

Revista Clínica de Micología

Enero 2014 Volumen IV

La Revista Clínica de Micología está dedicada a la difusión de información sobre el uso clínico de la nutrición con hongos, entre los profesionales del cuidado de la salud.

— Página 2

Diferencias comparativas del contenido en β -1,3-1,6 Glucanos en los hongos *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomasa vs extracto) en presencia de enzimas proteolíticas.

Prof. Amin Karmali – Centro de Investigación de Ingeniería Química y Biotecnología y Departamento de Ingeniería Química del Instituto Superior de Ingeniería de Lisboa (ISEL), Instituto Politécnico de Lisboa, Portugal.

— Página 7

La suplementación con *Coriolus*-MRL en pacientes infectadas con subtipos del virus HPV de bajo riesgo y de alto riesgo – la experiencia búlgara.

Prof. Todor Chernev – Hospital Universitario de Obstetricia y Ginecología, Sofía, Bulgaria

— Página 8

***Coriolus versicolor* – Innovación en la prevención de enfermedades oncológicas, especialmente en HPV.**

Dra. J. Bogdanova – Instituto de Botánica, Academia Búlgara de Ciencias, Sofía, Bulgaria

— Página 10

Relación entre el virus de herpes simple y la enfermedad de Alzheimer: Posible función preventiva de la suplementación nutricional con hongos.

Prof. Tito Fernandes – Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Lurio, Nampula, Mozambique.

Prof. Vittorio Calabrese – Facultad de Medicina, Universidad de Catania, Catania, Italy

£7.00 \$14.00 €10.50

Diferencias comparativas del contenido en β -1,3-1,6 Glucanos en hongos *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomasa vs extracto) en presencia de enzimas proteolíticas

Profesor Amin Karmali Email: akarmali@deq.isel.pt

Institución: Centro de Investigación de Ingeniería Química y Biotecnología-Lisboa, Instituto Politécnico - Portugal.

INTRODUCCIÓN

En la cultura japonesa y en otras culturas asiáticas se conoce desde hace miles de años que algunos hongos muestran diversas propiedades medicinales. El hongo Reishi, denominado *Ganoderma lucidum*, está claramente clasificado en la medicina tradicional china para la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer, las alergias o el asma

En Occidente, el Reishi se vende en forma de extracto (extracto preparado a propósito por su contenido en β -glucano) o en forma de biomasa (micelio y primordio (cuerpo fructífero joven). La biomasa contiene diversas sustancias de interés clínico, tales como enzimas, metabolitos secundarios y β -glucanos. La cuantificación de β -glucanos específicos presentes en los hongos (extractos y biomasa) con actividad antitumoral tiene una gran importancia clínica ⁽¹⁾

Existen diversos tipos de β -glucanos en las diferentes especies de hongos, tales como β -1,3 glucanos y β -1,3-1,6 glucanos⁽²⁾. Tanto las actividades antitumorales, como las actividades moduladoras y estimulantes, las tres, se pueden atribuir a β -1,3-1,6 glucanos que se conforman como triple hélice como estructura terciaria.^(3,4)

MÉTODOS

Se compararon dos muestras (1g) de Reishi MRL y Reishi Myco con el fin de detectar y cuantificar las enzimas, β -glucanos y metabolitos secundarios. Estas dos muestras son diferentes ya que el primero es una biomasa que contiene micelio y primordio, mientras que el segundo es un concentrado (20x) de cuerpos fructíferos.

El contenido en β -1,3-1,6 glucanos se determinó mediante un método de colorimetría recientemente establecido en Alemania⁽²⁾. Los contenidos de enzimas y de metabolitos secundarios se determinaron mediante métodos de uso común.

Con el fin de valorar el impacto de las enzimas digestivas en los componentes de cada muestra, ambas muestras se compararon *in vitro*;

- en ausencia de enzimas proteolíticas
- en presencia de pepsina
- en presencia de tripsina

DISCUSIÓN

Los datos obtenidos revelan que, en ausencia de enzimas proteolíticas, ambas formas de Reishi contienen niveles significativos de β -1,3-1,6 glucanos con actividad antitumoral, si bien los valores más elevados (fracción de agua caliente y fracción de NaOH) se encontraron en la muestra de Reishi Myco. Sin embargo, en presencia de pepsina y de tripsina, Reishi-MRL (en forma de biomasa) mostró valores de β -1,3-1,6

glucanos más elevados que Reishi Myco (extracto). (Ver tabla I y Fig. 7-11).

Al comparar los valores enzimáticos, en ausencia y en presencia de enzimas proteolíticas, entre las dos formas de Reishi, (ver tabla II y Figuras 1-6), se encontró ausencia de la importante actividad enzimática estimulante del sistema inmune, tal como actividad de peroxidasa, glucoamilasa y proteasa en Reishi Myco (extracto) comparativamente con Reishi-MRL (biomasa). La biomasa de Reishi demostró un mayor nivel de actividad enzimática global que la forma de Reishi en extracto.

Durante cerca de un siglo se ha sabido que ciertas enzimas se pueden utilizar en la prevención, e incluso, en el tratamiento de diversas situaciones clínicas. Estas enzimas se dividen según las siguientes actividades:

Enzimas que previenen el estrés oxidativo:

Superóxido dismutasa

Enzimas que previenen el crecimiento celular:

Proteasa glucoamilasa

Enzimas que promueven la detoxificación:

Citocromo P-450, peroxidasa, glucosa-2-oxidasa

Reishi Myco muestra un bajo nivel de metabolitos secundarios comparado con el producto Reishi-MRL

CONCLUSIONES

Las diferencias en el contenido de β -1,3-1,6 glucanos entre ambas muestras se podría deber a las diferencias en el material biológico de estas muestras, ya que uno contiene micelio y primordio mientras que el otro consiste en un concentrado (20x) extractado de cuerpos fructíferos. De hecho, los inmunonutrientes en el micelio y el primordio (cuerpos fructíferos jóvenes) en el producto MRL son más resistentes a las enzimas proteolíticas (por ejemplo, en simulación del tracto digestivo) ya que es biomasa y no extracto. Por lo tanto, el extracto concentrado de los cuerpos fructíferos está más expuesto y disponible para la acción de las enzimas proteolíticas (por ejemplo, en la simulación de tracto digestivo) pues que no existen las barreras fisiológicas que eviten dicha exposición.

