

Rivista Clinica di Micologia

Febbraio 2014, Volume IV

Rivista Clinica di Micologia rivolta ad operatori sanitari e dedicata alla diffusione delle informazioni sull'uso clinico della nutrizione con i funghi.

— Pagina 2

Differenze comparate nel contenuto di β glucani 1, 3-1, 6 tra i funghi *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomassa ed estratto) nella presenza di enzimi proteolitici.

Prof. Amin Karmali - Centro di Ingegneria Chimica e Ricerca Biotecnologica e Dipartimento di Ingegneria Chimica dell'Istituto Superiore di Ingegneria di Lisbona (ISEI), Politecnico di Lisbona, Portogallo

— Pagina 7

L'integrazione con il *Coriolus-MRL* somministrato a pazienti affetti da sottotipi di HPV a basso e alto rischio – L'esperienza bulgara.

Prof. Todor Chemev – Ospedale Universitario di Ostetricia e Ginecologia, Sofia, Bulgaria

— Pagina 8

***Coriolus versicolor* – Innovazione nella prevenzione dei disturbi oncoginecologici, in particolar modo l'HPV.**

Dr. J. Bogdanova – Istituto di Botanica, Accademia Bulgara delle Scienze, Sofia, Bulgaria

— Pagina 10

Legame tra virus dell'Herpes Simplex e morbo di Alzheimer: ruolo potenziale nella prevenzione degli integratori a base di funghi per la nutrizione.

Prof. Tito Fernandes – Facoltà di Scienze della Salute, Università Lurio, Nampula, Mozambico
Prof. Vittorio Calabrese – Facoltà di Medicina, Università di Catania, Catania, Italia

£7.00 \$14.00 €10.50

Differenze comparate nel contenuto di β glucani 1, 3-1, 6 tra i funghi *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomassa ed estratto) nella presenza di enzimi proteolitici.

Prof Amin Karmali Email: akarmali@deq.isel.pl.pt

Istituzione: Centro di Ricerca di Ingegneria Chimica e Biotecnologia – Istituto Politecnico di Lisbona – Portogallo

INTRODUZIONE

Da migliaia di anni la cultura giapponese e altre culture asiatiche riconoscono le proprietà medicinali di alcuni funghi. Nella tradizione medica cinese il Reishi, o *Ganoderma lucidum*, si caratterizza per la sua capacità di prevenire e trattare molteplici stati patologici, quali cancro, allergie e asma.

In Occidente, il Reishi viene venduto sotto forma di estratto (estratto specificamente per il contenuto di β -glucano) o come biomassa (micelio e primordia). Quest'ultima contiene molte sostanze di interesse clinico, quali enzimi, metaboliti secondari e β -glucani. Grande importanza clinica riveste la quantificazione specifica dei β -glucani nei funghi con attività anti-tumorale, sia in forma estratta sia come biomassa ⁽¹⁾.

I funghi contengono diversi tipi di β -glucani quali β -glucani 1, 3 e β -1, 3-1, 6⁽²⁾. Per ciò che riguarda le attività che aumentano e modulano la risposta anti-tumorale, queste sono da attribuire ai β -glucani 1, 3-1 e 6, che mostrano una tripla elica quale loro struttura terziaria ^(3,4).

METODI

Sono stati comparati due campioni (1 gr) di Reishi MRL e Reishi Myco per determinarne e quantificarne gli enzimi, i β -glucani e i metaboliti secondari. Si tratta di campioni diversi in quanto il primo è una biomassa contenente micelio e primordia, mentre il secondo è un estratto concentrato (20x) di corpi fruttiferi.

Il contenuto di β -glucani 1, 3-1, 6 è stato determinato usando un metodo colorimetrico di recente istituzione in Germania⁽²⁾, mentre i contenuti di enzimi e metaboliti secondari sono stati determinati con i metodi tradizionali.

Al fine di stimare l'impatto degli enzimi digestivi sui componenti di ogni campione, entrambi i campioni sono stati confrontati in vitro; a) in assenza di enzimi proteolitici b) in presenza di pepsina e c) in presenza di tripsina.

DISCUSSIONE

I dati ottenuti hanno rivelato che, in assenza di enzimi proteolitici, entrambe le forme di Reishi contengono significativi livelli di β -glucani 1, 3-1, 6, con attività anti-tumorale, e il Reishi Myco mostra valori maggiori (frazione di acqua calda e frazione di NaOH). Tuttavia, in presenza di pepsina e tripsina, il Reishi MRL (in forma di biomassa) ha mostrato valori di glucano β 1, 3-1, 6 più alti del Reishi Myco (in forma estratta) (v. Tabella I e figg. 7-11)

Quando, tra le due forme di Reishi, si comparano i valori degli enzimi in assenza e in presenza di enzimi proteolitici (v. Tabella II e fig. 1-6), si nota un'assenza di importante attività enzimatica immuno-stimolante, quali le attività di perossidasi, glucoamilasi e proteasi nel Reishi Myco (forma estratta) se confrontata con Reishi MRL (biomassa). Rispetto alla forma estratta, la biomassa del Reishi mostra un maggior livello

generale di attività enzimatica.

Da oltre un secolo si riconosce ad alcuni enzimi la proprietà di prevenire, e anche trattare, svariate condizioni cliniche. A seconda della loro attività tali enzimi vengono divisi:

Enzimi che prevengono lo stress ossidativo:
superossido dismutasi

Enzimi che prevengono la crescita cellulare:
proteasi
glucoamilasi

Enzimi che favoriscono la disintossicazione:
Citocromo P-450
Perossidasi
Glucosio 2 ossidasi

Rispetto al prodotto Reishi-MRL, il Reishi Myco mostra bassi livelli di metaboliti secondari.

CONCLUSIONI

Le differenze nel contenuto di β -glucani 1, 3-1 e 6 tra i due campioni può essere dovuto a differenze nel loro materiale biologico, poiché uno contiene micelio e primordia mentre l'altro consiste di estratto concentrato (20x) dei corpi fruttiferi. Infatti, gli immunonutrienti nel micelio e primordia (i corpi fruttiferi immaturi) nel prodotto MRL sono più resistenti agli enzimi proteolitici (cioè, simulazione del tratto digestivo), poiché si tratta di forma di biomassa e non di estratto cellulare. Di conseguenza, l'estratto concentrato dei corpi fruttiferi è più disponibile all'azione degli enzimi proteolitici (cioè, la simulazione del tratto digestivo) poiché non ci sono barriere fisio-chimiche che prevengano tale esposizione. Oltre all'importanza del contenuto dei β -glucani 1,3-1, 6, sono da accertare i vantaggi dell'aggiunta di enzimi fornita dalla biomassa dei funghi da nutrizione.



