compuesto.

Asimismo, otros productos también demostraron una importante actividad antiproliferativa no solo frente a la leucemia, sino también frente a otros tipos de cáncer, como es el caso de los **taxanos** ⁶⁰ sobre el cáncer de cuello de útero, hígado, mama y piel; y de la **isopencillixantona A** ⁷⁴ sobre el cáncer de cuello de útero y de pulmón (discutidos ambos en el apartado dedicado al cáncer cervico-uterino).

Otros tipos de cánceres

El resto de tipos de cáncer en su conjunto, aúnan el 36,9% de la incidencia y el 29,2% de la mortalidad ¹. Los estudios dedicados a ensayar los compuestos fúngicos sobre líneas celulares de otros tipos de cánceres como el de retinoblastoma, riñón, glioblastoma, hueso, músculo, laringe, linfoma, oral, ovario y piel supusieron el 23,81% (Anexos Tabla 11).

Tres metabolitos secundarios procedentes de los **extractos de *Hypocrea lixii* y *H. estonica*** fueron identificados como potenciales inhibidores de la chaperona HSP90, una proteína que se expresa en el **cáncer de piel**, infiriéndose una actividad más potente por parte del ácido heptadecanoico - 16 metil - éster metílico que la de la diclonina (tratamiento convencional) ⁹⁷, por ello, se recomienda la realización de estudios *in vivo* que evalúen su efectividad y seguridad. También el **extracto de *Penicillium citrinum*** sobre nanopartículas de plata reveló un efecto antiproliferativo sobre este tipo de cáncer (como se discute en el apartado del cáncer de mama). Del mismo modo, las **higginisianinas A y B** revelaron un importante efecto antiproliferativo *in vitro* no solo frente a las líneas celulares de cánceres de piel, sino también frente al **glioblastoma** ^{98,99}, por lo que resultaría interesante la evaluación de su efectividad y toxicidad *in vivo*. El mismo efecto fue producido por las **rhytidinonas**

F y H a unas dosis extraordinariamente bajas sobre líneas celulares de **linfoma** y de **cáncer de pulmón** ⁷⁵.

Los **extractos de *Phomopsis sp.*, *Curvularia lunata*, *Botryodiplodia theobromae*, *Aspergillus sp.*, *Dreschlera sp.*** y especialmente ***Colletotrichum gloeosporioides***, mostraron un fuerte efecto inhibitorio sobre células de **cáncer de laringe**, resultando conveniente identificar los principales principios activos presentes en ellos y ensayarlos *in vivo*.

En el caso del **cáncer oral**, cabe destacar la **cordicepina** por generar un efecto radiosensibilizador, haciendo más susceptibles a las células cancerosas a la radioterapia. Estos resultados fueron corroborados *in vivo*, consiguiendo una mayor reducción del tamaño del tumor (a la mitad) sin aumentar la toxicidad en los animales modelo ¹⁰⁰. Se sugiere, por tanto, el ensayo de este compuesto sobre diferentes líneas celulares cancerosas. Asimismo, otros productos también demostraron una importante actividad antiproliferativa no solo frente al **cáncer de riñón** como las **ofiobolinas** ⁵⁸, o al **cáncer de hueso**, como la **pycnidiona** ⁷², sino también frente a otros tipos de cáncer (como se discute, en los apartados dedicados a los cánceres de mama y de pulmón, respectivamente).

Conclusiones

Esta revisión bibliográfica resume de manera concisa la amplia gama de estudios que han ensayado la actividad anticancerígena de diferentes productos fúngicos durante los últimos 10 años, mostrando el gran potencial que tienen los hongos en la lucha frente al cáncer.

Entre los numerosos productos fúngicos que han mostrado poseer esperanzadoras **propiedades antitumorales**, cabe destacar la isopencillixantona A, la asperfenina A, la citocalasina D y los extractos de *Antrodia cinnamomea*, *Endocarpon pusillum* y *Annona muricata* por reducir el número y tamaño de los tumores de los animales modelo sin generar toxicidad; las ofiobolinas, la fusaproliferina, la pycnidiona y el ácido heptadecanoico por manifestar un mayor efecto antiproliferativo que los tratamientos convencionales; la isopencillixantona A, la GMI y la meleagrina por su capacidad de inhibir la proliferación de líneas celulares resistentes a los tratamientos convencionales; los taxanos, las ofiobolinas y la chaetococina C por su amplio espectro de acción a bajas dosis; el glucósido de colestanol, la asperfenina A y el extracto de *Endocarpon pusillum* por aumentar la quimiosensibilidad, ejerciendo un efecto sinérgico junto con los fármacos convencionales, lo que permite el desarrollo de terapias combinadas; la cordicepina y el extracto de *Antrodia cinnamomea* por su actividad radiosensibilizadora; el peróxido de ergosterol por su actividad anti-metastásica; las ofiobolinas y la citocalasina H por su efecto anti-migratorio; las citocalasinas D y H, el dímero de epicatequina por su efecto anti-angiogénico; y las proteínas inmunomoduladoras fúngicas por su efecto inmunomodulador frente al desarrollo de las células cancerosas. Por el contrario, se descarta el uso de la marformina C, así como los extractos de *Fusarium solani*, *Coriolus versicolor* y *Amanita muscaria* por su toxicidad aguda, resultando imprescindible la caracterización química de los extractos con el fin de identificar y evitar únicamente los metabolitos responsables de dicha toxicidad.

A pesar del **amplio número de estudios** dedicados a ensayar el efecto antitumoral de los productos fúngicos, muchos de ellos han analizado exclusivamente el extracto fúngico, resultando conveniente la **determinación e identificación de los principios activos** presentes en él. Del mismo modo, la mayoría de ellos han sido

realizados exclusivamente *in vitro*, por lo que, para continuar dicha investigación, es imprescindible **llevar a cabo ensayos *in vivo*** con modelos animales.

Un menor número de estudios se han realizado *in silico*, basándose en la **identificación computacional** de compuestos, así como con **nanopartículas e inmunotoxinas** portadoras de productos fúngicos. Sin embargo, estos escasos estudios son capaces de revelar la potente herramienta que constituye el **diseño de inhibidores** de moléculas o receptores específicos implicados en la carcinogénesis y el papel determinante que juega el **mecanismo de distribución** aumentando su eficacia y/o especificidad y disminuyendo su citotoxicidad.

Como se ha descrito anteriormente, el microbioma podría jugar un papel clave en la patogénesis del cáncer, sin embargo, los hongos también constituyen un **interesante reservorio de sustancias** todavía por descubrir e investigar, debido al gran desconocimiento de la biodiversidad fúngica, así como una excelente fuente **alternativa de productos antitumorales** ya conocidos cuyo rendimiento y/o producción están muy limitados, pudiendo colaborar en satisfacer la creciente demanda de dichos compuestos. Por tanto, los hongos pueden **constituir una herramienta fundamental en la investigación contra el cáncer.**

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Statista.com [Internet]. [citado 29 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.statista.com/statistics/696208/oncology-costs-worldwide/>
3. National Cancer Institute (National Institutes of Health) [Internet]. [citado 27 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov>
4. American Association for Cancer Research [Internet]. [citado 27 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.aacr.org>
5. Alberts B, Wilson JH, Hunt T, Montes Castillo JF, Llobera i Sande M. *Biología Molecular de la Célula*. 6.ª ed. Barcelona: Omega; 2016.
6. Cancer Research UK [Internet]. [citado 27 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org>
7. Venitt S. Mechanisms of spontaneous human cancers. *Environ Health Perspect.* 1996;104(Suppl 3):633-7.
8. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017;58(5):235-63.
9. Ippolito MR, Martis V, Martin S, Tijhuis AE, Hong C, Wardenaar R, et al. Gene copy-number changes and chromosomal instability induced by aneuploidy confer resistance to chemotherapy. *Dev Cell.* 2021;56(17):2440-54.
10. Nishida N, Yano H, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Angiogenesis in Cancer. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(3):213-9.
11. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5(1):28.
12. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, et al. *Clasificación Internacional de enfermedades para oncología*. 3.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2003.
13. Corthay A. Does the Immune System Naturally Protect Against Cancer? *Front Immunol.* 2014;5:197.

14. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología celular y molecular*. 8.^a ed. Barcelona: Elsevier; 2015.
15. American Cancer Society [Internet]. [citado 25 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org>
16. Bidram E, Esmaeili Y, Ranji-Burachaloo H, Al-Zaubai N, Zarrabi A, Stewart A, et al. A concise review on cancer treatment methods and delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;54:369-94.
17. Ortega SS, Cara LCL, Salvador MK. In silico pharmacology for a multidisciplinary drug discovery process. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(4):199-207.
18. Robey RW, Pluchino KM, Hall MD, Fojo AT, Bates SE, Gottesman MM. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018;18(7):452-64.
19. Trapani JA, Darcy PK. Immunotherapy of cancer. *Aust Fam Physician*. 2017;46(4):194-9.
20. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:188-96.
21. Dang Y, Guan J. Nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Smart Mater Med*. 2020;1:10-9.
22. Cheek M, Nic Lughadha E, Kirk P, Lindon H, Carretero J, Looney B, et al. New scientific discoveries: Plants and fungi. *Plants People Planet*. 2020;2(5):371-88.
23. Raven P, Johnson G. *Biology*. 6.^a ed. New York: Mc-Graw-Hill; 2002.
24. Lederberg J, McCray AT. 'Ome Sweet 'Omics-- A Genealogical Treasury of Words. *The Scientist*. 2001;15(7):8-9.
25. del Campo-Moreno R, Alarcón-Cavero T, D'Auria G, Delgado-Palacio S, Ferrer-Martínez M. Microbiota en la salud humana: técnicas de caracterización y transferencia. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2018;36(4):241-5.
26. Baquero F, Nombela C. The microbiome as a human organ. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;18(4 Suppl):2-4.
27. El-Jurdi N, Ghannoum MA. The Mycobioime: Impact on Health and Disease States. *Microbiol Spectr*. 2017;5(3):FUNK-0045-2016.
28. Lotze MT, Kost TA. Viruses as gene delivery vectors: application to gene function, target validation, and assay development. *Cancer Gene Ther*.

- 2002;9(8):692-9.
29. Ghannoum MA, Jurevic RJ, Mukherjee PK, Cui F, Sikaroodi M, Naqvi A, et al. Characterization of the Oral Fungal Microbiome (Mycobiome) in Healthy Individuals. *PLoS Pathog.* 2010;6(1):e1000713.
 30. Mukherjee PK, Wang H, Retuerto M, Zhang H, Burkey B, Ghannoum MA, et al. Bacteriome and mycobiome associations in oral tongue cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97273-89.
 31. Qin X, Gu Y, Liu T, Wang C, Zhong W, Wang B, et al. Gut mycobiome: A promising target for colorectal cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021;1875(1):188489.
 32. Restrepo-Rivera LM, Cardona-Castro N. Micobioma: diversidad fúngica en el cuerpo humano. *CES Med.* 2021;35(2):113-25.
 33. Tiew PY, Mac Aogain M, Ali NABM, Thng KX, Goh K, Lau KJX, et al. The Mycobiome in Health and Disease: Emerging Concepts, Methodologies and Challenges. *Mycopathologia.* 2020;185:207-31.
 34. Gamal A, Elshaer M, Alabdely M, Kadry A, McCormick TS, Ghannoum M. The Mycobiome: Cancer Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. *Cancers.* 2022;14(12):2875.
 35. Dias DA, Urban S, Roessner U. A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. *Metabolites.* 2012;2(2):303-36.
 36. Elder AL. Fungi for penicillin production. *Science.* 1944;99(2563):119-20.
 37. Rappé MS, Giovannoni SJ. The Uncultured Microbial Majority. *Annu Rev Microbiol.* 2003;57(1):369-94.
 38. Turner WB, Aldridge DC. *Fungal metabolites II.* London: Academic Press; 1983.
 39. Dewick PM. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach.* 3.^a ed. Chichester, West Sussex, England: Wiley; 2009. 507 p.
 40. Pham JV, Yilma MA, Feliz A, Majid MT, Maffetone N, Walker JR, et al. A Review of the Microbial Production of Bioactive Natural Products and Biologics. *Front Microbiol.* 2019;10:1404.
 41. Reisenauer KN, Tao Y, Das P, Song S, Svatek H, Patel SD, et al. Epithelial-mesenchymal transition sensitizes breast cancer cells to cell death via the fungus-derived sesterterpenoid ophiobolin A. *Sci Rep.* 2021;11(1):10652.

42. van Dijk JWA, Wang CCC. Heterologous Expression of Fungal Secondary Metabolite Pathways in the *Aspergillus nidulans* Host System. *Methods in Enzymology*. 2016;575:127-42.
43. Niu G, Annamalai T, Wang X, Li S, Munga S, Niu G, et al. A diverse global fungal library for drug discovery. *PeerJ*. 2020;8:e10392.
44. Tan RX, Zou WX. Endophytes: a rich source of functional metabolites (1987 to 2000). *Nat Prod Rep*. 2001;18(4):448-59.
45. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
46. Maruca A, Rocca R, Catalano R, Mesiti F, Costa G, Lanzillotta D, et al. Natural Products Extracted from Fungal Species as New Potential Anti-Cancer Drugs: A Structure-Based Drug Repurposing Approach Targeting HDAC7. *Molecules*. 2020;25(23):5524.
47. Cipolletti M, Bartoloni S, Busonero C, Parente M, Leone S, Acconcia F. A New Anti-Estrogen Discovery Platform Identifies FDA-Approved Imidazole Anti-Fungal Drugs as Bioactive Compounds against ER α Expressing Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6):2915.
48. Shang KM, Su TH, Lee WL, Hsiao WW, Chiou CY, Ho BY, et al. Novel effect and the mechanistic insights of fruiting body extract of medicinal fungus *Antrodia cinnamomea* against T47D breast cancer. *Phytomedicine*. 2017;24:39-48.
49. Jin L, Jin L, Wu R, Liu X, Zhu X, Shou Q, et al. *Hirsutella Sinensis* Fungus Regulates CD8⁺ T Cell Exhaustion Through Involvement of T-Bet/Eomes in the Tumor Microenvironment. *Front Pharmacol*. 2021;11:612620.
50. Wong P, Pamer EG. CD8 T cell responses to infectious pathogens. *Annu Rev Immunol*. 2003;21:29-70.
51. Arifni F, Hasan A, Hasim, Julistiono H, Husnawaty, Bermawie N, et al. Anticancer Activities of Endophytic Fungi Isolated from Soursop Leaves (*Annona muricata* L.) against WiDr Cancer Cells. *Annu Res Rev Biol*. 2017;18(5):1-11.
52. Syed A, Saraswati S, Kundu GC, Ahmad A. Biological synthesis of silver nanoparticles using the fungus *Humicola* sp. and evaluation of their cytotoxicity using normal and cancer cell lines. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc*.

