Dott.ssa Monica Di Lupo
Medico Chirurgo, Specializzato in Medicina dello Sport

Esperta in Micoterapia, Omeopatia, Omotossicologia e Medicine Integrate
ARTOI
IMI

MICOTERAPIA

AGARICUS BLAZEI MURRIL

Prevenzione e Terapia immunitaria complessa

FUNGHI MEDICINALI

In Oriente, come anche in America latina, vige la consuetudine di utilizzare i FUNGHI commestibili secondo apprese e consolidate PROPRIETA' TERAPEUTICHE.

Risale al 206 a.C, dinastia Han, il primo vero TRATTATO di FARMACOPEA della MEDICINA TRADIZIONALE CINESE in cui vengono descritte le proprietà e gli usi dei FUNGHI MEDICINALI.

Dott.ssa Monica Di Lupo

AGARICUS BLAZEI MURRIL

- Fungo spontaneo delle regioni montagnose della Mata Atlantica della città di Piedade, San Paulo (Brasile);
- Negli anni '60, epidemiologi giapponesi studiando la popolazione nativa di Piedade, notarono BASSA INCIDENZA di MORBILITA';
- Nel 1972 fu identificato col nome di Agaricus blazei Murrill questo fungo, popolarmente consumato, e fu pubblicato il primo articolo scientifico su SCIENCE (dott. Cinden, Pensylvania);
- Esperimenti successivi condotti in Giappone sul topo verificarono che questo fungo determinava una attivazione significativa del SISTEMA IMMUNITARIO superiore a quella attribuita a Shiitake, Maitake, Reishi ed altri funghi "medicinali".

IMMUNOSTIMOLANTE

Rapporto tra kg di fungo o micelio in polvere ed estratto

Specie							
A. blazei	Reishi	Maitake	Shiitake	Coriolus	Cordyceps	Hericium	Polyporus
Estratto							
40%	30%	30%	30%	30%	30%	20%	30%
Kg di fungo o micelio in polvere necessari per ottenere 1kg di estratto							
4 kg	15kg	8kg	8kg	4kg	6kg	6kg	8kg

- ***AGARICUS BLAZEI MURRIL è il fungo più ricco di POLISACCARIDI immunostimolanti***

TIROSINASI

ENZIMA essenziale per la produzione di:

DOPAMINA

MELANINA

UBIQUINONE (ATP e anti ROS)

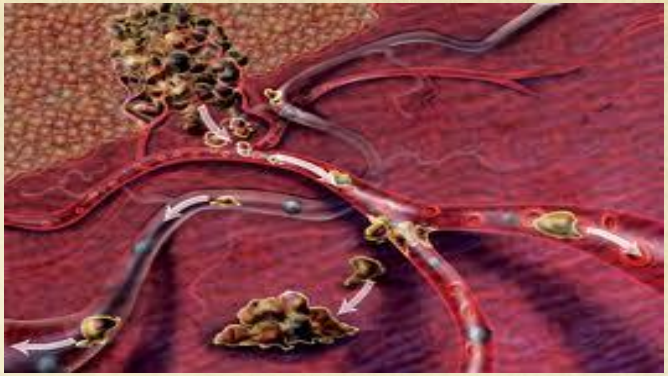
ERGOSTEROLO

- Nel 2002 furono identificati 6 STEROLI presenti nell'ESTRATTO di AbM con proprietà ANTITUMORALE
- 3 STEROLI: Inibizione proliferazione CELLULE CERVICALI NEOPLASTICHE (Mizuno e al., 2002)
- Inibizione DIRETTA sulla NEOANGIOGENESI di cellule SARCOMA 180 (Takaku e al., 2002)

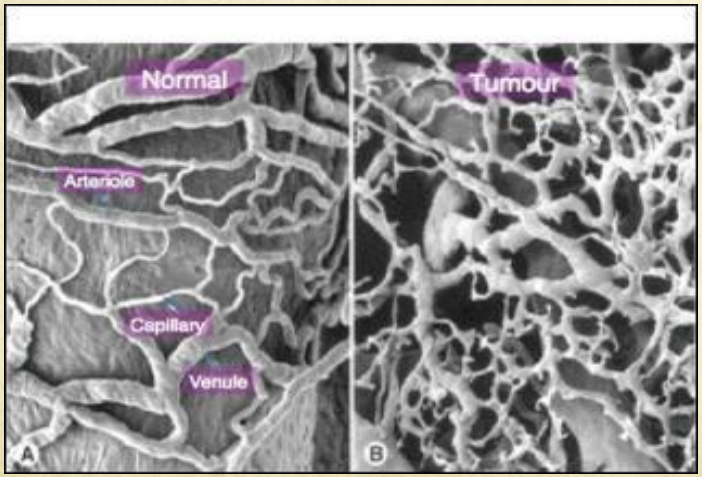
- *Si trattava di un COMPOSTO di STEROLI* ***(ERGOCOLECALCIFEROLO):***

