

NEWS



INTERNATIONAL MYCOTHERAPY INSTITUTE

Siamo lieti di presentare la prima uscita della newsletter dell'Associazione IMI (International Mycotherapy Institute), ente non profit, recentemente costituito da un gruppo di professionisti medici, biologi, farmacisti e veterinari con l'obiettivo di approfondire lo studio dei funghi medicinali ed il loro utilizzo nell'affiancamento alle terapie convenzionali e complementari. In questo numero verranno trattati principalmente temi legati all'immunomodulazione con principali riferimenti alle patologie allergiche. Verrà presentato il fungo **Ganoderma lucidum** o *Reishi*, principale protagonista nel trattamento causale di queste patologie, un articolo scientifico in lingua originale del *Dott. Powell* sul trattamento delle allergie, un articolo sui meccanismi molecolari di azione dei β -glucani ed uno sulla *Leishmaniosi canina*. Troverete inoltre una rubrica di "nutrizione" con i funghi, con vere e proprie ricette e il programma del Convegno Internazionale che si terrà il 21 aprile a Bologna.

Il Comitato Direttivo e Tecnico-Scientifico: Presidente *Dott. Ivo Bianchi Medico Chirurgo Spec. Medicina Interna; Vice Presidente* *Dott.ssa Stefania Cazzavillan Biologa Spec. Genetica;*

Segretario/Tesoriero *Gianni Girardi Naturopata;*

Membri: *Dott. Elio Martin Medico Chirurgo Spec. Oncologia - Dott. Gianfrancesco Hermann Medico Chirurgo Spec. Geriatria e Gerontologia - Dott. Roberto Marrocchesi Farmacista Naturopata - Dott. Marco Dalzovo Medico Veterinario - Prof. Dott. Roberto Dall'Aglio Medico Chirurgo Spec. Endocrinologia e Malattie del Ricambio - Dott. Mauro Mario Mariani Medico Chirurgo Spec. Angiologia.*

INCIPI



Introduzione alla Micoterapia

Dott. Ivo Bianchi

L'uso dei funghi medicinali come alimento o come integratore sta, negli ultimi decenni, diventando sempre più diffuso, sia da parte di medici, nutrizionisti e naturopati, sia da parte dei pazienti stessi che stanno apprendendo l'uso alimentare, tradizionale ed antico dei funghi che è quello di migliorare qualità e assimilabilità dei cibi.

Del resto, centinaia di anni di loro uso terapeutico in oriente e solide ed inconfutabili ricerche scientifiche moderne hanno suscitato l'interesse dei media e della stampa in particolare sulle possibilità terapeutiche offerte dai funghi eduli.

Molta di questa eccitazione è stata generata da ricerche scientifiche prodotte in rapida successione in vari paesi del mondo: dal Giappone agli Usa, dalla Cina all'Inghilterra, dal Brasile alla Corea.

Da queste ricerche emergono dei dati univoci, ovvero che i funghi medicinali in toto, parti di essi od i loro estratti hanno vari effetti benefici a livello organico.

In particolare la maggior parte dei funghi medicinali agisce, ognuno in maniera specifica, ma tutti i generale su:

- metabolismo glucidico e lipidico;
- chelazione di metalli pesanti;
- riequilibrio del sistema immunitario;
- antagonizzazione delle spinte anomale di crescita cellulare.

E' quindi ormai chiaro che i funghi non velenosi, pur essendo spesso semplici alimenti, possono sostanzialmente aiutare i pazienti in patologie per le quali la medicina ufficiale non ha proposte terapeutiche semplici o prive di effetti collaterali.

Tra queste patologie possiamo includere: diabete, ipercolesterolemia, aterosclerosi, cancro, virus di vario tipo (epatite C, HPV, Herpes virus, Epstein virus ...), asma, allergie, etc...

Tuttavia, mentre sono noti a molti i benefici dell'alimentazione a base di funghi medicinali, non tutti i funghi che si trovano sul mercato hanno chiari effetti terapeutici.

In effetti solo un numero ristretto di funghi, usati in un certo modo ed a certi ben definiti dosaggi, ha un effetto terapeutico chiaro, come è dimostrato da moltissimi lavori scientifici, sulle patologie croniche, in particolare se correlate ad un deficit immunologico.

Pertanto non è sempre facile capire il ruolo dei funghi medicinali in terapia se non si individuano alcune chiavi di lettura che possono derivare sia dalla Medicina Tradizionale Cinese che dalla ricerca clinica convenzionale.

Il primo punto da considerare in una seria prospettiva di micoterapia scientifica è la chiara relazione esistente tra metodi di produzione e qualità ed efficacia del fungo terapeutico. Nulla deve essere lasciato al caso e quindi momenti cruciali saranno:

- scelta e selezione delle spore;
- terreno di semina;
- momento di raccolta;
- momento e modalità di preparazione;
- stoccaggio del prodotto finito.

La maggior parte dei lavori scientifici che mi è stato possibile reperire, parla di funghi somministrati con acqua calda o di uso clinico di estratti acquosi dei funghi stessi. Tutto ciò è anche in accordo con le modalità d'uso dei funghi terapeutici da parte della tradizione medica orientale. Tuttavia l'esperienza di molti clinici, me compreso, ha portato ormai alla convinzione che i funghi medicinali possono essere usati in diverse forme e preparazioni. Le indicazioni cliniche per ogni fungo, sono ovviamente le stesse, ma modalità e tempi di somministrazione, oltre che il dosaggio vanno adattati a seconda che si usino le spore, il fungo intero, il micelio o l'estratto acquoso od alcolico. Da quanto suddetto, consegue che un ulteriore e fondamentale punto da considerare è la corretta comprensione dell'etichetta con cui viene venduto il fungo terapeutico. Essa deve descrivere:

- l'esatto tipo di fungo contenuto nella confezione;
- la parte del fungo impiegata (fungo intero, spore, micelio, estratto);
- la esatta quantità del fungo in ogni singola dose;
- l'eventuale presenza di additivi, addensanti o altro.

Queste informazioni ci permettono di individuare il prodotto più adatto ad affrontare una determinata patologia. Spesso infatti le indicazioni e la posologia saranno diverse nella fase terapeutica di attacco o di mantenimento.

Poiché oggi si conoscono con una certa precisione i dosaggi necessari per le varie fasi delle diverse patologie croniche, tutte queste informazioni sono cruciali per una corretta impostazione terapeutica. In questo breve lavoro cercherò di dare informazioni dettagliate ma semplici sui principali funghi medicinali, in modo che, sia il medico che il paziente possano capire il meccanismo di azione, indicazioni, dosaggi, indicazioni terapeutiche e limiti dell'impiego medico dei funghi terapeutici.

La Natura dei Funghi

Il funghi hanno un ruolo essenziale nell'equilibrio del mondo in cui viviamo. Essi sono coinvolti nella degradazione e nel riciclaggio della materia vivente e sono essenziali per rendere nuovamente biodisponibili i prodotti del catabolismo di piante ed animali.

Possiamo dire che grazie alla digestione enzimatica dei funghi, piante ed animali morti, ritornano ai loro componenti primitivi che poi sono resi disponibili per nuove forme di vita. In particolare i funghi assorbono e rendono nuovamente biodisponibili i minerali costituendo una sorta di connessione tra il

mondo minerale inanimato ed il mondo vivente. Gran parte dell'humus, che poggia sulla crosta rocciosa della Terra e solo sul quale possono crescere le piante e svilupparsi gli animali, è costituito da funghi. Il loro grande tropismo per i minerali li rende anche atti ad assorbirli da strutture rocciose e quindi essi rappresentano sulla Terra l'essenziale anello di passaggio dalla vita inanimata a quella animata. Vi sono almeno 700 specie di funghi che possono essere ritenuti utili come cibo, da parte dell'uomo.

Molti di questi funghi hanno anche un importante ruolo terapeutico nella prevenzione e nel trattamento di svariate patologie. In realtà il ruolo in medicina di questi funghi è un fatto secondario, essi sono prima di tutto degli alimenti e come molti altri cibi hanno anche un valore terapeutico.

Ebbene, in alcuni funghi mangerecci tale valore terapeutico è così elevato da farne armi utilissime anche in patologie gravi. Quello che normalmente viene ritenuto il fungo altro non è che il corpo fruttifero del fungo stesso.

Esso rappresenta quella parte del fungo che cresce al di sopra del suolo ed ha lo scopo di rilasciare le spore, parte fondamentale del ciclo riproduttivo.

Alcuni funghi non sviluppano un corpo fruttifero e rilasciano le loro spore senza questo passaggio vegetativo. Le spore fungine sono trasportate dal vento e dall'acqua.

Quando arrivano in un ambiente favorevole esse germinano e danno vita ad una nuova colonia. Il primo stadio della formazione di un fungo consiste nell'emergere di filamenti chiamati ife, dalle spore germinate. Le ife originali iniziano a crescere nel terreno cercando altre ife compatibili con cui accoppiarsi. Dopo l'accoppiamento, le ife si espandono in tutte le direzioni, colonizzando il suolo circostante o invadendo alberi morti. La complessa rete interconnessa di ife si chiama: Micelio. Il micelio progressivamente cresce e si espande, vicino alla superficie o su legno in decomposizione.

Il corpo fruttifero che noi vediamo sulla superficie del terreno o sui tronchi, non è altro che micelio compattato che si espande fuori dal terreno tipicamente in primavera ed in autunno dopo le piogge stagionali. I funghi si collocano alla base della scala evolutiva ma, quasi similmente agli esseri umani, hanno un efficiente apparato immunitario capace di proteggerli contro una gran quantità di patogeni.

Durante la fase micelio i funghi digeriscono attivamente il cibo emettendo enzimi digestivi che degradano le sostanze organiche in decomposizione.

Tuttavia prima che il cibo digerito possa essere assorbito dalle loro cellule ed utilizzato, i funghi devono inattivare tossine e contrastare agenti patogeni.

Questo obiettivo viene raggiunto rilasciando speciali polisaccaridi ed altre sostanze chimiche all'interno delle cellule dove entrerà il cibo. Nel corso di questo processo vengono sintetizzate molte di quelle sostanze che si sono rivelate importantissime per stimolare o sostenere l'apparato immunologico umano.

Standardizzazione

Sembra a tutt'oggi esserci una grande confusione nella standardizzazione degli estratti di funghi. Per comprendere al meglio il problema, dobbiamo prendere in rassegna l'uso dei funghi terapeutici da parte della Medicina Tradizionale Cinese e le conferme scientifiche sulle proprietà terapeutiche dei funghi fornite dalla ricerca scientifica moderna. Solo fondendo queste due prospettive riusciremo ad avere una nozione sufficientemente chiara di questa complessa materia. Il punto di incontro è lo studio degli estratti in acqua calda.

Uso Tradizionale

Nella tradizione medica cinese i funghi sono stati sempre impiegati sotto forma di tè, di bevanda, di estratti acquosi. L'estrazione è stata fatta sempre usando la polvere di funghi per preparare dei tè o dei decotti. Nel preparare un decotto, la polvere od il fungo intero vengono bolliti lentamente in acqua per un tempo che va dai 20 ai 120 minuti. Questo procedimento non deve essere confuso con la preparazione di un'infusione nella quale l'acqua calda viene semplicemente versata sulla polvere. Qualsiasi cultore della Medicina Tradizionale Cinese confermerà che il decotto è il modo tradizionale ma anche più efficace per preparare funghi medicinali ad effetto tonico od immunostimolante.

Ricerca Moderna

Facendo una revisione della letteratura scientifica sui funghi medicinali, è facile evidenziare come la maggior parte delle esperienze scientifiche si riferisca proprio all'uso di estratti con acqua calda o con acqua calda ed alcool. Questo metodo è usato per quasi tutti i funghi medicinali, inclusi coriolus, shiitake, maitake, cordyceps, e reishi. L'estrazione con acqua calda è anche alla base di tutte le preparazioni derivate, come Lentinano e LEM dallo shiitake, Maitake D-Fraction e MaitakeGold 404® dal maitake, e PSK/VPS e PSP dal Coriolus versicolor. Tuttavia recenti ricerche, soprattutto cliniche, condotte quindi sull'uomo hanno dimostrato l'opportunità dell'uso del fungo intero per sfruttare al massimo tutte le molteplici proprietà terapeutiche, in parte ancora sconosciute, del fungo stesso. Del resto si è visto come, anche in fitoterapia, l'impiego della pianta in toto, sia preferibile all'impiego di sue parti od estratti. Se invece si vogliono sfruttare le proprietà enzimatiche del fungo, sarà preferibile usare il micelio, parte più ricca in assoluto, appunto in enzimi. Quindi riassumendo potremo dire che, è indicato l'uso di:

- **Estratti di funghi:** in caso di patologie gravi ed avanzate quali cancro o virus conclamati;
- **Preparati del fungo intero:** in molteplici situazioni cliniche comuni e in caso di terapia d'appoggio a patologie organiche degenerative;
- **Preparati del micelio:** in caso si necessiti di uno stimolo immunologico;

- **Preparati delle spore:** in caso di patologie allergiche e infiammatorie.

Peculiarità della Preparazione dei Funghi Medicinali

Molte delle nozioni che si applicano alla preparazione dei farmaci derivati da piante non si applicano alle preparazioni di funghi, che peraltro non sono piante ed hanno una struttura completamente diversa dai vegetali. Punto essenziale è che i vegetali hanno una parete cellulare di cellulosa mentre i funghi hanno una parete cellulare di chitina. La chitina è la stessa sostanza che si trova nell'esoscheletro dei crostacei, quali aragoste e granchi. Questo dato è molto importante, dal momento che la chitina non è digeribile da parte degli esseri umani. L'estrazione con acqua calda tende a rendere più facilmente degradabili queste strutture facilitando l'assorbimento delle sostanze contenute nei funghi da parte dell'essere umano. Ne deriva che anche se normalmente potremo usare polvere del fungo intero o del micelio, in alcuni pazienti particolarmente gravi o non responsivi o con particolari problemi digestivi, è utile, in seconda battuta, passare all'uso degli estratti acquosi dei funghi medicinali. Secondo alcuni autori l'estrazione in acqua calda è il solo metodo provato essere valido per rompere le pareti cellulari di chitina e permettere il rilascio dei polisaccaridi bioattivi strutturalmente intatti e non danneggiati. Questo è tuttavia contraddetto dai lusinghieri risultati ottenuti nei pazienti dai terapeuti tedeschi, inglesi e statunitensi che usano correntemente funghi in toto o miceli dei funghi polverizzati.

