



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA**

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO**

**CORSO DI LAUREA IN SCIENZE FARMACEUTICHE APPLICATE**

**TESI DI LAUREA:**

**MICOTERAPIA PER IL SISTEMA IMMUNITARIO**

**RELATRICE: DOTT.SSA BRUN PAOLA**

**LAUREANDA: BERTAGNOLI ALESSIA**

**ANNO ACCADEMICO: 2023/2024**



## INDICE

1. INTRODUZIONE .....	3
1.1. MICOTERAPIA.....	3
1.2. DESCRIZIONE BOTANICA.....	4
1.3. CLASSIFICAZIONE .....	5
2. SISTEMA IMMUNITARIO .....	6
2.1. FUNZIONAMENTO .....	6
2.2. STATI INFIAMMATORI .....	6
2.2. REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ E MALATTIE AUTOIMMUNI .....	9
3. ATTIVITA' IMMUNOMODULANTE.....	10
3.1. ATTIVAZIONE .....	10
3.1.1. POLISACCARIDI.....	10
3.1.2. PROTEINE E COMPLESSI PROTEICI-CONIUGATI .....	16
3.1.3. TERPENI E TERPENOIDI.....	17
3.2. AZIONE ANTINFIAMMATORIA.....	18
3.3. AZIONE PREBIOTICA.....	21
3.4. ALTRE MOLECOLE IMMUNOMODULANTI.....	24
3.4.1. VITAMINA D.....	24
3.4.2. VITAMINA C .....	26
3.4.3. ZINCO .....	27
3.4.4. L-ERGOTIONEINA.....	29
4. PRINCIPALI FUNGHI CON EFFETTO IMMUNOMODULANTE.....	30
4.1. <i>Cordyceps sinensis</i> S. ....	30
4.2. <i>Agaricus blazei</i> M.....	31
4.3. <i>Auricularia auricola-judae</i> B. ....	32
4.4. <i>Hericium erinaceus</i> B. ....	33
4.5. <i>Ganoderma lucidum</i> C. o Reishi .....	34
4.6. <i>Lentinus edodes</i> B. o Shiitake .....	35
5. ASSOCIAZIONE CON I FARMACI.....	36
6. PRODOTTI IN COMMERCIO .....	37

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1. MICOTERAPIA

La micoterapia (dal greco *mýkēs*, “fungo” e *therapeía*, der. di *therapeúō*, “curo/a”), è una terapia che utilizza i funghi e i loro metaboliti secondari, a scopo benefico come rimedio preventivo o integrativo per diverse patologie. Spesso viene definita come branca della fitoterapia e in alcune definizioni ormai superate, i funghi vengono ancora classificati come piante. Tuttavia è ormai noto che i funghi appartengono al regno dei “Fungi”, con alcune caratteristiche ben distinte dal mondo delle piante: alimentazione eterotrofa e non autotrofa, pareti cellulari costituite prevalentemente da chitina e non da cellulosa, mancanza di tessuti differenziati e di elementi conduttori di linfa, sistema riproduttivo tramite spore, e non attraverso uno stadio embrionale. Inoltre, dal punto di vista evolutivo, i funghi sono più vicini agli animali che alle piante e costituiscono un Regno distinto da quello delle Piante e degli Animali: “Fungi o Mycota”. Per questo motivo, la micoterapia, pur mantenendo delle caratteristiche comuni alla fitoterapia, dovrebbe essere considerata una pratica terapeutica indipendente, che pur avendo origini molto antiche, solo negli ultimi decenni ha attratto significativamente l’interesse scientifico aumentandone conseguentemente in modo esponenziale, anche l’interesse commerciale.

I funghi, da sempre apprezzati per il loro valore culinario e nutrizionale, sono oggi sempre più utilizzati per le loro molteplici e importanti proprietà medicinali, tanto da essere impiegati non solo come alimento funzionale ma anche sotto forma di integratori alimentari, nutraceutici e prodotti micoterapici. Il loro utilizzo per promuovere e mantenere un buono stato di salute e per la cura delle malattie è diffuso fin dall’antichità nelle regioni asiatiche, mentre in Occidente questo approccio è notevolmente più recente. È stato riportato che i funghi medicinali (MM) hanno numerose azioni farmacologiche come proprietà antimicrobiche, antinfiammatorie, immunomodulanti, antidiabetiche, citotossiche, antiossidanti, epatoprotettive, antitumorali, antiossidanti, antiallergiche, antiiperlipidemiche e prebiotiche, tra le altre. Tali attività sono imputabili a numerosi metaboliti bioattivi presenti nel micelio ma soprattutto nel corpo fruttifero, il cui effetto biologico varia a seconda della natura chimica e la cui distribuzione varia a seconda della specie fungina. Numerose ricerche sono state svolte e vengono sempre più intraprese per identificare e caratterizzare i metaboliti e per definirne azioni e meccanismi, a causa del crescente interesse per l’uso di prodotti naturali, anche come coadiuvanti nelle terapie tradizionali. Il grosso delle ricerche svolte si è concentrato su alcuni generi o specie, ad esempio quelli di uso più antico e tradizionale tra le popolazioni asiatiche, mentre per quelli restanti manca ancora il supporto scientifico attuale. Numerosi studi hanno finora indagato le varie attività dei MM, evidenziandone l’enorme potenziale di utilizzo nel settore medico, ma uno sforzo particolare è stato profuso nello studio delle loro proprietà antitumorali e immunomodulanti.

Le attività farmacologiche di un fungo medicinale vengono rilevate principalmente mediante test in vitro, generalmente accompagnati o seguiti da studi in vivo su modelli animali, che insieme rivelano il grande potenziale di un fungo, di un estratto fungino o di un composto chimico. D’altra parte, è disponibile un numero limitato di studi clinici condotti sull’uomo e pubblicati nella letteratura sottoposta a revisione paritaria. Gli studi clinici sono necessari per valutare l’efficacia dei funghi medicinali all’interno del complesso sistema del corpo umano ma anche per valutarne la sicurezza.

## 1.2. DESCRIZIONE BOTANICA

I funghi sono organismi complessi (formati da corpo fruttifero e micelio), non contenenti clorofilla e posseggono una membrana cellulare talvolta molto rigida costituita da chitina. Sono organismi eucarioti e possono essere unicellulari o pluricellulari e sono privi di tessuti specializzati. Il fungo, secondo la concezione comune, viene inteso con la parte che fuoriesce dal terreno, ovvero la parte visibile composta da cappello e gambo che prende nome di parte epigea del fungo. In realtà la parte più grande in termine di estensione è sicuramente la parte ipogea, ovvero tutta la vasta rete di filamenti detti ife, che compongono il micelio e si trovano al di sotto del terreno. La parte epigea è da considerare come la fruttificazione del micelio ed è detta corpo fruttifero o carpoforo, necessario per la produzione di spore e la conseguente riproduzione. La riproduzione può essere sessuata o asessuata: la prima avviene attraverso la fusione di due nuclei, mentre la seconda attraverso cicli vitali ed entrambe avvengono tramite le spore. Le spore fuoriescono dalle lamelle, queste sono particolari strutture che si trovano al di sotto della cappella; vengono prodotte in numero molto elevato, ma non tutte germogliano. La riproduzione sessuata avviene grazie alla formazione delle spore all'interno di strutture specializzate definite gametangi e, con la maturazione, vengono rilasciate sul terreno e in condizioni favorevoli riescono a germinare creando una fitta rete di ife (micelio primario) privo del corpo fruttifero. Quando l'ifa maschile incontra quella femminile (possono provenire da spore di due funghi differenti o dello stesso fungo) si crea il micelio secondario: il corpo fruttifero. La riproduzione asessuata invece può avvenire in diversi modi:

- per scissione: la cellula madre si divide per mitosi in due cellule figlie identiche aventi entrambe medesimo patrimonio genetico;
- per gemmazione: dalla cellula madre si sviluppa una struttura chiamata gemma sulla quale si sposta un nuovo nucleo cellulare. La gemma, successivamente, si può staccare formando un nuovo individuo o restare e formare una colonia di individui e in questo caso il corredo genetico non è detto che sia ripartito in modo identico in tutti gli individui;
- per frammentazione: dal corpo fruttifero si stacca un piccolo pezzo che riesce a crescere e svilupparsi;
- per sporulazione: alcuni funghi hanno una struttura detta sporociste che produce spore. Quando le condizioni ambientali sono però sfavorevoli alla germinazione, queste rimangono quiescenti in attesa di un periodo migliore.

I funghi sono sprovvisti di clorofilla e sono organismi eterotrofi, ovvero incapaci di utilizzare sostanze inorganiche, per questo motivo hanno bisogno di sostanze organiche già formate per la loro crescita. In merito a questo essi possono essere: saprofiti, ossia si nutrono di materiale proveniente da organismi animali o vegetali morti, oppure parassiti che assorbono materiale di nutrimento da altri organismi (questo può provocare patologia anche nell'uomo) e, infine, possono vivere in simbiosi con altri organismi, provocando così un reciproco vantaggio. Il micelio prende sostanze nutritive dal terreno, secernendo complessi enzimatici essenziali per scomporre il materiale organico in nutrienti più semplici. Inoltre, vivendo nella parte più ostile dell'ecosistema, per sopravvivere hanno sviluppato delle strategie di difesa particolari che portano alla produzione di metaboliti secondari probabilmente responsabili della loro azione terapeutica. Quasi tutti i corpi fruttiferi nascono, crescono e scompaiono in brevissimo tempo, a differenza del micelio che invece è una struttura permanente. Infatti solo a seguito di condizioni climatiche favorevoli dal micelio si forma il corpo fruttifero; anche se una piccola parte del micelio viene danneggiato, questo non reca problemi ai fini di riproduzione e sopravvivenza del fungo. Il micelio di un fungo può vivere infatti per centinaia di anni e svilupparsi per diversi ettari.

## 1.3. CLASSIFICAZIONE

Come le piante, la denominazione dei funghi segue le regole del Codice Internazionale di Nomenclatura Botanica. Il regno dei funghi è costituito da tre grandi gruppi, detti phylum, ulteriormente suddivisi in classi e ordini. All'interno degli ordini, i funghi con caratteristiche simili sono raggruppati in famiglie e generi, che comprendono le specie, ossia quell'insieme di esemplari morfologicamente identici. Ciascuno possiede un nome scientifico in lingua latina, composto dal nome del genere seguito da quello della specie e completato con il nome dell'autore che per primo ha scoperto e descritto l'esemplare. Nella più moderna rivisitazione del regno dei funghi sono accettate quattro principali divisioni: Ascomycota, Basidiomycota, Chytridiomycota e Zygomycota, fatte in base alle caratteristiche delle spore e alle modalità in cui vengono generate.

### Ascomiceti

Le specie classificate in questa divisione sono oggi più di 50.000, la gran parte di esse è composta da lieviti unicellulari, muffe, ma anche licheni che sono un risultato di simbiosi tra un fungo e un'alga. Molti ascomiceti sono di grande importanza per l'uomo: i saccaromiceti vengono utilizzati nella lavorazione del pane, della birra e del vino; le specie del genere *Penicillium* sono i precursori degli antibiotici. Altre specie convivono con il corpo umano come la candida o sono patogeni delle piante come l'oidio della vite. Sono funghi che possono riprodursi sia per via sessuale che asessuale. Nella prima le spore, in numero definito per lo più di otto, maturano all'interno di minute strutture simili a sacchi, fiaschi o tubetti più o meno allungati denominati aschi. Per questa caratteristica gli ascomiceti sono considerati i funghi più evoluti, proprio perché gli organi in cui sono contenute le spore garantiscono loro grande protezione. Quando le spore, racchiuse negli aschi, sono giunte a maturazione, vengono rilasciate attraverso un'apertura a coperchio posta nella parte apicale dell'asco. In campo medico sono importanti i funghi appartenenti a due ordini: Hypocreales e Pezizales.

### Basidiomiceti

Quasi tutti questi funghi producono il corpo fruttifero. Nello strato fertile, l'imenio, composto da lamelle, tuboli, pori oppure aculei, che si trova sotto il cappello, si sviluppano i basidi, ossia cellule di forma allungata, a cilindro o a bastone. Ciascun basidio produce quattro basidiospore portate su sottili peduncoli detti sterigmi. Fanno parte di questa divisione la maggior parte dei funghi utilizzati a scopo medico e culinario, tra gli ordini più importanti troviamo: Agaricales, Polyporales e Russulales.

### Chytridiomiceti

Si tratta di funghi primitivi e poco evoluti, dotati di spore uniflagellate, che permettono loro di nuotare. Possono essere infatti saprofiti acquatici e quindi importanti decompositori dell'ecosistema marino o parassiti di piante e insetti. Questi funghi, tra i più piccoli e semplici in natura, si trovano negli oceani, nei ruscelli, nei laghi e nel terreno umido.

### Zygomiceti

Sono funghi molto piccoli, a volte microscopici. Non possiedono corpo fruttifero e vivono nel terreno su materiale organico, sia vegetale che animale, in decomposizione. La loro riproduzione di tipo sessuato avviene tramite la comparsa di strutture bulbose a forma di giogo, chiamate zigosporangi. Quella asessuata avviene per dispersione delle spore. I rappresentanti più caratteristici di questa divisione sono le muffe nere che si sviluppano su frutta, ortaggi, prodotti da forno. Ma ne esistono anche di acquatiche che attaccano i pesci.