- ***Inibizione della NEOVASCOLARIZZAZIONE*** *indotta da cellule del CARCINOMA POLMONARI di LEWIG:*

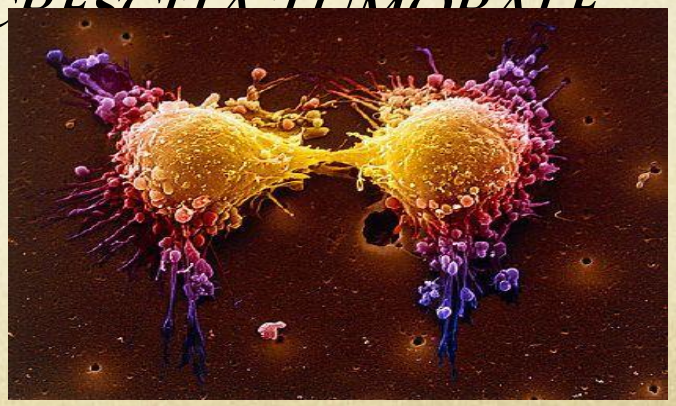
FRAZIONE A1 e A2



- Studio Kimura, 2004: isolate due FRAZIONI
- **A1 e A2**: azione ***ANTIANGIOGENICA***



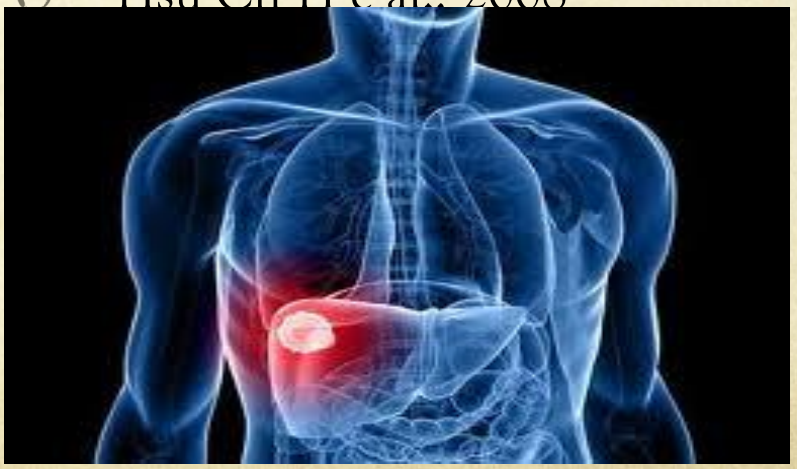
- Successivamente, studi sulla frazione **A1**:
- Attività ***ANTIMETASTATICA***
- ***INIBIZIONE della CRESCITA TUMORALE***



Dott.ssa Monica Di Lupo

EFFETTO EPATOPROTETTORE

- ***Studi scientifici dimostrano EFFETTO PROTETTIVO su GENOTOSSICITA', CITOTOSSICITA', CARCINOGENICITA' indotta da DEN (dietilnitrosamina)***
- Barbisan e al., 2003
- ***Effetto PROTETTIVO CITOLOGICO E FUNZIONALE dimostrato in STUDI CLINICI su*** pazienti con EPATITE B
- Chen e al., 2004
- Hsu Ch H e al., 2008



AZIONE ANTINEOPLASTICA

- AUMENTO del numero e dell'attività delle ***NK***
- ***INIBIZIONE DIRETTA*** della CRESCITA e INDUZIONE ***APOPTOSI*** delle cellule maligne
- INIBIZIONE della ***NEOANGIOGENESI*** indotta dal tumore (effetto DOSE-DIPENDENTE)
- ***SELETTIVA TOSSICITA'*** sulle CELLULE CANCEROSE

Dott.ssa Monica Di Lupo

VALIDAZIONE SCIENTIFICA

- Cancer Sci. 2004 Sep;95(9):758-64.
- **Isolation of an anti-angiogenic substance from Agaricus blazei Murill: its antitumor and antimetastatic actions.**Kimura Y, Kido T, Takaku T, Sumiyoshi M, Baba K.SourceSecond Department of Medical Biochemistry, School of Medicine, Shigenobu Station, Ehime University, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0295, Japan. yokim@m.ehime-u.ac.jp

- J Nutr. 2001 May;131(5):1409-13.
- **Isolation of an antitumor compound from Agaricus blazei Murill and its mechanism of action.**Takaku T, Kimura Y, Okuda H.SourceSecond Department of Medical Biochemistry and. Central Research Laboratory, School of Medicine, Ehime University, Shigenobu-cho, Onsen-gun, Ehime 791-0295, Japan.

