

***AGARICUS BLAZEI* MURRIL**
(syn. *Agaricus subrufescens*)

Classificazione: Fungi - Basidiomycota - Agaricomycetes - Agaricales
- Agaricaceae - Agaricus

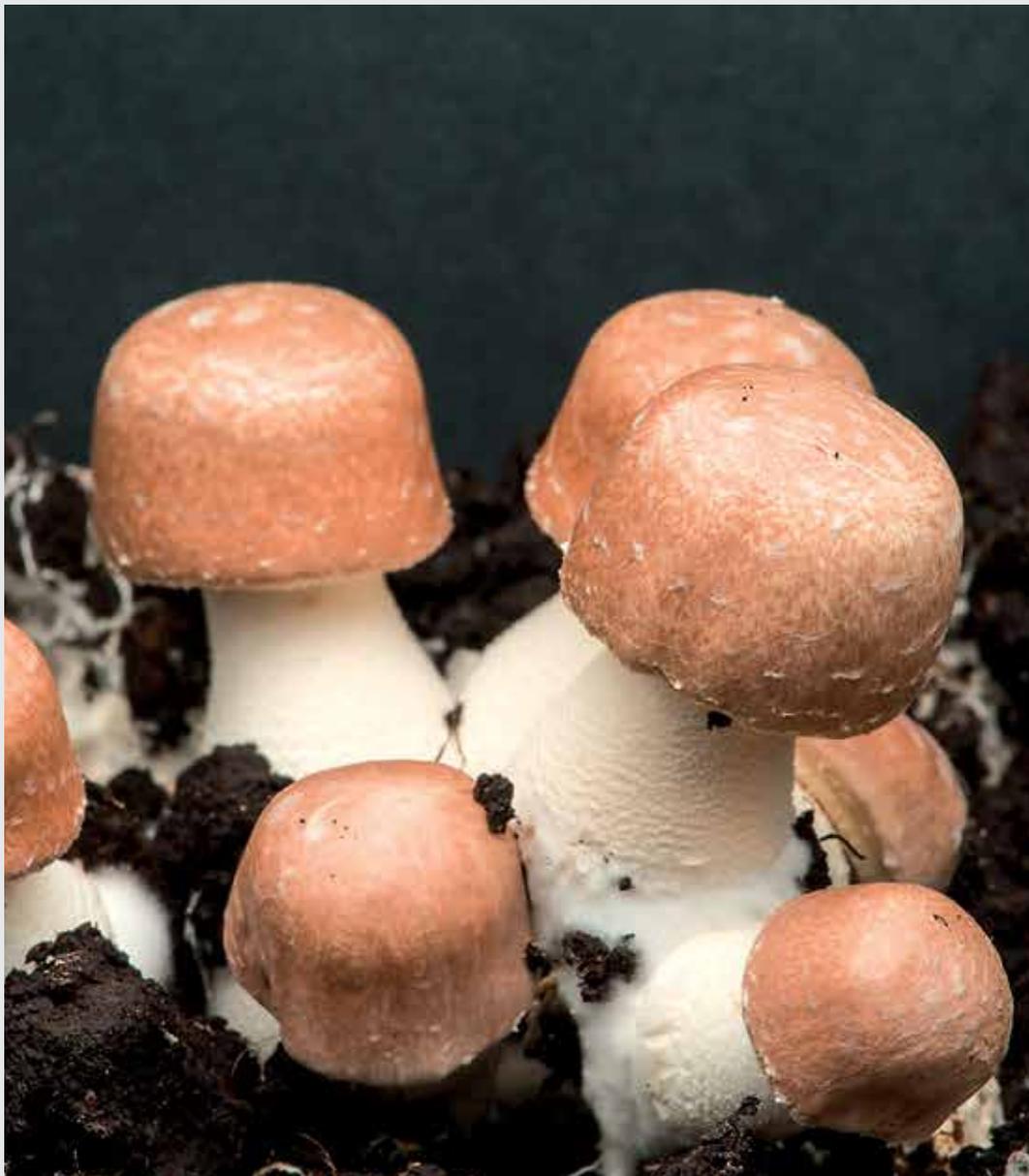


Foto di molina09

Agaricus blazei

* **Giovanni Vidari**
** **Marco Passerini**

Descrizione

Originario del Brasile, è un fungo commestibile tra i più utilizzati in micoterapia. Fu chiamato inizialmente “Fungo di Piedade”, dal nome del villaggio in Brasile (provincia di San Paolo) dove la popolazione locale, che lo usava ampiamente nella dieta, era molto resistente e sana. Esportato poi in Giappone, ebbe qui una grande diffusione tanto che ancora oggi il Giappone è la nazione dove questo fungo è maggiormente coltivato e utilizzato sia per usi culinari sia per scopi di ricerca e applicazioni terapeutiche. Il suo elevato contenuto di una specifica classe di polisaccaridi, i beta-glucani, lo rende infatti un fungo di notevole attenzione grazie alle numerose evidenze sul ruolo di queste sostanze nel contenimento del livello di glucosio.

È un basidiomicete saprofita dall'odore di mandorla, ha un cappello carnoso sferico e globuloso, un gam-

bo corto e grosso di colore bianco o biancastro con anello.

Altri nomi con cui è conosciuto l'*Agaricus* sono *Himematsutake*, *Agarikusutake*, *Kawarahiratake* in Giappone (take in giapponese significa fungo), oppure *Cogumelo do Sol*, in Brasile e *Ji Song Rong* in Cina o *Sun Mushroom* per la sua capacità di crescere bene in pieno sole.

È disponibile come fungo liofilizzato o in estratti liquidi come concentrati, tisane, o capsule. L'intero fungo è spesso aggiunto alle zuppe, salse, o tisane calde.