## 2. SISTEMA IMMUNITARIO

### 2.1. FUNZIONAMENTO

Il sistema immunitario è costituito da una rete di cellule, tessuti e organi che lavorano insieme per difendere il corpo contro gli attacchi di invasori “stranieri”. La rete immunitaria è collegata da vasi linfatici e comprende barriere protettive che comunicano costantemente con il sistema linfatico fluido ricco di globuli bianchi e leucociti. In generale lo dividiamo in due parti: il sistema immunitario innato e quello adattativo. Il primo difende l'organismo dai patogeni indipendentemente dalla loro natura, è la prima linea di difesa contro i microbi e guida l'immunità adattativa a rispondere in modo più appropriato, riconosce molecole comuni ai patogeni mediante recettori e induce la produzione di citochine. Quello adattativo, invece, è in grado di attivare una risposta specifica nei confronti dei patogeni con cui entra in contatto e di creare contro di essi una memoria immunitaria in modo che, nel caso di un successivo contatto, la risposta possa essere attivata più velocemente.

### 2.2. STATI INFIAMMATORI

L'infiammazione è un meccanismo di difesa innato del nostro corpo che serve a proteggerci da stimoli dannosi esterni e lesivi e coinvolge le cellule, i vasi sanguigni e le proteine al fine di riparare i tessuti danneggiati e rimuovere quelli necrotici. Il processo infiammatorio può essere diviso in due momenti: la fase acuta e quella cronica.

L'infiammazione acuta viene attivata da agenti infettivi quali batteri, virus, parassiti, tessuti necrotizzati, corpi estranei, i quali presentano tutti indistintamente delle molecole in comune, dette PAMPs e DAMPs riconosciute dai recettori delle cellule immunitarie. Questi ultimi sono proteine transmembrana che hanno il compito di captare e legare l'agonista, scatenando una cascata di segnali all'interno della cellula, la quale culmina con la trascrizione di specifici geni che, nel caso delle cellule innate può essere: trascrizione per citochine proinfiammatorie, degranolazione dei granuli citoplasmatici o migrazione delle chemochine verso un gradiente. I PAMPs (profili molecolari associati ai patogeni) sono strutture condivise da diverse classi di microbi ed indispensabili per la sopravvivenza del microrganismo. Si tratta ad esempio di RNA a doppia catena di origine virale, lipopolisaccaride (LPS) dei batteri Gram negativi, acidi lipoteicoici e teicoici dei batteri Gram positivi o proteine contenenti specifici amminoacidi. I DAMPs (profili molecolari associati al danno), invece, sono molecole endogene prodotte o rilasciate da cellule danneggiate o morte per necrosi. Possono essere il risultato di un danno cellulare di origine infettiva, non infettiva come un trauma fisico o un danno ischemico. Esempi di queste molecole sono: le Heat Shock Proteins (HSP) che sono chaperonine cellulari, le High Mobility Group Box 1 (HMGB-1) proteine non istoniche, ed il fibrinogeno. I recettori adibiti al riconoscimento di PAMPs e DAMPs sono noti come recettori che riconoscono i profili molecolari (PRR) e sono presenti sulle membrane cellulari, sulle membrane endosomiali oppure, in rari casi, anche liberi nel citoplasma di cellule immunitarie quali macrofagi, mastociti e granulociti. Tuttavia anche i linfociti B ed alcune cellule non appartenenti al sistema immunitario come i fibro-

blasti, le cellule endoteliali ed i cheratinociti possono avere alcuni di questi recettori. Appartengono ai PRR diversi tipi recettoriali, tra i quali i Toll-like Receptors (TLR), i NOD-like Receptors (NLR) e i RIG-like Receptors (RLR) sono i più importanti. I TLR sono glicoproteine di membrana, nell'uomo ne esistono di nove tipi e si trovano sia sulle membrane cellulari dove riconoscono i PAMPs presenti nell'ambiente extracellulare, sia espressi sulle membrane endosomiali dove riconoscono gli acidi nucleici tipici di alcuni microrganismi. Tra i principali fattori di trascrizione attivati dai TLR troviamo: il fattore nucleare  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), la proteina di attivazione 1 (AP-1) ed i fattori di risposta all'interferone 3-7 (IRF-3, IRF-7). NF- $\kappa$ B ed AP-1 sono responsabili della produzione della maggior parte delle molecole necessarie per la risposta infiammatoria, tra cui le citochine e le chemochine. IRF3 e IRF7 promuovono invece la produzione di interferoni di tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ), importanti nelle risposte antivirali.

Dapprima si innescano delle reazioni vascolari caratterizzate da una prima fase breve di vasocostrizione, seguita da una più importante fase di vasodilatazione, contraddistinta da aumento termico della zona colpita e conseguente rossore. L'aumento della pressione intravascolare crea prima un iniziale trasudato, cioè un maggiore flusso di plasma povero in proteine dai vasi sanguigni nell'interstizio, seguito da un aumento della permeabilità vascolare, che provoca la fuoriuscita di un maggior numero di proteine dai vasi nell'interstizio, creando un essudato definito edema. Le sostanze che favoriscono i meccanismi di vasodilatazione sono: l'istamina (ammina vasoattiva liberata dalle mast-cells presenti nei vasi sanguigni e nel connettivo), bradichinine e la serotonina. Nel frattempo le cellule dei vasi sanguigni attivano l'enzima di membrana fosfolipasi A2 che innesca la cascata dell'acido arachidonico con liberazione di trombossani, prostaglandine 2 e leucotrieni, che aumentano il processo infiammatorio. A questo punto intervengono processi di attivazione cellulari, quali la migrazione leucocitaria, il rilascio di PAF (Platelet Activating Factor), di monociti e macrofagi, di granulociti, linfociti e fibroblasti. Trasportati dal vaso sanguigno i leucociti, tramite fattori di adesione, iniziano la diapedesi verso la sede dell'infiammazione dove esplicano la loro funzione. Di solito l'infiammazione acuta è di breve durata ed è seguita dalla rimozione nei tessuti danneggiati dei leucociti infiltrati, con riduzione della stasi e dell'edema, e dalla ripresa funzionale della zona colpita con scomparsa del dolore. In seguito a infezioni virali, croniche, sovraccarico tossinico e alimentare, lo stato infiammatorio non riesce a spegnere l'evento iniziale che lo ha stimolato e continua a persistere nel tempo, diventando infiammazione cronica. In alcuni casi la cronicizzazione può essere causata anche per errori del sistema immunitario che vede nelle cellule proprie dell'ospite (self) delle componenti da eliminare, dando origine a quelle che sono le malattie autoimmuni. In questa fase gli attori principali sono le cellule mononucleate, i monociti e i linfociti, ma soprattutto i macrofagi. Questi ultimi fanno parte del sistema immunitario innato e sono le prime cellule che si attivano in caso di infezione. Originano nel midollo osseo e, una volta maturi, circolano nel sangue sotto forma di monociti i quali, a loro volta, migrano nella matrice extracellulare e poi nei tessuti diventando macrofagi. Essi, come tutte le cellule dell'immunità innata, sono in grado di riconoscere molecole di cellule infettate da virus, molecole di RNA virale oppure batteri, tramite il lipopolisaccaride presente sulla membrana cellulare e di individuare anche cellule del corpo danneggiate tramite proteine, fosfolipidi di membrana alterati, captati dai recettori transmembrana TLR. Il processo inizia con la fagocitosi, ossia l'inglobamento della cellula da eliminare, formando il fagosoma il quale, fondendosi con i lisosomi contenenti enzimi, forma il fagolisosoma. Una volta degradata, la sostanza estranea viene esposta sulla superficie del macrofago grazie a due classi di proteine distinte a seconda del materiale digerito: il complesso maggiore di istocompatibilità di I e II classe. A questo punto i linfociti T e B controllano con i loro recettori, cioè i T cell receptor (TCR) per i linfociti T e le molecole anticorpali per i linfociti B, la molecola presentata in superficie, ossia l'an-



tigene e organizzano la risposta immunologica specifica. I macrofagi inoltre, possono liberare le citochine: molecole proteiche che attivano la risposta immunitaria specifica sia a livello locale (autocrino), sia a livello distale (endocrino). A tal proposito i macrofagi possono essere distinti in due fenotipi: il fenotipo M1 secerne citochine proinfiammatorie e il fenotipo M2 che secerne citochine antinfiammatorie che stimolano l'angiogenesi e la fibrosi. Il primo fenotipo è quello che viene attivato con il compito di ripulire i detriti tissutali ed eliminando patogeni, tossine e residui cellulari, attraverso la produzione di citochine quali IL1, TNF- $\alpha$ , IL6 e iNOS. Il fenotipo M2 ha invece funzioni regolatorie e, attraverso la produzione di specifiche citochine (Fizz 1, arginasi 1, IL4, IL10, Ym1), ha il compito di mantenere l'omeostasi tissutale. Se l'infiammazione cronicizza perché le cause non vengono rimosse si avrà una costante e continua attivazione dei macrofagi M1 e M2, con aumento dei radicali liberi, dell'angiogenesi e della fibrosi e, di conseguenza, riduzione della funzionalità dei tessuti con crescita incontrollata di vasi sanguigni che favoriscono anche lo sviluppo tumorale. È quindi importante che l'infiammazione venga trattata alla base eliminandone le cause, modulando la risposta immunologica e spegnendola con una corretta alimentazione, attività fisica e integrando con sostanze che sono in grado di modulare i macrofagi M1 e attivare gli M2.

Alcuni esami del sangue possono evidenziare se nell'organismo persiste uno stato di infiammazione cronica, guardando i livelli di: IL6, TNF- $\alpha$  e IL10. L'interleuchina 6 è una proteina prodotta dai monociti, macrofagi e dalle cellule TH2, il suo compito principale è quello di stimolare le proteine di fase acuta e, quando si combina con il suo recettore solubile, determina il passaggio dall'infiammazione acuta a cronica modificando la natura dei leucociti infiltrati, da neutrofili polimorfonucleati a monociti/ macrofagi. Principalmente stimola i linfociti B a produrre anticorpi mentre nel fegato attiva la PCR (proteina C reattiva) con azione proinfiammatoria. Il fattore di necrosi tumorale alfa, invece, viene rilasciato dai macrofagi dopo essere entrati in contatto con un lipopolisaccaride, ma può essere rilasciato anche dai linfociti CD4, dalle natural killer, dai neutrofili, dai mastociti, dagli eosinofili e dai neuroni. Esistono due tipi di questo recettore: il primo definito anche recettore di apoptosi, attira le proteine in grado di attivare gli enzimi caspasi, essenziali nell'effettuare l'apoptosi; il secondo attiva invece il fattore NF-kB. In generale provoca la febbre, combatte alcune cellule tumorali e stimola la produzione di citochine infiammatorie sistemiche.

Per NF-kB si intende una serie di proteine di trascrizione del DNA cellulare coinvolte nell'attivazione di un grandissimo numero di geni, la maggior parte dei quali con azione proinfiammatoria. Può essere attivato mediante svariate vie, in particolare i TLR4 e il Notch 1 sono recettori di membrana che scatenano una sequenza di reazioni che porta all'attivazione dell'enzima chinasi IKK che fosforila il fattore inibitorio IKB, il quale libera l'NF-kB che è libero di entrare nel nucleo cellulare.

Il problema non è tanto la sua attivazione indotta in modo acuto, quanto la sua attivazione cronica che è stata collegata allo sviluppo di malattie cronico-degenerative quali malattie infiammatorie croniche, il cancro e le malattie neurologiche.

## 2.2. REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ E MALATTIE AUTOIMMUNI

In alcuni casi la risposta immunitaria può essere esagerata nei confronti di antigeni non self di sostanze potenzialmente non dannose, chiamate appunto allergeni. Solitamente avvengono in individui geneticamente predisposti, i quali presentano delle anomalie nel sistema che regola la risposta infiammatoria all'allergene, per cui sono attivate un numero esagerato di cellule (mastociti, macrofagi, linfociti) e sono prodotte quantità esagerate di fattori solubili (istamina, citochine, anticorpi). Il tutto porta all'instaurarsi di un processo infiammatorio con conseguente danno tissutale. In base al meccanismo immunologico prevalente le reazioni di ipersensibilità sono classificate in:

- ipersensibilità immediata o di tipo I;
- ipersensibilità mediata da anticorpo o di tipo II;
- ipersensibilità mediata da immuno-complessi o di tipo III;
- ipersensibilità ritardata mediata da linfociti o di tipo IV.

Nell'uomo, le reazioni di ipersensibilità di tipo I e IV sono le più comuni e, in generale, sono più frequenti in età pediatrica e si riducono con l'età adulta.

L'ipersensibilità immediata riguarda una reazione infiammatoria mediata da anticorpi IgE e da mastociti presenti nella muscolatura liscia e nei vasi sanguigni. Nella prima esposizione all'allergene si ha l'attivazione dei linfociti T e B i quali producono IgE che si legano ai recettori espressi sui mastociti. Nella seconda esposizione gli IgE formano un legame con l'allergene e avviene l'attivazione mastocitaria, ossia la loro degranulazione con liberazione di citochine e granuli di istamina. Quest'ultima provoca vasodilatazione (eritema), aumento della permeabilità vascolare (edema), richiamo delle cellule immunitarie, prurito causato dalla stimolazione delle terminazioni nervose e secrezione aumentata di muco.

