

Rivista Clinica di Micologia

Rivista Clinica di Mycologia Vol VI - maggio 2017

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

— Pagina 2

Analisi comparative degli enzimi di *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e di *Poria cocos*

Prof. Amin Karmali

— Pagina 4

Nutrizione con funghi, Dectina-1 e Autofagia: implicazioni per la celiachia?

Chris J. Newton Ph.D

— Pagina 6

Valutazione della sicurezza della biomassa di *Coriolus versicolor* come integratore nutrizionale

Ana B Barros MSc, Prof. Jorge Ferrão & Prof. Tito Fernandes

— Pagina 10

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

Prof. Vittorio Calabrese & Maria Laura Ontario PhD

— Pagina 15

Proprietà bioattive del *Coriolus versicolor*

Aritson Cruz MSc, Lúgia Pimentel PhD, Prof. Tito Fernandes and Prof. Manuela Pintado

Analisi comparativa degli Enzimi di *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e di *Poria cocos*

Professor Amin Karmali,

Centro di Ricerca di Ingegneria chimica e Biotecnologia
Dipartimento di Ingegneria Chimica dell'Istituto Superiore di Ingegneria di Lisbona (ISEL),
Istituto Politecnico di Lisbona, Portogallo
- akarmali@deq.isel.pt

Introduzione

L'infiammazione è una risposta immunitaria fisiologica a traumi, infezioni, lesioni tissutali, o stimoli nocivi. Durante tale processo, le cellule flogistiche attivate, come le neutrofilii, eosinofili, fagociti mononucleati e i macrofagi, incrementano la secrezione di ossido nitrico (NO), prostaglandina E2 (PGE2) e di citochine.

Tre le funzioni principali delle cellule macrofagiche nel processo infiammatorio: presentazione dell'antigene, fagocitosi, immunomodulazione attraverso la produzione di diverse citochine e fattori di crescita. Di conseguenza il loro ruolo è cruciale nell'iniziare, conservare e risolvere l'infiammazione⁽¹⁾.

Si ha stress ossidativo quando l'equilibrio si sbilancia a favore delle specie ossigeno-reattive (ROS) risultato dell'esaurimento degli agenti anti-ossidanti. Questa iperproduzione di ROS può causare danno ossidativo alle biomolecole (lipidi, proteine, DNA) e potrebbe essere la causa di malattie croniche come arteriosclerosi, cancro, diabete, artrite reumatoide, infiammazioni croniche, infarto, dell'invecchiamento e di altre malattie degenerative negli esseri umani. Il danno ossidativo è impedito da un sistema difensivo che include antiossidanti, enzimatici e non. Gli antiossidanti, come il superossido dismutasi, il catalasi, e il glutazione perossidasi⁽²⁾, sono ampiamente usati come indicatori di stress ossidativo. Per diversi millenni i funghi hanno fatto parte della nostra alimentazione: sono una fonte molto ricca di enzimi, metaboliti secondari, vitamine, minerali, proteine, polisaccaridi, hanno un alto contenuto di fibre e pochi grassi. Contengono diverse molecole bioattive, come i terpenoidi, gli steroidi, i fenoli, i nucleotidi, i derivati di glicoproteine, peptidi, e polisaccaridi legati e non legati alla proteina. Di conseguenza, sono stati considerati fonte potenziale di attività antiossidante e anti-infiammatoria⁽³⁾.

Come già trattato nel volume IV di questa stessa Rivista, da più di un secolo è noto che alcuni enzimi possono essere usati sia per prevenire sia per trattare alcune condizioni cliniche gravi.

La biomassa dei funghi ha fatto rilevare un'importante attività enzimatica di miglioramento del sistema immunitario. Tali enzimi sono divisi nelle seguenti attività:

a) Enzimi che prevengono lo stress ossidativo:

Superossido dismutasi

b) Enzimi che prevengono la crescita cellulare:

Proteasi, glucoamilasi

c) Enzimi che favoriscono la disintossicazione:

Perossidasi, Citocromo P-450

Obiettivi

Il presente studio intende studiare sia i livelli di enzimi e di diversi metaboliti secondari coinvolti nella coagulazione sia gli agenti anti-ossidanti presenti nella biomassa dell'*Inonotus obliquus* (Chaga), dell'*Auricularia auricula* e del *Poria cocos* in presenza e in assenza di enzimi proteolitici.

Sono stati studiati i seguenti parametri antiossidanti: perossidasi, glucoamilasi, glucosio 2 ossidasi superossido dismutasi, citocromo P-450, citocromo P-450 redattasi, catalasi, proteasi, glutazione

perossidasi, livelli di glutazione e metaboliti secondari in tutte le frazioni di funghi⁽¹⁾

Commenti

I dati ottenuti hanno rivelato che tutti i prodotti dei funghi testati contengono significativi livelli di diversi enzimi differenti e metaboliti secondari, inclusi gli inibitori della trombina.

La simulazione del tratto gastro-intestinale è stata condotta in presenza e in assenza di pepsina e di tripsina, rivelando che la presenza di queste proteasi non riduceva i livelli di diversi enzimi e di metaboliti secondari in modo significativo. Per quanto concerne i metaboliti secondari, tutti i prodotti dei funghi testati mostravano un alto livello di inibitori della trombina. I risultati ora ottenuti suggeriscono che questi funghi sono una fonte ricca di agenti anti-ossidanti, in grado di proteggere l'organismo dagli effetti dannosi del ROS.

Conclusioni

I dati presentati in questo studio provano che i prodotti dei funghi testati sono una ricca fonte di enzimi e di metaboliti secondari, inclusi gli agenti antiossidanti che inattivano i ROS.

Inoltre, gli immunonutrienti dei miceli e dei primordi (giovani corpi fruttiferi) presenti nella biomassa dell'*Inonotus obliquus* (Chaga), dell'*Auricularia auricula* e del *Poria cocos* sono resistenti agli enzimi proteolitici (vale a dire, la simulazione del tratto digestivo) essendo in una biomassa e non in un estratto cellulare.

1. Debnath, T., Park, S.R., Kim, D.H., Jo, J.E., Ou Lim, B. Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activities of *Inonotus obliquus* and Germinated Brown Rice Extracts, *Molecules* 2013, 18, 9293-9304
2. Song, F-Q, Liu, Y., Kong, X-S, Chang, W, Song, G. MINI-REVIEW Progress on Understanding the Anticancer Mechanisms of Medicinal Mushroom: *Inonotus Obliquus*, *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14, 1571-1578.
3. Silva S, Martins S, Karmali A, Rosa E. Production, purification and characterization of polysaccharides from *Pleurotus ostreatus* with antitumour activity by *J Sci Food Agric*. 2012 ;92(9):1826-32.
4. Mölleken, H., Nitschke, J., Modick, H., Malolepszy, T., Altenbach, H.-J. 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 *Food chemistry* 127 (2011), 791-796.
5. Semedo MC, Karmali A, Fonseca L. A high throughput colorimetric assay of β -1,3-D-glucans by Congo red dye. *J Microbiol Methods*. 2015, 109, 140-148.
6. Freixo, M.R., Karmali, A., Frazão, C. and Arteiro, J. M., Production of laccase and xylanase from *Coriolus versicolor* grown on tomato pomace and their chromatographic behaviour on immobilized metal chelates *Process Biochem*, (2008), 43, 1265-1274.
7. Karmali, A. and Coelho, J. Bioconversion of D-glucose into D-glucosone by Glucose 2-Oxidase from *Coriolus versicolor* at Moderate Pressures, (2011) *Applied Biochemistry and Biotechnology* 163:906-917.
8. Rout D, Mondal S, Chakraborty I, Islam SS The structure and conformation of a water-insoluble (1->3)-, (1->6)-beta-D-glucan from the fruiting bodies of *Pleurotus florida*. *Carbohydr Res*. 2008 ; 343(5):982-7.
9. Ojha AK, Chandra K, Ghosh K, Islam SS. Glucans from the alkaline extract of an edible mushroom, *Pleurotus florida*, cv Assam Florida: isolation, purification, and characterization.. *Carbohydr Res*. 2010 ; 345(15):2157-63