- 2013;114:144-7.
53. Danagoudar A, G K P, Shantaram M, Chatterjee B, Ghosh K, Kanade SR, et al. Cancer cell specific cytotoxic potential of the silver nanoparticles synthesized using the endophytic fungus, *Penicillium citrinum* CGJ-C2. *Mater Today Commun.* 2020;25:101442.
 54. Jędrzejewski T, Sobocińska J, Pawlikowska M, Działuk A, Wrotek S. Extract from the *Coriolus versicolor* Fungus as an Anti-Inflammatory Agent with Cytotoxic Properties against Endothelial Cells and Breast Cancer Cells. *Int J Mol Sci.* 2020;21(23):9063.
 55. Mady MS, Mohyeldin MM, Ebrahim HY, Elsayed HE, Houssen WE, Haggag EG, et al. The indole alkaloid meleagrins, from the olive tree endophytic fungus *Penicillium chrysogenum*, as a novel lead for the control of c-Met-dependent breast cancer proliferation, migration and invasion. *Bioorg Med Chem.* 2016;24(2):113-22.
 56. Shin MK, Sasaki F, Ki DW, Win NN, Morita H, Hayakawa Y. Anti-metastatic effects of ergosterol peroxide from the entomopathogenic fungus *Ophiocordyceps gracilioides* on 4T1 breast cancer cells. *J Nat Med.* 2021;75(4):824-32.
 57. Morrison R, Lodge T, Evidente A, Kiss R, Townley H. Ophiobolin A, a sesterpenoid fungal phytotoxin, displays different mechanisms of cell death in mammalian cells depending upon the cancer cell origin. *Int J Oncol.* 2017;50(3):773-86.
 58. Choi BK, Trinh PTH, Lee HS, Choi BW, Kang JS, Ngoc NTD, et al. New Ophiobolin Derivatives from the Marine Fungus *Aspergillus flocculosus* and Their Cytotoxicities against Cancer Cells. *Mar Drugs.* 2019;17(6):346.
 59. Wang F, Jiang J, Hu S, Ma H, Zhu H, Tong Q, et al. Secondary metabolites from endophytic fungus *Chaetomium* sp. induce colon cancer cell apoptotic death. *Fitoterapia.* 2017;121:86-93.
 60. Chakravarthi BV, Sujay R, Kuriakose GC, Karande AA, Jayabaskaran C. Inhibition of cancer cell proliferation and apoptosis-inducing activity of fungal taxol and its precursor baccatin III purified from endophytic *Fusarium solani*. *Cancer Cell Int.* 2013;13(1):105.
 61. Raj KG, Sambantham S, Manikanadan R, Arulvasu C, Pandi M. Fungal Taxol Extracted from *Cladosporium oxysporum* Induces Apoptosis in T47D Human

- Breast Cancer Cell Line. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(16):6627-32.
62. Fatima N, Kondratyuk TP, Park EJ, Marler LE, Jadoon M, Qazi MA, et al. Endophytic fungi associated with *Taxus fuana* (West Himalayan Yew) of Pakistan: potential bio-resources for cancer chemopreventive agents. *Pharm Biol.* 2016;54(11):2547-54.
63. Kasaei A, Mobini-Dehkordi M, Mahjoubi F, Saffar B. Isolation of Taxol-Producing Endophytic Fungi from Iranian Yew Through Novel Molecular Approach and Their Effects on Human Breast Cancer Cell Line. *Curr Microbiol.* 2017;74(6):702-9.
64. Yanuar A, Chavarina KK, Syahdi RR. Molecular Dynamic Simulation Analysis on Marine Fungi Compounds Against EGFR and VEGFR-2 Inhibitory Activity in Non-Small Cell Lung Cancer. *J Young Pharm.* 2018;10(2 (Suppl)):S25-31.
65. Schnekenburger M, Mathieu V, Lefranc F, Jang JY, Masi M, Kijjoa A, et al. The Fungal Metabolite Eurochevalierine, a Sesquiterpene Alkaloid, Displays Anti-Cancer Properties through Selective Sirtuin 1/2 Inhibition. *Molecules.* 2018;23(2):333.
66. Eamvijarn A, Kijjoa A, Bruyère C, Mathieu V, Manoch L, Lefranc F, et al. Secondary Metabolites from a Culture of the Fungus *Neosartorya pseudofischeri* and Their In Vitro Cytostatic Activity in Human Cancer Cells. *Planta Med.* 2012;78(16):1767-76.
67. Hsin IL, Chiu LY, Ou CC, Wu WJ, Sheu GT, Ko JL. CD133 inhibition via autophagic degradation in pemetrexed-resistant lung cancer cells by GMI, a fungal immunomodulatory protein from *Ganoderma microsporum*. *Br J Cancer.* 2020;123(3):449-58.
68. Lin TY, Hua WJ, Yeh H, Tseng AJ. Functional proteomic analysis reveals that fungal immunomodulatory protein reduced expressions of heat shock proteins correlates to apoptosis in lung cancer cells. *Phytomedicine.* 2021;80:153384.
69. Li S, Jiang Z, Xu W, Xie Y, Zhao L, Tang X, et al. FIP-sch2, a new fungal immunomodulatory protein from *Stachybotrys chlorohalonata*, suppresses proliferation and migration in lung cancer cells. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2017;101(8):3227-35.
70. Ma Y, Wu X, Xiu Z, Liu X, Huang B, Hu L, et al. Cytochalasin H isolated from mangrove-derived endophytic fungus induces apoptosis and inhibits migration in lung cancer cells. *Oncol Rep.* 2018;39:2899-905.

71. Xiu Z, Liu J, Wu X, Li X, Li S, Wu X, et al. Cytochalasin H isolated from mangrove-derived endophytic fungus inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness *via* YAP/TAZ signaling pathway in non-small cell lung cancer cells. *J Cancer*. 2021;12(4):1169-78.
72. Hsiao CJ, Hsiao SH, Chen WL, Guh JH, Hsiao G, Chan YJ, et al. Pycnidione, a fungus-derived agent, induces cell cycle arrest and apoptosis in A549 human lung cancer cells. *Chem Biol Interact*. 2012;197(1):23-30.
73. Kuriakose GC, Arathi BP, Divya Lakshmanan M, Jiby MV, Gudde RS, Jayabhaskaran C. Sub-acute Toxicity Assessment of Taxol Isolated From *Fusarium Solani*, an Endophytic Fungus of *Taxus Brevifolia*, in Wistar Rats and Analyzing Its Cytotoxicity and Apoptotic Potential in Lung Cancer Cells. *Front Oncol*. 2020;10:538865.
74. Chen L, Li X, Cheng M, Wang S, Zheng Q, Liu Q. Iso-pencillixanthone A from a marine-derived fungus reverses multidrug resistance in cervical cancer cells through down-regulating P-gp and re-activating apoptosis. *RSC Adv*. 2018;8(72):41192-206.
75. Siridechakorn I, Yue Z, Mittraphab Y, Lei X, Pudhom K. Identification of spirobisanthalene derivatives with anti-tumor activities from the endophytic fungus *Rhytidhysterium rufulum* AS21B. *Bioorg Med Chem*. 2017;25(11):2878-82.
76. Liao L, Bae SY, Won TH, You M, Kim SH, Oh DC, et al. Asperphenins A and B, Lipopeptidyl Benzophenones from a Marine-Derived *Aspergillus* sp. *Fungus. Org Lett*. 2017;19(8):2066-9.
77. Bae SY, Liao L, Park SH, Kim WK, Shin J, Lee SK. Antitumor Activity of Asperphenin A, a Lipopeptidyl Benzophenone from Marine-Derived *Aspergillus* sp. Fungus, by Inhibiting Tubulin Polymerization in Colon Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2020;18(2):110.
78. Huang FY, Li YN, Mei WL, Dai HF, Zhou P, Tan GH. Cytochalasin D, a tropical fungal metabolite, inhibits CT26 tumor growth and angiogenesis. *Asian Pac J Trop Med*. marzo de 2012;5(3):169-74.
79. Carreras-Sangra N, Tome-Amat J, Garcia-Ortega L, Batt CA, Onaderra M, Martinez-del-Pozo A, et al. Production and characterization of a colon cancer-specific immunotoxin based on the fungal ribotoxin -sarcin. *Protein Eng Des Sel*. 2012;25(8):425-35.

80. Wang J, Jiang Z, Lam W, Gullen EA, Yu Z, Wei Y, et al. Study of Malformin C, a Fungal Source Cyclic Pentapeptide, as an Anti-Cancer Drug. Amin ARMR, editor. PLOS ONE. 2015;10(11):e0140069.
81. Saravanakumar K, Mariadoss AVA, Sathiyaseelan A, Venkatachalam K, Hu X, Wang MH. pH-sensitive release of fungal metabolites from chitosan nanoparticles for effective cytotoxicity in prostate cancer (PC3) cells. Process Biochem. 2021;102:165-72.
82. Yang Y, Bae WK, Nam SJ, Jeong MH, Zhou R, Park SY, et al. Acetonic extracts of the endolichenic fungus EL002332 isolated from *Endocarpon pusillum* exhibits anticancer activity in human gastric cancer cells. Phytomedicine. 2018;40:106-15.
83. Zhang S. Active Components of Fungus *Shiraia bambusicola* Can Specifically Induce BGC823 Gastric Cancer Cell Apoptosis. Cell J. 2016;18(2):10.
84. Abutaha NM, Farooq Farooq M, Ali Nasr F, Almekhlafi FAA, Wadaan M. Bioassay-Guided Fractionation of Endophytic Fungal Extract of *Fusarium solani* (Saccardo) against Cancer Cell Lines and Zebrafish Embryo. Indian J Pharm Educ Res. 2020;54(2 (Suppl)):s301-8.
85. Liu YM, Liu YK, Lan KL, Lee YW, Tsai TH, Chen YJ. Medicinal Fungus *Antrodia cinnamomea* Inhibits Growth and Cancer Stem Cell Characteristics of Hepatocellular Carcinoma. Evid Based Complement Alternat Med. 2013;2013:1-8.
86. Venieraki A, Dimou M, Katinakis P. Endophytic fungi residing in medicinal plants have the ability to produce the same or similar pharmacologically active secondary metabolites as their hosts. Hell Plant Prot J. 2017;10(2):51-66.
87. Wang X, Wang C, Sun YT, Sun CZ, Zhang Y, Wang XH, et al. Taxol Produced from Endophytic Fungi Induces Apoptosis in Human Breast, Cervical and Ovarian Cancer Cells. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(1):125-31.
88. Vademecum [Internet]. [citado 29 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.vademecum.es>
89. Kuriakose GC, Lakshmanan M D, Bp A, Rs HK, Th AK, Ananthaswamy K, et al. Extract of *Penicillium sclerotiorum* an endophytic fungus isolated from *Cassia fistula* L. induces cell cycle arrest leading to apoptosis through mitochondrial membrane depolarization in human cervical cancer cells. Biomed Pharmacother. 2018;105:1062-71.