- J Med Food. 2011 Jan-Feb;14(1-2):2-8. Epub 2010 Dec 4
- **.Does the Agaricus blazei Murill mushroom have properties that affect the immune system? An integrative review.**Lima CU, Cordova CO, Nóbrega Ode T, Funghetto SS, Karnikowski MG.SourceDepartment of Nutrition, Catholic University of Brasília, Taguatinga, Brazil

- Agaritine from Agaricus blazei Murrill induces apoptosis in the leukemic cell line U937.

  Akiyama H, Endo M, Matsui T, Katsuda I, Emi N, Kawamoto Y, Koike T, Beppu H.Biochim Biophys Acta. 2011 May;1810(5):519-25. Epub 2011 Mar 5.

PARADIGMA MICOTERAPICO

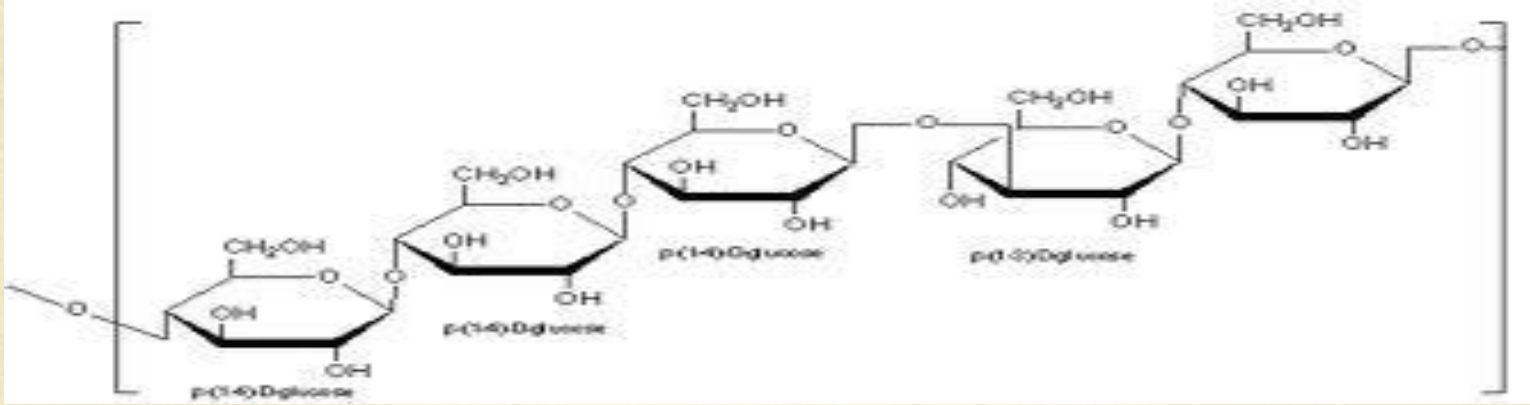
Caratteristiche BIOTERAPICHE COMUNI ai funghi medicinali.
Le MOLECOLE BIOATTIVE nella moderna Oncologia Integrata

Dott.ssa Monica Di Lupo

MOLECOLE BIO-ATTIVE

- POLISACCARIDI SPECIE SPECIFICI (βglucani)
- ENZIMI
- VITAMINE e MINERALI
- METABOLITI SECONDARI

β-glucani



- i β-glucani sono la classe di polimeri POLISACCARIDICI che più sembrerebbe potenziare le funzioni del sistema immunitario.
- Aumentano la produzione di specifiche citochine, interferoni, NO, e anticorpi da parte delle cellule deputate.

GLUCANI

ALFA: α

- catene polisaccaridiche di D-Glucosio, legame ALFA-glicosidico, presenti in:
- AMIDI SEMPLICI
- GLICOGENO
- DESTRANO

BETA:β

- catene polisaccaridiche legame BETA, presenti in:
- PARETI CELLULARI BATTERICHE
- LIEVITI (Saccharomyces C.)
- CEREALI a chicco (orzo, avena, segale)
- ALGHE
- *FUNGHI MEDICINALI*