Además de la importancia del contenido en β -1,3-1,6 glucanos, se podrían evaluar las ventajas de la suplementación enzimática que provee la nutrición con hongos en forma de biomasa.



Fig. 1- Peroxidasa

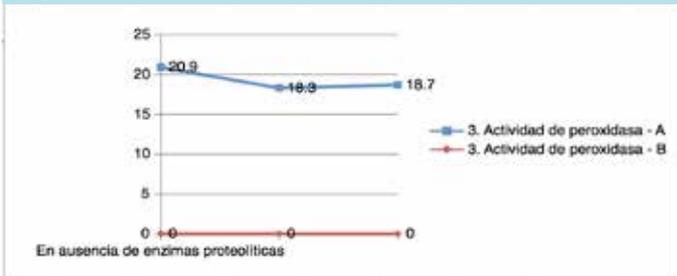


Fig. 4 - Glucosa-2-Oxidasa

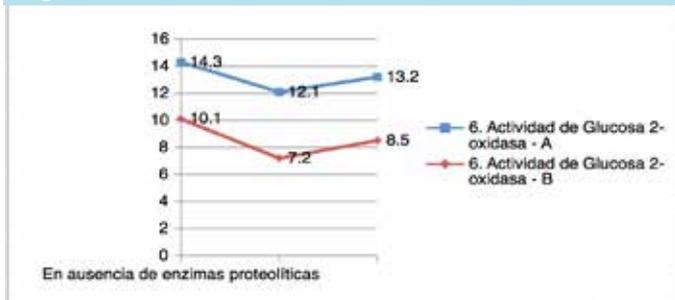


Fig. 2- Glucoamilasa

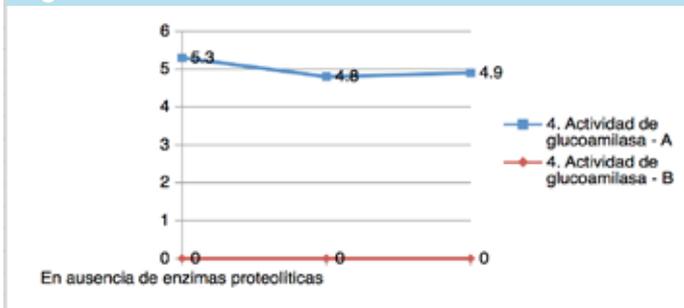


Fig. 5 - SOD

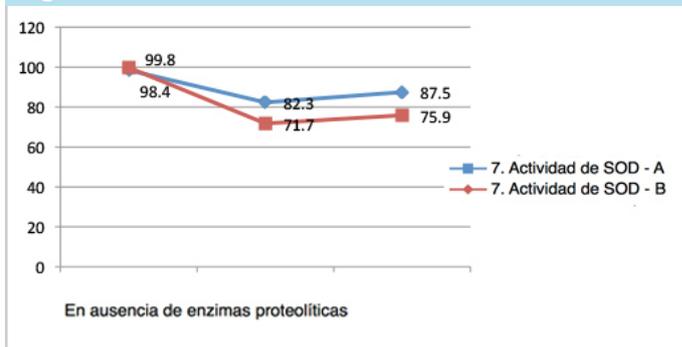


Fig. 3 - Proteasa

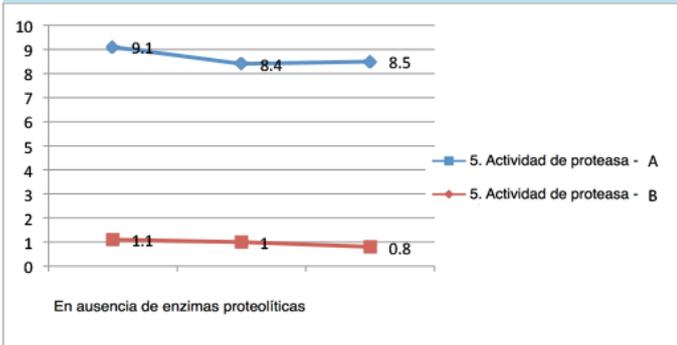
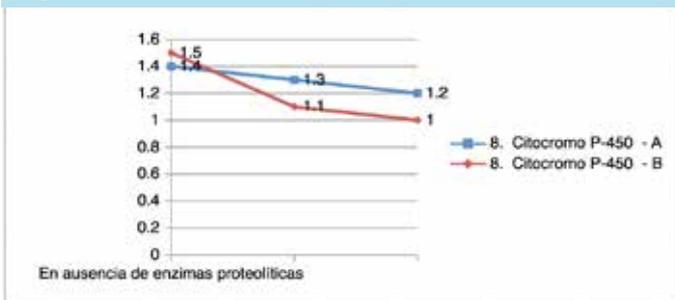


Fig. 6 - Citocromo P-450



Diferencias comparativas del contenido en β -1,3-1,6 Glucanos en hongos *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomasa vs extracto) en presencia de enzimas proteolíticas

