

CORIOLUS

Coriolus versicolor, Trametes versicolor, Polyporus versicolor, Polystictus versicolor

Classificazione: Fungi – Basidiomycota – Basidiomycetes – Polyporales – Polyporaceae – *Trametes*



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

Descrizione

Coriolus versicolor (sinonimo di *Trametes versicolor*) è un fungo della classe Basidiomiceti. È noto con il nome giapponese di Kawaratake, o quello cinese Yun Zhi. Cresce in tutto il mondo su ceppi in decomposizione. Il cappello variegato ricorda la “coda di tacchino”, altro nome comune di questo interessante fungo.

È utilizzato nella Medicina Tradizionale Cinese come tonico e studi recenti suggeriscono che abbia effetti immunostimolanti e anti-tumorali.

Attività biologiche

Il polisaccaride-K (PSK), estratto da *Coriolus*, è un farmaco utilizzato in Giappone per il trattamento del cancro. Quando è usato come coadiuvante, il PSK sembra migliorare il tasso di sopravvivenza dei pazienti con tumori gastrico (1,2) e coloretale (3,4,5). Altri estratti di *Coriolus*, come il polisaccaride-peptide (PSP) e il VPS, sono disponibili come integratori alimentari.

Uno studio clinico ha dimostrato che, usato in combinazione con la chemioterapia, il PSP può giovare a pazienti con tumore avanzato al polmone (6). Altri studi clinici, utilizzando estratto di *Coriolus* da solo o in combinazione con altri prodotti vegetali, suggeriscono anche effetti immunomodulatori positivi (7,8). Tuttavia, gli studi sul

canco al seno (9), carcinoma epatocellulare (10) e leucemia (11) hanno prodotto risultati misti. Si è riscontrato nel topo che un estratto acquoso a caldo di *Coriolus*, VPS, ha accresciuto lo sviluppo di grandi tumori intestinali (12). Gli estratti di *Coriolus* sono generalmente ben tollerati, ma sono stati riportati effetti avversi minori.

In commercio sono disponibili molti prodotti a base di *Coriolus*. Non è chiaro se PSK, PSP e altri estratti di *Coriolus* abbiano effetti comparabili.

Usi proposti in micoterapia

- Prevenzione del cancro.
- Trattamento del cancro.
- Effetti collaterali di chemioterapia.
- Epatite.
- Herpes.
- Immunomodulazione.
- Infezioni.
- Effetti collaterali della radioterapia.
- Forza e resistenza.

Quando usato in combinazione con alcuni regimi chemioterapici, il PSK ha dimostrato di aiutare i pazienti dopo asportazione chirurgica di cancro allo stomaco e colon-rettali. Studi clinici in pazienti con cancro al seno, leucemie e cancro del fegato non mostrano risultati positivi.

Costituenti

Proteoglicani: il polisaccaride-K (PSK) - beta-1,4-

glucano (isolato dal ceppo CM-101), polisaccaride-P (PSP), isolato dal ceppo COV-1.

Meccanismo d'azione

Coriolus versicolor è ritenuto un modificatore della risposta biologica. I proteoglicani presenti sono responsabili per la sua attività immunostimolante e antitumorale. Sono stati proposti diversi meccanismi di azione. È stato trovato in vitro che il PSK induce l'espressione di citochine nelle cellule mononucleari del sangue periferico umano. In altri studi, PSP, o l'estratto di *Coriolus*, hanno selettivamente indotto l'apoptosi delle cellule umane HL-60 di leucemia promielocitica (13,23). È aumentata anche la morte cellulare per apoptosi nelle cellule che erano state trattate con camptotecina. In queste cellule, il PSK ha ridotto la proliferazione cellulare, ha inibito la progressione delle cellule sia attraverso la fase S e G2 di replicazione del DNA, ha ridotto l'apporto di 3H-timidina e prolungato il tempo di sintesi del DNA (14). Un ulteriore studio *in vitro* ha dimostrato che una miscela di funghi comprendente anche *Coriolus versicolor* inibiva la proliferazione cellulare indotta e l'arresto del ciclo cellulare in fase G2 / M nella linea MDA-MB-231 di cellule di cancro al seno umano invasivo (15). Analisi del DNA-microarray ha indicato che l'estratto del fungo ha inibito l'espressione dei geni regolatori del ciclo cellulare e soppresso il comportamento metastatico attraverso l'inibizione dell'adesione cellulare, la migrazione cellulare e l'invasione delle cellule. L'inibizione del comportamento metastatico era legata alla soppressione del plasminogeno urochinasi (uPA) (15).