90. Subramaniam Y, Subban K, Chelliah J. A novel synergistic anticancer effect of fungal cholestanol glucoside and paclitaxel: Apoptosis induced by an intrinsic pathway through ROS generation in cervical cancer cell line (HeLa). *Toxicol In Vitro*. 2021;72:105079.
91. Prabhu A, Venkat P, Gajaraj B, Nadumane VK. Induction of apoptosis in the cervical cancer cell line HeLa by a novel metabolite extracted from the fungus *Aspergillus japonicus* Saito. *Turk J Biol*. 2014;922-9.
92. He Q, Zeng Q, Shao Y, Zhou H, Li T, Song F, et al. Anti-cervical cancer activity of secondary metabolites of endophytic fungi from *Ginkgo biloba*. *Cancer Biomark*. 2020;28(3):371-9.
93. Liu YM, Liu YK, Wang LW, Huang YC, Huang PI, Tsai TH, et al. The medicinal fungus *Antrodia cinnamomea* regulates DNA repair and enhances the radiosensitivity of human esophageal cancer cells. *OncoTargets Ther*. 2016;27(9):6651-61.
94. Hoque N, Hasan C, Rana Md, Varsha A, Sohrab Md, Rahman K. Fusaproliferin, a Fungal Mycotoxin, Shows Cytotoxicity against Pancreatic Cancer Cell Lines. *Molecules*. 2018;23(12):3288.
95. Deng M, Tao L, Qiao Y, Sun W, Xie S, Shi Z, et al. New cytotoxic secondary metabolites against human pancreatic cancer cells from the *Hypericum perforatum* endophytic fungus *Aspergillus terreus*. *Fitoterapia*. 2020;146:104685.
96. Li S, Nie Y, Ding Y, Shi L, Tang X. Recombinant Expression of a Novel Fungal Immunomodulatory Protein with Human Tumor Cell Antiproliferative Activity from *Nectria haematococca*. *Int J Mol Sci*. 2014;15(10):17751-64.
97. Kandasamy S, Sahu SK, Kandasamy K. *In Silico* Studies on Fungal Metabolite against Skin Cancer Protein (4,5-Diarylisoazole HSP90 Chaperone). *ISRN Dermatol*. 2012;2012:1-5.
98. Cimmino A, Mathieu V, Masi M, Baroncelli R, Boari A, Pescitelli G, et al. Higginsianins A and B, Two Diterpenoid α -Pyrone Produced by *Colletotrichum higginsianum*, with *in Vitro* Cytostatic Activity. *J Nat Prod*. 2016;79(1):116-25.
99. Sangermano F, Masi M, Vivo M, Ravindra P, Cimmino A, Pollice A, et al. Higginsianins A and B, two fungal diterpenoid α -pyrones with cytotoxic activity against human cancer cells. *Toxicol In Vitro*. 2019;61:104614.
100. Su NW, Wu SH, Chi CW, Tsai TH, Chen YJ. Cordycepin, isolated from

- medicinal fungus *Cordyceps sinensis*, enhances radiosensitivity of oral cancer associated with modulation of DNA damage repair. *Food Chem Toxicol.* 2019;124:400-10.
101. Xu J, Chen Y, Liu Z, Li S, Wang Y, Ren Y, et al. Lithocarpins E—G, Potent Anti-Tumor Tenellone-Macrolides from the Deep-Sea Fungus *Phomopsis lithocarpus* FS508. *Chin J Chem.* 2021;39(5):1104-12.
 102. Özgör E, Keskin N. *In vitro* studies on inhibition capability of fungal-sourced bassiatin versus tamoxifen against ER α , EGFR and VEGFR on breast cancer cells. *Mycoscience.* 2021;62(2):87-94.
 103. Ramos AA, Castro-Carvalho B, Prata-Sena M, Malhão F, Buttachon S, Dethoup T, et al. Can marine-derived fungus *Neosartorya siamensis* KUFA 0017 extract and its secondary metabolites enhance antitumor activity of doxorubicin? An *in vitro* survey unveils interactions against lung cancer cells. *Environ Toxicol.* 2020;35(4):507-17.
 104. Malhão F, Ramos AA, Buttachon S, Dethoup T, Kijjoa A, Rocha E. Cytotoxic and Antiproliferative Effects of Preussin, a Hydroxypyrrolidine Derivative from the Marine Sponge-Associated Fungus *Aspergillus candidus* KUFA 0062, in a Panel of Breast Cancer Cell Lines and Using 2D and 3D Cultures. *Mar Drugs.* 2019;17(8):448.
 105. Yu H, Sperlich J, Mándi A, Kurtán T, Dai H, Teusch N, et al. Azaphilone Derivatives from the Fungus *Coniella fragariae* Inhibit NF- κ B Activation and Reduce Tumor Cell Migration. *J Nat Prod.* 2018;81(11):2493-500.
 106. Žurga S, Nanut MP, Kos J, Sabotič J. Fungal lectin MpL enables entry of protein drugs into cancer cells and their subcellular targeting. *Oncotarget.* 2017;8(16):26896-910.
 107. Arora D, Sharma N, Singamaneni V, Sharma V, Kushwaha M, Abrol V, et al. Isolation and characterization of bioactive metabolites from *Xylaria psidii*, an endophytic fungus of the medicinal plant *Aegle marmelos* and their role in mitochondrial dependent apoptosis against pancreatic cancer cells. *Phytomedicine.* 2016;23(12):1312-20.
 108. Ramos A, Castro-Carvalho B, Prata-Sena M, Dethoup T, Buttachon S, Kijjoa A, et al. Crude extracts of marine-derived and soil fungi of the genus *Neosartorya* exhibit selective anticancer activity by inducing cell death in colon, breast and skin cancer cell lines. *Pharmacogn Res.* 2016;8(1):8.

109. Queiroz EAlF, Fortes ZB, da Cunha MAA, Barbosa AM, Khaper N, Dekker RFH. Antiproliferative and pro-apoptotic effects of three fungal exocellular β -glucans in MCF-7 breast cancer cells is mediated by oxidative stress, AMP-activated protein kinase (AMPK) and the Forkhead transcription factor, FOXO3a. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;67:14-24.
110. Ramos AA, Prata-Sena M, Castro-Carvalho B, Dethoup T, Buttachon S, Kijjoa A, et al. Potential of four marine-derived fungi extracts as anti-proliferative and cell death-inducing agents in seven human cancer cell lines. *Asian Pac J Trop Med.* 2015;8(10):798-806.
111. Dias A, Ruiz N, Couzinet-Mossion A, Bertrand S, Duflos M, Pouchus YF, et al. The Marine-Derived Fungus *Clonostachys rosea*, Source of a Rare Conjugated 4-Me-6E,8E-hexadecadienoic Acid Reducing Viability of MCF-7 Breast Cancer Cells and Gene Expression of Lipogenic Enzymes. *Mar Drugs.* 2015;13(8):4934-48.
112. Li YX, Himaya SWA, Dewapriya P, Kim HJ, Kim SK. Anti-proliferative effects of isosclerone isolated from marine fungus *Aspergillus fumigatus* in MCF-7 human breast cancer cells. *Process Biochem.* 2014;49(12):2292-8.
113. Wu HT, Lu FH, Su YC, Ou HY, Hung HC, Wu JS, et al. In Vivo and In Vitro Anti-Tumor Effects of Fungal Extracts. *Molecules.* 2014;19(2):2546-56.
114. Higginbotham S, Wong WR, Linington RG, Spadafora C, Iturrado L, Arnold AE. Sloth Hair as a Novel Source of Fungi with Potent Anti-Parasitic, Anti-Cancer and Anti-Bacterial Bioactivity. *Sturtevant J, editor. PLoS ONE.* 2014;9(1):e84549.
115. Li YX, Himaya SWA, Dewapriya P, Zhang C, Kim SK. Fumigaclavine C from a Marine-Derived Fungus *Aspergillus Fumigatus* Induces Apoptosis in MCF-7 Breast Cancer Cells. *Mar Drugs.* 2013;11(12):5063-86.
116. Tronina T, Bartmańska A, Filip-Psurska B, Wietrzyk J, Popłoński J, Huszcza E. Fungal metabolites of xanthohumol with potent antiproliferative activity on human cancer cell lines in vitro. *Bioorg Med Chem.* 2013;21(7):2001-6.
117. Shweta S, Gurumurthy BR, Ravikanth G, Ramanan US, Shivanna MB. Endophytic fungi from *Miquelia dentata* Bedd., produce the anti-cancer alkaloid, camptothecine. *Phytomedicine.* 2013;20(3-4):337-42.
118. Yang F, Chen WD, Deng R, Zhang H, Tang J, Wu KW, et al. Hirsutanol A, a novel sesquiterpene compound from fungus *Chondrostereum* sp., induces

- apoptosis and inhibits tumor growth through mitochondrial-independent ROS production: Hirsutanol A inhibits tumor growth through ROS production. *J Transl Med.* 2013;11:32.
119. Yang HL. Marine fungal metabolite 1386A alters the microRNA profile in MCF-7 breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2012;5:610-8.
 120. Mohana Kumara P, Zuehlke S, Priti V, Ramesha BT, Shweta S, Ravikanth G, et al. *Fusarium proliferatum*, an endophytic fungus from *Dysoxylum binectariferum* Hook.f, produces rohitukine, a chromane alkaloid possessing anti-cancer activity. *Antonie Van Leeuwenhoek.* 2012;101(2):323-9.
 121. Dushkov A, Petrova M, Todorova J, Gospodinov A, Ugrinova I. Natural medicine: an evaluation of the in vitro cytotoxic effect of several Bulgarian fungal species on two panels of cancer cell lines. *Bulg Chem Commun.* 2021;53(Special Issue A):035-41.
 122. Pham, TMN, Ha, TN, Nguyen, VKD, Nguyen, TH, Nguyen, CD, Dinh, MH, et al. The cytotoxic activity of extracts from the biomass and fruit bodies of *Isaria tenuipes* VHI-2 fungus on MCF-7 cancer cell line. *Int J Agric Technol.* 2020;16(4):907-16.
 123. Suharty N, Wahyuni FS, Dachriyanus D D. Cytotoxic Activity of Ethanol Extract of Arbuscular Mycorrhizal Fungi Induced Ginger Rhizome on T47D Breast Cancer Cell Lines. *Pharmacogn J.* 2018;10(6):1133-6.
 124. Sales TJ, Clarence PP, Lalitha LJ, Nehru S, Agastian P. Biosynthesis of AgNPs in Plumbagin (5-hydroxy-2-methyl-1,4-naphthoquinone) (P-AgNPs) Using the Endophytic Fungus *Fusarium solani* Isolated from an Endangered Medicinal Plant *Plumbago rosea* and Their Anti Bacterial and Anticancer Activity on Human Breast Cancer Cells (MCF-7). *Biophysics.* 2018;63(5):751-62.
 125. Asyura C, Hasan A, Hasim, Julistiono H, Husnawati, Bermawie N, et al. Effectiveness of Ethyl Acetate Extract of Endophytic Fungi in Soursop Leaves towards the Growth of Mammary Tumor Induced by 7,12-dimethylbenz(α)anthracene in Female Rats. *Annu Res Rev Biol.* 2017;18(5):1-8.
 126. Ezhil Arivudainambi US, Kanugula AK, Kotamraju S, Karunakaran C, Rajendran A. Antibacterial effect of an extract of the endophytic fungus *Alternaria alternata* and its cytotoxic activity on MCF-7 and MDA MB-231 tumour cell lines. *Biol Lett.* 2014;51(1):7-17.

127. Vennila R, Kamalraj S, Muthumary J. In vitro studies on anticancer activity of fungal taxol against human breast cancer cell line MCF-7 cells. *Biomed Aging Pathol.* 2012;2(1):16-8.
128. Ramírez-Villalobos JM, Romo-Sáenz CI, Morán-Santibañez KS, Tamez-Guerra P, Quintanilla-Licea R, Orozco-Flores AA, et al. In Vitro Tumor Cell Growth Inhibition Induced by *Lophocereus marginatus* (DC.) S. Arias and Terrazas Endophytic Fungi Extracts. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(18):9917.
129. Jędrzejewski T, Pawlikowska M, Sobocińska J, Wrotek S. Protein-Bound Polysaccharides from *Coriolus Versicolor* Fungus Disrupt the Crosstalk Between Breast Cancer Cells and Macrophages through Inhibition of Angiogenic Cytokines Production and Shifting Tumour-Associated Macrophages from the M2 to M1 Subtype. *Cell Physiol Biochem.* 2020;54(4):615-28.
130. Astuti P, Erden W, Wahyono W, Wahyuono S, Hertiani T. Pyrophen Produced by Endophytic Fungi *Aspergillus* sp Isolated from *Piper crocatum* Ruiz & Pav Exhibits Cytotoxic Activity and Induces S Phase Arrest in T47D Breast Cancer Cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(2):615-8.
131. Liu S, He Q, Shao Y, Meng J, Song F, Liu W, et al. Anti-bacterial and anti-cervical cancer tumor properties of secondary metabolites of endophytic fungi from *Ginkgo biloba*. 2019;7.
132. Baskar G, Lalitha K, Aiswarya R, Naveenkumar R. Synthesis, characterization and synergistic activity of cerium-selenium nanobiocomposite of fungal L-asparaginase against lung cancer. *Mater Sci Eng C.* 2018;93:809-15.
133. Wang Z, Chen P, Tao N, Zhang H, Li R, Zhan X, et al. Anticancer Activity of Polysaccharides Produced from Glycerol and Crude Glycerol by an Endophytic Fungus *Chaetomium globosum* CGMCC 6882 on Human Lung Cancer A549 Cells. *Biomolecules.* 2018;8(4):171.
134. Baskar G, Garrick BG, Lalitha K, Chamundeeswari M. Gold nanoparticle mediated delivery of fungal asparaginase against cancer cells. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018;44:498-504.
135. Castro-Carvalho B, Ramos A, Prata-Sena M, Malhão F, Moreira M, Gargiulo D, et al. Marine-derived fungi extracts enhance the cytotoxic activity of doxorubicin in nonsmall cell lung cancer cells A459. *Pharmacogn Res.* 2017;9(5):92.
136. Hegazy MEF, El-Beih AA, Hamed AR, Abd El Aty AA, Mohamed NS, Paré PW.