Profesor Amin Karmali

akarmali@deq.isel.ipl.pt

Fig. 7 - Fracción hidrosoluble

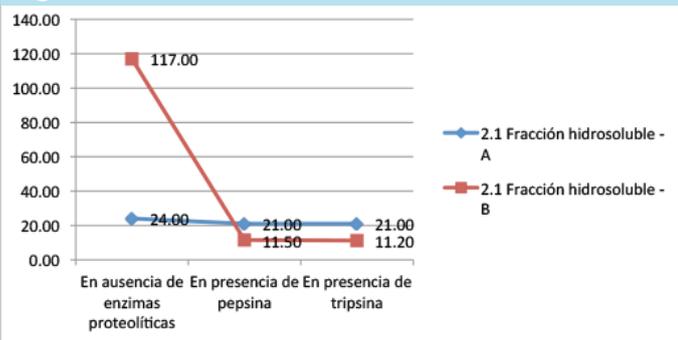


Fig. 10- Fracción en KOH

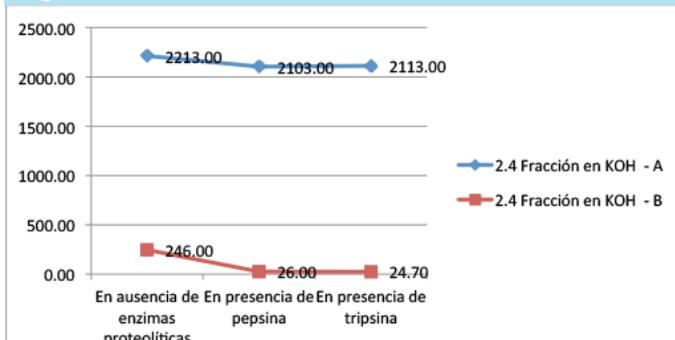


Fig. 8 - Fracción en agua caliente

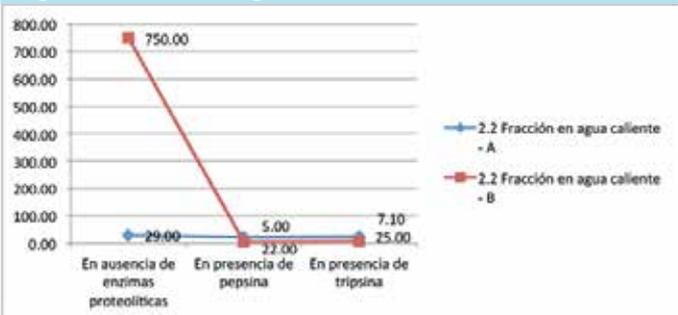


Fig. 11 - Fracción en HCl

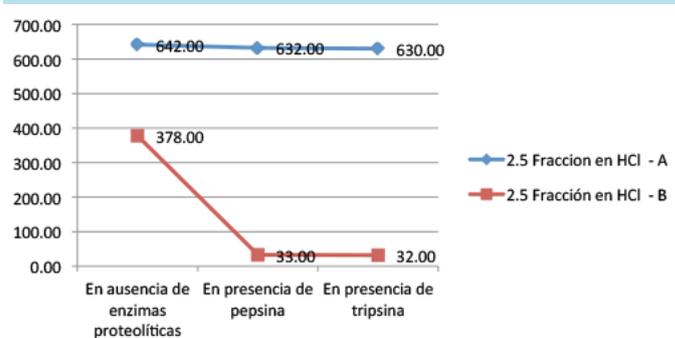
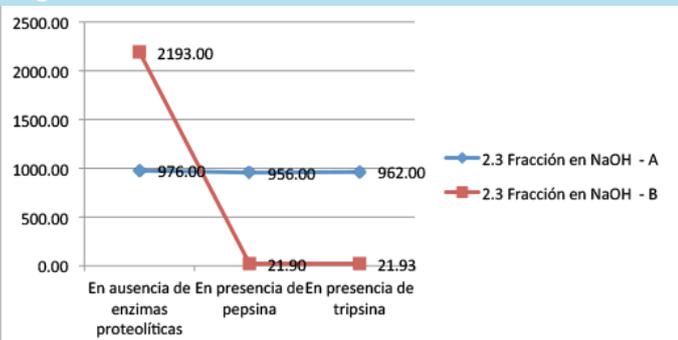


Fig. 9 - Fracción en NaOH



Clinical Journal of Mycology es una publicación de Aneid Press, una división de Aneid Lda

Asesores editoriales::

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

Diseño y Producción

Allan Parker <pureland@dircon.co.uk>

Editor:

William Ahern <ahernbill@hotmail.com>

Edición en español:

Nuria Lorite Ayán <nurialoriteayan@gmail.com>

ISSN 1646-6551

Tabla I: Comparativa del impacto de enzimas proteolíticas sobre la actividad de β 1,3-1,6 Glucanos entre Reishi-MRL (biomasa) y Reishi Myco (extracto) (un gramo de producto en forma de polvo)

I. EN AUSENCIA DE ENZIMAS PROTEOLÍTICAS (por gramo de producto)			
2.1	Fracción hidrosoluble	24.0 μ g	117.0 μ g
2.2	Fracción en agua caliente	29.0 μ g	750.0 μ g
2.3	Fracción en NaOH	976.0 μ g	2193.0 μ g
2.4	Fracción en KOH	2213.0 μ g	246.0 μ g
2.5	Fracción en HCl	642.0 μ g	378.0 μ g

II EN PRESENCIA DE PEPSINA (por gramo de producto)			
		Reishi A	Reishi B
2.1	Fracción hidrosoluble	21.0 μ g	11.5 μ g
2.2	Fracción en agua caliente	22.0 μ g	5.0 μ g
2.3	Fracción en NaOH	956.0 μ g	21.9 μ g
2.4	Fracción en KOH	2103.0 μ g	26.0 μ g
2.5	Fracción en HCl	632.0mg	33.0mg

III EN PRESENCIA DE TRIPSINA (por gramo de producto)			
		Reishi A	Reishi B
2.1	Fracción hidrosoluble	21.0 μ g	11.2 μ g
2.2	Fracción en agua caliente	25.0 μ g	7.1 μ g
2.3	Fracción en NaOH	962.0 μ g	21.93 μ g
2.4	Fracción en KOH	2113.0 μ g	24.7 μ g
2.5	Fracción en HCl	630.0 μ g	32.0 μ g

Diferencias comparativas del contenido en β -1,3-1,6 Glucanos en hongos *Ganoderma lucidum* (Reishi) (biomasa vs extracto) en presencia de enzimas proteolíticas

Profesor Amin Karmali

akarmali@deq.isel.ipl.pt

Tabla II: Comparativa del impacto de enzimas proteolíticas sobre β 1,3-1,6 Glucanos, enzimas y actividad de metabolitos secundarios entre Reishi-MRL (biomasa) y Reishi Myco (extracto) en un gramo de polvo.