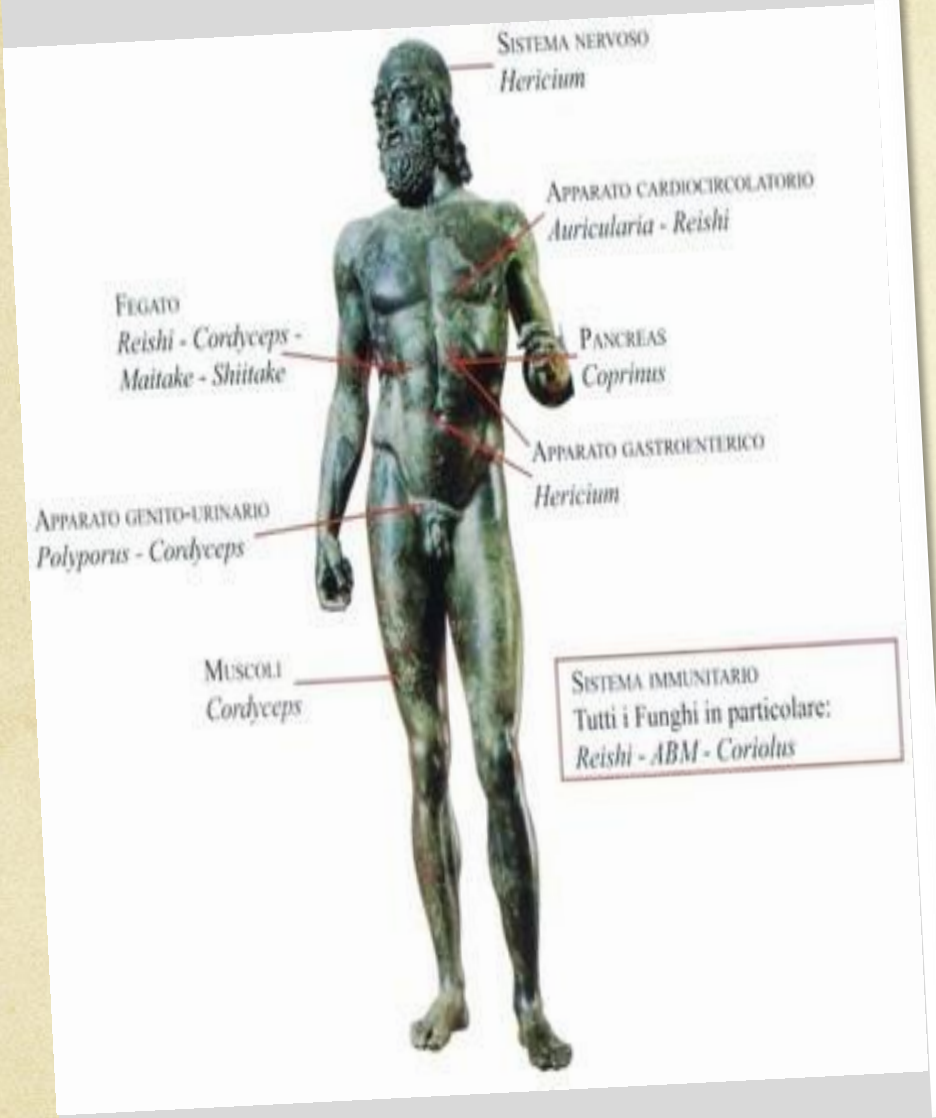
βGLUCANI

IMMUNOSTIMOLANTI

- 1,3/1,6 D-glucani
- INSOLUBILI
- ALTO e MEDIO p.m.

NON IMMUNOSTIMOLANTI

- Catene con legame radicalico 1,3/1,4 (es.cellulosa)
- SOLUBILI
- BASSO p.m (5.000-10.000 Dalton)



POLISACCARIDI FUNGINI FARMACI ONCOLOGICI in ORIENTE

LENTINAN (Shiitake)

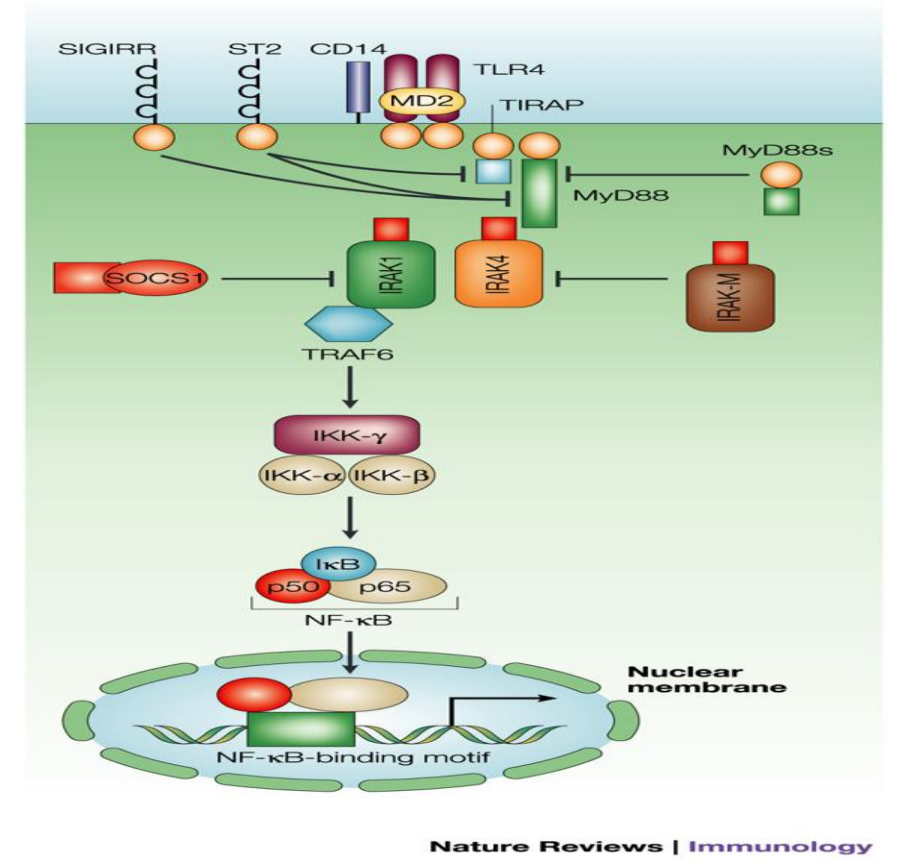
D-FRACTION (Maitake)

