

***Cordyceps* spp. e sua Participação no Sistema Reprodutivo Animal**

***Cordyceps* spp. and its Participation in Animal Reproductive System**

Leandro Freire dos Santos^{a*}; Sascha Habu^b; Rosália Rubel^c; Carlos Ricardo Soccol^a

^aUniversidade Federal do Paraná, Departamento de Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia, SP, Brasil

^bUniversidade Federal de São Paulo, Laboratório de Microbiologia, SP, Brasil

^cFaculdades Pequeno Príncipe, PR, Brasil

*E-mail: leandrofreire@onda.com.br

Resumo

Esta revisão descreverá brevemente a relação entre o *Cordyceps* spp. e sua participação no sistema reprodutivo animal. Recentemente, estudos reportaram que ratos tratados com o *Cordyceps sinensis* apresentaram capacidade esteroidogênica aumentada. Assim, esta revisão providenciará uma perspectiva atual sobre as últimas pesquisas que abordam tal assunto e suas implicações no tratamento complementar da andropausa. Outros aspectos básicos também serão discutidos como os androgênicos.

Palavras-chave: Ascomycetos. Funções Reprodutivas. *Cordyceps sinensis*.

Abstract

This minireview describes briefly the relationship between Cordyceps spp. and its participation in animal reproductive system. Recently, studies have reported that Cordyceps sinensis had increased steroidogenic capacity in rats. Thus, this review will provide a current perspective on the latest research about this subject. Other basic aspects will also be discussed as androgens.

Keywords: *Ascomycota. reproductive functions. Cordyceps sinensis.*

1 Introdução

A tradicional medicina chinesa - TMC tem ganhado destaque nesta última década na sociedade ocidental moderna e comunidade científica. A organização mundial de saúde, desde 1978, tem promovido a integração da TMC nos sistemas nacionais de cuidado à saúde, principalmente em países desenvolvidos (CHI, 1994). Os benefícios da TMC vão desde o tratamento da síndrome respiratória aguda severa até a depressão (WHO, 2002; 2003).

Fungos Ascomycota, tradicionalmente utilizados pela medicina chinesa, têm sido alvos de estudos científicos, com a finalidade de comprovar cientificamente sua ação terapêutica. Hsu *et al.* (2003) avaliaram o aumento da produção de testosterona em células de Leydig de ratos utilizando o *Cordyceps sinensis*. O *Cordyceps sinensis* é um fungo parasítico Ascomycota de larvas do gênero *Lepidoptera*, tradicionalmente utilizada pela sociedade chinesa como estimulante do desempenho sexual e função reprodutiva. Neste estudo, Hsu *et al.* (2003) encontraram uma produção aumentada de testosterona quando utilizada 3 mg/mL da fração F2 do micélio do *Cordyceps sinensis*. A produção de testosterona aumentou 5 vezes nesta fração.

Huang *et al.* (2004) relataram o efeito estimulatório do micélio do *Cordyceps sinensis* nas funções reprodutivas de ratos. Os resultados indicaram aumento significativo na produção de testosterona, bem como efeito estimulatório dos

órgãos reprodutores (HUANG *et al.*, 2004). Tais resultados sugerem sua possível aplicação em homens, que a partir dos 50 anos, estão sujeitos aos efeitos da andropausa.

Segundo Harvey e Berry (2009), a andropausa é um declínio, relacionado à idade, da testosterona. Tal quadro clínico pode ser devastador à saúde do homem. Sintomas como insônia, diminuição do vigor sexual, depressão, anemia, osteoporose e diminuição da massa muscular são relatados. A testosterona é um importante hormônio esteroideal responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características secundárias masculinas, com importante ação no desempenho sexual normal. Sua reposição é altamente indicada para o aumento da qualidade de vida do homem idoso (HARVEY; BERRY, 2009).

Considerando os malefícios da diminuição de testosterona no homem idoso, bem como estudos preliminares que indicam a potencial atividade esteroidogênica do *Cordyceps sinensis*, esta revisão abordará artigos que relacionam o uso de *Cordyceps* spp. e sua participação no sistema reprodutivo animal e suas implicações futuras para o tratamento da andropausa em humanos.

