


FUNGHI MEDICINALI e sistema immunitario



Utilizzati in diverse medicine tradizionali, ai funghi medicinali sono attribuite numerose attività terapeutiche, come quelle antinfiammatoria e antidiabetica, che la moderna ricerca scientifica sta validando anche effettuando studi clinici. In particolare è l'attività sul sistema immunitario a riscuotere notevole interesse, proprio per le implicazioni che può avere nell'ambito della lotta ai tumori.

*** Giuseppe Venturella**

La micoterapia è definita come la Scienza che studia e utilizza gli estratti e i composti ottenuti da funghi per migliorare la salute dell'uomo, degli animali domestici e di allevamento. In particolare, i preparati a base di funghi medicinali

sono considerati tra le nuove terapie messe in atto per rendere più efficaci le cure contro il cancro e aumentare la sopravvivenza dei pazienti.

Ai funghi medicinali sono attribuite proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie, cardiovascolari, antidiabetiche, epatoprotettive e antitumorali. Inoltre è noto che i funghi medicinali sono adatti alla modulazione immunitaria e

influenzano le cellule staminali emopoietiche, i linfociti, i macrofagi, le cellule T, le cellule dendritiche (DCs) e le cellule Killer (NK). Numerosi studi condotti negli ultimi quaranta anni hanno dimostrato che i funghi possiedono potenti proprietà antineoplastiche e che sono in grado di rallentare la crescita dei tumori, regolare i geni tumorali, diminuire l'angiogenesi tumorale e au-



Schizophyllum commune

mentare la fagocitosi cellulare. I funghi medicinali possono aumentare sicuramente l'efficacia chemioterapica e contemporaneamente proteggere contro la soppressione del midollo osseo (mielotossicità).

I funghi di interesse medicinale sono considerati una fonte illimitata di polisaccaridi (specialmente β -glucani) e di complessi proteina-polisaccaridi con proprietà

antitumorali e immunostimolanti. Gli sporofori (noti anche con il nome di corpi fruttiferi) della maggior parte dei Basidiomiceti contengono differenti tipi di composti ad alto peso molecolare biologicamente attivi e composti a basso peso molecolare quali terpeni, lectine, steroidi, fenoli, polifenoli, lattoni, statine, alcaloidi e antibiotici. Gli stessi contenuti si trovano nelle colture

miceliari e nei brodi di coltura. I funghi medicinali, sotto forma di farmaci o di Dietary Supplementary Fiber (DS), sono utilizzati nella prevenzione dei disturbi immunitari e nel mantenimento di una buona qualità della vita specialmente nei pazienti immunodepressi, nei pazienti sottoposti a chemioterapia e radioterapia, nei pazienti affetti da differenti tipi di tumori, leucemia linfatica cronica, infezioni virali (Epatiti B, C e D), differenti tipi di anemia, immunodeficienza, HIV/AIDS, virus dell'*Herpes simplex*, sindrome da fatica cronica, virus di Epstein Barr, gastrite cronica, ulcere gastriche causate da *Helicobacter pylori* e vari tipi di demenza, incluso l'Alzheimer.

Studi recenti condotti su estratti miceliari e su sporofori di ascomiceti del genere *Cordyceps* hanno evidenziato attività antitumorali attraverso vari meccanismi quali la modulazione del sistema immunitario e l'induzione della apoptosi cellulare. Anche *Agaricus brasiliensis* (indicato da alcuni autori come sinonimo di *A. blazei*) contiene una serie di componenti bioattivi definiti Biological Response Modifiers (BRMs) in grado di attivare il sistema immunitario.

L'attività immunomodulante dei funghi, come detto, è dovuta principalmente ai β -glucani, il principale componente della loro parete cellulare. Gli effetti positivi dei β -glucani contro le malattie tumorali sono determinati da composti a basso peso molecolare presenti nei funghi medicinali come per esempio i triterpeni di *Ganoderma lucidum* (Reishi),



Agaricus blazei



Foto di Andreas Kunze

Cordyceps militaris



Foto di S. Caszavillan

Ganoderma lucidum

Inonotus obliquus (Chaga) e *Wolfporia cocos* (Fu Ling). Secondo studi recenti i triterpeni hanno effetti citotossici e inducono l'apoptosi interrompendo il ciclo cellulare, incrementano il livello di P53 (il "guardiano del genoma" in grado di sopprimere negli organismi pluricellulari i tumori nascenti) e del Bax (proteine pro-apoptiche), inibiscono la fosforilazione del Erk1/2 (Extracellular Regulated Kinase 1 and 2), riducono l'attività della topoisomerase II (in grado di rompere entrambe le catene di DNA).

