

Coriolus Versicolor: attività delle glicoproteine PSP(1) e PSK (2) estratte dal fungo Coriolus Versicolor

Tra i composti più importanti presenti nel *Coriolus Versicolor* vi sono i proteoglicani, come PSK e PSP che rendono questo fungo estremamente prezioso. Le sue glicoproteine (PSK) sono state ampiamente studiate per lo sviluppo di diversi farmaci. Le numerose ricerche hanno individuato che il suo composto più noto, il PSK, agisce su monociti, macrofagi e cellule-T.



Introduzione

Il fungo *Coriolus versicolor* è stato citato per la prima volta durante la dinastia Ming in Cina, successivamente in una cronaca Giapponese degli anni 50 di un paziente con cancro allo stomaco che ebbe dei benefici bevendo un tè *Saruno-hoshikake* che conteneva questo fungo.

Successivamente ricerche di laboratorio confermarono la fonte di questo effetto anti-tumorale in due polisaccaridi. Nel 1989 due ricercatori deH'U. S. National Cancer Institute (Jong e Donovick) pubblicarono una recensione di sostanze antitumorali ed antivirali ottenute dai funghi includendo *Coriolus versicolor*. Un estratto era un polisaccaride-peptide (proteoglicano) conosciuto come polisaccaride (Kurcha) (PSK), e furono individuati effetti terapeutici nel carcinoma di Ehrlich e nel sarcoma 180 nel topo. Fermo restando che il PSK non provocò alcun effetto citotossico o altri comunemente riscontrati con trattamenti convenzionali.

Successivamente in laboratorio, su modelli animali, sono stati ulteriormente definite le proprietà stimolanti antitumorali, antimicrobiche, antivirali e immunomodulanti del PSK insieme ad un altro polisaccaride conosciuto come complesso peptidico-polisaccaridico (PSPC O PSP). Insieme le sostanze erano estratte in acqua calda da un micelio coltivato. Le due glicoproteine: il polisaccaride peptide (PSP) e il polisaccaride K (PSK) (in commercio è conosciuto come Krestin) vengono definite glico-proteine o proteoglicani da autori anglo-sassoni, i Cinesi e Giapponesi lo ritengono sbagliato perché non sarebbero composti di N-acetil-amino-esosio come gli altri proteoglicani; sarebbe più corretta la definizione di polisaccaropeptide (PSP) o polisaccaride Kurcha (PSK o krestina) dallo scopritore.

Nel 1971 la Krestin (Krestina) divenne un vero e proprio farmaco antitumorale prodotto in Giappone dalla Kureah Chemical Industry Company. Verso la metà degli anni 70 la Kureah Company vendette i diritti della Krestin alla Sankyo Pharmaceutical Company che raggiunse enormi fatturati. In Giappone il composto era prescritto insieme ai chemioterapici come immunomodulatore non specifico per i pazienti affetti da cancro.

Nel 1979 la casa farmaceutica CEPA presentò il Krestin come farmaco in Spagna, ma le autorità spagnole lo bocciarono per mancanza di esatta individuazione di un principio attivo che potesse spiegarne i meccanismi di azione, così fece la EDA americana 2 anni dopo.

Composizione

Trattasi di catene polisaccaridiche legate a catene polipeptidiche. Si trovano soprattutto nelle pareti cellulari del *Coriolus versicolor*. 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. Più complessa la forma e l'entità delle ramificazioni; quindi il loro peso molecolare, più spiccate sono le proprietà terapeutiche, risultando però anche meno maneggevoli e con più effetti collaterali.

Attorno ai 100.000 daltons di peso molecolare sono ottimamente assimilabili per via orale, tra i 5 e i 10.000 daltons sono considerati inattivi. Alcuni polisaccaridi hanno una forma spirale e ripetono una sequenza fissa di zuccheri. Questi sono chiamati beta-glucani.

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 della 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; ossia l'entità di ramificazioni, della lunghezza dei polimeri e quindi della struttura terziaria, nella loro capacità di stimolo del sistema immunitario.