2 Desenvolvimento

2.1 Funções reprodutivas

A reprodução é uma das mais importantes funções biológicas, ovacionada pela linha de pensamento

evolucionista. O processo de reprodução permite que seres vivos sejam capazes de transmitir os seus genes para as próximas gerações e constitui, na sua essência, um importante papel na perpetuação da espécie (BINIK; MEANA, 2009). Segundo a antropologia, com o surgimento dos métodos anticoncepcionais, o ato reprodutivo desvinculou-se da reprodução propriamente dita e vinculou-se principalmente à obtenção de prazer (REID, 2013). Qualquer problema na função reprodutiva, seja com finalidades de perpetuação da espécie e/ou prazer, pode resultar em sérios problemas para a saúde do homem (BINIK; MEANA, 2009).

As funções reprodutivas, avaliadas fora do âmbito antropológico e sob a luz da biologia, apresentam sua ação principalmente via hormônios. Dentre eles, no caso do homem, a testosterona (MENDIOLA *et al.*, 2014). Seu declínio caracteriza-se como um quadro clínico devastador à saúde do homem. Sintomas como insônia, diminuição do vigor sexual, depressão, anemia, osteoporose e diminuição da massa muscular são relatados (HARVEY; BERRY, 2009; MASTROGIACOMO *et al.*, 2009).

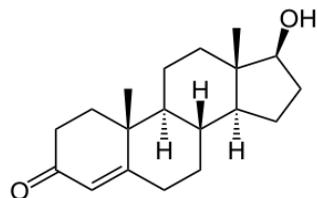
Componentes biológicos para aumento das funções reprodutivas, visando uma melhora da saúde individual do homem e do contexto antropológico, devem ser pesquisados. O efeito estimulatório das funções reprodutivas pode ser avaliado por diversas metodologias: análise dos órgãos reprodutivos (testículo, epidídimo, vesícula seminal, próstata), esperma, separação prepucial, expressão gênica testicular, bem como outras metodologias indiretas, tais como a taxa de fertilidade e copulatória (SOLOMON; ERASMUS; HENKEL, 2014). Grande destaque também para a dosagem da testosterona como importante parâmetro para avaliação das funções reprodutivas individuais (MENDIOLA *et al.*, 2014).

2.2 Testosterona

A testosterona é um importante hormônio esteroidal responsável pelo desenvolvimento e manutenção das características secundárias masculinas, sendo também importante para a função e desempenho sexual normais, bem como o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino. Conjuntamente com a androstenediona e a dihidrotestosterona, constitui um importante grupo de hormônios sexuais masculinos; os andrógenos (MICHELS; HOPPE, 2008; ROSENMAI *et al.*, 2013).

Os andrógenos são responsáveis pelo desenvolvimento e manutenção das características masculinas em vertebrados. Sua estrutura química pode ser observada na Figura 1. A estrutura química da testosterona é semelhante à do colesterol, uma vez que trata-se de uma molécula lipossolúvel que consiste em três anéis ciclo-hexila e um anel ciclopentila (MICHELS; HOPPE, 2008).

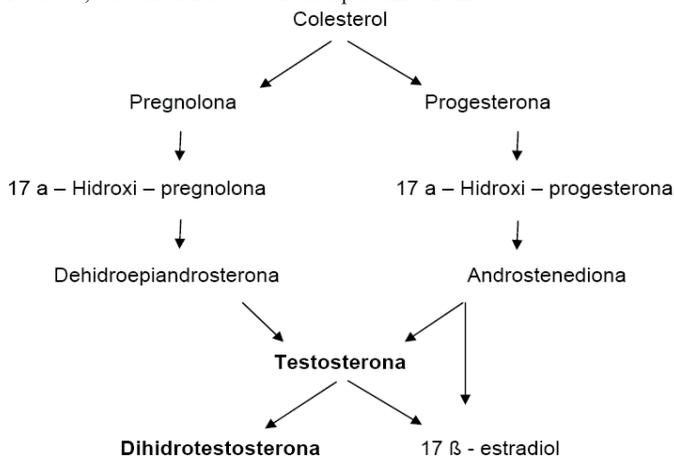
Figura 1: Estrutura química do hormônio testosterona



Fonte: Michels e Hoppe (2008).

A testosterona é produzida, conjuntamente com os androgênios, pelas células intersticiais de Leydig nos testículos. Os androgênios, de um modo geral, podem ser sintetizados a partir do colesterol ou diretamente a partir da acetilcoenzima A (Figura 2) (MICHELS; HOPPE, 2008).