L'ipersensibilità ritardata non coinvolge anticorpi e la reazione avviene dopo alcune ore o addirittura giorni. Si ha l'attivazione dei T CD4 con produzione di chemochine e dei CD8 che mediano la lisi cellulare, per cui non si hanno reazioni sistemiche bensì limitate a determinati organi.

L'ipersensibilità mediata da anticorpi è simile a quella di tipo I solo che gli anticorpi coinvolti non sono IgE ma IgM o IgG. La cellula infetta esprime antigeni microbici; gli anticorpi riconoscono tali antigeni e agganciano la cellula con la loro porzione variabile, mentre la porzione costante richiama il sistema del complemento e le cellule immunitarie che vanno a distruggere la cellula. Teoricamente il meccanismo d'azione è corretto se la cellula eucariotica infettata fa parte del tessuto, il problema si presenta nel momento in cui è una cellula macrofagica per cui il sistema immunitario va a uccidere una cellula immunitaria. Dal momento che l'antigene viene espresso da una sola popolazione cellulare l'infiammazione resta locale.

L'ipersensibilità mediata da immuno-complessi coinvolge reazioni causate da IgM, IgA e IgG sintetizzati contro gli antigeni microbici. Gli anticorpi legano l'antigene formando strutture ingombranti assieme ai

leucociti e alle cellule del complemento, chiamate immunocomplessi. Questi precipitano a livello capillare sulle cellule endoteliali causando vasculiti (infiammazioni del letto vascolare dovute a un richiamo esagerato di cellule immunitarie), artriti e nefriti.

Quando si parla di malattie autoimmuni, invece, si intende una condizione in cui il sistema immunitario si attiva contro antigeni self, quindi contro normali costituenti dell'organismo. In condizioni normali la tolleranza immunologica si sviluppa a livello delle cellule immunitarie generate nel midollo osseo: entrano subito in contatto con proteine del midollo e quindi con il self, andando a legare l'antigene senza attivare la risposta (anergia). Alcuni recettori TCR sfuggono all'anergia e vengono captati dai linfociti T fuori dal midollo, i quali tentano di attivare la risposta immunitaria ma vengono prontamente fermati dalle cellule T regolatorie (Treg) che ne inducono l'apoptosi. L'autoimmunità rappresenta la rottura della tolleranza verso alcune proteine causata dalla mancanza di controlli da parte dei Treg, associata a fattori genetici, immunitari e ambientali.

### **3. ATTIVITA' IMMUNOMODULANTE**

Lo scopo degli estratti ad azione immunomodulante che si assumono varia a seconda dello stato in cui il nostro sistema immunitario si trova: inizialmente, anche come prevenzione, si dovranno integrare composti che stimolano i macrofagi M1, successivamente è bene assumere sostanze con azione antinfiammatoria. I composti che sono in grado di interagire con il sistema immunitario per sovraregolare o sottoregolare specifici aspetti della risposta dell'ospite possono essere classificati come immunomodulatori o modificatori della risposta biologica.

La loro azione dipende da una serie di fattori, tra cui la dose, la via e i tempi di somministrazione. Esiste un gran numero di funghi medicinali in diversi gruppi tassonomici, alcuni dei quali vengono coltivati a scopo commerciale e alimentare, ma la tendenza in aumento è quella di sviluppare preparati ed estratti specifici per tutte le esigenze. Le principali classi di composti ottenuti da funghi medicinali e dotati di proprietà immunomodulanti sono terpeni e terpenoidi, lectine, proteine immunomodulatorie fungine (FIP) e polisaccaridi (in particolare -d-glucani, ma includono anche polisaccaropeptidi e proteine polisaccaridiche). Di seguito descriviamo esempi specifici in ciascuno di questi gruppi.

#### **3.1. ATTIVAZIONE**

##### **3.1.1. POLISACCARIDI**

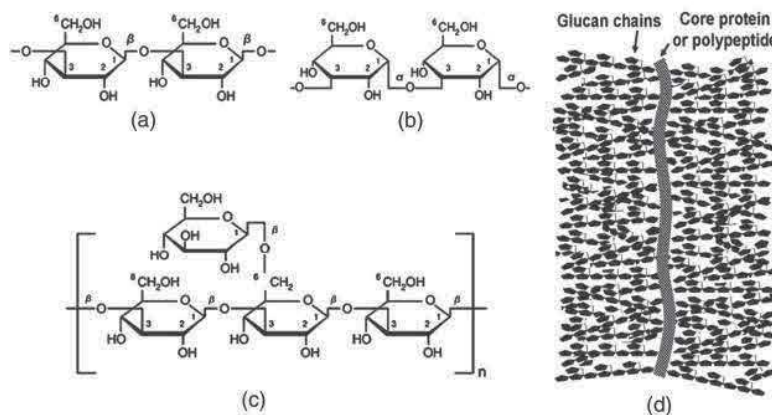
Numerosi polisaccaridi bioattivi, glicoproteine, glicopeptidi e proteoglicani dei funghi sono considerati immunomodulatori in quanto influiscono sulla proliferazione e differenziazione delle cellule immunitarie e delle citochine, sulla produzione di interleuchine e recettori dovuta al riconoscimento di questi composti

da alcuni recettori situati sul leucociti e altre cellule immunitarie che portano a migliorare la risposta immunitaria innata e cellulo-mediata. Dal punto di vista strutturale vengono divisi in: polisaccaridi, glicoproteine, glicopeptidi e proteoglicani.

I polisaccaridi sono polimeri di carboidrati che si trovano abbondantemente nella parete cellulare dei funghi superiori. Coinvolgono diverse composizioni chimiche tra cui  $\beta$ -glucani, etero- $\beta$ -glucani, eteroglicani, complessi  $\alpha$ -manno- $\beta$ -glucani che si trovano nei macrofunghi, e tutti hanno mostrato proprietà immunomodulanti e antitumorali.

I più importanti sono i  $\beta$ -glucani (o beta-glucani), polimeri del glucosio, i quali possono formare uno scheletro lineare con legami  $\beta(1-3)$  e  $\beta(1-4)$  glicosidici, ma possono anche formare molecole ramificate grazie a legami  $\beta(1-6)$  glicosidici, e variano rispetto alla massa molecolare, solubilità, viscosità, struttura ramificata e proprietà di gelificazione, causando diversi effetti fisiologici negli animali. Si possono distinguere, per struttura e funzione, due macrocategorie di beta glucani: solubili e insolubili. I primi vengono assorbiti dall'ileo per pinocitosi a opera delle cellule M localizzate nelle placche di Peyer, che li trasferiscono alle cellule macrofagiche presentanti i recettori Dectina-1 e il TLR-2/6. Le molecole più lunghe e ramificate vengono internalizzate all'interno dei macrofagi e frammentate in molecole più piccole, queste vengono poi rilasciate a livello del midollo osseo dove vengono captate dai granulociti, monociti e dalle cellule NK attraverso il recettore del complemento CR3. Il legame tra il ligando e il recettore avviene con un sistema "chiave-serratura", ossia si innesca una cascata di segnali che trasportano l'informazione al nucleo attivando una risposta epigenetica che può essere: attivazione dei processi di fagocitosi, maturazione dei linfociti T helper naive in una delle sottopopolazioni che hanno il compito di direzionare la risposta del sistema immunitario specifico, produzione di citochine proinfiammatorie. In questo modo le cellule vengono attivate e sono pronte in caso di necessità.

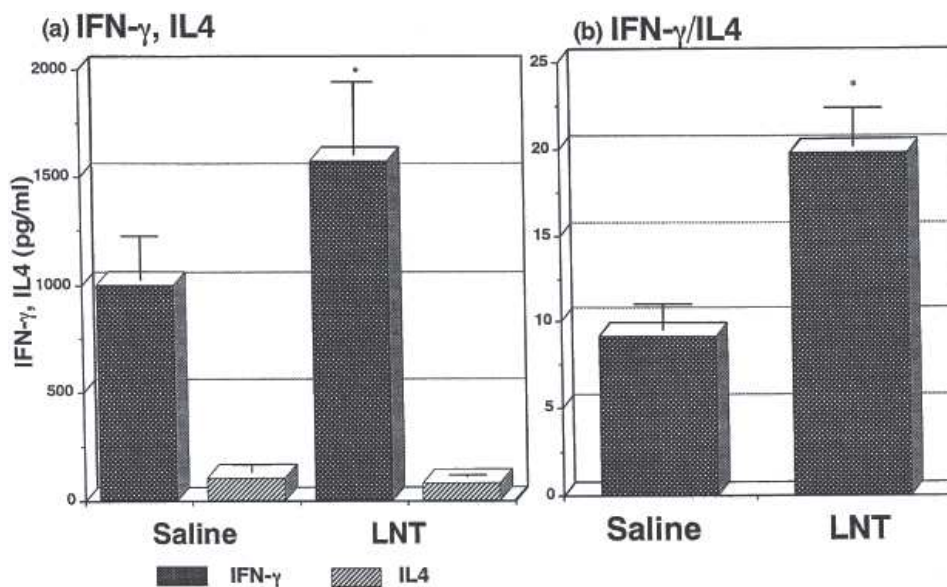
I beta-glucani insolubili, invece, sono quelli che non vengono estratti, si trovano quindi solo nel fungo per intero. A differenza di quelli solubili non vengono assorbiti nel tenue ma attraversano la valvola ileo-cecale e raggiungono l'intestino crasso, dove vengono fermentati dai microbi intestinali. Qui si è dimostrato che hanno azione di modulazione del microbiota, bifidogenica e la loro fermentazione determina la produzione di acidi grassi a catena corta, fondamentali per il benessere gastro-intestinale.



Rappresentazione schematica della struttura molecolare di  $\beta$ -(1 $\rightarrow$ 3)-d-glucano (a),  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3)-d-glucano (b), 1,6-monoglucosil-ramificato 1,3- $\beta$ -d-glucano (c), complesso polisaccaride peptide/proteina (d).

Tra i beta glucani segnalati con proprietà immunomodulanti e attività antitumorali, il più noto è il lentinano, isolato dallo shiitake (*L. edodes*), ma anche lo schizophillano dello *Schizophyllum commune*. Entrambi contengono 1,3-d-glucani con ramificazioni, in grado di stimolare la produzione di citochine.

In diversi studi in vitro e in modelli murini in vivo, il lentinano attiva la funzione delle cellule dendritiche aumentando i livelli di cellule CD86<sup>+</sup> infiltranti il tumore, stimola la produzione di cellule T e NK, ripristina il rapporto tra le cellule T, aumenta l'espressione del recettore FcR e quindi promuove l'uccisione delle cellule tumorali mediata dalle cellule NK e aumento dei livelli di IL-2. Può attivare vie di segnalazione a valle, come MAPK-NFκB e Syk-PKC, attraverso il legame con recettori di riconoscimento di pattern come TLR2/4/6/9 e Dectin-1, il recettore del complemento CD11b e altri recettori di membrana, con la conseguente attivazione di cellule T, cellule NK e macrofagi. La variazione dell'equilibrio Th1/Th2 dopo la somministrazione di lentinano in vivo è stata studiata su coltura di cellule CD4<sup>+</sup>T spleniche purificate. I risultati si riferiscono a IFN-γ e IL-4 e dimostrano l'induzione della polarizzazione verso Th1, effetto benefico in condizioni tumorali con polarizzazione verso Th2.



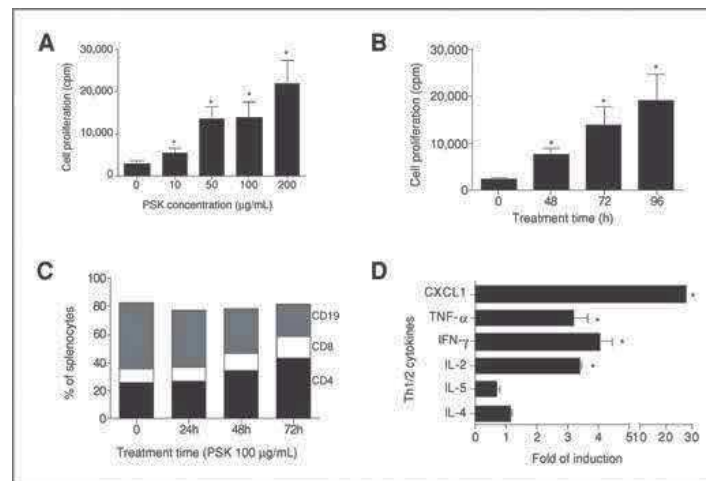
Effetto immunomodulatore del lentinano sulla'equilibrio Th1/Th2 in pazienti con cancro all'apparato digerente.

(Zhang, Y.; Zhang, M.; Jiang, Y.; Li, X.; He, Y.; Zeng, P.; Guo, Z.; Chang, Y.; Luo, H.; Liu, Y.; et al. Lentinan as an immunotherapeutic for treating lung cancer: A review of 12 years clinical studies in China. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2018**, *144*, 2177–2186)

I glicani sono altri polisaccaridi che sono stati trovati in macrofunghi. Questi polisaccaridi, in generale, contengono unità diverse dal glucosio nella loro catena principale. Sono classificati come galattani, fucani, xilani e mannani in base allo zucchero.