I beta Glucani

I beta Glucani sono specifici e particolari polisaccaridi che si trovano soprattutto nelle pareti cellulari dei funghi medicinali. I polisaccaridi sono presenti sia nelle strutture vegetali che nei tessuti animali ma quelli fungini sono estremamente più complessi dal punto di vista molecolare.

Diversamente dalle sostanze contenute nelle piante, che sono alla base dell'80% delle molecole utilizzate oggi in farmacologia, i polisaccaridi fungini, per la loro complessità strutturale, sono difficilmente sintetizzabili in laboratorio. I beta Glucani sono delle molecole a lunga catena o macromolecole, hanno forma spiraliforme e ripetono una sequenza fissa di zuccheri. La struttura a spirale ed i legami tra le varie catene realizzano un complesso tridimensionale del tutto caratteristico. Il termine beta glucano caratterizza il tipo di struttura molecolare che viene poi ulteriormente definito come beta 1-4 o beta 1-3 per descrivere le caratteristiche di legame della catena polisaccaridica. La struttura di glucosio chiave del beta Glucano è formata da sei atomi di carbonio, ognuno di questi può essere il termine della catena o l'inizio di una diramazione. I beta 1-3 glucani hanno legami che vanno dal primo al terzo atomo di carbonio, i beta 1-4, dal primo al quarto. Solo negli anni '80, ricercatori dell'Università di Harvard hanno cominciato a capire l'importanza critica della dimensione e della struttura

dei beta Glucani per la loro capacità di stimolo dell'apparato immunitario I ricercatori hanno osservato che le molecole polisaccaridiche dei funghi medicinali si legano con un classico meccanismo "lock and key" a recettori specifici situati sulla membrana dei macrofagi. Il legame del beta Glucano con il recettore stimola la cellula macrofagica ma è fondamentale la specificità strutturale del ligando. Questo è tuttavia contraddetto dai lusinghieri risultati ottenuti nei pazienti dai terapeuti tedeschi, inglesi e statunitensi che usano correntemente funghi in toto o miceli dei funghi polverizzati. Analoghi siti recettoriali sono stati individuati su altre cellule del sistema immunitario, quali i linfociti natural killer ed i granulociti neutrofili. Ulteriori ricerche hanno dimostrato che beta Glucani con diversa struttura molecolare evocavano diverse risposte immunitarie.

Questi risultati della ricerca di base aprono la strada ad un gran numero di applicazioni terapeutiche e rappresentano la spiegazione scientifica di quanto già osservato nella clinica con l'applicazione dei diversi funghi medicinali.

Bibliografia

Alexopoulos, C. J. and C. W. Mims. *Introductory Mycology*. Wiley, 1979, p. 10.

Aoki, T. 1984. "Lentinan." In *Immune Modulation Agents and Their Mechanisms*, R. L. Fenichel and M. A. Chirgis, eds. *Immunology/ Studies*. 25:62-77.

Bensky, D., et al. *Materia Medica of Chinese Herbal Medicine*. Eastland Press, Seattle, 1993, pp. 338-39.

Chang, H. M. and P. But. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*. Vol. I. Singapore: World Scientific, 1986.

Chen, D. G. Effects of JinShuiBao capsule on the quality of life of patients with chronic heart failure. / *Administration Traditional Chinese Med* 5(suppl), (1995):40-45.

Chen, Y. P, et al. Comparisons of fermented *Cordyceps mycelia* and natural *Cordyceps sinensis* in treating 30 patients with renal failure. *Chinese Traditional Herbal Drugs* 17(6), (1986):256-258.

Cheng, Z., et al. Effects of ling zhi on hemorrheology parameters and symptoms of hypertension patients with hyperlipidemia and sequelae of cerebral thrombosis. In: Shu S. and M. Mori, eds., *The Research on Ganoderma lucidum (Part One)*. Volume 1. Shanghai Med Univ., 1993, pp. 339-342.

Cheng, J. H., et al. Analysis of therapeutic effect of Jinshuibao capsule in adjuvant treatment of 20 patients with terminal stage of lung cancer. / *Administration Traditional Chinese Med* 5(suppl), (1995): 34-35.

Chihara, G., et al. Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Shiitake). *Nature*, 222 (1969): 637.

Feng, M. G., et al. Vascular dilation by fermented mycelia of *Cordyceps sinensis* in anesthetized dogs. / *Chinese Materia Medica* 12(12), (1987):745-749.

Fujimaya, Y, et al. Tumor specific cytotoxic and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murrill. *Anticancer Res*, 19 (1999):113-118.

Fujimiyama, Y, et al. Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murrill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis. *Cancer Immunol Immunother*, 46 (1998):147-159.

Hans, S.R. Experiences in treating patients of chronic bronchitis and pulmonary diseases with Cs-4 capsule (JinShuiBao). / *Administration Traditional Chinese Med* 5(suppl), (1995): 33-34.

Hayakawa, K., N. Mitsunashi, and Y. Saito, et al. Effect of krestin (PSK) as adjuvant treatment on the prognosis after radical radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.*, 13(5C): September-October, (1993): 1815-1820.

He, X. G., Seelen, J., Chemical Analysis as Quality Control Method for Medicinal Mushroom Extracts, *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 6(3), (2004) 253-261.

Hikino, H., et al. Mechanisms of hypoglycemic activity of ganoderman B: A glycan of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Planta Med* 55(4), (1989):385.

Hiroaki, Nakazato, et al. Efficacy of immunochemotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. *Lancet* vol. 343 (1994).

Hobbs, C. *Medicinal Mushrooms*. Loveland, CO: Interweave Press Inc., 1996, p.110.

Huang, Y, et al. Toxicity study of fermentation *Cordyceps mycelia* B1414. *Zhongchengyao Yanjiu* (10), (1987): 24-25.

Ikezawa, M., et al. Fate and Distribution of an Anti-Tumor Protein-Bound Polysaccharide PSK (Krestin). *International Journal of Immunopharmacology* 10(4), (1988): 415-423.

Ito, H., et al. Anti-tumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) and its mechanisms in tumor-bearing mice. *Anticancer Res.*, 17 (1997): 277-284.

Jong, S. C. and J. M. Birmingham. Medicinal benefits of the mushroom *Ganoderma lucidum*. *Adv Appl Microbiol* 37 (1992):101-134. Kolotushkina, E. V., M. G. Moldavan, and K. Y. Voronin, et al. The

influence of *Hericium erinaceus* extract on myelination process in vitro. *Fiziol Zh* 49(1), 2003: 38-45.

Kupin, V. A new biological response modifier *Ganoderma lucidum* and its application in oncology. In: Proceedings of the 4th international symposium on *Ganoderma lucidum*; Seoul. *Cancer Res Ctr*, June 10, 1992, pp.49-50.

Liu, B., and Y. Bau. *Fungi Pharmacopoeia*. Kiniko Press, 1980, pp. 170-172.

Lovy, A., B. Knowles, and R. Labbe, et al. Activity of edible mushrooms against the growth of human T4 leukemic cancer cells, HeLa cervical cancer cells, and *Plasmodium falciparum*. *Journal of Herbs, Spices, and Medicinal Plants* 6(4), (1998): 49-57.

Manabe, N., et al. Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on in vivo hepatic energy metabolism in the mouse. *Jpn J Pharmacol* (I), (1996):85-88.

Mizuno, M., et al. Polysaccharides from *Agaricus blazei* stimulate lymphocyte T cell subsets in mice. *Bioscience Biotechnology Biochem.* 62 (1998):434-437.

Morikawa, K., R. Takeda, M. Yamazaki, et al. Induction of tumoricidal activity of polymorphonuclear leukocytes by a linear 1,3-D-glucan and other immunomodulators in murine cells. *Cancer Res.* 45: (1985): 1496-1501.

Nakazato H., A. Koike, and S. Saji, et al. Efficacy of immunotherapy as adjuvant treatment after curative resection of gastric cancer. Study Group of Immunotherapy with PSK for Gastric Cancer. *Lancet* 7;343(8906), (May 1994):1122-1126.

Nanba, H. and P. Kumar. *The Therapeutics of Maitake Mushroom in Japan*. Kobe, Japan: New Editions Health World, 1995, p. 21.

Oka, M., et al. Immunological analysis and clinical effects of intrabdominal and intrapleural injection of lentinan for malignant ascites and pleural effusion. *Biotherapy* 5 (1992):107-112.

Shao, G., et al. Treatment of hyperlipidemia with *Cordyceps sinensis*: A double-blind placebo controlled trial. *MI J Orient Med* 15(2), (1990): 77-80.

Shiao, M. S., et al. Natural products and biological activities of the Chinese medicinal fungus *Ganoderma lucidum*. *Am Chem Soc* 547 (1994):342-354.

Soo, T. S. The therapeutic value of *Ganoderma lucidum*. In Buchanan et al., *Ganoderma systematics, phytopathology and pharmacology*. Proceedings of contributed symposium 59A, B; 5th International Mycological Congress; Vancouver (August 14-21, 1994), pp.105-113.

Stavinoha, W. B., et al. Study of the anti-inflammatory activity of *Ganoderma lucidum*. Research paper presented at the Third Academic/Industry Joint Conference; August 18-20, 1990; Sapporo Park Hotel (Japan).

Tomada, M., et al. Glycan structures of ganoderans B and C, hypoglycemic glycans of *Ganoderma lucidum* fruit bodies. *Phytochemistry* 25:28 (1988):17-20.

Torisu, M., Y. Hayashi and T. Ishimitsu, et al. Significant prolongation of disease-free period gained by oral polysaccharide K (PSK) administration after curative surgical operation of colorectal cancer. *Cancer Immunol Immunother* 31(5), (1990):261-268.

Torisu, M., et al. Significant prolongation of disease-free period gained by oral PSK (*Coriolus versicolor*) administration after curative surgical operation of colon cancer. *Cancer Immunology Immunotherapy* 31 (1990):261-268.

Upton, R., et al. *Reishi Mushroom (Ganoderma lucidum) Standards of Analysis, Quality Control, and Therapeutics*. *American Herbal Pharmacopoeia* (September 2000), p. 9.

Wang, J.C., S. H. Hu, C. H. Su, et al. Antitumor and immunoenhancing activities of polysaccharide from culture broth of *Hericium* spp. *Fiziol Zh* 49(1), (2003):38-15.

Xie, Z., et al. *Dictionary of Traditional Chinese Medicine*. The Commercial Press Ltd., Hong Kong, (1988), p. 201.

Xu, J. M. and H. J. Zheng. Treating 64 patients with arrhythmia by Ningxin-bao capsule: A randomized, double-blind observation.

Shanghai J Traditional Chinese Med (4):4-5:1994.

Yang, W., et al. Clinical study of fermentation product of *Cordyceps sinensis* on treatment of hyposexuality. / *Admin Traditional Chinese Med* 5(suppl) (1995):23-24.

Zhang, Z., et al. Clinical and laboratory studies of JinShuiBao in scavenging oxygen free radicals in elderly senescent XuZheng patients. / *Admin Traditional Chinese Med* 5 (suppl) 1995:14-18.

Zhou, L. T., et al. Short term curative effect of cultured *Cordyceps sinensis* (Berk) Sacc. Mycelia in chronic hepatitis B. *China / Chinese Materia Medica* 15(1) (1990): 14-18;53-55.



GANODERMA LUCIDUM LING ZHI - REISHI

Dott. Ivo Bianchi

Fungo parassita o saprofito, non commestibile per il suo sapore amaro e la consistenza legnosa, cresce solitario o in pochi esemplari dalla primavera all'autunno su ceppi di latifoglie, in particolare quercia e castagno. Il corpo fruttifero del fungo ha un colore che varia dal rosso al quasi nero ed ha un caratteristico aspetto lucido da cui il nome scientifico.

È un fungo molto raro in natura che tuttavia si riesce attualmente a coltivare con successo a fini commerciali. È annoverato tra le 10 sostanze terapeutiche naturali più efficaci. In Cina e in Giappone viene considerato il fungo dell'immortalità. In oriente è conosciuto anche come "Erba della Potenza Spirituale" o "Fungo dei Diecimila Anni"; viene coltivato e utilizzato in polvere, in decotti

acquosi e in estratti alcoolici o in capsule, per le sue proprietà farmacologiche; agisce come regolatore delle funzioni organiche e viene utilizzato per la prevenzione di ipertensione, problemi di fegato e cardiovascolari, trombosi, allergie, ecc... Esistono notizie documentate, sul suo impiego in Cina fin da vari secoli prima di Cristo. È considerato un grande adattogeno, la miglior scelta per uno stimolo generale dell'organismo ed un sostegno antisenescenza.

CARATTERISTICHE GENERALI

Esaustive ricerche hanno dimostrato che il fungo Reishi contiene vari gruppi di sostanze farmacologicamente attive tra cui in particolare:

- Vari Polisaccaridi capaci di potente stimolo immunologico anche grazie ai loro effetti sulle citochine;
- Triterpeni con azione adattogena ed in particolare con proprietà anti ipertensive ed anti allergiche.

La gran parte di questi triterpeni sono contenuti nel corpo fruttifero e nelle spore, mentre sono assenti nel micelio.



Regno: Fungi

Phylum: Basidiomycota

Classe: Hymenomycetes

Ordine: Polyporales

Famiglia: Ganodermataceae

Specie: Ganoderma lucidum

Scendendo nei particolari, il Ganoderma lucidum contiene:

- Sali minerali: Ferro, Zinco, Rame, Manganese, Magnesio, Potassio, Calcio, Germanio;
- Vitamine B in particolare folina;
- 17 aminoacidi tra cui tutti gli essenziali;
- Polisaccaridi costituiti da: glucosio, galattosio, mannosio con tracce di xilosio e fucosio;
- Steroli precursori ormonali;
- Sostanze ad attività anti istaminica;
- Adenosina;
- Triterpeni:
 - Acido Lucidenico;
 - Acido Ganodermico;
 - Acido Genolucido.