Fig. 1- Perossidasi

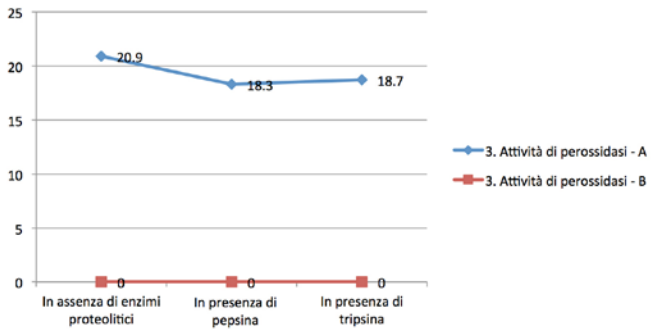


Fig. 4 - Glucosi 2-Ossidasi

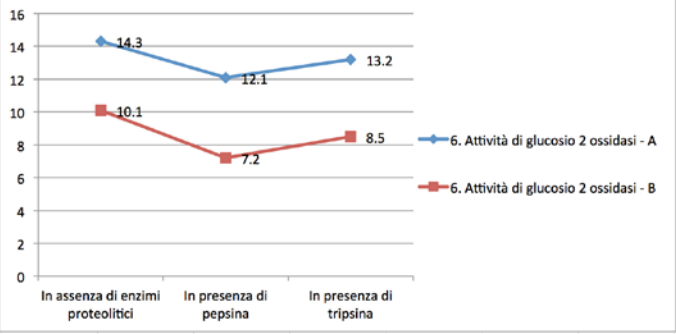


Fig. 2- Glucoamilase

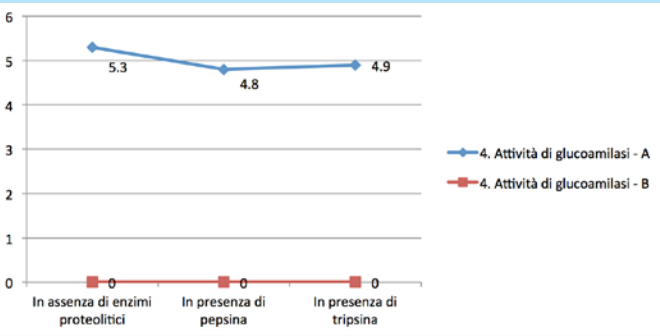


Fig. 5 - SOD

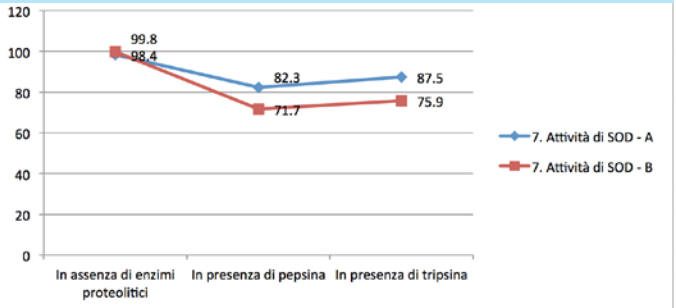


Fig. 3 - Proteasi

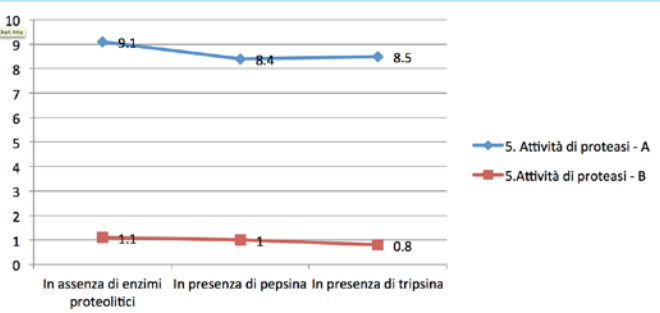
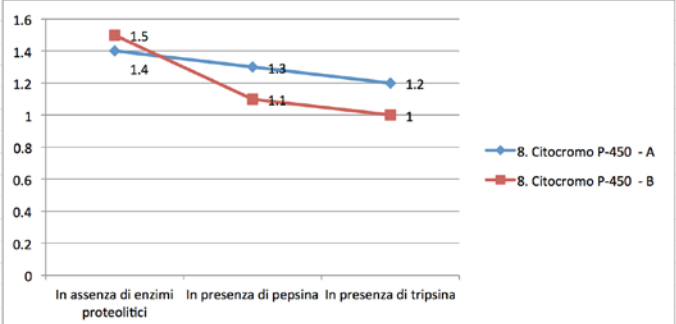


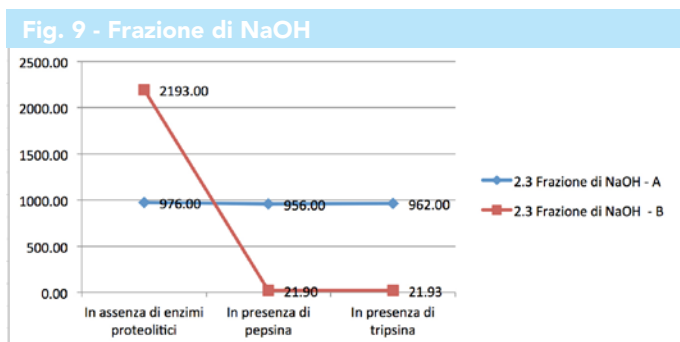
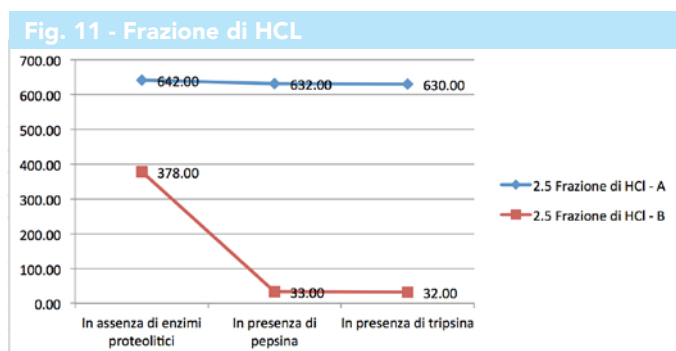
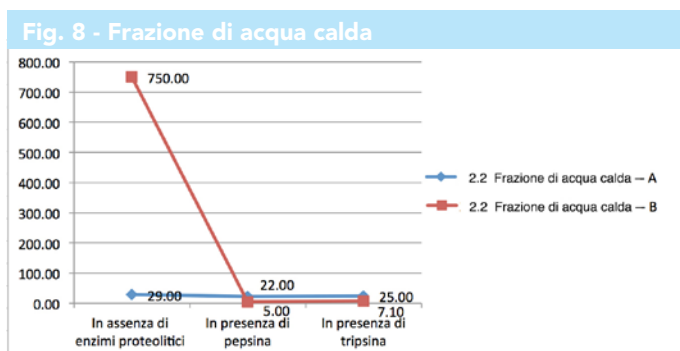
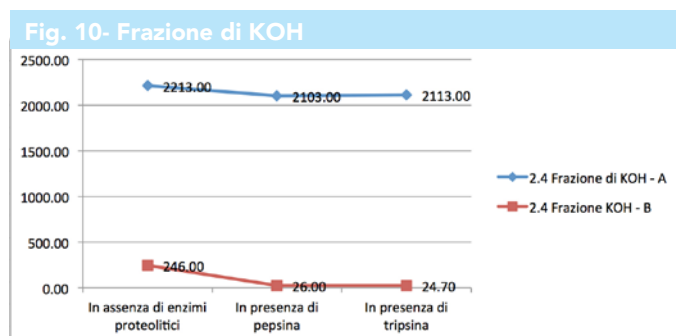
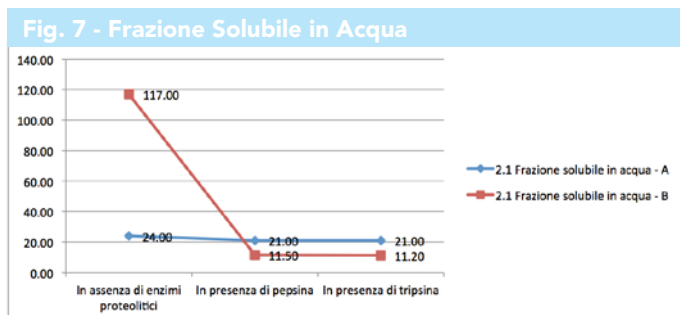
Fig. 6 - Citocromo 450