Utilizzi in micoterapia

Nella medicina tradizionale è utilizzato per trattare il diabete, l'arteriosclerosi, l'epatite, iperlipidemia, dermatiti e diverse neoplasie.

I polisaccaridi e le molecole anti-angiogeniche presenti in *Agaricus*, sono i composti ritenuti responsabili per le sue proprietà antitumorali. Sebbene vi siano molteplici risultati positivi *in vitro* e su animali, le informazioni disponibili sono ancora insufficienti per un potenziale uso di questo fungo in oncologia, sia per definire il meccanismo d'azione dei suoi com-

A. MINARDI & FIGLI S.R.L.

Via Boncellino 32 - 48012 Bagnacavallo (Ra) - Tel. 0545 61460 - Fax 0545 60686

DAL 1930 LAVORAZIONE E COMMERCIO PIANTE OFFICINALI



www.minardierbe.it

info@minardierbe.it



ponenti e la sua sicurezza e interazione con farmaci. È stato anche dimostrato che *Agaricus* può avere effetti antidiabetici *in vitro* e in studi su animali (8, 9). Risultati di uno studio condotto in soggetti umani con diabete di tipo 2, suggeriscono benefici effetti dell'estratto di *Agaricus* nel migliorare la resistenza all'insulina (10, 11), mentre uno studio pilota su 31 volontari sani, con un estratto ben caratterizzato di funghi coltivati all'aperto, indica che l'estratto di *Agaricus* può ridurre il peso, il grasso corporeo, la glicemia e i livelli di colesterolo (12).

Si ritiene che gli effetti antitumorali e immunomodulatori di *Agaricus* siano dovuti a immunopotenziamento diretto e inibizione dell'angiogenesi (3, 4, 6, 21, 22). In uno studio, un estratto di *Agaricus* ha migliorato l'apoptosi indotta da doxorubicina contro un carcinoma epatocellulare umano farmaco-resistente (24).

