

# Integrazione di *Hericium erinaceus* e di *Coriolus versicolor* per inibire la progressione del morbo di Alzheimer

Professor Vittorio Calabrese,

Università degli studii di Catania - Facoltà di medicina e chirurgia, Catania - Italia  
Tel:+39 3288310716 - calabres@unict.it

Maria Laura Ontario PhD.

Università degli studii di Catania, Catania - Italia

## Introduzione:

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la demenza colpisce 47,5 milioni di persone nel mondo e con 7,7 milioni di nuovi casi l'anno e il costante processo d'invecchiamento della popolazione, il peso delle malattie dovute alla demenza sta assumendo dimensioni di una vera e propria crisi.

Con l'incremento delle aspettative di vita nei paesi occidentali aumenta anche la prevalenza di un declino cognitivo relazionato a malattie neurodegenerative e a condizioni non neurologiche. La demenza è una sindrome associata a un progressivo declino di capacità cognitive e a disabilità che interferiscono con le attività quotidiane che, tra gli anziani, sono le cause primarie di dipendenza, disabilità e del loro ricovero in strutture sanitarie.<sup>[1]</sup>

Tra gli obiettivi del Global Action Against Dementia s'intendeva identificare una cura o una terapia in grado di modificare la malattia della demenza entro 2015. L'obiettivo del presente studio è di proporre una terapia nutritiva che utilizzi i funghi alimentari in grado di modificare la malattia nel suo stadio iniziale.<sup>[2]</sup>

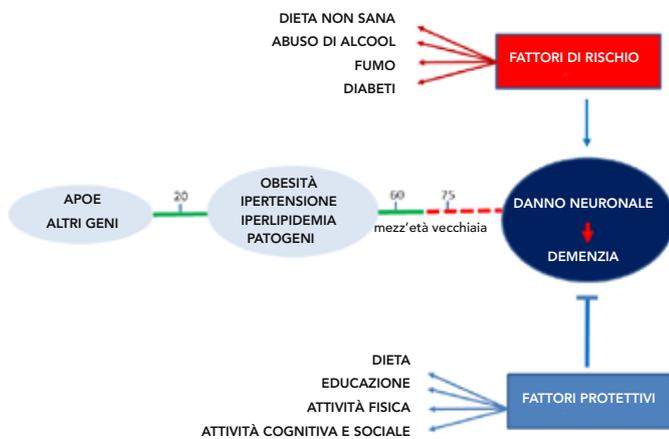


Figura 1: Fattori di Rischio e Fattori Protettivi

**\*Nota dell'editore:** Il presente articolo, pubblicato col permesso degli autori, accorpa due articoli recentemente apparsi (2016):

**Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Coriolus versicolor* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis.**

Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Fronte V, Koverech C, Luca M, Serra A, Toscano M.A., Petralia A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Neurotoxicology. 53:350-8. doi: 10.1016/j.neuro.2015.09.012.2016.

**Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericium Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis**

Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Immun Ageing. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.

## Quali sono le cause della Demenza?

Fattori che possono causare demenza:

1. Malattie cerebrovascolari (ictus silente, micro-infarti, arteriosclerosi)
2. Traumi cerebrali (TBI)
3. Ipertensione
4. Alzheimer (AD)

In tutte queste condizioni il carico delle beta amiloidi è incrementato accompagnato dall'insorgere di una neuro-infiammazione. La causa di demenza più comune è l'Alzheimer (AD).<sup>[3]</sup> Demenza e AD sono disordini multifattoriali (Figura1). Nel corso del tempo si è assistito a varie riformulazioni delle ipotesi sulle cause della demenza. Solo negli anni '60 prevaleva quella dell'eziologia vascolare mentre in questo momento si riscontra che più della metà di tutti i casi di demenza sono demenze miste, in cui la combinazione di patologie più frequente è quella tra i disturbi vascolari e le beta amiloidi.

Aterosclerosi, arteriosclerosi, micro-infarti, infarti silenti e lesioni della materia bianca sono tutti disturbi associati a un aumento del rischio di demenza. Recenti ricerche suggeriscono un'associazione tra il rischio di una futura demenza con l'obesità e l'ipertensione nella mezza età, quest'ultimo uno dei maggiori fattori di rischio per l'ictus e i disturbi della materia bianca.