PSP ha anche dimostrato di inibire l'interazione tra HIV-1 gp120 e recettore CD4, HIV-1 trascrittasi, e l'attività enzimatica glicoidrolasi associata alla glicosilazione virale (16). Diversi studi su animali hanno dimostrato una relazione sinergica tra PSK e terapie biologiche, compreso un concanavalina A-bound L1210 vaccino e l'anticorpo monoclonale IgG2a contro le cellule tumorali di colon umano (17). Il PSK induce la produzione di citochine e la proliferazione delle cellule T e previene l'immunosoppressione dovuta a ciclofosfamide in modelli animali. Macrofagi peritoneali isolati da topi che sono stati nutriti con PSP, mostrano un aumento della produzione di intermedi reattivi dell'azoto, anioni superossido, e TNF-alfa (18). PSP mostra anche attività analgesica in modelli animali (19).

Pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule hanno aumentato la conta dei leucociti e dei neutrofili, oltre a un aumento nel siero di IgG e IgM dopo il consumo di PSP (6).

In volontari sani e pazienti con cancro al seno che hanno utilizzato una formula contenente *Coriolus* e *Salvia miltiorrhiza* sono stati trovati elevati conteggi di linfociti T-helper (CD4 +), elevato rapporto (CD4 + / CD8 +) e un'elevata conta assoluta dei linfociti B (7,8).

È stata riscontrata una significativa espressione genica di TNF-alfa e di IL-8 a seguito della somministrazione di PSK in volontari sani e in pazienti affetti da cancro gastrico, anche se la risposta individuale è variabile (20).

Farmacocinetica

Assimilazione

Studi su animali con PSK radiomarcato mostrano che questo viene parzialmente decomposto in piccoli frammenti molecolari nel tratto digestivo. L'intero spettro molecolare di PSK marcato viene assorbito nel topo entro 24 ore dalla somministrazione orale.

Il picco plasmatico di sostanze di basso peso molecolare si verifica dopo 0,5-1 h nei ratti e dopo 1-2 h nei conigli, mentre molecole della dimensione del PSK compaiono nel siero dopo 4, 10 e 24 h.

Distribuzione

PSK radiomarcato o suoi metaboliti sono stati rilevati nel tratto digestivo, midollo osseo, ghiandole salivari, timo, ghiandole surrenali, cervello, fegato, milza, pancreas, e tessuto tumorale in topi con sarcoma.

L'attività è rimasta alta più a lungo nel fegato e nel midollo osseo.

Escrezione

Circa il 70% della PSK radiomarcata viene escreta nell'aria espirata, il 20% nelle feci, 10% nelle urine, e 0,8% nella bile. Circa l'86% viene escreto entro 24 h. (4)

Reazioni avverse

Reazioni avverse da *Coriolus* sono rare. Ma il passaggio di feci di colore scuro (non provenienti da sangue occulto) (21), oscuramento delle unghie (22), e basso grado di tossicità ematologiche e gastrointestinali sono stati riportati se usato in combinazione con agenti chemioterapici (23). Tuttavia, tali effetti possono essere causati dagli stessi agenti chemioterapici.

Abstract dalla letteratura

Wong CK, *et al.* Effetti immunomodulatori di capsule con Yun Zhi e Danshen in soggetti sani; uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato controllato con placebo. *Immunopharmacology Int.* 2004; 4:201-211.

A un centinaio di soggetti sani è stata somministrata per 4 mesi una combinazione di Yun Zhi (*Coriolus versicolor*, 50 mg/kg di peso corporeo) e Danshen o Salvia cinese (*Salvia miltiorrhiza*, 20 mg/kg di peso corporeo) in capsule oppure placebo. Dopo un periodo di washout di 2 mesi, i soggetti che hanno ricevuto capsule CV e Salvia cinese sono stati trattati con placebo, mentre quelli trattati con placebo hanno ricevuto capsule di CV e Salvia cinese per altri quattro mesi. I ricercatori hanno utilizzato la citometria a flusso e sistemi di espressione di cDNA per valutare le funzioni immunitarie e l'espressione genica. I risultati hanno indicato che il consumo orale di capsule *Coriolus-Salvia* ha aumentato significativamente l'espressione genica del recettore dell'interleuchina (IL-2) nelle cellule mononucleare del sangue periferico (PBMC), ha aumentato la percentuale e il conteggio assoluto delle cellule T helper e il rapporto tra le cellule T-helper / T-soppressori, come anche la produzione di interferone-gamma da PBMC. Poiché le cellule T helper partecipano sia all'immunità umorale che a quella cellule-mediata, la combinazione *Coriolus-Salvia* può essere usata per migliorare la funzione immunitaria. Ulteriori studi sono in corso su pazienti affetti da tumore per determinare il potenziale di questi agenti immunomodulanti.