In genere questi polisaccaridi posseggono la più alta capacità di trasporto di informazioni biologiche attraverso la propria variabilità strutturale. Gli aminoacidi nelle proteine e i nucleotidi negli acidi nucleici possono interconnettersi solo in un modo mentre i monosaccaridi si uniscono in oligosaccaridi e polisaccaridi in diversi punti per formare una ampia varietà di strutture ramificate lineari.

Come conseguenza, questa enorme potenziale variabilità nella struttura dei polisaccaridi consente quella flessibilità necessaria per meccanismi di precisione nelle variabili interazioni cellulari degli organismi complessi quali l'uomo.

Molti, ma non tutti, i funghi basidiomiceti hanno dimostrato di contenere polisaccaridi biologicamente attivi a livello antitumorale e immunostimolante. In uno studio del 2001 Reshetnikov et al., hanno contato 650 specie e 7 taxa intraspecifici da 182 generi di basidiomiceti che contengono polisaccaridi farmacologicamente attivi che derivano dal corpo fruttifero, micelio coltivato e brodo di cultura.

Tornando ai nostri due polisaccaridi il PSK è pressappoco 62% di polisaccaridi e 38% di proteine; la porzione beta glucanica del PSK consiste in una beta 1-4 catena principale e una secondaria beta 1-3, con un'altra secondaria 1-6 che si lega ad un polipeptide attraverso un legame O-N-glicosidico. La porzione polipeptidica è ricca in aspartico, glutammico e altri aminoacidi ed ha un peso molecolare attorno ai 94.000-100.000 daltons ed è attiva oralmente (Sakagami 1991).

Il PSP fu isolato dapprima da un micelio coltivato a strato profondo con filtro COU-1 (Yang, 1999) . Il PSP differisce dal PSK dal contenuto di oligosaccaridi perdendo fucosio ma contenendo arabinosio e mannosio. Le catene polisaccaridiche sono veri beta-gluconi; principalmente 1-4, 1-2, e 1-3 legami glucosio insieme con piccole quantità di 1-3,1-4 e 1-6 galattosio, 1-3 e 1-6 mannosio, e 1-3 e 1-4 legami arabinosio. Il peso molecolare del PSP è circa 100.000 daltons e può essere assunto oralmente. PSP si è affermato in alcune ricerche su neoplasie sull'uomo (Jong e Yang, 1999).

Lo studio della struttura dei beta-gluconi ha evidenziato che quelli attivi sono caratterizzati da una tripla elica con avvolgimento destrorso. L'entità dell'attività antitumorale sembra dipendere da una serie di fattori quali la solubilità delle molecole in acqua o in altri solventi, le dimensioni e la complessità della struttura (ramificazioni).

Alcuni autori hanno suggerito che l'attività antitumorale dei Beta-gluconi dipenda in parte dalla struttura conformazionale dello scheletro polisaccaridico, ma soprattutto dalla presenza di gruppi idrofili localizzati sulla superficie esterna della tripla elica e dalla presenza di sostituenti.

Meccanismo di azione PSK

Le proprietà preventive e nel controllo del cancro del PSK sono state associate con le sue proprietà antiossidanti *in vitro* e *in vivo*. PSK ha dimostrato di prevenire i danni indotti chimicamente (scambi di cromatidi fratelli) e conseguente tumore dovuto a sostanze chimiche, radiazioni e altre cause. Il PSK sembra anche che lavori, a diversi livelli, nei processi neoplastici inibendo l'adesione, invasione, motilità, e crescita metastatica di cellule tumorali in animali con tumore indotto.

L'adesione e l'invasione sono inibite dalla soppressione dell'enzima degradante la matrice cellulare prodotto dalle cellule maligne. La motilità delle cellule maligne e successivo attacco ai vasi sanguigni sono inibite dalla soppressione dei fattori aggreganti piastrinico e anti-angiogenico celluloso-tumorale indotte. PSK ha anche indotto l'apoptosi (programma di morte cellulare) nel linfoma, leucemia e K cellule pancreatiche.