Diversi fattori ambientali, disfunzioni cerebrovascolari e fenomeni epigenetici, insieme a disfunzioni genomiche strutturali e funzionali, portano a depositi di amiloide, formazione di grovigli neurofibrillari e morte neuronale prematura, i maggiori segni patologici distintivi dell'AD.<sup>[4,5]</sup>

Due le principali ipotesi sulla patogenesi dell'AD: l'ipotesi colinergica, che attribuisce gli aspetti clinici della demenza ai deficit della neurotrasmissione colinergica; e l'ipotesi della cascata amiloide, che enfatizza i depositi di peptidi insolubili formati a causa del clivaggio difettoso da parte della proteina precursore amiloide. La farmacoterapia attuale include principalmente gli inibitori dell'acetilcolinesterasi e il recettore agonista N-Metil-D-Aspartato, che rappresenta una terapia sintomatica e non diretta alle cause sottostanti la malattia.

Grande è l'interesse per una terapia in grado di modificare la patologia e per il possibile sviluppo di una farmacoterapia realmente efficace. Le secretasi e -rappresentano un obiettivo interessante dato che si basano su un approccio in grado di modificare la malattia. Inoltre, anche il potenziamento della secretasi rappresenta un approccio promettente per lo sviluppo di una terapia efficace contro l'Alzheimer. Ci si concentra inoltre sugli agenti migliorativi che impediscono l'aggregazione del peptide amiloide e di quelli che modulano l'infiammazione e il danno ossidativo associato alla malattia. In progress anche lo studio di vaccini in grado di combattere le caratteristiche tipiche della patologia.<sup>[5]</sup>

I cambiamenti genetici, cellulare e molecolari associati con l'Alzheimer forniscono prove del coinvolgimento dei processi immunitari e infiammatori nella sua patogenesi. Questi elementi sono supportati da studi epidemiologici, che potrebbero mostrare effetti benefici dell'uso a lungo termine di NSAID. Dal punto di vista scientifico è interessante l'ipotesi che l'AD possa essere, di fatto, un processo sia immunologicamente mediato sia di infiammazione patologica.

Diverse problematiche suggeriscono la necessità di mantenere una visuale più complessa nel processo d'individuazione dell'infiammazione e dell'immunità nell'AD. Nel 2000, i ricercatori guidati dal Dott. Frank M. La Ferla del Dipartimento di Neurobiologia e Comportamento dell'Università della

# Integrazione di *Hericium erinaceus* e di *Coriolus versicolor* per inibire la progressione del morbo di Alzheimer

California di Irvine, Usa, hanno dimostrato che una proteina sintetica che somiglia al virus dell'Herpes Simplex (HSV-1) mima la struttura e la funzione di una proteina chiamata  $\beta$ -amiloide, l'agente tossico che si accumula nel cervello dei malati di Alzheimer [6]. Inoltre, la sequenza genetica ha dimostrato che i due terzi della proteina virale sono identici alla  $\beta$ -amiloide e che la proteina virale genera dei filamenti intrecciati in modo anomalo, simili a quelli che si osservano nel cervello di malati di AD (grovigli neuro fibrillari, formati da proteine "tau" iper-fosforilate), e che rappresentano uno dei tratti distintivi dell'AD.<sup>[7]</sup>

Diversi dati indicano che l'infezione neuronale generata dal virus dell'herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) provoca alterazioni biochimiche che ricordano quelle del fenotipo dell'AD. Tali alterazioni includono l'accumulo di amiloide- $\beta$  ( $A\beta$ ), che origina dal clivaggio dell'APP (Amyloid Precursor Protein Proteina precorritrice della beta-amiloide), e dalla iper-fosforilazione della proteina "tau" che porta al deposito di grovigli neuro-fibrillari. L'infezione da HSV-1 innesca il processo dell'APP e porta alla produzione di diversi frammenti, incluso il dominio intracellulare di APP (AICD), esercitando proprietà trans-attivanti pro-infiammatorie.

