

BETA-GLUCANI POTENZIALITÀ AD ALTO SPETTRO

L'influenza dei beta-glucani sull'attività del sistema immunitario e la loro spiccata azione anti-tumorale sono oggetto di numerosi studi scientifici tesi a evidenziare e confermare le potenzialità terapeutiche di queste sostanze naturali, contenute in particolare nei funghi.

* **Giovanni Vidari**

** **Marco Passerini**

L'uso auto-terapeutico di erbe e funghi medicinali è sempre più diffuso. I presunti effetti anti-cancro della maggior parte degli estratti sono basati principalmente su studi *in vitro* o in esperimenti su animali *in vivo*. Le informazioni attuali suggeriscono che questi estratti esercitano il loro effetto biologico attraverso meccanismi citotossici o immunomodulatori. Uno dei composti più attivi tra quelli responsabili degli effetti immunitari nei prodotti di origine naturale è in forma di polisaccaride complesso ed è noto come beta-glucano. I beta-glucani sono degli zuccheri che si trovano nelle pareti cellulari di batteri, funghi, lieviti, alghe, licheni e piante, come avena e orzo.

Prima di entrare nel dettaglio delle attività biologiche dei beta-glucani e delle loro azioni terapeutiche è bene procedere gradualmente, cominciando con un approccio alla loro struttura chimica.

Caratteristiche chimiche

Con il termine “glucani” si intendono delle catene costituite da unità ripetute di D-glucosio (forma destrogira del glucosio a volte chiamata anche destrosio). Osservando in figura 1 la struttura del D-Glucosio, si nota come nella sua forma più comune piranosidica ciclica ad anello di 6 unità, esso

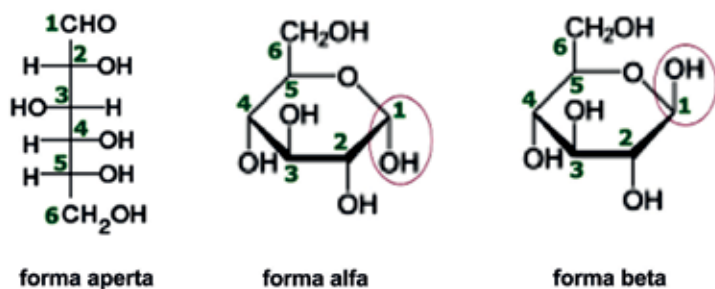


Fig.1. Forma aperta, forma piranosidica alfa e forma piranosidica beta del D-glucosio.



possa esistere in forma alfa o beta in base alla posizione, rispetto al piano della molecola, dell'ossidrilico in posizione 1 (rispettivamente in posizione assiale o equatoriale).

Per beta-glucani si intendono dunque glucani in cui le unità di glucosio che si ripetono consecutivamente nella catena principale sono in forma beta.

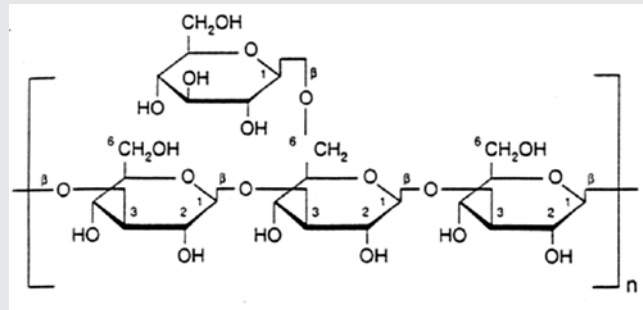
Al contrario, gli alfa glucani, hanno catene con unità ripetitive in forma alfa. Tra gli alfa-glucani più noti ricordiamo l'amido e il glicogeno.

Le catene di unità ripetute possono essere semplici (con struttura lineare) oppure ramificate con catene laterali che si dipartono dalla catena centrale.

I legami avvengono tra il carbonio in posizione 1 di un'unità e il carbonio dell'unità successiva soprattutto in posizione 3, 4 oppure 6. L'indicazione “β-1,4-glucano”, tipica della cellulosa per esempio, indica la struttura lineare con legami tra il carbonio 1 di un'unità e il carbonio 4 dell'unità successiva.

L'indicazione “β-1,6:β-1,3-glucano”, tipica di molti glucani ramificati presenti nei funghi (fig. 2), tra cui il Lentinano estratto dal fungo *Lentinula edodes*, indica che la catena centrale costituita da legami 1-3 ha delle ramificazioni che si dipartono dalla posizione 6 (Fig. 2).

Fig. 2. La struttura ripetitiva di base di un glucano β 1-3, con catene laterali β 1-6.



