

FLAMMULINA VELUTIPES

Flammulina velutipes (Curt.: Fr.) Sing.

Classificazione: Funghi, Basidiomycota, Agaricomycetes, Agaricales, Physalacriaceae, Flammulina

* **Giovanni Vidari**

** **Marco Passerini**

Descrizione

Questo fungo è molto diffuso, ama il freddo e di solito appare nel tardo autunno o in inverno. Ha un cappello viscido appiccicoso, di consistenza quasi gommosa, poco carnoso, da rosso-giallastro a giallo-arancio, più scuro al centro.

Le lamelle sono rade, annesse, ventricose, prima bianche poi rossastre. Il suo gambo è distintamente vellutato, alto da 3 a 6 cm e largo circa 0,5 cm, e di colore giallo-rossiccio in alto, bruno-scuro in basso. Cresce dal legno di tronchi duri, ma quando il legno è sepolto o coperto dal fogliame del terreno, sembra che questi funghi compaiono dalla terra.

Il nome comune italiano è Agarico vellutato o Fungo dell'olmo; in Giappone è chiamato Enokitake (take=fungo), in Cina Jin Zhen Gu oppure Dong Gu, in inglese Velvet Foot, Winter Mushroom o Golden Needle Mushroom.

Si sviluppa in gruppo in luoghi umidi su latifoglie viventi quali olmo, salice e pioppo. Il suo nome specifico deriva dal latino *villutus* = villosa e *pes* = piede, cioè dal gambo vellutato, per l'aspetto peloso e vellutato del gambo. È una specie commestibile a crescita invernale anche se il sapore della "carne" non ha un gusto particolare.

Spesso si trova nei negozi alimentari e ristoranti asiatici che però utilizzano esemplari coltivati in modo intensivo: questi sono molto diversi da quelli selvatici e risultano pallidi e a gambo lungo per la scarsità di luce, con cappello molto piccolo.

Un fungo spaziale

Nel 1993, colture di *F. velutipes* sono state trasportate a bordo dello Space Shuttle Columbia, al fine di determinare come i funghi avrebbero reagito in ambiente con bassa gravità. Come molti funghi che si sviluppano da tronchi d'albero, *F. velutipes* piega tipicamente il suo stelo vicino alla base, poi cresce verso l'alto, con un cappello che risulta più o meno parallelo al terreno, cosicché le spore possono facilmente cadere dalle lamelle. A bordo della navetta spaziale, tuttavia, i funghi sono cresciuti in tutte le direzioni "perdendo il loro orientamento" (1).

Valori nutrizionali

I funghi commestibili possono essere considerati come alimenti sani a basso contenuto di grassi. Diete a basso contenuto calorico e di grassi sono raccomandate a persone con elevato colesterolo nel sangue. Pertanto i funghi sono perfetti, a causa delle poche calorie, bassa percentuale di grassi e alti livelli di acidi grassi essenziali (2). Un interessante studio del 2013



Flammulina velutipes

ha analizzato la composizione in acidi grassi di 6 specie di funghi selvatici commestibili raccolti in diverse regioni dell'Anatolia per valutarne il loro valore nutrizionale (3). I dati, riportati in tabella 1, mostrano come in *F. velutipes* vi sia una concentrazione molto elevata (60,65%) di acidi grassi polinsaturi (PUFA) tra i più raccomandati in una dieta sana.

Come ormai dimostrato dai vari articoli pubblicati su questa rivista, i funghi contengono una componente proteica importante, ad alta biodisponibilità e a elevato valore nutrizionale. In *F. velutipes*, è stata trovata una proteina chiamata FIP-fve (*Fungal Immunomodulatory Protein isolated from Flammulina Velutipes*) dalle attività biologiche molto interessanti. L'attività immunomodulante di FIP-fve è stata dimostrata dall'attività stimolante verso i linfociti del sangue periferico umano e dalla soppressione delle reazioni di anafilassi sistemica e gonfiore locale dei cuscinetti plantari ne topo. FIP-fve ha anche migliorato l'espressione trascrizionale di IL-2 e IFN- γ (4).