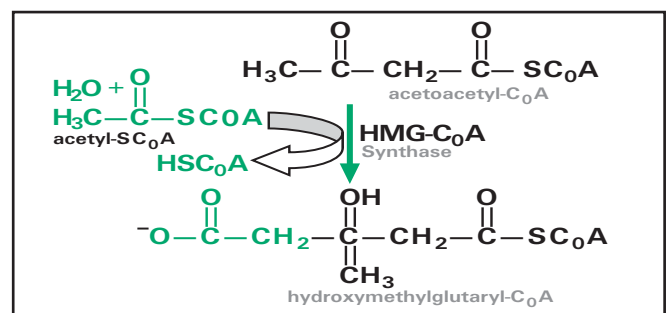
Effetti a livello

Cardiovascolare

Vari studi hanno dimostrato che il Reishi inibisce l'aggregazione

piastrinica e riduce la pressione arteriosa. In uno studio condotto su 33 pazienti, i ricercatori hanno dimostrato che la somministrazione del fungo diminuiva in maniera significativa i livelli del colesterolo, nell'arco di 2 settimane. In Medicina Tradizionale Cinese il fungo Reishi è correntemente usato come ipocolesterolemizzante e tale effetto è attribuibile a due fattori:

- Ostacolo della sintesi endogena di colesterolo tramite inibizione dell'enzima HMG-CoA Reductasi;
- Inibizione dell'assorbimento intestinale di colesterolo.



La grande disponibilità di acetyl CoA che si crea con il blocco della HMG-CoA Reductasi attiva il ciclo di Krebs giustificando molti degli effetti terapeutici, non solo cardiocircolatori, del fungo.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI DEL GONODERMA LUCIDUM

- Inibizione dell'aggregazione piastrinica;
- Riduzione dell'ipertensione con un meccanismo simil ACE inibitore;
- Inibizione della sintesi di colesterolo endogeno per blocco della HMG-CoA Reductasi;
- Inibizione dell'assorbimento enterico di colesterolo.

Effetti sul Sistema Immunitario

Reishi è da molti anni, soprattutto in oriente, prescritto correntemente per supporto, a lungo termine, della funzione immunitaria.

Il suo effetto di stimolo immunologico lo rende ovviamente importante nell'ambito della strategia naturale delle neoplasie. In uno studio ospedaliero a doppio cieco, effettuato su quarantotto pazienti con carcinomi in fase avanzata, furono somministrati estratti di questo fungo per trenta giorni.

Dopo questo periodo i ricercatori hanno constatato un netto aumento della risposta immune evidenziato da un incremento dei linfociti T e da una diminuzione della conta dei CD8.

Tutti i pazienti manifestavano inoltre minori effetti collaterali da chemioterapia e più rapida ripresa dopo la chirurgia. Molti studi hanno dimostrato effetto antitumorale nell'animale da esperimento, tuttavia sono necessari ulteriori ricerche cliniche ed esperienze in medicina umana.

In Cina sono stati studiati 2000 pazienti con bronchite cronica che, dopo somministrazione di uno sciroppo a base di Reishi, sono migliorati del 60-90%. Lavori scientifici hanno evidenziato inoltre l'efficacia antivirale del Reishi, in particolare nei confronti di:

- Herpes simplex virus tipo 1 (HSV-1) and tipo 2 (HSV-2);
- Virus Influenzale A virus (Flu A);
- Vari ceppi della stomatite vescicolare virale (VSV).

Questo fungo può quindi avere un importante ruolo preventivo nell'Herpes recidivante e nelle influenze di tipo A. Vari studi hanno dimostrato anche la sua efficacia nei confronti dell'Epstein Barr virus.

Lavori scientifici hanno evidenziato l'efficacia antivirale del Reishi, anche nei confronti di HIV per l'azione anti transcriptasi dei Terpeni contenuti nel fungo. Inoltre gli stessi Terpeni del Reishi hanno spiccate proprietà antiossidanti e possono proteggere le strutture cellulari dai danni legati allo stress ossidativo.

Ruolo nel Metabolismo Glicemico

Studi in vitro e sull'animale da esperimento hanno dimostrato un significativo effetto ipoglicemizzante del Reishi. Queste proprietà sono in gran parte dovute a polisaccaridi noti come Ganoderani A, B, e C. L'effetto ipoglicemizzante si esplica attraverso tre meccanismi:

- aumento dei livelli di insulina;
- stimolo dell'utilizzazione periferica di glucosio;
- stimolo del metabolismo epatico del glucosio.

Azione Anti Infiammatoria

Molti studi in vitro e sull'animale da esperimento hanno evidenziato gli effetti anti infiammatori del Reishi e dei suoi estratti. In particolare uno studio ha evidenziato che 50 mg di polvere di questo fungo ha effetti paragonabili a 5 milligrammi di idrocortisone. Recenti esperienze cliniche hanno confermato le straordinarie proprietà anti infiammatorie di questo fungo che si è rivelato utile in patologie infiammatorie croniche anche molto complesse quali l'artrite reumatoide.

Ruolo nelle Epatopatie

Il fungo Reishi è usato comunemente in Medicina Tradizionale Cinese per le sue proprietà epatoprotettive. Un piccolo studio su 4 pazienti con epatite B e transaminasi e bilirubina elevate ha confermato l'uso tradizionale del fungo nelle epatopatie a carattere infiammatorio. La somministrazione per 3 mesi di 6 grammi del fungo, ha determinato una significativa riduzione delle transaminasi dopo un mese ed una loro normalizzazione dopo tre mesi. E' stata anche notata una attività antifibrotica del fungo, a livello epatico. Recentemente è stato utile associato alla chemioterapia per prevenire i frequenti danni epatocellulari di tale pratica.

Ruolo nei disturbi attribuibili all'Altitudine

Una indicazione peculiare e specifica di questo fungo è il "mal di montagna". Gli effetti del Reishi sono stati studiati da scalatori cinesi che hanno raggiunto vette oltre i 7000 metri con minimi problemi. Secondo i ricercatori cinesi gli effetti positivi del fungo sono da attribuirsi ad una migliore ossigenazione del sangue indotta dal fungo.

INDICAZIONI CLINICHE SPECIFICHE

- **Insonnia;**
- **Stanchezza;**
- **Invecchiamento precoce;**
- **Disturbi legati all'altitudine;**
- **Miotonia distrofica;**
- **Problemi cardiovascolari:**
 - Aritmia;
 - Dispnea;
 - Precordialgie;

- Palpitazioni.
- **Allergia:**
 - Eczema;
 - Asma;
 - Intolleranze alimentari.
- **Problemi broncopulmonari:**
 - Tracheite;
 - Bronchite cronica;
 - Bronchite asmatiforme.
- **Problemi gastroenterici:**
 - Stipsi;
 - Epatite A,B,C;
 - Steatosi epatica.
- **Cancro:**
 - Carcinoma nasofaringeo;
 - Leucemia mieloide acuta.
- **Supporto immunologico;**
- **Leucopenia;**
- **Mononucleosi infettiva;**
- **Artrite reumatoide.**

CONSIDERAZIONI GENERALI

Nonostante i lusinghieri risultati che si ottengono con questo fungo nelle patologie allergiche e nelle correlate problematiche psiconeurologiche, per la nota attività anti istaminica, il grande interesse per questo fungo è legato alla sua benefica azione a livello cardiovascolare. In particolare aumenta il flusso sanguigno del miocardio e riduce il consumo tissutale di ossigeno. Lusinghieri risultati sono stati anche ottenuti nella cura dell'epatite virale, B, in particolare. Nel Linus Pauling Institute questo fungo è stato sperimentato nella cura del cancro. Si è vista importante l'associazione con alte dosi di vitamina C, oltre i 5 grammi, ed è stata provata la sua capacità di stimolo sui linfociti T helper.

TROPISMO DEL RIMEDIO

Tessuto connettivo, Apparato cardiovascolare, Sistema nervoso.

POSOLOGIA

I dosaggi terapeutici sono molto variabili a seconda della patologia e vanno dai 300 ai 4000 mg al giorno di preparazioni del fungo che contengano almeno il 10% di polisaccaridi (beta-glucani) ed il 4% di triterpeni.

EFFETTI COLLATERALI

Non sono riportati in letteratura particolari effetti tossici se non occasionali problemi digestivi ed eruzioni cutanee in soggetti sensibili. Una certa cautela deve essere osservata dai pazienti in terapia anticoagulante per gli effetti di fluidificazione sanguigna tipici del fungo. I pazienti in cura con ipoglicemizzanti devono anche essere consapevoli

dei potenziali effetti di riduzione della glicemia attribuibili al fungo. Inoltre, trattandosi di una sostanza ad effetto immunomodulante deve essere usato con cautela o evitato nei pazienti trapiantati o in trattamento con immunosoppressori.

BIBLIOGRAFIA: Chang, R. 1993. Limitations and Potential applications of Ganoderma and related fungal polyglycans in clinical ontology; First International Conference on Mushroom Biology and Mushroom products: 96.

Chang, R. 1996. The Central Importance of the beta-glucan receptor as the basis of immunologic bioactivity of Ganoderma polysaccharides, In Reishi, Mizuno T, Kim BK (eds), Il Yang Press, Seoul, p.177-9.

Chang, R. Y. 1996. Potential Application of Ganoderma Polysaccharides in the Immune Surveillance and Chemoprevention of Cancer. 153-160 In: Roysse, D.J. (ed). 1996. Mushroom Biology and Mushroom Products. Proceedings of the Second International Congress.

Chen, A. W., 1997. Topical Use of Ganoderma Mushrooms. The Mushroom Growers Newsletter V (11), March 1997.

Chen, J & R Jiang. 1980. A pharmacognostical study of the Chinese drug Ling Zhi (Ganoderma). Acta. Pharm. Sin. 15:244.

Fu, H. and Z. Wang. 1982. The clinical effects of Ganoderma lucidum spore preparations in 10 cases of atrophic myotonia. J. Trad. Chin. Med. 2:63-65.

Kim, B.K., H.W. Kim and E.C. Choi, 1994. Anti-HIV effects of Ganoderma lucidum. In: Ganoderma: Systematics, Phytopathology & Pharmacology: Proceedings of Contributed Symposium 59 A, B. 5th International Mycological Congress. Vancouver.

Kim, B.K., H.W. Kim and E.C. Choi, 1996. Medicinal Efficacies of Ganoderma lucidum (XV) Anti-HIV Activities of Ganoderma lucidum. 187-194. In: Roysse, D.J. (ed). 1996. Mushroom Biology and Mushroom Products. Proceedings of the Second International Congress.

Kim DH, et al.1999. Beta-glucuronidase-inhibitory activity and hepatoprotective effect of Ganoderma lucidum. Biol Pharm Bull. 1999 Feb;22(2):162-4.

Jong, S.C. and J.M. Birmingham, 1992. Medicinal effects of the mushroom Ganoderma. Adv. Appl. Microbiol. 37:101-134.

Kawagishi H, 1997. A lectin from mycelia of the fungus Ganoderma lucidum. Phytochemistry 44(1), 7-10.

Kim KC, et al. 1999. Ganoderma lucidum extract protects DNA from strand breakage caused by hydroxyl radical and UV irradiation. Int. J Mol Med. Sep;4(3):273-7.

Kim RS, 1997. Suppressive effects of Ganoderma lucidum on proliferation of peripheral blood mononuclear cells. Mol Cells 7(1), 52-5.

Koyama K, 1997. Anti-inceptive components of Ganoderma lucidum. Planta Med 63(3), 224-227 (1997).

Kupin, V. (1994) A new biological response modifier - Ganoderma lucidum - and its application in oncology. In Proceedings from the 6th international symposium on Ganoderma lucidum. Seoul, Il Yang, p.36-37.

Lee, SS., Chen, FD., Chang, SC., et al. 1984. In vivo anti-tumor effects of crude extracts from the mycelium of Ganoderma lucidum. J. of Chinese Oncology Society 5(3): 22-28.

Lieu CW. 1992. The effect of Ganoderma lucidum on induction of differentiation in leukemic U937 cells. Anticancer Res 12(4), 1211-1215.

Miyazaki T, 1981. Studies on fungal polysaccharides. XXVII. Structural examination of a water-soluble, antitumor polysaccharide of Ganoderma lucidum. Chem. Pharm Bull (Tokyo) 29(12), 3611-3616.

Mizuno, T., 1988. Development and utilization of bioactive substances from medicinal and edible mushroom fungi. II. Ganoderma lucidum. Chemical Times 1989 (3) 50-60.

Soo, T.S., 1994. The therapeutic value of Ganoderma lucidum. Proceedings of Contributed Symposium 59 A, B. 5th International Mycological Congress. Vancouver. pp. 105-113.

Soo, T. S. 1996. Effective Dosage of the extract of Ganoderma lucidum in the Treatment of Various Ailments. 177-186 In: Roysse, D.J. (ed). 1996. Mushroom Biology and Mushroom Products. Proceedings of the Second International Congress.

Stavinoha, W. 1993. Short-term dietary supplementation with Ganoderma lucidum slows development and growth of microadenomatous lesions in the colon.... Presented at the 5th international symposium on Ganoderma lucidum, Seoul, Korea on June 17, 1993.

Stavinoha, W., Satsangi, N., & Weintraub, S. 1995. Study of the anti-inflammatory efficacy of Ganoderma lucidum. In B. -K. Kim, & Y.S. Kim (Eds.), Recent Advances in Ganoderma lucidum research (pp. 3-7). Seoul Korea: The Pharmaceutical Society of Korea.

Stavinoha, W., Slana, J., Weintraub, S., & Mobley, P. (1991). The Anti-inflammatory activity of Ganoderma lucidum. Third International Symposium on Ganoderma lucidum, 9-21.

Van der Hem LG, 1995. Ling Zhi-8: studies of a new immunomodulating agent. Transplantation 60(5), 438-443.

Wang SY, 1997. The anti-tumor effect of Ganoderma lucidum is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes. Int. J Cancer 70(6), 699-705 (1997)

Yang, QY and Wang, MM. 1995. The effect of Ganoderma lucidum extract against fatigue and endurance in the absence of oxygen. In Proc. Contributed. Symposium. 59A, B. 5th Intl Mycol. Cong., Buchanan, PK., Hseu, RS and Moncalvo JM., (eds), Taipei, p.101-113.

Yoon SY, et al. 1994. Antimicrobial activity of Ganoderma lucidum extract alone and in combination with some antibiotics. Arch Pharm Res. Dec; 17(6): 438-42.

Zhang, L. and M. Yu, 1993. Influence of ling zhi on natural killer cells-Immunopharmacological study (5). From The research on Ganoderma lucidum (part one). Shanghai: Shanghai Medical University Press, pp. 246-253.

Zhang LX, 1993. Effect of Japanese Ganoderma Lucidum on production of interleukin-2 from murine splenocytes Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih 13(10), 613-615.

Zhu M, et al. 1999. Triterpene antioxidants from ganoderma lucidum. Phytother Res. Sep; 13(6): 529-31.