La somministrazione orale di un estratto di *Agaricus* ha migliorato l'attività delle cellule natural killer e la qualità della vita di pazienti con tumore sottoposte a chemioterapia ginecologica (7), ma tali effetti non sono stati osservati in uno studio su donne anziane (25). Ciò dimostra, come già accennato, la necessità di eseguire studi approfonditi su larga scala.

Un piccolo studio pilota ha riferito che l'estratto di *Agaricus* può migliorare la funzione epatica in pazienti con epatite B (13), mentre danni al fegato in pazienti oncologici (14) sono stati segnalati a seguito del consumo di *Agaricus*.

Costituenti

Polisaccaridi: beta-1,6-D-glucano

Steroli: ergosterolo

Acido linoleico

Lipidi

Composti anti-angiogenici: sodio piroglutammato (A-1) e A-2 (3) (6)

Meccanismo d'azione

Uno studio recente suggerisce che l'estratto di *Agaricus* ha attività estrogeno-simile e può aiutare a prevenire l'aterosclerosi attraverso un doppio ruolo nella segnalazione cellulare: la soppressione dello sviluppo dei macrofagi e il recupero delle cellule endoteliali da danno vascolare (16). Un importante componente di *Agaricus*, l'ergosterolo, è stato ritenuto responsabile dell'inibizione della crescita tumorale nei topi mediante inibizione diretta della angiogenesi indotta da tumori (6). Altri studi hanno dimostrato che i polisaccaridi presenti nell'estratto di *Agaricus*, hanno causato l'attivazione dei macrofagi (5) e delle cellule natural killer (17) e indotto attività citotossica dei

linfociti T in topi portatori di tumore.

Specificamente, l'attivazione delle cellule natural killer è mediata attraverso l'espressione di IFN-gamma e IL-12 indotta (18). Entrambi gli estratti acquosi e organici di *Agaricus* hanno mostrato un effetto protettivo nei confronti di cellule esposte a metilmetansolfonato, un agente mutageno. Lo stimolo prodotto dall'acido linoleico sulla polimerasi beta-DNA, un enzima coinvolto nel meccanismo di riparazione del DNA dopo esposizione ad agenti alchilanti, è ritenuto responsabile di questo effetto (19).

L'agaritina, un composto contenente idrazina, ha mostrato attività antitumorale verso cellule leucemiche U937 mediata attraverso l'apoptosi (22).

Reazioni avverse

Nelle disfunzioni ormono-sensibili va tenuto conto della possibile attività estrogeno-simile di *Agaricus* (16).

Sono stati riportati casi di cheilite (15).

Interazioni erbe-farmaci

Substrati del citocromo P450: *Agaricus* inibisce il CYP3A4 e può influenzare la concentrazione intracellulare dei farmaci metabolizzati da questo enzima (23).

Può abbassare il livello di glucosio nel sangue (8). Può causare un aumento degli enzimi epatici (14).

Abstract dalla letteratura

Hsu CH, Liao YL, Lin SC, et al.

Il fungo *Agaricus blazei* Murill in combinazione con metformina e gliclazide migliora la resistenza all'insulina nel diabete di tipo 2: uno studio randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo clinica.

J Alt Comp Med. 2007; 13 (1): 97-102.

Poiché alcuni studi *in vivo* unitamente a un piccolo trial pilota hanno riportato attività anti-diabetiche di *Agaricus*, 72 partecipanti con diabete di tipo 2 per più di 1 anno, e che assumevano gliclazide e metformina da più di 6 mesi, sono stati trattati con estratto di *Agaricus* o con placebo. Dopo 12 settimane, i partecipanti trattati con estratto di *Agaricus* (1500 mg al giorno) avevano ridotto la resistenza all'insulina (valutato mediante l'indice HOMA-IR) rispetto al gruppo placebo di controllo, nel quale è stato rilevato un aumento dei livelli di adiponectina. Ulteriori studi potranno non solo determinare se la modulazione di adiponectina è il meccanismo mediante il quale l'estratto di *Agaricus* agisce sull'insulino-resistenza, ma anche la rilevanza clinica a lungo termine di questo fungo sul diabete di tipo 2.