- 3-Oxo- γ -costic acid fungal-transformation generates eudesmane sesquiterpenes with in vitro tumor-inhibitory activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2017;27(16):3825-8.
137. Liu X, Wu X, Ma Y, Zhang W, Hu L, Feng X, et al. Endophytic fungi from mangrove inhibit lung cancer cell growth and angiogenesis in vitro. *Oncol Rep*. 2017;37(3):1793-803.
138. Majeed S, Abdullah MS bin, Dash GK, Ansari MT, Nanda A. Biochemical synthesis of silver nanoparticles using filamentous fungi *Penicillium decumbens* (MTCC-2494) and its efficacy against A-549 lung cancer cell line. *Chin J Nat Med*. 2016;14(8):615-20.
139. Chang YC, Hsiao YM, Wu MF, Ou CC, Lin YW, Lue KH, et al. Interruption of Lung Cancer Cell Migration and Proliferation by Fungal Immunomodulatory Protein FIP-fve from *Flammulina velutipes*. *J Agric Food Chem*. 2013;61(49):12044-52.
140. Wu CC, Chen TH, Liu BL, Wu LC, Chen YC, Tzeng YM, et al. Destruxin B Isolated from Entomopathogenic Fungus *Metarhizium anisopliae* Induces Apoptosis via a Bcl-2 Family-Dependent Mitochondrial Pathway in Human Nonsmall Cell Lung Cancer Cells. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:1-11.
141. Mani VM, Kalaivani S, Sabarathinam S, Vasuki M, Soundari AJPG, Ayyappa Das MP, et al. Copper oxide nanoparticles synthesized from an endophytic fungus *Aspergillus terreus*: Bioactivity and anti-cancer evaluations. *Environ Res*. 2021;201:111502.
142. Zając A, Pięt M, Stefaniuk D, Chojnacki M, Jakubowicz-Gil J, Paduch R, et al. Pro-Health and Anti-Cancer Activity of Fungal Fractions Isolated from Milk-Supplemented Cultures of *Lentinus* (*Pleurotus*) *Sajor-caju*. *Biomolecules*. 2021;11(8):1089.
143. Pięt M, Zając A, Paduch R, Jaszek M, Frant M, Stefaniuk D, et al. Chemopreventive activity of bioactive fungal fractions isolated from milk-supplemented cultures of *Cerrena unicolor* and *Pycnoporus sanguineus* on colon cancer cells. *3 Biotech*. 2021;11(1):5.
144. Matuszewska A, Stefaniuk D, Jaszek M, Pięt M, Zając A, Matuszewski Ł, et al. Antitumor potential of new low molecular weight antioxidative preparations from the white rot fungus *Cerrena unicolor* against human colon cancer cells. *Sci*

- Rep. 2019;9(1):1975.
145. Abd El-Hady FK, Shaker KH, Souleman AMA, Fayad W, Abdel-Aziz MS, Hamed AA, et al. Comparative Correlation Between Chemical Composition and Cytotoxic Potential of the Coral-Associated Fungus *Aspergillus* sp. 2C1-EGY Against Human Colon Cancer Cells. *Curr Microbiol.* 2017;74(11):1294-300.
 146. Nimri L, Spivak O, Tal D, Schälling D, Peri I, Graeve L, et al. A recombinant fungal compound induces anti-proliferative and pro-apoptotic effects on colon cancer cells. *Oncotarget.* 2017;8(17):28854-64.
 147. Prata-Sena M, Ramos AA, Buttachon S, Castro-Carvalho B, Marques P, Dethoup T, et al. Cytotoxic activity of Secondary Metabolites from Marine-derived Fungus *Neosartorya siamensis* in Human Cancer Cells: Cytotoxic Activity of Isolated Compounds from *N. siamensis*. *Phytother Res.* 2016;30(11):1862-71.
 148. Gokul Raj K, Manikandan R, Arulvasu C, Pandi M. Anti-proliferative effect of fungal taxol extracted from *Cladosporium oxysporum* against human pathogenic bacteria and human colon cancer cell line HCT 15. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* 2015;138:667-74.
 149. Qi QY, Huang L, He LW, Han JJ, Chen Q, Cai L, et al. Cochlioquinone Derivatives with Apoptosis-Inducing Effects on HCT116 Colon Cancer Cells from the Phytopathogenic Fungus *Bipolaris luttrellii* L439. *Chem Biodivers.* 2014;11(12):1892-9.
 150. Ye P, Shen L, Jiang W, Ye Y, Chen CT, Wu X, et al. Zn-Driven Discovery of a Hydrothermal Vent Fungal Metabolite Clavatustide C, and an Experimental Study of the Anti-Cancer Mechanism of Clavatustide B. *Mar Drugs.* 2014;12(6):3203-17.
 151. Shoeb M, Thoo-Lin PK, Nahar N. Anti-colon cancer activity of endophytic fungal strains from *Terminalia chebula* Rezt. *Bangladesh J Pharmacol.* 2012;7(1):47-9.
 152. Ukwatta KM, Lawrence JL, Wijayarathne CD. Antimicrobial, anti-cancer, anti-filarial and anti-inflammatory activities of Cowabenzophenone A extracted from the endophytic fungus *Aspergillus terreus* isolated from a mangrove plant *Bruguiera gymnorhiza*. *Mycology.* 2020;11(4):297-305.
 153. El Domany EB, Essam TM, Ahmed AE, Farghali AA. Biosynthesis Physico-Chemical Optimization of Gold Nanoparticles as Anti-Cancer and

- Synergetic Antimicrobial Activity Using *Pleurotus ostreatus* Fungus. *J Appl Pharm Sci.* 2018;8(5):119-28.
154. Aswini A, Soundhari C. Production of camptothecin from endophytic fungi and characterization by High-Performance Liquid Chromatography and anticancer activity against colon cancer cell line. *Asian J Pharm Clin Res.* 2018;11(3):166.
 155. Kim YS, Kim SK, Park SJ. Apoptotic effect of demethoxyfumitremorgin C from marine fungus *Aspergillus fumigatus* on PC3 human prostate cancer cells. *Chem Biol Interact.* 2017;269:18-24.
 156. Bobach C, Schurwanz J, Franke K, Denkert A, Sung TV, Kuster R, et al. Multiple readout assay for hormonal (androgenic and antiandrogenic) and cytotoxic activity of plant and fungal extracts based on differential prostate cancer cell line behavior. *J Ethnopharmacol.* 2014;155(1):721-30.
 157. Ding YS, Kim WS, Park SJ, Kim SK. Apoptotic effect of physcion isolated from marine fungus *Microsporium* sp. in PC3 human prostate cancer cells. *Fish Aquat Sci.* 2018;21(1):22.
 158. Tan J, Qi H, Ni J. Extracts of endophytic fungus xkc-s03 from *Prunella vulgaris* L. spica inhibit gastric cancer in vitro and in vivo. *Oncol Lett.* 2015;9(2):945-9.
 159. Sun Y, Sun T, Wang F, Zhang J, Li C, Chen X, et al. A polysaccharide from the fungi of Huaier exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effects. *Carbohydr Polym.* 2013;92(1):577-82.
 160. Sahoo S, Subban K, Chelliah J. Diversity of Marine Macro-Algicolous Endophytic Fungi and Cytotoxic Potential of *Biscogniauxia petrensis* Metabolites Against Cancer Cell Lines. *Front Microbiol.* 2021;12:650177.
 161. Mani VM, Soundari AJPG, Balasubramanian B, Park S, Issara U, Preethi K, et al. Evaluation of Dimer of Epicatechin from an Endophytic Fungus *Curvularia australiensis* FC2AP on Acute Toxicity Levels, Anti-Inflammatory and Anti-Cervical Cancer Activity in Animal Models. *Molecules.* 2021;26(3):654.
 162. Majoumouo MS, Tincho MB, Kouipou Toghueo RM, Morris T, Hiss DC, Boyom FF, et al. Cytotoxicity Potential of Endophytic Fungi Extracts from *Terminalia catappa* against Human Cervical Cancer Cells. *J Toxicol.* 2020;2020:1-9.
 163. Nguyen VT, Lee J, Qian ZJ, Li YX, Kim KN, Heo SJ, et al. Gliotoxin Isolated from Marine Fungus *Aspergillus* sp. Induces Apoptosis of Human Cervical Cancer and Chondrosarcoma Cells. *Mar Drugs.* 2013;12(1):69-87.
 164. Wang W, Park C, Oh E, Sung Y, Lee J, Park KH, et al. Benzophenone

- Compounds, from a Marine-Derived Strain of the Fungus *Pestalotiopsis neglecta*, Inhibit Proliferation of Pancreatic Cancer Cells by Targeting the MEK/ERK Pathway. *J Nat Prod.* 2019;82(12):3357-65.
165. Koul M, Meena S, Kumar A, Sharma P, Singamaneni V, Riyaz-UI-Hassan S, et al. Secondary Metabolites from Endophytic Fungus *Penicillium pinophilum* Induce ROS-Mediated Apoptosis through Mitochondrial Pathway in Pancreatic Cancer Cells. *Planta Med.* 2016;82(04):344-55.
166. Shoeb M, Hoque M, Thoo-Lin P, Nahar N. Anti-pancreatic Cancer Potential of Secalonic Acid Derivatives from Endophytic Fungi Isolated from *Ocimum basilicum*. *Dhaka Univ J Pharm Sci.* 2013;12(2):91-5.
167. Liao L, You M, Chung BK, Oh DC, Oh KB, Shin J. Alkaloidal metabolites from a marine-derived *Aspergillus* sp. fungus. *J Nat Prod.* 2015;78(3):349-54.
168. He Y, Zheng M, Li Q, Hu Z, Zhu H, Liu J, et al. Asperspiropene A, a novel fungal metabolite as an inhibitor of cancer-associated mutant isocitrate dehydrogenase 1. *Org Chem Front.* 2017;4(6):1137-44.
169. Ashwini S, Kalyanaraman Rajagopal, Maheshwari S, Vanitha V, Arulmathi R, Tuwar A, Mohanasundaram S. Cytotoxic evaluation of endophytic fungal extract obtained through static fermentation against Human Larynx Cancer Cell Line (HEp2). *Int J Res Pharm Sci.* 2018;8(3):390-2.
170. Mathan S, Smith AA, Kumaran J, Prakash S. Anti cancer activity of n-butanol extract of marine sediment fungi *Aspergillus protuberus* sp1 against dalton's ascitic lymphoma in mice. *J Pharm Sci.* 2013;5(3):76-9.
171. Chen YF, Wang SY, Shen H, Yao XF, Zhang FL, Lai D. The marine-derived fungal metabolite, terrein, inhibits cell proliferation and induces cell cycle arrest in human ovarian cancer cells. *Int J Mol Med.* 2014;34(6):1591-8.

Anexos

Relación de tablas:

- Tabla 1: Cáncer de mama
- Tabla 2: Cáncer de pulmón
- Tabla 3: Cáncer colorrectal
- Tabla 4: Cáncer de próstata
- Tabla 5: Cáncer de estómago
- Tabla 6: Cáncer de hígado
- Tabla 7: Cáncer cérvico-uterino
- Tabla 8: Cáncer de esófago
- Tabla 9: Cáncer de páncreas
- Tabla 10: Leucemia
- Tabla 11: Otros tipos de cáncer

Tabla 1. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **mama**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
41	<i>Aspergillus</i> <i>Bipolaris</i> <i>Cephalosporium</i> <i>Cochliobolus</i> <i>Drechslera</i>	Ofiobolina A	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HMLE	91 nM Anti-migratorio Reduce la velocidad de crecimiento ~ 65% y el volumen del tumor ~ 50%.	No (5 mg/kg)	Las células madre y las células que comienzan a expresar características EMT son más sensibles a la OpA.
56	<i>Ophiocordyceps</i> <i>gracilioides</i>	Peróxido de ergosterol (EPO) Ergosterol (ERG) EPO	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	4T1 MDA-MB-231 4T1	~ 50%, No (100 µM) ~ 40%, ~ 20% (100 µM) Reduce la metástasis ~ 80%	Pre-tratamiento de 4T1 <i>in vitro</i> con 100 µM EPO. No se suministra fármaco al animal	EPO se une a NF-κB y STAT3 generando un efecto anti-migratorio.
101	<i>Phomopsis lithocarpus</i>	Litocarpinas E, F, G	<i>In vitro</i>	MCF-7	No, No, No	-	Apoptosis celular mediante activación de los genes P-ERK, BAX y Caspasa-3.
47	-	Clotrimazol Fenticonazol	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	MCF-7	28 µM 14 µM	Mínima en células epiteliales	Se identificaron <i>in silico</i> dos fármacos como inhibidores del receptor alfa ER evitando la proliferación celular. Efecto anti-migratorio.

49	<i>Hirsutella sinensis</i>	Polvo	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Linfocitos T CD8+ 4T1	Efecto proliferativo de linfocitos T CD8+ Reduce el tamaño y peso del tumor ~ 50% Reduce la metástasis al pulmón ~ 80%	No (6g/kg)	Ejerce un efecto inmunoestimulador <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , activando el gen EOMES y la secreción de interferón (IFN)- γ y granzima B, e inhibiendo la apoptosis de las células CD8+ T.
102	<i>Beauveria bassiana</i>	Bassiatina	<i>In vitro</i>	MCF-7 MDA-MD-231 SK-BR-3	37.5 μ M No No	No sobre SVCT	Efecto antiestrogénico. No tiene efecto en líneas celulares que carecen del ER α . La terapia combinada con tamoxifeno provoca un efecto sinérgico que permite disminuir la dosis de ambos fármacos.
53	<i>Penicillium citrinum</i>	Extracto sobre NP	<i>In vitro</i>	MCF-7	2.40 μ g/mL	No sobre HEK-293 (210,81 μ g/mL)	
54	<i>Coriolus versicolor</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	984 μ g/mL	Sí sobre HUVEC (1185 μ g/mL)	Inhibe la secreción de IL-6, IL-8 y MMP-9, por lo que posee efecto antiinflamatorio
46	-	Ácido iboténico	<i>In silico</i>	MCF-7	10 μ M	-	Búsqueda <i>in silico</i> de un inhibidor de la isoforma 7 de la histona desacetilasa.