Sebbene uno studio recente abbia indicato l'inequivocabile mancanza di prove sul ruolo che l'HHV-6 potrebbe avere nella patogenesi dell'Alzheimer,<sup>[8]</sup> esistono comunque prove che indicano, per esempio, che l'infezione HSV-1 potrebbe indurre nelle cellule eventi a monte che potrebbero eventualmente portare al deposito di  $A\beta$  e alla iper-fosforilazione e suggerire un possibile ruolo dell' HSV-1 come fattore di rischio per l'AD.<sup>[9-14]</sup>

Prove sempre maggiori indicano che la lipossina A4 (LXA4) (15  $\mu$ g/kg), rilasciata dall'aspirina, somministrata due volte al giorno, ha ridotto sia l'attivazione di NF-kB sia i livelli di citochine e di chemochine che favoriscono l'infiammazione, ed ha aumentato i livelli di IL-10 antiinfiammatorio trasformando il fattore di crescita B (beta). In sostanza, sembra che la LXA4 riduca l'infiammazione del cervello.<sup>[15]</sup> L'effetto di tali cambiamenti nell'ambiente cerebrale è stata l'attivazione delle cellule della microglia in un fenotipo alternativo in quanto caratterizzato dalla up-regolazione di Ym1 e dell'arginasi-1 e dalla down-regolazione dell'espressione della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico.<sup>[16]</sup>

I ricercatori, infatti, sostengono che l'attivazione della segnalazione dell' LXA4 potrebbe rappresentare un nuovo approccio terapeutico all'AD. Considerando gli effetti indesiderati sul sistema gastrointestinale associati all'assunzione di aspirina, esistono altri modi di incrementare l'LXA4 nel cervello che possano, allo stesso tempo, fornire protezione antivirale ed antiossidante?

## Perché la nutrizione a base di funghi?

Nell'ultimo decennio, lo sviluppo clinico della nutrizione di funghi ha determinato che la biomassa di *Coriolus versicolor* ha proprietà antivirali, mentre quella dell' *Hericium erinaceus* contiene alti livelli di superossido dismutasi (SOD). Di conseguenza, la biomassa di *Coriolus versicolor* viene usata clinicamente per ridurre il carico virale di EBV, CMV e HHV-6.

Questi virus sono correlati alla comparsa della condizione della Sindrome da stanchezza cronica.<sup>[17,18]</sup> Inoltre, il *Coriolus versicolor* è stato usato per aumentare il tasso di regressione di lesioni di LSIL in pazienti con HPV e per ridurre significativamente il carico virale in pazienti affetti da HPV.<sup>[19]</sup>

La biomassa di *Hericium erinaceus* ha un contenuto di SOD estremamente alto che, in presenza di enzimi proteolitici in vitro (per 500 mg tabella), presenta un contenuto di SOD di  $19.430 \cdot 10^3$  U.<sup>[20]</sup> Tale livello è importante visto che nell'infezione da Herpes Simplex il genotipo dell'apoE4 intensifica la latenza del virus ed è associato a un crescente danno ossidativo al sistema nervoso

centrale. Inoltre, esistono prove che l'infezione da HS, in combinazione con il genotipo apoE4, potrebbe essere associato a un maggiore rischio di Alzheimer.<sup>[21]</sup>

Accertare la capacità del *Coriolus versicolor* e del *Hericium erinaceus* di incrementare LXA4. LXA4, un prodotto metabolico di acido arachidonico, è considerato un segnale di arresto endogeno per l'infiammazione e dimostra forti proprietà anti-infiammatorie in malattie infiammatorie, come le nefriti, parodontite e l'artrosi.<sup>[22]</sup> L'infiammazione cronica del cervello favorisce il progresso dell' Alzheimer, l'obiettivo è quindi quello di trovare molecole che riducano l'infiammazione cerebrale e in grado di fornire una terapia per modificare la malattia della demenza.