Le osservazioni cliniche e le ricerche scientifiche mettono in evidenza l'utilità dei funghi medicinali nel trattamento congiunto alle terapie tumorali. In Oriente il Lentinan, isolato dallo shiitake (*Lentinula edodes*), lo Schizophyllan prodotto da *Schizophyllum commune*, la frazione MD di *Grifola frondosa* e i composti provenienti dagli estratti di *Trametes versicolor* sono di uso clinico (per esempio 0.5-1.0 mg di Lentinan al giorno somministrato per endovena) come adiuvanti nella immunoterapia, in abbinamento alle tradizionali terapie quali interventi chirurgici, chemioterapia e radioterapia. L'uso del Lentinan, per via parenterale, in abbinamento con la chemioterapia determina un prolungamento del tempo di sopravvivenza, un ripristino dei parametri immunologici e un incremento della qualità della vita nei pazienti con cancro allo stomaco, colon e altri carcinomi rispetto ai pazienti sottoposti soltanto alla chemioterapia.

In un trial randomizzato controllato su 89 pazienti affetti da cancro allo stomaco, il tempo medio di sopravvivenza nel gruppo immunochemioterapico (chemioterapia e lentinan, 2 mg alla settimana, endovena) è stato di 189 giorni rispetto ai 109 giorni

(solo chemioterapia) del gruppo di controllo.

In un altro trial su pazienti con tumore al colon-retto in fase avanzata, il tempo medio di sopravvivenza è risultato di 200 giorni nel gruppo trattato con il Lentinan (2 mg alla settimana, 23 pazienti) e 94 giorni nel gruppo di controllo.

In uno studio randomizzato controllato, 130 pazienti sono stati trattati con lo Schizophyllan (intramuscolo, 40 mg per settimana, per un totale di 1134 mg) dopo 14 giorni dalla rimozione chirurgica dell'intero tumore abbinando Mitomicina e Futraful. Il tempo medio di sopravvivenza dopo 5 anni è stato del 72.2% nel gruppo che aveva assunto lo Schizophyllan e del 61.9 % nel gruppo di controllo (134 pazienti sottoposti soltanto alla chemioterapia). Lo Schizophyllan non ha prodotto effetti nel caso di pazienti cui non era stato rimosso completamente il tumore.

Gli effetti immunostimolanti del Lentinan sono stati valutati anche su pazienti affetti da AIDS. In uno studio di fase II, 107 pazienti HIV positivi sono stati trattati con didanosina (400 mg per giorno per 6 settimane). Successivamente a 88 pazienti sono stati aggiunti 2 mg di Lentinan per settimana per via endovena per 24-80 settimane mentre ai pazienti del gruppo di controllo è stata somministrata soltanto didanosina. Il trattamento combinato ha determinato un incremento significativo delle cellule CD4 β dopo 38 settimane rispetto a quanto rilevato nel gruppo di controllo.

In un altro trial è stata somministrata una combinazione della frazione MD e dell'intera polvere di Maitake per valutarne gli effetti su pazienti di età compresa tra 22 e 57 anni allo stadio II-IV. La regressione del tumore o un mi-

glioramento significativo dei sintomi è stata osservata nel 58.3% dei pazienti affetti da tumore al fegato, nel 68.8% dei pazienti affetti da tumore al seno e nel 62.5% dei pazienti affetti da tumore al polmone. L'esperimento ha evidenziato un miglioramento del 10-20% per leucemia, cancro allo stomaco e nei pazienti con tumore al cervello. La frazione MD di Maitake è stata approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) per condurre uno studio pilota di fase II su pazienti con un tumore avanzato al seno e alla prostata.