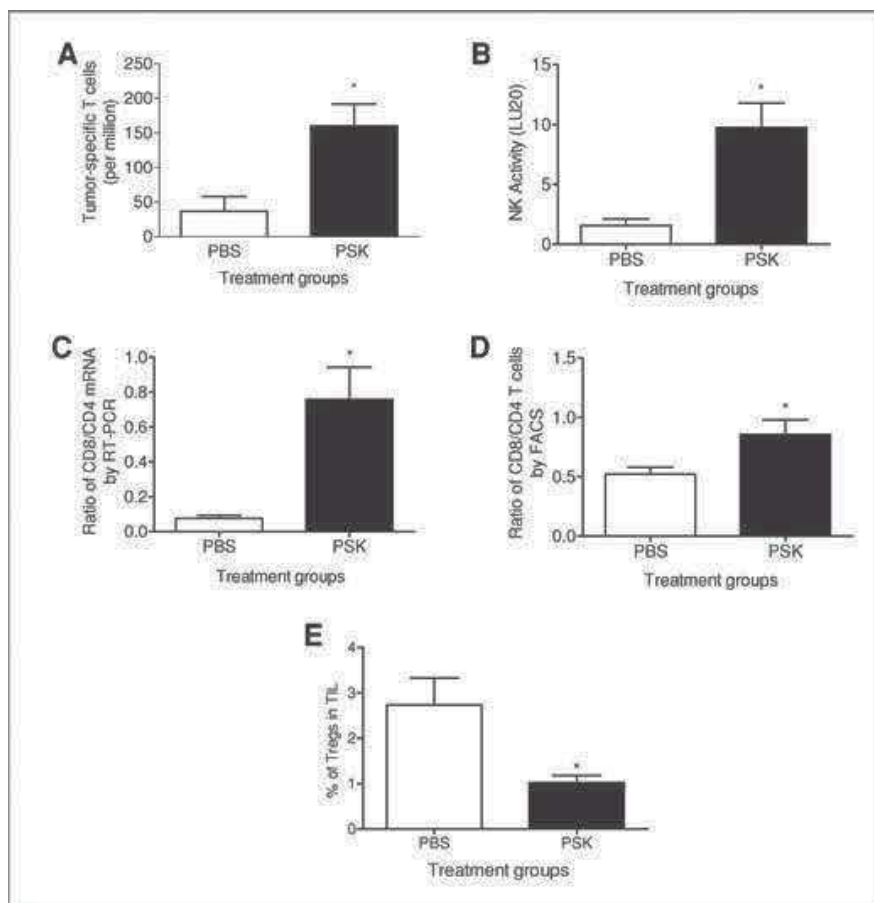
Le glicoproteine sono costituite da un nucleo proteico che viene circondato da numerose catene di glucani. I glicopeptidi hanno la stessa struttura, ma presentano una catena centrale più breve, ossia un peptide.

I proteoglicani sono una classe speciale di glicoproteine che sono fortemente glicosilate: sono costituiti da una proteina centrale con uno o più glicosaminoglicani legati covalentemente. Questi si presentano come lunghe catene lineari, costituite da un'unità disaccaridica che si ripete. Ad esempio, in presenza di fucosio, il fungo *Trametes versicolor* produce un polisaccaride K-glucano legato alla Krestina (PSK), è un proteoglicano di circa 100 kDa, con un rapporto polisaccaride-peptide del 40–60%. Si è dimostrato utile come adiuvante delle terapie antitumorali convenzionali attraverso l'inibizione di metastasi tumorali, induzione dell'apoptosi delle cellule tumorali e miglioramento delle citochine infiammatorie. In uno studio in vitro sugli splenociti di topi transgenici *neu* e in topi portatori di un gene TLR2 difettoso, l'azione antitumorale di questo composto è mediata dal TLR2, il PSK è quindi un agonista del Toll-like Receptor 2 in un meccanismo dose-dipendente. Attraverso il legame con il recettore ha incrementato la proliferazione di: cellule dendritiche (DC), cellule T CD4<sup>+</sup> e CD8<sup>+</sup>, citochine Th1, IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12p40 e IL-12p70, TNF- $\alpha$ , mentre ha diminuito il numero delle cellule B. Le citochine IL-4 e IL-5 sono invece rimaste uguali al controllo. A livello sistemico PSK ha aumentato le percentuali delle cellule T tra gli splenociti in vivo, ma anche il numero delle cellule T tumore-specifiche e di quelle Natural Killer (NK).



Il PSK stimola la proliferazione degli splenociti e la secrezione di citochine Th1. A: aumento della proliferazione cellulare all'aumentare della dose di PSK. B: andamento temporale della proliferazione degli splenociti stimolata da PSK. C: percentuali di cellule CD4, CD8 e CD19 tra gli splenociti totali a vari tempi di trattamento. D: piega di induzione nei campioni trattati rispetto al controllo per ciascuna citochina.

(Lu, H.; Yang, Y.; Gad, E.; Wenner, C.A.; Chang, A.; Larson, E.R.; Dang, Y.; Martzen, M.; Standish, L.J.; Disis, M.L. Polysaccharide Krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells. *Clin. Cancer Res.* 2011, 17, 67–76).

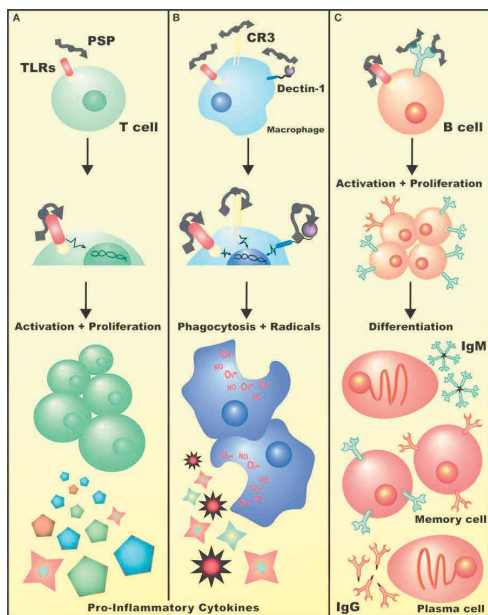


A: numero di cellule T tumorali che secernono IFN- $\gamma$  per milione di splenociti in topi trattati con PBS o PSK. B: attivit  cellule NK negli splenociti trattati. C: rapporto tra l'espressione dell'mRNA di CD8/CD4. D: rapporto tra le cellule T CD8/CD4. E: percentuale di cellule T regolatorie.

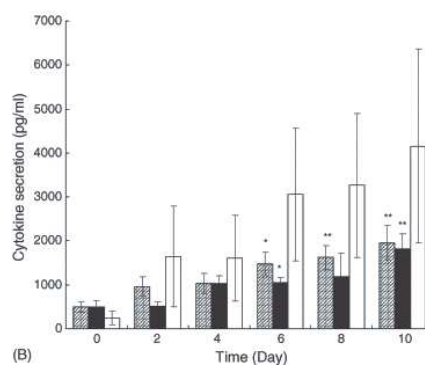
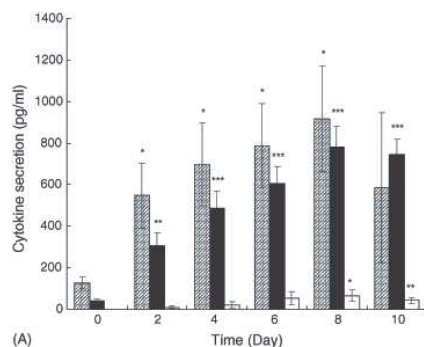
(Lu, H.; Yang, Y.; Gad, E.; Wenner, C.A.; Chang, A.; Larson, E.R.; Dang, Y.; Martzen, M.; Standish, L.J.; Disis,

Un altro composto isolato da *T. versicolor*   un peptide polisaccaridico (PSP) che contiene ramnosio e arabinosio, due monosaccaridi non presenti nel PSK, ha un peso molecolare di circa 100 kDa, ha un equilibrio polisaccaride-peptide del 90-10% ed   altamente solubile in acqua. In generale   in grado di aumentare la produzione di cellule immunitarie, migliorare i sintomi della chemioterapia e migliorare l'infiltrazione tumorale da parte di cellule dendritiche e delle cellule T. L'attivit  immunomodulante   dovuta alla capacit  di agire sul rilascio di citochine, di aumentare l'espressione di citochine e chemochine come il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), le interleuchine (IL-1 $\beta$  e IL-6), l'istamina e la prostaglandina E e di attivare le cellule natural killer (NK) e migliorare l'infiltrazione delle cellule dendritiche e T nei tumori. Queste azioni sono attribuibili alla componente  $\beta$ -glucanica del polisaccaride, poich    noto che questi composti attivano varie cellule immunitarie che esprimono i recettori corrispondenti (come la dectina-1, i recettori toll-like TLR-2, TLR-4 e TLR-6 e recettori del complemento CR3).

In uno studio, gli estratti di PSP ottenuti in giorni diversi dalla coltura di *Coriolus versicolor* sono stati testati in vitro per la loro funzione immunitaria su cellule mononucleate del sangue periferico umano normale (PBMC). I risultati mostrano un aumento della secrezione di: IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  e nessun cambiamento nella produzione di IL-12.

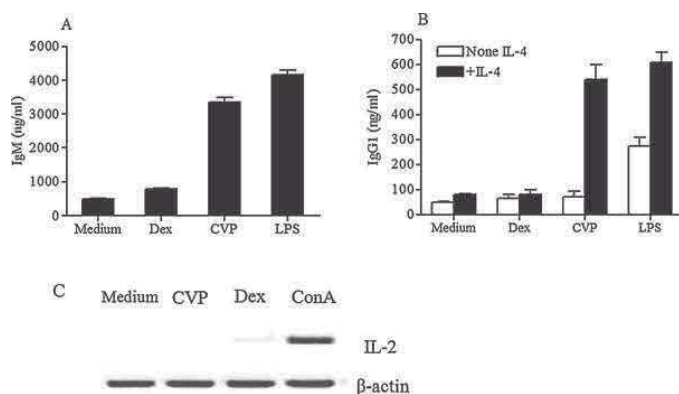


Effetti immunostimolanti del *T. versicolor*. A: riconoscimento del PSP da parte dei TLR sui linfociti T avvia cascate di segnali con rilascio di citochine proinfiammatorie. B: legame del PSP con Dectina-1, CR3, TLR sui macrofagi porta ad un aumento dell'attività fagocitaria e induce la produzione di radicali e citochine. C: riconoscimento del PSP da parte del BCR porta all'attivazione delle cellule B con differenziazione degli anticorpi in IgM e IgG. (Saleh, M.H.; Rashedi, I.; Keating, A. Immunomodulatory properties of *Coriulolus versicolor*: The role of Polysaccharopeptide. *Front. Immunol.* 2017, 8, 1087.)



L'effetto della PSP CV-1 raccolta in giorni diversi sulla secrezione di citochine (A) senza stimolazione con PHA e (B) con stimolazione con PHA (2,5 mg/ml). Simboli: TNF- $\alpha$  (diagonale), IL-1 $\beta$  (nero), IFN- $\lambda$  (bianco). (The culture duration affects the immunomodulatory and anticancer effect of polysaccharopeptide derived from *Coriulolus versicolor*)

I composti derivati dal *Coriolus versicolor* hanno anche un effetto marcato sull'immunità umorale. Splenociti murini arricchiti per popolazioni di cellule B e trattati con estratto del fungo per 6 giorni in coltura hanno rivelato una potente capacità di indurre la produzione di IgM e, se combinati con IL-4 esogena, la secrezione di IgG1.



Aumento nella secrezione di IgM e IgG1 in splenociti trattati. (*Coriulolus versicolor* mushroom polysaccharides exert immunoregulatory effects on mouse B cells via membrane Ig and TLR-4 to activate the MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways)

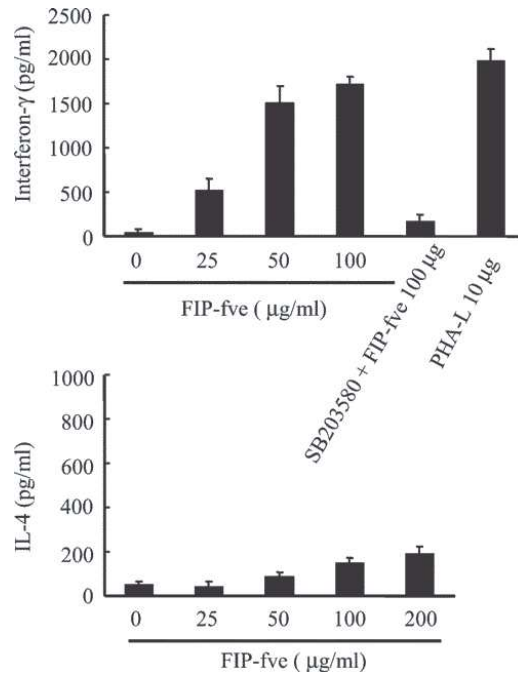


### 3.1.2. PROTEINE E COMPLESSI PROTEICI-CONIUGATI

In questo caso i composti sono raggruppati in due categorie principali: proteine immunomodulanti fungine (FIP) e lectine.