Figura 2: Via biossintética dos androgênios. A síntese androgênica inicia-se a partir do precursor colesterol. Dois androgênios, dihidrotestosterona e a androstenediona, são produzidos principalmente no tecido adrenal. A androstenediona é convertida à testosterona ou estradiol, principalmente nos testículos e tecidos periféricos. A testosterona é ainda modificada a um metabólito mais potente, a 5 alfa – dihidrotestosterona, pela 5 alfa – redutase, ou convertida ao estradiol por uma aromatase.



Fonte: Michels e Hoppe (2008).

As células de Leydig, situadas no interstício dos túbulos seminíferos, são praticamente inexistentes nos testículos durante a infância. Entretanto tornam-se numerosas em homens adultos após a puberdade (O'SHAUGHNESSY *et al.*, 2009). Embora a testosterona e muitos androgênios sejam produzidos pelas células de Leydig, outros androgênios podem ser produzidos em outros locais do corpo como as glândulas adrenais (WOODS *et al.*, 2008). A diminuição dos níveis plasmáticos da testosterona em indivíduos masculinos de meia idade, pode causar inúmeros males às suas saúdes, caracterizando, assim, a andropausa (HARVEY; BERRY, 2009).

2.3 Andropausa

A andropausa é um declínio, relacionado à idade, da testosterona na população masculina. A andropausa tem ganhado destaque, nestas últimas décadas, pelo envelhecimento geral da população mundial principalmente em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Estudos abordando a andropausa começaram a surgir principalmente na década de 70. Tais estudos, primordialmente, estudavam compostos que pudessem combater distúrbios da dinâmica sexual causados pela andropausa. Dentre estes estudos, cita-se o uso do Gerovital-H3 na tentativa de diminuir a severidade dos problemas causados pela andropausa (UNTEA; VOUNEA; PIRVULES, 1972). Estudos abordando a incidência e, principalmente, a patogênese da andropausa começaram a surgir principalmente na década de 80 (MASTROGIACOMO *et al.*, 1982).

Araujo *et al.* (2004) realizaram um estudo de epidemiologia descritiva sobre a incidência e prevalência da deficiência androgênica, principalmente a andropausa, em indivíduos do sexo masculino de meia e terceira idade. Os dados foram alarmantes. As estimativas demonstraram, apenas nos Estados Unidos da América, uma incidência de 2,4 milhões de casos prevalentes de deficiência androgênica entre homens de 40 e 69 anos de idade. O estudo conclui ainda uma taxa de crescimento anual de aproximadamente 481.000 casos adicionais de deficiência androgênica (ARAUJO *et al.*, 2004). Diante destes resultados e diversos outros trabalhos que alertam sobre a incidência da andropausa, novas alternativas terapêuticas devem ser pesquisadas. Nesta perspectiva, fungos Ascomycota, como aqueles do gênero *Cordyceps*, são promissores agentes terapêuticos que devem ser estudados profundamente, principalmente aquelas espécies de *Cordyceps* ainda não estudadas (HSU *et al.*, 2003; HUANG *et al.*, 2004).

O diagnóstico desta patologia está baseado nos sintomas e sinais clínicos confirmados laboratorialmente pelos baixos níveis séricos de testosterona. Os exames físicos, executados por médicos treinados, bem como o histórico do paciente, oferecem importantes dados a serem combinados com os resultados laboratoriais. Portanto o diagnóstico caracteriza-se por um processo multifatorial andropausa (HARVEY; BERRY, 2009).

Diversos estudos têm focado a melhora da sensibilidade das metodologias de dosagem sérica de testosterona. Tais estudos contribuem para um melhor diagnóstico da andropausa. Guéchet e Fiet (2009) avaliaram as dificuldades metodológicas de diferentes métodos utilizados na dosagem de testosterona, bem como a fisiopatologia da doença. Os autores concluíram que os métodos comerciais disponíveis para dosagem de testosterona circulante são satisfatórios para diagnóstico endócrino da população masculina. Entretanto, insuficientes, devido à baixa especificidade em mulheres e crianças (GÉCHOT; FIET, 2009). O diagnóstico é uma importante etapa na caracterização do estado patológico, para se iniciar os procedimentos terapêuticos tradicionais ou alternativos através de biomoléculas do âmbito biotecnológico.

O quadro clínico da andropausa caracteriza-se por ser devastador à saúde do homem. Sintomas como insônia, diminuição do vigor sexual, depressão, anemia, osteoporose e diminuição da massa muscular são frequentemente relatados na andropausa (HARVEY; BERRY, 2009). Delhez, Hansenne e Legros (2003), durante estudos sobre a andropausa e sua fisiopatologia, relataram outros sintomas leves como a disfunção social e dificuldades de relacionamento.

