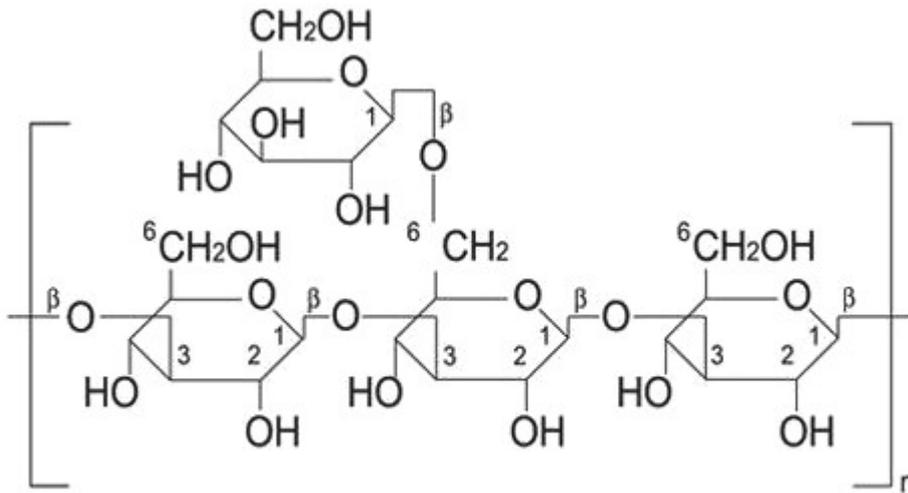


I beta-glucani dei funghi.

Stefania Cazzavillan, Biologa, Genetista, Naturopata.

Foto: struttura molecolare di un beta-glucano



La micoterapia ha radici profonde nella tradizione medica orientale. Per secoli la Medicina Tradizionale Cinese ha utilizzato i funghi per il mantenimento della salute e come trattamento per vari tipi di patologie. Per gli Orientali, ma anche per i popoli del Nord Europa e dell'America Latina, l'azione dei funghi andava oltre il potere "medicinale": erano infatti considerati "divini". In Oriente venivano utilizzati da diverse scuole di Taoismo per potenziare la mente e lo spirito e tonificare il fisico.

Principi attivi

I funghi, alimenti molto complessi e ricchi dal punto di vista nutrizionale, sono caratterizzati dalla presenza di numerosi composti bioattivi utili per l'organismo umano. La loro efficacia non ci deve sorprendere, se pensiamo che molte delle sostanze farmacologiche utilizzate in medicina, quali gli antibiotici (a partire dalla Penicillina, isolata da *Penicillium notatum*, fino ad arrivare alla Plectasina, una defensina recentemente isolata da *Pseudoplectania nigrella*, con attività battericida molto potente), la ciclosporina (isolata da *Tolyocladium inflatum*, la forma amorfa del *Cordyceps subsessilis*), alcune statine naturali (la Lovastatina da *Pleurotus ostreatus* o le monakoline da *Monascus purpureus*) e altre, sono derivate proprio da questi organismi. Una volta isolate, tali sostanze sono state sintetizzate in laboratorio su larga scala.

Attualmente però non è ancora stato possibile riprodurre in laboratorio la frazione forse più importante dei funghi, ovvero quella polisaccaridica e glicoproteica, caratterizzata soprattutto dalla presenza di particolari molecole chiamate beta-glucani, polimeri non celluloseici di molecole di zuccheri uniti dai legami beta-glicosidici (beta 1-3, beta 1-4 e beta 1-6).

Fino ad oggi sono state sudiate almeno 270 specie di funghi e le loro proprietà terapeutiche, tanto che attualmente la dicitura "funghi medicinali" è comunemente accettata. Tra i funghi utilizzati ve ne sono di commestibili (*Polyporus umbellatus* comunemente chiamato *Polyporus*, *Grifola frondosa* o *Maitake*, *Lentinus edodes* o *Shiitake*, *Hericium erinaceus* o *Fungo Leone*) e di non commestibili, utilizzati da millenni solo per ragioni terapeutiche (*Ganoderma lucidum* o *Reishi*, *Trametes versicolor* o *Coriolus*, *Cordyceps sinensis* o *Cordyceps*).