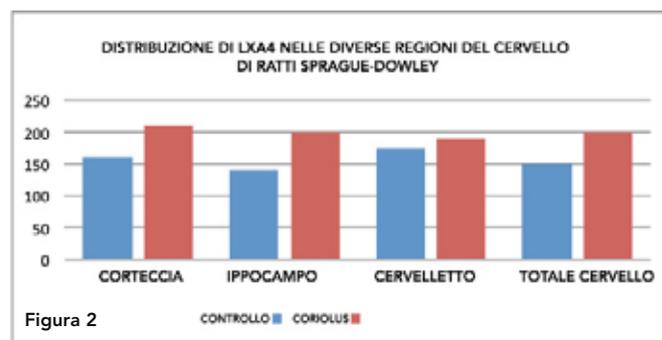
Le Università di Catania e Messina hanno condotto ricerche tese a verificare se la biomassa del *Coriolus versicolor* e dell' *Hericium erinaceus* stimolasse l'attivazione di lipossina A4 (LXA4) nel sangue periferico e nel SNC di ratti maschi trattati con un'equivalente della dose umana di 3g al giorno somministrata per via orale. A un gruppo di ratti è stata somministrata biomassa di *Coriolus versicolor* mentre il gruppo di controllo non ha ricevuto somministrazione per 30 giorni (N=10)<sup>[23]</sup>. Questo stesso protocollo è stato utilizzato in un altro studio con somministrazione di biomassa di *Hericium erinaceus* per oltre 90 giorni.<sup>[24]</sup> Alla fine del periodo di sperimentazione i ratti sono stati sacrificati ed l'attività del LXA4 è stata determinata nel siero, nei linfociti e in diverse regioni cerebrali (corteccia striata, substantia nigra, ippocampo and cervelletto) e paragonato con il LXA4 del gruppo di controllo.<sup>[23,24]</sup>

I ricercatori si sono focalizzati sull'impatto che il supplemento di *Coriolus versicolor* e di *Hericium erinaceus* aveva avuto sui cosiddetti vitageni incluse le proteine da shock termico (Hsps), le sirtuine, le tioredossine, le lipossine A4 (LXA4).

Sono state misurate differenze nella regolamentazione dei seguenti vitageni:

(a) Lipossina A4 (LXA4) (b) Eme ossigenasi-1 (HO-1) (c) Proteine da shock termico 70 (Hsp 70) (d) Tioredossine

## Risultati: LXA4-Coriolus versicolor e gruppo di controllo

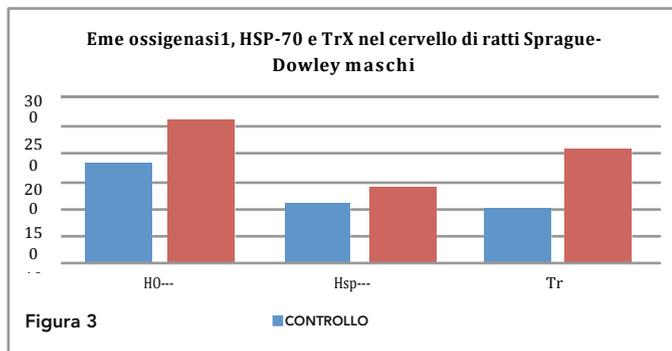


Unità densitometriche	Controllo	Coriolus
Corteccia	160	210
Ippocampo	140	200
Cervelletto	175	190
Cervello	150	200

# Integrazione di *Hericium erinaceus* e di *Coriolus versicolor* per inibire la progressione del morbo di Alzheimer

La Figura 2 e la Tabella I mostrano la distribuzione in diverse zone di Lipossina A4 è allineata in diverse aree del cervello e in tutto il cervello totale nei ratti del gruppo di controllo e in quelli del gruppo alimentato con Coriolus. I dati sono espressi come media di errore standard di 10 animali per gruppo. CX: corteccia; Hp: ippocampo; Cb: cervelletto; TB: Cervello totale.

La somministrazione di *Coriolus versicolor* per 30 giorni alla dose orale giornaliera di 200 mg/kg ha indotto un incremento di livello di proteina LXA4 in tutte le regioni cerebrali esaminate. Questo effetto era indicativo ( $P < 0.05$ ) nella corteccia, nell'ippocampo e in tutto il cervello se paragonato al gruppo di controllo, fatta eccezione per il cervelletto<sup>[23]</sup>.



Unità Densitometriche	Controllo	Coriolus
Plasma	400	510
Linfociti	140	175
Fegato	387	125
Reni	100	110

Tabella II

La Figura 3 e la Tabella II mostrano la distribuzione di livelli di LXA4 nel plasma dei ratti alimentati con biomassa di Coriolus e il confronto con il gruppo di controllo. I dati sono espressi come media di errore standard di 10 animali per gruppo. \* $P < 0.05$  vs gruppo di controllo; i livelli LXA4 nel fegato, reni e linfociti dei ratti alimentati con biomassa di Coriolus rispetto al gruppo di controllo. I dati sono espressi come media di errore standard di 10 animali per gruppo. \* $P < 0.05$  rispetto al gruppo di controllo.

