

## UTILILIZZO DEI FUNGHI EPIGEI CON PROPRIETA' MEDICINALI IN CAMPO ONCOLOGICO: STATO DELL'ARTE.

**Maurizio Bagnato<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ASL RMC Dipartimento di Prevenzione, Servizio Igiene degli Alimenti e Nutrizione, Dirigente medico Responsabile Ispettorato Micologico, bagnato.maurizio@aslrmc.it

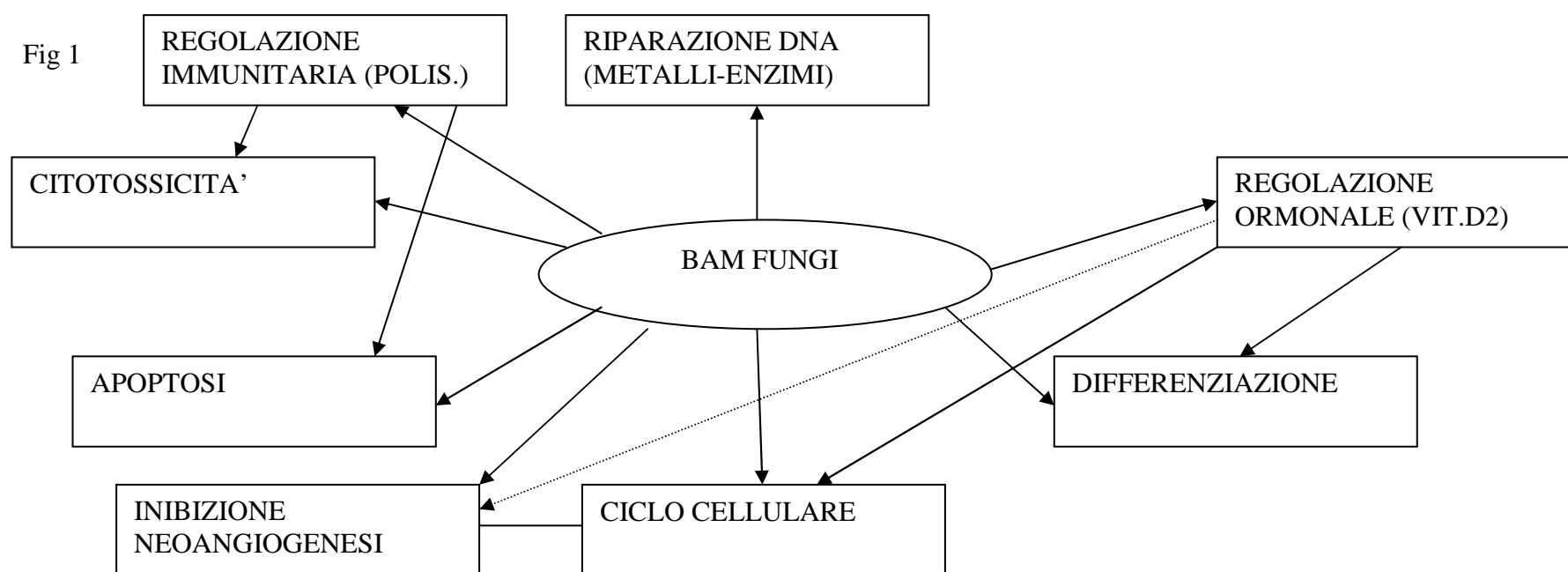
I funghi superiori sono stati utilizzati dal genere umano da millenni, inizialmente in ambienti rurali ed a fini di integrazione nutrizionale, successivamente, con il migliorare delle condizioni di vita e di alimentazione, sono entrati nelle diete perlopiù per meriti culinari (sapore ed odore), contenendo comunque anche minerali, vitamine e nutrienti quali proteine e polisaccaridi ed un basso tenore in grassi. Ma usi medicinali sono noti da migliaia di anni soprattutto in Cina e in altri paesi dell'estremo oriente. Nella pratica medica tradizionale asiatica ma anche nella medicina moderna nei paesi come Cina, Giappone e Corea ed altri ancora, si usano i funghi nel trattamento delle più importanti malattie. Gli antichi e tradizionali usi medici attualmente sono stati confermati dalla ricerca clinica ed i BAM (metaboliti biologicamente attivi) dei funghi Basidiomiceti sono oggetto di una forte ed intensa ricerca scientifica a livello mondiale. Secondo la letteratura oltre 270 funghi medicinali sono riportati nella Medicina Tradizionale Cinese per i loro effetti preventivi e/o curativi. In Giappone la conoscenza di attività biologiche dei funghi è la medesima della Cina e vi sono 4 specie molto popolari nelle cure mediche: lo Shiitake (*Lentinus edodes*) Reishi (*Ganoderma lucidum*) Maitake (*Grifola frondosa*) ed Enokitake (*Flammulina velutipes*). Discorso a parte va fatto per il *Coriolus versicolor*, che proprio in Giappone e per svariati tipi di tumori, è divenuto farmaco importante in ambiente ospedaliero in associazione alla CHT e con ottimi risultati. Nei paesi occidentali lo studio e le evidenze sulle proprietà biologiche dei funghi è di più recente acquisizione in particolare su *Fomes officinalis* e *fomentarius* e *Inonotus obliquus* (Chaga) la cui ricerca è stata sviluppata a seguito dell'uso nella medicina tradizionale e in alcune popolazioni dell'Est Europa nella cura dei tumori GI. Ma il grande stimolo è venuto dagli anni 80 e 90 con le