PSK e PSP (Coriolus versicolor)

IMMUNITA' INNATA e polisaccaridi di parete cellulare

- L'attivazione del sistema immunitario INNATO è mediata dal legame dei polisaccaridi a specifici recettori localizzati sulla superficie di specifiche cellule del sistema immunitario
- Le cellule immunitarie dei vertebrati esprimono RECETTORI SPECIFICI perβ1,3/1,6-D-GLUCANI:
- Recettore CR3 del complemento, TLR (Toll Like Receptors), etc,
- Questi recettori sono coinvolti anche nella comunicazione intercellulare e possono agire anche da messaggeri (Smith et al 2002).

RECETTORI IMMUNITARI perβGLUCANI



RECETTORE lectinico iCR3 o αMβ2 INTEGRINE (neutrofili, NK, monociti, poco sui macrofagi), attività ANTITUMORALE

RECETTORE DECTIN-1 (monociti/macrofagi, neutrofili, linfociti T, assente in NK) per internalizzazione βglucani

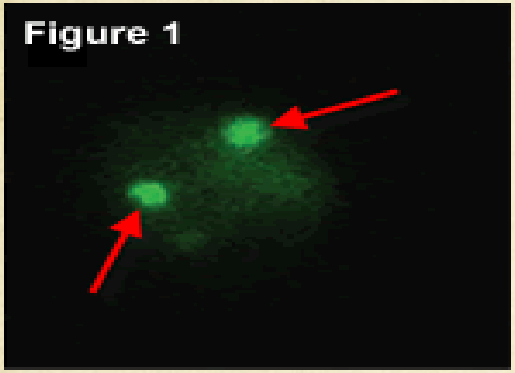
RECETTORI della "class A scavenger receptors" (SR-A): immunità innata e metabolismo del colesterolo

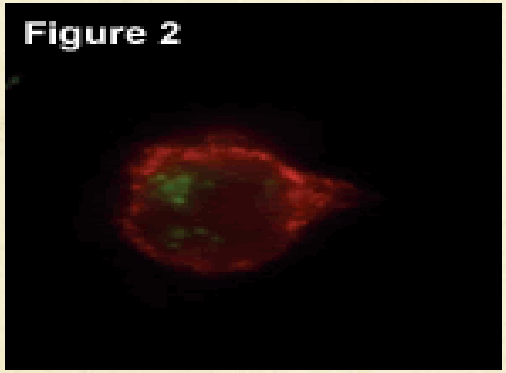
Recettori per βGLUCANI sono presenti ANCHE in: cellule ENDOTELIALI, FIBROBLASTI e cellule dell'IPOFISI ANTERIORE

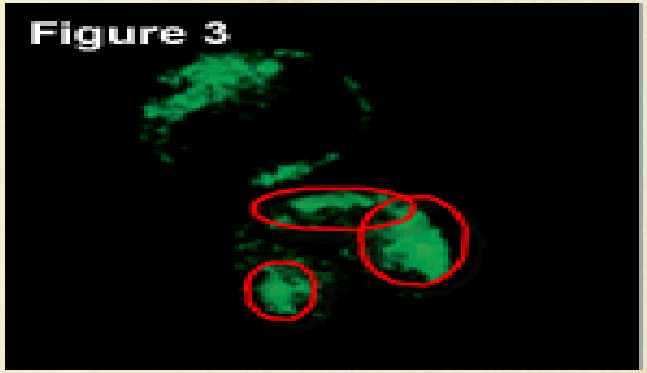
Un esauriente articolo pubblicato nel 2004 da Hong F. su

The Journal of Immunology

illustra con marcatori fluoresceinati
le proprietà carcinostatiche dei ***beta-1,3 glucani***
mediate da legami recettoriali su specifiche cellule immunitarie