	Enzimas, polisacáridos y metabolitos secundarios por gramo de producto	En ausencia de enzimas proteolíticas		En presencia de pepsina		En presencia de tripsina	
		Reishi A MRL	Reishi B Myco	Reishi A MRL	Reishi B Myco	Reishi A MRL	Reishi B Myco
1	Contenido en proteína	44.8mg	40.5 mg	35.9 mg	30.5mg	37.1mg	33.2mg
2	β -1,3-1,6- glucanos con actividad antitumoral						
2.1	Fracción hidrosoluble	24.0mg	117.0mg	21.0mg	11.5mg	21.0mg	11.2mg
2.2	Fracción en agua caliente	29.0mg	750.0mg	22.0mg	5.0mg	25.0mg	7.1mg
2,3	Fracción en NaOH	976.0mg	2193.0mg	956.0mg	21.9mg	962.0mg	21.93mg
2.4	Fracción en KOH	2213.0mg	246.0mg	2103.0 mg	26.0mg	2113.0mg	24.7mg
2.5	Fracción en HCl	642.0mg	378.0mg	632.0mg	33.0mg	630.0mg	32.0mg
3	Actividad de peroxidasa	20.9mU	0.0mU	18.3mU	0.0mU	18.7mU	0.0mU
4	Glucoamilasa /Actividad de Beta-glucanasa	5.3 U	0.0 U	4.8 U	0.0mU	4.9 U	0.0mU
5	Actividad de proteasa	9.1mU	1.1mU	8.4mU	1.0mU	8.5mU	0.8mU
6	Actividad de glucosa-2-oxidasa	14.3mU	10.1mU	12.1mU	7.2mU	13.2mU	8.5mU
7	Actividad de superóxido dismutasa (SOD)	98.4mU	99.8mU	82.3mU	71.7mU	87.5mU	75.9mU
8	Citocromo P-450	1.4 nmoles	1.5nmoles	1.3nmoles	1.1nmoles	1.2nmoles	1.0nmoles
9	Citocromo P 450 reductasa	15.5mU	12.5mU	12.6mU	8.7mU	13.3mU	6.2mU
10	Metabolitos secundarios (Inhibidores de Trombina)	4.9%	1.1%	4.6%	1.0%	4.7%	1.0%

Referencias

1. *Production, purification and characterization of polysaccharides from Pleurotus ostreatus with antitumour activity.*
por 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.*
por Helga Mölleken, 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.*
por 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.*
por Ojha AK, Chandra K, Ghosh K, Islam SS. Carbohydr Res. 2010 ; 345(15): 2157-63

Nota: Una unidad enzimática (U) se define como la cantidad de enzima que se requiere para convertir un micromol de sustancia por minuto en producto bajo ciertas condiciones experimentales. Una miliunidad enzimática (mU) es la cantidad de enzima que se requiere para convertir un nanomol de sustrato por minuto en producto, bajo ciertas condiciones experimentales.

*Centro de investigación de Ingeniería Química y Biotecnológica – ISEL

La suplementación con Coriolus-MRL en pacientes infectadas con subtipos del virus HPV de bajo riesgo y de alto riesgo – la experiencia búlgara

Profesor Todor Chernev Email: tchernev@safesex.bg
Hospital Universitario de Obstetricia y Ginecología – Sofía, Bulgaria

INTRODUCCIÓN:

El Coriolus-MRL es un complemento alimentario que contiene la biomasa del hongo *Coriolus versicolor*. Estudios recientes han mostrado un efecto positivo de este inmunomodulador inespecífico en pacientes con HPV⁽⁴⁾. Los especialistas de Bulgaria acumulan una experiencia de cinco años con el uso de Coriolus-MRL y los resultados han demostrado una elevada eficacia en pacientes portadoras de HPV^(1,2).



Estudio 1 (2009-2010)

Materiales y métodos:

100 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 50 años, infectadas con subtipos del virus HPV de bajo riesgo y de alto riesgo; Periodo de tratamiento: 6 meses.

Tratamiento conservador: Coriolus-MRL 2 x 3 tabletas;

Tratamiento combinado: intervención quirúrgica + Coriolus-MRL 2x3 tabletas;

Tabla 1. Resultados de un estudio de 6 meses; número de pacientes y frotis PAP de los grupos respectivos.

1º MES		6º MES		
		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				

Tabla 2. Resultados de un estudio de 6 meses: pacientes que presentaban subtipos de HPV de alto riesgo y de bajo riesgo.

	1º MES	6º MES	
		Negativa	Positiva
Subtipos HPV de bajo riesgo	4	4	–
Subtipos HPV de alto riesgo	96	96	11

Resultados: Los resultados mostraron que 64 (88%) de las 73 pacientes con tratamiento conservador y 25 (93%) de las 27 pacientes con tratamiento combinado tuvieron resultados negativos para HPV.

Todos los tests PAP de las pacientes del grupo IIIa y IIIb revirtieron a grupo PAP I y/o II (Tabla 1).

Al final del estudio, solo 11 de las pacientes aún eran positivas a uno o más subtipos de HPV (Tabla 2).

Se halló que el subtipo 16 de HPV es el más resistente al tratamiento ⁽²⁾

Estudio 2 (2010-2012)

Materiales y métodos: 200 pacientes; Periodo de tratamiento: 6 meses; Tratamiento: Coriolus-MRL 2 x 3 tabletas.

Resultados:

El 95% de las pacientes revirtieron a un estado HPV negativo. El subtipo 16 de HPV de nuevo fue el más resistente. Las pacientes HPV positivas sin cambios histológicos revirtieron a estados HPV negativo en 3 meses. En las pacientes con displasia suave (CIN I), la suplementación con Coriolus-MRL pudo ayudar al cuerpo a eliminar la infección. En los casos de displasia severa (CIN II y CIN III) la suplementación con Coriolus-MRL pudo fortalecer el sistema inmune y reducir el riesgo de recaída.

También las parejas de las mujeres tomaron Coriolus-MRL, cerca del 70% de las parejas. El 90% de estas parejas revirtieron a estados HPV negativos después de 6 meses.

Conclusiones:

Coriolus-MRL no presenta reacciones adversas ni interacciones con los medicamentos principales empleados en el tratamiento y puede emplearse durante el embarazo. Es un valor añadido para los métodos de prevención y tratamiento (tanto combinados como conservadores) de la infección por HPV.

Referencias

1. Tcholakova A. *The importance of the immunity in the treatment of HPV infections.* MEDINFO 2012 (2), 28-29. e-mail: atcholakova@abv.bg
2. Borisov S. 2012. *Coriolus-MRL – Assessment of the effect on patients infected with low and high-risk types of HPV.* Clinical Journal of Mycology, Vol.3, Ed.2, 2-3. e-mail: sborissov@mail.bg
3. Chu K., Ho S., Chow A. (2002). *Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values.* Journal of Clinical Pharmacology, 42: 976-984.
4. Couto S. (2007). *Evaluation of Coriolus versicolor Supplementation in HPV Patients.* Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1:2-5. e-mail: jsilvacouto@sapo.pt



Coriolus versicolor – Innovación en la prevención de enfermedades oncológicas, especialmente HPV.