Differenze comparate nel contenuto di β glucani 1, 3-1, 6 tra i funghi *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomassa ed estratto) nella presenza di enzimi proteolitici.

Prof. Amin Karmali

akarmali@deq.isel.ipl.pt



Clinical Journal of Mycology è pubblicato da Aneid Press, divisione di Aneid srl

Consulenti editoriali:

Tito Fernandes, DVM, PhD, DSc, Dr HC mult, Dip. ECVCN, AAVN (Portogallo)

Produzione e Design:

Allan Parker, pureland@dircon.co.uk

Direttore editoriale:

William Ahern, ahernbill@hotmail.com

ISSN 1646-6551

Tabella I: Confronto dell'impatto degli enzimi proteolitici sui β -glucani 1, 3-1, 6 tra il Reishi-MRL (biomassa) e il Reishi Myco (estratto) (1 gr. di prodotto in polvere).

I. IN ASSENZA DI ENZIMI PROTEOLITICI (per grammo di prodotto)			
		Reishi A MRL	Reshi B Myco
2.1	Frazione solubile in acqua	24.0 μ g	117.0 μ g
2.2	Frazione di acqua calda	29.0 μ g	750.0 μ g
2.3	Frazione di NaOH	976.0 μ g	2193.0 μ g
2.4	Frazione di KOH	2213.0 μ g	246.0 μ g
2.5	Frazione di HCl	642.0 μ g	378.0 μ g

II. IN PRESENZA DI PEPSINA (per grammo di prodotto)			
		Reishi A	Reshi B
2.1	Frazione solubile in acqua	21.0 μ g	11.5 μ g
2.2	Frazione di acqua calda	22.0 μ g	5.0 μ g
2.3	Frazione di NaOH	956.0 μ g	21.9 μ g
2.4	Frazione di KOH	2103.0 μ g	26.0 μ g
2.5	Frazione di HCl	632.0mg	33.0mg

III IN PRESENZA DI TRIPSINA (per grammo di prodotto)			
		Reishi A	Reshi B
2.1	Frazione solubile in acqua	21.0 μ g	11.2 μ g
2.2	Frazione di acqua calda	25.0 μ g	7.1 μ g
2.3	Frazione di NaOH	962.0 μ g	21.93 μ g
2.4	Frazione di KOH	2113.0 μ g	24.7 μ g
2.5	Frazione di HCl	630.0 μ g	32.0 μ g

Differenze comparate nel contenuto di β glucani 1, 3-1, 6 tra i funghi *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomassa ed estratto) nella presenza di enzimi proteolitici.

Prof. Amin Karmali

akarmali@deq.isel.ipl.pt

Tabella II: Confronto dell'impatto degli enzimi proteolitici sui β -glucani 1, 3-1, 6, enzimi, polisaccaridi e attività metaboliti secondari tra il Reishi-MRL (biomassa) e il Reishi Myco (estratto) in 1 gr. di prodotto in polvere.

	Enzimi, polisaccaridi e metaboliti secondari per grammo di prodotto	In assenza di enzimi proteolitici		In presenza di pepsina		In presenza di tripsina	
		Reishi A MRL	Reishi B Myco	Reishi A MRL	Reishi B Myco	Reishi A MRL	Reishi B Myco
1	Contenuto di proteina	44.8mg	40.5 mg	35.9 mg	30.5mg	37.1mg	33.2mg
2	Glucani β 1, 3-1, 6 con attività anti-tumorale						
2.1	Frazione solubile in acqua	24.0mg	117.0mg	21.0mg	11.5mg	21.0mg	11.2mg
2.2	Frazione di acqua calda	29.0mg	750.0mg	22.0mg	5.0mg	25.0mg	7.1mg
2.3	Frazione di NaOH	976.0mg	2193.0mg	956.0mg	21.9mg	962.0mg	21.93mg
2.4	Frazione di KOH	2213.0mg	246.0mg	2103.0 mg	26.0mg	2113.0mg	24.7mg
2.5	Frazione di HCl	642.0mg	378.0mg	632.0mg	33.0mg	630.0mg	32.0mg
3	Attività di perossidasi	20.9mU	0.0mU	18.3mU	0.0mU	18.7mU	0.0mU
4	Attività di glucoamilasi/beta-glucanasi	5.3 U	0.0 U	4.8 U	0.0mU	4.9 U	0.0mU
5	Attività di proteasi	9.1mU	1.1mU	8.4mU	1.0mU	8.5mU	0.8mU
6	Attività di glucosio 2 ossidasi	14.3mU	10.1mU	12.1mU	7.2mU	13.2mU	8.5mU
7	Attività di superossido dismutasi (SOD)	98.4mU	99.8mU	82.3mU	71.7mU	87.5mU	75.9mU
8	Citocromo P-450	1.4 nmoli	1.5nmoli	1.3nmoli	1.1nmoli	1.2nmoli	1.0nmoli
9	Citocromo P 450 reduttasi	15.5mU	12.5mU	12.6mU	8.7mU	13.3mU	6.2mU
10	Metaboliti secondari (inibitori della trombina)	4.9%	1.1%	4.6%	1.0%	4.7%	1.0%

Nota: un'unità di enzima (U) è definita come la quantità di enzimi richiesti per convertire una micromole di substrato in prodotto per minuto in determinate condizioni sperimentali. Un'unità milli-enzima (mU) è definita come la quantità di enzima necessario per convertire una nanomole di substrato in prodotto per minuto in determinate condizioni sperimentali.