indagini epidemiologiche fatte proprio sui tumori attraverso l'uso in Giappone della *Flammulina velutipes* e in Brasile dell'*Agaricus blazei murrill*. L'uso dei funghi con potenzialità terapeutiche, in seno alla comunità scientifica internazionale, ha suscitato enorme interesse per la semplicità d'uso e di estrazione del principio attivo ed anche per l'efficacia e la scarsità di effetti collaterali, soprattutto per numerose malattie cronico degenerative come il cancro. Questi effetti terapeutici sono dovuti da azioni farmacologiche multiple e complesse su differenti cellule e target molecolari. I componenti fungini combinano una azione sulla superficie cellulare, con una in profondità su specifici trigger che scatenano una cascata di eventi che portano ad un'alta specificità ed efficienza farmacologica. Secondariamente, i metaboliti fungini bioattivi isolati e purificati, ottenuti dalle diverse parti del fungo e con diverse metodologie, quali (polifenoli, polisaccaridi, proteine legate a polisaccaridi -proteoglicani-, sesquiterpeni, terpenoidi), richiedono procedure analitiche comuni e poco costose, elevando i funghi come i migliori e più vantaggiosi candidati a farmaci. Sono migliaia oramai le pubblicazioni riguardanti gli effetti anti-infiammatori, l'attività antiossidante, l'attività antimicrobica, l'attività immunostimolante e l'attività antitumorale dei funghi superiori. La maggior parte dei funghi trattati nella presente relazione, esplica potenti attività di modulazione sul sistema immunitario tramite i polisaccaridi e le glicoproteine e ciò può essere particolarmente utile nel caso dei tumori dove, è noto, vi è un'immunodepressione anche indotta dalle terapie oltre che dalla malattia tumorale. Ma è la stessa eziologia multifattoriale del cancro con le complesse vie di regolazione cellulare e di network, che propone i BAM di origine fungina, con principi attivi molteplici, interconnessi tra loro e gli altri viventi attraverso l'attività enzimatica e con azioni simil-ormonali sulla replicazione cellulare (Vitamina D2), come antitumorali ideali stimolanti l'apoptosi, la riparazione del DNA e l'inibizione della neoangiogenesi (vedi figura 1). Unico neo (grave) è la carenza di studi clinici validi e la prevalenza di studi laboratoristici in vitro, su linee cellulari ed al massimo in vivo su animali da laboratorio.

