

## Funghi medicinali come sorgente di polisaccaridi immunomodulanti e antitumorali.

Con il termine “fungo” si intende generalmente la definizione data da Chang e Miles nel 1992: “un macrofungo con un corpo fruttifero distinguibile che può essere sia epigeo che ipogeo, grande abbastanza da essere visto ad occhio nudo e da essere raccolto”.

Si stima che sulla Terra vi siano 140.000 specie di funghi di cui si conosce probabilmente solo il 10% (circa 14.000 specie identificate). I funghi forniscono una potente fonte di molecole farmacologiche potenti, utilizzate anche a livello farmaceutico. In particolare, rappresentano una sorgente importante di polisaccaridi con attività immunostimolante e antitumorale. Molti Basidiomiceti, se non tutti, contengono polisaccaridi biologicamente attivi nel frutto intero, nel micelio e nel terreno di coltura. Dati scientifici sui polisaccaridi dei funghi sono stati ottenuti da 651 specie e da 182 generi di etero ed omobasidiomiceti. Questi polisaccaridi ( $\beta$ -glucani o glicoproteine) sono caratterizzati da diverse strutture chimiche, ed hanno quindi azione diverse e più o meno potenti. La maggior parte sono caratterizzati da legami  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3) e ramificazioni  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 6) necessarie per l'azione antitumorale. I  $\beta$ -glucani ad alto peso molecolare sono più efficaci di quelli a basso peso molecolare. Inoltre più complessa è la struttura maggiore è la loro efficacia. La solubilità in acqua è un'altra caratteristica che ne potenzia l'attività immunomodulante e antitumorale.

### Principali effetti di immunomodulazione dei polisaccaridi:

- prevenzione dell'oncogenesi attraverso l'assunzione orale di funghi o di loro preparazioni
- attività antitumorale diretta contro tumori allogenici o singenici
- attività di immunopotenziamento contro i tumori in combinazione con la chemioterapia
- preventive effect on tumor metastasis.

Un buon esempio degli effetti di prevenzione di queste sostanze immunomodulanti è dato da ricerche giapponesi su un popolare fungo commestibile e medicinale, l' *Hypsizygus marmoreus* (Ikekawa 2001). Topi di un gruppo di controllo sono stati nutriti con una dieta contenente il 5% di frutto intero di *Hypsizygus marmoreus*. A tutti i topi è stata effettuata somministrazione intraperitoneale di un potente carcinogeno, il metilcolantrene, ed è stata studiata l'evoluzione carcinogenetica. Alla fine della 76° settimana di osservazione, 21 topi su 36 avevano sviluppato il tumore, ma solo 3 del gruppo trattato con il 5% di *Hypsizygus marmoreus*. Gli autori conclusero che il meccanismo di inibizione oncogenica e di prevenzione dello sviluppo di malattia era legato agli effetti di immunopotenziamento da parte del fungo (Ikekawa 2001).

Ricercatori dimostrarono che il tasso di mortalità per malattie tumorali in una popolazione di agricoltori che coltivavano *Flammulina velutipes* (un ben conosciuto fungo medicinale in Giappone) era significativamente più basso rispetto alla popolazione generale della regione (Ikekawa 1995, 2001). Un'altra osservazione epidemiologica simile è stata fatta tra gli abitanti di Piedade in Brasile che assumevano regolarmente un potente fungo medicinale che cresceva in quella zona, l' *Agaricus Blazei*.

## Meccanismi di azione immunomodulante e antitumorale dei polisaccaridi dei funghi

I polisaccaridi dei funghi esercitano la loro azione antitumorale principalmente attraverso l'attivazione immunitaria dell'organismo ospite. Queste sostanze sono definite "Biological Response Modifiers" o BRM (modificatori di risposta biologica o anche adattogeni) secondo la definizione di Wasse e Weis nel 1999. Caratteristiche dei BRM sono:

1. Non causano Danni nè stress addizionale all'organismo
2. Aiutano l'organismo ad adattarsi a stress ambientali e biologici
3. Esercitano sull'organismo un'azione non specifica, supportando alcuni dei principali sistemi tra cui il sistema nervoso, ormonale ed immunitario, così come sostengono le azione di regolazione (Breckman 1980).

### Cosa sono i beta glucani?

I  $\beta$ -glucani (beta-glucani) sono polisaccaridi che si trovano nella crusca dei cereali in grano, nella parete cellulare dei lieviti nei funghi e nei batteri. I  $\beta$ -1,3-D glucani sono considerati dei Modificatori di risposta biologica (BRM Biological Response Modifier) per la loro capacità di attivare il sistema immunitario. Tuttavia, è importante notare che l'attività dei  $\beta$ -1,3-D glucani è diversa da quella degli agenti che stimolano il sistema immunitario. Agenti che stimolano il sistema immunitario possono potenziare una iper-stimolazione e pertanto sono controindicati in caso di allergie e malattie autoimmuni. I  $\beta$ -1,3-D glucani modulano il sistema immunitario, ossia lo regolano perché possa funzionare meglio riducendone l'iperreattività. Questa azione è effettuata attraverso l'attivazione dei fagociti, cellule immunitarie la cui funzione è quella di intrappolare e distruggere sostanze estranee quali batteri, virus, funghi patogeni e parassiti. Oltre a potenziare l'attività dei fagociti, i  $\beta$ -1,3-D glucani contribuiscono a ridurre gli LDL (colesterolo cattivo) nel sangue, coadiuvano la riparazione delle ferite, aiutano a prevenire le infezioni, aumentano numero ed efficacia delle cellule Natural Killer e contribuiscono a prevenire e a trattare il cancro.