Analisi comparativa degli Enzimi di *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e di *Poria cocos*

	<i>Inonotus obliquus</i> (Chaga)	<i>Auricularia auricula</i>	<i>Poria cocos</i>
Contenuto di proteina	49,5 mg	54,8 mg	59,3 mg
Perossidasi	35,8 mU	31,5 mU	39,5 mU
Glucoamilasi	5,9 U	4,3 U	4,1 U
Glucosio 2 ossidasi	7,2 mU	4,9 mU	6,9 mU
Superossido dismutasi	975 U	487,5U	446,9 U
Citocromo P-450	2,9 nmole	2,1 nmole	2,5 nmoli
Citocromo P-450 riduttasi	10,2 mU	8,5 mU	9,8 mU
Catalasi	18,1 mU	15,3 mU	21,5 mU
Proteasi	29,5 mU	27,1 mU	31,3 mU
Glutazione perossidasi	25,6 mU	18,5 mU	25,9 mU
Livelli di Glutazione (ug/g)	30,3	32,5	19,1
Metaboliti Secondari (Inibitori della trombina %)	7,80%	5,70%	6,30%

Tabella I -Differenze comparative in contenuto di enzimi tra *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e *Poria cocos*. (Assenza di tripsina e di pepsina)

	<i>Inonotus obliquus</i> (Chaga)	<i>Auricularia auricula</i>	<i>Poria cocos</i>
Contenuto di proteina	41,4 mg	48,9 mg	52,6 mg
Perossidasi	30,9 mU	27,7 m U	35,1 m U
Glucoamilasi	4,8 U	3,9 U	3,7 U
Glucosio 2 ossidasi	5,9 m U	4,2 m U	5,1 m U
Superossido dismutasi	965,8 U	479,3 U	440,1 U
Citocromo P-450	2,4 nmole	1,8 nmole	2,1 nmole
Citocromo P-450 riduttasi	8,9 m U	7,1 m U	7,1 m U
Catalasi	16,8 m U	12,8 m U	17,5 m U
Proteasi	23,9 m U	25,7 m U	28,1 m U
Glutazione perossidasi	21,8 m U	15,1 m U	21,1 m U
Livelli di Glutazione (ug/g)	29,5	30,1	18,1
Metaboliti Secondari (Inibitori della trombina %)	6,90%	4,70%	5,90%

Tabella II - Differenze comparative in contenuto di Enzimi tra *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e *Poria cocos* in presenza di pepsina.

	<i>Inonotus obliquus</i> (Chaga)	<i>Auricularia auricula</i>	<i>Poria cocos</i>
Contenuto di proteina	43,7 mg	51,3 mg	53,1 mg
Perossidasi	32,7 mU	28,9 m U	32,9 m U
Glucoamilasi	5,3 U	4,2 U	3,9 U
Glucosio 2 ossidasi	6,3 m U	4,4 m U	6,2 m U
Superossido dismutasi	871,8 U	485,3 U	442,5 U
Citocromo P-450	2,6 nmole	1,9 nmole	2,3 nmole
Citocromo P-450 riduttasi	9,4 m U	7,5 m U	7,9 m U
Catalasi	15,4 m U	13,8 m U	19,8 m U
Proteasi	25,8 U	24,8 m U	28,8 m U
Livelli di Glutazione (ug/g)	23,1 m U	16,7 m U	22,5 m U
Metaboliti Secondari (Inibitori della trombina %)	31,1	30,9	19,5
Secondary metabolite (Thrombin inhibitors %)	7,10%	5,30%	6,10%

Tabella III Differenze comparative in contenuto di enzimi tra *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e *Poria cocos* in presenza di tripsina

Note: un'unità di enzima (U) è definita come la quantità di enzimi richiesti per convertire un 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.

Le Biomasse di *Inonotus obliquus* (Chaga), *Auricularia auricula* e di *Poria cocos* sono state fornite dai Laboratori di Ricerca Micologica Ltd-United Kindom (www.mycologyresearch.com)

Nutrizione con i funghi, Dectina-1 e Autofagia: Implicazioni per la celiachia?

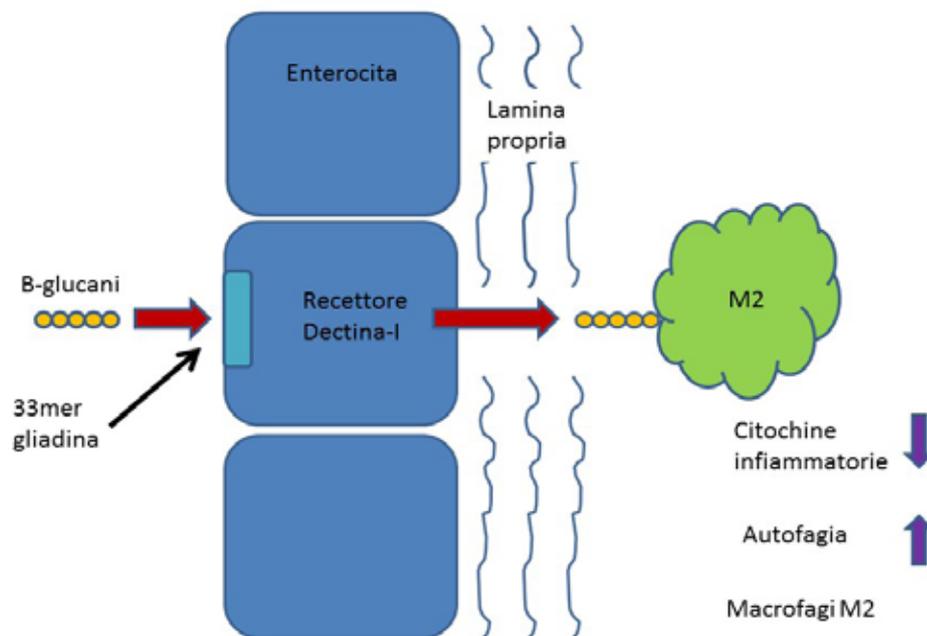
Chris J. Newton Ph.D.

Centro di Ricerca per l'Immuno-Metabolismo,
Società di Ricerca di Microbioma e Bioenergetica (CIMMBER) e Cito-genetica Srl, UK
- chris.newton@icloud.com

Gli studi più recenti sull'eziologia della celiachia (CD) forniscono nuove opportunità per analizzare il ruolo della nutrizione con i funghi nella protezione dell'intestino dagli stimoli pro-infiammatori. La logica che sottintende tale affermazione è duplice: i) il recettore dectina-1 contribuisce, insieme ai cambiamenti nella funzione barriera dell'intestino e nel recettore della transferrina (TFR), all'assorbimento del peptide della gliadina da parte della lamina propria ii) i β -glucani derivati dai funghi potrebbero modulare direttamente l'attività macrofagica (fenotipo) up-regolando l'autofagia. Asserire che i polisaccaridi dei funghi contribuiscano a ridurre gli esiti (ma in verità anche i rischi) delle infiammazioni da stress potrebbe essere considerato contro-intuitivo, dato che la maggior parte degli studi si concentrano sul ruolo infiammatorio dei β -glucani derivati dai funghi.

Tuttavia, il nostro suggerimento è che la nutrizione con i funghi bersagli i recettori dectina-1 degli enterociti, diminuendo l'assorbimento degli antigeni. In altre parole i β -glucani derivanti dai funghi competeranno per legarsi alla forma 33-mer del peptide gliadina al recettore dectina-1. Inoltre, studi recenti hanno dimostrato che i β -glucani, agendo tramite il recettore dectina-1, up-regolano l'autofagia (Ohman et al., 2014), processo fondamentale per l'omeostasi cellulare e, in particolare, per mantenere il sistema immunitario in uno stato di tolleranza. Così non solo l'attività del percorso autofagosomale-lisosomiale è essenziale per mantenere il fenotipo regolatore dei linfociti T (Treg cells) (Wei et al., 2016) ma è anche importante per mantenere i macrofagi in quella che è definita una forma attivata alternativamente o M2 (opposta alla forma M1 che favorisce l'infiammazione).