Le lectine sono in grado di legare strutture polisaccaridiche con un alto grado di selettività e stereospecificità senza alterare la struttura covalente dei ligandi glicosilati che riconoscono. Possono avere funzione antiproliferativa e antitumorale: la componente glicoproteica sulla superficie cellulare delle cellule tumorali è diversa da quella delle cellule sane, in questo modo formano legami crociati con tali glicoproteine impedendone la proliferazione. Alcune, inoltre, sono in grado di stimolare l'attivazione e la proliferazione dei linfociti attraverso il legame con i recettori TCR che guidano la cascata di segnali e la produzione di interleuchina 2 e quindi la replicazione cellulare. Mentre altre riescono a potenziare la funzione dei macrofagi attraverso la produzione di nitrito, sovregolando l'espressione del fattore di necrosi tumorale (TNF) e delle interleuchine, attivando linfociti e promuovendo la produzione di fattori di attivazione dei macrofagi, ossia interferone e citochine. Ad esempio, due lectine estratte da *L. mongolica*, TML-1 e TML-2, stimolano la produzione di nitriti e del fattore di necrosi tumorale (TNF- $\alpha$ ) e inibiscono la crescita delle cellule di mastocitoma simili a linfoblasti nel topo, mediante la produzione di fattori di attivazione dei macrofagi. È stato segnalato che la lectina di *G. frondosa* ha un potente effetto citotossico contro le cellule HeLa in vitro, anche a concentrazioni molto basse. La lectina di *Clitocybe nebularis* ha mostrato attività antiproliferativa contro le cellule T leucemiche, le quali inducono la maturazione e l'attivazione delle cellule dendritiche (DC) e stimolano diverse citochine proinfiammatorie come IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ .

Le proteine immunomodulatorie fungine sono un gruppo di proteine con sequenze di amminoacidi molto simili tra loro. La maggior parte di esse presenta un'omologia con la famiglia delle immunoglobuline, poiché esistono come dimeri in una struttura a forma di manubrio simile a quella della regione variabile delle catene pesanti delle immunoglobuline. Le FIP hanno mostrato diverse funzioni: attraverso il legame con i Toll-like receptors (TLR) stimolano le cellule presentanti l'antigene e rilasciano citochine come l'interleuchina IL-1 e IL-2, inoltre, attivando la fosforilazione di p38/MAPK (protein-chinasi attivate dal mitogeno) e aumentando la produzione di NF- $\kappa$ B, promuovono la proliferazione e la differenziazione delle cellule T helper, attivano i macrofagi e le cellule B, e producono una varietà di fattori cellulari. Per esempio, la FIP-fve di *Flammulina velutipes* può sovregolare l'espressione delle molecole di adesione intercellulare sulla superficie delle cellule T mediante fosforilazione di p38/MAPK, e attivare le cellule Th1 per produrre interleuchina 4 e interferone gamma.



Effetto sulla secrezione di interferone gamma e interleuchina 4 in cellule mononucleate del sangue periferico.  
(Wang PH, Hsu CI, Tang SC, Huang YL, Lin JY, Ko JL. Fungal immunomodulatory protein from *Flammulina velutipes* induces interferon-gamma production through p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway. *J Agric Food Chem.* 2004 May 5;52(9):2721-5. doi: 10.1021/jf034556s. PMID: 15113182.)

FIP-vvo dalla *Volvariella volvacea* non solo può attivare le cellule Th1 e potenziare IL-2 e IFN- $\gamma$ , ma induce anche le cellule Th2 a produrre IL-4, e quindi la differenziazione delle cellule B, ma anche la trasformazione dell'immunoglobulina e la produzione di anticorpi IgE. Attualmente, la maggior parte di questi test vengono condotti utilizzando colture di tessuti. Ulteriori test sono necessari utilizzando modelli animali e studi clinici per confermare la loro sicurezza ed efficacia negli esseri umani. Se confermati, questi FIP potrebbero essere prodotti e commercializzati in modo più efficiente attraverso l'ingegneria genetica per uso clinico.

### 3.1.3. TERPENI E TERPENOIDI

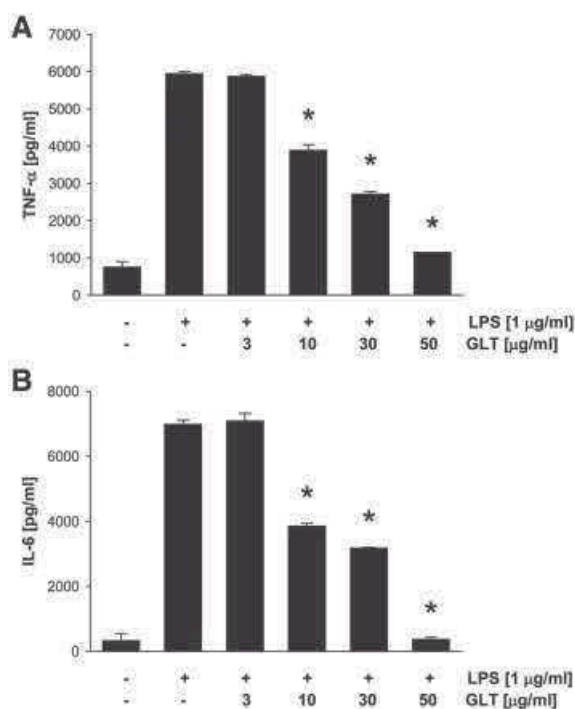
I terpeni sono una classe ampia e diversificata di composti idrocarburici derivati biosinteticamente da unità di isopentenil pirofosfato e 3,3-dimetil-allail-pirofosfato. In base al numero di unità isopreniche che si legano vengono suddivisi in: monoterpeni, sesquiterpeni, diterpeni, triterpeni e steroidi. In particolare i triterpeni, molecole formate da 30 atomi di carbonio, sono in grado di controllare l'infiammazione attraverso il legame con i recettori intracellulari come quello del cortisolo, innescando una cascata di segnali

che porta all'espressione di geni che codificano per mediatori dell'inflammatione. Altri, invece, modulano le funzioni del sistema immunitario stimolando l'espressione dei geni che codificano proteine nella via del fattore nucleare NF- $\kappa$ B e per le proteine chinasi attivate dal mitogeno.

Tra questo gruppo di composti, i più noti sono quelli estratti da *Ganoderma spp.*, costituiti da una molecola base che è il lanostano. In particolare il ganoderolo B e l'acido ganoderico B hanno dimostrato una forte azione antivirale nei confronti della proteasi dell'HIV, ma anche nei confronti di virus influenzali.

### 3.2. AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Tra i funghi medicinali utilizzati con lo scopo di andare a bloccare l'attivazione del fattore NF- $\kappa$ B è proposto *Ganoderma lucidum* e, in particolare l'acido ganodermico, con azioni antibatterica, antiproliferativa e antinfiammatoria. La sua attività è stata dimostrata in vitro, dove ha soppresso la risposta infiammatoria nei macrofagi murini attivati da LPS: diminuzione della secrezione di citochine infiammatorie, del fattore di necrosi tumorale, dell'interleuchina 6 e dell'ossido nitrico.



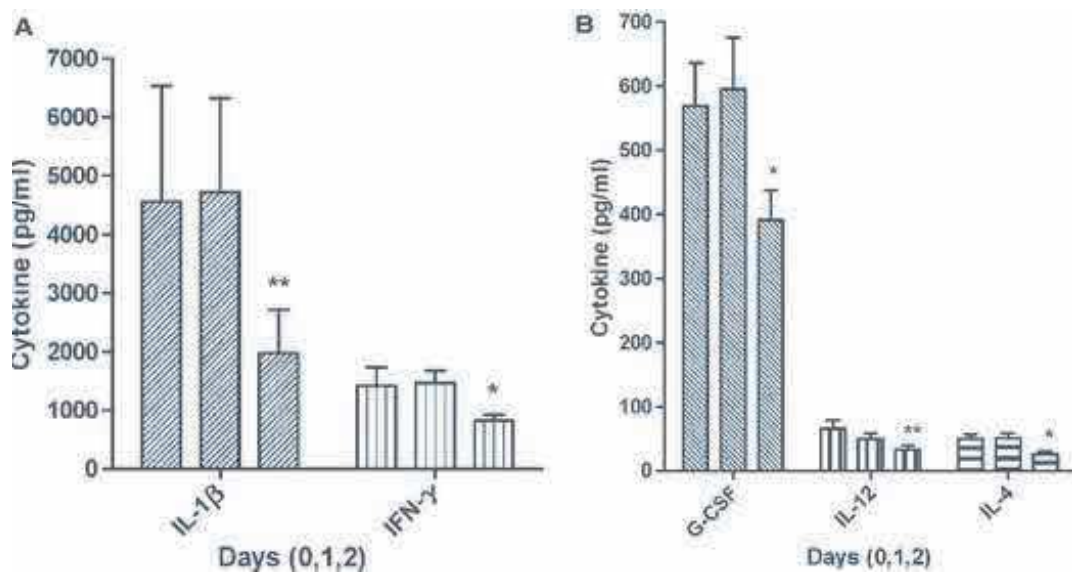
Effetto del GLT (estratto triterpenico di *G. lucidum*) sulla produzione di TNF- $\alpha$  e IL-6 indotta da LPS, in cellule RAW 264.7.

(Dudhgaonkar S, Thyagarajan A, Sliva D. Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*. Int Immunopharmacol 2009; 9(11):1272-80).

*Cordyceps sinensis* si è dimostrato un inibitore della degradazione e della fosforilazione di IκB il quale, quando non viene fosforilato e degradato, sequestra NF-κB nel citoplasma, evitando di innescare il processo infiammatorio. La molecola responsabile di tale meccanismo è la cordicepina. La sua attività è stata testata sia in modelli infiammatori, utilizzando macrofagi sinoviali, osteoblasti, osteoclasti e cellule delle microglia, sia in modelli oncologici dove l'effetto evidenziato è l'inibizione della sintesi proteica e della proliferazione tumorale e l'induzione apoptotica nel carcinoma. Anche per quanto riguarda il *Coprinus comatus* sono state dimostrate attività antinfiammatorie date dalla fosforilazione di IκB.

L' *Hericium erinaceus* controlla l'infiammazione, soprattutto per quanto riguarda intestino e sistema nervoso. Il lentiniato estratto dal *Lentinus edodes*, ma in particolare la sua frazione polisaccaridica, sono in grado di inibire l'NF-κB. L'estratto di *Grifola frondosa*, ha inibito l'attivazione di NF-κB e la produzione di citochine proinfiammatorie (TNF-α, IL-6 e IL-1β) in linee cellulari di macrofagi attivate da LPS.

L'*Agaricus blazei* Murill ha una forte attività antinfiammatoria esplicita attraverso la modulazione delle citochine infiammatorie. Dopo stimolazione con LPS ex vivo del sangue di volontari e assunzione di estratto del fungo si sono notati cali notevoli di: IL-1β, INF-γ, IL-4, IL-12, G-CSF, ma anche di TNF-α e IL-2.



Diminuzione del rilascio di citochine dopo trattamento con AbM.  
 (Effect of an Extract Based on the Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murill on Release of Cytokines, Chemokines and Leukocyte Growth Factors in Human Blood *Ex Vivo* and *In Vivo*).

Per quanto riguarda le malattie allergiche, l'integrazione della dieta con estratti in grado di sopprimere lo stato di infiammazione può rappresentare un approccio interessante. Un esempio: l'asma allergico è una malattia cronica accompagnata da iperreattività delle vie aeree associata a infiammazione bronchiale, sovrapproduzione di proteine del muco, tosse cronica, ostruzione delle vie aeree e IgE sieriche elevate. L'andamento temporale delle risposte asmatiche coinvolge tre momenti:

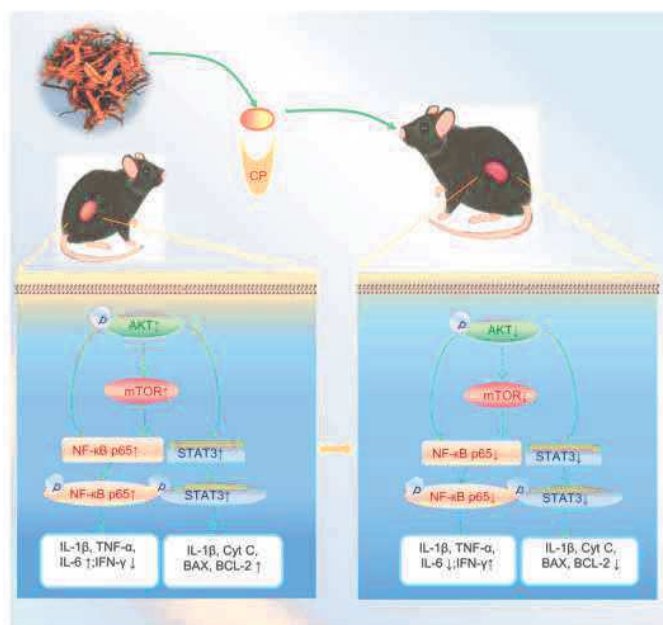
- risposta asmatica immediata, avviene entro pochi minuti dall'inalazione dell'allergene;
- risposta asmatica tardiva, coinvolge ripetute infiammazioni delle vie aeree e rilascio di mediatori dell'infiammazione (istamina, trombossano A2, leucotrieni, Th1/Th2, ossido nitrico, eotassina);
- infiammazione delle vie aeree con possibili danni tissutali.