Riferimenti

1. *Production, purification and characterization of polysaccharides from Pleurotus ostreatus with antitumour activity* (Produzione, purificazione e caratterizzazione di polisaccaridi dal *Pleurotus ostreatus* con attività antitumorale)

Silva S, Martins S, Karmali A, Rosa E. J. Sci. Food Agric. 2012;92⁽⁹⁾: 1826-32.

2. *A new colorimetric method to quantify β -1,3-1,6-glucans in comparison with total β -1,3-glucans and a method to quantify chitin in edible mushrooms (Un nuovo metodo colorimetrico per quantificare i β -glucani 1, 3-1, 6 comparati con i β -glucani 1 e 3 totali e un metodo per quantificare la chitina nei funghi eduli)*

Helga Mülleken, Jörg Nitschke, Hendrik Modick, Tim Malolepszy, Hans-josef Altenbach; Food chemistry 127 (2011), 791-796.

3. *The structure and conformation of a water-insoluble (1->3)-, (1->6)-beta-d-glucan from the fruiting bodies of Pleurotus florida. (La struttura e la conformazione di beta-d-glucani insolubili in acqua (1->3)-, (1->6) dai corpi fruttiferi del Pleurotus florida),*

Rout D, Mondal S, Chakraborty I, Islam SS. Carbohydr Res. 2008; 343⁽⁵⁾:982-7.

4. *Glucans from the alkaline extract of an edible mushroom, Pleurotus florida, cv Assam Florida: isolation, purification, and characterization. (Glucani dall'estratto alcalino di un fungo edule, il Pleurotus florida, cv Assam Florida: isolamento, purificazione e caratterizzazione)*

Ojha AK, Chandra K, Ghosh K, Islam SS. Carbohydr Res. 2010 ; 345⁽¹⁵⁾:2157-63

* Centro di Ricerca di Ingegneria Chimica e Biotecnologica - ISEL

L'integrazione con il Coriolus-MRL somministrato a pazienti affetti da sottotipi di HPV a basso e alto rischio – l'esperienza bulgara.

Prof. Todor Chernev, tchernev@safesex.bg

Ospedale Universitario di Ostetricia e Ginecologia - Sofia, Bulgaria

INTRODUZIONE:

Il Coriolus MRL è un integratore alimentare che contiene la biomassa del fungo *Coriolus versicolor*; recenti studi hanno dimostrato l'effetto positivo di questo immunomodulatore non specifico in pazienti con HPV4. In Bulgaria i ricercatori ne hanno sperimentato il suo uso per 5 anni e i risultati mostrano un'alta efficacia in pazienti affetti da HPV ^(1,2)



Studio 1 (2009-2010)

Materiali e metodi:

100 donne (16-50 anni), con infezioni da sottotipi di HPV a basso e alto rischio.

Periodo di trattamento: 6 mesi.

Terapia di mantenimento: Coriolus MRL 2x3 compresse;

Terapia congiunta: intervento chirurgico + Coriolus MRL 2x3 compresse.

Tabella 1. Risultati di uno studio di 6 mesi: numero di pazienti e Pap test nei rispettivi gruppi.

1 MESE		IV MESE		
		PAP I	PAP II	PAP III a
47	PAP I и PAP II	47		-
29	PAP III a	9	20	-
9	PAP III b	3	6	-
15	PAP III d	6	6	3
100				

Tabella 2. Risultati di uno studio di 6 mesi: pazienti con sottotipi di HPV ad alto e basso rischio.

	1 MESE	IV MESE	
		Negativo	Positivo
Sottotipi di HPV a basso rischio	4	4	-
Sottotipi di HPV ad alto rischio	96	85	11

Risultati: I risultati hanno mostrato che 64 pazienti su 73 (88%) sottoposte a terapia di mantenimento e 25 su 27 (93%) con terapia congiunta sono risultate HPV-negativi.

Tutto il gruppo PAP IIIa e le pazienti del gruppo IIIb sono tornati al gruppo PAP I e/o II (tabella 1).

Al termine dello studio, solo 11 pazienti sono risultate essere ancora positive a 1 o più sottotipi di HPV (tabella 2).

Il sottotipo HPV 16 è risultato essere il più resistente al trattamento.

Studio 2 (2010-2012)

Materiali e metodi: 200 pazienti;

Periodo di trattamento: 6 mesi;

Trattamento: Coriolus MRL 2x3 compresse.

Risultati: il 95% delle pazienti è ritornata ad uno stato di HPV negativo. Il sottotipo HPV 16 si è nuovamente dimostrato il più resistente. Pazienti HPV positivi senza cambiamenti istologici sono tornate a uno stato di HPV negativo in 3 mesi. Nelle pazienti con displasia lieve (CIN I) l'integratore Coriolus MRL può aiutare l'organismo a superare l'infezione mentre nei casi di severa displasia (CIN II e CIN III) l'integratore può rafforzare il sistema immunitario e ridurre il rischio di ricadute.

Nel 70% delle coppie, anche il partner delle pazienti ha assunto il Coriolus MRL; di queste, il 90% ha ripreso uno status di HPV negativo dopo 6 mesi⁽¹⁾.

Conclusioni:

Il Coriolus MRL non ha controindicazioni e interazioni con i principali farmaci utilizzati per il trattamento e potrebbe essere assunto durante la gravidanza. È coadiuvante dei metodi per la prevenzione e il trattamento (sia combinato sia conservativo) dell'infezione HPV.

Riferimenti

- The importance of the immunity in the treatment of HPV infections. (L'importanza del sistema immunitario nel trattamento delle infezioni da HPV)* Tcholakova A. MEDINFO 2012 (2), 28-29. e-mail: atcholakova@abv.bg
- Assessment of the effect on patients infected with low and high-risk types of HPV. (Valutazione dell'effetto su pazienti infettati da tipi di HPV a basso e alto rischio)* Borisov S. 2012. Coriolus-MRL Clinical Journal of Mycology, Vol.3, Ed.2, 2-3. e-mail: sborissov@mail.bg
- Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values (Coriolus versicolor: un fungo medicinale dalle promettenti qualità immunoterapeutiche)* Chu K., Ho S., Chow A. (2002).. Journal of Clinical Pharmacology, 42: 976-984.
- Evaluation of Coriolus versicolor Supplementation in HPV Patients. (Valutazione dell'integrazione con Coriolus versicolor in pazienti HPV)* Couto S. (2007). Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1:2-5. e.mail: jsilvacouto@sapo.pt



Coriolus versicolor – Innovazione nella prevenzione dei disturbi oncoginecologici, in particolar modo HPV

Yuliyana Bogdanova, PhD Email: bogdanova@mail.bg

Istituto di Botanica, Accademia Bulgara delle Scienze, 2 Chernorizec Hrabar Str., app11, 1164 Sofia, Bulgaria. Tel/fax: +359 2 963 1441

ABSTRACT

Il Coriolus MRL è un integratore alimentare contenente biomassa del fungo *Coriolus versicolor* studiato per invertire gli stadi iniziali del cancro della cervice e per ridurre i fattori di rischio di virus HPV ricorrenti. (PMID: 1944972 / Akush Ginekol (Sofia). 2008; 47 Suppl 3:51-3. [PubMed – indicizzato per MEDLINE (Articolo originale in bulgaro; traduzione inglese approvata dall'autrice)]

SOMMARIO

Il Coriolus MRL è un integratore alimentare contenente biomassa del fungo *Coriolus versicolor* con componenti immunomodulanti – β -glucani e proteoglicani, oggetto, negli ultimi anni di ricerche che stabiliscono gli effetti della biomassa del fungo nella prevenzione del cancro della cervice, così come quella contro altri virus che causano il cancro.