Yuliyana Bogdanova, PhD Email: bogdanova@mail.bg

Instituto: Instituto de Botánica, Academia Búlgara de Ciencias, 2 Chernorizec Hrabar Str., app.11, 1164 Sofia, Bulgaria Tel/Fax +359 2 963 1441

EXTRACTO

Coriolus-MRL es un nutriente complementario que contiene la biomasa del hongo *Coriolus versicolor* y se está estudiando para revertir los estados iniciales del cáncer cervical y para reducir los factores de riesgo en los casos recurrentes de virus HPV.

(PMID:19449722 / Akush Ginekol (Sofia). 2008; 47 Suppl 3:51-3. [PubMed – indexed for MEDLINE [Artículo original en búlgaro, a continuación una traducción a español aprobada por la autora].

RESUMEN

Coriolus-MRL es un nutriente complementario que contiene la biomasa del hongo *Coriolus versicolor* con ingredientes inmunomoduladores – β -glucanos y proteoglucanos. La investigación realizada en los últimos años ha ayudado a establecer los efectos de la biomasa de hongos en relación con la prevención del cáncer cervical en pacientes con HPV, así como con la prevención frente a otros hongos causantes de cáncer.

La nutrición inmunomoduladora implica un concepto nuevo, que supone la posibilidad de modular las actividades del sistema inmune mediante la ingesta de nutrientes específicos y el fortalecimiento del organismo, tanto de su capacidad de defensa, como de prevenir.

La micoterapia (tratamiento con hongos medicinales) es una parte importante de la nutrición inmunomoduladora. La actividad biológica de los hongos está relacionada con una mejora de la actividad cardíaca, un fortalecimiento del sistema inmune, el alivio de síntomas alérgicos, la normalización de los niveles de glucemia y la detoxificación del organismo. Uno de los más importantes efectos es la protección frente a virus inductores de cáncer. Estos virus tales como el virus del herpes humano tipo 8 (HHV-8), virus del papiloma humano (HPV), virus de Epstein-Barr (EBV) y virus de la hepatitis (HBV)⁽³⁾.

Se ha demostrado la relación entre el HPV y el desarrollo del cáncer cervical. Se conoce que el 80 % de todas las mujeres se infectan con HPV a los 4 años de comenzar su vida sexual, y que el 90% de todos

los casos de cáncer cervical están provocados por HPV. Trece de los 100 subtipos de HPV se consideran de alto riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. Los estudios de muchos autores demuestran la relación entre el HPV y el cáncer de próstata⁽⁷⁾, algunos casos de cáncer esofágico podrían ser también el resultado del mismo virus tanto en hombres como en mujeres, posiblemente a través de sexo oral.

Las vacunas anti-HPV introducidas en la pasada década de los años 90, son eficaces frente a los subtipos de alto riesgo de HPV 2 a 4, y son eficaces solo en mujeres que no estén infectadas por HPV. El tratamiento quirúrgico de las lesiones HPV no es posible en las fases tempranas y en muchos casos existe riesgo de recurrencia del proceso.

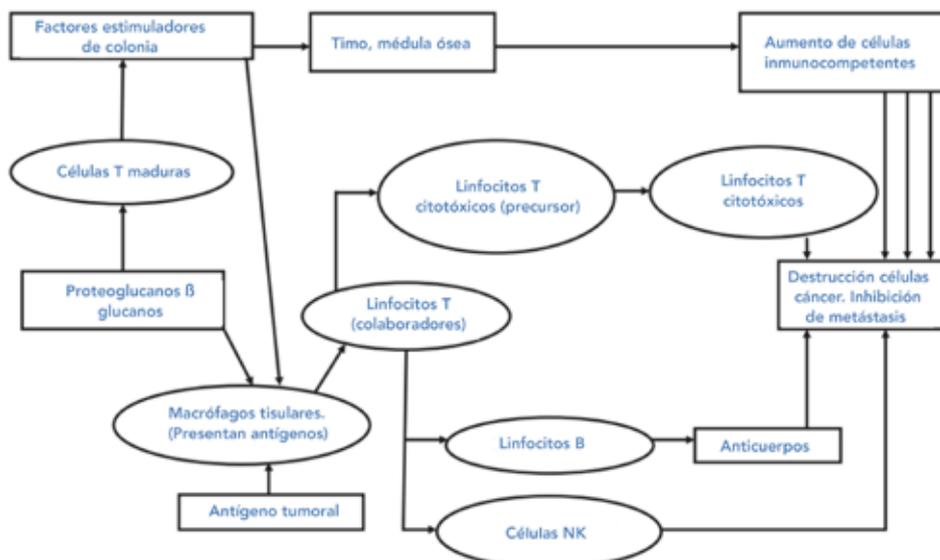
Coriolus versicolor es un hongo cuya biomasa actúa como un inmunomodulador inespecífico y es un complemento útil en pacientes con cáncer para fortalecer el sistema inmune, especialmente tras la quimioterapia y radioterapia⁽¹⁾.

Este hongo medicinal se distribuye ampliamente por los bosques de Norteamérica, Asia y Europa. Es un parásito de árboles de hoja caduca o de coníferas, o saprófito sobre tocones de árbol. Está formado por un micelio (conjunto de las hifas) y por los cuerpos fructíferos, donde se forman las esporas para la reproducción.

El efecto inmunoestimulante de *Coriolus versicolor* se debe a los β -glucanos y proteoglucanos que contiene. Los β -glucanos son polisacáridos, que están formados solo por residuos de glucosa, y los proteoglucanos son proteínas ligadas a cadenas de polisacáridos. Éstos tienen la capacidad selectiva de provocar apoptosis (muerte celular programada) en las células cancerígenas sin dañar a las células sanas⁽⁴⁾.

Fig.1 Capacidad selectiva de los β -glucanos de provocar apoptosis en las células cancerígenas.

Allá por la década de los pasados 70 se aislaron dos proteoglucanos





típicos de estas especies de hongos – el polisacárido K (PSK) y el polisacarpéptido (PSP) —. Numerosos estudios probaron la capacidad de estos componentes de estimular el efecto de las células NK y el aumento del número de los linfocitos T.

Se estableció la actividad de las enzimas en la prevención del estrés oxidativo, en la inhibición de la reproducción celular y su contribución a la detoxificación del organismo. El efecto inmunoestimulante se fortalece gracias al contenido de algunos metabolitos secundarios (lectinas, terpenoides y quelatos).