I glucani sono anche identificati in base al loro grado di ramificazione o *branch degree* (BD) che va da 0 per le sole catene lineari fino a massimo ideale di 1 per quelli in cui tutti i siti della catena centrale presentano ramificazioni.

Sui beta-glucani sono stati condotti numerosi e approfonditi studi, principalmente riguardo alla loro marcata attività anti-tumorale.

I livelli di attività antitumorale sono legati al loro peso molecolare, al grado di ramificazione e alla solubilità in acqua. Lo studio delle loro strutture steriche effettuato con NMR e diffrazione a raggi X ha chiarito che i beta-D-glucani più attivi mostrano una struttura a tripla elica destrorsa.

Anche se i beta-D-glucani solubili in acqua sono ampiamente distribuiti tra le specie fungine, molte specie contengono beta-D-glucani con catene eterosaccaridiche di xilosio, mannosio, galattosio e acido uronico, che possono essere estratti mediante trattamenti salini o alcalini. Altre specie possono contenere polisaccaridi-peptidi o glicoproteine, che sono catene polipeptidiche o piccole proteine a cui catene polisaccaridiche di beta-D-glucano sono stabilmente collegati (Fig. 3) (Boldizar *et al.*, 1998).

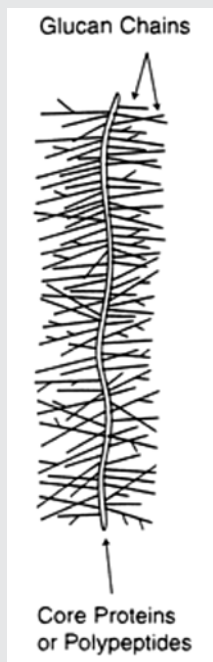


Fig. 3. Rappresentazione planare di un proteoglicano fungino.

Fonti di beta-glucani

La fonte più comune di beta-glucani è la parete delle cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*). Altre fonti sono i chicchi di alcuni cereali (contenuto compreso tra 1 e 7%) e i funghi superiori (contenuto di beta-glucani nei funghi secchi tra 10 e 30%).

Grande attenzione è rivolta allo studio e alla ricerca degli effetti terapeutici di polisaccaridi isolati da varie specie di funghi, ma la maggiore attenzione si rivolge ai cosiddetti funghi medicinali i cui polisaccaridi sono in grado di offrire un più alto effetto immunomodulante sull'organismo.

L'attività dipende dal peso molecolare, dal grado di ramificazione e dalla conformazione della molecola. Il massimo effetto antitumorale si è evidenziato nei beta-glucani con grado di ramificazione tra 0,20 e 0,33 e alto peso molecolare relativo. Di seguito si riporta il grado di ramificazione tipico di alcuni beta-glucani presenti in diversi funghi:

Fungo	Grado di ramificazione
<i>Tylophorus felleus</i>	0,30
<i>Sclerotium glucanicum</i>	0,25
<i>Schizophyllum commune</i>	0,33
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0,03-0,2
<i>Poria cocos</i>	0,015-0,02
<i>Pleurotus ostreatus</i>	0,25
<i>Lentinus edodes</i>	0,23-0,33
<i>Grifola frondosa</i>	0,33
<i>Auricularia auricula-judae</i>	0,75
<i>Amanita muscaria</i>	0,30

Caratteristiche biologiche

I beta-glucani sono sostanze in grado di modificare la risposta biologica di un organismo a causa della loro capacità di influenzare l'attività del sistema immunitario.

Una migliore immunità si manifesta poi nella migliore difesa contro le infezioni batteriche, virali, fungine e parassitarie nonché contro crescita ano-

mala delle cellule. Oltre a questi effetti immunomodulanti, i beta-glucani sono in grado di abbassare il colesterolo LDL e aiutano nel trattamento dell'ipertensione.

Come polimeri del glucosio, i beta-glucani mostrano anche un'influenza positiva sulla crescita dei ceppi probiotici nel tratto intestinale e nel miglioramento del profilo dei lipidi nel sangue.

I beta-glucani migliorano la performance del sistema immunitario senza causare una reazione eccessiva e la loro azione è mediata dal cambiamento dell'attività dei macrofagi e delle cellule T (linfociti), che si deduce dalla produzione e dall'espressione delle citochine.

L'effetto sui macrofagi è riscontrabile con la loro aumentata funzionalità – (ricerca e rimozione di elementi estranei nel corpo come batteri, virus e parassiti), aumento della produzione di citochine (come TNF – *tumor necrosis factor*), alcuni sottogruppi di Linfociti T e aumento della risposta immunitaria sia specifica sia non specifica dell'organismo.

L'assorbimento nell'organismo avviene con l'aiuto degli enterociti. I beta-glucani sono trasportati attraverso le pareti cellulari del sistema gastrointestinale alla linfa e quindi nel sangue dove interagiscono con i macrofagi e migliorano la funzionalità del sistema immunitario.