La nutrizione immunomodulante è un nuovo concetto, che rappresenta il potenziale per modulare le attività del sistema immunitario attraverso l'assunzione di specifici nutrienti e rafforzare la capacità dell'organismo di autodifesa e prevenzione.

All'interno di tale nutrizione immunomodulante, una parte importante è rappresentata dalla fungoterapia (trattamento con funghi medicinali): l'attività biologica dei funghi si lega al miglioramento dell'attività cardiaca, al rafforzamento del sistema immunitario, alla riduzione dei sintomi allergici, alla normalizzazione dei livelli di zucchero nel sangue e alla disintossicazione dell'organismo. Uno degli effetti più importanti è la prevenzione dai virus che inducono il cancro, quali Herpes Umano tipo 8 (HH 8), papilloma (HPV), Epstein-Barr (EBV) e l'epatite B (HBV) ⁽³⁾.

La relazione tra l'HPV e lo sviluppo del cancro alla cervice è stata provata: l'80% di tutte le donne si infettano con l'HPV entro i 4 anni dall'inizio della loro vita sessuale e il 90% di tutti i casi di cancro alla cervice sono

causati dal HPV. 13 sottotipi di HPV su 100 sono considerati ad alto rischio per sviluppare tale cancro⁽⁷⁾ ed è possibile che anche alcuni casi di cancro all'esofago siano causati dal medesimo virus, sia negli uomini che nelle donne, probabilmente a causa di rapporti orali.

I vaccini anti-HPV introdotti negli anni '90 sono efficaci dai 2 ai 4 sottotipi di HPV ad alto rischio e solo in donne non infettate dal HPV, e il trattamento chirurgico delle lesioni da HPV non è possibile nei primi stadi della malattia. Inoltre, in molti casi è presente il rischio di recidive.

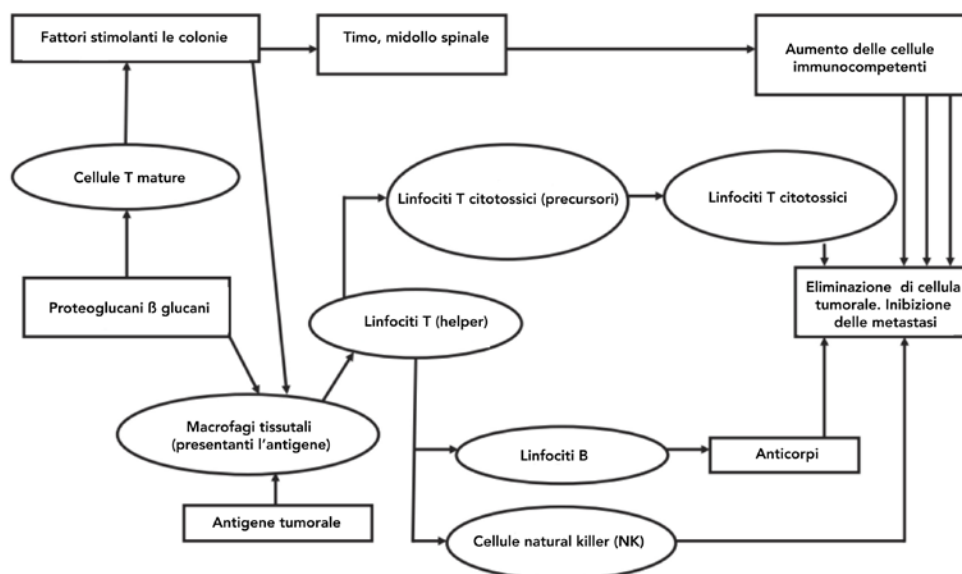
Il *Coriolus versicolor* è un fungo la cui biomassa agisce da immunomodulatore non specifico ed è un coadiuvante adatto a pazienti con neoplasie in quanto rafforza il sistema immunitario, specialmente dopo chemio e radioterapia ⁽¹⁾.

È un fungo medicinale che si trova in grande quantità nei boschi di Nord America, Asia ed Europa: parassitario su latifoglie e conifere o saprofita sui ceppi, è composto dal micelio, formato da ife, e corpi fruttiferi, dove si formano le spore per la riproduzione.

L'effetto immunostimolante del *Coriolus versicolor* si deve al contenuto di β -glucani e proteoglicani. I β -glucani sono polisaccaridi, consistenti solo di residui di glucosio; i proteoglicani sono proteine connesse con catene polisaccaridi. Hanno la capacità selettiva di causare l'apoptosi (morte cellulare programmata) delle cellule cancerogene senza danneggiare quelle sane ⁽⁴⁾.

Fig.1 Abilità selettiva dei β -glucani di causare l'apoptosi delle cellule cancerogene.

Negli anni '70 furono isolati due proteoglicani, tipici di queste specie di funghi, il polisaccaride K (PSK) e il polisaccaropeptide (PSP) e diversi studi provano la loro attività di stimolare le cellule natural killer e di aumentare il numero dei linfociti T. È stata anche stabilita l'attività degli enzimi che prevengono dallo stress ossidativo, che inibiscono





la riproduzione cellulare e contribuiscono alla disintossicazione dell'organismo. L'effetto immunostimolatore si rafforza per via del contenuto di alcuni metaboliti secondari (lectine, torpenoidi, chelati).

Una qualità appositamente creata (CV-OH1), risultato di 15 anni di lavoro degli scienziati del Mycology Research Laboratories and Gourmet Mushrooms Inc, California, USA, è utilizzata per coltivare industrialmente il *Coriolus versicolor*. Il micelio di questa specie ha un'alta bio-attività e vitalità ed è geneticamente identico alla forma parentale iniziale. La coltivazione del fungo, e l'intero processo della produzione delle compresse, assicura che siano preservati i β -glucani, i proteoglicani e gli enzimi, i maggiori fattori immunomodulanti. I controlli microbiologici fanno sì che non vi sia presenza di impurità e accumulo di pesticidi e metalli pesanti nella biomassa. L'integratore nutrizionale Coriolus MRL non è un estratto; contiene il micelio e primordia del fungo. Sono assicurati gli effetti sinergici di tutti i componenti biologicamente attivi nella biomassa.