76	<i>Aspergillus sp.</i>	Asperphenin A, B	<i>In vitro</i>	MDA-MD-231	7.0, 9.7 μ M	-	
103	<i>Neosartorya siamensis</i>	Extracto + DOX (IC50)	<i>In vitro</i>	MCF-7	No	-	Terapia combinada con extracto a 100 μ g/mL y doxorubicina a 0.54 μ M. Se identifican 8 compuestos.
98	<i>Colletotrichum higginsinwn</i>	Higginisianina A, B	<i>In vitro</i>	MCF-7	50.5, 27.5 μ M	-	
104	<i>Aspergillus candidus</i>	Preussina	<i>In vitro</i>	MCF-7 SKBR3 MDA-MB-231	<50 μ M <100 μ M <50 μ M	Sí en MCF12A (<100 μ M)	Cultivos celulares en 2D y 3D.
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231	0.14 - 1.75 μ M	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue ligeramente inferior a la del tratamiento convencional con ADR (0.15 μ M)
94	<i>Fusarium solani</i>	Fusaproliferina	<i>In vitro</i>	MCF-7 MDA-MD-231	1.9 μ M 3.9 μ M	Leve sobre WI38 (18 μ M)	
105	<i>Coniella fragariae</i>	7 azafilonas	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231	18.6 - 79.3 μ M	-	Sólo una presentó un IC50 >100 μ M
89	<i>Penicillium sclerotiorum</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	MCF-7	No	No sobre HEK (100 μ g/ml)	Se identifican 3 ácidos: hexadecanoico, oleico y benzoico. Inhibición de BCL2 y estimulación de BAX

74	<i>Penicillium oxalicum</i>	Isopencillixantona A	<i>In vitro</i>	MCF-7 MCF-7/ADR	2.493 μ M 3.325 μ M	No sobre HFF-1 (26.73 μ M) ni L02 (8.238 μ M)	IsoPXA actúa como inhibidor de la glicoproteína P (P-GP), implicada en la resistencia a múltiples fármacos (MDR). El tratamiento habitual con adriamicina (ADR) es más eficaz tanto en la línea celular normal como en la resistete.
59	<i>Chaetomium sp.</i>	Quaetomiamido A (1) 2 Diketopiperazinas (2, 3)	<i>In vitro</i>	MCF-7	>40, 25.22, 0.83 μ M	-	Activa caspasa 3 y Bax e inhibe Bcl-2
63	<i>Cladosporium sp.</i>	Taxoles	<i>In vitro</i>	MCF-7	~ 2 μ M	-	Identifican nuevas fuentes de taxoles.
106	<i>Macrolepiota procera</i>	Lectina	<i>In vitro</i>	MCF10A neoT	No	-	Se une a 2 glucoproteínas que se sobrexpresan en la membrana de las células tumoraes provocando su internalización. La fusión de fármacos (prot. Rc) a la MpL favorece su entrada a las células cancerosas.
57	<i>Drechslera gigantea</i> <i>Bipolaris spp</i>	Ofiobolina A	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231 MCF-7	0.7 μ M 4.0 μ M		Mecanismo de acción. Apoptosis via mitocondrial

48	<i>Antrodia cinnamomea</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In ovo</i> <i>In vivo</i>	T47D	52.7 µg/ml Anti-migratorio Anti-angiogénico Reduce el tamaño y peso del tumor 90%	No en M10 (50 µM) No (100 mg/kg)	Efecto antiestrogénico más fuerte que el fármaco estándar: tamoxifeno. Su eficacia no mejora al combinar los tratamientos. Efecto anti-migratorio y anti-angiogénico.
107	<i>Xylaria psidii</i>	Xylariona A (1) 5-metilmelenina (2)	<i>In vitro</i>	MCF-7	18.0, 22.0 µM	No en fR2 (>75 µM)	Se identifican los metabolitos
62	<i>Epicoccum</i> <i>Mucor</i> <i>Penicillium</i> <i>Chaetomium</i> <i>Paraconiothyrium</i> <i>Plectania</i> <i>Trichoderma</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	0.56 - 17.5 µg/mL	-	
55	<i>Penicillium chrysogenum</i>	Meleagrina (1), Roquefortina C (2) y Dhtd (3)	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	MCF7 MCF7-DOX BT-474 SK-BR-3 MDA-MB-231 MDA-468 MDA-MB-231	1.9, 21.7, ~40 µM 3.2, 24.4, 23.8 µM 2.7, 29.6, ~40 µM 2.8, 23.4, ~40 µM 6.8, 23.5, 31.8 µM >40, No, No µM (1) Reduce la migración celular 80% (40 ng/mL) Reduce el tamaño del tumor en 65%	No en MCF-10A No (10 mg/kg)	Se analizan 3 alcaloides. Meleagrina es un inhibidor competitivo del factor de crecimiento de hepatocitos desregulados (HGF) que promueve la migración celular, por su unión al receptor (C-MET).
108	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>N. laciniosa</i> <i>N. fischeri</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF7	>200, 179, 189 µg/ml	-	

109	<i>Botuosaeria rhodina</i> <i>Lasiodiplodia theobromae</i>	BOT.GLC BOT.FRU LAS.GLC	<i>In vitro</i>	MCF7	>200 µg/ml <100 µg/ml 100 µg/ml	-	Se analiza la actividad de los β-glucanos presentes en el medio extracelular secretados por 2 hongos, uno de ellos cultivado en 2 medios. Inmunomoduladores. Activación de AMPK y FOXO3a.
110	<i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Neosartorya siamensis</i> <i>Talardes trachyspermum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MF7	>200, >200, >200, >200		Los extractos de 2 y 3 tienen actividades selectivas sobre HepG2, HCT116 y piel A375.
111	<i>Clonostachys rosea</i>	Lípidos	<i>In vitro</i>	MCF-7	~60 µM		Ácido graso 4-ME-6E, 8E-hexadecadienoico
112	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Isosclerona	<i>In vitro</i>	MCF-7	63.92 µM	-	apoptótico mediante la expresión de proteínas MMP-2 y la activación de P53.
113	<i>Fomitopsis pinicola</i> <i>Ganoderma sinense</i> <i>Fomitopsis officinalis</i> <i>Polyporus melanopus</i> <i>Taiwanofungus camphoratus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231	34.1% (50 µg/mL) 28.5% (50 µg/mL) 28.8% (50 µg/mL) 28.7% (50 µg/mL) 29.1% (50 µg/mL)	No (5g/kg)	El extracto de <i>F. pinicola</i> tuvo el mayor efecto sobre las distintas líneas celulares testadas, por lo que ensayó <i>in vivo</i> sobre células de cáncer de hueso murino, así como en terapia combinada con cisplatino (CDDP).

114	<i>Hypocrea</i> <i>Cytospora</i> <i>Fusarium</i> <i>Penicillium</i> <i>Pestalotiopsis</i> <i>Bionectria</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	10 µg/ml 10 µg/ml 10 µg/ml 10 µg/ml 10 µg/ml No	-	Todos sufren una inhibición del crecimiento 50% a esa concentración, excepto el extracto de Bionectria
61	<i>Cladosporium oxysporum</i>	Taxol	<i>In vitro</i>	T47D	2.5 µM	-	Inhibición de NF-Kappa B, Bcl- 2 y Bcl-XL y activación de Bax, Cyt-C y Caspasa 3
115	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Fumigaclavina C	<i>In vitro</i>	MCF-9	> 60 µM	-	Inhibición vía PI3/Akt y NF-κB
60	<i>Fusarium solani</i>	Taxol Baccatina III	<i>In vitro</i>	T47D	0.005, 2 µM		Inhiben Bcl2, provocando la pérdida en el potencial de la membrana mitocondrial independientemente de las caspasas 2, 3 y 9 y la fragmentación del ADN.
52	<i>Humicola sp</i>	Extracto en NP	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231	> 1 mg/ml	-	
116	Más de 70 sp de hongos	9 compuestos (4-9 fúngicos)	<i>In vitro</i>	MCF-7	9.15 µM	-	El compuesto 4 (α-β-dihydroxanthohumol) tuvo mayor efecto antiproliferativo frente al cáncer de mama MCF-7 que el cisplatino (tratamiento habitual) y alta frente PC-3.

117	<i>Fomitopsis sp.</i> <i>Alternaria alternata</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	MCF-7	10.29, 8.7 µg/mL	-	Los E1 y E2 tuvieron mayor efecto antiproliferativo frente HCT-116 que la camptotecina (tratamiento habitual) y el E2 frente a SW-480.
118	<i>Chondrostereum sp.</i>	Hirsutanol A	<i>In vitro</i>	MDA-MB-231	35.67 µM	-	Este compuesto ha sido testado in vivo sin generar toxicidad para el animal (10 mg/kg).
66	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Cadinena Eurochevalierina	<i>In vitro</i>	MCF-7	68.0, 25.0 µM	-	Dos de los 7 compuestos testados tuvieron actividad citostática.
119	Hongo del mangle	1386A	<i>In vitro</i>	MCF-7	17.1 µM	-	
120	<i>Fusarium proliferatum</i>	Rohitukine	<i>In vitro</i>	MCF-7	10 µg/mL = 32.8 µM	-	
121	<i>Trametes versicolor</i> <i>Lenzites betulina</i> <i>Fomes fomentarius</i> <i>Fomitopsis betulina</i> <i>Amanita muscaria</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MDA-MB231	2.7, 3.8, 3.2, -, - % vol	No, No, No, No, Sí en MRC-5 (0.4 % vol)	Los extractos de <i>A. muscaria</i> revelaron el mismo efecto inhibitorio en células normales que cancerosas, por lo que se descarta su uso.
122	<i>Isaria tenuipes</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	> 100 µg/mL	-	Otros estudios reportan diferentes IC50. Requiere una mayor experimentación

84	<i>Fusarium solani</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	MDA-MB-231	97.82 µg/ml	HEK-293 (60.09) Sí (60µg/ml)	Se descarta por la toxicidad que ejerce en células normales y en modelos animales. Se utilizan embriones de peces como animales modelo sin introducirles células cancerosas.
123	Hongos micorrícicos arbusculares (AMF)	Extracto	<i>In vitro</i>	T47D	12.5 µg/ml	-	
124	<i>Fusarium solani</i>	Plumbagina	<i>In vitro</i>	MCF-7	14.5 µM	-	
125	Hongos endofíticos	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	MCF-7	19.20 µg/mL Reduce el número de tumores a la mitad y ~85% del volumen	No (20 mg/kg)	
126	Hongos endofíticos marinos	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7 MDA MB-231	>70% (30 µg/ml) >70% (30 µg/ml)	-	
127	<i>Pestalotiopsis pauciseta</i>	Taxol	<i>In vitro</i>	MCF-7	350 µg/mL	-	
128	<i>Metarhizium anisopliae</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	55.8% (250 µg/ml)	-	
129	<i>Coriolus versicolor</i>	Polisacáridos unidos a proteínas (PBP)	<i>In vitro</i>	4T1	80.2% (a 100 µg/mL)	Leve en RAW 264.7	Impiden la formación del microambiente tumoral favorable eliminando la comunicación entre las 4T1 y los macrófagos

130	<i>Aspergillus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	T47D	9.2 µg/mL	-	4-metoxi-6-(1'-acetamido-2'-feniletil)-2H-piran-2-ona
87	<i>Nodulisporium sylviforme</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	MCF-7	~ 0.01 µg/ml	-	
79	<i>Pichia pastoris</i>	Ac-Sarcina (Rc)	<i>In vitro</i>	MCF-7	> 1.00 µM	-	GPA33 glucoproteína de membrana sobreexpresada en células de cáncer colorrectal que se internaliza al unirse a un anticuerpo, convirtiéndola en un objetivo potencial para el diseño de AC fusionados a fármacos, como es el caso de la sarcina (ribotoxina fúngica). Esta proteína Rc aumenta la eficacia de la sarcina.

Tabla 2. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **pulmón**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
101	<i>Phomopsis lithocarpus</i>	Litocarpina E, F, G	<i>In vitro</i>	A549	No, No, No	-	
68	<i>Ganoderma lucidum</i> <i>Ganoderma microsporum</i>	LZ-8 (Rc) GMI (Rc)	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	LLC1	60% (10 µg/ml), 60% (5 µg/ml) Reducción del volumen ~ 60%	No	Reduce la expresión de proteínas de choque térmico (chaperonas) en células cancerosas. Efecto anti-migratorio.
71	<i>Phomopsis liquidambari</i>	Citocalasina H	<i>In vitro</i>	A549 NCI-H460	Elimina las células madre cancerosas	-	Mecanismo molecular anti-migratorio de CyH: inhibe la vía de señalización YAP/TAZ que media la EMT.
73	<i>Fusarium solani</i>	Taxol	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	A549	2.5 µM -	Leve sobre HEK-293 No (500 mg/kg)	Estudio en ratas sanas de los efectos de un tratamiento subagudo (largo)
67	<i>Ganoderma microsporum</i>	GMI	<i>In vivo</i>	A400	Reducción del tamaño y peso del tumor ~ 80%	No	GMI produce una degradación de CD133, provocando una disminución de la proliferación celular y del crecimiento tumoral de células resistentes a pemetrexed.

103	<i>Neosartorya siamensis</i>	Extracto + DOX (IC50)	<i>In vitro</i>	A549	63%	-	Terapia combinada con extracto a 100µg/mL y doxorubicina a 0.54 µM. Se identifican 8 compuestos.
99	<i>Colletotrichum higginsinnwn</i>	Higginisianina A, B	<i>In vitro</i>	H1299	>1µM, >1µM	-	Amplio espectro de células malignas.
98	<i>Colletotrichum higginsinnwn</i>	Higginisianina A, B	<i>In vitro</i>	A549	35.5, 35.5 µM	-	
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas	<i>In vitro</i>	NCI-H23	0.18 - 1.84 µM	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue ligeramente más elevada que la del tratamiento convencional con ADR (0.15 µM)
131	<i>Fusarium proliferatum</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	A549	No	-	Se identifica Resveratrol, Escopoletina, Ácido rosmarínico y Taxifolina
132	<i>Aspergillus terreus</i>	L-asparaginasa sobre NP	<i>In vitro</i>	A549	125 µg/ml	-	NP
133	<i>Chaetomium globosum</i>	GCP-1 GCP-2	<i>In vitro</i>	A549	~200 mg/ml <200 mg/ml	-	
89	<i>Penicillium sclerotiorum</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	A549	10 µg/ml	No sobre HEK (100 µg/ml)	Se identifican el ácido hexadecanoico, ácido oleico y ácido benzoico. Inhibición de BCL2 y estimulación de BAX
70	<i>Phomopsis liquidambar</i>	Citocalasina H	<i>In vitro</i>	A549	159,50 µM	Baja	Efecto anti-migratorio y anti-angiogénico.