Attività biologiche e ricerca

Molti studi su questo fungo sono stati condotti in Cina e Giappone, dove l'utilizzo dei macrofunghi a scopo terapeutico è consolidato da migliaia di anni. Uno studio su 174.505 abitanti della zona di Nagano, in Giappone, ha confrontato i tassi di mortalità per cancro della popolazione generale con quella dei coltivatori di *F. velutipes* nel corso di un periodo di 15 anni (1972-1986); si è scoperto che il tasso di mor-

Acido grasso	% su base secca
C4:0 butyric acid	0.05
C6:0 caproic acid	0.02
C8:0 caprilic acid	0.19
C10:0 capric acid	0.06
C11:0 undecanoic acid	0.04
C12:0 lauric acid	0.26
C13:0 tridecanoic acid	0.03
C14:0 myristic acid	0.50
C14:1 myristoleic acid	0.04
C15:0 pentadecanoic acid	0.76
C15:1 pentadecenoic acid	0.99
C16:0 palmitic acid	14.56
C16:1 palmitoleic acid	0.70
C17:0 margaric acid	0.07
C17:1 heptadecenoic acid	0.06
C18:0 stearic acid	3.56
C18:1 trans-oleic acid	0.06
C18:1 cis-oleic acid	16.37
C18:2 trans-linoleic acid	0.05
C18:2 cis-linoleic acid	40.87
C18:3 linolenic acid	0.01
C18:3 gamma	17.25
C20:0 arachidic acid	0.19
C20:1 eicosenoic acid	0.08
C20:2 eicosadienoic acid	0.15
C21:0 heneicosanoic acid	0.04
C20:3 n = 3 cis-11,14,17-eicosatrienoic acid	ND
C20:4 arachidonic acid	0.02
C20:3 n = 6 cis-8,11,14-eicosatrienoic acid	0.06
C22:0 behenic acid	0.04
C20:5 eicosapentaenoic acid	0.47
C22:1 erucic acid	0.12
C22:2 docosadienoic acid	0.36
C23:0 tricosanoic acid	0.03
C24:0 lignoseric acid	0.30
C24:1 nervonic acid	0.16
C22:6 docosahexaenoic acid	1.43
SFA (saturated fatty acids)	20.67
MUFA (monounsaturated fatty acids)	18.58
PUFA (polyunsaturated fatty acids)	60.65

Tab. 1. Composizione % degli acidi grassi su campioni spontanei di *Flammulina velutipes*. ND: non determinato (Pelin et al., 2013)

talità di questi agricoltori è pari a 97,1 su 100.000 rispetto ai 160,1 casi per 100.000 della popolazione generale, con l'indicazione che questa diminuzione poteva essere ricondotta al maggiore consumo di *F. velutipes* (5).

A seguito dello studio precedente, nella stessa zona dal 1998 al 2002, è stato condotto un ulteriore studio controllato per indagare il rapporto tra riduzione del rischio di cancro allo stomaco e l'assunzione di funghi commestibili utilizzando l'indice epidemiologico Odds Ratio (OR), con il quale si definisce il rapporto di causa-effetto tra due fattori, per esempio tra un fattore di rischio e una malattia. Se il valore OR è maggiore di 1, il fattore di rischio oggetto dello studio è o può essere implicato nella comparsa della malattia; se il valore OR è minore di 1 il fattore di rischio in realtà è una difesa contro la malattia (6).

Mentre OR nei soggetti che mangiavano funghi occasionalmente o meno di una volta alla settimana era 1,00, il consumo di *F. velutipes* più di tre volte alla settimana ha prodotto una riduzione di OR a 0,66, mentre quello di coloro che mangiavano *Lentinus erodes* (Shiitake) più di tre volte alla settimana era 0,95 (7). Oltre alla presenza di polisaccaridi immunomodulanti (8,9), *F. velutipes* si distingue per il suo alto contenuto di proteine (31,2%) e il gran numero componenti proteiche con una forte attività immunomodulante e anti-cancro di (10-14).

Estratti di *F. velutipes* mostrano anche una forte inibizione della tirosinasi, enzima molto diffuso nei tessuti animali coinvolto nelle formazione delle melanine responsabili della colorazione della pelle (15).

Diversi estratti *F. velutipes* mostrano attività anti-cancro eccezionalmente alta *in vitro*.