Dalla scoperta del polisaccaride K nel 1971, più di 350 studi clinici e scientifici pubblicati mostrano l'attività del *Coriolus versicolor* in diverse malattie, in particolar modo quelle oncologiche; studi recenti ne hanno stabilito gli effetti positivi sui pazienti affetti da HPV.

Il Dott. Silva Couto, Istituto di Oncologia di Coimbra, Portogallo, ha portato avanti sperimentazioni cliniche sugli effetti del *Coriolus versicolor* su pazienti con HPV che hanno lesioni alla cervice⁽²⁾: il campione era composto da 39 pazienti con lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (LSIL), 22 delle quali con sottotipo HPV ad alto rischio. Sono stati formati due gruppi, quello di controllo, che non ha ricevuto alcun trattamento, e quello che per un anno ha assunto 6 compresse (3 gr.) di Coriolus MRL al giorno. Tutte le pazienti sono state sottoposte a colposcopia, biopsia e tipizzazione HPV all'inizio e alla fine dello studio. I risultati hanno mostrato una normale citologia cervicale in 13 delle 18 donne (72,5%) che assumevano il Coriolus MRL, mentre nel gruppo di controllo la percentuale è stata del 47,5%. Delle 10 pazienti ad alto rischio che hanno assunto il Coriolus MRL, 9 sono passate da HPV (+) ad HPV(-), mentre su 12 donne del gruppo di controllo, alla fine dello studio solo 1 è risultata HPV(-). Il ricercatore ha riferito la regressione della displasia e la reversione da HPV(+) a HPV(-) in pazienti ad alto rischio con LSIL. Il Dott. Couto ha riportato un effetto positivo anche in pazienti con lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (HSIL), che continuavano ad esser HPV (+) ad alto rischio dopo la conizzazione.

La dott.ssa Jean Monro, Dirigente medico presso il Breakspear Hospital, UK, ha somministrato il Coriolus MRL a 36 pazienti affetti da Sindrome da Fatica Cronica e carenze immunitarie, evidenziate da una differenziazione irregolare di linfociti T, bassi livelli di cellule NK, virus attive e alti titoli di anticorpi, IgG o IgM per una gamma di virus⁽⁶⁾. Le pazienti hanno assunto Coriolus MRL, 6 compresse da 500 mg per 15 gg, e 3 compresse da 500 mg per 45 gg. Al termine della ricerca, si è avuto un raddoppiamento dei livelli di cellule NK e un abbassamento del carico virale. Sulla base di questi risultati, e di studi precedenti sull'influenza dell'acido folico nel controllo dell'HPV, la dott.ssa Monro suggerisce uno schema di assunzione di Coriolus MRL e acido folico per 8 settimane allo scopo di prevenire nelle pazienti HPV lo sviluppo del

cancro alla cervice e invertire il processo di displasia. Nel periodo del trattamento alle pazienti vengono somministrati 3 gr di Coriolus MRL / die, insieme a 300 mg di acido folico / die per 1 settimana e 10 mg di acido folico/die per 7 settimane. Si raccomanda il controllo di marker microbiologici e immunitari per valutare gli effetti sinergici di Coriolus MRL e acido folico⁵.

Il dott. L.J. Standish della Scuola di Medicina Naturopatica c/o la Bastyr University con finanziamenti della Cancer Treatment Research Foundation (CTRF) ha effettuato uno studio clinico controllato su placebo per analizzare gli effetti dell'integrazione del *Coriolus versicolor* sul sistema immunitario, sulla qualità della vita e la stanchezza in donne con cancro al seno al termine della radioterapia.

Il Coriolus MRL è un appropriato supplemento della dieta per pazienti con deficit immunitario dopo malattia e intervento chirurgico, come prevenzione dai virus che provocano il cancro e come terapia coadiuvante per i pazienti con neoplasie cervicali, al seno e alla prostata.

Referenze:

1. Chu K., Ho S., Chow A. (2002). *Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. (Coriolus versicolor: un fungo medicinale dai promettenti valori immuno-terapeutici)* Journal of Clinical Pharmacology, 42: 976-984.
2. Couto S. (2007). *Evaluation of Coriolus versicolor Supplementation in HPV Patients. (Valutazione dell'integrazione con Coriolus versicolor in pazienti HPV)* Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1:2-5.
3. French A. (2007). *Coriolus versicolor Supplementation for Recurrent Herpes Simplex. (Integrazione di Coriolus Versicolor per herpes simplex ricorrente)* Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1: 11-12.
4. Jimenes Medina E., Berruguilla E., Romero I., Algarra I., Collado A., Garrido F., Garcia-Lora A. (2008). *The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis. (In vitro l'immunomodulatore PSK induce attività citotossica nella linea delle cellule tumorali, arrestando il ciclo cellulare e inducendo apoptosi)* BMC Cancer. 24: 8:78.
5. Monro J. (2005). *Cytokine Th1 to Th2 Shift can be Reversed by Coriolus. Prospective Trial for HPV Control with Coriolus. (Citochina Th1 a Th2 Lo scambio può essere invertito dal Coriolus).* Studio per il controllo dell' HPV con il Coriolus) Clinical Journal of Mycology, Vol. 1, Ed. 10: 4.
6. Monro J. (2005). *Use of Coriolus versicolor in Chronic Fatigue Syndrome. (Uso del Coriolus Versicolor nella Sindrome da Fatica cronica)* Clinical Journal of Mycology, Vol. 1, Ed. 10: 3.
7. Serth J, Panitz F, Paeslack U, Kuczyk MA, Jonas U. 1999 *Increased levels of human papillomavirus type 16 DNA in a subset of prostate cancers. (Aumento dei livelli del DNA del papilloma umano tipo 16 in un sottinsieme di neoplasie alla prostata)* Cancer Res, 59(4):823-5.

Ulteriori riferimenti per il Coriolus MRL in bulgaro

Akush Ginekol (Sofia). 2009; 48 Suppl 2:31.[Coriolus-MRL-a new addition to the arsenal for complex treatment of oncogynecological diseases] [articolo in bulgaro] Borisov S. PMID: 20380095 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Legame tra virus dell'Herpes Simplex e morbo di Alzheimer: ruolo potenziale nella prevenzione degli integratori a base di funghi per la nutrizione

Prof. Tito Fernandes, profcattitofernandes@gmail.com

Direttore scientifico, Lúrio, Nampula, Mozambique, Tel: +25826214040; +258829565760

L'herpes esiste in due forme comuni. La maggior parte della popolazione contrae l'Herpes Simplex (HSV-1), che provoca l'herpes labiale durante l'infanzia e non si trasmette per via sessuale, mentre l'Herpes Simplex 2 (HSV-2), conosciuto anche come herpes genitale, si trasmette tramite contatto sessuale.