Ahn WS, *et al.*

Attività delle cellule natural killer e la qualità della vita sono stati migliorati dal consumo di un estratto di fungo, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in pazienti affetti da tumore ginecologico sottoposti a chemioterapia.

Int J Cancer Gynecol. 2004; 14 (4) :589-594.

In questo studio 100 pazienti con cancro cervicale, ovarico ed endometriale sono stati trattati con carboplatino più VP16 (etoposide) oppure carboplatino più taxolo ogni tre settimane per almeno tre cicli. Sono stati poi selezionati in modo casuale 39 soggetti per ricevere, insieme con i trattamenti, estratto di *Agaricus* per via orale oppure placebo (n=61). I campioni di sangue sono stati raccolti il giorno antecedente alla prima chemioterapia e un giorno prima della seconda chemioterapia. I ricercatori hanno scoperto che il gruppo che aveva assunto *Agaricus* aveva un'attività significativamente più alta delle cellule natural killer rispetto a quelli trattati con placebo (ANOVA, n = 39, P < 0.002). Inoltre c'è stato un miglioramento rispetto agli effetti collaterali associati alla chemioterapia, come l'instabilità emotiva, l'alopecia, debolezza generale e diminuzione dell'appetito. Tuttavia, non vi era alcuna differenza nell'attività dei monociti e delle linfocine-activated killer dei due gruppi. Ulteriori studi sono necessari per confermare queste osservazioni.

* **UNIVERSITÀ DI PAVIA - Dipartimento di Chimica CISTRE - Master in Etnobiofarmacia e Prodotti Naturali dalla Biodiversità**

** **Chimico, Master II livello in "Etnobiofarmacia" presso Univ. Pavia, Master II livello in "Fitoterapia Applicata" presso Univ. Siena**

Bibliografia

- 1) Fujimiya Y, Suzuki Y, Oshiman K, *et al.* Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. *Cancer Immunol Immunother.* May 1998;46(3):147-159.
- 2) Itoh H, Ito H, Amano H, *et al.* Inhibitory action of a (1→6)-beta-D-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill ("himematsutake") on Meth A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism. *Jpn J Pharmacol.* Oct 1994;66(2):265-271.
- 3) Kimura Y, Kido T, Takaku T, *et al.* Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Sci.* Sep 2004;95(9):758-764.
- 4) Lee YL, Kim HJ, Lee MS, *et al.* Oral administration of *Agaricus blazei* (H1 strain) inhibited tumor growth in a sarcoma 180 inoculation model. *Exp Anim.* Oct 2003;52(5):371-375.
- 5) Mizuno M, Morimoto M, Minato K, *et al.* Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T-cell subsets in mice. *BioSci Biotechnol Biochem.* Mar 1998;62(3):434-437.
- 6) Takaku T, Kimura Y, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr.* May 2001;131(5):1409-1413.

- 7) Ahn WS, Kim DJ, Chae GT, *et al.* Natural killer cell activity and quality of life were improved by consumption of a mushroom extract, *Agaricus blazei* Murill Kyowa, in gynecological cancer patients undergoing chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* Jul-Aug 2004;14(4):589-594.

- 8) Gray AM, Flatt PR. Insulin-releasing and insulin-like activity of *Agaricus campestris* (mushroom). *J Endocrinol.* May 1998;157(2):259-266.

- 9) Swanson-Flatt SK, Day C, Flatt PR, *et al.* Glycaemic effects of traditional European plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. *Diabetes Res.* Feb 1989;10(2):69-73.

- 10) Kim YW, Kim KH, Choi HJ, *et al.* Anti-diabetic activity of beta-glucans and their enzymatically hydrolyzed oligosaccharides from *Agaricus blazei*. *Biotechnol Lett.* Apr 2005;27(7):483-487.