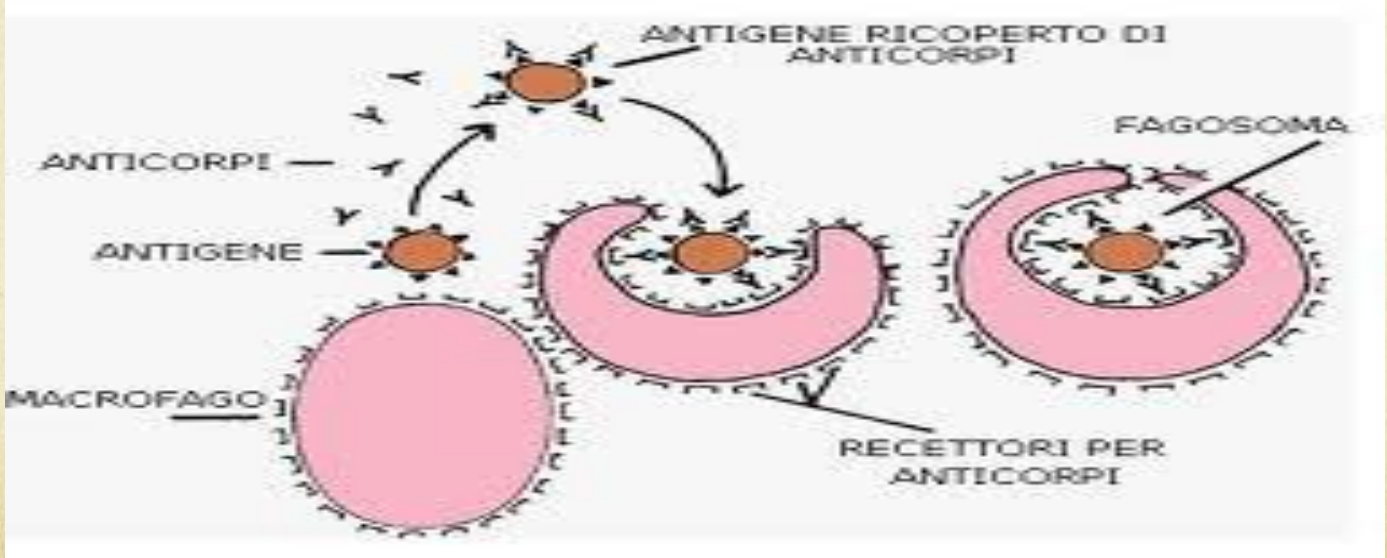


Hong F. "Mechanism by which orally administered beta-1,3-glucans enhance the tumoricidal activity of antitumor monoclonal antibodies in murine tumor models." J Immunol. 2004;173:797-806.

Dott.ssa Monica Di Lupo

Dr.Hong e al. hanno documentato

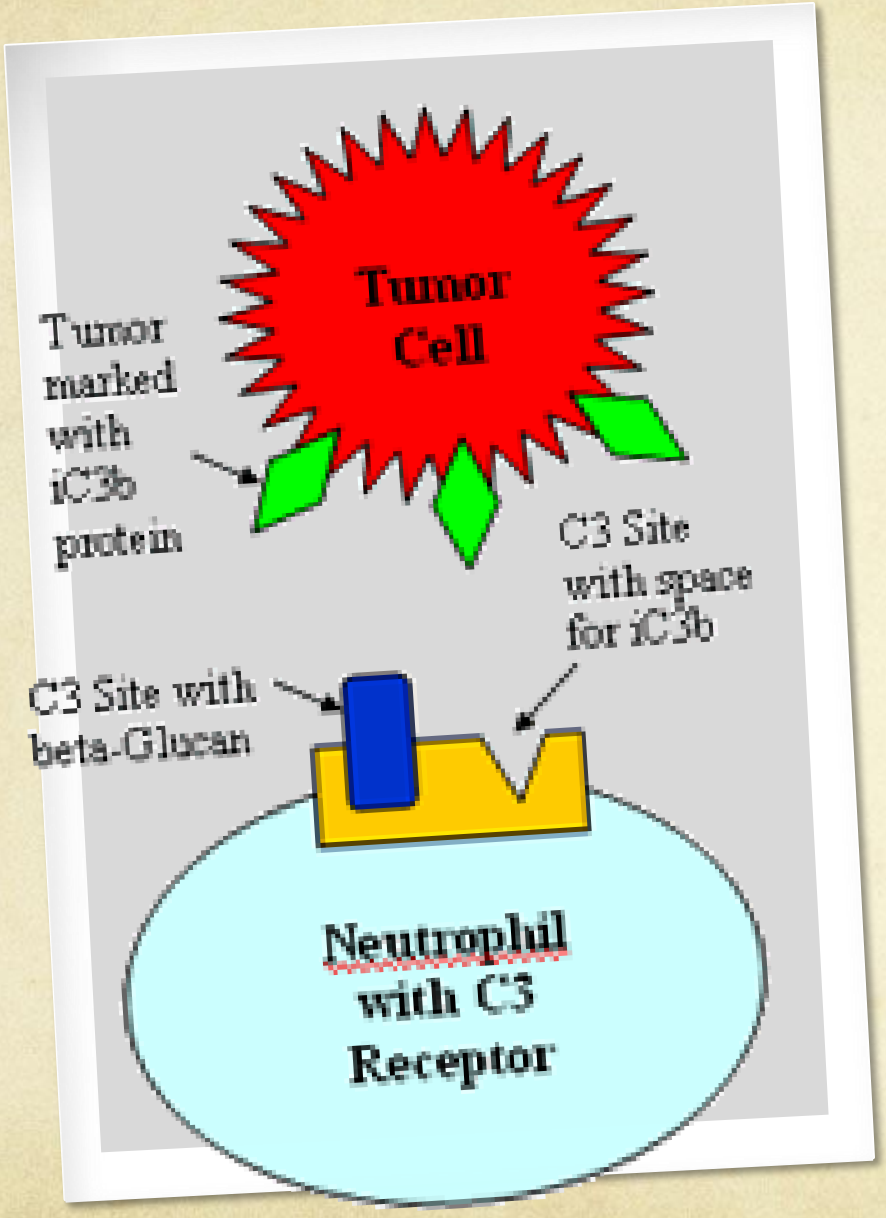
- come il βGLUCANO, proveniente da somministrazione ORALE, entra in circolazione sistemica e rimane ATTIVO dopo digestione oro-gastro-enterica;
- come e in quali AREE CHIAVE del sistema immunitario si lega;
- come favorisce la FAGOCITOSI delle cellule tumorali.