Una especie especialmente creada (CV-OH1), el resultado de 15 años de trabajo de científicos de Mycology Research Laboratories y de Gourmet Mushrooms Inc., California, EEUU, se emplea para el cultivo industrial de *Coriolus versicolor*. El micelio de esta especie tiene elevadas bioactividad y vitalidad y es genéticamente idéntica a las formas iniciales. El cultivo del hongo y todo el proceso de producción de tabletas asegura la preservación de los β glucanos, proteoglucanos y de las enzimas como principales factores inmunomoduladores. El control microbiológico necesario evita la presencia de impurezas y la acumulación de pesticidas y de metales pesados en la biomasa. El nutriente complementario Coriolus-MRL no es un extracto; contiene micelio y los cuerpos fructíferos jóvenes del hongo. De esta manera, se asegura el efecto sinérgico de los compuestos biológicamente activos presentes en la biomasa.

Más de 350 estudios y ensayos clínicos se han publicado desde 1971, cuando se descubrió el polisacárido K. Se ha demostrado la actividad de *Coriolus versicolor* en diversas enfermedades, especialmente oncológicas. Estudios recientes han demostrado su efecto positivo en pacientes con HPV.

El Dr. Silva Couto del Instituto de Oncología de Coimbra, Portugal, llevó a cabo un estudio clínico del efecto de *Coriolus versicolor* en pacientes con HPV con lesiones cervicales⁽²⁾. Participaron 39 pacientes con lesiones tipo LSIL, 22 de ellas con subtipo de HPV de alto riesgo. Se formaron dos grupos: un grupo control, sin tratamiento, y un grupo con ingesta de 6 tabletas (3g) de Coriolus-MRL al día, durante 1 año. Todas las pacientes se sometieron a colposcopia, biopsia y tipificación de HPV al comienzo y al final del estudio. Los resultados mostraron una citología cervical normal en 13 (72.5 %) de las 18 mujeres que tomaban Coriolus-MRL. En el grupo control, el porcentaje fue del 47.5 %. De las 10 pacientes de alto riesgo que tomaban Coriolus-MRL, 9 variaron su estado de HPV(+) a HPV(-). Solo una de las 12 mujeres del grupo control seguía HPV(-) al final del estudio. Este investigador ha reportado la remisión de displasia y la reversión del estado HPV(+) a HPV(-) en pacientes de alto riesgo con LSIL. En pacientes con lesiones HSIL, que todavía eran HPV(+) de alto riesgo después de la eiconización, el Dr Couto también reportó un efecto positivo.

La Dra. Jean Monro – Director médico en el Breakspear Hospital, UK aplicó Coriolus-MRL en 36 pacientes con síndrome de fatiga crónica e inmuno-deficiencia manifestada por diferenciación irregular de los linfocitos T, baja tasa de células NK, virus activos y altos títulos de anticuerpos IgG o IgM para una variedad de virus⁽⁶⁾. Las pacientes tomaron Coriolus-MRL – 6 tabletas de 500 mg durante 15 días, y 3 tabletas de 500 mg durante 45 días. Al final del estudio, se halló que

los valores de células NK se habían duplicado y que las cargas virales habían descendido. Basándose en estos resultados y en estudios previos de la influencia del ácido fólico en el control del HPV, la Dra. Monro recomienda un protocolo para Coriolus-MRL y ácido fólico durante 8 semanas, con el objetivo de evitar que las pacientes con HPV desarrollen cáncer cervical y revertir el proceso de displasia. Durante el periodo de tratamiento las pacientes tomaron 3 g de Coriolus-MRL diariamente así como 300 mg de ácido fólico diarios durante 1 semana y 10 mg de ácido fólico diarios durante 7 semanas. Se recomendó control microbiológico y marcadores inmunes para evaluar el efecto sinérgico de Coriolus-MRL y el ácido fólico⁽⁵⁾.

El Dr. L. J. Standish de la Escuela de Medicina Naturopática de la Universidad Bastyr ha recibido apoyo de la Fundación para la Investigación del Tratamiento del Cáncer (*Cancer Treatment Research Foundation* – CTRF, por sus siglas en inglés) para realizar un ensayo controlado por placebo con el fin de evaluar los efectos de la suplementación de *Coriolus versicolor* en el sistema inmune, la calidad de vida y la fatiga en las mujeres con cáncer de mama después de completar la radioterapia.

Coriolus-MRL es un suplemento nutricional apropiado para pacientes con inmunodeficiencia después de la enfermedad y después de intervención quirúrgica, para prevenir la actividad de los virus que provocan cáncer y como terapia complementaria en pacientes con cáncer cervical, cáncer de mama y cáncer de próstata.

Referencias:

1. Chu K., Ho S., Chow A. (2002). *Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values*. Journal of Clinical Pharmacology, 42: 976-984.
2. Couto S. (2007). *Evaluation of Coriolus versicolor Supplementation in HPV Patients*. Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1:2-5.
3. French A. 2007. *Coriolus versicolor Supplementation for Recurrent Herpes Simplex*. Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1: 11-12.
4. Jimenes Medina E., Berruguilla E., Romero I., Algarrá I., Collado A., Garrido F., García-Lora A. 2008. *The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumour cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis*. 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*. Clinical Journal of Mycology, Vol. 1, Ed. 10: 4.
6. Monro J. 2005. *Use of Coriolus versicolor in Chronic Fatigue Syndrome*. 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*. Cancer Res, 59(4):823-5.

Referencias adicionales búlgaras sobre Coriolus-MRL en PubMed:

- Akush Ginekol (Sofia). 2009; 48 Suppl 2:31.[*Coriolus-MRL-a new addition to the arsenal for complex treatment of oncogynecological diseases*]. [Artículo en búlgaro] Borisov S. PMID: 20380095 [PubMed – indexado para MEDLINE]

Relación entre el virus de herpes simple y la enfermedad de Alzheimer: Posible función preventiva de la suplementación nutricional con hongos

Profesor Tito Fernandes, profcattitofernandes@gmail.com

Director científico, Universidad Lúrio, Nampula, Mozambique, Tel: +25826214040; +258829565760

El herpes se presenta en dos formas frecuentes. La mayoría de la población se contagia del tipo 1 del virus del herpes simple (HSV-1), que provoca herpes labial, durante la infancia, no se transmite por contacto sexual. El virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2), también conocido como herpes genital, se transmite por contacto sexual.