Cinque studi clinici condotti su un totale di 650 pazienti affetti da tumori allo stomaco non resecabili o ricorrenti e trattati con chemioterapia e Lentinan hanno evidenziato una maggiore sopravvivenza del gruppo immunochimioterapico rispetto ai pazienti sottoposti alla sola chemioterapia.

In un altro studio, 8009 pazienti affetti da tumore allo stomaco sono stati trattati con Polysaccharide-K (Krestin, PSK), isolato da *Trametes versicolor*, in combinazione con la chemioterapia. In questo caso l'immunochimioterapia ha incrementato il "survival" dei pazienti dopo l'intervento di resezione del tumore rispetto ai pazienti trattati soltanto con la chemioterapia. Effetti benefici del trattamento con PSK si riscontrano anche nei pazienti affetti da tumore al polmone e al colon-retto.

L'organizzazione Cochrane ha confermato che pazienti che assumono Reishi in aggiunta alla chemioterapia e radioterapia rispondono meglio ai trattamenti convenzionali e hanno una migliore qualità della vita rispetto ai pazienti che non assumono il fungo. Alcuni di questi studi, non confacenti ai parametri della Cochrane's Systematic Review, han-

no sollevato perplessità ma più recentemente si è giunti alla conclusione che il Reishi può essere somministrato in aggiunta al trattamento convenzionale per la sua capacità di migliorare la risposta dell'organismo al tumore e di stimolare il sistema immunitario.

Agaricus brasiliensis e il Maitake (*Grifola frondosa*) sono in grado di determinare un aumento dei parametri immunologici, un incremento della qualità della vita e, in alcuni casi, un prolungamento del tempo di sopravvivenza. Alcuni funghi medicinali sono in grado di incrementare gli effetti della chemioterapia.

Gli effetti immunomodulanti dei β -glucani sono evidenti anche nella prevenzione delle infezioni virali. Topi affetti dal virus dell'influenza e alimentati in laboratorio per due settimane con una miscela di glucani provenienti da sporofori di Maitake, Shiitake, Chaga e *Agaricus brasiliensis* hanno evidenziato una significativa riduzione dei sintomi dell'infezione.

Dopo somministrazione perorale, i β -glucani sono riconosciuti dai PRR (Pattern Recognition Receptors) sulla superficie di cellule dendritiche e macrofagi nel tratto gastrointestinale (cellule M



Giornata micidiale?
Niente è meglio di un massaggio "essenziale"



Vaniglia menta anice stellato è proprio buono il mio gelato



Un bagnoschiuma tutto mio? E' quello che faccio io!



Qualche goccia sul cuscino e... notte buona fino al mattino



PER TUTTI **PER TUTTO**



Uno spruzzo di essenze sulle piante e staranno bene tutte quante



2 gocce nel bagnetto e il pupo va buono a letto



Profumi per l'umore... si prega di diffondere!



Un po' per profumare e un po' più sereni nel guidare



Ricette, consigli e indicazioni sul sito www.fitomedical.com

seguici su 

Oli essenziali
Tanti buoni motivi per sceglierli

Una risorsa straordinaria per il nostro comfort fisico e mentale, da scoprire in tanti e diversi ambiti di impiego. Usali per **massaggi** rigeneranti o rilassanti, per l'**igiene quotidiana** e la **cosmesi**, per la **cura della casa** e la **profumazione ambientale**, in **cucina** come **aromi alimentari** o come **integratori** per il tuo benessere.

Essenze delicate o intense, tutte da scoprire.

 **FITOMEDICAL**
star bene è naturale

IN ERBORISTERIA FARMACIA PARAFARMACIA



Grifola frondosa



Foto di Maksim Shanin

Inonotus obliquus



Foto di Frankenstoen

Lentinula edodes

delle placche di Peyer). Dopo il riconoscimento da parte dei PRR le molecole di glucani sono internalizzate nelle cellule e frammentate all'interno. I frammenti vengono prelevati dalla linfa e trasportati in altre parti del sistema immunitario nel corpo. I frammenti si legano a recettori specifici del sistema di complemento (recettori CR3) sulla superficie delle cellule immunitarie, per es. granulociti neutrofili e cellule NK (Natural Killer), e li attivano. Le cellule immunitarie vengono quindi innescate. Successivamente avviene la secrezione delle citochinine quali TNF α (Tumor Necrosis Factor α), IFN- γ (Interferon-gamma), e alcune interleuchine (IL-6, IL-8, IL-12), e ciò porta alla attivazione dei linfociti citotossici T, T helper e B. Inoltre si verificano una maggiore attività fagocitaria, la produzione di monossido di azoto (NO) e la formazione di anticorpi. Complessivamente, l'immunità innata e adattativa vengono attivate reagendo rapidamente e fortemente contro l'invasione di microrganismi e cellule anomale (per esempio cellule tumorali).