beta GLUCANI MARCATI

- Somministrazione ORALE efficace come la via ENDOVENOSA;
- Il beta-glucano marcato con fluoresceina viene prelevato, dai MACROFAGI INTESTINALI, inalterato;
- è suddiviso in frammenti più piccoli, attivi, risecreti;
- distribuiti in linfonodi, milza e midollo osseo e in tutti i siti di INTENSA ATTIVITA' IMMUNITARIA;

- Il beta-glucano si lega con ALTA AFFINITA' ad uno dei DUE siti di legame del recettore CR3 su neutrofili, NK, monociti-macrofagi;
- Il frammento C3b, del complemento, che opsonizza la cellula attaccata, si lega all'altro sito di legame dello stesso recettore CR3
- Il DOPPIO LEGAME sul recettore C3 è assolutamente essenziale per la capacità CANCER KILLER.



The Journal of Immunology

2004 Hong F.

La cellula tumorale viene opsonizzata dal frammento "marker" ***iC3b*** (derivato dal COMPLEMENTO)

in presenza di ANTICORPI anti-cellule tumorali

il beta-glucano si lega al ***recettore CR3*** su neutrofili, NK, monociti

con ATTIVAZIONE FAGOCITOSI delle cellule tumorali.

CONCLUSIONI Studio Hong

- Dr. Hong che ha dimostrato come la crescita del tumore non è stato soppresso in topi iniettati con cellule tumorali se erano presenti SOLO anticorpi anti-cellula tumorale.
- Se ENTRAMBI erano presenti, βGLUCANI e ANTICORPI, sia la dimensione del tumore che la mortalità erano significativamente migliorate.

Molti estratti polisaccaridici e glicoproteici dai funghi esercitano effetti di potenziamento del sistema immunitario e antitumorali.

Si è ormai confermato che questo sia solo una parte dei meccanismi che caratterizzano l'azione dei MICOTERAPICI.