En el año 2000, un grupo de investigadores dirigidos por el Dr. Frank M. LaFerla del departamento de Neurobiología del Comportamiento de la Universidad de California, Irvine, EEUU, demostraron que una proteína sintética que se parece al virus del herpes tipo 1 (HSV-1) emula la estructura y la función de la proteína denominada β -amiloide, un agente tóxico que se acumula en el cerebro de los pacientes con Alzheimer.⁽¹⁾

La secuencia genética reveló que dos tercios de la proteína vírica son idénticos a la proteína β -amiloide. Los investigadores demostraron que al igual que el β -amiloide, podría destruir las neuronas cerebrales, un factor clave en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Además, en ensayo de laboratorio, la proteína vírica formó unas fibras retorcidas de forma anómala (unas marañas neurofibrilares, denominadas "tau") como las que se observan en el cerebro de pacientes con Alzheimer – el marco definitorio de la enfermedad.⁽²⁾

Según el Dr. LaFerla "la mayoría de las personas están expuestas al HSV-1, pero no desarrollan Alzheimer. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las personas que están predispuestas genéticamente a la enfermedad de Alzheimer tienen más posibilidad de desarrollarlo si se exponen al herpes".⁽³⁾

Apoyando la hipótesis del Dr. LaFerla, en diciembre de 2008, la Profesora Ruth Itzhaki y su equipo en el Reino Unido, en la Facultad de Ciencias de la Vida de la Universidad de Manchester, publicaron en Journal of Pathology que el ADN del HSV-1 DNA se localiza muy específicamente en las placas amiloides: el 90% de las placas del cerebro de las personas que sufren la enfermedad de Alzheimer contiene ADN del virus HSV-1, y la mayor parte del ADN vírico se localiza dentro de las placas amiloides.⁽⁴⁾

El equipo había demostrado anteriormente que la infección por HSV-1 de las células de tipo nervioso induce la disposición del componente principal, β -amiloide, de las placas de amiloides. Estos hallazgos implican consecuentemente al HSV-1 como factor principal de la formación de depósitos y de placas, anomalías que muchos especialistas consideran que son agentes implicados en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

Los datos de la Universidad de Manchester sugieren firmemente que el HSV-1 tiene un papel destacado en la enfermedad de Alzheimer y apunta al uso de agentes antivirales para tratar la enfermedad. De hecho los experimentos preliminares han demostrado que el Aciclovir reduce la disposición del amiloide y también reduce otras características de la enfermedad que están provocadas, según se ha observado, por la infección por el HSV-1. Se ha dirigido una investigación posterior sobre el potencial uso del Aciclovir, Penciclovir y Foscarnet como agentes terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.^(4,5,6)

Además del uso de agentes antivirales anti-HSV1 para alterar el virus HSV1, los investigadores de la Universidad Médica de Carolina del Sur han sugerido el empleo de genes de inmunoglobulina (Ig) basándose en su papel putativo como moduladores de la respuesta inmune del huésped. En algunos estudios, el uso intravenoso de inmunoglobulina

actúa en sinergia con el antiviral Aciclovir.^(7,8)

Recientemente, en mayo de 2013, el Dr. LaFerla y sus colaboradores en el Instituto de Alteraciones de la Memoria y de Afecciones Neurológicas de la Universidad de California, Irvine, California, publicaron en American Journal of Pathology, que podría existir otro método alternativo para reducir la enfermedad de Alzheimer.

Los investigadores demostraron que la lipoxina A4 (LXA4) liberada por aspirina (15 μ g/kg) vía s.c., dos veces al día, redujo la activación de NF- κ B y los niveles de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, y también aumentó los niveles de IL-10 antiinflamatoria y del factor transformador de crecimiento B (beta). Estos cambios en el medio cerebral resultaron en conexiones de microglía según un fenotipo alternativo como caracteriza la regulación a la alta de YM1 y de arginasa-1 y la regulación a la baja de la inducción de la expresión de óxido nítrico sintasa.⁽⁹⁾ De hecho, los investigadores afirmaron que la activación de la señal LXA4 puede representar una nueva aproximación terapéutica para la enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁰⁾

Dado que existe la posibilidad de malestar gastrointestinal cuando se toma aspirina, ¿hay otra forma de conseguir la liberación de LXA4 y asimismo conseguir protección antiviral y antioxidante en forma de suplementación de SOD?

¿Por qué hongos nutricionales?

En los últimos diez años, el desarrollo clínico de la nutrición con hongos ha demostrado que *Coriolus versicolor* (biomasa) tiene unas propiedades como protector frente a virus, mientras que *Hericium erinaceus* (biomasa) muestra un contenido extremadamente elevado en SOD.

Teniendo en cuenta esta información, se dan cuatro razones para considerar el uso de hongos nutricionales de modo preventivo en pacientes con Alzheimer si se ha inducido por HSV-1:

Coriolus versicolor muestra un uso verificado clínicamente en la disminución de virus (EBV, CMV y HHV-6) relacionados con el síndrome de fatiga crónica.^(11,12)

Se ha utilizado *Coriolus versicolor* para aumentar la tasa de remisión de las lesiones LSIL así como para reducir la carga viral en pacientes con HPV.⁽¹³⁾

Hericium erinaceus presenta una cantidad de SOD muy elevada, que en presencia de enzimas proteolíticas por tableta de 500 mg tiene un contenido de SOD de 19.430x10³U.⁽¹⁴⁾ Este elevado contenido es importante puesto que en la infección por virus de herpes simple, apoE4 intensifica la latencia del virus y se asocia con el aumento del daño oxidativo del sistema nervioso central, y existe cierta evidencia de que la infección por virus de herpes simple combinado con un genotipo apoE4, podría asociarse con un aumento del riesgo de Alzheimer.⁽¹⁵⁾

Para aquellos pacientes que tienen problemas para tolerar los efectos secundarios de los antivirales frente a HSV-1 y/o para asumir la terapia de inmunoglobulinas Ig, hay una alternativa.

A continuación se presenta un estudio propuesto en dos partes para determinar si las biomasas tanto de *Coriolus versicolor* como de *Hericium erinaceus* son capaces de desencadenar la estimulación de la microglía por LXA4 e indirectamente reducir los síntomas del Alzheimer



Profesor Vittorio Calabrese, Email: calabres@unict.it
 Universidad Catania, Catania, Italy, Tel:+39 3288310716

en pacientes en fases tempranas de la enfermedad. Trabajando con la Universidad de Catania, la estructura del protocolo es la siguiente:

Protocolo para determinar si *Coriolus versicolor* y *Hericium erinaceus* estimulan la activación de lipoxina A4 (LXA4) en la circulación periférica y en el sistema nervioso central en ratas tratadas con una dosis equivalente en humanos a 3g diarios del producto de MRL, administrados vía oral, separados o combinados, en la mañana y en la noche, durante uno y tres meses, respectivamente. Al final del periodo de experimentación, los animales serán sacrificados y se determinará la actividad de LXA4 en suero, linfocitos y diferentes áreas cerebrales (corteza, núcleo estriado, materia gris, hipocampo y cerebelo) y comparado con el nivel de LXA4 de animales no tratados, como grupo control.