Nel 2000, le ricerche condotte dal Dott. Frank M. LaFerla, presso il dipartimento di Neurobiologia dell'Università della California Irvine, USA, hanno dimostrato che una proteina sintetica che assomiglia al virus dell'Herpes Simplex (HSV-1) imita la struttura e la funzione di una proteina chiamata beta amiloide, agente tossico che si accumula nel cervello dei pazienti affetti da Alzheimer⁽¹⁾.

La sequenza genetica ha rivelato che 2/3 della proteina virale è identica alla proteina beta amiloide e che, come quest'ultima, può distruggere i neuroni del cervello, caratteristica chiave nello sviluppo dell'Alzheimer. Inoltre, negli esperimenti in laboratorio, la proteina virale ha formato fibre contorte (ammassi neurofibrillari, chiamati 'tau') come quelle che si riscontrano nel cervello dei pazienti con Alzheimer, che rappresentano la caratteristica definitiva della malattia⁽²⁾.

Secondo le ipotesi del dott. LaFerla, "molti sono esposti al HSV-1 ma non sviluppano l'Alzheimer. Ad ogni modo, studi recenti mostrano che coloro che sono geneticamente predisposti all'Alzheimer è più probabile che sviluppino la malattia se sono esposti all'herpes"⁽³⁾.

A sostegno delle ipotesi del dott. LaFerla, nel dicembre 2008 la professoressa Ruth Itzhaki e il suo team dell'Università di Manchester, UK, facoltà di Scienze Biologiche, hanno pubblicato nel Journal of Pathology un articolo che afferma come il Dna dell' HSV-1 si trovi specificamente nelle placche amiloidi: il 90% delle placche nel cervello dei malati di Alzheimer contiene Dna dell'HSV-1 e la maggior parte del DNA virale si colloca all'interno delle placche amiloidi⁽⁴⁾.

L'équipe aveva già dimostrato che l'infezione HSV-1 di cellule come quelle nervose induce deposito della componente principale, il beta amiloide, delle placche amiloidiche. Le due scoperte insieme indicano nell'HSV-1 il principale fattore nella formazione di depositi di amiloidi e placche, anomalie che molti specialisti del campo ritengono essere le maggiori cause del morbo di Alzheimer^(4,5,6).

Oltre all'uso di agenti antivirali anti-HSV-1, i ricercatori della Medical University of South Carolina hanno suggerito l'uso di geni delle immunoglobuline basati su loro ruolo putativo quali modulatori della risposta immunitaria dell'ospite. In alcuni studi, l'uso intravenoso delle immunoglobuline agisce in maniera sinergica con l'antivirale, l'aciclovir^(7,8).

Recentemente, lo scorso maggio 2013, il Dott. LaFerla e la sua équipe presso l'Institut of Memory Impairments and Neurological Disorders (Istituto per i Deficit della Memoria e Disordini neurologici) dell'Università di Irvine, California, hanno avanzato l'idea, pubblicata nell'American Journal of Pathology, che potrebbe esserci un altro metodo per ridurre il morbo di Alzheimer. Le ricerche hanno dimostrato che la Lipossina A4 (LXA4) indotta dall'aspirina (15 µg/kg), 2 volte /die, ha ridotto l'attivazione di NF-kB e i livelli di citochine e chemochine pro-infiammatorie, così come ha aumentato i livelli della proteina anti-infiammatoria IL-10 e trasformato il fattore di crescita B (beta). Tali cambiamenti nell'ambiente cerebrale hanno comportato l'inglobamento

della microglia in un fenotipo alternativo, come caratterizzato dalla sovra-regolazione dell'YM1 e di arginase 1 e dalla sotto-regolazione della sintetasi inducibile dell'ossido nitrico⁽⁹⁾. In effetti, i ricercatori affermano che l'attivazione dell'LXA4 possa rappresentare un nuovo approccio terapeutico all'Alzheimer⁽¹⁰⁾.

Dati i potenziali disturbi gastrointestinali associati con l'assunzione di aspirina, c'è un modo per permettere l'attivazione dell'LXA4 e, allo stesso tempo, fornire una protezione anti-virale e anti-ossidante sotto forma di supplemento SOD (super-ossido dismutasi)?

Perché la nutrizione con i funghi?

Negli ultimi 10 anni, gli sviluppi clinici della nutrizione con i funghi hanno stabilito che la biomassa del *Coriolus versicolor* ha proprietà protettive virali, mentre la biomassa dell'*Hericium erinaceus* ha un alto contenuto di SOD.

Sulla base di queste informazioni, ci sono 4 ragioni per considerare l'uso dei funghi quale uso preventivo per il morbo di Alzheimer, se indotto dall'HSV-1.

È stato accertato che l'uso del *Coriolus versicolor* riduce i virus (EBV, CMV e HHV-6) connessi con la Sindrome da Fatica Cronica.^(11,12) È stato usato per aumentare il tasso di regressione delle lesioni LSIL in pazienti HPV e per ridurre il carico virale in pazienti HPV⁽¹³⁾.

In presenza di enzimi proteolitici una tavoletta da 500 mg di *Hericium erinaceus* ha un contenuto di SOD di $19.430 \times 10^3 U^{(14)}$ e ciò è importante considerato che, con l'infezione da herpes simplex, ApoE4 intensifica la latenza del virus ed è associato con l'aumentato danno ossidativo del sistema nervoso centrale, e dato che ci sono alcune evidenze che l'infezione da herpes simplex, insieme con il genotipo ApoE4, possa essere associato con un aumentato rischio di Alzheimer⁽¹⁵⁾.

Si tratta di una possibile alternativa per i pazienti che non tollerano gli effetti collaterali di anti-virali HSV1 e/o non possono sostenere la terapia intravenosa con immunoglobuline (IG).

Il seguente studio in due parti viene proposto per determinare se il *Coriolus versicolor* e l'*Hericium erinaceus* sotto forma di biomassa possano attivare la stimolazione LXA4 della microglia e, indirettamente, ridurre i sintomi dell'Alzheimer ai primi stadi della malattia. Insieme all'Università di Catania, la struttura del protocollo è la seguente:

Protocollo per determinare se il *Coriolus versicolor* l'*Hericium erinaceus* stimolano l'attivazione di Lipoxin A4 (LXA4) nel sangue periferico e nel SNC dei ratti trattati con l'equivalente di una dose umana di 3gr./die di prodotto MRL somministrato oralmente, separatamente o in combinazione, mattina e sera, per, rispettivamente, 1 e 3 mesi. Al termine della sperimentazione gli animali saranno eliminati e l'attività della LXA4 sarà determinata nel siero, nei linfociti e in diverse aree del cervello (corteccia, corpo striato, sostanza nera, ippocampo e cervelletto) e comparata con l'LXA4 del gruppo di controllo degli animali non trattati.