Polisaccaridi

Nel 2000 l'istituzione Cancer Research UK effettuò uno studio per valutare la letteratura scientifica attestante l'efficacia e la sicurezza dei principali funghi utilizzati in medicina tradizionale e popolare, con particolare enfasi sui trattamenti anti-oncologici. In tale studio si tratta del loro utilizzo per la salute, dell'evoluzione storica, della coltivazione, e si effettua un'analisi dettagliata dei composti bioattivi e della

loro interazione con il sistema immunitario con riferimenti anche all'assenza di tossicità e ai dati di sicurezza clinica. Si tratta di una metanalisi che non trae particolari conclusioni, ma rende nota la mole di studi scientifici sull'argomento, che risulta essere notevole.

La storia dei polisaccaridi come sostanze immunomodulanti risale alla metà del secolo scorso, quando Shear e colleghi descrissero una sostanza (chiamata polisaccaride di Shear) in grado di indurre necrosi nei tessuti tumorali.

Successivamente lo studio di tali molecole ha seguito due linee inizialmente diverse, rivelatesi poi convergenti, una relativa a polisaccaridi estratti dalla parete cellulare dei lieviti e l'altra relativa a polisaccaridi estratti da macro-funghi, sulla base di una tradizione millenaria di consumo degli stessi di tipo sia alimentare che "medicinale" (Maitake, Shiitake, Reishi, Coriolus, Cordyceps e molti altri ancora).

In Occidente (principalmente Stati Uniti) la ricerca si è focalizzata su una miscela di polisaccaridi isolata dalla parete cellulare di *Saccaromyces cerevisiae* chiamata Zymosan, costituita da mannani, beta-glucani, glucosammina e glicoproteine. Tale miscela è stata studiata per il suo effetto di modificazione della produzione di citochine da parte delle cellule del sistema immunitario e di attivazione del sistema del complemento. Per quanto riguarda la seconda tipologia di studi, è solo a partire dalla fine degli anni '60 che ricercatori sia Occidentali che Orientali iniziarono a studiare i meccanismi di azione che potessero spiegare gli effetti dei funghi sulla salute che erano stati osservati per millenni.

Il primo lavoro scientifico di successo che dimostrò gli effetti antitumorali di estratti da diverse specie di funghi risale al 1969. Più o meno nello stesso periodo Chihara e i suoi collaboratori isolarono dallo Shiitake (*Lentinus edodes*), fungo la cui coltivazione ha preceduto quella del riso, un polisaccaride idrosolubile con attività antitumorale che chiamarono Lentinan.

A partire dalla scoperta del Lentinan, furono poi prodotti e commercializzati vari agenti polisaccaridici estratti dal micelio di *Coriolus versicolor* (PSK o Krestin) e dal liquido di coltura di *Schizophyllum commune* (SPG o Schizophyllan). Il PSK in particolare divenne un farmaco, chiamato Krestin, approvato in Giappone, e utilizzato come adiuvante nelle terapie antioncologiche. In commercio esistono preparati a base di estratti di *Coriolus* (Mico-Corio, Micosalud), di *Reishi* (Mico-Rei, Micosalud), *Shiitake* (Mico-Shii, Micosalud) e di altri funghi medicinali.

I polisaccaridi sono considerati Biological Response Modifiers (BRM) con potente attività di modulazione del sistema immunitario ma anche azione aspecifica e di regolazione funzionale, in grado di aiutare l'organismo ad adattarsi a stress ambientali e biologici. Essi agiscono legandosi a specifici recettori presenti su cellule del sistema immunitario aspecifico - monociti/macrofagi, cellule dendritiche e cellule di presentazione dell'antigene (APCs) in generale, cellule Natural Killer (NK), granulociti - modulando. Una distinzione importante tra immunità non specifica e specifica si basa proprio sulla tipologia di recettori responsabili del riconoscimento immunitario.

L'immunità specifica utilizza recettori generati somaticamente in seguito ad una precedente esposizione all'antigene. L'immunità non specifica, evolutivamente più antica, utilizza invece recettori geneticamente predeterminati, chiamati Pattern Recognition Receptors (PRRs), in grado di riconoscere e legare carboidrati, lipidi e proteine non prodotti naturalmente dall'ospite (9,10,11), ma presenti sulla parete cellulare dei microorganismi e chiamati PAMPs (Pathogen associated molecular patterns).

Beta-glucani

C'è moltissima letteratura sui beta-glucani ma sfortunatamente a volte risulta essere poco attendibile e contraddittoria. Ciò è determinato dal fatto che il suddetto effetto di immunomodulazione dipende dalle dimensioni, dalla complessità di struttura (ramificazioni, struttura terziaria) e dalle caratteristiche chimico-fisiche dei beta-glucani utilizzati nei diversi studi.