Figura 1 – β -glucani superano la gliadina per legarsi al recettore dectina-1



Nota dell'Editore: L'importanza dell'Autofagia

Nel 2016 il Professore giapponese Yoshinori Ohsumi ha ottenuto il Nobel per aver scoperto il meccanismo dell'autofagia - grazie al quale le cellule distruggono e riciclano i loro componenti biochimici. L'interruzione di questo meccanismo è stato messo in relazione con il morbo di Parkinson, l'Alzheimer, il diabete di tipo 2 e il cancro, malattie che si manifestano in età avanzata. L'autofagia controlla molte funzioni fisiologiche nelle quali i componenti cellulari necessitano di essere distrutti e riciclati. Può fornire energia e componenti chimici in risposta a fenomeni quali deperimento o ad altri tipi di stress (ad esempio infezioni virali).

Dopo un'infezione, l'autofagia contribuisce a eliminare i germi. Contribuisce allo sviluppo dell'embrione e, più tardi, le cellule usano l'autofagia per eliminare i componenti danneggiati. Si tratta di un meccanismo di controllo qualità che contrasta le conseguenze negative dell'invecchiamento. Mutazioni nei geni dell'autofagia possono essere causa di malattie genetiche mentre alterazioni del meccanismo dell'autofagia sono state anche correlate al cancro

Fonte: "Japanese scientist wins Nobel Prize in medicine for cell studies" Clive Cookson, *Financial Times*,

Nutrizione con i funghi, Dectina-1 e Autofagia: Implicazioni per la celiachia?

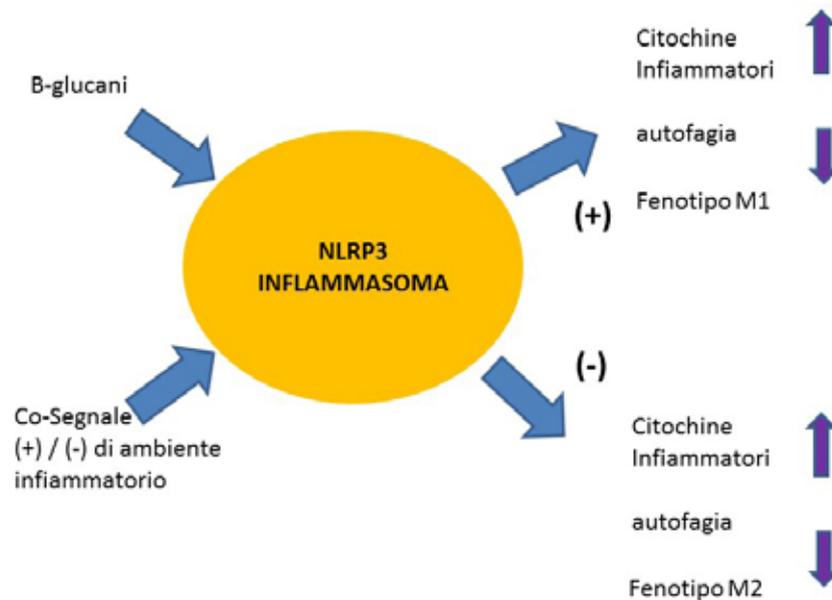


Figura 2 – A seconda dell'ambiente, l'inflammasoma NLRP3 attiva l'infiammazione o l'autofagia.

In uno studio sugli effetti di una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD) nell'autofagia dei macrofagi, Liu et al. (2015) hanno dimostrato un danneggiamento dell'autofagia dei macrofagi nei ratti obesi. Hanno inoltre evidenziato che la distruzione dei geni autofagi essenziali ha incrementato l'infiammazione sistemica e quella del fegato quando l'alimentazione dei ratti era ad alto contenuto di grassi in combinazione con i lipopolisaccaridi. Misurando l'espressione dei geni e delle proteine all'interno delle cellule Kupffer (cellule macrofagiche del fegato) e altre cellule macrofagiche, tali studi sono stati in grado di dimostrare che quest'effetto era causato dal mutamento del fenotipo da un simil-M2, forma alternativa attivata, a una forma pro-infiammatoria di tipo M1. L'apparente ruolo del recettore dectina-1 nell'attivare il percorso infiammatorio così come il processo dell'autofagia (un processo spesso considerato antiinfiammatorio) potrebbe essere spiegato con l'osservazione che anche gli inflammasomi, che si attivano all'inizio della

risposta infiammatoria, sembrano avere a che fare con l'autofagia.

La messa a tappeto dell'inflammasoma NLRP6 blocca l'autofagia nelle cellule caliciformi intestinali (Wlodarska et al., 2014) e il blocco della funzione della NLRP3 riduce l'espressione infiammatoria delle citochine, indotta dai lipopolisaccaridi, incrementano l'autofagia nei macrofagi (Abderrazak et al., 2015).

Queste scoperte inducono a considerare l'interessantissima possibilità che i β -glucani derivati dai funghi potrebbero up-regolare l'autofagia nei macrofagi associati con l'intestino e, così facendo, incrementare la tolleranza agli antigeni derivanti dal cibo, come la gliadina. Quindi, non solo l'alimentazione di funghi potrebbe ridurre la probabilità di sviluppare la celiachia in soggetti geneticamente predisposti, ma potrebbe anche essere di aiuto come supporto nutritivo allo stadio iniziale in una dieta priva di glutine.

Riferimenti

1. Abderrazak A, Couchie D, Mahmood DFD, Elhage R, Vindis C, Laffargue M, Mateo V, Buchele B, ayala MR, Gaafary ME, Syrovets T, Slimane M-N, Friguet B, Fulop T, Simmet T, El Hadri K, Rouis M. (2015) Anti-inflammatory and antiatherogenic effects of the NLRP3 inflammasome inhibitor arglabin in ApoE2.Ki mice fed a high-fat diet. *Circulation* 131: 1061-1070
2. Liu K, Zhao E, Ilyas G, Lalazar G, Lin Y, Haseeb M, tanaka KE, Czaja MJ. (2015) Impaired macrophage autophagy increases the immune response in obese mice by promoting proinflammatory macrophage polarization. *Autophagy*11(2): 271-284
3. Ohman T, Teirila L, Lahesmaa-Korpinen A-M, Cypryk W, Veckman V, Saijo S, Wolff H, Hautaniemi S, Nyman TA, Matikainen S. (2014) Dectin-1 pathway activates robust autophagy-dependent unconventional protein secretion in human macrophages. *J. Immunol.* 192: 5952-5962
4. Wei JW, Long L, Yang K, Guy C, Shrestha S, Chen Z, Wu C, Vogel P, Neale G, Green DR, Chi H. (2016) Autophagy enforces functional integrity of regulatory T cells by coupling environmental cues and metabolic homeostasis. *Nature Immunology* 17: 277-285
5. Wlodarska M, Thaiss CA, Nowarski R, Henao-Mejia J, Zhang J-P, Brown EM, Frankel G, Levy M, Katz MN, Philbrick WM, Elinav E, Finlay BB, Flavell RA. (2014) NLRP6 inflammasome orchestrates the colonic host-microbial interface by regulating goblet cell mucus secretion. *Cell* 156(5): 1045-1059

Valutazione della sicurezza della biomassa di *Coriolus versicolor* come integratore nutrizionale

Ana B Barros,

Inst. of Hygiene and Tropical Medicine,
Nova University of Lisbon,
Rua da Junqueira 100, Lisboa
- anabdebarros@gmail.com

Professor Jorge Ferrão,

Ministry of Education,
Av. 24 de Julho, Maputo,
Mozambique

Professor Tito Fernandes,

ACIVET Faculty of Veterinary Medicine, Lisbon University, Portugal.
Alto da Ajuda, Rua Prof. Cid. dos Santos,
Lisboa, Portugal
- proccattifernandes@gmail.com

Sintesi

Premessa: Il *Coriolus versicolor* (CV) è un fungo di tipo comune con proprietà anti-infiammatorie, anti-ossidanti, anti-virali, anti-batteriche e immuno-modulanti. Tali caratteristiche sono state ampiamente provate attraverso l'utilizzo di estratti, mentre relativamente pochi sono gli studi che ne analizzano la biomassa.