Rivista Internazionale di Micoterapia Micoterapeuticum Dott. Ivo BIANCHI

ALLERGIE

Nuove strade nel trattamento di allergie alle graminacee, asma e neurodermatiti

Cathrin Spuck Heilpraktikerin

Epidemiologia

Le allergie sono una reazione anomala del nostro organismo a particolari sostanze (allergeni) che non sono necessariamente dannose e che non creano alcuna reazione nel soggetto non allergico (sano). Si tratta di una reazione di ipersensibilità dell'organismo soprattutto a pollini, acari, peli d'animale e, sempre maggiormente, anche a sostanze alimentari. Queste reazioni compaiono a livello di mucose intestinali e respiratorie e sulla pelle. Il numero di persone affette da queste patologie è incredibilmente in aumento: nell'anno 2002 erano nella totalità oltre 26 milioni, con un picco di 11 milioni caratterizzati da allergie alle graminacee e 8 con aggravamento asmatico; il dato preoccupante tuttavia, è la presenza di tale patologia nel 30% dei bambini spesso con sintomatologia asmatica.

Reazioni organiche

In linea generale si può affermare che spesso esiste una predisposizione allergica, anche se questo non è la regola. Il sistema immunitario è deputato alla sorveglianza immunologica delle infezioni (batteriche, virali, micotiche e protozoarie) e al controllo della trasformazione neoplastica. Nel caso delle infezioni, nella maggior parte dei casi il contatto con un patogeno determina la formazione di anticorpi specifici che permangono in memoria e, forniscono "immunità" nel caso di un secondo contatto con lo stesso patogeno. I fenomeni allergici derivano dal fatto che il contatto con un allergene determina una reazione "di difesa" con attivazione di specifici anticorpi denominati IgE e con sensibilizzazione dell'organismo a quella sostanza. Successivi contatti con l'allergene determinano una reazione immunitaria con rilascio di mediatori chimici (es. istamina) responsabili della sintomatologia allergica. Si tratta quindi di uno squilibrio del sistema immunitario che porta ad una reazione eccessiva nei confronti di sostanze generalmente innocue (es. pollini).

Il ruolo centrale della mucosa intestinale

La mucosa intestinale è, con i suoi 300 m², la più grossa superficie di contatto del nostro corpo mentre i polmoni misurano 100 m² e la pelle 2 m². La mucosa intestinale viene giornalmente a contatto con una miriade di sostanze assunte nella nostra alimentazione e decide quali sostanze vadano utilizzate dal nostro organismo e quali

eliminate. Inoltre gioca un ruolo molto importante sulla stabilità, regolazione ed equilibrio del sistema immunitario: qui si formano infatti le cellule di difesa, che non si fermano solo nell'intestino ma raggiungono, attraverso la circolazione sanguigna, altre mucose. Pertanto le manifestazioni della mucosa intestinale sia positive che negative, si ripercuotono allo stesso modo su altre mucose e sulla pelle. Spesso una sintomatologia allergica delle vie respiratorie e della pelle innescata da allergeni (polline, peli d'animali, metalli ecc...) deriva da una mucosa intestinale danneggiata o da disbiosi. Al fine di ottenere risultati a lungo termine, durante una terapia si dovrebbe prendere in seria considerazione questo fatto anche se i sintomi non fossero collegati direttamente al tratto intestinale. La conferma che la flora intestinale è fondamentale per una efficiente difesa del nostro organismo, deriva dal fatto che l'80% del sistema immunitario risiede nell'intestino.

Etiologia allergica

Alterazioni o infezioni della mucosa intestinale causate da patogeni o da sostanze tossiche assunte con l'alimentazione portano ad un aumento della permeabilità della parete intestinale (Leaky Gut Sindrome). Ne consegue che la barriera intestinale viene attraversata da molecole parzialmente digerite che raggiungono la circolazione periferica e scatenano reazioni anomale da parte del sistema immunitario. La ricostituzione di una mucosa intestinale integra e di una corretta flora intestinale è di fondamentale importanza nella prevenzione e nel controllo delle allergie. Nella pratica clinica è stato possibile correlare la presenza di micosi intestinali allo sviluppo di allergie respiratorie e cutanee. Allo stesso modo, spesso, allergie alimentari scatenano reazioni cutanee. Anche l'assunzione di antibiotici, che danneggiano la flora intestinale, può essere alla base di una patologia allergica. Inoltre, spesso, dopo una cura antibiotica, la flora intestinale non viene correttamente ripristinata generando problemi digestivi, stanchezza, emicrania, stasi linfatica, dolori alle articolazioni e creazione di una situazione predisponente allo sviluppo di allergie. Dalle statistiche si evidenzia che neonati allattati al seno hanno un sistema immunitario più forte e sono meno predisposti allo sviluppo di allergie, rispetto a quelli nutriti con il latte artificiale. La composizione del latte materno, infatti, interagisce in modo ottimale con la

flora intestinale neonatale. Anche un'eccessiva igiene può interferire negativamente con il sistema immunitario determinandone ipostimolazione e aumentando nel tempo il rischio di allergie. Studi hanno dimostrato che in città tra i bambini vi è una incidenza di patologie allergiche 15 volte superiore rispetto a bambini cresciuti in campagna, e che sono normalmente a contatto con fieno, graminacee, pollini ed animali.

Varie allergie e relativi sintomi

L'allergia è una patologia cronica che si può ripercuotere a livello di sintomatologia su diversi organi o tessuti, dalla mucosa intestinale, alla cute, ai polmoni e vie respiratorie. Caratteristica della reazione allergica è il rilascio di mediatori chimici, tra cui l'istamina, con produzione di arrossamenti, edemi, eruzioni cutanee, prurito, contrazioni bronchiali etc... Alcune forme di allergie (non da ipersensibilità immediata) possono essere mascherate da sintomi aspecifici come cefalea, nausea, diarrea, stanchezza cronica, nervosismo, agitazione, raffreddori e bronchiti croniche, tendenza alla depressione e generale stato di malessere. Le allergie possono essere schematicamente suddivise in 4 tipi in base alle reazioni del sistema immunitario. Le reazioni allergiche dal tipo I al III vengono attivate dagli anticorpi, mentre la reazione del tipo IV dai linfociti T.

Tipo I - Ipersensibilità immediata o anafilattica

Tipo di allergia IgE-mediata, con liberazione di mediatori chimici (es. istamina, bradichinina, serotonina...), preformati o di neosintesi, da mastociti o granulociti basofili. Insorge nel giro di 2-30 minuti dal contatto con l'allergene (es. alimento, veleno da puntura di vespa). La sintomatologia è caratterizzata da prurito, secrezione nasale, contrazione della muscolatura bronchiale, vasodilatazione e formazione di edemi. Si riscontra anche un aumento della frequenza cardiaca e riduzione della pressione sanguigna. La manifestazione estrema di una allergia del tipo I è lo shock anafilattico, una reazione sistemica che nel giro di pochi minuti può condurre alla morte.

Tipo II - Tipo citotossico reazione citotossica anticorpo-mediata

Prevede una reazione citotossica anticorpo-mediata; gli anticorpi IgM o IgG reagiscono con antigeni presenti sulla superficie cellulare, con attivazione del complemento e distruzione della cellula coinvolta. Insorge dopo 5-6 ore.

Tipo III - Ipersensibilità mediata da immunocomplessi

Reazione mediata da immunocomplessi: formazione di complessi antigene-anticorpo (IgG o IgM) negli spazi extracellulari che si depositano in vari tessuti con attivazione del complemento e successiva reazione infiammatoria. Insorge dopo 2-8 ore e può portare a danneggiamento

tissutale.

Tipo IV - Ipersensibilità ritardata ipersensibilità cellulo-mediata

Interazione fra antigeni tissutali e linfociti T con liberazione di citochine che attivano i macrofagi o i linfociti T citotossici, mediatori del danno tissutale. Insorge dopo 24-72 ore con una sintomatologia caratterizzata dalla comparsa di eczemi e desquamazioni.

Raffreddore allergico

In questi casi i sintomi colpiscono le mucose nasali, gli occhi e la laringe con bruciori, prurito, edemi ed arrossamento cutaneo, innescati soprattutto da sostanze inalate per via respiratoria, (es. peli di animali, acari, pollini). Spesso in questi casi c'è predisposizione allergica e disbiosi intestinale e a volte la sintomatologia può evolvere con sviluppo di forme asmatiche.

Asma bronchiale

In questi casi un eccessivo rilascio di istamina porta ad una contrazione della muscolatura bronchiale con attacchi di tosse e mancanza d'ossigeno. L'edema della mucosa bronchiale unito ad un aumento di secrezione di muco rende inoltre difficoltosa la respirazione. Anche in questo caso alla base c'è una predisposizione allergica, con ipersensibilità ad allergeni quali acari, peli d'animali, pollini e la muffa di funghi ed altri, e comparsa di raffreddore da graminacee, neurodermatiti ed allergie alimentari. La parte emozionale ha un ruolo molto importante in questa patologia.

Allergie alimentari

Alimenti o additivi alimentari possono provocare una reazione allergica nel tratto intestinale, alle vie respiratorie o alla pelle. Nausea, attacchi di vomito, diarrea, gonfiori e crampi intestinali sono spesso i relativi sintomi, ma anche prurito e infiammazioni cutanee, orticaria, attacchi asmatici e raffreddori di tipo allergico.

Allergie da contatto

Il continuo contatto con metalli, sostanze chimiche o particolari cosmetici possono determinare arrossamenti, rigonfiamento, infiammazione, prurito ed incrostazioni della pelle.

Neurodermatiti

Il 10-20% dei bambini è affetto da dermatiti atopiche. Questa malattia è spesso la prima manifestazione di tipo allergico in età infantile. Se da una parte inquinamento ambientale e sostanze tossiche vengono ritenuti responsabili dell'aumento di questa patologia, dall'altra si ipotizza una ridotta risposta immunologica. Spesso questa

patologia ha origine da una allergia alimentare, che, nel 40% dei casi, si trasforma in asma bronchiale. La sintomatologia cutanea è caratterizzata da prurito, eczema secco, infiammazione, desquamazione, ispessimento a livello di viso, gomiti e polsi. Spesso le persone malate si grattano così tanto da provocare danni alla pelle e rischiare infezioni. I sintomi possono peggiorare con le basse temperature, contatto con detersivi o indumenti sintetici. Terapie esterne (es. creme o pomate) possono ridurre la sintomatologia, ma non risolvere il problema perché non rimuovono la causa.

Consigli alimentari per tutte le forme allergiche

- Mangiare alimenti integrali;
- Ridurre o eliminare gli alimenti conservati;
- Consumare soprattutto frutta e verdura biologica di stagione dato che nelle coltivazioni forzate spesso la quantità di pesticidi, che provocano il rilascio delle istamine, è superiore alla norma;
- Evitare gli alimenti che potrebbero provocare allergie come: latte e derivati, carne di maiale, prodotti preconfezionati, conserve, glutammato, vino ed aromi sintetici;
- Ridurre o eliminare i carboidrati raffinati (farine e zuccheri).

Micoterapia

L'azione dei singoli funghi nelle patologie allergiche

Reishi

- Riduce il rilascio delle istamine;
- Possiede un'azione simile a quella del cortisone riducendo l'infiammazione di pelle e mucose;
- Assicura al nostro organismo una buona ossigenazione, grazie alla presenza del Germanio, importante nei casi d'asma cronica;
- Modula il sistema immunologico;
- Tonifica il cuore e aumenta la resistenza fisica;
- Supporta il fegato nella sua funzione disintossicante;
- Svolge un'azione sedativa del sistema nervoso, aiutando a meglio tollerare lo stress senza però ridurre la concentrazione.

Hericium

- Contribuisce alla ricostruzione della mucosa intestinale nei casi di allergie alimentari o disbiosi intestinale, evitando che gli allergeni oltrepassino la parete intestinale;
- Dovrebbe essere sempre utilizzato come base nelle terapie allergiche.

Polyporus

- Aiuta a migliorare la funzionalità linfatica;
- Dovrebbe essere utilizzato nei casi di ritenzione idrica e forte secrezione nasale.

Terapie di varie forme allergiche

Oltre a modificare, come già citato, le abitudini alimentari i funghi terapeutici sono da adattare alla tipologia e alla costituzione del malato.

Raffreddore allergico

Il fungo Reishi dovrebbe essere utilizzato in ogni caso. A fronte di una bassa funzionalità linfatica, si consiglia di aggiungere anche il Polyporus. In caso di disbiosi intestinale o di Leaky Gut Sindrome è importante assumere Hericium.

Asma allergica

Anche in questo caso è fondamentale il Reishi. L'utilizzo di Hericium o Polyporus è soggettivo e da valutare di caso in caso. In presenza di asma cronica associata a debilitazione fisica (es. calo ponderale), può essere aggiunto il Cordyceps.

Allergie alimentari

Evitando il consumo di alimenti che possono scatenare la reazione allergica, si elimina la sintomatologia. La combinazione di Reishi ed Hericium accelerano la rigenerazione della mucosa intestinale riducendo il rischio di reazioni allergiche.

Allergie da contatto

Anche in questo caso si dovrebbe evitare il contatto con l'allergene. Il Reishi (eventualmente combinato anche con Hericium e Polyporus) può mitigare i sintomi.

Neurodermatiti

La base di questa terapia sta nel modificare le abitudini alimentari e ricostruire la mucosa intestinale ripristinandone la funzionalità (Hericium). Deve essere supportata l'eliminazione delle tossine in circolo con il Reishi (detossificazione epatica) e con il Polyporus (drenaggio linfatico). L'azione del Reishi, paragonabile a quella del cortisone, svolge non solo un'azione antinfiammatoria, ma anche rilassante e sedativa.

In conclusione, i funghi, quali modificatori di risposta biologica con azione adattogena, aiutano a mettere in movimento individualmente il processo di autoguarigione del nostro organismo senza produrre effetti secondari.

Bibliografia:

- K.Tasaka, u. a.; Anti-allergic constituents in the culture medium of Ganoderma lucidum.(I) Inhibitory effect of oleic acid on histamine release; Agents and Actions, vol. 23, 3 / 4 (1988).
- Hiroshi Koda, u. a.; The Biologically Active Constituents of Ganoderma lucidum (Fr.) Karst. Histamine Release - Inhibitory Triterpenes; Chem. Pharm. Bull., 33(4), 1367-1374 (1985).
- K.Tasaka, u. a.; Anti-allergic constituents in the culture medium of Ganoderma lucidum.(II) The inhibitory effect of cyclooctasulfur on histamine release; Agents and Actions, vol. 23, 3 / 4 (1988).

The Use of *Ganoderma lucidum* (Reishi) in the Management of Histamine-Mediated Allergic Responses

Dott. Martin Powell

Allergies and asthma are two examples of histamine-mediated allergic responses.