In normali condizioni con il PSK non c'è carenza di risposta immunitaria dell'ospite, ma con il sistema immunitario depresso dal peso del tumore o dalla chemioterapia, alcuni studi animali hanno accertato di aver ristabilito livelli normali proprio attraverso il PSK. Il ripristino immunitario ha incluso la produzione di anticorpi e citochine e lo sviluppo dell'attività antitumorale delle cellule naturali killer, cellule T, macrofagi e linfociti periferici *in vivo* e *in vitro*.

Il PSK si è dimostrato in grado di inibire il declino dell'immunocompetenza durante il periodo perioperatorio e inibire la crescita dei tumori residuali durante la crioblazione. Una varietà di altri meccanismi sono stati osservati in studi di laboratorio del PSK. È stato in grado di alterare l'espressione del gene p53, inibire la proliferazione b-cellulare Epstein Barr virus indotta, e sopprimere le proteine da shock termico che si pensa siano coinvolte nella progressione della fibrosi.

PSK è stato anche osservato stimolare la differenziazione delle cellule mieloblastiche leucemiche umane. Quando iniettato direttamente nel tumore, PSK produce una risposta infiammatoria locale che risulta in una aspecifica distruzione di cellule tumorali.

Uno studio in una terapia vaccinale contro il cancro dimostra che il PSK promuove la maturazione di cellule dendritiche produttrici di IL-12 e Th1 citochine, comunque, un altro studio conclude che il PSK non ha l'effetto sovrapponibile a quello dell'OK 432, un preparato di batteri *Streptococcus pyogenes*.

Meccanismo di azione: polisaccarido-peptide (PSP)

Meccanismi di azione multipli e complessi del PSP sono stati dimostrati *in vitro* e in studi animali. Il PSP ha soppresso la crescita di cellule cancerose umane nel topo (sarcoma 180, adenocarcinoma del polmone e cancro del polmone di Lewis) . Ha anche inibito l'incorporazione di due unità strutturali di DNA (uridina e

timidina) nelle cellule ascitiche del tumore di Ehrlich, ha inibito la crescita di cellule leucemiche P388, e ha dimostrato l'attività antiproliferativa contro linee cellulari di cancro gastrico umano, cancro al polmone, linfoma e leucemia mononucleare.

Il PSP ha ribaltato l'immunodeficienza tumore indotta nel sarcoma indotto del topo incrementando i livelli di immunoglobuline G e C3. E' stata anche associata nell'incremento della conta dei globuli bianchi, IgG sieriche, CD4, CD8, Linfociti B e neutrofili con un'alta sopravvivenza nei topi con tumore indotto. Molti di questi effetti sono stati attribuiti al PSP essendo un forte *scavenger* di radicali superossido e idrossilico. Al PSP è stata riscontrata la capacità di ridurre il ciclo delle cellule leucemiche HL-60 attraverso l'apoptosi.

Questi ed altri effetti immunitari del PSK e PSP in pubblicazioni di Fisher e Yang, Ooi e Liu e Chu, Ho e Chow.

Possibile tossicità dei PSK e PSP

PSK è stato associato con effetti locali di disordini gastrointestinali e scurimento delle unghie, ma questi effetti sono stati limitati e un generale benessere è stato dimostrato con dosi orali giornaliere per lunghi periodi di tempo. Non sembra interagire con il metabolismo di enzimi processanti molti agenti chemioterapici e non sono stati rilevati danni genetici con FAMES test.

Alle dosi che producono cambiamenti necrotici nelle cellule tumorali, il PSP non produce lesioni negli organi vitali nel topo con tumore indotto dopo trattamento di due mesi. Non sono stati associati effetti teratogenici nel topo o nel ratto.

Studi sull'uomo del PSK e PSP

Tutti gli studi sul PSK sono stati in combinazione o supplementazione di chemioterapia e radioterapia. Questi studi hanno incluso molti studi randomizzati, ma non ciechi, in Giappone dove è stato approvato come un coadiuvante (integratore) nel trattamento dei tumori del sistema digerente, polmone e nasofaringeo. PSP ha avuto pochi studi, tutti in Cina.