Studi che utilizzano la marcatura radioattiva delle sostanze hanno mostrato che sia particelle grandi sia frammenti di beta-glucani sono presenti nel siero del sangue, il che indica l'assorbimento dei beta-glucani nel tratto intestinale. Per ottenere il miglior assorbimento, si consiglia di assumere i beta-glucani a stomaco vuoto. Negli Stati Uniti, i beta-glucani sono valutati dalla FDA come GRAS (*Generally Recognized As Safe*), vale a dire che sono sicuri e non si sono riscontrati effetti collaterali e controindicazioni. I beta-glucani possono essere utilizzati non solo nell'uomo, ma anche in campo veterinario.

Meccanismi di azione

La ricerca scientifica sui beta-glucani è iniziata nel XX secolo, a metà degli anni '60. L'effetto positivo sul sistema immunitario è stato osservato fin dall'inizio delle ricerche. Tuttavia, mancava un'importante informazione: come il beta-glucano interagisce con le cellule immunitarie, qual era quindi l'esatto meccanismo di azione.

Sulla base di studi *in vitro*, si è osservato che i beta-glucani agiscono su diversi recettori immunitari tra cui Dectina-1, il recettore del complemento (CR3) e TLR-2/6 e innescano un gruppo di cellule del sistema immunitario tra cui macrofagi, neutrofili, monociti, le cellule natural killer e le cellule dendritiche. Di conseguenza, sia la risposta innata sia quella adattativa possono essere modulate dai beta-glucani e possono anche migliorare la fagocitosi opsonica (in cui l'agente estraneo viene rivestito con una proteina-self modificata dall'attivazione) e non-opsonica.

In studi su animali, dopo somministrazione orale, si è visto che la struttura principale beta-glicosidica 1→3 lineare dei beta-glucani è difficilmente digerita. La maggior parte dei beta-glucani entrano nel piccolo intestino prossimale e alcuni sono catturati dai macrofagi. Essi sono internalizzati e frammentati all'interno delle cellule, poi trasportati dai macrofagi al midollo e sistema reticolare endoteliale.

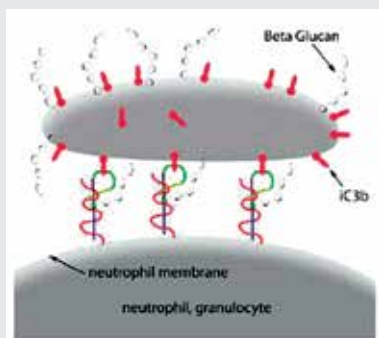
I piccoli frammenti di beta-glucani sono poi rilasciati dai macrofagi e "presi in carico" da altre cellule immunitarie, che determinano differenti tipi di risposte immunitarie. Tuttavia, i beta-glucani di diverse dimensioni e modelli di ramificazione possono avere effetti sulla risposta immunitaria significativamente variabili.

L'analisi dell'interazione delle cellule umane con i beta-glucani ha chiaramente dimostrato che il recettore del complemento 3 (CR3, CD11b / CD18) è il principale responsabile per il legame del beta-glucano così come i suoi effetti biologici. CR3 è considerato il recettore più importante per la rimozione di complessi iCRb opsonizzati attraverso fagocitosi. Nella figura 4 è schematizzata l'azione dei beta-glucani mediante rafforzamento del legame dell'agente patogeno.

Dalle molte ricerche e studi clinici condotti, gli effetti principali in cui sono coinvolti i beta-glucani sono i seguenti:

- **supporto del sistema immunitario** nella protezione contro virus, batteri, funghi e malattie parassitarie;
- **protezione contro i postumi dello stress psichico e fisico**;
- **effetto anti-cancro**, sostegno significativo del

Fig. 4. Il legame di cellule immunitarie al patogeno: dove il beta-glucano è presente, raddoppia il legame, aumentando così l'attivazione di cellule immunitarie (immagine da <http://immunomedic.com/effects-of-beta-glucan-2/>).



sistema immunitario in varie forme di terapia delle malattie tumorali

- **colesterolo LDL e trigliceridi nel sangue:** contribuiscono a ridurne selettivamente i valori ematici;
- **radioprotezione:** protezione dagli effetti negativi delle radiazioni (UV, raggi X, cosmiche, ecc.);
- **effetti antiossidanti:** azione di neutralizzazione dei radicali liberi;
- **aiuto nella guarigione di ustioni, ferite e ulcere.**

Funghi e beta-glucani

Molti funghi commestibili, specialmente quelli cosiddetti “medicinali”, producono sostanze immunogeniche con potenziale attività antitumorale [66] tra cui i beta-glucani, che sono uno dei componenti attivi più comuni (Tabella 1).