Obiettivo della presente ricerca era investigare la sicurezza della biomassa poiché questa viene comunemente usata come integratore alimentare. La biomassa di CV in polvere è stata sciolta in acqua distillata e somministrata quotidianamente (2.5, 5.0 e 7.5 g/kg peso vivo) in singole dosi, mediante sonda, a ratti maschi e femmine.

Risultati: Non sono stati osservati effetti negativi e/o letali come conseguenza della somministrazione giornaliera di biomassa di CV. Non sono state inoltre osservate anomalie negli esami istopatologici e all'autopsia rispetto ai gruppi di controllo.

Conclusioni: Vista l'assenza di qualunque effetto negativo sui ratti, si può dedurre un profilo sicuro della biomassa del CV per il consumo umano.

Introduzione

Funghi quali il *Coriolus versicolor* (CV) aumentano l'attività delle cellule Linfociti B, delle cellule T e, specialmente, delle cellule Natural Killer (NK).

La biomassa contiene miceli e primordi ed è più resistente agli enzimi proteolitici (cioè alla simulazione del tratto digestivo)⁽¹²⁾ e incorpora anche attività enzimatiche che rafforzano il sistema immunitario, come le attività di superossido dismutasi, perossidasi, glucoamilasi, e di proteasi che non si individuano nella forma estratta. La biomassa dei funghi contiene non solo β -glucani (ad es. lentinano, schizofillano e grifola), presenti anche nella forma estratta, ma anche attività enzimatiche importanti che rafforzano il sistema immunitario (ad es. citocromo P-450, citocromo reduttasi, perossidasi, glucoamilasi, β -glucanasi, gluco 2-ossidasi, laccasi, superossido dismutasi e proteasi) e metaboliti secondari (ad es. terpeni, steroidi, antrachinoni, derivati di acido benzoico e chinoloni), non individuati in quantità significative nelle forme estratte dei funghi⁽¹⁴⁾.

Per questo le biomasse dei funghi devono essere considerate più efficaci ai fini della disintossicazione, della prevenzione dello stress ossidativo e della crescita cellulare. Scopo del presente studio è fornire una solida evidenza scientifica sulla valutazione della sicurezza della biomassa per quanto attiene ai dati utili per gli esseri umani, secondo le linee guida internazionali. A tal fine lo studio, conforme alle linee guida europee⁽²⁸⁻³¹⁾, è stato condotto su animali da laboratorio (ratti) usando diversi e sempre maggiori livelli di somministrazione di biomassa di CV, in dosi che hanno considerato il peso dell'animale e calcolate in base alle conoscenze già acquisite sulla somministrazione a esseri umani.

Materiali e Metodi

La biomassa di *Coriolus versicolor* (CV) usata nel presente studio è stata fornita dal Laboratorio di Ricerca Micologica Ltd. Sono stati adoperati ratti Wistar Han (RccHan: WIST) maschi e femmine, tenuti a $25 \pm 5^\circ\text{C}$ sotto un ciclo di luce-buio di 12h e umidità del $70\% \pm 10\%$. Tutte le procedure di questo studio sono state condotte secondo le Direttive 2010/63/UE e la Regolamentazione Nazionale Portoghese (Decreto legge 113/2013, 7 Agosto 2013) e con l'approvazione (n° 08/2014) della Commissione Etica Animale della Facoltà di Medicina Veterinaria dell'Università di Lisbona.r

Valutazione di sicurezza

La biomassa di CV è stata dissolta in acqua distillata e somministrata quotidianamente (2.5g, 5.0g and 7.5 g/kg peso vivo/giorno) in singole dosi mediante sonda a ratti maschi e femmine (n = 60; 10 maschi e 10 femmine per trattamento) mentre il gruppo di controllo (n=10; 5 maschi e 5 femmine) hanno ricevuto lo stesso mangime senza aggiunta di CV. La dose di esposizione dei ratti è stata calcolata in modo da assicurare un fattore di sicurezza 100 corrispondenti a 2g/kg per un individuo umano di 60kg. Il comportamento generale del ratto è stato continuamente monitorato durante i 90 giorni (13 settimane) dell'esperimento, il loro peso corporeo misurato settimanalmente e l'assunzione alimentare regolata di conseguenza.

Risultati e Discussione

Principali scoperte e discussioni:

Durante i 90 giorni (13 settimane) dello studio non si sono osservati effetti letali come conseguenza della somministrazione quotidiana della biomassa di CV (2.5g/kg, 5.0g/ kg e 7.5g/kg peso vivo). L'aspetto e il comportamento degli animali sono stati i medesimi in tutti i gruppi durante i 90 giorni (un ratto maschio del gruppo di controllo è morto durante lo studio). Sono stati osservati normali aumenti di peso in ratti maschi e femmine di entrambi i gruppi e non si sono osservate differenze riguardanti il peso degli organi tra il gruppo testato e quello di controllo. La necropsia non ha rivelato anomalie.

Nonostante il *Coriolus versicolor* sia un prodotto medicinale comunemente usato in Cina e in Giappone⁽³⁶⁾, poche sono le informazioni sulla sicurezza tossicologica disponibili sia per la forma estratta sia per la biomassa. Sempre più evidenze fanno intuire che le forme estratte dei polisaccaropeptidi (PSP) non sono tossiche, anche se somministrate in dosi maggiori rispetto al dosaggio terapeuticamente efficace e per lunghi periodi. L'uso estensivo dei PSP, in quantità 100 volte superiori alla dose clinica usuale, non ha indotto nessuna tossicità cronica acuta negli animali e non è teratogena.⁽¹⁷⁾ I polisaccaropeptidi non sembrano nocivi se usati in gravidanza e non sono stati osservati effetti negativi sulle femmine in riproduzione né nello sviluppo dell'embrione dei ratti⁽³⁷⁾. Secondo la classificazione di Loomis e Hayes⁽³⁸⁾, le sostanze con LD50 compresi tra 5 and 15g/kg sono considerate in pratica atossici. In quanto tale, nel presente studio con i ratti, il NOAEL (dose senza effetto indesiderato osservabile) della biomassa di CV-OH1 era di 7.5 g/kg peso vivo e quindi la dose giornaliera accettabile, usando un fattore di sicurezza di 100, può essere stabilita in 4.5 g per un essere umano di circa 60 Kg. Solitamente, dopo esposizioni a sostanze potenzialmente tossiche, si osserva una lieve riduzione nell'incremento del peso corporeo e in quello degli organi interni. Ma nello studio della dose somministrata e ripetuta per 90 giorni non ci sono stati decessi né segni da porre in relazione al trattamento in entrambi i gruppi di animali. A tale dosaggio tutti i ratti hanno continuato ad aumentare di peso (come da grafico sottostante) dallo stadio giovanile a quello adulto⁽³⁹⁾. In verità il peso assoluto degli organi di entrambi i gruppi trattati, di entrambi i sessi, non sono risultati significativamente differenti da quello del gruppo di controllo (vedasi tabella 1). Questi dati suggeriscono la non tossicità della biomassa di CV-OH1.

Sebbene i presenti studi non fossero focalizzati a indagare la cancerogenicità, come descritto da OECD TG 451⁽³¹⁾, i dati qui ottenuti non hanno evidenziato alcuno sviluppo di lesioni neoplastiche, indicando perciò un effetto non potenzialmente carcinogeno. Diversi altri esperimenti con estratti di CV hanno mostrato che l'azione antitumorale è dovuta al miglioramento e al potenziamento dell'immunità cellulo-mediata attraverso la regolazione delle