Diante dos diversos estudos que abordam esta problemática, percebem-se diferentes quadros clínicos, acompanhados ou não de sintomas severos. A prática frequente de exercícios físicos e outros hábitos de vida saudáveis podem condicionar a severidade ou não da doença. Tratamentos alternativos, oriundos da biotecnologia, podem constituir uma poderosa arma para a prevenção ou amenização dos sintomas da andropausa.

2.4 *Cordyceps* spp.

Fungos Ascomycota, tradicionalmente utilizados pela medicina chinesa, têm sido alvos de estudos científicos. Tais fungos têm sua ação comprovada nos mais diversos quadros patológicos. Xian-Wei *et al.* (2009) avaliaram metabólitos anti-HIV a partir do fungo ascomiceto *Helotialeana*. Os metabólitos que apresentaram efeitos inibitórios na replicação do HIV em células C8166 foram a Helotialinas A e C. Tais compostos foram caracterizados quimicamente como Azafilonas (XIAN-WEI *et al.*, 2009). Os fungos Ascomycota também apresentam grande aplicação no mercado produtor de enzimas (LIERS *et al.*, 2011).

Zhang *et al.* (2010) caracterizaram, a partir do cogumelo ascomiceto *Helvella lacunosa*, uma protease alcalina modelo, a Helvelisina. Tal protease poderá ter infindas aplicações nas indústrias de detergentes, laticínios, carne, cerveja, fotográfica e de couro (ZHANG *et al.*, 2010).

Pesquisas recentes apontam um promissor tratamento alternativo da andropausa, utilizando fungos Ascomycota *Cordyceps* spp. Hsu *et al.* (2003) avaliaram o aumento da produção de testosterona em células de Leydig de ratos, utilizando o *Cordyceps sinensis* e encontraram uma produção aumentada de testosterona quando utilizada 3 mg/mL da

fração F2 do micélio do *Cordyceps sinensis*. A produção de testosterona aumentou 5 vezes nesta fração (HSU *et al.*, 2003).

Huang *et al.* (2004) relataram o efeito estimulatório do micélio do *Cordyceps sinensis* nas funções reprodutivas de ratos. Os resultados indicaram aumento significativo na produção de testosterona, bem como efeito estimulatório dos órgãos reprodutores. Tais resultados sugerem sua possível aplicação em homens, que a partir dos 50 anos, estão sujeitos aos efeitos da andropausa (HUANG *et al.*, 2004). Hsu *et al.*, (2003) avaliaram o mecanismo regulatório do micélio de *Cordyceps sinensis* na esteroidogênese de células de Leydig de ratos. Os autores concluíram que a estimulação da produção de testosterona pelas células de Leydig é devido ao estímulo da via de transdução fosfoquinase-AMPC (HSU *et al.*, 2003).

Hong *et al.* (2011) avaliaram a produção de testosterona sérica em ratos, utilizando o corpo de frutificação do *Cordyceps militaris*. Os autores sugeriram esta espécie como um novo componente da medicina complementar para melhora dos hormônios sexuais.

Chen *et al.* (2010) avaliaram alguns mecanismos regulatórios do *Cordyceps sinensis* sobre a esteroidogênese em células tumorais de Leydig de ratos e encontraram que o *Cordyceps sinensis* estimulou a esteroidogênese através das vias da proteína quinase A e C.

3 Conclusão

Como descrito anteriormente, o *Cordyceps* spp. é tradicionalmente utilizado pela sociedade chinesa como estimulante do desempenho sexual e função reprodutiva. Sendo assim, esta revisão destacou os principais estudos que relacionam o uso deste gênero e sua participação na função reprodutiva animal. Da mesma forma, nota-se que há poucos relatos na literatura sobre a ação estimulante de outras espécies de *Cordyceps*, bem como de outros fungos Ascomycota, ou ainda estudos moleculares do seu mecanismo de ação. Portanto, a obtenção de novos estudos faz-se necessária, principalmente em humanos. Tais resultados poderão facilitar a obtenção de tratamentos preventivos, os quais minimizarão a utilização de fármacos que, por sua vez, podem apresentar graves efeitos adversos.

Referências

ARAUJO, A.B. *et al.* Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from the massachusetts male aging study. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*, v.89, n.12, p.920-926, 2004.