Come evidenziato nella Tabella II, negli animali alimentati con Coriolus confrontati con quelli del gruppo che non ha ricevuto trattamento, i mutamenti cerebrali della proteina LXA4 erano associati con un significativo incremento di ( $P < 0.05$ ) nel plasma (Figura 4 A), nei linfociti e negli organi periferici, come il fegato ed il rene<sup>[23]</sup>.

Eme ossigenasi-1/ Hsp-70 /TrX - *Coriolus versicolor* rispetto al gruppo di controllo

Sia nella Figura 4 sia nella Tabella III, i livelli di proteina Eme ossigenasi-1 (HO-1) nel cervello dei ratti alimentati con preparato di biomassa di Coriolus sono confrontati con quelli del gruppo di controllo.

Gli omogenati totali nel cervello dei ratti del gruppo di controllo e quelli alimentati con i funghi sono stati testati per l'espressione dell'HO-1 con immunoblot.

Come dimostrato nella Tabella III, la somministrazione di Coriolus ha portato

a un' up-regulation della proteina eme ossigenasi-1 (HO-1) che risponde allo stress cellulare nel cervello.

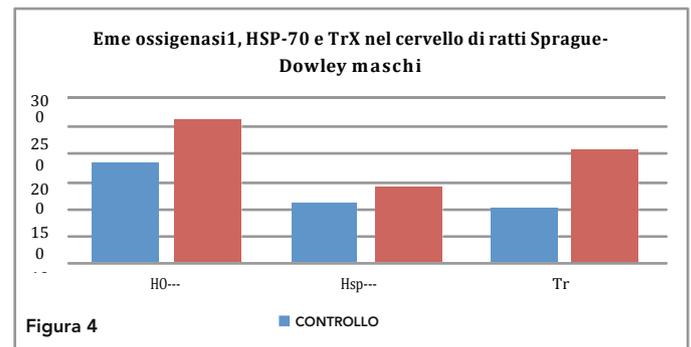


Figura 4

Unità Densitometriche	Controllo	Coriolus
HO-1	180	260
Hsp-70	105	140
TrX	100	210

Tabella III

I livelli di proteina da shock termico (Hsp-70) nel cervello dei ratti alimentati con una preparazione di biomassa di Coriolus sono messi a confronto col gruppo di controllo. Gli omogenati totali del cervello dei ratti di entrambi i gruppi sono stati testati per l'espressione delle Hsp70 con immunoblot.

Come dimostrato nella Tabella III, i livelli delle Hsp 70 sono incrementati significativamente.

I livelli della tioredossina (TrX) nel cervello di ratti alimentati con biomassa di Coriolus sono messi a confronto con quelli del gruppo di confronto. Gli omogenati totali del cervello dei ratti del gruppo di controllo e di quelli alimentati con funghi sono stati testati per la tioredossina (TrX) con immunoblot.

Come evidenziato nella Tabella III, c'è stato un significativo incremento nell'espressione di tioredossina redox-sensibile nell'omogenato del cervello dei ratti alimentati con Coriolus confrontato coi ratti del gruppo di controllo<sup>[23]</sup>

## Risultati II: LXA4 - *Hericium erinaceus* e Gruppo di Controllo

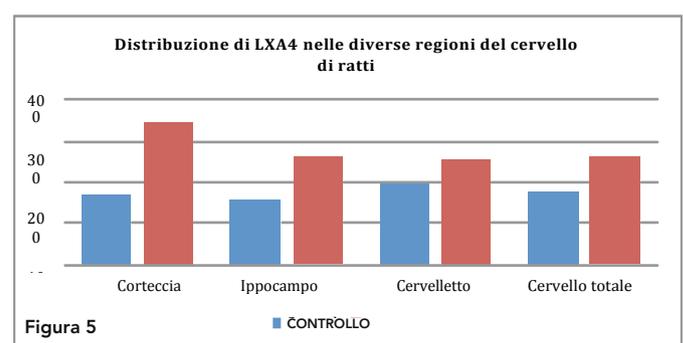


Figura 5

# Integrazione di *Hericum erinaceus* e di *Coriolus versicolor* per inibire la progressione del morbo di Alzheimer

Unità Densitometriche	Controllo	Hericum
Corteccia	170	340
Ippocampo	155	260
Cervelletto	190	250
Cervello Totale	175	260