Numero e tipo di ricerche

Attraverso una revisione della letteratura ed altre fonti effettuata dall' Università del Texas (MD Anderson Cancer Center) dal settembre 2002 al febbraio 2005 sono state identificati 41 referenze delle quali 32 (78%) inerenti il trattamento del cancro con PSP e PSK. Una precedente revisione effettuata tra l'ottobre del 1997 e agosto 2002 aveva identificato 59 referenze di cui 50 (85%) applicabili al cancro. Un'ulteriore revisione antecedente all'ottobre 1997 aveva identificato 136 articoli dei quali 97 (71%) sul cancro.

Combinando i risultati di queste tre revisioni ci sono stati 236 articoli dei quali 179 (75%) inerenti al cancro. Di questi hanno rivisto 163 articoli completi di cui 43 studi umani, 55 modelli animali, 37 *in vitro*, 11 recensioni e 17 altri non classificati. Degli articoli su studi umani sono stati codificati 40 pubblicazioni (tre si riferivano allo stesso studio).

Sommario delle ricerche

Solo uno dei 40 studi identificati nella letteratura usava il PSP; il resto usava il PSK. Lo studio sul PSP è stato un doppio cieco con controllo clinico randomizzato che confrontava gli effetti del PSP contro placebo su cancro al polmone non a piccole cellule.

Quelli trattati con PSP hanno avuto un incremento in IgG, IgM, conta leucocitaria e percentuale corporea di grasso ($p < 0,5$ per tutti), e significativamente pochi soggetti nel gruppo con il PSP si sono ritirati dallo studio per progressione della malattia.

Una recensione di T. B. Ng nota 9 casi umani riportati che, trattati con PSP, dimostrano effetti protettivi sul sistema immunitario in pazienti già trattati con chemio-terapia o radioterapia, comunque, non sono recensibili perché incompleti.

139 studi sul PSK includono 11 studi nei quali gli effetti del PSK non possono essere valutati, perché in combinazione con altri trattamenti e non confrontati con gruppi simili senza il PSK. I 28 rimanenti includono 14 studi che valutavano gli effetti del PSK sulle malattie e la sopravvivenza e 8 studi che valutano la sopravvivenza senza risposta alla malattia. I rimanenti 6 studi valutano gli effetti immunitari, anti ossidanti e interazioni con la chemioterapia.

Sopravvivenza con risposta alla malattia

Dei 14 studi che valutavano la sopravvivenza e la risposta alla malattia, 11 furono controlli clinici randomizzati (RCT), uno fu un'analisi retrospettiva stratificata di un precedente RCT utilizzando nuovi criteri e due furono studi prospettici controllati non-randomizzati. Uno degli 11 RCT confrontava CHT più PSK con CHT più placebo con pazienti con cancro coloretale e riportava che il gruppo ricevente PSK ebbe un intervallo libero di malattia significativo così come la sopravvivenza (insieme $p < 0,05$).

Un altro RCT confronta pazienti trattati con CHT con o senza PSK e riportava un significativo intervallo libero di malattia ($p = 0,16$), ma non totale sopravvivenza ($p = 0,56$). I rimanenti 5 studi RCT riportavano una tendenza non significativa su lunghe remissioni o sopravvivenza (tutti $p < 0,1$). Uno di questi RCT fu successivamente rianalizzato dopo trattamento di stratificazione per gruppi di HLA.

I pazienti con CHT più PSK con HLA positivo hanno avuto dai 5 ai 10 anni di intervallo libero di malattia con tasso del 100% di sopravvivenza confrontato con tasso di sopravvivenza del 76% e 55% per quelli con CHT più PSK con HLA negativo ($p < 0,05$).

Uno dei due studi prospettici controllati non randomizzati riportavano intervalli liberi di malattia significativamente lunghi così come la sopravvivenza per pazienti con cancro al polmone trattati con CHT confrontati con altro gruppo con solo CHT. Un altro studio confrontava pazienti che avevano ricevuto CHT più PSK con quelli che avevano ricevuto solo la CHT, e hanno riportato un significativo e importante risultato con tre anni di intervallo libero di malattia in più ($p = 0,46$).