ENZIMI

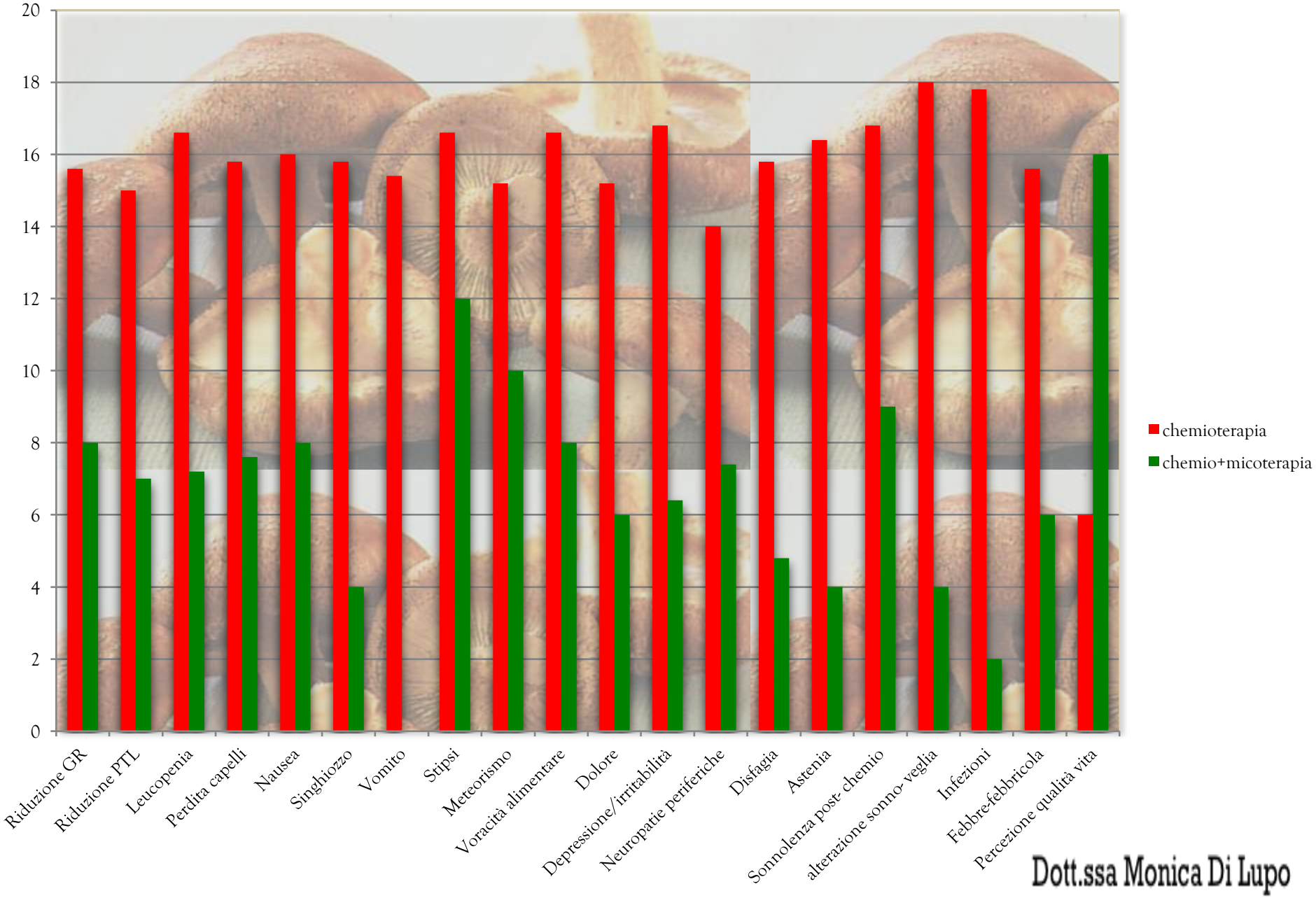
- SOD (anti-ox)
- CATALASI (detossic.)
- LACCASI (detossic+anti-ox)
- GLUTATIONE-PEROSSIDASI
- GLUCOSO-2-OSSIDASI o PIRANOSO-OSSIDASI (anti-prolif.neoplastica)
- PROTEASI (anti-prolif.neo)
- COMPLESSO Cyt P450(detossic.)

Alcuni METABOLITI SECONDARI

- TRITERPENI
- LECTINE
- STEROLI, ERGOSTEROLI
- ANTIBIOTICI
- REGOLATORI CICLO CELLULARE (fasi da G1/S a G2/M)
- INIBITORI della TRASDUZIONE segnale intracellulare MAPK-dipendente
- INIBITORI dell'NF-kB (nuclear factor kB), delle PROTEIN CHINASI alterate
- INIBITORI di AROMATASI, SULFATASI, di 5-αREDUTTASI (Tumori Ormono-dip)
- INIBITORI delle TOPOISOMERASI e DNA POLIMERASIi tumorali
- INIBITORI METALLOPROTEINASI di MATRICE (inibizione NEOANGIOGENESI e METASTATIZZAZIONE)

PROPRIETA' ANTINEOPLASTICHE FUNGHI MEDICINALI

Riduzione degli effetti collaterali da chemioterapia con l'utilizzo di funghi medicinali (micoterapia)



Dott.ssa Monica Di Lupo

ESTRATTI FUNGINI
PATOLOGIE ONCOLOGICHE

CORIOLUS

CORDICEPS

SHIITAKE

MAITAKE

AGARICUS B.M.

HERICIUM

REISHI

POLYPORUS

2cps x
3vv
DIE

HIFAS DA TERRA®

Metabolismo EPATICO degli estratti fungini

- RISULTATI:

"Gli studi di inibizione sulla CY450 sono terminati e ***non abbiamo riscontrato induzione né inibizione riguardante le tre isoforme principali.***"

Fundación MEDINA,

Centro di Eccellenza in Ricerca sui Nuovi Farmaci, in Andalusia

Merck, Sharp & Dohme

Piantagione BIOLOGICA EUROPEA di FUNGHI MEDICINALI

Ringrazio ARTOI ed IMI per l'amichevole collaborazione

Dott.ssa Monica Di Lupo