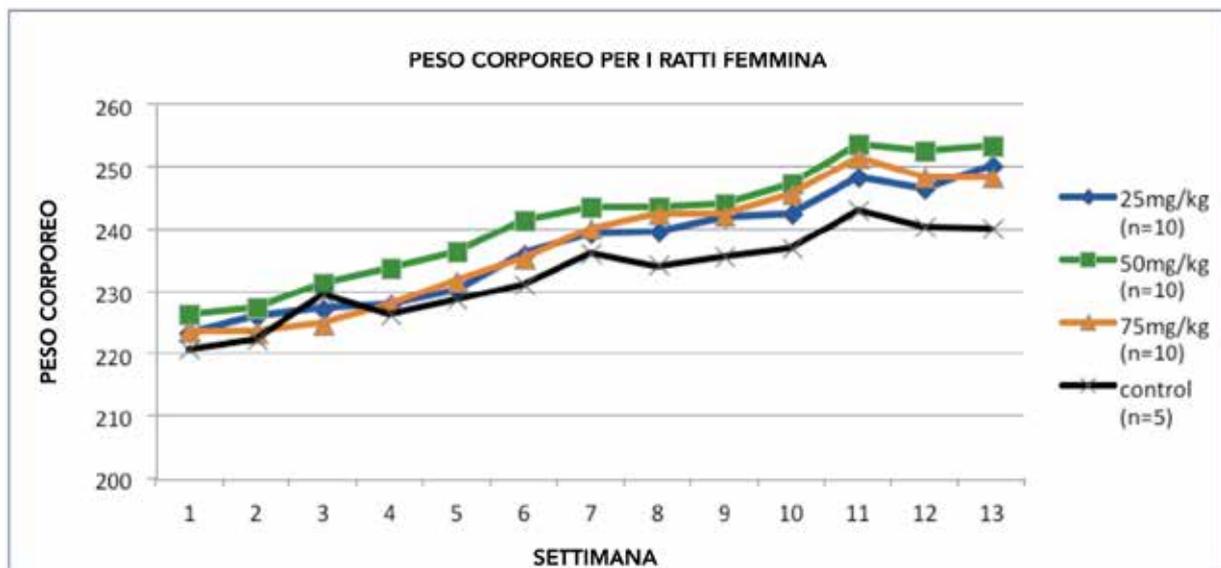
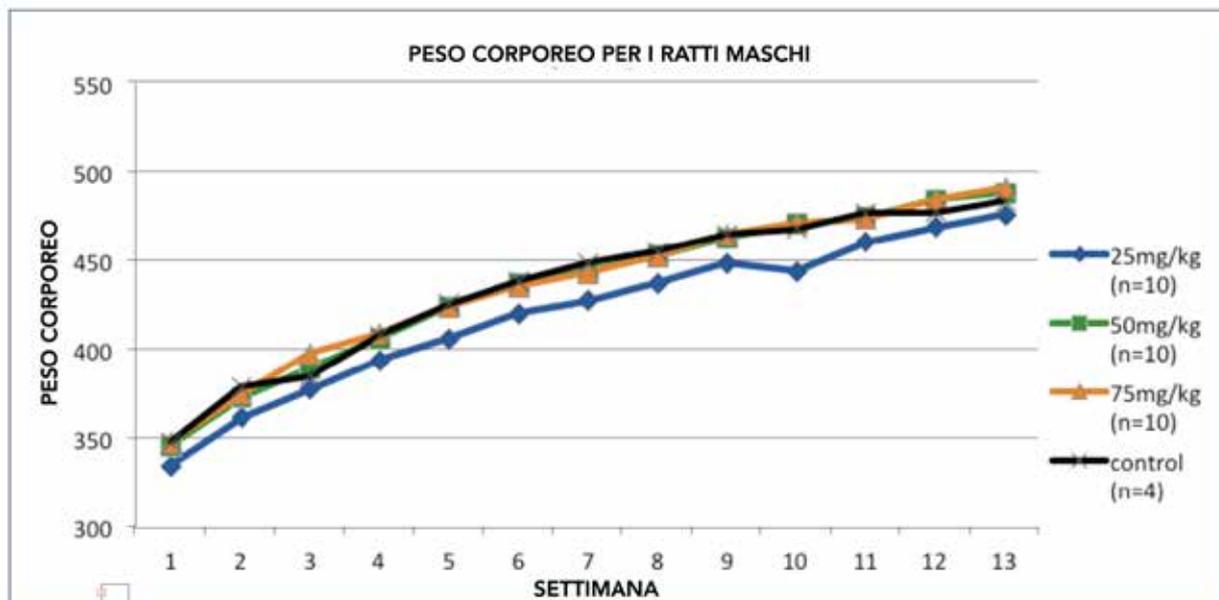
Valutazione della sicurezza della biomassa di *Coriolus versicolor* come integratore nutrizionale

citochine immunomodulatori e l'attivazione del sistema del complemento e delle cellule Natural Killers.^(24;40-42)

Conclusioni

E' stato condotto un controllo sulla sicurezza della sostanza usata come integratore alimentare nel test in ratti maschi e femmine con tre diversi livelli di somministrazione orale di biomassa di CV-OH1. Il livello di esposizione di ratti maschi e femmine di 7.5g/kg peso vivo per 90 giorni non ha mostrato effetti collaterali statisticamente o biologicamente rilevanti. I risultati dimostrano l'assenza nei ratti di effetti collaterali di rilievo della biomassa del *Coriolus versicolor* per il consumo umano.

Nota dell'editore: Il lavoro è stato originariamente pubblicato con il seguente riferimento:
Barros AB Ferrão, J and Fernandes T. (2016).
A safety assessment of Coriolus versicolor biomass as a food supplement.
Journal of Food and Nutrition Research 2016, Vol 60:29953: <http://dxdoi.org/10.3402/fnr.v60.29953>



Valutazione della sicurezza della biomassa di *Coriolus versicolor* come integratore nutrizionale

	Dose Somministrata							
	Controllo		<i>Biomassa di Coriolus versicolor</i>					
% Peso organo/peso corporeo			2.5g/kg		5.0g/kg		7.5g/kg	
	media	± SEM	media	± SEM	media	± SEM	media	± SEM
Maschi								
Vescica	0.066	0.0144	0.046	0.003	0.054	0.004	0.050	0.006
Cuore	0.257	0.0053	0.265	0.011	0.265	0.010	0.272	0.009
Reni	0.533	0.0300	0.531	0.009	0.539	0.015	0.553	0.012
Fegato	2.481	0.0232	2.751	0.081	2.488	0.134	2.805	0.093
Polmoni	0.314	0.0102	0.350	0.016	0.429	0.071	0.386	0.035
Milza	0.163	0.0122	0.160	0.007	0.184	0.011	0.170	0.006
Stomaco	0.423	0.0119	0.467	0.014	0.437	0.010	0.431	0.014
Femmine								
Vescica	0.069	0.003	0.068	0.003	0.071	0.006	0.081	0.006
Cuore	0.357	0.013	0.368	0.015	0.362	0.010	0.367	0.007
Reni	0.671	0.019	0.680	0.013	0.658	0.016	0.667	0.017
Fegato	2.990	0.043	2.965	0.088	3.111	0.079	3.025	0.078
Polmoni	0.559	0.048	0.499	0.012	0.505	0.027	0.485	0.015
Milza	0.283	0.012	0.275	0.010	0.257	0.011	0.251	0.009
Stomaco	0.666	0.029	0.666	0.026	0.637	0.017	0.673	0.027

Riferimenti

- (1) Elsayed EA, El EH, Wadaan MA, Aziz R. Mushrooms: a potential natural source of anti-inflammatory compounds for medical applications. *Mediators Inflamm* 2014;2014:805841.
- (2) Tsukagoshi S, Hashimoto Y, Fujii G, Kobayashi H, Nomoto K, Orita K. Krestin (PSK). *Cancer Treat Rev* 1984 Jun;11(2):131-55.
- (3) Vieira V, Marques A, Barros L, Barreira J, Ferreira IC. Insights in the antioxidant synergistic effects of combined edible mushrooms: phenolic and polysaccharidic extracts of *Boletus edulis* and *Marasmius oreades*. *Journal of Food and Nutrition Research* 2012;51(2):119-6.
- (4) Kenyan J. Observational non-controlled Study of the Use of *Coriolus versicolor* supplementation in 30 Cancer Patients. *Mycology News* 1[7]. 2003.
- (5) Monro JA. Treatment of cancer with mushroom products. *Arch Environ Health* 2003 Aug;58(8):533-7.
- (6) Xu TT, Beelman RB, Lambert JD. The Cancer Preventive Effects of Edible Mushrooms. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 2012 Dec;12(10):1255-63.
- (7) Santoyo S, Ramiez-Anguiano AC, Aldars-Garcia L, Reglero G, Soler-Rivas C. Antiviral activities of *Boletus edulis*, *Pleurotus ostreatus* and *Lentinus edodes* extracts and polysaccharide fractions against Herpes simplex virus type 1. *Journal of Food and Nutrition Research* 2012;51(4):225-35.
- (8) Ghoneum M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified

arabinoxylane from rice bran (MGN-3). *International Journal of Immunotherapy* 1998;14(2):89-99.