L'attività antitumorale è stata studiata su circa 50 specie, e nonostante quanto detto fin'ora (e quanto non detto: l'indifferenza/diffidenza delle major farmaceutiche), sta avendo uno sviluppo (e dei risultati) di eccezionale rilievo. Si è già accennato al Giappone con il *Coriolus versicolor* e l'azione delle glicoproteine (o proteoglicani) PSP-PSK in aggiunta alla CHT e RDT, delle quali si migliora l'efficacia terapeutica e la tolleranza con riduzione di effetti collaterali, rallentando inoltre la crescita tumorale e prevenendo la metastatizzazione. Un generale miglioramento delle condizioni di salute si sono rilevate nei malati per cancri gastrici, intestinali e polmonari. Un preciso meccanismo molecolare di azione del PSP e PSK ancora non è stato chiarito, si pensa che i composti agiscano più attraverso uno stimolo immunitario che attraverso effetti citotossici. Nel caso del PSK estratto dal *Coriolus* vi sono diversi ed importanti trials clinici effettuati principalmente in Giappone su gruppi di malati oncologici (soprattutto GI) e trattati con PSK come immunoadiuvante assieme alla CHT. La significatività di questi studi è testimoniata dal fatto che da anni il PSK è un farmaco registrato in Giappone (Meshima) e da un recente studio metanalitico del Centro MD Anderson dell'Università del Texas del 2007 riportato dal prestigioso Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York, dove si attesta l'efficacia di azione su 4 tipi di tumore (mammella, stomaco, polmone e intestino). Il lentinano un beta glucano estratto dal *Lentinus edodes* dimostra attività intrinseca antitumorale ed insieme azione protettiva e preventiva. L'azione carcinostatica è stata provata, con buoni risultati, nel cancro gastrico; la somministrazione, per lo scarso assorbimento orale, è per via endovenosa o intratumorale. *Grifola frondosa* e *Albatrellus spp* con le loro sostanze ( frazione D e MD, grifolina) hanno azione anti neoplastica nei tumori gastrointestinali, polmone, fegato e mammella e queste molecole hanno un buon assorbimento per os. *Omphalotus illudens* produce la tossina sesquiterpenica chiamata illudina, inizialmente utilizzata per la sua tossicità come un antibiotico, fu abbandonata ed al suo posto quale derivato semisintetico (Irofulven) si è dimostrato un potente agente alchilante contro i tumori solidi; ed inoltre, la citotossicità sembra essere molto specifica nei confronti delle cellule neoplastiche e con scarso tropismo per quelle normali, incrementando efficacia e tollerabilità nei protocolli terapeutici. *Clitocybe nebularis* produce clitocypin inibitore della cisteina proteasi potenzialmente di interesse nel trattamento del tumore nei casi dove le cisteina proteinasi sono coinvolte nello sviluppo tumorale. *Ganoderma lucidum*, i metaboliti coinvolti nelle azioni anti neoplastiche sono polisaccaridi beta D glucani, proteine come la LZ-8 e triterpenoidi riducendo la mitogenicità, l'angiogenesi, e le cellule tumorali in toto, oltre all'azione citotossica sulle cellule tumorali tipica dei triterpenoidi. *Pholiota spumosa* produce una poliamina (putrescina) che agisce sulle cellule del cancro alla prostata non ormono dipendente inibendone la crescita. Alti livelli di poliamine individuati nelle cellule tumorali e sintetici analoghi alla spermina o spermidina hanno dimostrato buoni risultati contro cellule cancerose come quelle prostatiche. *Agaricus Blazei Murrill* è uno dei funghi tra i più studiati e tra i più controversi. Nella sua complessa azione racchiude capacità antitumorali pure, di stimolo del sistema immunitario e della respirazione e di incremento delle capacità reattive cellulari. Le frazioni ATF e HM3-G contenenti in diversi rapporti l' 1-4alfa D glucano e 1-6 beta D glucano sono responsabili dell'aumento dell'apoptosi esclusivamente delle cellule cancerose come pure dell'aumento dell'attività dei N.K. Lo sterolo (ergosterolo) è responsabile dell'inibizione della neoangiogenesi mentre un'altro sterolo, la blazeina, stimola l'apoptosi ma non in maniera selettiva. Questo, con la tossicità e cancerogenicità derivante dalla presenza della idrazina aromatica agaritina insieme con l'azione antiapoptosica dovuta all'alto contenuto di tirosinasi ( da cui > di Co Q e Ubichinone)