- 11) Hsu CH, Liao YL, Lin SC, *et al.* The mushroom *Agaricus Blazei* Murill in combination with metformin and gliclazide improves insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, and placebo-controlled clinical trial. *J Altern Complement Med.* Jan-Feb 2007;13(1):97-102.

- 12) Liu Y, Fukuwatari Y, Okumura K, *et al.* Immunomodulating Activity of *Agaricus brasiliensis* KA21 in Mice and in Human Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med.* Jun 2008;5(2):205-219.

- 13) Hsu CH, Hwang KC, Chiang YH, *et al.* The mushroom *Agaricus blazei* Murill extract normalizes liver function in patients with chronic hepatitis B. *J Altern Complement Med.* Apr 2008;14(3):299-301.

- 14) Mukai H, Watanabe T, Ando M, *et al.* An alternative medicine, *Agaricus blazei*, may have induced severe hepatic dysfunction in cancer patients. *Jpn J Clin Oncol.* Dec 2006;36(12):808-810.

- 15) Suehiro M, Katoh N, Kishimoto S. Cheilitis due to *Agaricus blazei* Murill mushroom extract. *Contact Dermatitis.* May 2007;56(5):293-294.

- 16) Dong S, Furutani Y, Suto Y, *et al.* Estrogen-like activity and dual roles in cell signaling of an *Agaricus blazei* Murrill mycelia-dikaryon extract. *Microbiol Res.* Oct 17 2011.

- 17) Takimoto H, Wakita D, Kawaguchi K, *et al.* Potentiation of cytotoxic activity in naive and tumor-bearing mice by oral administration of hot-water extracts from *Agaricus blazei* fruiting bodies. *Biol Pharm Bull.* Mar 2004;27(3):404-406.

- 18) Yuminamochi E, Koike T, Takeda K, *et al.* Interleukin-12- and interferon-gamma-mediated natural killer cell activation by *Agaricus blazei* Murill. *Immunology.* Jun 2007;121(2):197-206.

- 19) Gao L, Sun Y, Chen C, *et al.* Primary mechanism of apoptosis induction in a leukemia cell line by fraction FA-2-b-ss prepared from the mushroom *Agaricus blazei* Murill. *Bras J Med Biol Res.* Nov 2007;40(11):1545-1555.

- 20) Jin CY, Moon DO, Choi YH, *et al.* Bel-2 and caspase-3 are major regulators in *Agaricus blazei*-induced human leukemic U937 cell apoptosis through dephosphorylation of Akt. *Biol Pharm Bull.* Aug 2007;30(8):1432-1437.

- 21) Su ZY, Tung YC, Hwang LS, *et al.* Blazeispirol A from *Agaricus blazei* fermentation product induces cell death in human hepatoma Hep 3B cells through caspase-dependent and caspase-independent pathways. *J Agric Food Chem.* May 11 2011;59(9):5109-5116.

- 22) Akiyama H, Endo M, Matsui T, *et al.* Agaritine from *Agaricus blazei* Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937. *Biochim Biophys Acta.* May 2011;1810(5):519-525.

- 23) Engdøl S, Nilsen OG. *In vitro* inhibition of CYP3A4 by herbal remedies frequently used by cancer patients. *Phytother Res.* 2009 Jul;23(7):906-12.

- 24) Lee JS, Hong EK. *Agaricus blazei* Murill enhances doxorubicin-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by NFκB-mediated increase of intracellular doxorubicin accumulation. *Int J Oncol.* 2011 Feb;38(2):401-8.

- 25) Lima CU, Souza VC, Morita MC, Chiarello MD, Karnikowski MG. *Agaricus blazei* Murrill and inflammatory mediators in elderly women: a randomized clinical trial. *Scand J Immunol.* 2012 Mar;75(3):336-41.