Both conditions are increasing in frequency and are difficult to target with modern medicine.

The modern approach to drug research is target-specific and does not consider the natural defence mechanisms of the body or the causative factors (the shift to a predominantly TH2 cytokine profile) underlying histamine-mediated allergic responses.

**Ganoderma lucidum* (Reishi) as immunonutrition, with its unique array of compounds working in concert, could play a major role in treatment of histamine-mediated allergic responses.*

*Le patologie allergiche e l'asma sono due esempi di risposta allergica istamino-mediata. Entrambe le malattie sono in aumento e difficili da trattare con le attuali terapie della medicina moderna. L'approccio moderno della farmacologia ricerca (bersagli) target specifici e non tiene in considerazione né i naturali meccanismi di difesa dell'organismo, né i fattori causali (lo spostamento del sistema immunitario verso un profilo TH2 di espressione delle citochine) che determinano una risposta allergica istamino-mediata. Il *Ganoderma lucidum* (Reishi) utilizzato come immunonutrizione, grazie all'insieme di molecole bioattive con azione sinergica di cui è composto, potrebbe assumere un ruolo importante nel trattamento delle patologie allergiche istamino-mediate.*

What is Immunonutrition ?

The potential to modulate the activity of the immune system by intervention with specific nutrients is termed immunonutrition. This concept may be applied to any situation in which an altered supply of nutrients is used to modify inflammatory or immune responses. However, immunonutrition has become associated most closely with attempts to improve the clinical course of clinically ill and surgical patients, who often require an exogenous supply of nutrients.¹

Major surgery is followed by a period of immune suppression that increases the risk of morbidity and mortality due to infection. Improving immune function during this period may reduce complications due to infection. Critically ill patients are at a greater risk of adverse outcomes than surgery patients.

In these patients complex variable immune and inflammatory changes occur that are only now being well defined.

A biphasic response with an early hyper-inflammatory response followed by an excessive compensatory response associated with immune suppression is seen in many such patients.² Here, early treatment is aimed at decreasing the inflammatory response (reversing a TH1 to TH2 shift) rather than enhancing it, in order to stop the hyper-inflammation and prevent the following compensatory immune suppression.³

In histamine-mediated allergic responses, treatment should be aimed at decreasing the inflammatory response (reversing a TH1 to TH2 shift).

Historical use of *Ganoderma lucidum* (Reishi)

The numerous legends surrounding reishi mushroom provide an historical record that spans 2000 years.

Traditionally, it was used in China by Taoist monks to promote

a centred calmness, improve meditative practices and attain a long and healthy life.⁴

Chinese royalty, seeking longevity, held reishi mushroom in high esteem and it became immortalized throughout Chinese culture in paintings, statues, silk tapestries and designs on the robes of emperors. Reishi mushroom has also been revered in Japanese culture where it is considered the most important of all Japanese medical polypores (Matsumoto 1979).⁵

Variously known as the "mushroom of immortality", "ten-thousand-year mushroom", and "mushroom of spiritual potency", *Ganoderma lucidum* (Reishi) has been used for many centuries in the traditional herbal medicine of China and Japan for its immuno-modulatory and adaptogenic properties.⁶

In the most comprehensive Chinese materia medica, the "Ben Cao Gang Mu", published in 1578 AD, reishi was listed as the most respected herb out of 120 superior herbs (shang pin) (Masumoto 1979, Unsehuld 1986). Superior herbs were classified as the highest category of medicines since they were considered to prolong life, prevent aging, boost energy (qi), and make the body light and limber.⁷

Modern research has shown *Ganoderma lucidum* (reishi) to have anti-allergic, anti-oxidant, anti-tumour, anti-viral, cardio-tonic and liver-protective properties. Reishi mushroom has a long history of use in Traditional Chinese Medicine (TCM) for treatment of chronic bronchitis (Tasaka and others 1988).

In one small uncontrolled study of 20 patients with chronic bronchitis, reishi mushroom was administered for 4 months.

According to the review, in all but 2 patients there was a significant decline in blood cholinesterase activity, suggesting a reduction in the excitability of the parasympathetic nerves (Chang and But 1986).⁸

Ganoderma lucidum (Reishi) anti-inflammatory properties

Animal Studies

Water extracts of reishi mushroom were found to possess significant activity against carrageenin*-induced paw oedema when administered subcutaneously (sc) to rats.

In one controlled study, groups of animals received either saline as a placebo control, indomethacin as a positive control (10 mg/kg sc), or a test article, one of which was a reishi mushroom water extract (2 g/kg).

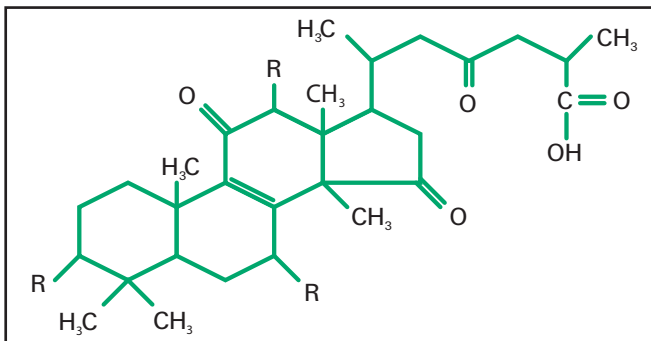
Both indomethacin and reishi mushroom showed significant anti-inflammatory effect ($P < 0.01$) against carrageenin-induced oedema at all time intervals from 1-6 hours (Lin and others 1993)⁹.

Chemical Identification and in vitro Studies

More than 100 different highly oxygenated lanostanoid triterpenes have been identified in reishi mushrooms.

The predominant triterpenes are ganoderic acids A-Z.¹⁰

As well as its general health-enhancing action, *Ganoderma lucidum* has been shown to have specific anti-inflammatory properties and this traditional usage has been linked to the presence of these ganoderic acids that exhibit anti-inflammatory properties.¹¹



The above illustrated compound Ganoderic Acid C, isolated by careful fractionation of a non-polar solvent extract of *Ganoderma lucidum*, was found to account for most of the anti-inflammatory activity from the herb as determined by in vitro tests, such as histamine release from mast cells.¹²

An ethyl acetate extract rich in ganoderic acids was later found, by another group of researchers, to exhibit both systemic and topical anti-inflammatory activity in standard animal models, such as the croton oil-induced mouse ear inflammation test.¹³

Ganoderma lucidum (Reishi)- immunomodulating properties

Chemical and biological properties

In 2003, the Portuguese Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (Biotechnology Section), led by Professor Amin

*carrageenan (= carrageenin): Sulphated cell-wall polysaccharide found in certain red algae. Contains repeating sulphated disaccharides of galactose and (sometimes) anhydrogalactose. It is used commercially as an emulsifier and thickener in foods, and is also used to induce an inflammatory lesion when injected into experimental animals (probably activates complement). <http://www.mblab.gla.ac.uk/~julian/dict2.cgi?1090>

Karmali, conducted an analysis of the enzyme properties of 500mg of *Ganoderma lucidum* (reishi) biomass (mycelium and primordia [young fruitbody]) with the results shown in the table on page 28.

Ganoderma lucidum (Reishi) biomass Analysis of Enzymes, Proteins and Sugar in presence of trypsin (in vitro)		Content per 500 mg
1	Protein-bound polysaccharide	65.2 mg
2	Peroxidase activity	10.6 μ U
3	Laccase activity	461.3 μ m
4	Glucoamylase / Beta-glucanases activity	2.5 U
5	Protease activity	3.7 μ U
6	Glucose 2-oxidase activity	8.4 U
7	Superoxidase dismutase(SOD) activity	51.4U
8	Cytochrome P-450	0.63 nmoles
9	Cytochrome P-450 reductase	6.98mU

Professor Karmali concluded that the immunotherapeutic properties in mushroom nutrition are due to the delivery of:

- i) Protein-bound polysaccharide complexes responsible for immune enhancement.
- ii) Enzymes that both prevent oxidative stress (laccase activity and SOD activity) and inhibit cell growth (protease activity).
- iii) Enzymes involved in detoxification process (cytochrome P-450).^{14,15}

In summarizing the immune-modulating effects of reishi mushroom polysaccharides, researchers Lin and Lei (1994) state that reishi mushroom polysaccharides significantly promote mixed lymphocyte response, antagonise the inhibitory effects of immunosuppressive and anti-tumour drugs, display a biphasic effect on interleukin (IL)-2 activity, increase both L3T4+ and Lyt 2+ cell subpopulations (L3T4 and Lyt 2+ cells are thymocytes that are responsible for producing significant quantities of interleukin 2 (IL-2) following mitogen stimulation), enhance cytotoxic activity of T lymphocytes, and promote the secretion of IL-1 in peritoneal exudate cells.

Chang (1994a) concluded that the polysaccharide fraction, with β -glucans, has stimulatory effects on the mouse white blood cell lines: leukocytes, monocytes, macrophages, natural killer (NK) cells, lymphokine-activated killer (LAK) cells, tumour-infiltrating lymphocytes (TIL), and other lymphocytes.

He considers these actions to be responsible for the anti-viral, anti-tumour, anti-inflammatory, granulopoietic, and bactericidal effects that have been reported for reishi mushroom in laboratory animal studies.¹⁶

Histamine-mediated allergic response is a Cytokine TH1 to Cytokine TH2 shift

The body is considered to be in a "balanced" immune state when there is a constant movement between TH1 and TH2 immune states in a 24-hour period.

Cytokine TH1 vs. Cytokine TH2 Immune Responses

TH1	TH2
8:00 to 20:00	20:00 to 8:00
Cytokine TH1 Immune State	Cytokine TH2 Immune State
Cellular Immune System	Humoral Immune System
Anti-Viral Activity	Pro-inflammatory
Anti-Bacterial Activity	(Histamine-mediated allergic response)
Anti-Parasitic Activity	
Interleukin 2 (IL-2)	Interleukin 4 (IL-4)
Interleukin-12 (IL-12)	Interleukin-6 (IL-6)
Gamma Interferon (γ IFN)	Interleukin-10 (IL-10)

These two arms of the immune system are mutually inhibitory and in a balanced state: the body spends twelve (12) hours in a TH1 state (anti-viral, anti-bacterial and anti-parasitic activities) and then twelve (12) hours in a TH2 state (pro-inflammatory activity). Factors such as stress and chemical exposure weaken our body's ability to defend itself, not through impairing the cellular immune response (TH1-the ability of the body to recognize and destroy foreign bodies) per se but through leading to a chronic elevation of the humoral immune response (TH2), a pro-inflammatory state, which normally predominates in cases of local wound healing or histamine-mediated allergic response.

When a chronic elevation of the humoral immune response is prolonged, this is known as a "TH1 to TH2 Shift".

In a TH1 to TH2 Shift, the pattern of cytokines has moved from an anti-viral, anti-bacterial and anti-parasitic pattern (TH1) to an inflammatory repairing pattern (TH2) **but does not return** to a TH1 state within 12 hours as usual.

This chronically elevated pro-inflammatory immune response is termed a TH2 immunestate. Histamine-mediated allergic responses are prolonged TH1 to TH2 shifts. For this reason, allergies and asthma are considered "TH2 conditions".

As long as the shift continues, there is little relief from symptoms caused by such "TH2 conditions". Recent clinical studies have established that mushroom nutrition (using the mushroom *Coriolus versicolor*) is able to rebalance the TH1 and TH2 immune states, thereby reversing a "TH1 to TH2 shift".^{17,18}

In addition, studies have supported the ability of reishi mushroom polysaccharides to restore the level of IL-2 production that has been inhibited by aging. In three studies this was demonstrated in aged mouse splenocytes (spleen cells) (Lei and Lin 1991, 1993; Zhang and others 1993). An additional study in mice showed that reishi mushroom can promote cell proliferation in murine splenocytes (Xiao and others 1994).¹⁹

Existing treatment modalities for histamine-mediated allergic responses

The currently used topical and systemic anti-inflammatory drugs have serious drawbacks; for example corticosteroids can suppress pituitary-adrenal function, dangerously unbalance fluids/electrolytes and cause undesirable changes in skin texture,²⁰ whilst the salicylic acid-derived prostaglandin inhibitors

can result in severe gastric irritation.²¹ Consequently, the potential use of *Ganoderma lucidum* (reishi) supplementation could offer a safe and effective alternative for the reduction of histamine-mediated immune responses.

Case studies: hay fever patients

These were carried out to assess the efficacy of non-fractionalised *Ganoderma lucidum* supplementation in two hay fever patients. The principal parameters used were symptom elevation.

Study design

Open label study in United Kingdom in (2) patients. Patients were interviewed during the *Ganoderma* supplementation period, in order to assess changes in perceived quality of life, with reference to general hay fever symptoms.

Supplementation scheduling

For the first patient supplementation commenced at 3 grams (6 tablets x 500 mg) per day and was maintained at this level until the symptoms abated at which point it was reduced to a maintenance dose of 1.5 grams (3 tablets x 500 mg) per day until the end of the hay fever season.

For the second patient supplementation commenced at 2 tablets per day and was maintained at this level through the season.

Results

Patient 1

39 year old male. Chronic hay fever sufferer since childhood with little relief from conventional herbal medication.

After 3-4 days supplementation at 3.0 grams (6 tablets x 500 mg) per day of *Ganoderma lucidum* there was a marked decrease in drowsiness, itchiness and sneezing.

After 10 days the patient was able to mow the grass without significant discomfort. Continued alleviation throughout the season. Repeated benefit the following year.

Patient 2

5 year old male. Developed hay fever age 4. Unable to go outside for much of early summer. Supplementation started at 2 tablets x 500 mg a day, 1 a.m. and 1 p.m. After 1 week 90% reduction in symptoms. No red/sore eyes or sore throat. Only occasional sneezing. Able to play football outside again. Dosage maintained at 2 tablets a day until the end of the season.

Discussion

In both cases there was a rapid and significant alleviation of symptoms on commencement of supplementation with *Ganoderma lucidum*, indicating that *Ganoderma* supplementation may have a role to play in the management of histamine-mediated immune responses.

Adult – Chronic Hay fever		
Week	Tablets/day	Total tablets
		Per week ¹
1	6	42
2	6	42
3	3	21
4	3	21
5	3	21
6	3	21
7	3	21
8	3	21

¹Three tablets in a.m. and three tablets p.m. before meals.

Child (5 years) – Chronic Hay fever		
Week	Tablets/day	Total tablets
		Per week ²
1	2	14
2	2	14
3	2	14
4	2	14
5	2	14
6	2	14
7	2	14
8	2	14

²1 tablet p.m. and 1 tablet a.m.