(9) Fritz H, Kennedy DA, Ishii M, Fergusson D, Fernandes R, Cooley K, et al. Polysaccharide K and *Coriolus versicolor* Extracts for Lung Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther* 2015 Mar 17.

(10) Hor SY, Ahmad M, Farsi E, Lim CP, Asmawi MZ, Yam MF. Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2011 Oct 11;137(3):1067-76.

(11) Luo KW, Yue GGL, Ko CH, Lee JKM, Gao S, Li LF, et al. In vivo and in vitro anti-tumor and anti-metastasis effects of *Coriolus versicolor* aqueous extract on mouse mammary 4T1 carcinoma. *Phytomedicine* 2014 Jul;21(8-9):1078-87.

(12) Karmali A. Comparative Differences in β -1,3-1,6 Glucan content between *Ganoderma lucidum* (Reishi) mushrooms (Biomass vs Extracted) in the presence of proteolytic Enzymes. *Clinical Journal of Mycology* 2013;IV(January).

(13) Yangilar F. The application of dietary fibre in food industry: structural features, effects on health and definition, obtaining and analysis of dietary fibre: a review. *Journal of Food and Nutrition Research* 2013;1(3):13-23.

(14) Alves MJ, Ferreira IC, Dias J, Teixeira V, Martins A, Pintado M. A review on antimicrobial activity of mushroom (Basidiomycetes) extracts and isolated compounds. *Planta Medica* 2012;78(16):1707-18.

(15) Valverde ME, Hernandez-Perez T, Paredes-Lopez O. Edible Mushrooms:

Valutazione della sicurezza della biomassa di *Coriolus versicolor* come integratore nutrizionale

Improving Human Health and Promoting Quality Life. International journal of microbiology 2015;2015.

(16) Chu KKW, Ho SSS, Chow AHL. *Coriolus versicolor*: A medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. Journal of Clinical Pharmacology 2002 Sep;42(9):976-84.

(17) Cui T, Chisti Y. Polysaccharopeptides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. Biotechnology Advances 2003 Apr;21(2):109-22.

(18) Fujita H, Ogawa K, Ikuzawa M, Muto S, Matsuki M, Nakajima S, et al. Effect of Psk, A Protein-Bound Polysaccharide from *Coriolus-Versicolor*, on Drug-Metabolizing-Enzymes in Sarcoma-180 Bearing and Normal Mice. International Journal of Immunopharmacology 1988;10(4):445-50.

(19) Han SN, Wu D, Leka LS, Meydani SN. Effect of mushroom (*Coriolus versicolor*) extract on the immune response of young and old mice. Faseb Journal 1996 Mar 8;10(3):3200.

(20) Kim BK, Park EK. Studies on the Constituents of the Higher Fungi of Korea .12. Anti-Neoplastic Components of *Coriolus versicolor* Fr, *Pleurotus-Ostreatus* (Fr) Kummer and *Lentinus-Edodes* (Berk) Singer. Journal of Natural Products 1979;42(6):684.

(21) Li XY, Wang JF, Zhu PP, Liu L, Ge JB, Yang SX. Immune Enhancement of A Polysaccharides Peptides Isolated from *Coriolus-Versicolor*. Acta Pharmacologica Sinica 1990 Nov;11(6):542-5.

(22) Mao XW, Gridley DS. Effects of extract of *Coriolus versicolor* and IL-2 against three tumor lines. Faseb Journal 1998 Mar 20;12(5):A889.

(23) Mayer P, Drews J. Effect of A Protein-Bound Polysaccharide from *Coriolus versicolor* on Immunological Parameters and Experimental Infections in Mice. Infection 1980;8(1):13-21.

(24) Ng TB. A review of research on the protein-bound polysaccharide (Polysaccharopeptide, PSP) from the mushroom *Coriolus versicolor* (Basidiomycetes: Polyporaceae). General Pharmacology 1998 Jan;30(1):1-4.

(25) Ooi VE, Liu F. A review of pharmacological activities of mushroom polysaccharides. Int J Med Mushroom 1999;1:196-206.

(26) Yang QY, Jong SC, Li XY, Zhou JX, Chen RT, Xu LZ. Antitumor and Immunomodulating Activities of the Polysaccharide-Peptide (Psp) of *Coriolus-Versicolor*. Eos-Rivista di Immunologia Ed Immunofarmacologia 1992;12(1):29-34.

(27) Arteiro JMS, Martins MR, Salvador C, Candeias MF, Karmali A, Caldeira AT. Protein-polysaccharides of *Trametes versicolor*: production and biological activities. Medicinal Chemistry Research 2012 Jun;21(6):937-43.

(28) EC (European Commission). On nutrition and health claims made on foods. Official Journal of the European Communities 2006;Regulation (EC) No 1924/2006:L12-3.

(29) EC (European Commission). Approximation of the laws of the Member States relating to food supplements. Official Journal of the European Communities 2006;Directive 2002/46/EC :L94-1.4.2006.

(30) FAO/WHO. Codex Alimentarius Commission. 2004. Rome.

(31) OECD. Test No. 452: Chronic Toxicity Studies. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals 2009.

(32) Nesheim M, Dickinson A, Kumanyika SK, Farnsworth NR, McCaleb RS, Gilhooley M, et al. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994. USA: Commission on Dietary Supplement Labels; 1997. Report No.: Act S784: 1994.

(33) El Sohaimy SA. Functional foods and nutraceuticals-modern approach to

food science. World Applied Sciences Journal 2012;20(5):691-708.

(34) EC (European Commission). Proposal for a regulation of the European Parliament and of the Council on nutrition and health claims made on foods. Official Journal of the European Communities 2003;49(L404).

(35) WHO. Nutrient profiling. WHO; 2011. Report No.: Report of a WHO/IASO technical meeting.

(36) Xu LZ. The antitumor and anti-virus activity of polysaccharopeptide(PSP). In: Yang QY, editor. Advanced research in PSP . Hong Kong Association of Healthcare ed. Hong Kong: Hong Kong Association of Healthcare; 1999.

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

(38) Loomis T, Hayes A. Loomis's Essentials of Toxicology. Academic Press; 1996.

(39) Teo S, Stirling D, Thomas S, Hoberman A, Kiorpes A, Khetani V. A 90-day oral gavage toxicity study of D-methylphenidate and D,L-methylphenidate in Sprague-Dawley rats. Toxicology 2002 Oct 15;179(3):183-96.

(40) Cheng K-F, Leung P-C. General review of polysaccharopeptides (PSP) from *C. versicolor*: Pharmacological and clinical studies. Cancer Therapy 2008;6:117-30.

(41) Kidd PM. The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment. Alternative Medicine Review 2000;5(1):4-27.

(42) Ohwada S, Ogawa T, Makita F, Tanahashi Y, Ohya T, Tomizawa N, et al. Beneficial effects of protein-bound polysaccharide K plus tegafur/uracil in patients with stage II or III colorectal cancer: analysis of immunological parameters. Oncol Rep 2006 Apr;15(4):861-8.

(43) Evans GO. General Introduction. In: Evans GO, editor. Animal Clinical Chemistry: A Practical Handbook for Toxicologists and Biomedical Researchers. 2nd ed. CRC Press ; 2009.