* **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) Nakazato H, *et al.* Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunochemotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 1994; 343(8906): 1122-6.
- 2) Niimoto M, *et al.* Postoperative adjuvant immunochemotherapy with mitomycin C, futrafund and PSK for gastric cancer. An analysis of data on 579 patients followed for five years. *Jpn J Surg* 1988; 18(6): 681-6.
- 3) Ohwada S, *et al.* Adjuvant immunochemotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2004; 90(5): 1003-10.
- 4) Mitomi T, *et al.* Randomized, controlled study on adjuvant immunochemotherapy with PSK in curatively resected colorectal cancer. The Cooperative Study Group

of Surgical Adjuvant Immunochemotherapy for Cancer of Colon and Rectum (Kanagawa). *Dis Colon Rectum* 1992; 35(2): 123-30.

5) Torisu M, *et al.* Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 1990; 31(5): 261-8.

6) Tsang KW, *et al.* *Coriolus versicolor* polysaccharide peptide slows progression of advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2003; 97(6): 618-24.

7) Wong CK, *et al.* Immunomodulatory effects of yun zhi and danshen capsules in health subjects—a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Int Immunopharmacol* 2004; 4(2): 201-11.

8) Wong CK, *et al.* Immunomodulatory activities of Yunzhi and Danshen in post-treatment breast cancer patients. *Am J Chin Med* 2005; 33(3): 381-95.

9) Iino Y, *et al.* Immunochemotherapies versus chemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of operable breast cancer. *Anticancer Res* 1995; 15(6B): 2907-11.

10) Suto T, *et al.* Clinical study of biological response modifiers as maintenance therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994; 33: S145-8.

11) Ohno R, *et al.* A randomized trial of chemoimmunotherapy of acute nonlymphocytic leukemia in adults using a protein-bound polysaccharide preparation. *Cancer Immunol Immunother* 1984; 18(3): 149-54.

12) Toth B, Coles M, Lynch J. Effects of VPS extract of *Coriolus versicolor* on cancer of the large intestine using a serial sacrifice technique. *In Vivo* 2006;20(3):341-6.

13) Yang X, *et al.* The cell death process of the anticancer agent polysaccharide-peptide (PSP) in human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *Oncol Rep* 2005; 13(6): 1201-10.

14) Wan JMF, Sit WH, Yang X, Jiang P, Wong LY. Polysaccharopeptides derived from *Coriolus versicolor* potentiate the S-phase specific cytotoxicity of Camptothecin (CPT) on human leukemia HL-60 cells. *Chinese Medicine*. 2010;5:16.

15) Jiang J, Sliva D. Novel medicinal mushroom blend suppresses growth and invasiveness of human breast cancer cells. *Int J Oncol*. 2010 Dec;37(6):1529-36.

16) Collins RA, Ng TB. Polysaccharopeptide from *Coriolus versicolor* has Potential for Use Against Human Immunodeficiency Virus type I Infection. *Pharmacology Letters* 1997; 60(25): 387-387.

17) Tsukagoshi S, *et al.* Krestin (PSK). *Cancer Treat Rev* 1984; 11(2): 131-55.

18) Liu WK, *et al.* Activation of peritoneal macrophages by polysaccharopeptide from the mushroom, *Coriolus versicolor*. *Immunopharmacology* 1993; 26(2): 139-46.

19) Ng TB, Chan WY. Polysaccharopeptide from the mushroom *Coriolus versicolor* possesses analgesic activity but does not produce adverse effects on female reproductive or embryonic development in mice. *Gen Pharmacol* 1997; 29(2): 269-73.

20) Kato M, *et al.* Induction of gene expression for immunomodulating cytokines in peripheral blood mononuclear cells in response to orally administered PSK, an immunomodulating protein-bound polysaccharide. *Cancer Immunol Immunother* 1995; 40(3): 152-6.

21) Shiu WCT, *et al.* A Clinical Study of PSP on Peripheral Blood Counts during Chemotherapy. *Phytotherapy Research* 1992; (6): 217-218.

22) Kidd, PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. *Altern Med Rev* 2000 5(1): 4-27.

23) Lau CB, *et al.* Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extract on human leukemia and lymphoma cells by induction of apoptosis. *Life Sci* 2004; 75(7): 797-808.