Conclusion

Histamine-mediated allergic responses are provoked by chronically elevated pro-inflammatory immune responses. For this reason, allergies and asthma are considered "TH2 conditions". As long as the cytokine TH1 to cytokine TH2 shift continues, there is no relief from symptoms caused by either asthma or allergies. To date, medical tools have focused on treating the symptoms of asthma and allergies, but not the prolonged TH2 condition. Modern approach to drug research is target-specific and does not consider the natural defence mechanisms of the body or the causative factors (cytokine TH1 to cytokine TH2 shift) underlying histamine-mediated allergic response. Ganoderma lucidum (reishi) as immunonutrition, with its unique array of compounds working in concert, could play a major role in current treatment practices for histamine-mediated allergic response. Ganoderma lucidum (reishi) is an effective agent to restore the normal balance between the TH1 and TH2 immune states in patients with histamine-mediated immune response. Such an approach treats the underlying cause for the TH2 condition. Given that adult Ganoderma lucidum (reishi) supplementation costs between £14.00 and £28.00 per month, the daily cost of the immunonutrition would be £0.50 to £1.00 per day. Ganoderma lucidum (reishi) supplementation as immunonutrition in patients with histamine-mediated allergic responses offers the clinician a cost-effective option for such clinical cases.

About the author

Martin Powell is a traditional Chinese medicine (TCM) practitioner and lecturer who has been involved in the clinical use of mushroom nutrition for over 10 years. After graduating in Biochemistry from the University of Birmingham, he went on to study acupuncture, Chinese herbal medicine and Chinese massage (Tui Na), initially at the London School of Acupuncture and Traditional Chinese Medicine, and then in Taipei and Shanghai. As well as running a practice in Luton, he co-edits Mycology News and lectures on TCM and on mushroom nutrition at the University of Westminster and abroad.

Martin Powell BSc.(Hons), Dip.Ac, Dip.CHM, MRCHM –
Natural Health Centre, Luton, United Kingdom Tel:44-1582-418 886

References:

1. Calder, Prof. Philip. (2003) Immunonutrition. British Medical Journal, July Vol. 327, p.117.
2. Ibid, p.118.
3. Ibid, p.118. Comment on "Reversing TH1 to TH2 Shift" added.
4. Reishi Mushroom – Ganoderma lucidum. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium, p.1.
5. Ibid, p.1.
6. Chang, S.T. et al. (Eds) (1993) Mushroom Biology and Mushroom Products. Hong Kong, The Chinese University Press. p.267.
7. Reishi Mushroom - Ganoderma lucidum. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. p.1.
8. Ibid, p.18.
9. Ibid, p.17.
10. Reishi Mushroom - Ganoderma lucidum. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. p.9.
11. Kubota, T. et al. (1982) Hely Chim Acta, 65,611 12.
12. Khoda, H. et al (1985) Chem Pharm Bull, 33 1367-1374.
13. Stavinoha, W.B. (1995) Proc 6th Int Symp Ganoderma Lucidum, p.3.
14. (2003) The Possible Role of Mushroom Nutrition as a Delivery Agent for Enzyme Therapy in Cancer care-Chemical and Biological Properties of Mushroom Nutrition. Mycology News, Vol. 1, Edition 7. March, P.7. (Available from www.mycologyresearch.com).
15. (2004) Detoxification - The Role of Mushroom Nutrition. Mycology News, Vol. 1, Edition 9. September, p.5. (Available from www.mycologyresearch.com).
16. Reishi Mushroom - Ganoderma lucidum. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium. p.15.
17. See Mycology News 8 for background on reversing TH1 and TH2 shifts with Coriolus versicolor supplementation in Chronic Fatigue Syndrome patients by Dr. Jean Monro – Breakspear Hospital Tel: 44-44-1442-261-333. (Available from www.mycologyresearch.com)
18. Dr. Kenyon-Dove, K. Observational Non-Controlled Study of the Use of Coriolus versicolor supplementation in 30 Cancer Patients. pg.2, Mycology News Vol 1, Edition 8. (Available from www.mycologyresearch.com - www.doveclinic.com).
19. Reishi Mushroom – Ganoderma lucidum. American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium P.14.
20. Roderick, P. J. et al. (1993) Br.J.Clin. Pharmacol, 35, 219-226.
21. The Royal Pharmaceutical Society (1996) Martindale: The Extra Pharmacopoeia. 31st Edition, London. P.1018-1020.

Notes

- 1) For more information on Ganoderma lucidum (Reishi), please access the following website: www.mycologyresearch.com
- 2) For more information on extracted Ganoderic C compounds, please contact Essential Nutrition Ltd on +44 (0) 1482 667634

Reprint with permission by the **Nutrition Practitioner**
October 2004 (www.nutprac.com).



I β -GLUCANI: STRUTTURA E MECCANISMO DI AZIONE

Dott.ssa Stefania Cazzavillan

INTRODUZIONE

L'interesse nell'uso dei funghi ad azione terapeutica è legato al fatto che per millenni in Oriente questi "alimenti" sono stati utilizzati per migliorare la risposta immunitaria dell'ospite e per promuovere uno stato di buona salute. È stato dimostrato, in numerosi studi scientifici, che alcuni funghi esercitano effettivamente una azione di immunomodulazione e antitumorale sia in vitro che in vivo. Da essi sono state isolate numerose molecole o classi di composti (proteine, peptidi, lipopolisaccaridi, polisaccaridi, derivati dei lipidi, glicoproteine etc...) con attività farmacologica o azione immunomodulante.

Tra i composti che hanno suscitato maggior interesse per l'attività immunomodulante e l'azione antitumorale vi sono i polisaccaridi ad alto peso molecolare, in particolare i β -glucani (β -(1,3) \rightarrow (1,6)-glucani), storicamente identificati come componenti della parete cellulare dei funghi (1) e delle alghe (2).

Lo studio di questi composti isolati dai funghi ha evidenziato una significativa attività immunomodulante, sia per l'immunità innata che specifica, e antitumorale, riscontrabile in vitro con l'aumento del numero e della funzionalità dei macrofagi, delle cellule Natural Killer (NK) e di alcune sottopopolazioni di cellule T, nonché dalla modulazione dell'espressione di specifiche citochine e fattori di crescita. I beta-glucani sono quindi in grado di interagire con il sistema immunitario per aumentare o diminuire specifici aspetti della risposta dell'ospite e sono per questo chiamati Modificatori di Risposta Biologica (3-4).

La maggior parte dei BRM è stata classificata come sostanze adattogene ad attività non specifica per il fatto che non sono conosciuti nel dettaglio i meccanismi di azione.

I primi studi sui β -glucani hanno dimostrato che il loro utilizzo stimolava i macrofagi (5), i neutrofili (6) e le cellule Natural Killer (NK) (7) ad attaccare e uccidere le cellule tumorali sensibili. Altri studi suggeriscono che i β -glucani possono promuovere una risposta specifica T cellulo-mediata (8).

I β -glucani non si ritrovano negli animali, ma sono riconosciuti, sebbene in modo significativamente diverso, sia dal sistema immunitario innato dei vertebrati che degli invertebrati. Nei vertebrati il riconoscimento avviene attraverso recettori di membrana con il contributo dei processi di opsonizzazione da parte del complemento apparentemente senza la partecipazione di proteine plasmatiche.

Negli invertebrati il riconoscimento avviene invece nell'emolinfa grazie ad una serie di proteine solubili e ad un recettore di membrana identificato in *Drosophila*. Nonostante le differenze, il riconoscimento dei β -glucani ha come risultato la stimolazione di meccanismi immunitari destinati principalmente al controllo delle infezioni fungine.

La possibilità che i β -glucani potenzino o diminuiscano la risposta immune dell'ospite dipende da una serie di fattori tra cui la dose, le modalità e i tempi di somministrazione, la complessità dei composti stessi e i meccanismi ed i siti di azione. La conoscenza dettagliata dei meccanismi e delle potenzialità di azione potrebbe permettere il corretto utilizzo di queste molecole in molte malattie che potrebbero beneficiare di una modulazione del sistema immunitario, dalle patologie allergiche a quelle autoimmuni e neoplastiche.

INTERESSE STORICO DEI β -GLUCANI

Le proprietà curative dei funghi sono conosciute da migliaia di anni; il primo scritto registrato risale al 3000 A.C. Nonostante i componenti dei funghi con proprietà terapeutiche siano molteplici, i β -glucani sono quelli che maggiormente hanno attirato l'attenzione. L'interesse per questi polimeri è nato nei primi anni del 1900, quando, per la prima volta, è stata descritta la capacità dei lieviti di inattivare il complemento serico. Le ricerche di quel periodo hanno portato allo sviluppo di una componente della parete cellulare del lievito chiamata Zymosan, di seguito utilizzata per lo studio della via alternativa di attivazione del complemento. Studi successivi hanno dimostrato che iniettando lo zymosan direttamente per via endovenosa si otteneva

una stimolazione del sistema immunitario. Nonostante nello zymosan fossero presenti varie sostanze (glucani, mannani, chitine, proteine e lipidi), l'attività stimolatoria è stata attribuita ai β -glucani.

STRUTTURA

I β -glucani sono un gruppo eterogeneo di polimeri costituiti da scheletri di unità di glucosio in catena lineare unite da legame glucosidico $\beta(1,3)$ e ramificazioni laterali di unità glicopiranosiliche unite da legami $\beta(1,6)$ di distribuzione e lunghezza variabile.

Questi polisaccaridi possono essere estratti attraverso processi di bollitura o trattamento enzimatico dei funghi. I glucani solubili così ottenuti si trovano in soluzione acquosa in strutture a tripla elica.

La variabilità strutturale è elevatissima sia per le possibilità combinatorie che per le capacità di ramificazione che consentono di fornire una elevata informazione biologica.

La capacità di immunomodulazione di queste sostanze è molto variabile ed è legata alla diversità strutturale e alla variabilità di queste molecole; sembra influenzata dalla solubilità in acqua, dalla dimensione delle molecole e dalle tipologie di legame (β -(1-6)-bonding system in β -(1-3) major chain) (Fig.1), dalla frequenza, collocazione e lunghezza delle ramificazioni.

Questa variabilità consente una flessibilità nelle interazioni fra le cellule degli organismi superiori.

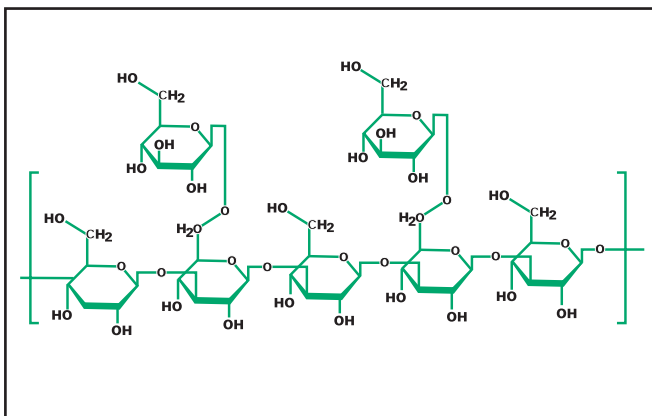


Fig.1
Struttura base del β -glucano Lentinan isolato da *Lentinus edodes*

EFFETTI BIOLOGICI DEI β -GLUCANI E MECCANISMO DI AZIONE

Sui β -glucani sono stati pubblicati moltissimi lavori scientifici, purtroppo a volte contraddittori e spesso non omogenei a causa delle diverse molecole utilizzate e delle diverse fonti di provenienza.

I dati esistenti permettono di affermare che l'effetto di immunomodulazione dipende dalla complessità strutturale, ossia dall'entità di ramificazioni, dalla lunghezza dei polimeri e quindi dalla struttura terziaria.

Studi in vitro dimostrano che i β -glucani ad alto peso molecolare possono attivare direttamente i leucociti stimolando il processo di fagocitosi, citotossicità e l'attività antimicrobica, inclusa la produzione di radicali liberi di ossigeno e la produzione di citochine.

Secondo Fadok et al. (9) i β -glucani ad alto peso molecolare aumenterebbero anche le capacità di riconoscimento ed eliminazione delle cellule apoptotiche da parte dei macrofagi.

Anche i β -glucani a intermedio e basso peso molecolare hanno evidenziato attività biologica in vivo, ma i loro effetti a livello cellulare sono meno chiari.

I β -glucani a peso molecolare molto basso (5000-10000 Dalton come la Laminarina) sono invece considerati inattivi.

La somministrazione in vivo dei β -glucani sia per via orale che endovenosa ha dimostrato effetti di potenziamento delle risposte dell'ospite a condizioni patologiche quali la trasformazione neoplastica e lo sviluppo di patologie infettive virali, batteriche, fungine e protozoarie.

I dati ottenuti in molti lavori scientifici hanno reso plausibili sperimentazioni cliniche sia come immunoterapia nei tumori e nelle infezioni, che come profilassi nella prevenzione delle infezioni in pazienti chirurgici, ed i risultati sono stati promettenti.

In Cina e Giappone queste molecole sono routinariamente utilizzate sia per somministrazione orale che endovenosa che intratumorale.

Tra i vantaggi derivati dall'assunzione di queste sostanze vi è la loro capacità di persistere nelle cellule animali per lungo tempo dopo l'assunzione.

Le cellule animali infatti non sono in grado di digerire queste molecole per assenza dell'enzima $\beta(1,3)$ glucanasi. A livello molecolare sono stati caratterizzati 3 principali recettori che medierebbero la risposta dei β -glucani: il dominio lectinico del recettore del complemento di tipo 3 (CR3 inattivato o iCR3b chiamato anche Mac-1, CD11b/CD18 o α Mb2 integrin) altamente espresso in neutrofili, monociti e cellule NK, ma meno espresso nei macrofagi (10); il recettore Dectin-1 preferenzialmente espresso nei macrofagi e assente nelle cellule NK (11-12); una classe di recettori chiamata "class A scavenger receptors" (SR-A) (13).

Recettori per i β -glucani sono stati identificati anche al di fuori delle cellule del sistema immunitario tra cui le cellule endoteliali (14), le cellule dell'endotelio vascolare (15), i fibroblasti (16) e cellule dell'ipofisi anteriore (17) per cui sembrerebbero distribuiti ampiamente nell'organismo.

Il recettore CR3 funziona come molecola di adesione attraverso il riconoscimento di ICAM-1 recettore di superficie delle cellule endoteliali e come recettore fagocitico per le cellule opsonizzate da iC3b; CR3 è

caratterizzato da 2 siti separati di legame: uno per i β -glucani in posizione C terminale e uno per il frammento iC3b di C3 in N terminale della subunità CD11b.