Integrazione di *Hericum 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.^[1]

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.^[2]

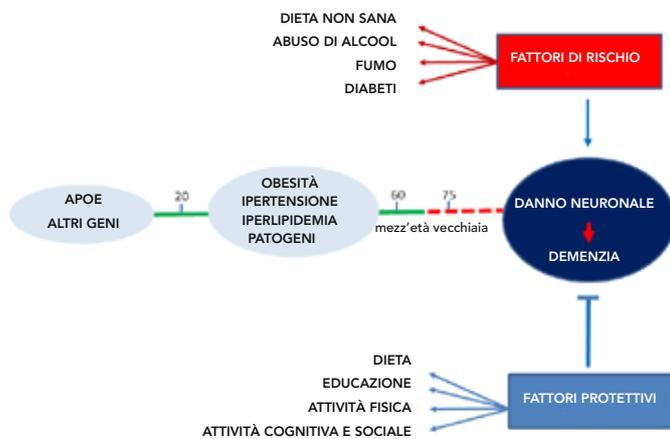


Figura 1: Fattori di Rischio e Fattori Protettivi

***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 *Hericum 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).^[3] 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.^[4,5]

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.^[5]

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 β -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 β -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.^[7]

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- β ($A\beta$), 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,^[8] 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.^[9-14]

Prove sempre maggiori indicano che la lipossina A4 (LXA4) (15 μ 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.^[15] 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.^[16]

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.^[17,18] 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.^[19]

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.^[20] 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.^[21]

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.^[22] 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.

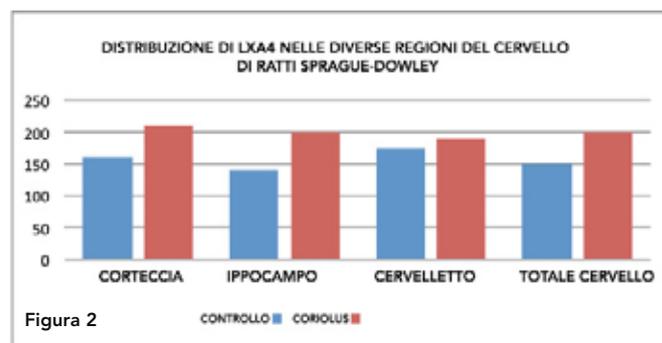
Le Università di Catania e Messina hanno condotto ricerche tese a verificare se la biomassa del *Coriolus versicolor* e dell' *Hericium erinaceus* stimolasse l'attivazione di lipossina A4 (LXA4) nel sangue periferico e nel SNC di ratti maschi trattati con un'equivalente della dose umana di 3g al giorno 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)^[23]. Questo stesso protocollo è stato utilizzato in un altro studio con somministrazione di biomassa di *Hericium erinaceus* per oltre 90 giorni.^[24] 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.^[23,24]

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

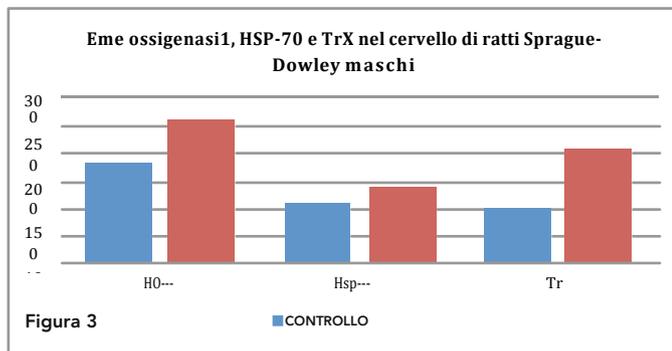


Unità densitometriche	Controllo	Coriolus
Corteccia	160	210
Ippocampo	140	200
Cervelletto	175	190
Cervello	150	200

Integrazione di *Hericum 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 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^[23].



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^[23].

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.

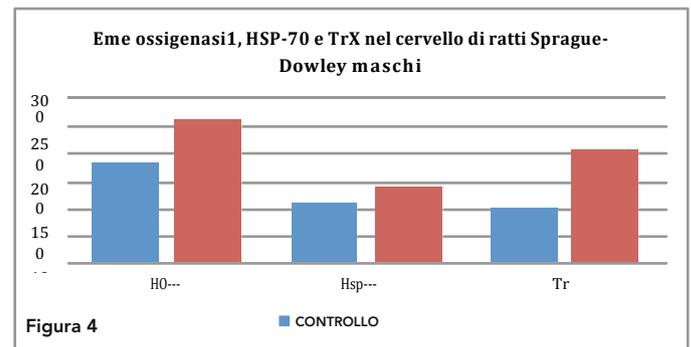


Figura 4

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^[23].

Risultati II: LXA4 - *Hericum erinaceus* e Gruppo di Controllo

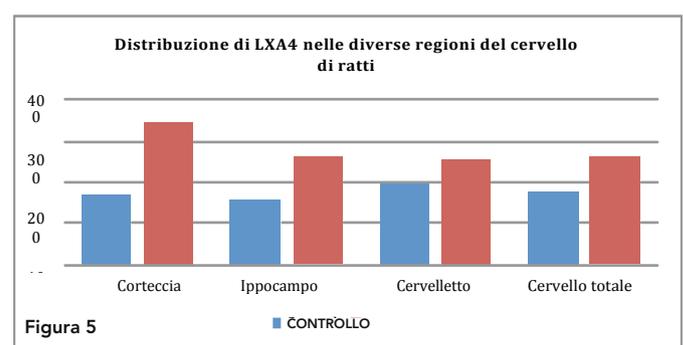


Figura 5

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

Unità Densitometriche	Controllo	Herichium
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 Herichium. 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'Herichium, 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].

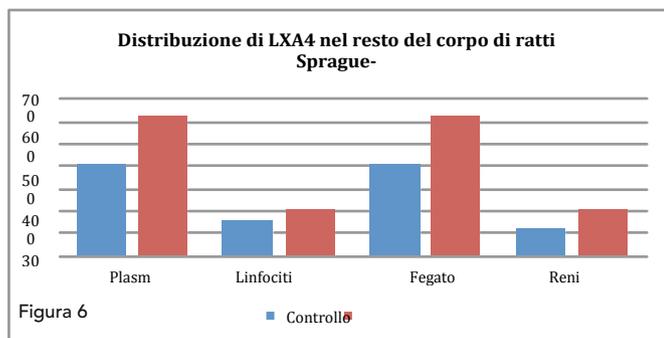


Figura 6

Unità Densitometriche	Controllo	Herichium
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 Herichium 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 Herichium 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 – Herichium erinaceus e gruppo di controllo

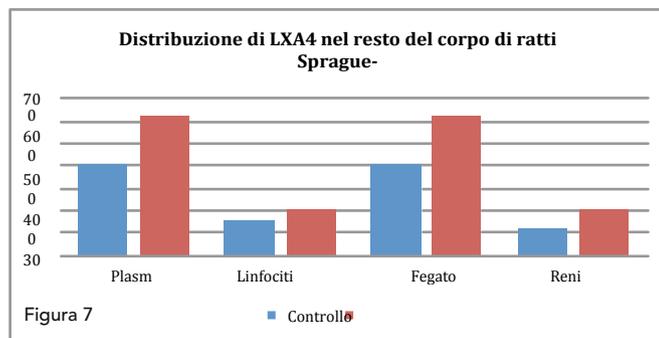


Figura 7

Unità Densitometriche	Controllo	Herichium
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 Herichium 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 Herichium 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 Herichium, comparati al gruppo di controllo [24].

Conclusioni

La somministrazione di biomassa di *Coriolus versicolor* e di *Herichium 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 *Herichium*, 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 β 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. 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. 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)

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>

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

La crescente attenzione che i consumatori riservano agli argomenti che riguardano la salute ha portato a un sempre maggior interesse per gli alimenti funzionali. Al di là delle loro proprietà nutritive, anche il mercato ha iniziato a interessarsi ai funghi poiché questi rappresentano una fonte potenziale di composti bioattivi dai sorprendenti effetti benefici per la salute del consumatore.

Il *Coriolus versicolor* (CV), anche conosciuto come *Trametes versicolor* oppure come *Polyporus versicolor*, appartiene al genere *Coriolus*, famiglia delle Polyporaceae, ordine delle Polyporales, divisione Basidiomycotina (Chen, J., Jin, X., Zhang, L. & Yang, L.).

Questi funghi, dalla forma a ventaglio dal margine ondulato, crescono dai residui lignocellulosici e si trovano in natura in diverse colorazioni. I polisaccaridi di *C. versicolor* sono

fisiologicamente attivi: i polisaccaropeptidi (PSP) e il polisaccaride K (PSK) sono stati isolati e, in anni recenti, impiegati come supplemento per coadiuvare i trattamenti oncologici grazie alle loro proprietà immunostimolanti. (Sakamoto et al., 2006; Jiménez-Medina et al., 2008).