Gli effetti dipendono fortemente dalle condizioni di base dell'organismo. Un organismo immuno-compromesso reagirà in maniera più energica a un farmaco immunomodulante rispetto a un organismo con un sistema immunitario intatto. Il dosaggio, il modo di applicazione, il tempo di applicazione e la formulazione farmaceutica sono fattori che influenzano direttamente la risposta dell'organismo.

La stimolazione delle difese immunitarie mediante assunzione di β -glucani derivanti da estratti di funghi medicinali in pazienti affetti da tumore può costituire una utile integrazione alla chirurgia, alla chemioterapia e alla

radioterapia.

Recentemente è stato dimostrato che i β -glucani hanno un effetto tumoricida diretto in quanto sono in grado di inibire l'espressione dell'enzima aromatasi responsabile della conversione degli androgeni in estrogeni, che spesso è più evidente nelle cellule tumorali del seno. Si pensa che l'enzima aromatasi riduca la proliferazione delle cellule dipendenti dall'estrogeno e quindi limiti o prevenga il cancro al seno. Inoltre, i β -glucani possono modificare i geni che regolano il ciclo cellulare, arrestando il ciclo cellulare e inducendo l'apoptosi. All'estratto di Maitake è riconosciuta la capacità di stimolare la differenziazione delle cellule progenitrici ematopoietiche, la produzione del fattore di stimolazione delle colonie di granulociti e il recupero di leucociti del sangue periferico dopo lesioni del midollo osseo. Tali capacità sono state testate in pazienti affetti da sindromi mielodisplastiche o preleucemiche.

L'estratto di Maitake può anche modificare le molecole di adesione sulla superficie delle cellule tumorali, inibire la migrazione, l'invasione e l'adesione delle cellule e quindi può influenzare la formazione di metastasi. Inoltre, è stata dimostrata una soppressione dell'angiogenesi mediante estratti di funghi acquosi.

Esperimenti *in vivo* e *in vitro* hanno evidenziato il ruolo del Reishi, del Maitake, di *Agaricus brasiliensis* e di alcune specie di *Phellinus* nella prevenzione delle allergie. Gli estratti fungini regolano l'equilibrio tra le cellule Th1/Th2 nel sistema immunitario. Uno studio randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, effettuato su bambini con infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, ha dimostrato che

il trattamento con Pleuran, un β -glucano isolato da *Pleurotus ostreatus*, riduce i sintomi di atopia correlati a tali infezioni.

I dati sopra riportati dimostrano come i funghi, al pari delle piante, hanno un elevato potenziale biotecnologico essendo in grado di produrre composti bioattivi utili. Essi si possono quindi considerare una risorsa prolifica per la produzione di nuovi farmaci. Nel solo *Ganoderma lucidum*, per esempio, sono presenti più di 120 differenti triterpeni, ma anche polisaccaridi, proteine e altri composti bioattivi.

Lo spettro delle attività farmacologiche rilevate nei funghi è molto ampio. Un incremento delle ricerche nei settori della chimica, della biotecnologia e della biologia molecolare per la caratterizzazione dei funghi medicinali e un miglioramento dei metodi di screening (screening ad alta percentuale, genomica e proteomica) potrà permettere un rapido aumento dell'uso dei funghi per scopi medicinali.

Un indispensabile pre-requisito all'uso dei funghi come farmaci o nutraceutici è la produzione continua di funghi (sporofori o micelio) in quantità elevate e di qualità standardizzata. Gli estratti miceliari, in particolare, sono considerati dagli scienziati l'onda del futuro perché garantiscono una qualità standardizzata e una produzione continua nel corso dell'anno. Una ulteriore necessità è quella di stabilire parametri di qualità adeguati e metodi analitici per il controllo di questi parametri, insieme a un miglioramento complessivo del quadro normativo. Infine, di fondamentale importanza, è il controllo dei possibili effetti collaterali (per esempio reazioni allergiche) derivanti dall'uso prolungato dei funghi medicinali.