Sebbene il legame tra iC3b e CR3 avvenga con alta efficienza su cellule opsonizzate da iC3b, il semplice legame con CR3 non media fagocitosi o processi di citotossicità. L'attivazione del CR3 richiede il doppio legame di CR3 con iC3b e con i β -glucani.

Le cellule di mammifero non producono $\beta(1,3;1,6)$ -glucani per cui le cellule tumorali non vengono normalmente attaccate con questo meccanismo, che è riservato all'attacco di microrganismi che esprimono sulla membrana/parete cellulare i β -glucani.

La Dectina-1 è una molecola transmembrana che è stata originariamente identificata sui linfociti T come recettore per un ligando non conosciuto, in grado di promuoverne la proliferazione cellulare (18). Studi sul topo hanno dimostrato che questa molecola ha un dominio intracitoplasmatico ITAM (immunoreceptor tyrosine-based activation) che viene fosforilato dopo il legame con la molecola di β -glucano a livello del dominio extracitoplasmatico CRD (C-type carbohydrate recognition domain), generando un segnale che induce la fagocitosi.

La Dectina-1 umana differisce da quella murina per la presenza di splicing alternativi che determinano la formazione di isoforme diverse di cui solo due sono funzionali (19).

La Dectina-1 riconosce i $\beta(1,3)$ e $\beta(1,6)$ -glucani ed è espressa nei monociti/macrofagi, nei neutrofili e, ad un livello minore, nelle cellule dendritiche ed in una sottopopolazione di cellule spleniche (20).

I recettori SR-A sono presenti in molti tipi di cellule e sono tipicamente associati al metabolismo del colesterolo, ma sulla superficie dei macrofagi sono in grado di riconoscere e "rispondere" a patogeni, inducendo la fagocitosi con modalità indipendenti dall'opsonizzazione. Le interazioni di SR-A con i polisaccaridi sono le meno conosciute e sembrano dipendere dalla struttura, dalla carica e da altri fattori non ancora identificati e il legame induce una risposta da parte del sistema immunitario innato (21).

L'azione immunomodulante dei β -glucani sembrerebbe richiedere la partecipazione di recettori di membrana multipli; alcuni autori hanno inoltre ipotizzato che l'attivazione dei macrofagi potrebbe richiedere la formazione di legami crociati fra recettori diversi favoriti dai polisaccaridi stessi e questo spiegherebbe le differenze di azione di polisaccaridi strutturalmente diversi. L'assorbimento intestinale dei β -glucani è un processo verosimilmente attivo dipendente dal recettore Dectin-1 sui macrofagi gastrointestinali.

I β -glucani "catturati" vengono veicolati nella circola-

zione periferica indipendentemente da peso molecolare e struttura conformazionale (22). Dal sangue vengono distribuiti, grazie alla captazione da parte di macrofagi o APC (Antigen Presenting Cells) ad altri tessuti ed organi: dopo 3 giorni dall'assorbimento intestinale i β -glucani si riscontrano in macrofagi di linfonodi e milza e, dopo 4 giorni, nel midollo osseo.

Per i primi 3 giorni i β -glucani mantengono le dimensioni originarie, poi i macrofagi iniziano la demolizione in frammenti più piccoli biologicamente attivi che vengono rilasciati all'esterno e si attaccano al CR3 sulla membrana dei granulociti.

I β -glucani solubili circolanti nel sangue si legano al dominio lectinico del recettore CR3 sulla superficie di neutrofili, macrofagi o NK, preparandole per l'azione citotossica nei confronti delle cellule target (microrganismi o cellule tumorali) opsonizzate da iC3b che sarebbero altrimenti resistenti alla citotossicità CR3 dipendente.

L'opsonizzazione è un fattore determinante per l'identificazione delle cellule che devono essere eliminate durante la terapia con β -glucani.

La specificità di questa citotossicità è regolata dalla presenza di anticorpi tumore specifici che attivano il complemento e depositano iC3b sulle cellule tumorali, risparmiando le altre cellule.

Dal momento che molte cellule tumorali attivano il complemento e vengono opsonizzate da iC3b in vivo, con questo meccanismo diventano bersaglio naturale per fagociti e cellule NK attivate dal legame tra β -glucani e CR3.

Anche se i macrofagi e i granulociti utilizzano il recettore Dectin-1 per catturare i β -glucani solubili, solo il legame dei β -glucani con il CR3 è in grado di guidare la degranolazione citotossica in risposta all'opsonizzazione cellulare. Inoltre anche in presenza di legame tra β -glucani e CR3 dei macrofagi, senza i granulociti l'attività tumoricida dei macrofagi è insufficiente a mediare la regressione tumorale.

Questo meccanismo di azione dipendente dalla presenza di anticorpi apre nuove prospettive di potenziamento terapeutico in patologie, come ad esempio il carcinoma mammario, trattate con anticorpi monoclonali (Herceptin, Rituxan, Cetuximab) che utilizzano meccanismi di citotossicità anticorpo-mediata e complemento-dipendente.

In modelli murini sperimentali il trattamento combinato di β -glucani e anticorpi monoclonali ha aumentato notevolmente la regressione tumorale rispetto alla monoterapia con il solo anticorpo monoclonale (23). I β -glucani in trattamento combinato con anticorpi monoclonali sfruttano infatti il riconoscimento delle cellule tumorali da parte dei monoclonali, senza dover

fare affidamento solo sul sistema immunitario dell'ospite spesso depresso dal tumore stesso.

La capacità dei β -glucani di aumentare l'attività degli anticorpi monoclonali richiede quindi l'attivazione del complemento da parte dei monoclonali e il deposito di iC3b sulle cellule tumorali perché possano essere riconosciute dai granulociti, macrofagi o NK, con i granulociti principali attori per gli effetti di regressione tumorale.

CONCLUSIONI

I recettori coinvolti nell'azione biologica dei β -glucani fino ad ora identificati sono 3, ma un ruolo centrale sembra essere giocato dal recettore CR3 in grado di indurre attivazione di fenomeni di citotossicità nei confronti delle cellule bersaglio da parte dell'azione concertata di macrofagi, granulociti e NK.

Inoltre l'azione immunomodulante dei β -glucani fornisce numerosi vantaggi rispetto alle terapie convenzionali. Nel caso delle patologie infettive, stimola la capacità del sistema immunitario innato di combattere le infezioni senza il rischio di indurre resistenze farmacologiche.

Nel caso delle patologie neoplastiche innesca processi di citotossicità nei confronti di cellule tumorali altrimenti resistenti a questo meccanismo.

La scoperta delle modalità di legame dei β -glucani ai recettori e delle interazioni fra cellule coinvolte e sistema immunitario e i risultati della sperimentazione su modelli animali, nei quali si è riscontrata sinergia di azione e aumento della risposta terapeutica, forniscono il razionale per l'utilizzo di queste sostanze anche nell'uomo in concomitanza con specifiche terapie, quali gli anticorpi monoclonali in oncologia.

Tutti gli studi in letteratura concordano sul fatto che, per la maggior parte dei β -glucani, l'assunzione orale è molto efficace; tuttavia deve essere tenuto in considerazione che, se non si usano estratti standardizzati, ma il fungo intero polverizzato, il contenuto di β -glucani può variare a seconda del tempo di raccolta e delle modalità di conservazione e ciò può portare a variabilità nella risposta terapeutica.

D'altra parte, mentre l'assunzione dei β -glucani estratti può portare, in alcuni casi, alla comparsa di effetti collaterali, il fungo intero da questo punto di vista è più sicuro ed ha il vantaggio di potenziare l'azione dei β -glucani grazie alle numerose sostanze in esso contenute.

BIBLIOGRAFIA

- Kobayashi Y, Tanaka H, Ogasawara N. (1974) Multiple 1,3- β -glucanases in the lytic enzyme complex of *Bacillus circulans* WL-12. *Agric.Biol.Chem.* Vol.38:973-978.
- Black WAP, Cornhill WJ, Dewar ET, Woodward FN (1951) Manufacture of algal chemicals. III. Laboratory scale isolation of laminarin from brown, marine algal. *J.Appl.Chem.* Vol.1: 505-517.
- Vetvicka V, Yvin JC. (2004) Effect of marine β -(1-3) β -glucan on immune reactions. *Int.Immunopharmacology* Vol.4: 721-730.
- Bohn JA, BeMiller JN. (1995) β -D-(1-3)-glucans as biological response modifiers: a review of structure-functional activity relationships. *Carbohydr.Polym.* 28: 3-14.
- Di Luzio NR, McNameer R, Jones E, Cook JA, Hoffman EO. (1976) The employment of glucan and glucan activated macrophages in the enhancement of host resistance to malignancies in experimental animals. The macrophage in neoplasia M.A.Fink Ed. Academic Press, New York pag.181.
- Morikawa K, Tareda R, Yamazaki M, Mizuno D. (1985) Introduction of tumoricidal activity of polymorphonuclear leukocytes by a linear β -(1,3)-D-glucan and other immunomodulators in murine cells. *Cancer Res.* Vol.45: 1496.
- Scaringi L, Marconi P, Boccanera M, Tissi L, Bistoni F, Cassone A. (1988) Cell wall components of *Candida albicans* as immunomodulators: induction of NK and macrophage β -mediated peritoneal cell toxicity in mice by mannoprotein and glucan fractions. *J.Gen.Microbiol.* Vol.134: 1265.
- Suzuki M, Kikuchi T, Takatsuki F, Hamuro J. (1993) The role of tumor antigen specific delayed-type hypersensitivity responses in eradicating tumors by lentinan. *Biotherapy* Vol.7: 345.
- Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RA, Henson PM. (2000) A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells *Nature* Vol.405: 85-90.
- Xia Y, Vetvicka V, Yan J, Hanikyrova M, Mayadas TN, Ross GD. (1999) The β -glucan binding lectin site of mouse CR3 (CD11b/CD18) and its function in generating a primed state of the receptor that mediates cytotoxic activation in response to iC3b-opsonized target cells. *J.Immunol.* Vol.162 :2281-2290.
- Brown GD, Gordon S. (2001) Immune recognition: a new receptor for β -glucans. *Nature* Vol.413: 36-37.
- Ross GD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J. (1999) Therapeutic intervention with complement β -glucan in cancer. *Immunopharmacology* Vol.42: 61-74.
- Brown GD, Gordon S. (2003) Fungal β -glucans and mammalian immunity. *Immunity* Vol.19: 311-315.
- Ahren IL, Williams DL, Rice PJ, Forsgren A, Riesbeck K (2001) The importance of a β -glucan receptor in the nonopsonic entry of nontypeable *Haemophilus influenzae* into human monocytic and epithelial cells. *J.Infect.Dis.* Vol.184: 150-158.
- Lowe EP, Wei D, Rice PJ, Li C, Kalbfleisch J, Browder IW, Williams DL. (2002) Human vascular endothelial cells express pattern recognition receptors for fungal glucans which stimulate nuclear factor κ , activation and interleukin 8 production. *Am.Surg.* Vol.68: 508-517.
- Kougias P, Wei D, Rice PJ, Ensley HE, Kalbfleisch J, Williams DL, Browder IW. (2001) Normal human fibroblast express pattern recognition receptors for fungal β -(1 α 3)- β -D-glucans. *Infect.Immunol.* Vol. 69: 3933-3938.
- Breuel KF, Kougias P, Rice PJ, Wei D, De Ponti K, Wang J, Laffan JJ, Li C, Kalbfleisch J, Williams DL. (2004) Anterior pituitary cells express pattern recognition receptors for fungal glucans: implication for neuroendocrine immune involvement in response to fungal infections. *Neuroimmunomodulations.* Vol. 11: 1-9.
- Ariuzumi K, Shen GL, Shikano S, Xu S, Ritter R, Kumamoto T, Edelbaum D, Morita A, Bergstresser PR, Takashima A. (2000) Identification of a Novel, Dendritic Cell-associated Molecule, Dectin-1, by Subtractive cDNA Cloning *J. Biol. Chem.* 275: 20157-20167.
- Willment JA, Gordon S, Brown GD. (2001) Characterization of the Human β -Glucan Receptor and Its Alternatively Spliced Isoforms. *J. Biol. Chem.* Vol.276: 43818 – 43823.
- Taylor PR, Brown GD, Reid DM, Willment JA, Martinez-Pomares L, Gordon S, Wong SYC. (2002) The β -Glucan Receptor, Dectin-1, Is Predominantly Expressed on the Surface of Cells of the Monocyte/Macrophage and Neutrophil Lineages. *J. Immunol.* Vol.169: 3876 – 3882.
- Rice PJ, Kelley JL, Kogan G, Ensley HE, Kalbfleisch JH, Browder IW, Williams DL. (2002) Human monocyte scavenger receptors are pattern recognition receptor for β -(1 α 3)- β -D-glucans. *J.Leukoc.Biol.* Vol. 72: 140-146.
- Rice PJ, Adams EL, Ozment-Skelton T, Gonzales AJ, Goldman MP, Lockhart BE, Barker LA, Breuel KF, DePonti K, Kalbfleisch JH, Ensley HE, Brown GD, Gordon S, Williams D. (2005) Oral delivery and gastrointestinal absorption of soluble glucans stimulate increased resistance to infectious challenge. *J.Pharmacol.Exp.Ther.* Vol314(3): 1079-1086.
- Cheung NK, Modak S, Vickers A, Knuckles B. (2002) Orally administered β -D-glucans enhance anti-tumor effect of monoclonal antibodies. *Cancer Immunol.Immunother.* Vol. 51: 557.
- Ross GD (2000) Regulation of the adhesion versus cytotoxic functions of the Mac-1/CR3/aM β 2 integrin glycoprotein. *Crit.Rev.Immunol.* Vol.20: 197.
- Yan J, Vetvicka V, Xia Y, Coxon A, Carrol MC, Mayadas TN, Ross GD (1999) β -glucan, a specific biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3 (CD11b/CD18). *J.Immunol.* Vol. 163: 3045-3052.



LEISHMANIOSI CANINA E NON SOLO

Dott. Marco Dalzovo

Nella patogenesi della Leishmaniosi vanno considerati il parassita, l'ospite e il vettore.

Analizzando in particolare modo il parassita notiamo la sua capacità di resistere ai meccanismi anti-leishmania messi in atto dall'ospite.

Il parassita presenta un'evasione passiva dell'attività citolitica del complemento, capacità evasiva dai meccanismi di fagocitosi e modulazione della risposta immunitaria da parte dei linfociti.