Sembra inoltre che i polisaccaridi potrebbero anche agire come probiotici stimolando la crescita e/o l'attività di batteri probiotici nel colon (Yu, Liu, Muckherjee & Newburg, 2013). Poiché la maggior parte degli studi si è focalizzata sul PSP e sul PSK derivati dal *C. versicolor*, obiettivo del presente lavoro è stato quello di valutare le proprietà bioattive delle biomasse dei funghi, nello specifico, l'attività prebiotica

A tal fine, è stato somministrato un campione di MRL-CV (un adiuvante nutrizionale che contiene biomassa di *C. versicolor*) nel tratto gastrointestinale (GIT) dalla bocca all'intestino

Specie	Crescita con 1% di campione*	Crescita con 1% di campione dopo il tratto GI*	Crescita con 1% di FOS*
<i>Lactobacillus acidophilus</i> L10	-	-	-
<i>Lactobacillus casei</i> L26	++	+	+
<i>Bifidobacterium longum</i> BG6	_____	+	-
<i>Bifidobacterium animalis</i> B0	++	++	_____

Tabella 1. Riassuntiva della crescita batterica delle specie testates

*Crescita batterica dopo 48 h di incubazione a 37°C. La crescita è stata misurata con enumerazione di microrganismi vitali (CFU/mL). ++, stesso livello di crescita paragonato al glucosio; +, crescita più debole paragonato al glucosio; - nessuna crescita.

I dati sperimentali hanno mostrato un potenziale effetto prebiotico ceppo-dipendente con un'attività maggiore sul *B. animalis* B0.

La fermentazione della biomassa di *C. versicolor* da parte del *L. paracasei* L26 ha incrementato le concentrazioni di acidi organici, in particolare quella di acido acetico.

Gli agenti prebiotici possono avere un effetto inibitore indiretto sui batteri patogeni attraverso la loro fermentazione selettiva da parte dei batteri patogeni nel colon. Tuttavia le componenti antiadesive sono un'altra potenziale strategia per l'inibizione dei batteri indesiderati (Rhoades, Gibson, Formentin, Beer, & Rastall, 2006).

L'adesione dei patogeni può essere inibita attraverso due processi: 1. recettori analoghi, che sono solitamente i carboidrati, i quali riescono a mimare i siti del recettore epiteliale e legarsi con i recettori delle adesine batteriche, impedendo ai batteri di aderire alle cellule ospiti; e 2. le adesine analoghe, che si legano ai recettori di membrana

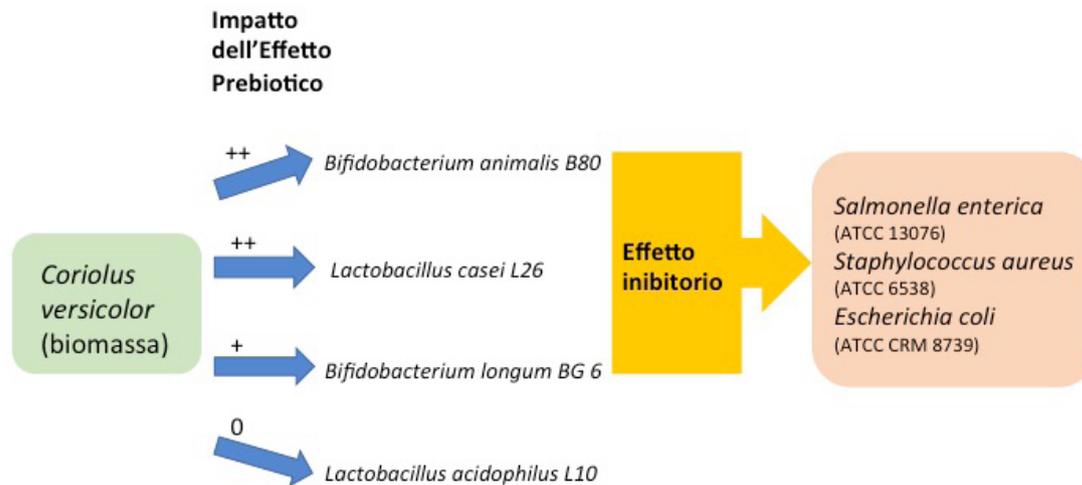
delle cellule ospiti, bloccando i patogeni (Gibson & Roberfroid, 2008).

I funghi potrebbero rappresentare una nuova fonte di molecole bioattive con la capacità di inibire l'infezione patogena.

L'adesione di batteri indesiderati al tessuto ospite è il primo passo nella patogenesi. L'effetto della biomassa di *C. Versicolor* sull'adesione della *Salmonella enterica* (ATCC 13076), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e dell'*Escherichia coli* (ATCC CRM 8739) alla mucina è stata valutata in vitro (Type II Sigma-Aldrich) usando la mucina come modello di muco intestinale.

I risultati hanno dimostrato un potenziale effetto inibitore del substrato, soprattutto nel caso della *Salmonella enterica*. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi, in colture miste e campioni fecali tali da poter valutare la bioattività in un ambiente che includa i complessi microbioti intestinali.

Proprietà bioattive del *Coriolus versicolor*



Riferimenti

- [1] Sakamoto, J., Morita, S., Oba, K. et al. 2006. *Cancer Immunology, Immunotherapy* 55(4): 404-411.
- [2] Jiménez-Medina, E., Berruguilla, E., Romero, I. et al. 2008. *BMC Cancer* 8 (m1): 78.
- [3] Yu, Z. T., Liu, B., Mukherjee, P., Newburg, D. S. 2013. *Plant Foods for Human Nutrition* 68 (2): 107-112.
- [4] Rhoades, J., Gibson, G., Formentin, K., Beer, M. and Rastall, R. 2006. *Carbohydrate Polymers* 64: 57-59;
- [5] Gibson, G. R., & Roberfroid, M. B. 2008. *Handbook of Prebiotics*. CRC Press Taylor & Francis Group, USA, pp. 1-92.
- [6] Chen, J., Jin, X., Zhang, L. and Yang, L. 2013. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines: AJTCAM/African Networks on Ethnomedicines* 10 (6): 481-484.

Note: The *Coriolus versicolor* was supplied by Mycology Research Laboratories Ltd.-United Kingdom. (www.mycologyresearch.com)

Nota:

I Prebiotici sono sostanze che inducono la crescita o l'attività di microrganismi (ad es. batteri e funghi), che contribuiscono al benessere dell'ospite. Nella dieta, i prebiotici sono tipicamente fibre non digeribili e composti minerali, che transitano come tali attraverso il tratto superiore dell'apparato gastrointestinale, stimolando la crescita o l'attività di batteri benefici che colonizzano il colon agendo come loro substrato.

I Probiotici sono preparati o prodotti contenenti culture microbiche vive in quantità tale da produrre effetti benefici per la nutrizione e la salute dell'ospite, migliorando le proprietà della microflora locale.

Il termine Simbiotico è utilizzato per quei prodotti che contengono probiotici e prebiotici e dovrebbe essere riservato ai prodotti nei quali la componente prebiotica favorisce selettivamente quella probiotica.

^(a) Aritson Cruz,

Universidade Católica Portuguesa,
CBQF - Centro de Biotecnologia e Química Fina -
Laboratório Associado, Escola Superior de Biotecnologia,
Porto, Portugal
- arycz19@hotmail.com

^(b) Lígia Pimentel,

Universidade Católica Portuguesa, CBQF -
Centro de Biotecnologia e Química Fina - Laboratório Associado,
Escola Superior de Biotecnologia, Porto, Portugal
- lpimentel@porto.ucp.pt

^(c) Prof. Tito Fernandes,

ACIVET Faculty of Veterinary Medicine,
Lisbon University,
Portugal.
- procattifernandes@gmail.com

^(d) Prof. Manuela Pintado,

Universidade Católica Portuguesa, CBQF - Centro de Biotecnologia
e Química Fina – Laboratório Associado, Escola Superior de
Biotecnologia, Porto, Portugal
- mpintado@porto.ucp.pt