In un primo studio sui topi con asma indotta trattati con *Ganoderma tsugae*, sono stati studiati i livelli dei vari mediatori nel BALF, ossia il fluido di lavaggio broncoalveolare prima e dopo il trattamento. I risultati riportano una diminuzione dei livelli di leucociti nei polmoni e nelle vie aeree, dei livelli di eotassina, ma anche di istamina e prostaglandina E2.

In generale, in condizioni di allergie, l'equilibrio Th1/Th2 è spostato verso Th2 e le loro citochine, le quali aumentano la risposta allergica, in particolare IL-4 e IL-5 stimolano il cambio di classe delle cellule B per produrre IgE. Uno degli obiettivi per ridurre i sintomi è infatti quello di agire sulla risposta Th2 in modo da attenuare l'infiammazione.

In un altro studio in vitro, si dimostra che l'estratto polisaccaridico di *Ganoderma tsugae* ha attivato la via NF-kB nei macrofagi, ha incrementato la secrezione di IL-2 nelle cellule T, ma non ha influenzato la produzione di IL-4 fino a dosi elevate sempre nelle cellule T. La frazione che interessa in questo caso è quella triterpenica perché in grado di inibire il rilascio di istamina dai mastociti, la produzione di citochine Th2 IL-5 e IL-4 dalle cellule T e l'attivazione di NF-kB, mentre non ha alcuna influenza nella secrezione di citochine Th1 IL-2 e INF- $\gamma$ .

Un altro esempio legato all'autoimmunità, invece, riguarda il lupus eritematoso sistemico, una malattia che porta danni a più organi, in particolare ai reni. Ovviamente le strategie di trattamento per i pazienti variano a seconda del tipo istologico della malattia. In uno studio in particolare sono stati presi in considerazione topi affetti da nefrite, i quali sono stati trattati con un estratto proteico di Cordyceps e si sono monitorati per alcuni giorni. Per valutare la gravità della malattia si sono analizzati la proteinuria e la funzionalità renale: le proteine urinarie e l'albumina sono state normalizzate, mentre i livelli di creatinina sono aumentati. Sono aumentati anche i livelli di IL-10 secreta dalle cellule T regolatorie, mentre sono diminuiti IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , segnali di un miglioramento dell'infiammazione e della fibrosi renale. Un'azione chiave nella soppressione dello stato infiammatorio è la regolazione negativa della via di segnalazione STAT3/ mTOR/ NF-kB, questo perché il trattamento diminuisce i livelli di AKT fosforilato e, di conseguenza, anche quelli di STAT3 e NF-kB fosforilati.



Modulazione della via di segnalazione STAT3/ mTOR/ NF-κB da parte delle proteine del *C. sinensis*.

(Li-ying He, Shu-qi Niu, Cai-xia Yang, Pan Tang, Jiao-jiao Fu, Li Tan, Yong Li, Ya-nan Hua, Si-jing Liu, Jin-lin Guo, Cordyceps proteins alleviate lupus nephritis through modulation of the STAT3/mTOR/NF-κB signaling pathway, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 309, 2023, 116284, ISSN 0378-8741).

### 3.3. AZIONE PREBIOTICA

Il corpo umano è colonizzato da un insieme di popolazioni microbiche (batteri, funghi, virus) che interagiscono con le sue funzioni fisiologiche e vanno a costituire quello che è definito microbiota. A seconda dell'area che viene colonizzata, si distinguono microbiota orale, cutaneo, vaginale, gastrico, intestinale, etc. Quello più studiato è quello presente nelle mucose del tratto gastrointestinale, in particolare a livello dell'intestino crasso. I suoi compiti sono molteplici: contribuisce all'assorbimento e alla digestione, stimola il sistema immunitario intestinale, controlla e degrada gli xenobiotici e fornisce resistenza alla colonizzazione da parte di microrganismi patogeni. Ha un effetto importante anche sul sistema nervoso enterico, la cui funzione viene influenzata dallo stato delle mucose e collabora con il sistema nervoso centrale, andando a interferire con funzioni fisiologiche, cognitive e comportamentali.

Nell'essere umano a partire da quello che è il microbiota della madre, dalla tipologia del parto e dall'esposizione durante la crescita si ha una continua evoluzione di specie microbiche che iniziano a creare e colonizzare l'organismo. La biodiversità aumenta fino a raggiungere una stabilità attorno ai 3 anni di vita e, quando si raggiunge l'età adulta, diventa stabile e robusto, compatibile con i fattori di disturbo che possono inserirsi e modificarlo (antibiotici, inibitori di pompa protonica, farmaci, tossine, infezioni, ecc.). Un microbiota efficace e robusto è correlato alla sua biodiversità, per mantenerlo tale e in equilibrio si utilizzano quelli che sono definiti probiotici e prebiotici. I primi sono microrganismi vivi, per lo più Lattobacil-

li e Bifidobatteri, che vengono somministrati con lo scopo di ripristinare l'equilibrio della flora microbica. Per prebiotici, invece, ci si riferisce a fibre indigeribili che stimolano la crescita e l'attività dei batteri fisiologicamente utili nell'intestino.

Il microbiota interagisce in modo articolato con il sistema immunitario di mucosa: crea una forma di tolleranza nei confronti sia dei microrganismi che colonizzano le mucose, sia del cibo che viene ingerito. I microbi sono considerati agenti estranei ma, poiché migliaia di essi creano una simbiosi con l'organismo umano, è importante che vengano tollerati e non attaccati: questo accade se sono confinati alla mucosa. Nel momento in cui dovessero andare in circolo per un'alterazione della permeabilità intestinale, attiverebbero uno stato infiammatorio importante e verrebbero distrutti dal sistema immunitario.

Infatti una funzione importante del sistema immunitario a livello intestinale è quella di controllare l'esposizione dei tessuti ai batteri e ai prodotti di origine batterica come lipopolisaccaride per evitare la comparsa di patologie, il tutto avviene a due livelli: il primo attraverso la minimizzazione del contatto diretto tra i batteri e l'epitelio (stratificazione); il secondo attraverso il confinamento dei batteri ai siti intestinali, evitando l'esposizione al circolo sistemico (compartimentalizzazione). La stratificazione è assicurata dalla secrezione di mucina (glicoproteine) da parte delle goblet cell che crea uno strato vischioso sulla superficie dell'epitelio intestinale, in particolare a livello di intestino crasso si hanno due strati mucosi: quello esterno contiene un elevato numero di microbi e quello interno resistente alla penetrazione microbica. Anche la secrezione di proteine antibatteriche dall'epitelio intestinale sotto il controllo dei Toll Like Receptors contribuisce a limitare la penetrazione microbica e il contatto con la superficie epiteliale. Il terzo fattore che contribuisce a garantire la stratificazione sono le IgA prodotte dalle plasmacellule indotte dalle cellule dendritiche, le quali identificano i batteri che arrivano a contatto con l'epitelio. La compartimentalizzazione è assicurata dalle cellule dendritiche della mucosa che interagiscono con i linfociti B e T presenti nelle placche di Peyer e stimolano la produzione di IgA le quali riconoscono e legano i batteri intestinali prevenendo la traslocazione attraverso la barriera epiteliale.

Inoltre, le cellule di Paneth dell'intestino tenue producono peptidi chiamati  $\alpha$ -defensine, con attività antimicrobica nei confronti dei patogeni che vengono rilasciate a livello dello strato mucoso esterno. Nel caso in cui qualche batterio riesca a penetrare la barriera intestinale questo viene fagocitato ed eliminato dai macrofagi e dalle cellule dendritiche della lamina propria, per poi essere trasportato ai linfonodi mesenterici. In questo modo il sistema immunitario regola la composizione del microbiota in una relazione di simbiosi. Le cellule della mucosa intestinale, in condizioni di salute, sono strettamente adese grazie alla presenza di giunzioni strette che costringono qualsiasi sostanza a sottostare al controllo e al filtro della barriera intestinale prima dell'assorbimento. Condizioni infiammatorie e patologie determinano l'indebolimento delle giunzioni, con perdita dell'integrità della barriera, per cui possono oltrepassarla molecole indigerite e microrganismi che vanno a raggiungere il circolo sanguigno. In particolare, i batteri Gram negativi, attivano il rilascio di citochine proinfiammatorie grazie alla presenza dei lipopolisaccaridi della parete cellulare, innescando una risposta infiammatoria acuta. I fattori che possono alterare la barriera intestinale sono molteplici: alimentazione scorretta, farmaci, stress eccessivo, esposizione a tossine e, in generale, qualsiasi sostanza crei infiammazione a livello intestinale che favorisce l'alterazione della permeabilità. Le alterazioni del microbiota che ne conseguono (disbiosi) sono collegate a un maggiore rischio di sviluppare malattie per due motivi principali: un sistema immunitario di mucosa indebolito con perdita della prima linea di difesa e un sovraccarico tossico e infiammatorio sistemico causato da un'alterata permeabilità intestinale.

Tra le sostanze particolarmente importanti prodotte dal microbiota vi sono gli acidi grassi a catena corta (SCFA) tra cui: l'acido lattico, l'acetato, ma soprattutto il propionato e il butirrato. Tali acidi contribuiscono alla salute e al nutrimento della mucosa intestinale, al mantenimento di un equilibrio immunitario e antiossidante, hanno un ruolo nel trasporto transepiteliale dei liquidi e modulano la sensibilità viscerale e la motilità intestinale. Inoltre, entrano nel sistema portale epatico e sono rapidamente trasportati al fegato dove agiscono sui macrofagi e sugli epatociti regolando il metabolismo epatico e controllando l'infiammazione e il deposito dei grassi. A livello periferico regolano i livelli di insulina nel pancreas, il tessuto adiposo, l'appetito a livello centrale e forniscono energia ai muscoli. Il butirrato ha anche un effetto antinfiammatorio e antiossidante che si esplica attraverso l'inibizione dell'attivazione del fattore di trascrizione NF-kB nelle cellule del colon e stimola la produzione di mucine. Il propionato è collegato alla riduzione dell'infiammazione cronica e del dolore, al potenziamento immunitario, alla riduzione del grasso viscerale ed epatico e al controllo dell'appetito. Il microbiota, quindi, non solo trasforma gli alimenti indigesti in energia utilizzabile, ma regola anche il metabolismo, controlla l'infiammazione e lo stress ossidativo, migliorando la salute generale prevenendo le condizioni patologiche.

Sono considerate prebiotiche tutte quelle sostanze non digeribili dall'organismo che vengono fermentate dal microbiota, ne migliorano la composizione nutrendo la componente probiotica e portano alla formazione di acidi grassi a catena corta. Numerose molecole contenute nei funghi hanno effetto prebiotico, le più studiate sono i  $\beta$ -glucani a elevato peso molecolare: fibre non amidacee caratterizzate da catene di monomeri di zuccheri lineari e ramificate in vari modi. In generale hanno dimostrato un effetto bifidogenico, ossia sono in grado di potenziare la crescita dei Bifidobatteri: vengono captati da un complesso di trasporto, idrolizzati e inviati al sistema fermentativo dei batteri. Sono in grado, inoltre, di aumentare la produzione di SCFA. Tra le altre molecole prebiotiche dei funghi ci sono il trealosio, diversi polifenoli e la chitina. In seguito alcuni esempi di funghi medicinali utilizzati come prebiotici.

Il *Lentinus edodes* (Shiitake) ha un potente effetto antimicrobico e antifungino per alcuni microrganismi, mentre non agisce su bifidobatteri e lattobacilli, dei quali viene alimentata la crescita. Collegato alla sua attività di potenziamento immunitario si nota anche un aumento di Proteobacteria nell'intestino tenue, nel cieco e nel colon, i quali stimolano la produzione di IgA di superficie, sostenendo la prima linea di difesa a carico delle mucose.

*Auricularia auricula judae* potenzia l'attività dell'inulina come attività prebiotica nei confronti del *Lactobacillus rhamnosus* ed esercita un effetto antinfiammatorio della mucosa intestinale. I suoi polisaccaridi ad alto peso molecolare hanno incrementato in modo significativo i livelli di bifidobatteri e di lattobacilli e hanno portato a una riduzione di Bacteroides e Clostridia.

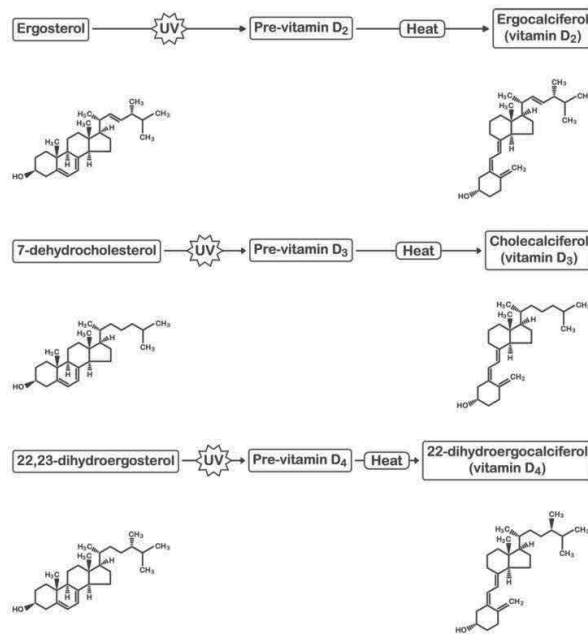
L'azione del *Ganoderma lucidum* (Reishi) è espletata attraverso l'irrobustimento del microbiota, il miglioramento della risposta immunitaria di mucosa e il controllo dell'infiammazione sia locale che sistemica. Anche in questo caso sono i polisaccaridi ad alto peso molecolare ad esercitare un effetto migliorativo: aumento della biodiversità delle comunità microbiche, modulazione dell'infiammazione di basso grado con riduzione delle citochine proinfiammatorie, quali Tumor Necrosis Alpha e interleuchina 6, la riduzione dell'infiltrazione del tessuto adiposo di macrofagi M1 proinfiammatori e l'aumento della produzione di  $\alpha$ -defensine e IgA di mucosa.