BINIK, Y.M.; MEANA, M. The future of sex therapy: Specialization or marginalization? *Arch. Sexual Behavior*, v.38, n.6, p.1016-1027, 2009.

CHEN, Y. C.; HUANG, B. M. Regulatory mechanisms of *Cordyceps sinensis* on steroidogenesis in MA-10 mouse leydig tumor cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, v.74, n.9, p.1855-1859, 2010.

CHI, C. Integrating traditional medicine into modern health care systems: examining the role of chinese medicine in Taiwan. *Social Sci. Med.*, v.39, n.3, p.307-321, 1994.

DELHEZ M.; HANSENNE, M.; LEGROS, J.J. Andropause and psychopathology: minor symptoms rather than pathological ones. *Psychoneuroendocrinology*, v.28, p.863-874, 2003.

GUÉCHOT, J.; FIET, J. Dosage de la testostérone plasmatique: difficultés méthodologiques et intérêt physiopathologique. *Biol. Hormonale*, v.414, p.51-56, 2009.

HARVEY, J.; BERRY, J.A. Andropause in the aging male. *J. Nurse Practitioners*, v.3, p.207-2012, 2009.

HONG, I.P. *et al.*, Effect of *Cordyceps militaris* on testosterone production in Sprague-dawley rats. *Int. J. Ind. Entomol.*, v.23, n.1, p.143-146. 2011.

HSU, C.C. *et al.* In vivo and in vitro stimulatory effects of *Cordyceps sinensis* on testosterone production in mouse leydig cells. *Life Sci.*, v.73, p.2127-2136, 2003.

HUANG, Y.L. *et al.* In vivo stimulatory effect of *Cordyceps sinensis* mycelium and its fractions on reproductive functions in male mouse. *Life Sci.*, v.75, p.1051-1062, 2004.

LIERS, C. *et al.* Patterns of lignin degradation and oxidative enzyme secretion by different wood-and litter-colonizing basidiomycetes and ascomycetes grown on beech-wood. *Fems Microbiol. Ecol.*, v.78, n.1, p.91-102, 2011.

MASTROGIACOMO, I. *et al.* Andropause: incidence and pathogenesis. *Arch. Androl.*, v.9, n.4, 1982.

MENDIOLA, J. *et al.* Reproductive parameters in young men living in Rochester, New York. *Fertil. Steril.*, v.101, n.4, p.1064-1071, 2014.

MICHELS, G.; HOPPE, U.C. Rapid actions of androgens. *Front. Neuroendocrinol.*, v.29, p.182-198, 2008.

O'SHAUGHNESSY, P.J. *et al.* Role of androgen and gonadotrophins in the development and function of the Sertoli cells and Leydig cells: data from mutant and genetically modified mice. *Mol. Cel. Endocrinol.*, v.306, p.2-8, 2009.

REID, B.A.B. From ex for pleasure to sex for parenthood: how the law manufactures mothers. *Hastings Law J.*, v.65, n.1, p.211-258, 2013.

ROSENMAI, A.K. *et al.* Flurochemicals used in food packaging inhibit male sex hormone synthesis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, v.266, n.1, p.132-142, 2013.

SOLOMON, M.C.; ERAMUS, N.; HENKEL, R.R. In vivo effects of *Eurycoma longifolia* Jack (Tongkat Ali) extract on reproductive functions in the rat. *Andrologia*, v.46, n.4, p.339-348, 2014.

UNTEA, G.; VOINEA, R.; PIRVULES, I. Considerations regarding usage of gerovital-h3 during andropause for disturbances of sexual dynamics. *G.Gerontol.*, v.20, n.1, p.62, 1972.

WHO. *Nations for mental health*. Genebra: World Health Organization, 2002.

WHO. *SARS: Treatment using a combination of Traditional Chinese medicine and Western medicine*. Genebra: World Health Organization, 2003.

WOODS, A.M. *et al.* Leukemia inhibitory factor protein and receptors are expressed in the bovine adrenal cortex and increase cortisol and decrease adrenal androgen release. *Domestic Animal Endocrinology*, v.35, p.217-230, 2008.

XIAN-WEI, Z.X. *et al.* Helotialins A-C, anti-HIV metabolites from a Helotialean. Ascomycete. *Chinese J. Nat. Med.*, v.7, n.2, p.140-144, 2009.

ZHANG, G. *et al.* Helvellisin, a novel alkaline protease from the wild ascomycete mushroom *Helvella lacunose*. *J. Biosci. Bioengineering*, v.109, n.2, p.20-24, 2010.