Sopravvivenza senza risposta alla malattia

Degli 8 studi che hanno valutato assenza di risposta alla malattia, due furono RCT, uno fu uno studio prospettico di coorte, tre furono rianalisi di precedenti RCT usando nuovi criteri, uno fu una coorte prospettica con controlli storici (letteratura), uno fu una revisione retrospettiva. Uno dei due RCT riportavano tempi migliorati di sopravvivenza per pazienti con cancro esofageo. Comunque l'altro RCT pur non riportando significative differenze, a parere degli autori il PSK era stato il più importante fattore a contribuire a prolungare la sopravvivenza per qualche paziente.

Lo studio prospettico non randomizzato controllato fu il più largo studio multi istituzionale su pazienti con cancro gastrico. I gruppi trattati furono solo gastrectomizzati, CHT, CHT più PSK, o solo PSK. Essi furono stratificati dai livelli sierici HLA-A2, un antigene correlato con un basso rischio di metastasi linfonodali. La sopravvivenza fu trovata significativamente più corta con CHT senza PSK su pazienti HLA-A2 positivi (RR senza PSK=1,8, $p = 0,0405$), mentre non c'era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza con o senza PSK per pazienti gruppo HLA-A2 negativi (RR senza PSK=1,0037, $p = 0,99$).

Le tre rianalisi di precedenti RCT utilizzando nuovi criteri, hanno riportato allungamento della sopravvivenza associata al PSK per sottogruppi con alti e anormali livelli di alantichimotripsina e acido sialico, alto rapporto granulociti/linfociti, e bassi livelli di proteine immunosoppressive acidificanti nei pazienti con cancro gastrico non splenectomizzati (tutti $p < 0,05$).

La prospettiva per i pazienti con cancro nasofaringeo riportavano allungamento della sopravvivenza con CHT più PSK confrontati con controlli storici ($p < 0,05$).

Uno studio retrospettivo valutava la sopravvivenza di 872 pazienti con cancro gastrico con resezione e CHT con e senza PSK. I gruppi trattati furono stratificati in accordo con livelli sierici preoperatori di CEA e APR includendo proteine acide immunosoppressive, glicoproteine acido-solubili, alfa 1 antichimotripsina e acido sialico. I pazienti con anormali livelli di CEA e uno o più anormali livelli APR hanno avuto un accorciamento significativo di sopravvivenza se non trattati con PSK (RR 1.9 95% C. II. 13.3).

Effetti Immunitari

Gli effetti sul sistema immunitario furono valutati in un RCT con doppio cieco, tre non ciechi RCT e tre studi prospettici controllati. Lo studio cieco RCT valutava 4 settimane di trattamento con PSP per pazienti con cancro al polmone e dimostrava significativi incrementi in IgG, IgM, leucociti e neutrofili confrontati con placebo. Uno non cieco RCT per pazienti con K colon e stomaco riscontrava effetti positivi sulla funzione immunitaria influenzata dalla durata ma non dalla frequenza della somministrazione di PSP. Un secondo studio non cieco riportava un decrescente tasso di linfociti T4 (CD4 o T helper) a T8 (CD8 o T citotossico) nel sangue periferico di pazienti con carcinoma epatocellulare. Il terzo non cieco RCT riscontrava una crescita dell'attività diapedesica e fagocitarla nei leucociti di pazienti trattati con PSK.

Il primo dei tre studi prospettici per tumori del capo e del collo ha mischiato i risultati: il PSK ha ridotto l'inibizione immunitaria dalla radioterapia (come da misurazione da reazione cutanea PHA e in maniera assoluta il numero dei T linfociti nel sangue periferico), ma non ha effetti sulla trasformazione linfocitaria. Il secondo studio di pazienti con cancro gastrico e volontari sani ha dimostrato che il fattore di necrosi tumorale (NTF) alfa e l'espressione del gene dell'interleuchina-8 furono significativamente indotti in 5 dei 12 volontari e 4 dei nove pazienti cancerosi.