### 3.4. ALTRE MOLECOLE IMMUNOMODULANTI

#### 3.4.1. VITAMINA D

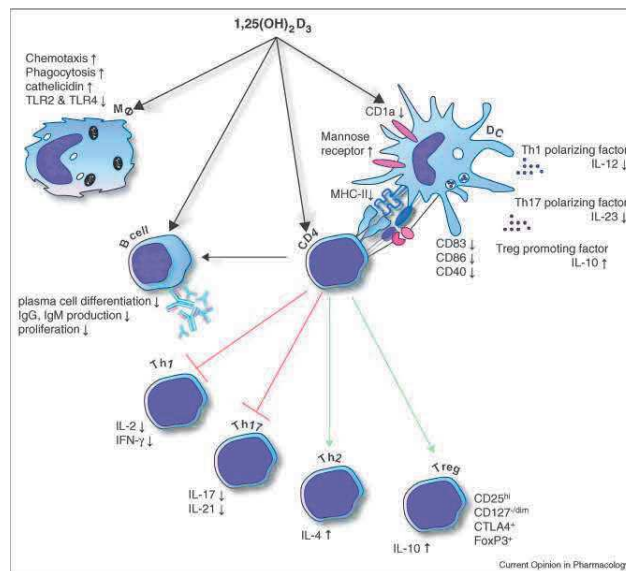
I funghi esposti alla radiazione solare sono in grado, al pari di quello che succede nell'epidermide umana, di convertire gli ergosteroli, ossia i precursori, nelle varie forme di vitamina D. In particolare sono state individuate le forme più comuni: ergocalciferolo (D<sub>2</sub>), colecalciferolo (D<sub>3</sub>) e diidroergocalciferolo (D<sub>4</sub>) in molte specie. Proprio per questo motivo rappresentano una fonte importante di questa vitamina e dei suoi precursori.



A livello biochimico la vitamina D viene attivata attraverso due reazioni di idrossilazione consecutive: la prima si verifica a livello del carbonio in posizione 25 e ha luogo nel fegato; la seconda a livello del carbonio 1 avviene nei reni. Il composto che ne risulta rappresenta il metabolita biologicamente attivo, ossia la 1,25-diidrossi vitaminaD, il quale ha un'elevata affinità per il VDR (vitamin D receptor) nucleare rispetto a tutti gli altri metaboliti di questa vitamina. La sua funzione principale è quella di facilitare l'assorbimento intestinale del calcio e quindi regolarne l'omeostasi. Si è dimostrata però anche una sua attività a livello del sistema immunitario.

La maggior parte delle cellule immunitarie esprimono il recettore VDR e alcune di esse riescono anche a produrre l'enzima idrossilasi, in questo modo sia la vitamina D sistemica sia quella generata localmente nella forma attiva possono influenzare l'attività immunitaria. Le cellule T naïve hanno livelli bassi di

VDR, mentre le cellule T attivate ne esprimono molti di più, al contrario dei monociti (macrofagi e DC) che invece diminuiscono l'espressione quando si differenziano e maturano. La 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> prende di mira diversi attori del sistema immunitario, sia innato che adattativo. Per esempio riesce a stimolare l'immunità aspecifica potenziando le risposte chemiotattiche e fagocitiche dei macrofagi, ma anche la produzione di proteine antimicrobiche come la catelicidina. Al contrario, modula anche l'immunità adattativa: a livello delle APC inibisce l'espressione dell'antigene del complesso maggiore di istocompatibilità MHC II e delle molecole costimolatorie, oltre alla produzione di citochine IL-12 e IL-23, spostando così indirettamente la polarizzazione delle cellule T da un fenotipo Th1 e Th17 verso un fenotipo Th2. Inoltre, influenza direttamente le cellule T inibendo la produzione di citochine Th1 (IL-2 e IFN-γ), Th17 (IL-17 e IL-21) e stimolando la produzione di citochine Th2 (IL-4). Sempre a livello dell'immunità adattativa favorisce lo sviluppo delle cellule Treg attraverso la modulazione delle DC e prendendo di mira direttamente le cellule T, oltre a bloccare la differenziazione delle plasmacellule, la proliferazione di IgG e IgM e la proliferazione delle cellule B.



Effetto immunomodulatorio della 1,25-diidrossi vitamina D.  
 (Femke Baeke, Tatiana Takiishi, Hannelie Korf, Conny Gysemans, Chantal Mathieu, Vitamin D: modulator of the immune system, Current Opinion in Pharmacology, Volume 10, Issue 4, 2010, Pages 482-496, ISSN 1471-4892, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>.)

### 3.4.2. VITAMINA C

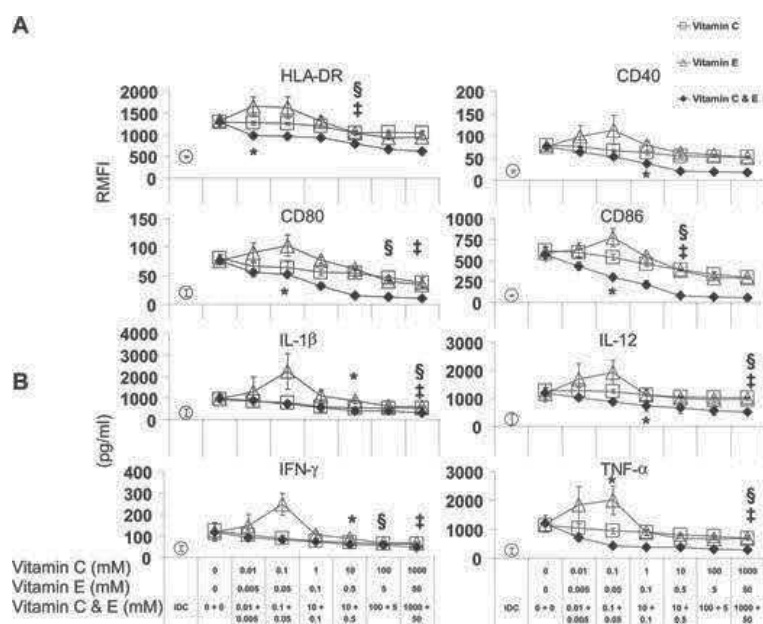
La vitamina C o acido ascorbico è un micronutriente essenziale per l'uomo. Le sue azioni principali sono quella antiossidante e di supporto al sistema immunitario, infatti protegge dagli ossidanti reattivi ed è in grado di rigenerare antiossidanti di membrana come il glutatione e la vitamina E.

I leucociti riescono ad accumulare in modo attivo la vitamina C contro un gradiente di concentrazione, in questo modo mantengono una sorta di equilibrio tra la generazione di ossidanti e le difese antiossidanti, indispensabile per il corretto funzionamento di numerose vie di segnalazione. È stato dimostrato, infatti, che l'acido ascorbico inibisce l'attivazione dell' NF-kB nelle cellule dendritiche in vivo, diminuendo di conseguenza la sintesi di specie ossidative e mediatori infiammatori.

Un altro aspetto importante in cui si è studiato il beneficio della vitamina C riguarda una delle prime fasi verso l'immunità innata: l'infiltrazione dei neutrofili nei tessuti infetti in risposta a stimoli infiammatori derivati dal patogeno o dall'ospite (chemiotassi). Migliorando quindi la capacità chemiotattica dei neutrofili, questi, una volta nel sito, andranno a fagocitare gli agenti patogeni liberando ROS che a loro volta saranno neutralizzati anche dall'acido ascorbico. Dopo la fagocitosi i neutrofili subiscono un processo di morte cellulare programmata chiamato apoptosi, in modo che tutti i residui vengono fagocitati dai macrofagi e si risolve l'infiammazione, prevenendo danno tissutale. Enzimi indispensabili nel processo apoptotico sono le caspasi, particolarmente sensibili all'inattivazione da parte dei ROS: studi in vitro di neutrofili incubati con vitamina C hanno dimostrato un aumento dell'apoptosi dei neutrofili mediata da *Escherichia coli*.

Anche i linfociti B e T accumulano vitamina C, che contribuisce alla loro proliferazione con conseguente aumento nella generazione di anticorpi, differenziazione dello sviluppo e maturazione. A livello delle cellule Treg nei topi, ne migliora la proliferazione e ne ostacola l'immunoregolazione negativa inibendo l'espressione di specifici fattori di trascrizione, antigeni e citochine. Per quanto riguarda la cellule DC, in uno studio dove vengono dapprima trattate con GM-CSF e IL-4 in modo che si differenziassero, si è dimostrata l'attività della vitamina C da sola e in sinergia con la vitamina E. Dopo la differenziazione, si sono aggiunte concentrazioni variabili delle due vitamine e, in seguito, una miscela di agenti pro infiammatori (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, LPS, PGE2, INF- $\gamma$ ). I risultati ottenuti sono riportati in seguito: le DC stimulate in assenza di vitamine sono state attivate da una sovraregolazione dell'espressione di HLA-DR (recettore per MHC di classe II), CD40, CD80, CD86; quelle addizionate di vitamina C o E da sole hanno mostrato una diminuzione della sovraregolazione dei marcatori di superficie; quelle addizionate delle due vitamine insieme hanno dimostrato una maggiore efficacia nel prevenire l'attivazione delle DC, con espressione di HLA-DR, CD40, CD80, CD86 simile a quella osservata nelle DC di controllo non stimulate.

Un'ulteriore considerazione riguarda l'istamina: mediatore immunitario prodotto dai basofili, eosinofili, mastociti durante la risposta immunitaria. Studi condotti su cavie hanno dimostrato che l'integrazione di vitamina C diminuisce i livelli di istamina in circolo.



Ruolo della vitamina C e della vitamina E nell'inibizione dell'espressione di MHC di classe II, di molecole stimolatore e di citochine.

(Peng H. Tan, Pervinder Sagoo, Cliburn Chan, John B. Yates, Jamie Campbell, Sven C. Beutelspacher, Brian M. J. Foxwell, Giovanna Lombardi, Andrew J. T. George; Inhibition of NF- $\kappa$ B and Oxidative Pathways in Human Dendritic Cells by Antioxidative Vitamins Generates Regulatory T Cells<sup>1</sup>. *J Immunol* 15 June 2005; 174 (12): 7633–7644. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7633>).

### 3.4.3. ZINCO

Lo zinco, metallo di transizione, è un micronutriente essenziale e necessario per controllare i processi biologici chiave che influenzano la normale crescita, lo sviluppo, la riparazione, il metabolismo e mantenimento dell'integrità e della funzionalità cellulare. Essendo un cofattore di numerosi enzimi è implicato nella regolazione di svariate vie metaboliche attraverso la modulazione di diversi segnali intracellulari. Dopo essere stato assorbito dal tratto gastrointestinale viene trasportato ai tessuti attraverso il flusso sanguigno e, all'interno delle cellule, viene distribuito negli organelli attraverso il legame con specifiche proteine. A livello di cellule immunitarie, lo zinco agisce come secondo messaggero in diverse vie biochimiche, coinvolgendo sia le cellule del sistema immunitario innato sia quelle dell'adattativo.

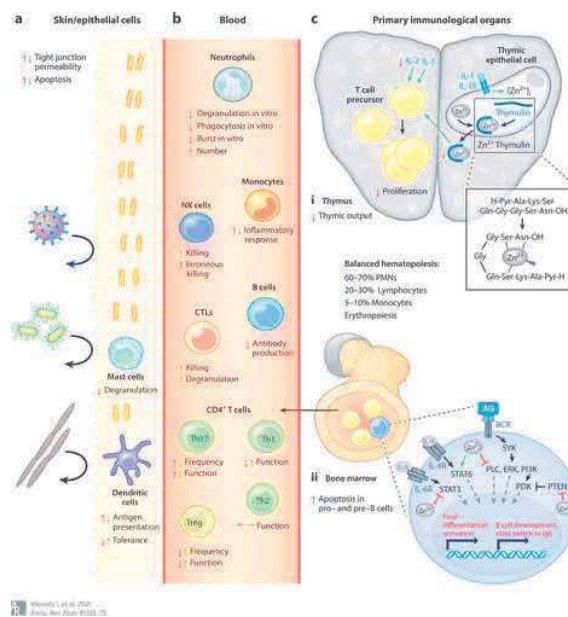
In uno studio si è dimostrato che la diminuzione delle cellule T durante la carenza di zinco è associata all'atrofia timica, alla bassa produzione e attività della timulina, alla diminuzione del livello di IL-2 e alla sua alterata segnalazione e quindi, in generale, all'aumento dell'apoptosi dei linfociti parallela alla diminuzione della loro proliferazione. La timulina, in particolare, è un metalloenzima che richiede appunto il legame con lo zinco e un successivo cambiamento conformazionale per mantenere la piena attività. La perdita più elevata si osserva nelle cellule T immature CD4/CD8 doppie positive che sono di fatto i precursori delle cellule T mature, in quanto sono soggette ad apoptosi a causa della bassa espressione di Bcl-

2 antiapoptotico e attivazione delle caspasi. Inoltre, i sottogruppi di cellule T helper sono compromessi dalla carenza di zinco che si traduce in uno squilibrio della funzione delle cellule Th1 e Th2. Ciò è stato osservato mediante un'alterata secrezione delle tipiche citochine Th1 IFN- $\gamma$  e IL-2, mentre le citochine Th2 IL-4, IL-6 e IL-10 rimangono invariate durante la carenza. Anche lo sviluppo delle cellule B è compromesso dalla carenza di zinco: questo perché dipendono in modo critico dall'espressione di trasportatori Zip7 e Zip10 sulla loro superficie.