In uno studio di 38 estratti di funghi, quelli di *F. velutipes* hanno avuto il più alto livello di attività inibitoria nei confronti di due linee cellulari di cancro al seno, una estrogeno-dipendente e una estrogeno-indipendente (16). In uno studio separato di estratti acquosi da 20 funghi e di 3 polisaccaridi di derivazione fungina, l'estratto acquoso di *F. velutipes* e quello di *Pleurotus ostreatus* hanno mostrato il più alto livello di attività citotossica contro le cellule tumorali della prostata androgeno-indipendente (17).

In vivo, un polisaccaride legato a una proteina (EA6) isolato dal corpo fruttifero di *F. velutipes* ha aumentato l'immunità umorale, l'immunità cellulare e la produzione di IL-2 in topi portatori di Meth-A fibrosarcoma a dosi di 10 mg/kg; inoltre la proflammina (composto 90% proteico e 10% polisaccaridico) isolata dal micelio di *F. velutipes* ha annullato la soppressione dell'immunocompetenza dopo criochirurgia alla dose di 10 mg/kg/die (18).

L'incredibile sinergia tra diversi approcci medici mostra tutti i suoi benefici quando ben applicata, scevra da preconcetti e basata sulle evidenze sperimentali. In diversi studi clinici, una combinazione di estratti di *F. velutipes* e *Hypsizyugus marmoreus* (EEM), ha rivelato risultati superiori alla MPA (methylacetoxyprogesterone) sulla cachessia dei pazienti con cancro avanzato, evidenziando migliore risposta clinica, stato di performance (PS) e qualità della vita (QOL). La supplementazione con EEM in combinazione con farmaci antitumorali ha migliorato il tasso di risposta clinica, PS e QOL dei pazienti con cancro avanzato rispetto ai pazienti trattati soltanto con farmaci antitumorali. L'assunzione di EEM ha inoltre ridotto le lesioni precancerose sulla mucosa esofagea (7).

La co-somministrazione dell'immunizzazione contro HPV-16 (genotipo 16 del *Human Papilloma Virus*) e di FVE, la proteina estratta da *F. velutipes*, ha portato al 60% dei topi rimasti senza tumore per 167 giorni dopo l'impianto di cellule tumorali, rispetto al 20% di quelli trattati con la sola immunizzazione. I topi co-immunizzati hanno mostrato una maggiore produzione di anticorpi specifici all'oncoproteina HPV-16 E7, nonché all'aumento di interferone specifico alla HPV-16 E7- (IFN- γ) e di cellule T, CD4 (+) e CD8 (+), rispetto ai topi immunizzati con solo HPV-16 E7 (19).

Usi proposti e dosaggio

Possibili applicazioni: supplementazione dietetica nei pazienti a rischio di cancro.

Dose giornaliera consigliata: 3-5 g di corpo fruttifero essiccato (corrispondente a 30-50 g funghi freschi).

Abstract dalla letteratura

Chang YC, Chow YH et al. Attenuazione della replicazione del virus respiratorio sinciziale e dell'infiammazione attraverso la proteina immunomodulatoria fungina FIP-FVE da *Flammulina velutipes*. *Antiviral Res.* 2014 Aug 14;110C:124-131

Il virus sinciziale respiratorio (RSV) causa la bronchiolite nei bambini seguita da infiammazione e sintomi simili all'asma. Lo sviluppo di una terapia preventiva per questo virus continua a rappresentare una sfida. Le proteine immunomodulanti fungine (FIPs) presentano funzionalità antinfiammatorie. FIP-FVE è una proteina immunomodulante isolata da *Flammulina velutipes*.

Per determinare se FIP-FVE colpisce l'infezione o la conseguenza dell'immunità del RSV, sono state testate varie concentrazioni del RSV e di livelli di citochine infiammatorie *in vivo* e *in vitro*. La somministrazione orale di FIP-FVE ha diminuito l'iper-reattività delle vie aeree (AHR) indotta dal RSV, l'infiammazione delle vie aeree e l'espressione dell'IL-6 nel liquido di lavaggio bronco-alveolare (sigla BAL) di topi BALB/c.

I risultati dello studio suggeriscono che FIP-FVE diminuisce la replicazione di RSV, l'infiammazione indotta da RSV e la patogenesi delle vie respiratorie. FIP-FVE può essere considerato un agente sicuro per la prevenzione virale e anche per la terapia (20).