L'antrace è una malattia che non può essere studiata per ovvie ragioni. In uno studio condotto presso il Dipartimento della Difesa Canadese (Canadian Department of Defense) il Dr. Kournikakis ha dimostrato che l'assunzione orale di  $\beta$ -glucani con o senza antibiotici protegge i topi contro le infezioni da antrace. Una dose di antibiotico insieme a 2 mg per Kg di peso di  $\beta$ -glucani per bocca per 8 giorni prima dell'infezione con *Bacillus anthracis* proteggeva il topo per i 10 giorni dopo l'esposizione (periodo test). I topi trattati solo con antibiotico non sopravvivevano. Un secondo esperimento condotto sui topi per valutare gli effetti dei  $\beta$ -glucani per via orale dopo esposizione a *Bacillus anthracis* ha evidenziato risultati simili al precedente. Il tasso di sopravvivenza nei topi trattati con  $\beta$ -glucani era 80-90% contro il 30% del gruppo di controllo dopo 10 giorni. Questi dati fanno sperare di poter ottenere risultati simili anche nel caso dell'uomo.

**L'azione immunomodulante dei polisaccaridi dei funghi è principalmente importante in prevenzione, come trattamento dolce e non invasivo e nella prevenzione della metastatizzazione.**

I polisaccaridi dei funghi non attaccano direttamente le cellule tumorali, ma producono i loro effetti attivando determinate risposte immunitarie nell'ospite. Ciò è stato verificato in molti esperimenti,

quali la perdita dell'effetto antitumorale in topi timectomizzati o dopo somministrazione di antisieri contro i linfociti (Ooi e Liu 1999). Tali risultati suggeriscono che l'azione antitumorale richiede una risposta T linfocitaria intatta e che tale attività è mediata da un meccanismo mediato dal timo. L'attività di alcuni polisaccaridi, quali ad esempio il Lentinan, è inibita dal pretrattamento con inibitori dei macrofagi quali la carragenina.

**I polisaccaridi e i proteoglicani derivati dai funghi agiscono da immunomodulanti.** La capacità di queste sostanze di aumentare o sopprimere la risposta immunitaria dipende da tutto un insieme di fattori tra cui il dosaggio, la modalità di somministrazione, il tempo e la frequenza di somministrazione, i meccanismi di azione e i siti di attività. È stato dimostrato che molti composti dei funghi sono in grado di potenziare l'attività del sistema immunitario aspecifico e altri di quello specifico, di attivare alcune cellule del sistema immunitario in grado di mantenere l'omeostasi, ad esempio attraverso l'attivazione dei macrofagi (macrofagi, cellule di presentazione dell'antigene, granulociti, cellule NK, cellule dendritiche) e l'induzione della sintesi di citochine (interleuchine, interferoni, fattori di stimolazione delle colonie) che orientano l'azione del sistema immunitario e inducono l'attivazione del sistema del complemento e delle proteine di fase acuta. Possono anche essere considerati come induttori di citochine, in grado di indurre l'espressione genica di varie citochine immunomodulatorie e di recettori per le citochine. Sono in grado di stimolare anche i linfociti B che regolano la risposta anticorpale e i linfociti T che mediano la risposta citotossica.

## PREVENZIONE

**Cancer Research UK afferma:** studi epidemiologici sull'uomo in Giappone e in Brasile hanno evidenziato che il consumo regolare, nel lungo periodo, di funghi medicinali è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di sviluppo tumorale” e dice anche che “ci sono prove sempre maggiori, attraverso esperimenti su modelli animali, del fatto che l'assunzione regolare di funghi medicinali o di loro estratti, può esercitare un effetto preventivo sia come elevata attività antitumorale sia come inibizione dell'incidenza di metastasi. Gli estratti di funghi medicinali possono essere utilizzati per migliorare la qualità della vita alleviando gli effetti collaterali di radio e chemioterapia, quali la stanchezza, la riduzione dell'appetito, la deplezione midollare e il rischio di infezioni opportunistiche.

**Cancer Research UK afferma anche che,** è stato dimostrato che queste sostanze sono sicure, non tossiche, anche quando assunte per lunghi periodi di trattamento e, quando assunte durante trattamenti di chemio e radioterapia, ne riducono in modo significativo gli effetti collaterali”. Questi risultati sono in netto contrasto con i ben documentati effetti collaterali della maggior parte dei composti chemioterapici e, anche se in minor misura dei composti immunoterapici (es. anticorpi monoclonali) o alcune terapie biologiche per le quali sono stati dimostrati numerosi effetti collaterali quali febbre, brividi, rash cutanei, edemi, artralgie, ipotensione, insufficienza cardiaca congestizia o tossicità per il sistema nervoso centrale.



**Molti composti estratti dai funghi sono stati classificati agenti anti-tumorali dal US National Cancer Institute.**

### **Perché utilizzare una miscela di estratti?**

I ricercatori ritengono che, per massimizzare la risposta immunitaria, la cosa migliore è utilizzare una miscela di polisaccaridi ottenuti da vari funghi. Questi diversi polisaccaridi potenziano il numero e l'attività dei NK e dei linfociti Killer. La combinazione di diverse specie di funghi medicinali è in grado di inviare stimoli multipli al sistema immunitario per risvegliare le difese immunitarie naturali.

### **Perché è importante che i funghi siano coltivati biologicamente**

I funghi sono dei potenti chelanti e possono quindi accumulare sostanze tossiche e metalli pesanti. In particolare, questo succederà se crescono nelle vicinanze di zone industrializzate dove aria e acqua sono potenzialmente inquinate, in quanto i funghi saranno in grado di concentrarle. Questa capacità di chelare sostanze tossiche diventa molto utile nell'organismo in quanto i funghi, se biologicamente coltivati, eserciteranno un'attività di detossificazione dell'organismo.