I funghi medicinali dovrebbero quindi essere considerati come una terapia integrata alle cure tradizionali. Maggiori investimenti nella ricerca scientifica potranno consentire una migliore comprensione degli effetti dell'uso dei funghi medicinali sul sistema immunitario e nelle terapie oncologiche. In particolare grande importanza dovrà essere riservata agli studi sulle dosi, sulla concentrazione, sull'assorbimento e sulla estrazione dei composti derivanti dai funghi medicinali. Una maggiore diffusione delle medicine complementari potrà permettere di definire nuove strategie

per il trattamento del cancro, impedendo le complicazioni a lungo termine e aumentando la sopravvivenza del paziente.

Ospedali e cliniche universitarie che erogano prestazioni di medicina complementare (omeopatia, agopuntura, fitoterapia e medicina tradizionale cinese) accanto a quella classica sono già presenti in Italia e in altri Paesi europei ed extraeuropei.

*** UNIVERSITÀ DI PALERMO**
Botanica forestale e Micologia



LAVORAZIONI C/TERZI

Integratori alimentari in capsule, liquidi e liofilizzati

Si eseguono produzioni di piccoli e medi lotti

- Integratori in capsule formato 0
- Integratori liquidi in monodose da 10 e 15 ml
- Integratori con contagocce
- Liquidi e soluzioni in flaconi fino a 1000 ml
- Liofilizzazione in monodose con sigillatura sottovuoto
- Integratori di nostra produzione con possibilità di personalizzazione
- Lavorazione materie prime fornite dal cliente
- Confezionamento finale
- Assistenza per formulazioni personalizzate
- Assistenza per la procedura di notifica ministeriale

TECNO-LIO
L'energia della Vita

Tecno-lio S.r.l.