Bibliografia:

- 1) Moore et al. Gravimorphogenesis in agarics, *Mycological Research*, Vol. 100, Issue 3, March 1996, Pages 257-273
- 2) N. Yilmaz, et al., Fatty acid composition in some wild edible mushrooms growing in the middle Black Sea region of Turkey. *Food Chemistry*, vol. 99, no.1, pp. 168-174, 2006.
- 3) Pelin G et al., Fatty Acid Compositions of Six Wild Edible Mushroom Species, *The Scientific World Journal* Vol. 2013, Article ID 163964
- 4) Jiunn-Liang et al., A new fungal immunomodulatory protein, FIP-fve isolated from the edible mushroom, *Flammulina velutipes* and its complete amino acid sequence. *Eur. J. Biochem.* 228, 244-249 (1995)
- 5) Ikekawa T. Beneficial effects of edible and medicinal mushrooms on health care. *Int J Med Mushr.* 2001;3(4):8-12
- 6) Ezio Bottarelli. Quaderno di Epidemiologia, , <http://www.quadernodiepidemiologia.it/>
- 7) Ikekawa T. Cancer Risk Reduction by Intake of Mushrooms and Clinical Studies on EEM. *Int J Med Mush.* 2005;7(3):347
- 8) Jiang S.M, et al. Inhibitory activity of polysaccharide extracts from three kinds of edible fungi on proliferation of human hepatoma SMMC-7721 cell and mouse implanted S180 tumor. *World J Gastroenterol.* 1999;5(5):404-407.
- 9) Badalyan S, Hambardzumyan L.A. Investigation of immunomodulating activity of the medicinal mushroom *Flammulina velutipes* (Curt. ex Fr.) P. Karst. in vitro. Cytokine induction by fruiting body extract. *Int J Med Mush.* 2001;3(2-3):110-111
- 10) Chang H.L, et al. Effect of *Flammulina velutipes* polysaccharides on production of cytokines by murine immunocytes and serum levels of cytokines in tumor-bearing mice. *Zhong Yao Cai.* 2009;32(4):561-3.
- 11) Ou C.C, et al. FIP-fve stimulates interferon-gamma production via modulation of calcium release and PKC-alpha activation. *J Agric Food Chem.* 2009;57(22):11008-13.
- 12) Wang P.H, et al. Fungal immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon-gamma production through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Agric Food Chem.* 2004;52(9):2721-5.
- 13) Wang H.X, Ng T.B Flammulin: a novel ribosome-inactivating protein from fruiting bodies of the winter mushroom *Flammulina velutipes*. *Biochem Cell Biol.* 2000;78(6):699-702.
- 14) Tong M.H, et al. High processing tolerances of immunomodulatory proteins in Enoki and Reishi mushrooms. *J Agric Food Chem.* 2008;56(9):3160-6.
- 15) Jang S.G, et al. Isolation of 1',3'-dilinolenoyl'-2'-linoleoylglycerol with tyrosinase inhibitory activity from *Flammulina velutipes*. *J Microbiol Biotechnol.* 2009;19(7):681-4.
- 16) Gu Y.H, Leonard J. In vitro effects on proliferation, apoptosis and colony inhibition in E-dependent and ER-independent human breast cancer cells by selected mushroom species. *Oncology Reports.* 2006;15:417-423
- 17) Gu Y.H, Sivam G. Cytotoxic effect of oyster mushroom *Pleurotus ostreatus* on human Androgen-independent prostate cancer PC-3 Cells. *J Med Food.* 2006;9(2):196-204
- 18) Maruyama H, Ikekawa T. Immunomodulation and antitumor activity of a mushroom product, Proflamin, isolated from *Flammulina velutipes* (W. Curt.: Fr.) Singer (Agaricomycetidae). *Int J Med Mushr.* 2007;9(2):20.
- 19) Ding Y, et al. Coadministration of the fungal immunomodulatory protein FIP-Fve and a tumour-associated antigen enhanced antitumour immunity. *Immunology.* 2009;128(1Sup):881-94.
- 20) Chang YC, et al. Alleviation of respiratory syncytial virus replication and inflammation by fungal immunomodulatory protein FIP-fve from *Flammulina velutipes*. *Antiviral Res.* 2014 Aug 14;110C:124-131