Negli studi clinici limitati sui tumori umani, la maggior parte di questi sono risultati ben tollerati. Tra questi, il lentinano, derivato da *Lentinus edodes* è una forma di beta-glucano.

Dal momento che questo composto ha scarso assorbimento intestinale, a causa della sua conformazione e del suo alto peso molecolare, negli studi clinici sono state adottate somministrazioni intrapleuriche, intraperitoneali o endovenose, che hanno mostrato qualche beneficio clinico quando viene utilizzato come adiuvante alla chemioterapia.

Lo Schizophyllano (SPG) o sizofiran è un altro beta-glucano derivato da *Schizophyllum commune*. La sua complessa struttura di beta-glucani disposti a tripla elica impedisce un adeguato assorbimento orale, che porta a favorire una via di somministrazione intratumorale o di iniezione nei

Fungo	Nome Comune	Struttura del beta-glucano	tipo di beta-glucano
<i>Lentinus edodes</i>	Shiitake	β -1,3;1,6-glucano	Lentinano
<i>Schizophyllum commune</i>	Fungo Brasiliano, Schizophyllan	β -1,3;1,6-glucano	Schizophyllan (SPG) o sizofiran
<i>Grifola frondosa</i>	Maitake	β -1,3;1,6-glucano con xylosio e mannosio	Frazione-D del Maitake
<i>Trametes versicolor</i>	Yun Zhi	β -1,3;1,6-glucano legato ad una proteina	PSP (polisaccaride peptide) PSK (polisaccaride-Kureha o polisaccaride-K, krestina)
<i>Ganoderma lucidum</i>	Reishi, Lingzhi	β -1,3;1,6-glucano	polisaccaridi del Ganoderma, Ganopoly
<i>Agaricus blazei</i>	Fungo brasiliano del sole, Himematsutake	β -1,3;1,6-glucano legato ad una proteina	polisaccaridi dell'Agaricus
<i>Pleurotus ostreatus</i>	Pleurotus	β -1,3-glucano con galattosio e mannosio	Pleurano
<i>Coprinus comatus</i>	fungo dell'inchiostro	β -1,3-glucano	polisaccaridi del Coprinus

Tabella 1. Funghi medicinali selezionati con beta-glucani come componenti attivi.

linfonodi regionali. In uno studio randomizzato, SPG in combinazione con la chemioterapia convenzionale ha migliorato il tasso di sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinoma ovarico. Se la sopravvivenza prolungata possa successivamente portare a un migliore tasso di guarigione rimane per ora una domanda senza risposta.

La cosiddetta “frazione-D” del Maitake, estratta dal fungo *Grifola frondosa*, associata alla chemioterapia in uno studio controllato, è risultata in grado di ridurre le dimensioni dei tumori del polmone, del fegato e della mammella in oltre il 60% dei pazienti quando confrontati con pazienti sottoposti a sola chemioterapia.

Gli effetti erano meno evidenti con i casi di leucemia, cancro allo stomaco e cervello. La validità dello studio clinico è stato successivamente investigata da un altro osservatore indipendente.

Due proteoglicani da *Trametes versicolor*, o *Coriolus versicolor* (Yun Zhi) - PSK (polisaccaride-K) e PSP (Polysaccharopeptide) - sono tra i composti che contengono beta-glucani tra i più studiati e con informazioni derivate da sperimentazioni cliniche. Tuttavia, PSK e PSP sono composti da proteine legate a polisaccaridi, quindi le loro azioni non sono necessariamente e direttamente equivalenti a quelle dei beta-glucani puri [76]. In una serie di studi effettuati in Giappone e Cina, PSK e PSP sono risultati ben tollerati, senza effetti collaterali significativi. Hanno anche prolungato la sopravvivenza di alcuni pazienti con carcinoma e leucemia non-linfoide.

Finora, almeno, da questo fungo sono stati isolati circa 10 tipi di polisaccaridi “legati a proteine” - per esempio Coriolano I e II - la maggior parte dei quali sono coperti da brevetti statunitensi e giapponesi. Va notato che gli scienziati giapponesi e cinesi preferiscono ancora utilizzare il nome *Coriolus* anziché *Trametes*.

I risultati che emergono dai numerosi studi scientifici riguardo all'attività dei beta-glucani contenuti nei funghi e al loro utilizzo terapeutico sono sicuramente interessanti e promettenti; questo lavoro di ricerca merita ulteriori approfondimenti, in particolare di tipo clinico, in modo da sviluppare le potenzialità applicative di questi principi attivi vegetali, in particolare nel campo dell'attività del sistema immunitario e in quello dell'azione antitumorale.

* **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**