20 soggetti di controllo e 20 pazienti con diagnosi di Alzheimer allo stato iniziale verranno trattati con prodotti MRL (*Coriolus versicolor* e *Hericium erinaceus*) per un periodo di 180 giorni (v. sezione III). Per



Professor Vittorio Calabrese, calabres@unict.it

University of Catania, Catania, Italy, Tel:+39 3288310716

entrambe le specie di funghi lo schema di somministrazione sarà di 6 compresse /die (500 mg) o 3 gr / die (3 compresse al mattino prima di colazione e 3 compresse la sera prima di cena, durante un periodo di 180 gg. Al termine del periodo di trattamento verranno analizzati campioni di sangue e l'attività dell'LXA4 verrà determinata nel siero e nei linfociti, così come l'espressione di eme-ossigenasi 1 quale marker di potenziale anti-infiammatorio e antiossidante. Dopo aver determinato il potenziale che i funghi per la nutrizione hanno di attivare l'attività dell'LXA4, il passo successivo sarà di testare clinicamente l'ipotesi nei pazienti allo stato iniziale di Alzheimer.

Schema di protocollo per l'uso dei funghi da nutrizione nei pazienti allo stato iniziale di Alzheimer.

A. Selezione dei pazienti:

1. Test per la malattia di Lyme e/o condizioni associate ad essa associate.*
2. Pazienti con predisposizione genetica all'Alzheimer (basata sulla storia familiare)
3. Pazienti con alto carico virale HSV-1 (bisogno da definire).

4. Test cognitivi per definire una baseline (v. punto 5).
5. Determinare la quantità di "momenti senior" a settimana.
6. Prescrizione per sei mesi e nuovo test sul carico virale HSV-1, test cognitivo di baseline e numero di "momenti senior" a settimana..

B. Schema di prescrizione:

La prescrizione per ognuno dei due funghi dovrebbe essere di sei compresse (500 mg) al giorno o 3 gr. al giorno (3 compresse al mattino prima di colazione e 3 alla sera prima di cena), per un periodo di 180 giorni.

C. Criteri di successo dopo 180 giorni:

Test per:

1. Cambiamenti significativi nello stato cognitivo dal giorno 0 al giorno 180.
2. Cambiamenti significativi nel carico virale HSV-1.
3. Cambiamenti significativi nel "benessere", vale a dire, frequenza nella quantità di "momenti senior" provati in una settimana".

continua...

Tabella I: Protocollo proposto per TRIAL umana e costi corrispondenti giornalieri per l'uso di funghi da nutrizione nel morbo di Alzheimer.

	Coriolus versicolor Comprese da 500mg 6 compresse/die = 3gr	Hericium erinaeacus Comprese da 500mg 6 compresse/die = 3gr	
MESE 1	180 compresse	180 compresse	
MESE 2	180 compresse	180 compresse	
MESE 3	180 compresse	180 compresse	
MESE 4	180 compresse	180 compresse	
MESE 5	180 compresse	180 compresse	
MESE 6	180 compresse	180 compresse	
TOTAL	1080 compresse	1080 compresse	
Confezione da 90 compresse	12	12	
Costo presunto per confezione €26	318	318.00	
Costo giornaliero (€)	1.77	1.77	3.53

*Se dovuto a malattia di Lyme non curata, si deve considerare che il batterio della Borrelia burgdorferi non è la sola causa potenziale del disturbo neurologico, in quanto il disturbo è multifattoriale, dovuto al potenziale di co-infezioni causate dall'iniziale indebolimento del sistema immunitario. Nella malattia di Lyme bisogna diagnosticare il batterio e rivolgersi successivamente allo stato immunitario dei pazienti con integratori specifici e variazione della dieta⁽⁶⁾.

D. Costo stimato a prescrizione giornaliera a paziente

Un trattamento completo di sei mesi equivale al costo di due "Big Mac" con bibita al giorno

Note finali:

Poiché è possibile che una causa virale sia un fattore scatenante dell'Alzheimer e poiché è stato confermato che i funghi da nutrizione forniscono sia modulazione immunitaria sia supplementi di SOD, vale la pena:

determinare se i funghi da nutrizione inneschino l'attività della lipossina A4 nella microglia e, se questo è il caso:

condurre una sperimentazione clinica nei pazienti allo stadio iniziale con parametri di successo stabiliti (e riconosciuti). Tali parametri potrebbero riguardare a) diminuzione dell'insorgenza dell'Alzheimer e b) diminuzione del tasso di crescita della produzione "tau".

Conclusioni

Dato l'aumento del numero delle persone colpite dal morbo di Alzheimer, e dati i costi sostenuti per le loro cure, il servizio sanitario pubblico richiede, per il suo trattamento, protocolli sicuri, clinicamente affidabili e convenienti. Tale può considerarsi il protocollo di cui sopra, che può gestire il problema sia nei paesi industrializzati che in quelli meno avanzati

8 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. 2013 May, 182(5);1740-9 ..

9 Jean A. Monro, *Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome*. J Integrative Medicine 2004; 8:101-108

10 Jean A. Monro. *Treatment of Cancer with Mushroom Products*. Arch Env Health 2003;58:533-537.

11 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.

12 Cornelius C. , Cavallaro M., Cambria M.T., Toscano M.A., Calabrese V. *Comparative Enzyme Analysis of Polyporus umbellatus, Agaricus blazei, Pleurotus osteratus and Hericium erinaceus*. Clinical Journal of Mycology 2009 Vol II Page 4 to 7.

13 Kulmann I, Miniñane 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. 2010 Jan 28;9:8 doi 10.1186/1476-511-9.6

14 Miklosy J. *Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease*. Expert Rev Mol Med. 2011 Sept 20; 13 e 30 doi 10 1017/S14623994 1 1002006.

References

- 1 American Chemical Society (2000, May 12). *New Evidence Found Linking Herpes and Alzheimer's*. Science Daily. Retrieved July 26, 2013, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000512083302.htm>.
- 2 University of Manchester (2008, December 7). *Cold Sore Virus Linked To Alzheimer's Disease: New Treatment, Or Even Vaccine Possible*. Science Daily. Retrieved July 26, 2013, from <http://www.sciencedaily.com/releases/2008/12/081207134109.htm>
- 3 MA Wozniak, AP Mee and RF Itzhaki. *Herpes simplex virus type 1 DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques*. The Journal of Pathology, Volume 217, Issue 1 , Pages131 - 138 2009 DOI: 10.1002/path.2449
- 4 Carter CJ. *Alzheimer's disease plaques and tangles: cemeteries of pyrrhic victory of the immune defence network against herpes simplex infection at the expense of complement and inflammation-mediated neuronal destruction*. Neurochem Int. 2011 Feb 58(3):301-20 doi 10 1016/j.neuint.2010.12.20.003 Epub 2010 Dec 15.
- 5 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 2011 Oct 7.
- 6 Pandley JP. *Immunoglobulin GM genes as functional risk and protective factors for the development of Alzheimer's disease*. J. Alzheimers Dis 2009;17(4) 753-6 doi 10.3222/JAD-2009-1094.
- 7 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/ jnneuroim 2013.01.005 Epub 2013 Feb 4.