Tabella IV

Come da figura 5 e da Tabella IV, la distribuzione a zone della proteina Lipossina A4 si allinea in diverse regioni cerebrali e nel cervello totale nel gruppo di controllo rispetto ai ratti alimentati con Hericum. I valori sono espressi come media di errore standard di 3 analisi indipendenti su 10 animali per gruppo. CX: corteccia; Hp: ippocampo; Cb: cervelletto; TB: cervello totale. L'Hericum, è stato somministrato oralmente con una dose giornaliera di 200 mg/kg per 90 giorni. Tale somministrazione ha determinato un incremento di livelli di proteina LXA4 in tutte le regioni cerebrali esaminate. Questo effetto è stato significativo ( $P < 0.05$ ) nella corteccia, nell'ippocampo, nel cervelletto e globalmente nel cervello se confrontato col gruppo di controllo [24].

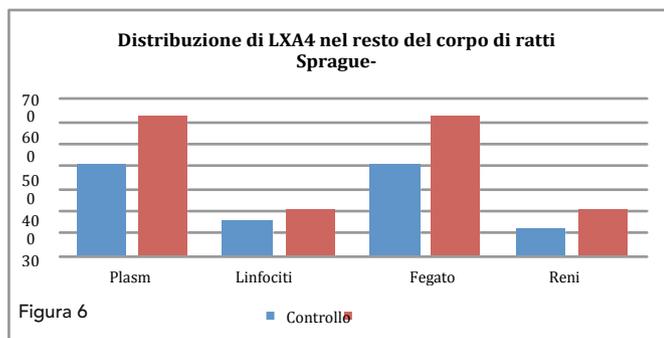


Figura 6

Unità Densitometriche	Controllo	Hericum
Plasma	410	610
Linfociti	150	200
Fegato	410	620
Reni	125	200

Tabella V

La Figura 6 e la Tabella V, permettono un paragone dei livelli di LXA4 nel plasma dei ratti alimentati con biomassa di Hericum con quelli del gruppo di controllo dopo 90 giorni. I dati sono espressi come media di errore standard di 10 animali per gruppo. \* $P < 0.05$  vs gruppo di controllo; livelli di LXA4 nel fegato, nei reni e nei linfociti dei ratti alimentati con preparato di biomassa di Hericum confrontati col gruppo di controllo. I dati sono espressi come media di errore standard di 10 animali per gruppo. \* $P < 0.05$  vs gruppo di controllo.

Come si nota nella Tabella V, i cambiamenti cerebrali nella proteina LXA4 erano associati a significativi incrementi ( $P < 0.05$ ) nel plasma, nei linfociti e negli organi periferici, come fegato e reni [24].

## Eme ossigenasi-1/ Hsp-70 /TrX – Hericum erinaceus e gruppo di controllo

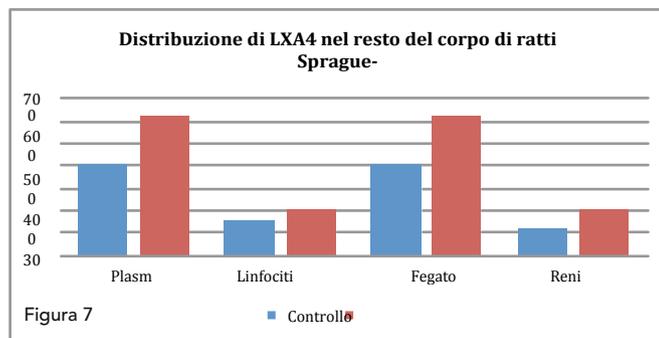


Figura 7

Unità Densitometriche	Controllo	Hericum
HO-1	100	175
Hsp-70	124	275
TrX	100	160

Table VI

Nella Figura 7 e nella Tabella VI sono mostrati i livelli di proteina eme ossigenasi-1 (HO-1), proteine da shock termico (Hsp-70) e tioredossina nel cervello di ratti alimentati con biomassa di Hericum messi a confronto col gruppo di controllo dopo 90 giorni. Gli omogenati totali del cervello dei ratti del gruppo di controllo e di quelli alimentati con funghi sono stati testati per l'espressione dell'HO-1 con immunoblot. Come dimostrato nella Tabella VI, la somministrazione di Hericum ha portato a un'up-regulation della proteina eme ossigenasi-1 (HO-1) che risponde allo stress cellulare del cervello. Come dimostrato nella Tabella VI, i livelli delle Hsp 70 sono aumentati significativamente: si è verificato un incremento significativo di tioredossina redox-sensibile nell'omogenato del cervello dei ratti alimentati con Hericum, comparati al gruppo di controllo [24].