134	<i>Aspergillus terreus</i>	L-asparaginasa sobre NP	<i>In vitro</i>	A549	< 25 µg/ml	-	Nanopartículas
64	Hongos endofiticos marinos		<i>In silico</i>	-	Antiproliferativa Anti-angiogenesis	-	Buscan inhibidores de los receptores de los factores de crecimiento: - epidérmico (EGFR) endotelial: Fiscalina A, Aspergiolida B y Sporothrina A - vascular-2 (VEGFR-2): Dankasterona A
65	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Eurochevalierina	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	-	Id. EU como potencial inhibidor de SIRT1 y 2 9.8, 10.2 µM	No sobre PMNC (100 µM)	Este ensayo in vitro es acelular. Los IC50 que aparecen corresponden a la tasa de inhibición de las SIRT.
82	<i>Endocarpon pusillum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549	< 20 µg/ml	No sobre MDCK (21.577 µg/ml)	Terapia combinada con docetaxel. Este extracto fue testado <i>in vivo</i> sin ejercer toxicidad sobre los animales.
74	<i>Penicillium oxalicum</i>	Isopencillixantona A	<i>In vitro</i>	A549 A549/DDP	1.019 µM 0.924 µM	No sobre HFF-1 (26.73 µM) ni L02 (8.238 µM)	IsoPXA actúa como inhibidor de la glicoproteína P (P-GP), implicada en la resistencia a múltiples fármacos (MDR). El tratamiento con IPX es más eficaz que el

							fármaco habitual (adrimicina) tanto en la línea celular normal como en la línea resistente.
135	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>Neosartorya laciniosa</i> <i>Neosartorya fischeri</i> <i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Talaromyces trachyspermum</i>	Extracto (100µg/ml) + DOX (0.54µM)	<i>In vitro</i>	A549	26% 26% No No No No	-	Terapia combinada con DOX. Acumulación en el núcleo de DOX.
59	<i>Chaetomium sp.</i>	Quaetomiamido A (1) 2 Diketopiperazinas (2, 3)	<i>In vitro</i>	A549	>40, >40, 5.08 µM	-	Activa caspasa 3 y Bax e inhibe Bcl-2
136	<i>Chiliadenus montanus</i>	Ácido 3-oxo-γ-costico (1) Ácido 1,2-dihydroxy-3-oxo-γ-costico (2)	<i>In vitro</i>	A549	No, 74 µM	-	Dos de los 6 compuestos testados presentan actividad antitumoral.
75	<i>Rhytidhysterion rufulum</i>	Rhytidinonas F y H	<i>In vitro</i>	H1975	1.17, 0.252 µM	-	Dos de los 17 compuestos testados revelaron actividad antitumoral. Cultivo en medio ácido.
69	<i>Stachybotrys chlorohalonata</i>	Proteína inmunomoduladora fúngica (Rc)	<i>In vitro</i>	A549	9.48 µg/mL	-	Inhibición de la migración celular.

137	<i>Neofusicoccum sp</i> <i>Phomopsis sp.</i> <i>Leptosphaerulina sp.</i> <i>Penicillium sp.</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	A549 NCI-H460	42.4-93.0 % (¿[]?) 40.7-91.0 % (¿[]?)	-	Efecto anti-angiogénico.
107	<i>Xylaria psidii</i>	Xylariona A (1) 5-metilmelenina (2)	<i>In vitro</i>	NCI-H226	25.0, 23.0 µM	No en fR2 (>75 µM)	Se identifican los metabolitos
138	<i>Penicillium decumbens</i>	Extracto en NP	<i>In vitro</i>	A549	60 µg/mL	-	
83	<i>Shiraia bambusicola</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549	No	-	Específico de cáncer gástrico
108	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>N. laciniosa</i> <i>N. fischeri</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549	>200, >200, >200 µg/mL	-	
110	<i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Neosartorya siamensis</i> <i>Talardes trachyspermum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549	>200, >200, >200, >200 µg/mL		Los extractos de 2 y 3 tienen actividades selectivas sobre HepG2, HCT116 y piel A375.
113	<i>Fomitopsis pinicola</i> <i>Ganoderma sinense</i> <i>Fomitopsis officinalis</i> <i>Polyporus melanopus</i> <i>Taiwanofungus camphoratus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549	7.1% (50 µg/mL) 80.3% (50 µg/mL) 62.0% (50 µg/mL) 82.5% (50 µg/mL) 9.8% (50 µg/mL)		El extracto de <i>F. pinicola</i> tuvo el mayor efecto sobre las distintas líneas celulares testadas, por lo que ensayó <i>in vivo</i> sobre células de cáncer de hueso murino, así como en terapia combinada con cisplatino (CDDP).
139	<i>Flammulina velutipes</i>	Proteína inmunomoduladora fúngica (FIP)	<i>In vitro</i>	A549 CaLu-1	> 15 µM No	Leve en MRC-5	

140	<i>Metarhizium anisopliae</i>	Destrujina B	<i>In vitro</i>	A549 H1299	4.9 μ M 4.1 μ M	-	Apoptosis dependiente de Bcl-2 y caspasas
66	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Cadinena Eurochevalierina	<i>In vitro</i>	A549	44, 28 μ M	-	Dos de los 7 compuestos testados tuvieron actividad citostática.
72	<i>Theissenia rogersii</i>	Pycnidiona	<i>In vitro</i>	A549	0.0093 μ M	-	Tratamiento más efectivo que el taxol y el 5-Fluoro-Uracilo. Apoptosis por activación de las caspasas y colapso de la mitocondria.
121	<i>Trametes versicolor</i> <i>Lenzites betulina</i> <i>Fomes fomentarius</i> <i>Fomitopsis betulina</i> <i>Amanita muscaria</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	A549 H1299	-,-,-, 0.5 % vol -,-,-, 0.4 % vol	No, No, No, No, Sí en MRC-5 (0.4 % vol)	Los extractos de A. muscaria revelaron el mismo efecto inhibitorio en células normales que cancerosas, por lo que se descarta su uso.

Tabla 3. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer **colorrectal**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
141	<i>Aspergillus terreus</i>	Extracto sobre nanopartículas	<i>In vitro</i> <i>In ovo</i>	HT-29	22 µg/mL Anti-angiogénico	No sobre fibroblastos	Efecto anti-angiogénico.
142	<i>Lentinus sajor-caju</i>	Extracto	<i>In vivo</i>	HT-29 LS 180 SW948	323,3 µg/mL No No	<10% sobre CCD 841 CoTr	Medio de cultivo suplementado con leche de vaca. MTT y NR
143	<i>Cerrena unicolor</i> <i>Pycnoporus sanguineus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HT-29 SW948	274.6, 386.6 µg/mL No, 190.2 µg/mL	<20% sobre CCD 841 CoTr	Medio de cultivo suplementado con leche de vaca
95	<i>Aspergillus terreus</i>	3A, 3B, 6	<i>In vitro</i>	SW480	> 40 , > 40, > 40 µM	-	
77	<i>Aspergillus sp.</i>	AspA + Irinotecan AspA + Paclitaxel Asperfenina A (AspA)	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	RKO	AspA (2,5 µM) + Irinotecan (2,5 µM) No sinergia Reduce el volumen de los tumores un 68.7%	No (8 mg/kg)	La terapia combinada con irinotecan provoca un efecto sinérgico pero no con paclitaxel.
76	<i>Aspergillus sp.</i>	Asperfenina A, B	<i>In vitro</i>	RKO	0.8, 1.1 µM	-	
103	<i>Neosartorya siamensis</i>	Extracto + DOX (IC50)	<i>In vitro</i>	HCT116	No	-	Terapia combinada con extracto a 100µg/mL y doxorubicina a 0.54 µM. Se identifican 8 compuestos.
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas (Op)	<i>In vitro</i>	HCT-15	0.21 - 1.67 µM	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue más

							alta que la del tratamiento convencional con ADR (0.13 μ M)
144	<i>Cerrena unicolor</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	HT-29	~25 mg/ml	Leve en CCD 841 CoTr	
82	<i>Endocarpon pusillum</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Caco-2 DLD-1 CSC221 CT26	<10 μ g/ml <25 μ g/ml <20 μ g/ml Reduce el tamaño y peso de los tumores ~ 50%	No sobre MDCK (21.577 μ g/ml) -	Terapia combinada con docetaxel.
145	<i>Aspergillus sp.</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HCT116	88% a 100 μ g/ml	-	Se identificaron 19 ácidos grasos saturados e insaturados y 8 ésteres de ácidos grasos.
59	<i>Chaetomium sp.</i>	Chaetomiamida A (1) 2 Diketopiperazinas (2, 3)	<i>In vitro</i>	SW480	>40, 15.21, 0.63 μ M	-	El mayor efecto es presentado por la Chaetococina C. Activa caspasa 3 y Bax e inhibe Bcl-2
136	<i>Chiliadenus montanus</i>	Ácido 3-oxo- γ -costico (1) Ácido 1,2-dihydroxy-3-oxo- γ -costico (2)	<i>In vitro</i>	Caco-2	39 μ M, No	-	Dos de los 6 compuestos testados presentan actividad antitumoral.
146	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Ostreolisina (Rc)	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HM-7 HCT116	~50 μ g/ml >60 μ g/ml Reduce el tamaño y peso del tumor	No en FHs (>60 μ g/ml) -	Bloqueo de la tubulina celular
147	<i>Neosartorya siamensis</i>	9 compuestos	<i>In vitro</i>	HCT116	86 - 277 μ M	-	

108	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>N. laciniosa</i> <i>N. fischeri</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HT29 HCT116	>200, 200, 196 >200, 139, 189	-	
80	<i>Aspergillus niger</i>	Malformina C	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HCT116	0.18 μ M Pérdida de peso y toxicidad	Toxicidad aguda (0.9mg/kg)	Se descarta el fármaco porque el índice terapéutico es muy bajo (IT=Dosis Letal/Dosis Efectiva). Toxicidad aguda con respuesta inflamatoria que lleva a la muerte
110	<i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Neosartorya siamensis</i> <i>Talardes trachyspermum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HT29 HCT116	>200, >200, >200, >200 >200, 165, >200, 124		Los extractos de 2 y 3 tienen actividades selectivas sobre HepG2, HCT116 y piel A375.
148	<i>Cladosporium oxysporum</i>	Taxol	<i>In vitro</i>	HCT-15	3.5 μ M	-	
149	<i>Bipolaris luttrellii</i>	4 derivados de coclioquinona (1-4)	<i>In vitro</i>	HCT116	~20 μ M	-	De los 4 compuestos, posee actividad la anhidrococlioquinona A
150	<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavatustida B	<i>In vitro</i>	SW-480	< 20 μ g/mL	Baja sobre hFB	
113	<i>Fomitopsis pinicola</i> <i>Ganoderma sinense</i> <i>Fomitopsis officinalis</i> <i>Polyporus melanopus</i> <i>Taiwanofungus camphoratus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HCT-116	12.1% (50 μ g/mL) 14.7% (50 μ g/mL) 15.7% (50 μ g/mL) 16.0% (50 μ g/mL) 12.9% (50 μ g/mL)	-	El extracto de <i>F. pinicola</i> tuvo el mayor efecto sobre las distintas líneas celulares testadas, por lo que ensayó <i>in vivo</i> sobre células de cáncer de hueso murino, así como en terapia combinada con cisplatino (CDDP).

116	Más de 70 sp de hongos	9 compuestos (4-9 fúngicos)	<i>In vitro</i>	HT-29	74.41 µM	-	
117	<i>Fomitopsis sp.</i> <i>Alternaria alternata</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	HCT-116 SW-480	5.63, 5.39 µg/mL 14.45, 7.2 µg/mL	-	Los E1 y E2 tuvieron mayor efecto antiproliferativo frente HCT-116 que la camptotecina (tto habitual) y el E2 frente a SW-480.
118	<i>Chondrostereum sp.</i>	Hirsutanol A	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	SW620	13.43 µM Reduce el tamaño del tumor ~ 50%	- No (10 mg/kg)	
78	Hongos simbióticos	Citocalasina D	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	CT26	~ 5 µg/mL Reduce el tamaño del tumor ~ 80% y duplica la tasa de supervivencia. Anti-angiogénico	No (50 mg/kg)	Linea celular de cáncer murino. Efecto anti-angiogénico.
120	<i>Fusarium proliferatum</i>	Rohitukina	<i>In vitro</i>	HCT-116	10 µg/mL	-	
151	<i>Penicillium thomii</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	Caco-2	55.44 µg/mL		
152	<i>Aspergillus terreus</i>	Cowabenzofenona A	<i>In vitro</i>	HCT116	10.1 µM	-	
153	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Extracto sobre NP	<i>In vitro</i>	HCT-116	22.7% (a 25 µg/ml)	-	
154	<i>Aspergillus niger</i>	Camptotecina	<i>In vitro</i>	HCT-15	31.25 µg/ml	-	Efecto CPT aislada < CPT estándar
51	Hongos endofíticos	Extracto	<i>In vitro</i>	WIDR	20.80 µg/ml	Leve (63.69 µg/ml)	
128	<i>Cladosporium sp.</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HT-29	42.5% (250 µg/ml)	-	

79	<i>Pichia pastoris</i>	Ac-Sarcina (Rc)	<i>In vitro</i>	SW1222 HT-29	0.03 μ M >> 1.00 μ M	-	GPA33 glucoproteína de membrana sobreexpresada en células de cáncer colorrectal que se internaliza al unirse a un anticuerpo, convirtiéndola en un objetivo potencial para el diseño de AC fusionados a fármacos, como es el caso de la sarcina (ribotoxina fúngica). Esta proteína Rc aumenta la eficacia de la sarcina.
----	------------------------	-----------------	-----------------	-----------------	---------------------------------	---	---