Via Riviera Berica, 260

36100 Vicenza

Tel. 0444530465 - fax. 0444532275

E-mail: info@tecno-lio.it

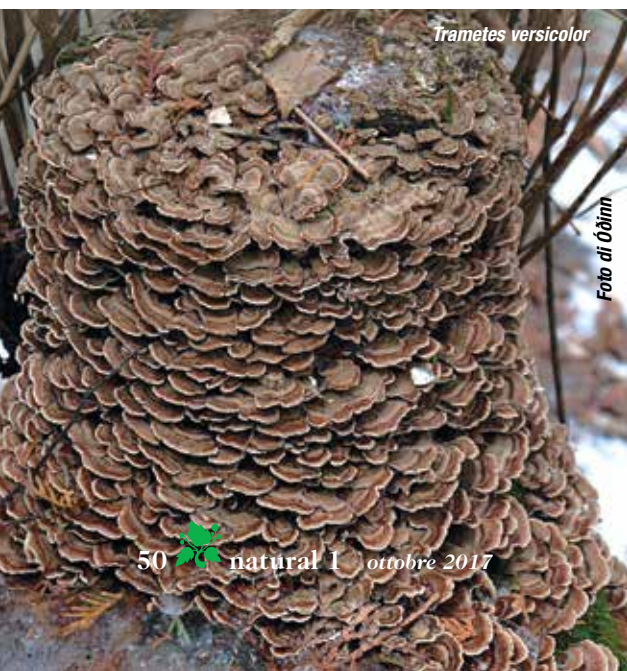
Website: www.tecno-lio.it



Schizophyllum commune



Schizophyllum commune



Trametes versicolor

Foto di Óbinn

Bibliografia

- Barsanti L, Passarelli V, Evangelista V, Frassanito AM, Gualtieri P. (2011). Chemistry, physico-chemistry and applications linked to biological activities of β -glucans. *Nat Prod Rep* 28: 457–466. doi:10.1039/c0np00018c.
- Batbayar S, Lee DH, Kim HW. (2012). Immunomodulation of fungal β -glucan in host defense signaling by dectin-1. *Biomol Ther* 20(5): 433–445. doi:10.4062/biomolther.2012.20.5.433.
- Berg B, Lelley JJ. (2016). *Compendium of Mycotherapy*. Beğell House, New York, Connecticut. 180 pp. ISBN: 978-1-56700-451-9
- Brown GD, Gordon S. (2003). Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity* 19: 311–315.
- Chan GCF, Chan WK, Sze DMY. (2009). The effects of β -glucan on human immune and cancer cells. *J Hematol Oncol* 2: 25. doi: 10.1186/1756-8722-2-25.
- Chang ST, Wasser SP. (2012). The role of culinary-medicinal mushrooms on human welfare with pyramid model for human health. *Int J Med Mushrooms* 14(2): 95–134.
- Fujimoto S, Furue H, Kimura T, Kondo T, Orita K, Taguchi T, Yoshida K, Ogawa N (1984). Clinical evaluation of Schizophyllum adjuvant immunochemotherapy for patients with resectable gastric cancer A randomized controlled trial. *Jpn J Surg* 14 (4): 286–292.
- Gargano ML, van Griensven LJLD., Isikhuemhen OS, Lindequist U, Venturella G, Wasser SP, Zervakis GI. (2017). Medicinal mushrooms: Valuable biological resources of high exploitation potential. *Plant Biosystems* 151:3, 548–565, doi: 10.1080/11263504.2017.1301590
- Jakopovich I. (2011). New dietary supplements from medicinal mushrooms: Dr. Myko San – A registration report. *Int J Med Mushrooms* 13(3): 307–313. doi:10.1615/IntJMedMushr.v13.i3.110.
- Jin X, Rui Beguerie J, Sze DMY, Chan GCF. (2016). *Ganoderma lucidum* (Reishi mushroom) for cancer treatment (review). *Cochrane Database Syst Rev* 4: CD007731. doi:10.1002/14651858.CD007731.pub3.
- Lee JS, Park BC, Ko YJ, Choi MK, Choi HG, Yong CS, et al. (2008). *Grifola frondosa* (maitake mushroom) water extract inhibits vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis through inhibition of reactive oxygen species and extracellular signal-regulated kinase phosphorylation. *J Med Food* 11(4): 643–651. doi:10.1089/jmf.2007.0629.
- Lindequist U, Timo H, Niedermeyer J, Julich WD. (2005). The pharmacological potential of mushrooms. *eCAM*. 2(3): 285–299. doi:10.1093/ecam/neh107.
- Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Kodera Y, Sakamoto J. 2009. Individual patient based meta-analysis of lentinan for unresectable/recurrent gastric cancer. *Anticancer Res* 7: 2739–2745.
- Ramberg JE, Nelson ED, Sinnott RA. (2010). Immunomodulatory dietary polysaccharides: A systematic review of the literature. *Nutr J* 9(1): 54. doi:10.1186/1475-2891-9-54.
- Ren L, Perera C, Hemar Y. (2012). Antitumor activity and mushroom polysaccharides: A review. *Food Funct* 3: 1118–1130. doi:10.1039/c2fo10279j.
- Sliva D. (2010). Medicinal mushroom *Phellinus linteus* as an alternative cancer therapy. *Exp Ther Med*. 1(3): 407–411. doi: 10.3892/etm_00000063.
- Wasser SP. (2010). Medicinal mushroom science: History, current status, future trends, and unsolved problems. *Int J Med Mushrooms* 12(1): 1–16.
- Wasser SP. (2014). Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomed J* 37(6): 345–368. doi: 10.4103/2319-4170.138318.
- Wesa KM, Cunningham-Rundles S, Klimek VM, Vertosick E, Coletton MI, Yeung KS, et al. (2015). Maitake mushroom extract in myelodysplastic syndromes (MDS): A phase II study. *Cancer Immunol Immunother* 64(2): 237–247.
- Wong KH, Cheung PCK, Wu JZ. (2003). Biochemical and microstructural characteristics of insoluble and soluble dietary fiber prepared from mushroom sclerotia of *Pleurotus tuberregium*, *Polyporus rhinoceros*, and *Wolfiporia cocos*. *J Agric Food Chem* 51: 7197–7202. doi:10.1021/jf034195g.