impone un'uso molto accorto ed ulteriori ricerche verso un fungo che ha già comunque dato interessanti contributi nella cura, in associazione con la CHT, di pazienti con carcinomi cervicali, ovarici ed endometriali migliorandone tollerabilità ed efficacia. *Phellinus linteus* anche in questo caso il polisaccaride attivo per os estratto in acqua calda (Meshima) stimola l'apoptosi cellulare inibendo l'angiogenesi in tumori ormonodipendenti (prostata e mammella). I meccanismi di azione non sono del tutto chiariti, si ipotizza però un ruolo dei Composti Attivi Esoso Correlati (AHCC). *Schizophyllum commune* anche in questo caso è il beta D glucano schizofillano e vi sono buone evidenze cliniche in associazione alla CHT per cancri allo stomaco, cervello e cervice uterina. *Poria cocos* oltre ai beta D glucani è stata riportata azione antineoplastica di composti triterpenoidi tipo lanostano attivi su cancro del polmone. Tra l'altro è componente della famosa formula erboristica anticancro cinese Shi Quan Da Bu Tang (molto utilizzata in malati neoplastici del mondo dello spettacolo statunitense). Per brevità non sono citati funghi con più spiccate attività immunostimolanti che comunque rientrerebbero a pieno titolo nella terapia antineoplastica. Per ultimo il *Pleurotus ostreatus* nel quale una lectina ha dimostrato attività antitumorale su animali da esperimento ma che, per i BAM presenti, per il complesso delle sue azioni, l'assenza di controindicazioni e la facile reperibilità anche fresco (è coltivabile), potrebbe dimostrarsi uno dei presidi di prevenzione e cura nella sanità pubblica e per le malattie cronico degenerative tra i più importanti nei prossimi anni.

Solo un cenno all'aspetto fenomenologico su scala mondiale, dagli anni 70 vi è stato un progressivo incremento degli studi e dell'utilizzo dei funghi nei pazienti oncologici in molti paesi, soprattutto in Oriente dove si può trovare l'utilizzo in associazione alla CHT negli ospedali pubblici Giapponesi dell'estratto di PSK (*Coriolus versicolor*) farmaco riconosciuto nella loro farmacopea, al fungo nero - shitake (*Lentinus edodes*) prescritto dai medici di base per la prevenzione del cancro, all'estratto di PSP (*Coriolus versicolor*) molto utilizzato negli ospedali Coreani e Cinesi, al *Ganoderma lucidum* nella MTC, al *Phellinus linteus* utilizzato soprattutto in Corea e Tailandia, al *Pleurotus Ostreatus* nei Piani Sanitari per sfamare e immunizzare la popolazione di numerosi paesi africani e del sud america fino al Chaga (*Inonotus obliquus*) utilizzato negli Ospedali Russi e dell'ex blocco dei paesi dell'est. Sembra quasi che ogni paese abbia "sposato" un genere di fungo ma si tratta spesso di iniziative poco organiche e lasciate ai cultori della materia e "guaritori" non medici o di ambienti di ricerca. Unica eccezione è la Croazia che grazie all'azienda micoterapica "Dr Miko San" in partnership con le autorità sanitarie pubbliche, i medici di base e l'Università di Zagabria ha in atto dal 2004 un'importante sperimentazione di un'integratore a base di *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum*, *Agaricus brasiliensis*, *Grifola frondosa* e *Pleurotus ostreatus*, con un'utilizzo su larga scala nei pazienti oncologici con cancro coloretale e polmonare. I buoni risultati anche a lungo termine (è uno studio che dura da 8 anni !!) in termini di sopravvivenza e di regressione di malattia, sono stati in parte ridimensionati dall'alto tasso di abbandono e da carenze nell'impostazione dello studio. Nei paesi occidentali (con esclusione degli Stati Uniti dove c'è di tutto e dove le comunità hanno da sempre apportato contributi dal paese di provenienza, fino a Paul Stamets micologo che negli anni 90 ha ri-scoperto i funghi medicinali studiandoli dapprima come "divoratori" di petrolio nei disastri ambientali diventando poi il "vate" dei funghi su scala planetaria) si fa molto poco, e ciò risulta paradossale per un paese come l'Italia che non ha eguali per legislazione e attenzione nel mondo dei funghi e dove, unica al mondo, esiste una figura sanitaria inserita a pieno titolo nel SSN quale quella del Micologo operante negli Ispettorati Micologici diffusi capillarmente nel territorio. Ma l'unico compito demandato al micologo è quello di "riconoscere" un fungo tra quelli inseriti nella lista tra i commestibili e non e velenosi, e questo ha fortemente condizionato il nostro modo di guardare al fungo e limitato la ricerca da chi, per motivi sanitari, deve studiarli (mico-fungo logos pensiero-studio) cioè il micologo. Per una qualificazione ed una formazione della figura del micologo ed una nuova "filosofia" di approccio al mondo dei funghi sotto l'aspetto sanitario rivisitando l'assetto legislativo e organizzativo delle strutture pubbliche che si occupano di funghi, prospettandone un'evoluzione verso un'operatività integrata in senso epidemiologico e settoriale, è da anni impegnato l'Ispettorato Micologico della ASL RMC del quale sono il Responsabile, che attraverso le proposte operative (es: di una banca dati sui "funghi officinali", un osservatorio sul fenomeno "micoterapia" e sulle ricerche internazionali nel settore etc), si pone come punto di riferimento pubblico nazionale sulla materia.