Tabla 4. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **próstata**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
81	<i>Trichoderma atroviride</i>	TM2 en nanopartículas	<i>In vitro</i>	PC3	7.5 µg/mL	Leve sobre fibroblastos NIH3T3	Activación de la caspasa 3 e inhibición de Bcl-2. Al aplicar el metabolito en NP se reduce la citotoxicidad en células normales y aumenta en las cancerígenas.
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas	<i>In vitro</i>	PC-3	0.20 - 1.60 µM	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue ligeramente más elevada que la del tratamiento convencional con ADR (0.14 µM)
82	<i>Endocarpon pusillum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	CWR22Rv-1	<25 µg/ml	No sobre MDCK (21.577 µg/ml)	Terapia combinada con docetaxel. Este extracto fue testado <i>in vivo</i> sin ejercer toxicidad sobre los animales.
155	<i>Aspergillus fumigatus</i>	demetoxifumitre-morgina C	<i>In vitro</i>	PC3	~ 100 µM		Inhibición de Ras, PI3K, Akt, Bcl-xL, y Bcl-2, y activación de Bax. Quimiosensibilidad

107	<i>Xylaria psidii</i>	Xylariona A (1) 5-metilmelenina (2)	<i>In vitro</i>	DU145	22.0, 20.0 μM	No en fR2 (>75 μM)	Se identifican los metabolitos
156	<i>Cortinarius brunneus</i> <i>C. rubellus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	LNCAP PC-3	39, 18 % (a 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 25, 11 % (a 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$)	-	
150	<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavatustida B	<i>In vitro</i>	PC3	< 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$	Baja sobre hFB	
116	Más de 70 sp de hongos	9 compuestos (4-9 fúngicos)	<i>In vitro</i>	PC-3	14.73 μM	-	El compuesto 4 (α - β -dihidroanthohumol) tuvo mayor efecto antiproliferativo frente al cáncer de mama MCF-7 que el cisplatino (tto habitual) y alta frente PC-3.
157	<i>Microsporium sp.</i>	Fisciona	<i>In vitro</i>	PC3	> 100 μM	-	Mecanismo molecular. Inhibe Ras, Bcl-xL y Bcl-2, y activa Bax y caspasas 3, 8 y 9.
153	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Extracto sobre NP	<i>In vitro</i>	PC3	14.6% (a 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$)	-	

Tabla 5. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **estómago**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
76	<i>Aspergillus sp.</i>	Asperphenin A, B	<i>In vitro</i>	SNU638	4.8, 8.0 μ M	-	
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas	<i>In vitro</i>	NUGC-3	0.19 - 1.53 μ M	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue ligeramente más elevada que la del tratamiento convencional con ADR (0.15 μ M)
82	<i>Endocarpon pusillum</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	AGS TMK1 TMK1	1.98 μ g/ml 6.64 μ g/ml Reduce el número de los nódulos ~ 85%	-	La terapia combinada con docetaxel provoca un efecto sinérgico.
83	<i>Shiraia bambusicola</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	BGC823	~30 μ g/ml	-	Específico de cáncer gástrico
158	<i>Prunella vulgaris</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	SGC-7901	25.89 μ g/ml Reduce el tamaño y peso del tumor en 65%	No (100 mg/kg/)	Inhibe Bcl-2, VEGF y activa Bax.
96	<i>Nectria hematococca</i>	Proteína inmunomoduladora fúngica (Rc)	<i>In vitro</i>	MGC823	15.54 μ g/mL	-	Los efectos apoptóticos más fuertes y específicos se producen en HL60
150	<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavatustida B	<i>In vitro</i>	SW-480	< 20 μ g/mL	Baja sobre hFB	

Tabla 6. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **hígado**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
101	<i>Phomopsis lithocarpus</i>	Litocarpinas E, F, G	<i>In vitro</i>	HepG2	6.3, No, No μM	-	Apoptosis celular mediante activación de los genes P-ERK, BAX y Caspasa-3.
53	<i>Penicillium citrinum</i>	Extracto sobre nanopartículas	<i>In vitro</i>	HepG2	3.16 $\mu\text{g/mL}$	No en HEK-293 (210,81 $\mu\text{g/mL}$)	
76	<i>Aspergillus sp.</i>	Asperphenin A, B	<i>In vitro</i>	SNU638	4.8, 8.0 μM	-	
103	<i>Neosartorya siamensis</i>	Extracto + DOX (IC50)	<i>In vitro</i>	HepG2	No	-	Terapia combinada con extracto a 100 $\mu\text{g/mL}$ y doxorubicina a 0.54 μM . Se identifican 8 compuestos.
59	<i>Chaetomium sp.</i>	Quaetomiamido A (1) 2 Diketopiperazinas (2, 3)	<i>In vitro</i>	SMMC-7721	>40, >40, 3.59 μM	-	El mayor efecto es presentado por la Chaetococina C. Activa caspasa 3 y Bax e inhibe Bcl-2
106	<i>Macrolepiota procera</i>	Lectina	<i>In vitro</i>	HepG2	No	-	Se une a 2 glucoproteínas que se sobreexpresan en la membrana de las células tumorales. La fusión de fármacos (prot. Rc) a la

							MpL favorece su entrada a las células cancerosas. Terapia combinada
107	<i>Xylaria psidii</i>	Xylariona A (1) 5-metilmelenina (2)	<i>In vitro</i>	HepG2	37.0, 19.0 µM	No en fR2 (>75 µM)	Se identifican los metabolitos
147	<i>Neosartorya siamensis</i>	9 compuestos	<i>In vitro</i>	HepG2	24 - 235 µM	-	
83	<i>Shiraia bambusicola</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HepG2	No	-	Específico de cáncer gástrico
108	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>N. laciniosa</i> <i>N. fischeri</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HepG2	>200, >200, >200 µg/mL	-	
110	<i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Neosartorya siamensis</i> <i>Talardes trachyspermum</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HepG2	>200, 198, >200, 197 µg/mL	-	Los extractos de 2 y 3 tienen actividades selectivas sobre HepG2, HCT116 y piel A375.
96	<i>Nectria hematococca</i>	Proteína inmunomoduladora fúngica (Rc)	<i>In vitro</i>	HepG2	12.24 µg/mL	-	Los efectos apoptóticos más fuertes y específicos se producen en HL60
113	<i>Fomitopsis pinicola</i> <i>Ganoderma sinense</i> <i>Fomitopsis officinalis</i> <i>Polyporus melanopus</i> <i>Taiwanofungus camphoratus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HepG2	28.7% (50 µg/mL) 41.4% (50 µg/mL) 31.1% (50 µg/mL) 31.5% (50 µg/mL) 36.2% (50 µg/mL)		El extracto de <i>F. pinicola</i> tuvo el mayor efecto sobre las distintas líneas celulares testadas, por lo que ensayó <i>in vivo</i> sobre células de cáncer de hueso murino, así como en terapia combinada con cisplatino (CDDP).

60	<i>Fusarium solani</i>	Taxol Baccatina III	<i>In vitro</i>	HepG2	0.1, 3 μ M		Inhiben Bcl2, provocando la pérdida en el potencial de la membrana mitocondrial independientemente de las caspasas 2, 3 y 9 y la fragmentación del ADN.
159	<i>Trametes robinistephila</i>	W-NTRP (polisacárido)	<i>In vitro</i>	QBC939 SK-ChA-1 MZ-Cha-1	47.8 μ g/mL 75.9 μ g/mL 43.7 μ g/mL	No en L-929	Tipo de cáncer: Colangiocarcinoma
85	<i>Antrodia cinnamomea</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HA22T	<50 μ g/mL Reduce el tamaño del tumor (~ 70%)	No (400 mg/kg)	Efecto anti-migratorio y anti-angiogénico.
84	<i>Fusarium solani</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HepG2	69.7 μ g/ml	HEK-293 (60.09) Sí (60 μ g/ml)	Se descarta por la toxicidad que ejerce en células normales y en modelos animales. Se utilizan embriones de peces como animales modelo sin introducirles células cancerosas.
153	<i>Pleurotus ostreatus</i>	Extracto sobre NP	<i>In vitro</i>	HepG2	33.5% (a 25 μ g/ml)	-	

Tabla 7. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer **cervico-uterino**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
160	<i>Periconia byssoides</i> <i>Coniochaeta sp.</i> <i>Cladosporium</i> <i>cladosporioides</i> <i>Biscogniauxia petrensis</i> <i>Nigrospora oryzae</i> <i>Gymnascella aurantiaca</i> <i>Gliomastix murorum</i> <i>Nectria dematicosa</i> <i>Ascotricha sinuosa</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HeLa	82.14 µM 18.29 µM 18.92 µM 18.04 µM 28.49 µM 18.88 µM 18.22 µM 18.04 µM 28.38 µM	No/Leve sobre células HEK-293	El extracto más efectivo fue el de <i>Biscogniauxia</i> <i>petrensis</i>
90	<i>Lasiodiplodia theobromae</i>	Glucósido de colestanol + PTX	<i>In vitro</i>	HeLa	GC (6 µM) + PTX (12 nM)	No sobre HEK-293	La terapia combinada con paclitaxel provoca un efecto sinérgico.
161	<i>Curvularia australiensis</i>	Dímero de epicatequina	<i>In vitro</i> <i>In ovo</i> <i>In vivo</i>	HeLa	~100 µg/mL Anti-angiogénesis Reduce los efectos secundarios de la quimioterapia	No (<1250 mg/kg)	Efecto antiinflamatorio y redujo los marcadores tumoraes. Se une a STAT3 impidiendo proliferación celular. Efecto anti-angiogénico.
95	<i>Aspergillus terreus</i>	3A, 3B, 6	<i>In vitro</i>	HeLa	> 40 , > 40, > 40 µM	-	Solo 3 de los 14 compuestos testados tienen efecto antiproliferativo.

162	<i>Trichoderma sp.</i> <i>Phoma sp.</i> <i>Phomopsis phyllanticola</i> <i>Fusarium oxysporum</i> <i>Colletotrichum sp.</i> <i>Cryptococcus flavescens</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HeLa	33.55 µg/ml - 149.2 µg/ml 175.8 µg/ml No 136.8 µg/ml	No sobre Fibroblastos (HFF)	
92	<i>Chaetomium globosum</i> <i>Chaetomium sp.</i> <i>Pseudallescheria sp.</i>	Extractos Podofilotoxina	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HeLa	~ 27 % (40 µg/ml) ~ 27 % (40 µg/ml) ~ 25 % (40 µg/ml) Redució el tamaño del tumor > 70%	-	Se identifica podofilotoxina. Efecto anti-migratorio.
131	<i>Fusarium proliferatum</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	HeLa	76.2% (¿[]?)	-	Se identifica Resveratrol, Escopoletina, Ácido rosmarínico y Taxifolina.
89	<i>Penicillium sclerotiorum</i>	Extractos	<i>In vitro</i>	HeLa	7.75 µg/ml	No sobre HEK (100 µg/ml)	Se identifican 3 ácidos: hexadecanoico, oleico y benzoico. Inhibición de Bcl2 y estimulación de BAX
74	<i>Penicillium oxalicum</i>	Isopencillixantona A	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	HeLa/VCR HeLa/DDP HeLa/VCR	0.341 µM 2.633 µM Reduce el tamaño del tumor ~90%	No sobre HFF-1 (26.73 µM) ni L02 (8.238 µM) No (10 mg/kg)	IsoPXA actúa como inhibidor de la glicoproteína P (P-GP), implicada en la resistencia a múltiples fármacos (MDR): vincristina (VCR), adriamicina (ADR), Cisplatino (DDP), doxorubicin (DOX) y paclitaxel (PTX).

91	<i>Aspergillus japonicus</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	HeLa	10 µg/mL	-	El análisis de los metabolitos responsables del efecto no identificó ningún principio activo descrito anteriormente, ni presente en ninguna especie de <i>Aspergillus</i> .
163	<i>Aspergillus sp</i>	Gliotoxina	<i>In vitro</i>	HeLa	~ 50 µM	-	Activación de las caspasas 3, 8 y 9, Bax, la inhibición de Bcl-2 y la liberación del citocromo C
60	<i>Fusarium solani</i>	Taxol Baccatina III	<i>In vitro</i>	HeLa	0.008, 4 µM	-	Inhibe Bcl2 y provoca la pérdida del potencial de la membrana mitocondrial independientemente de las caspasas 2, 3 y 9 y de la fragmentación del ADN.
87	<i>Nodulisporium sylviforme</i>	Taxol	<i>In vitro</i>	HeLa HO-8910	~ 0.1 µg/ml ~ 0.05 µg/ml	-	
106	<i>Macrolepiota procera</i>	Lectina	<i>In vitro</i>	HeLa	No	-	Se une a 2 glucoproteínas que se sobreexpresan en la membrana de las células tumorales provocando su internalización. La fusión de fármacos (prot. Rc) a la MpL favorece su entrada a las células cancerosas.

57	<i>Drechslera gigantea</i> <i>Bipolaris spp</i>	Ofiobolina A	<i>In vitro</i>	HeLa KB-3-1	4.5 μ M 1.4 μ M		Apoptosis vía mitocondrial
99	<i>Colletotrichum higginsinnwn</i>	Higginisianina A, B	<i>In vitro</i>	HeLa	>1 μ M, >1 μ M	-	Amplio espectro de células malignas.

Tabla 8. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **esófago**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
93	<i>Antrodia cinnamomea</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	CE81T/VGH BE3 CE81T/VGH	1.0 mg/mL 1.1 mg/mL Radiosensibilidad	No (400 mg/kg)	Pre-tratamiento <i>in vitro</i> de las células cancerosas aumenta la sensibilidad a la radioterapia <i>in vivo</i> . Retrasa el crecimiento tumoral.
66	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Cadinena Eurochevalierina	<i>In vitro</i>	OE21	No, 24 µM	-	Uno de los 7 compuestos testados tuvo actividad citostática.