Il terzo studio prospettico controllato ha riportato che PSK ha ridotto il declino in leucociti e piastrine associate con la CHT, ma non come un altro stimolante immunitario come il (G-CSF). PSK e G-CSF in combinazione furono associati con l'attuale recupero della conta ematica, comunque misure statisticamente significative non furono riportate.

Altri effetti

In precedenza è stato descritto un doppio cieco RCT per pazienti con cancro al polmone dove è stata trovata una percentuale statisticamente significativa di aumento nel grasso corporeo con il PSK. Uno studio non randomizzato prospettico controllato su pazienti con cancri coloretali mostrava livelli significativamente innalzati di collagene IV dopo dodici mesi di trattamento con PSK più CHT confrontata con CHT sola. (Il collagene tipo IV è un indicatore di rottura di collagene dovuta all'invasione da parte del tumore della membrana basale). Due studi di serie non controllati clinicamente esaminano altri potenziali effetti del PSK con cancro gastrico. In una serie il PSK era associato con Fattività antiossidante nel siero e nel sistema siero libero e altre serie, PSK non interferisce con il metabolismo del 5-FU CHT.

Conclusioni

Il PSP può avere effetti positivi su parametri immunologici, la percentuale di grasso e la progressione di malattia nei pazienti con cancro al polmone non a piccole cellule basati su uno studio clinico randomizzato cieco controllato.

Il PSK può avere effetti positivi su malattie e la sopravvivenza, basate su studi randomizzati controllati, comunque la mancanza di cieco in questi studi è causa di revisione.

Recensioni da altri

Tre altre recensioni di studi umani sul PSK hanno avuto una conclusione positiva: la revisione del 1998 di T. B. Ng conclude che gli estratti di *Coriolus versicolor* aiutano ad alleviare i sintomi e previene il declino immunitario di pazienti con carcinoma esofageo, gastrico e polmonare trattati con RDT e CHT. Una recensione del 2000 di Parris Kidd citava alta tollerabilità, benefici sulla sopravvivenza, qualità della vita e compatibilità con Radio e CHT. La recensione nel 2002 di Fisher e Yang concludeva di un gran numero di evidenze cliniche che proponevano l'uso del PSK per il trattamento del cancro gastrico dopo resezione.

Studi recenti

Oba K, et alii; "Efficacia nell'immunochemioterapia con PSK in pazienti gastresecati " University of Kyoto, JPN su "Cancer Immunol. Immunother" Giugno 2007.

Enorme studio metanalitico: 8.000 pazienti gastrectomizzati per K in otto studi controllati randomizzati, confrontando i risultati di CHT e Immunoterapia usando come agente modificatore la risposta biologica l'immunopotenziatore PSK. I risultati di questa meta analisi suggeriscono, con ragionevole attendibilità ($p=0.018$), che l'immunochemioterapia adiuvante con PSK aumenta la sopravvivenza nei pazienti gastrectomizzati.

Yamashita K. Et alii; "L'immunochemioterapia adiuvante con PSK per il cancro del colon in relazione all'attivazione dell'oncogene beta- catenin " Cancer research institute, Kanazawa University, JPN su "Dis colon rectum " Agosto 2007.

Furono esaminati lo stato di attivazione di beta-catenina e fattore nucleare KappaB nel tumore primario di 202 pazienti con cancro del colon, e analizzati i dati in termini di caratteristiche clinicopatologiche e di sopravvivenza in quelli sottoposti alle due forme di terapia adiuvante (5- fluorouracile + PSK) . Le conclusioni furono che la presenza di una diffusa accumulazione nucleare tipo beta-catenin activation identifica i pazienti con cancro del colon che rispondono meglio a immunoterapia con PSK.