## Conclusioni

La somministrazione di biomassa di *Coriolus versicolor* e di *Hericum erinaceus* ha portato a un'up-regulation significativa dell'LXA4 nel cervello dei ratti (in, rispettivamente, 30 e 90 giorni) confrontati con gruppi di controllo separati. Si è inoltre verificato un notevole incremento di eme ossigenasi-1, Hsp 70 e tioredossina in tutto il cervello sia dei ratti alimentati con *Coriolus* sia in quello di ratti alimenti con *Hericum*, paragonati ai rispettivi gruppi di controllo [23,24].

Questi risultati potrebbero avere implicazioni nello sviluppo di una terapia basata sulla nutrizione coi funghi, in grado di modificare la malattia, per il trattamento dei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (MCI) oppure a uno stadio iniziale di Alzheimer. In questi pazienti, l'obiettivo è di ridurre i primi segni di infiammazione cerebrale, mentre si eseguono test sia per le infezioni virali (HSV1, HSV2 or CMV) sia per la predisposizione genetica all'AD [24].

Queste scoperte devono essere ulteriormente definite e consolidate in studi che indichino il forte potenziale terapeutico della somministrazione di funghi nel controllo di tali alterazioni neuro infiammatorie che portano alla patogenesi di MCI oppure agli stadi iniziali dell'Alzheimer, con un potenziale impatto sul corso e sulla progressione della malattia.[23,24]

Tale approccio nutrizionale non rappresenta una cura bensì una misura provvisoria finché non verranno scoperti, e confermati, approcci farmacologici alternativi. Il passo successivo sarà di costruire una sperimentazione clinica che fornisca una 'prova di concetto' su pazienti.

# Integrazione di *Hericum erinaceus* e di *Coriolus versicolor* per inibire la progressione del morbo di Alzheimer

## Riferimenti

- Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Mielke MM, Machulda MM, Roberts RO, Boeve BF, Jones DT, Petersen RC. Age and neurodegeneration imaging biomarkers in persons with Alzheimer disease dementia. *Neurology*. pii: 10.1212/WNL.0000000000002979. Jul 15 2016.
- Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericum Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immun Ageing*. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.
- Garwood CJ, Ratcliffe LE, Simpson JE, Heath PR, Ince PG, Wharton SB. Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias; a supporting player with a central role. *Neuropathol Appl Neurobiol*. doi: 10.1111/nan.12338. Jul 21 2016.
- Mancuso C, Bates TE, Butterfield DA, Calafato S, Cornelius C, De Lorenzo A, Dinkova Kostova AT, Calabrese V. Natural antioxidants in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 16: 1921-1931. 2007.
- Cornelius C, Trovato Salinaro A, Scuto M, Fronte V, Cambria MT, Pennisi M, Bella R, Milone P, Graziano A, Crupi R, Cuzzocrea S, Pennisi G, Calabrese V. Cellular stress response, sirtuins and UCP proteins in Alzheimer disease: role of vitamins. *Immun Ageing*. 10(1):41. doi: 10.1186/1742-4933-10-41. Oct 17 2013.
- Yu YZ, Liu S, Wang HC, Shi DY, Xu Q, Zhou XW, Sun ZW, Huang PT. A novel recombinant 6A $\beta$ 15-THc-C chimeric vaccine (rCV02) mitigates Alzheimer's disease-like pathology, cognitive decline and synaptic loss in aged 3xTg-AD mice. *Sci Rep*. 6:27175. doi: 10.1038/srep27175. Jun 3 2016.
- American Chemical Society. New Evidence Found Linking Herpes and Alzheimer's. *Science Daily*. Retrieved July 26 2013, from [www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000512083302.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000512083302.htm). May 2000.
- University of Manchester. Cold Sore Virus Linked To Alzheimer's Disease: New Treatment, Or Even Vaccine Possible. *Science-Daily*. Retrieved July 26 2013, from [www.sciencedaily.com/releases/2008/12/0812071134109.htm](http://www.sciencedaily.com/releases/2008/12/0812071134109.htm). December 7 2008.
- Agostini S, Mancuso R, Baglio F, Cabinio M, Hernis A, Guerini FR, Calabrese E, Nemni R, Clerici M. Lack of evidence for a role of HHV-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 49:229-235. 2015.
- Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *The Journal of Pathology*. Volume 217. Issue 1, pp131-138. DOI: 10.1002/path.2449. 2009.
- Kulshreshtha A, Piplani P. Current pharmacotherapy and putative disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 27250365. Jun 1 2016.
- Mancuso R, Baglio F, Agostini S, Cabinio M, Laganà MM, Hernis A, Margaritella N, Guerini FR, Zanzottera M, Nemni R, Clerici M. Relationship between herpes simplex virus-1-specific antibody titers and cortical brain damage in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 6:285. doi: 10.3389/fnagi.2014.00285. 2014.
- Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, Itzhaki RF. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One*. 2011;6(10):e25152 doi: 10.1371/journal.pone.0025152. EPUB Oct 7 2011.
- Pandley JP. Immunoglobulin GM genes as functional risk and protective factors for the development of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis*. 17(4):753-6 doi: 10.3222/JAD-2009-1094. 2009.
- Wozniak MA, Itzhaki RF. Intravenous immunoglobulin reduces amyloid and abnormal tau formation caused by herpes simplex virus type 1. *J Neuroimmunol*. 2013 Apr 15;257(1-2):7-12 doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.01.005 Epub Feb 4 2013.

- Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Cribbs OH, LaFerla FM. Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol*. 182(5):1740-9. May 2013.
- Horvát S, Gămănuț R, Ercsey-Ravasz M, Magrou L, Gămănuț B, Van Essen DC, Burkhalter A, Knoblauch K, Toroczka Z, Kennedy H. Spatial Embedding and Wiring Cost Constrain the Functional Layout of the Cortical Network of Rodents and Primates. *PLoS Biol*. 14(7):e1002512. doi:10.1371/journal.pbio.1002512. Jul 21 2016.
- Monro JA. Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Journal of Integrative Medicine*. 8:101-108. 2004.
- Monro JA. Treatment of Cancer with Mushroom Products. *Arch Env Health*. 58:533-537. 2003.
- Silva Couto J, Pereira da Silva D. Evaluation of the Efficacy of *Coriolus versicolor* Supplementation in HPV Lesions (LSIL). Poster presented at the 20th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Lisbon, Portugal. March 4-8th 2008.
- Cornelius C, Cavallaro M, Cambria MT, Toscano MA, Calabrese V. Comparative Enzyme Analysis of *Polyporus umbellatus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus* and *Hericum erinaceus*. *Clinical Journal of Mycology Vol II*. Pp4-7. 2009.
- Kulmann I, Minihane AM, Huebbe P, Nebel A, Rimbach G. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. *Lipids Health Dis*. 28:9.8 doi:10.1186/1476-511-9.6. January 2010.
- Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Cribbs OH, LaFerla FM. Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol*. 182(5):1740-9. May 2013.
- Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Fronte V, Koverech C, Luca M, Serra A, Toscano M.A., Petralia A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Coriolus versicolor* in rat brain: Relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurotoxicology*. 53:350-8. doi: 10.1016/j.neuro.2015.09.012. 2016.
- Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericum Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immun Ageing*. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.

**Note:** The *Coriolus versicolor* and *Hericum erinaceus* biomass was supplied by Mycology Research Laboratories Ltd.-United Kingdom. ([www.mycologyresearch.com](http://www.mycologyresearch.com))

### Nota dell'Editore:

Per maggiori informazioni raccomandiamo la lettura dell'articolo "Link Between Herpes simplex Virus and Alzheimer's Disease: Potential Role of Mushroom Nutrition Supplementation in Prevention." Fernandes, T, Calabrese, V. *Rivista Clinica di Micologia Vol IV*, (Nov 2013).

<http://www.mycologyresearch.com/pdf/newsletter/CJourVol4-web3.pdf>

### Rivista Clinica di Micologia

Pubblicata da Aneid Press, Aneid Lda

#### Direttore Responsabile:

Professor Tito Fernandes DVM, MSc, PhD, DSc, Dr HC mult, Dip ECVCN

#### Direttore Editoriale:

William Ahern <ahernbill@hotmail.com>

#### Grafica:

Allan Parker <purelanddesign@gmail.com>