Tabla 9. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de cáncer de **páncreas**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
95	<i>Aspergillus terreus</i>	3A, 3B, 6	<i>In vitro</i>	ASPC-1 SW1990 PANC-1	9.5, 9.9, 5.6 μ M 11.7, 10.3, 1.2 μ M 9.8, 15.6, 9.1 μ M	-	Solo 3 de los 14 compuestos testados tienen efecto antiproliferativo
164	<i>Pestalotiopsis neglecta</i>	9 derivados halogenados de benzofenona	<i>In vitro</i>	PANC-1	26, 7.6, -, 7.2, 14, 14, 14, 14, >50 μ M	-	Inhibición de la MEK y ERK, probablemente por su unión al bolsillo alostérico de estas enzimas.
94	<i>Fusarium solani</i>	Fusaproliferina	<i>In vitro</i>	BxPC-3 MIA-PaCa2	0.13 μ M 0.76 μ M	Suave sobre WI38 (18 μ M)	
107	<i>Xylaria psidii</i>	Xylariona A (1) 5-metilmelenina (2)	<i>In vitro</i>	MIA-PaCa-2	16.0, 19.0 μ M	No en fR2 (>75 μ M)	Se extraen e identifican los metabolitos
165	<i>Penicillium pinophilum</i>	Skyrina Dicatenarina	<i>In vitro</i>	MIA PACA-2 Panel NCI60	12.0, 27.0 μ g/mL	-	Dos alcaloides de los 4 testados mostraron actividad antitumoral específica frente al cáncer de páncreas.
150	<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavatustida B	<i>In vitro</i>	PANC-1	< 20 μ g/mL	Baja sobre hFB	
166	Hongos endofíticos	Ergosterol (1) Ác. secalónico A (2) Ác. secalónico D (3)	<i>In vitro</i>	BxPC-3	No, 7.3, 1.6 μ M	-	

Tabla 10. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre diferentes líneas celulares de **leucemia**, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
167	<i>Aspergillus sp.</i>	Extracto	<i>In vitro</i>	K562	170 µg/mL	-	
74	<i>Penicillium oxalicum</i>	Isopencillixantona A	<i>In vitro</i>	K562 K562/A02	9.464 µM 3.605 µM	No sobre HFF-1 (26.73 µM) ni L02 (8.238 µM)	IsoPXA actúa como inhibidor de la glicoproteína P (P-GP), implicada en la resistencia a múltiples fármacos (MDR). El tratamiento con IPX no es más eficaz que el fármaco habitual (adrimicina) en la línea celular normal, sin embargo es 10 veces más efectivo en la línea resistente.
59	<i>Chaetomium sp.</i>	Quaetomiamido A (1) 2 Diketopiperazinas (2, 3)	<i>In vitro</i>	HL-60	35.20, 13.62, 0.61 µM	-	Mayor efecto: Chaetococina C. Activa caspasa 3 y Bax e inhibe Bcl-2
106	<i>Macrolepiota procera</i>	Lectina	<i>In vitro</i>	NK-92 Jurkat U937	No	-	Se une a 2 glucoproteínas que se sobreexpresan en la membrana de las células tumorales provocando

							su internalización. La fusión de fármacos (prot. Rc) a la MpL favorece su entrada a las células cancerosas.
96	<i>Nectria hematococca</i>	Proteína inmunomoduladora fúngica (Rc)	<i>In vitro</i>	HL60	< 32 µg/mL	-	Los efectos apoptóticos más fuertes y específicos se producen en HL60
60	<i>Fusarium solani</i>	Taxol Baccatina III	<i>In vitro</i>	Jurkat	0.006, 3.5 µM		Inhiben Bcl2, provocando la pérdida en el potencial de la membrana mitocondrial independientemente de las caspasas 2, 3 y 9 y la fragmentación del ADN.
84	<i>Fusarium solani</i>	Extracto	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	Jurkat	48.07 µg/ml	HEK-293 (60.09) Sí (60µg/ml)	Se descarta por la toxicidad que ejerce en células normales y en modelos animales. Se utilizan embriones de peces como animales modelo sin introducirles células cancerosas.

Tabla 11. Efecto anticancerígeno de los diferentes productos fúngicos estudiados sobre **otros tipos de cáncer** y líneas celulares cancerosas, hongo de origen, tipo de ensayo y toxicidad que genera.

Ref	Hongo	Extracto/ Compuesto	Cáncer	Estudio	Líneas Celulares	IC50/Efecto inhibitorio	Toxicidad	Otros
150	<i>Aspergillus clavatus</i>	Clavatusida B	Retinoblastoma	<i>In vitro</i>	WERI-Rb-1	< 20 µg/mL	Baja sobre hFB	
58	<i>Aspergillus floccosus</i>	9 ofiobolinas	Riñón	<i>In vitro</i>	ACHN	0.20 - 2.01 µM	-	La dosis más baja de las 9 Op testadas fue ligeramente más elevada que la del tratamiento convencional con ADR (0.16 µM)
101	<i>Phomopsis lithocarpus</i>	Litocarpina E, F, G	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	SF-268	No, No, No	-	Apoptosis celular mediante activación de los genes P-ERK, BAX y Caspasa-3.
103	<i>Neosartorya siamensis</i>	Extracto + DOX (IC50)	Glioblastoma Piel	<i>In vitro</i>	U251 A375	No No	-	Terapia combinada con extracto a 100µg/mL y doxorubicina a 0.54 µM. Se identifican 8 compuestos.
98	<i>Colletotrichum higginsinnwn</i>	Higginisianina A, B	Glioblastoma Piel	<i>In vitro</i>	Hs683 U373 SK-MEL-28	1.0, 2.0 µM 63, 84 µM >86.5, 88.5 µM	-	
89	<i>Penicillium sclerotiorum</i>	Extractos	Glioblastoma	<i>In vitro</i>	U251	32.5 µg/ml	No sobre HEK (100 µg/ml)	Se identifican el ácido hexadecanoico, ácido oleico y ácido benzoico.

								Inhibición de BCL2 y estimulación de BAX
65	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Eurochevalierina	Glioblastoma Piel	<i>In silico</i>	-	Id. EU como potencial inhibidor de SIRT1 y 2 9.8, 10.2 μ M	No sobre PMNC (100 μ M)	Este ensayo in vitro es acelular. Los IC50 que aparecen corresponden a la tasa de inhibición de las SIRT.
66	<i>Neosartorya pseudofischeri</i>	Cadinena Eurochevalierina	Glioblastoma Piel	<i>In vitro</i>	Hs683 U373 SK-MEL-28	52, 33 μ M 82, 31 μ M 56, 24 μ M	-	Dos de los 7 compuestos testados tuvieron actividad citostática.
57	<i>Drechslera gigantea</i> <i>Bipolaris spp</i>	Ofiobolina A	Glioblastoma Hueso Músculo	<i>In vitro</i>	U-87 MG U2OS RD RH30	3.8 μ M 2.8 μ M 1.3 μ M 1.5 μ M	-	Mecanismo de acción. Apoptosis via mitocondrial
108	<i>Neosartorya tsunodae</i> <i>N. laciniosa</i> <i>N. fischeri</i>	Extracto	Glioblastoma Piel	<i>In vitro</i>	U251 A375	>200, >200, >200 μ g/ml >200, 141, >200 μ g/ml	-	
110	<i>Aspergillus similanensis</i> <i>Neosartorya paulistensis</i> <i>Neosartorya siamensis</i> <i>Talardes trachyspermum</i>	Extracto	Glioblastoma Piel	<i>In vitro</i>	U251 A375	>200, >200, >200, >200 μ g/ml >200, 184, >200, 150 μ g/ml	-	
168	<i>Aspergillus sp.</i>	-	Hueso	<i>In silico</i> <i>In vitro</i>	HT1080	89.07, 25.12, 10.59, 83.40 μ M	No sobre WI-38	Se identifican 4 compuestos. Asperspiropena A (1) inhibe IDH1 (Isocitrato DH, CK) mutada en cáncer

106	<i>Macrolepiota procera</i>	Lectina	Hueso	<i>In vitro</i>	SH-SY5Y	No	-	Se une a 2 glucoproteínas que se sobreexpresan en la membrana de las células tumorales. La fusión de fármacos (prot. Rc) a la MpL favorece su entrada a las células cancerosas. Terapia combinada
113	<i>Fomitopsis pinicola</i>	Extracto (50 µg/mL) E (6.3 µg/mL) + CDDP (2 µg/mL)	Hueso	<i>In vivo</i>	S-180	Reduce el crecimiento del tumor un 46%. Reduce el crecimiento del tumor ~ 80%.	No (5g/kg)	El extracto de <i>F. pinicola</i> tuvo el mayor efecto sobre las distintas líneas celulares testadas, por lo que ensayó <i>in vivo</i> sobre células de cáncer de hueso murino, así como en terapia combinada con cisplatino (CDDP).
163	<i>Aspergillus sp</i>	Gliotoxina	Hueso	<i>In vitro</i>	SW1353	> 90 µM	-	Activación de las caspasas 3, 8 y 9, Bax, la inhibición de Bcl-2 y la liberación del Cyt C
72	<i>Theissenia rogersii</i>	Pycnidiona	Hueso	<i>In vitro</i>	HT-1080 SW1353	0.055 µM 0.893 µM	-	Apoptosis por activación de las caspasas y colapso de la mitocondria.

169	<i>Phomopsis sp.</i> <i>Curvularia lunata</i> <i>Botryodiplodia theobromae</i> <i>Colletotrichum gloeosporioides</i> <i>Aspergillus sp.</i> <i>Dreschlera sp.</i>	Extracto	Laringe	<i>In vitro</i>	HEP2	87.96 % (2.5 mg/ml) 88.64 % (2.5 mg/ml) 74.30 % (2.5 mg/ml) 91.01 % (2.5 mg/ml) 57.13 % (2.5 mg/ml) 69.30 % (2.5 mg/ml)	-	
75	<i>Rhytidhysterion rufulum</i>	Rhytidinonas F y H	Linfoma	<i>In vitro</i>	Ramos	0.048, 0.018 μ M	-	Dos de los 17 compuestos testados revelaron actividad antitumoral.
170	<i>Aspergillus protuberus</i>	Extracto	Linfoma	<i>In vivo</i>	DLA	Reduce el número de células cancerosas y aumenta la tasa de supervivencia ~25%	Leve (200 mg/kg)	Línea celular de linfoma murino
79	<i>Pichia pastoris</i>	Ac-Sarcina (Rc)	Músculo Piel	<i>In vitro</i>	RD-86 A431	> 1.00 > 1.00	-	GPA33 glucoproteína de membrana sobreexpresada en células de cáncer colorrectal que se internaliza al unirse a un anticuerpo, convirtiéndola en un objetivo potencial para el diseño de AC fusionados a fármacos, como es el caso de la sarcina (ribotoxina fúngica). Esta proteína Rc aumenta la eficacia de la sarcina.

100	<i>Cordyceps sinensis</i>	Cordicepina + RT	Oral	<i>In vitro</i> <i>In vivo</i>	SAS OC-3	Ratio de radiosensibilización 1.719 (20 µM) y 1.406 (50 µM) Reduce el tamaño del tumor 50%	No (50 mg/kg)	Radiosensibilidad. El tamaño del tumor se redujo a la mitad con COR+RT y tuvo diferencias significativas con sólo COR o RT.
134	<i>Aspergillus terreus</i>	L-asparaginasa sobre NP	Ovario	<i>In vitro</i>	A2780	> 100 µg/ml	-	Nanopartículas
171	<i>Aspergillus terreus</i>	Terreína	Ovario	<i>In vitro</i>	SKOV3	15 µg/ml	-	Inhibe L1N28 (proteína promotora de la expresión de la ciclina 1). Efecto anti-migratorio.
160	<i>Periconia byssoides</i> <i>Choniochaeta sp.</i> <i>Cladosporium cladosporioides</i> <i>Biscogniauxia petrensis</i> <i>Nigrospora oryzae</i> <i>Gymnascella aurantiaca</i> <i>Gliomastix murorum</i> <i>Nectria dematicosa</i> <i>Ascotricha sinuosa</i>	Extracto	Piel	<i>In vitro</i>	A431	45.28 µM 28.55 µM 28.54 µM 24.85 µM 25.64 µM 25.47 µM 30.27 µM 34.59 µM 33.42 µM	Leve sobre células HEK-293	El extracto más efectivo fue el de <i>Biscogniauxia petrensis</i>
53	<i>Penicillium citrinum</i>	Extracto sobre nanopartículas	Piel	<i>In vitro</i>	A431	2.09 µg/mL	No sobre HEK-293 (210,81 µg/mL)	
99	<i>Colletotrichum higginsinnwn</i>	Higginisianina A, B	Piel	<i>In vitro</i>	A431	0.5 µM, >1µM	-	Amplio espectro de células malignas.

147	<i>Neosartorya siamensis</i>	9 compuestos	Piel	<i>In vitro</i>	A375	75 - 169 µM	-	
60	<i>Fusarium solani</i>	Taxol Baccatina III	Piel	<i>In vitro</i>	OvCAR3	0.2, 5 µM		Inhiben Bcl2, provocando la pérdida en el potencial de la membrana mitocondrial independientemente de las caspasas 2, 3 y 9 y la fragmentación del ADN.
121	<i>Trametes versicolor</i> <i>Lenzites betulina</i> <i>Fomes fomentarius</i> <i>Fomitopsis betulina</i> <i>Amanita muscaria</i>	Extracto	Piel	<i>In vitro</i>	A375 Hs-895.T	1.22, 1.7, 1.9, 0.84, - % vol 7.2, 8.0, 8.5, 6.6, - % vol	No, No, No, No, Sí en MRC-5 (0.4 % vol)	Los extractos de A. muscaria revelaron el mismo efecto inhibitorio en células normales que cancerosas, por lo que se descarta su uso.
97	<i>Hypocrea lixii</i> <i>Hypocrea estonica</i>	1.5	Piel	<i>In silico</i>	HSP90	-	-	Se identifican 3 metabolitos secundarios principales y se ensaya <i>in silico</i> su actividad como inhibidores de la chaperona HSP90 (una proteína del cáncer de piel), infiriéndose una actividad más potente que la de la diclonina (tratamiento convencional).