Se trata a 20 sujetos control y a 20 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en fases tempranas con *Coriolus versicolor* y *Hericium erinaceus* de MRL durante un periodo de 180 días (ver sección III). Para cada hongo (*Coriolus versicolor* y *Hericium erinaceus*) la pauta de suplementación debería ser seis tabletas (500 mg) al día o 3 g al día (3 tabletas por la mañana antes del desayuno y 3 por la noche antes de la cena). Periodo de suplementación: 180 días. Después del periodo de tratamiento se tomarán muestras de sangre y se determinará la actividad de LXA4 tanto en suero como en linfocitos junto con la expresión de

hemo oxigenasa-1 como marcador del potencial antiinflamatorio y antioxidante.

Tras la determinación del potencial de los hongos nutricionales para desencadenar la actividad de LXA4, el siguiente paso será probar clínicamente la hipótesis en pacientes en fases tempranas de Alzheimer.

Esquema del protocolo para el uso de hongos nutricionales en pacientes con Alzheimer en fase temprana.

A. Selección de pacientes:

1. Test de la enfermedad de Lyme y/o afecciones asociadas a la enfermedad de Lyme.*
2. Pacientes con predisposición genética al Alzheimer (basada en historia familiar).

Tabla I: Protocolo del ensayo en humanos propuesto y coste diario correspondiente del uso de hongos nutricionales en pacientes con Alzheimer.

3. Pacientes con carga viral elevada para HSV-1. (A definir).
4. Test cognitivo para determinar la línea basal. (ver punto 5).
5. Determinación del número de "momentos senior" por semana.

	<i>Coriolus versicolor</i> 500mg tabletas 6 tabletas/día= 3g	<i>Hericium erinaceus</i> 500mg tabletas 6 tabletas/día = 3g	
MES 1	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
MES 2	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
MES 3	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
MES 4	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
MES 5	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
MES 6	180 TABLETAS	180 TABLETAS	
TOTAL	1080 TABLETAS	1080 TABLETAS	
Envase de 90 tabletas	12	12	
Costo supuesto envase de €26	318	318.00	
Costo diario (€)	1.77	1.77	€3.53

*Si se debe a una enfermedad de Lyme sin tratar, entonces se debe comprender que la bacteria *Borrelia burgdorferi* no es la única causa potencial de la alteración neurológica ya que la alteración es multifactorial debido a la posible existencia de varias infecciones provocadas por un estado de debilidad inmunitaria previa. En la enfermedad de Lyme, se debe diagnosticar la bacteria y después equilibrar el sistema inmune de los pacientes con suplementación específica y cambios dietéticos.⁽¹⁶⁾

6. Suplementar durante seis meses y testar de nuevo la carga viral para HSV-1, el test de línea basal y el número de "momentos senior" por semana.

B. Programa de suplementación

El programa de suplementación para cada hongo (*Coriolus versicolor* y *Hericiium erinaceus*) debería ser de 6 tabletas (500 mg) al día o 3 g al día (3 tabletas por la mañana antes del desayuno y 3 tabletas por la noche antes de cenar). Periodo de suplementación: 180 días

C. Criterio de éxito tras 180 días:

Se buscan:

1. Cambios significativos en la situación cognitiva desde el día 0 al día 180.
2. Cambios significativos en la carga viral de HSV-1.
3. Cambios significativos en la sensación de bienestar, por ejemplo: tasa de cambio en el número de "momentos senior" experimentados en una semana.

D. Coste diario potencial para el pacientes de la suplementación con hongos

El precio de la suplementación de un tratamiento completo durante seis meses sería equivalente a dos "Big Macs" y refrescos al día.

Observaciones finales:

En resumen, puesto que podría existir una implicación vírica del inicio del Alzheimer, y dado que recientemente se ha confirmado el perfil de hongos nutricionales como inmunomoduladores a la par que como suplementación de SOD, parece que merecería la pena:

- a) determinar si la nutrición con hongos desencadena la actividad de la lipoxina A4 en la microglía, y si esto es así:
- b) dirigir un ensayo clínico en pacientes en fases tempranas con unos parámetros establecidos y reconocidos de éxito. Estos parámetros podría ser a) descenso en el establecimiento del Alzheimer y b) descenso en la tasa de producción de "tau".

Conclusión

Dado el número cada vez mayor de pacientes con Alzheimer y el incremento en los costes de salud para los pacientes de Alzheimer, los servicios gubernamentales de atención a la salud requieren protocolos seguros, clínicamente de confianza y rentables que traten los síntomas del Alzheimer; el protocolo de dos partes arriba mencionado podría ofrecer una herramienta rentable para el manejo de esta afección en los países en desarrollo y desarrollados

Referencias

- 1 American Chemical Society (12 mayo 2000). *New Evidence Found Linking Herpes and Alzheimer's*. *Science Daily*. Retrieved July 26, 2013, de <http://www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000512083302.htm>.
- 2 University of Manchester (7 diciembre 2008). *Cold Sore Virus Linked To Alzheimer's Disease: New Treatment, Or Even Vaccine Possible*. *Science- Daily*. Retrieved July 26, 2013, de <http://www.sciencedaily.com /releas- es/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 phyrhic 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 fac- tors 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 immounoglobulin 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.
- 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)*. Póster presentado en el 20º Congreso Europeo de Obstetricia y Ginecología, Lisboa, Portugal, 4-8 marzo 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 Hericiium erinaceus*. *Clinical Journal of Mycology* 2009 Vol II Pág 4 a 7.
- 13 Kulmann I, Minihane Am, Huebbe P, Nebel A , Rimbach G. *Apolipoprotien 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 Miklossy J. *Emerging roles of pathogens in Alzheimer disease*. *Expert Rev Mol Med*. 2011 Sept 20; 13 e 30 doi 10 1017/S14623994 1 1002006.