Choi JH et alii; "5-fluorouracile, mitomicina-c, e PSK quali adiuvanti nella chemoimmunoterapia per k gastrici localmente avanzati: il significato prognostico di una invasione frequente perineurale" Hepatogastroenterology, Ajou University School of Medicine, Korea, gen-feb 2007

Analisi retrospettiva di 207 pazienti con gastrico (vari stadi) trattati con 5-FU, MMC e PSK chemoimmunoterapia (CITX) dopo gastresezione. Questi furono confrontati con una coorte di controllo storica di 103 pazienti che avevano ricevuto solo 5-FU e desossirubicina (FUDE) dimostrando la maggiore efficacia del CITX ($p=0.01$) rispetto al FUDE rappresentando la frequenza dell'invasione perineurale come fattore prognostico più importante.

Sakai T et alii; "Immunochemioterapia con PSK e fluoropirimidine incrementa la prognosi a lungo termine per i pazienti resecati per cancro colo-rettale" Cancer Mother radiop- harrn, Dept Surgery Hospital Fukuoka JPN, Agosto 2008

Studio retrospettivo su quanti sopravvissuti colarescati a 10 anni dall'intervento confrontando chi aveva assunto esclusivamente Fluoropirimidine (FPRM) e chi in associazione per 24 mesi con PSK. L'indicazione chiara dallo studio è che il PSK incrementa significativamente la prognosi a 10 aa. Sulla base di questi risultati raccomandano come adiuvante postoperatorio l'immunochemio-terapia combinata con PSK per i pazienti con Duke C e in caso di invasione linfonodale (L2-L3).

Jimenez-Medina et alii "L'immunomodulatore PSK induce in vitro attività citotossica in linee cellulari tumorali attraverso V arresto del ciclo cellulare e induzione di apoptosi" BMC Cancer, Hospital Universitario de Granada, Spain, Marzo 2008.

I risultati (non descritti per brevità) indicano che il PSK ha un'attività citotossica in vitro su linee tumorali cellulari. Questa nuova attività citotossica del PSK su cellule tumorali è indipendente da una sua precedentemente descritta attività immuno- modulatoria su cellule NK.

Wan JM et alii; "PSP aumenta l'attività antineoplastica di desossirubicina e etoposide in cellule umane di carcinoma della mammella ZR-75-30" Int. J. Oncol. , University of Hong Kong, CHN, Marzo 2008

Questo studio dà ulteriori conferme all'azione sinergica del PSP e conferma l'ipotesi che l'attività antineoplastica potenziale non è limitata alla leucemia ma può essere usata come terapia adiuvante per il cancro al seno.

Harhaji Lj et alii; "Effetti antitumorali di estratti con metanolo di Coriolus versicolor su cellule di topo B16 con melanoma: studi in vivo e in vitro" Food Chem tox, Università di Belgrado, Serbia, gennaio 2008

I risultati dimostrano attività antimelanoma direttamente su cellule tumorali attraverso effetti antiproliferativi e citotossici, e indirettamente attraverso la promozione di attività macrofagica anti tumore.

Fonte: Maurizio Bagnato, (Dirigente Medico Micologo Responsabile Ispettorato Micologico, Specialista in igiene e medicina preventiva, Specialista in medicina legale e delle assicurazioni) in Piante Medicinali, Volume 13 (2), anno 2014, pgg.15-20.

1. PSP (Polisaccaridopeptide): glicoproteina estratta dal fungo *Coriolus versicolor* che differisce dal PSK per la presenza del glucide Fucosio al posto dell'Arabinosio e Ramnosio.

2. PSK (Krestin): glicoproteina solubile in acqua estratta dal micelio di *Coriolus versicolor*. Ha un peso di circa 100.000 Dalton e contiene dal 18 al 38% di proteine. La frazione principale è costituita da un beta-glucano, il beta (1-4) con ramificazioni beta (1-3) e beta (1-6), collegato ad una molecola proteica attraverso legami O- e N-glicosidici. La parte proteica è composta principalmente da aminoacidi acidi e da aminoacidi neutri, mentre sono poco rappresentati gli aminoacidi basici.

<https://www.erboristeriarcobaleno.it/micoterapia/>