Quest'ultima azione è decisamente la più importan-

Le leishmaniosi sono malattie protozooarie trasmesse da ditteri ematofagi, causate da varie specie del genere *Leishmania*; colpiscono il sistema reticolo endoteliale, in forma acuta o più frequentemente cronica, e sono caratterizzate da varie manifestazioni cliniche che, almeno nell'uomo, portano alla distinzione di una leishmaniosi viscerale (LV), una cutanea (LC) ed una muco-cutanea (LMC). Nel cane la malattia è paragonabile alla forma viscerale umana. La leishmaniosi canina è una zoonosi.

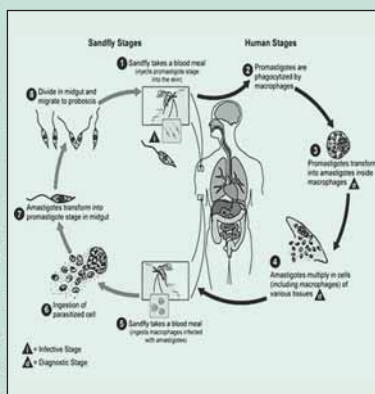
EZIOLOGIA

I protozoi del genere *Leishmania* (fam. Trypanosomatidae, ord. Kinetoplastida, classe Zoomastigophora) sono distinti in 3 forme:

- 1) *amastigote* - di forma rotondeggiante, 2-5 μ di diametro, priva di flagello, si osserva regolarmente nell'ospite vertebrato all'interno dei macrofagi;
- 2) *promastigote* - di forma allungata, 15 μ di lunghezza, dotato di flagello libero. Si ritrova nell'insetto vettore e nei terreni di coltura;
- 3) *paramastigote* - ulteriore forma che si trova nell'ospite invertebrato, di 5-10 μ di diametro, con flagello libero che si immerge nel citoplasma assumendo aspetto rigonfio.

Al genere *Leishmania* appartengono numerose specie non distinguibili fra loro dal punto di vista morfologico, ma solo con metodi biochimici, immunologici oppure in base al quadro patologico, alla distribuzione geografica del vettore e del serbatoio. In Italia è presente unicamente la specie (o complesso) *Leishmania infantum*, con vari zimodemi (varianti enzimatiche) responsabili delle leishmaniosi umane (LV e LC) e di quella canina.

È stata dimostrata l'identità dei parassiti isolati da LV umana con quelli isolati nel cane e nel ratto nero. Ceppi di *L. infantum* dermatotropi (LC) sono stati isolati per ora solo dall'uomo.



Ciclo vitale di *Leishmania* spp. (Fonte: CDC di Atlanta)

SINTOMATOLOGIA CLINICA

Le leishmaniosi sono caratterizzate da un polimorfismo sintomatologico accentuato, rendendo spesso difficile la diagnosi clinica. Le manifestazioni cliniche sono più conseguenza dello scardinamento della risposta immunitaria che dell'azione diretta del parassita.

Tab. 1 - Quadro clinico riassuntivo della leishmaniosi nel cane

INCUBAZIONE	da 1 mese a 7 anni
MANIFESTAZIONI CLINICHE	
FORMA ACUTA (rara)	febbre alta iniziale, dimagrimento, astenia, linfadenopatia; possono insorgere disturbi nervosi, enterite, lesioni cutanee (dermatite ed ulcere)
FORMA CRONICA	dimagrimento , grave astenia, anemia , linfadenomegalia , splenomegalia, febbre intermittente, lesioni cutanee spesso localizzate alla testa ("cane con gli occhiali"), ulcere, lesioni oculari, diarrea, vomito, ascite, onicogriposi, epistassi, lesioni renali, lesioni ossee ed articolari
Frequenti le manifestazioni atipiche (scarsi o singoli sintomi non caratteristici) e le forme asintomatiche.	

te in quanto i macrofagi si comportano come Antigen Presenting Cells (APC), fagocitano l'antigene, lo processano e lo espongono sulla membrana in associazione al Major Histocompatibility Complex (MHC) sotto forma di peptidi immunogenici che attivano i linfociti CD4+ e determinano l'induzione della risposta TH1 o TH2 a seconda del caso.

La patogenesi è condizionata da fattori individuali dell'ospite: fattori genetici, stato del sistema immunitario, condizioni di salute (capacità di risposta dell'organismo).

La chiave di volta nella lotta alla Leishmaniosi si basa sulla modulazione del sistema immunitario TH1 e TH2 legata alla diversa natura delle citochine che lo caratterizzano. In questo contesto si inserisce il Reishi (Innochi polvere pura) che, grazie alle attività farmacologiche evidenziate dall'Istituto Waker Shoyak Baterny Institute di Tokyo, determina effetti sulla produzione linfocitaria (numero ed efficacia di azione), effetti di immunomodulazione, effetti di stimolazione della fagocitosi macrofagica ed effetti sulla produzione di citochine TH1 e TH2.

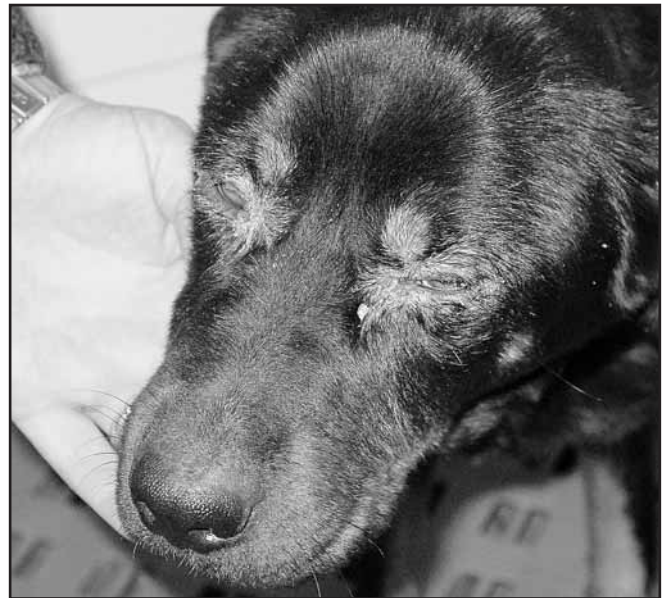
Fino ad oggi sono stati trattati 10 cani di razza diversa associando Reishi (Innochi polvere pura) alla terapia convenzionale con Antimoniato di N-metil-

glucamina a dosaggio dimezzato rispetto a quello generalmente indicato e per la durata di 3 mesi. Parallelamente è stato trattato un gruppo di controllo di 10 cani di razza diversa (uguali al primo campione) con terapia convenzionale senza il supporto di Reishi (Innochi polvere pura), per un periodo di 3 mesi.

Il primo gruppo supportato da immunonutrizione con Reishi (Innochi polvere pura) ha evidenziato una migliore e più rapida risposta alla terapia con remissione dei sintomi clinici evidenti (lesioni cutanee, calo ponderale, astenia, enterite, lesioni oculari) a

tutt'oggi (16 mesi) ed assenza di recidive di malattia. Il secondo gruppo di controllo non supportato da immunonutrizione ha invece presentato ricadute di malattia con ricomparsa della sintomatologia nella metà dei soggetti.

I risultati ottenuti, seppur in un numero ridotto di soggetti, permettono di aprire la strada ad ulteriori approfondimenti e stimoli per poter implementare sempre più i protocolli di terapia, con l'obiettivo di ripristinare l'equilibrio naturale e lo stimolo di "autoguarigione", che permetterebbe di migliorare le condizioni di vita dei nostri animali.





STUFATO IPPOCRATICO

Dott. Roberto Marrocchesi

Ippocrate aveva ragione da vendere, quando affermava che

*“L’Alimento sia la tua Medicina –
e che le tue Medicine siano i Cibi...”*

Pochi ricordano questo prezioso aforisma del padre della medicina, più noto per il “Primo: non nuocere” del famoso giuramento.

La strategia della Micoterapia, in linea con le più recenti acquisizioni della ricerca, è quella di utilizzare le piante in toto, non più in estratto, tintura o altre forme di raffinazione del solo principio attivo ma invece come alimento integrale, per fornire l’insieme naturale come espressione della massima forma d’equilibrio, quello del Supremo Cuoco o di Madre Natura potremmo dire.

In questo modo, gli effetti collaterali, i sovradosaggi, gli errori di posologia sono minimizzati, e non si parla nemmeno più di uso medicinale, bensì di cibo “come se fosse medicina” in senso ippocratico.

Il Reishi o Ganoderma ha un’aura di fungo “magico” tra i Giapponesi. In quel paese è detto pure il sedile delle scimmie a causa della sua rigida struttura un poco legnosa che, crescendo a falde orizzontali lungo il tronco degli alberi, poteva permettere ai piccoli animali di... appollaiarsi sopra! Questo fungo non era utilizzato in comune alimentazione ma in medicina per tisane, ma la leggenda vuole che fosse parte, con bacche e cortecce d’albero, dell’esigua dieta del mitico Sennin, il Saggio delle Foreste che viveva libero ed era noto per la lunghissima vita e resistenza straordinaria all’habitat silvano.

Possiamo arguire che i longevi Sennin non fossero facile preda di polmoniti o influenze di stagione, e che godessero di un sistema immunitario a tutta prova.

E’ probabile che il merito di questa robustezza organica sia da ascrivere tanto ai salicilati delle cortecce che al nostro fungo immuno-sostenitore, e pertanto ci piace di trovarne un uso culinario oltre che d’integratore in capsule, come si usa oggi.

La ricetta seguente è ispirata ai principi della “diestetica curativa dei cinque Sapori” come descritto nei testi di Medicina Tradizionale Cinese.

Ingredienti per quattro persone

- Acqua q.b. per crema densa;
- Zucca gialla invernale tipo Hokkaido o Violina, ben dolce, 500g circa;
- 1-2 carote medie;
- 2 porri o cipolle;
- olio di sesamo $\frac{1}{4}$ di tazza, o 3 Cucchiaini;
- Polvere fungo Reishi, in commercio come Innochi, 2 C;
- Sale marino fino, 1 C;
- Odori a piacimento, es. Rosmarino.

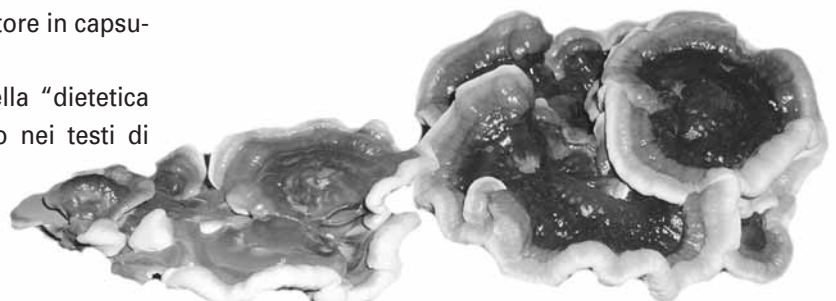
Si faccia rosolare in olio, fino a imbiondire avendo cura di tener la fiamma medio/bassa, il porro o cipolla tagliati a pezzi da 2 cm. Sale e rosmarino (facoltativo) son messi dall’inizio. Dopo circa 5 min. aggiungere la zucca gialla sbucciata e tagliata a dadi da 3 cm, la carota in taglio simile, e si cosparge la polvere del fungo. Mescolare bene e accertarsi che le verdure inteneriscano, se occorre aggiungere ancora olio.

Dopo circa 10 min. si aggiunga almeno 1 tazza d’acqua calda o più, si faccia stufare a fuoco lento con coperchio almeno 15 min. (dipende dalla durezza dei vegetali) e se si desidera una crema densa da servire come contorno si può frullare o passare nel passaverdura. Si metta acqua fino alla consistenza desiderata già in cottura prima di passare.

Guarnire con prezzemolo tritato.

Lo stufato o crema di zucca costituisce, nella dietetica Cinese dei 5 Sapori, una ricetta tonificante per la milza e lo stomaco, con i sapori dolce (zucca e verdure rosolate, olio di sesamo) amaro (fungo reishi, che agisce sul meridiano del cuore e della Milza) piccante (rosmarino, per polmoni e reni). E’ ottima servita su pane integrale o toscano a fette, nel piatto.

Buon appetito a voi, e un grazie a Ippocrate





APROCCIO NATURALE A SUPPORTO DELLE TERAPIE ONCOLOGICHE E AL TRATTAMENTO DELLE MANIFESTAZIONI ALLERGICHE

INTERNATIONAL MYCOTHERAPY CONFERENCE

BOLOGNA, 21 APRILE 2007

- Ore 9.00 **Benvenuto e presentazione**
- *Dr. Ivo Bianchi (Medico Chirurgo, Pres. I.M.I.)*
- Ore 9.30 **Nuove prospettive in immunonutrizione con i funghi**
- *Dr. Ivo Bianchi*
- Ore 10.45 **La micoterapia nelle patologie allergiche**
- *Ing. Agr. Franz Xavier Schmaus*
- *Cathrin Spuck Heilpraktikerin (Mycotroph Institute - Germania)*
- Ore 11.30 **Coffee break**
- Ore 12.00 **Mushroom Nutrition and role in increasing Natural Killer Cell activity in Chronic Fatigue Syndrome patients**
- *Dr. Jean Monro (Breakspear Hospital England)*
- Ore 13.00 **Discussione**
- Ore 13.30 **Colazione di lavoro a Buffet**
- Ore 14.30 **Mushroom Supplementation: Biochemical aspects of mode of action in immune response**
- *Prof. Amin Karmali (Biotechnology Section, Ist. Sup. Engenharia-Lisboa, Portugallo)*
- Ore 15.30 **The Use of Coriolus versicolor supplementation in CIN-1 HPV Conditions**
- *Dr. Silva Couto (Cervical Pathology Unit-Institute of Oncology-Coimbra, Portugal)*
- Ore 16.15 **Coffee break**
- Ore 16.30 **Micoterapia e veterinaria: Impiego nei casi di Leishmaniosi canina e non solo**
- *Dr. Roberto Dalzovo (medico Veterinario)*
- Ore 17.30 **Prospettive di micoterapia in oncologia: discussione di casi clinici**
- Ore 18.30 **Chiusura dei lavori**

**Per ragioni organizzative è tassativa la prenotazione al Convegno
che deve essere effettuata entro e non oltre il 10 aprile 2007.**

Il costo della manifestazione sarà:

Soci IMI Sostenitori € 35,00

Non Ordinari € 85,00

Non Soci compresa iscrizione IMI € 95,00

Nel costo sono compresi il pranzo ed i coffee break