Fig 1



<b>Funghi Citati</b>	<b>Tumori</b>
Coriolus versicolor	K gastrico, intestinale, polmonare
Poria cocos	K polmone
Schizophyllum commune	K stomaco, cervello e cervice
Pelurotus ostreatus	K prostata
Ganoderma lucidum	vari
Lentinus edodes	K gastrico
Grifola frondosa	K GI, polmone, fegato, mammella
Flammulina velutipes	K gastrico
Fomes off. / fomentarius	K GI
Inonotus obliquus	K ormonodipendenti (prostata-mammella)
Agaricus blazei murrill	K apparato genitale femminile
Albatrellus spp	K GI, polmone, fegato, mammella
Omphalotus illudens	K solidi
Clytocibe nebularis	vari
Pholiota spumosa	K prostata
Phellinus linteus	K mammella

#### **Bibliografia:**

- Wasser S.P. “ Medicinal Mushroom Science: History, Current status, Future trends, and Unsolved problems”, *Int. Jour. Of Medicinal Mushrooms*, **2010**, 12(1):1-16(2010)
- Jakopovich I. “ New Dietary Supplements from Medicinal Mushrooms: Dr Myko San- A registration Report”, *Int. Jour. Of Medicinal Mushrooms*, **2011**, 13(3): 302-313(2011)
- Halpern G.M. “Healing Mushrooms”, New York, **2007**; pp 19-64, 87-94.
- Parris M. Kidd “ The use of Mushrooms Glucans and Proteoglycans in Cancer Treatment”, *Altern. Med. Rev.*, **2000** , Vol 5 N° 1.
- Borchers A.T., Keen C.L., Gershwin M.E. “ Mushrooms, Tumors and Immunity: An Update”, *Soc. For Exper. Biol. And Medicine*, **2004** , 229:393-406.
- Jimenez Medina E., Berraguilla E. et alii “ The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumor cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis”, *BMC Cancer*, **2008**, 8:78.
- Luk S-U, Lee T.K. et alii “Chemopreventive effect of PSP through targeting of prostate cancer stem cell-like population”, *PLoS ONE*, **2011**, 6(5) : 19804.