Tanto maggiori sono le dimensioni e la complessità di struttura, tanto più potenti sono gli effetti. I polisaccaridi dei macrofunghi esercitano un'azione potente sul sistema immunitario proprio per la loro complessità e variabilità di struttura, oltre che per le loro dimensioni molto grandi.

Il meccanismo d'azione è il seguente: i beta-glucani si legano a recettori (PRRs) localizzati sulla superficie di cellule appartenenti al sistema innato (granulociti, monociti, macrofagi, cellule dendritiche, APC in generale), attivandole. I recettori individuati in grado di effettuare questo legame sono il

Complement receptor 3 (CR3), i Toll-like receptors (TLR), in particolare il TLR2, il Dectin-1, i class A scavenger receptors, il Lactosylceramide e probabilmente altri. Spesso il legame del beta-glucano coinvolge più di un recettore contemporaneamente.

L'interazione più studiata è quella del beta-glucano con il recettore (CR3) del complemento, conosciuto anche come Mac-1 o CD11b/CD18, che ha due funzioni principali: mediare la diapedesi dei fagociti e delle cellule NK nei siti di infiammazione ed attivare processi di fagocitosi e degranulazione in risposta a microrganismi o alla formazione di immunocomplessi.

Nel 1987 è stato dimostrato che la fagocitosi e la degranulazione CR3-dipendente in risposta a microrganismi opsonizzati con iC3b richiede il legame in 2 siti distinti del CR3: uno per iC3b in N-terminale e uno per i beta-glucani in C-terminale (sito lectinico).

Il complemento ha due meccanismi di azione contro gli invasori o le cellule non self: il complesso di attacco alla membrana (MAC) che porta alla morte cellulare per danno alla cellula (generalmente batteri G-) e l'opsonizzazione delle cellule bersaglio da parte di iC3b e anticorpi che stimola processi di fagocitosi e degranulazione. I beta-glucani attivano questo processo non solo nei confronti delle cellule batteriche o fungine, ma anche nei confronti delle cellule tumorali opsonizzate da anticorpi. Recenti valori scientifici hanno dimostrato che l'assunzione orale di beta-glucani estratti da funghi amplifica l'effetto terapeutico degli anticorpi monoclonali (MoAB) utilizzati in oncologia.

I primi studi effettuati su topi hanno evidenziato come sia la presenza di anticorpi contro le cellule tumorali che la somministrazione dei beta-glucani attivassero il complemento contro di esse, ma soprattutto dimostrarono l'effetto sinergico in caso di somministrazione contemporanea. L'inattivazione del CR3 inficiava invece l'effetto dei beta-glucani. Dimostrarono anche che la funzione tumoricida del legame CR3-beta-glucani dipende dal deposito di iC3b sulle cellule neoplastiche: tale legame le rende riconoscibili da parte delle cellule che hanno il CR3 attivato dal legame con i beta-glucani, facendole diventare un bersaglio per il sistema immunitario.

Studi su modelli animali dimostrano anche che il trattamento combinato di MoAB con i beta-glucani determina una maggiore regressione del tumore rispetto a MoAB o beta-glucani utilizzati singolarmente. L'azione dei beta-glucani è indipendente dal tipo di antigene bersaglio (GD2, GD3, CD20, HER2), dal tipo di tumore (neuroblastoma, linfoma, carcinoma epidermoide, carcinoma mammario) o dalla localizzazione del tumore (locale o sistemica). L'effetto è correlato alle dimensioni e alla complessità di struttura dei beta-glucani. I beta-glucani quindi, attraverso il legame con il CR3, potenziano le difese immunitarie attivando il sistema del complemento e la funzione delle cellule fagocitiche e NK. Hanno inoltre un ruolo chiave nell'attivazione del processo di citotossicità cellulo-mediata CR3-dipendente indotto dall'opsonizzazione delle cellule bersaglio con iC3b o con anticorpi (monoclonali o naturali).

Si tratta quindi di attivatori immunitari che non determinano iperreaione immunitaria, ma allertano le cellule e le attivano in risposta ad uno stimolo poiché la variabilità e la complessità sono importanti per un'adeguata risposta alla "sfida", maggiore è il numero di variabili polisaccaridiche utilizzate, maggiore sarà l'efficacia di azione. Per questo composti con estratti ottenuti da più funghi medicinali saranno, in questo contesto, più efficaci di polisaccaridi estratti da funghi singoli.

Data l'efficacia ed il ridotto profilo di tossicità del trattamento con tali polisaccaridi vi potrebbe essere un razionale nell'utilizzo di rimedi a base di beta-glucani derivati dai funghi come supporto all'immunoterapia con MoAB in oncologia.