L'integrazione corretta di zinco aumenta anche l'attività e la percentuale di cellule NK all'interno dei leucociti in coltura in vitro, oltre alla secrezione di INF- $\gamma$  da parte delle cellule mononucleari del sangue periferico attivate dalla fitoemoagglutinina in vitro. Anche lo sviluppo delle cellule dendritiche è supportato e, poiché la loro maturazione è un prerequisito per la presentazione dell'antigene, contribuiscono alla corretta attivazione delle cellule immunitarie adattative.

Le sue proprietà antimicrobiche iniziano con la prevenzione dell'ingresso di agenti patogeni nel corpo, proteggendo l'integrità delle barriere e favorendo la rigenerazione dei tessuti danneggiati a livello di intestino, fegato e polmoni.

Oltre a citare l'azione immunostimolante e antiossidante di questo minerale, sono emerse proprietà antinfiammatorie correlate alla sovra regolazione indotta dallo zinco nei confronti del fattore di trascrizione A20, il quale inibisce l'NF- $\kappa$ B come principale meccanismo d'azione biochimico, attraverso il blocco della fosforilazione di I $\kappa$ B. In questo modo si ottiene la riduzione della generazione di citochine proinfiammatorie.

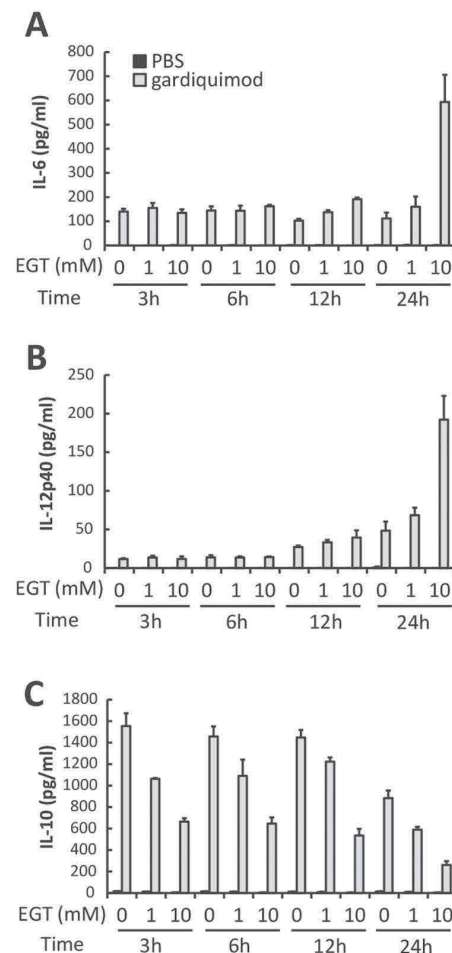


Processi modulati dallo zinco. a: regolazione della funzione barriera della pelle e delle cellule epiteliali, ma anche mastociti e cellule detritiche. b: modulazione delle cellule immunitarie nel sangue come neutrofili, monociti, cellule NK, cellule B e Th. c: richiesta di zinco nei due organi immunologici principali, ossia timo e midollo osseo.  
(Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System, Inga Wessels, Henrike Josephine Fischer, and Lothar Rink, Annual Review of Nutrition 2021 41:1, 133-175).

### 3.4.4. L-ERGOTIONEINA

L-ergotioneina è un amminoacido solforato essenziale che deve essere assunto con la dieta perché il nostro corpo non è in grado di produrlo. I funghi rappresentano una fonte importante di questa molecola. In presenza di vitamina C, la forma ossidata della molecola viene ridotta e si crea un ciclo di antiossidazione con una sinergia redox simile a quella esistente tra vitamina E e vitamina C. Viene accumulata nei globuli rossi, nel fegato fetale, nel cervelletto, nei reni, nell'intestino tenue e nei polmoni ed è una sostanza ad alto potere antiossidante che aiuta nella gestione dei radicali liberi in situazioni di deplezione del glutatione (GSH), sia radicali dell'ossigeno che dell'azoto. Infatti, il suo gruppo -SH viene ossidato, ma viene poi ridotto velocemente grazie alla sua peculiare forma tautomerica, a differenza del glutatione che, in presenza di un elevato stress ossidativo, viene quasi completamente depleto. È un amminoacido particolarmente idrosolubile e molto stabile: non si ossida a pH fisiologico e non viene inattivato con la cottura del fungo. Queste sue caratteristiche la rendono utile soprattutto a livello mitocondriale, dove ha il compito di gestire sovraccarichi di stress ossidativo.

In uno studio sono stati presi in considerazione i macrofagi murini, stimolati con agonisti dei TLR e ergotioneina. Questo perché esprimono vari TLR e rispondono a modelli molecolari associati ai patogeni (PAMP) per indurre le citochine a modulare l'infiammazione. I risultati mostrano la capacità dell'amminoacido di indurre la polarizzazione M1, ossia di aumentare la sintesi di citochine proinfiammatorie quali IL-6, IL-12 p40 e IL-1 $\beta$ , mentre la produzione di IL-10 diminuisce. Inoltre, IL-12 p40 partecipa con p35 alla formazione di IL-12 p70 e con p19 alla formazione di IL-23. Quest'ultima, insieme a IL-6 promuovono la differenziazione Th17 delle cellule T CD4 naive. In conclusione l'ergotioneina è un modulatore redox intracellulare, ma anche un modulatore delle cellule immunitarie che aumenta l'induzione delle citochine mediata da TLR e l'inclinazione Th17.



Modulazione delle citochine da parte dell'ergotioneina.

(The Anti-Oxidant Ergothioneine Augments the Immunomodulatory Function of TLR Agonists by Direct Action on Macrophages, Yoshida S, Shime H, Funami K, Takaki H, Matsumoto M, et al. (2017), PLOS ONE 12(1): e0169360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169360>).

## 4. PRINCIPALI FUNGHI CON EFFETTO IMMUNO-MODULANTE

### 4.1. *Cordyceps sinensis* S.

Il *Cordyceps sinensis* è un piccolo ascomicete, il quale parassita l'intera larva di un lepidottero: *Hepialus armoricanus*. Il corpo fruttifero arancio-rosso, a forma di clava o bastone, si erge al di fuori della carcassa mummificata della pupa, che a volte può essere interrata anche in profondità. La zona fertile del fungo si trova sulla sommità rigonfia del corpo e da essa emergono delle formazioni simili a fiaschi, che rendono la superficie del carpoforo verrucosa, in cui sono contenuti i aschi sporigeni. Il gambo, invece, è liscio e di un arancione più pallido. Questo fungo è molto raro, originario delle catene himalayane, cresce sopra i 3000 m e lo si può trovare fino ai 5000 m. Oggi si reperiscono in commercio solo esemplari coltivati in laboratorio con due tecniche principali: fermentazione su strato solido o coltura liquida. La prima è una procedura che prevede la coltivazione del fungo su un substrato solido, di solito formato da cereali (riso, grano), dalle larve del lepidottero e altre sostanze che aiutano a ricreare il terreno in cui cresce in natura. Dopo l'inoculazione della coltura nel substrato si lascia crescere ed evolvere il micelio per 7-14 giorni ad una temperatura di 19-20 °C, in assenza di luce. In seguito viene fornito il trattamento luce/buio per imitare il giorno e la notte, a condizioni di temperatura e umidità controllate in modo che si sviluppi il corpo fruttifero e si inizi la sintesi del fitocomplesso, il quale verrà estratto con la tecnica più opportuna.

Nella coltura liquida, invece, il fungo può crescere in un apposito liquido come micelio senza sviluppare il corpo fruttifero. In questo caso la cordicepina e le altre molecole vengono accumulate dal mezzo liquido senza quindi la necessità di alcun processo di estrazione. Esistono tre tipologie di coltura liquida: sommersa, di superficie (o statica) e un ultimo metodo che è di fatto la combinazione dei due precedenti. Ai fini industriali è considerata la migliore, sia per le tempistiche di coltivazione ridotte sia per la maggiore resa, ma anche per il procedimento più semplificato.

Dal punto di vista della composizione chimica *Cordyceps sinensis* è fonte di amminoacidi (acido glutammico, acido aspartico, leucina, arginina, lisina), minerali (ferro, rame, zinco, magnesio, potassio, calcio, sodio), nucleotidi e derivati (cordicepina, guanosina), steroli (ergosterolo, sitosterolo, daucosterolo, campesterolo), acidi grassi saturi (miristico, palmitico, stearico, arachico) e insaturi (palmitoleico, oleico, linoleico), polisaccaridi ( $\beta$ -glucani e  $\beta$ -mannani), vitamine (K, E, B1, B2). A livello farmaceutico le due sostanze maggiormente richieste dalle colture sono la cordicepina (3-deossiadenosina) e l'acido cordicepico (D-mannitolo).

In generale svolge un'azione regolatoria del sistema immunitario, il quale viene potenziato sia da molecole ricavate dal micelio sia dal corpo fruttifero.

*Cordyceps* ha un'importante effetto antivirale ed è un ottimo tonico nella convalescenza, nelle ricadute infettive e in tutte quelle situazioni di esaurimento del sistema immunitario. Esercita due azioni efficaci contro i patogeni: da un lato rafforza le difese immunitarie, stimolando le cellule nella fagocitosi, e dall'altro esplica un'azione germicida diretta contro svariati batteri, virus e *Candida* grazie alla cordicepina che impedisce ai microbi di sintetizzare DNA necessario loro per vivere. Le sue proprietà gli permettono di modulare il sistema immunitario nelle malattie allergiche e autoimmuni, infatti viene consigliato in casi di asma e artrite reumatoide.

Inoltre è un importante antiossidante, utile soprattutto nei soggetti anziani nella prevenzione della formazione delle placche ateromasiche, responsabili dell'aterosclerosi, ma anche come protettivo sulle cellule neuronali e su problemi correlati quali insonnia e perdita di lucidità.

Svolge anche un'azione protettiva su tutto il sistema uro-genitale, migliorando la funzionalità renale in generale, grazie in particolare all'adenosina che facilita l'afflusso di sangue a questi organi e protegge i loro capillari e vasi. Oltre a tutelare e rigenerare le cellule del tubulo renale, le quali rappresentano il vero laboratorio biochimico dei reni, può essere utile in caso di epatite virale e cirrosi epatica perché rallenta la formazione della fibrosi epatica, un processo riparativo pre-cirroto a cui va incontro il fegato. Riporta anche nella norma le transaminasi quando sono elevate, eventualità che si verifica sia quando il fegato è intossicato (primo livello di patologia) sia quando è ingrossato (nelle fasi più avanzate), ma anche quando sono presenti epatiti virali ben più gravi. Inoltre è in grado di abbassare la glicemia, i trigliceridi e il colesterolo per cui può essere consigliato in caso di diabete e ipercolesterolemia. A livello cardiovascolare è un ottimo alleato poiché aumenta la vasodilatazione e dunque l'afflusso sanguigno al cuore e agli altri organi, oltre a regolarizzare i battiti, per cui previene aritmie, ischemie e ictus.

## **4.2. *Agaricus blazei* M.**

Questo fungo cresce, da Ottobre ad Aprile, su terreni ricchi di lignina o su materiale già predigerito da altri microrganismi, si comporta quindi da saprofita secondario. Questa sua necessità di un substrato di crescita molto prospero lo rende adatto alla coltivazione, infatti risulta più rigoglioso se coltivato. Possiede un gambo spesso e alto, bianchiccio, che diventa giallo scuro se maneggiato o tagliato. Il cappello è largo dai 7 ai 25 cm, bianco-marrone e coperto di fibrille color cioccolato. Il margine è liscio, bianco e invecchiando si rompe. I corpi fruttiferi, così come i miceli in coltura, emanano un dolce e piacevole profumo di mandorle, che è anche il sapore del fungo, mentre la consistenza risulta carnosa. Allo stato naturale si trova nelle colline amazzoniche, oggi viene coltivato un ibrido proveniente dal Giappone e i maggiori esportatori sono la Cina e il Brasile. In genere viene coltivato su paglia e letame bovino compostati, per lo sviluppo del corpo fruttifero sono necessarie alte temperature, intorno ai 20-25°C, un alto tasso di umidità e illuminazione.

Le sostanze maggiormente utilizzate a fini terapeutici sono i  $\beta$ -glucani che in questo fungo sono particolarmente presenti rispetto a tutti gli altri. La composizione generale inoltre annovera: amminoacidi (ornitina, acido aspartico, acido glutammico, metionina, istidina), minerali (zinco, selenio, magnesio, potassio, rame, fosforo), vitamine (B1, B2, B12, C, D, niacina, acido folico, E), steroli (ergosterolo), polisaccaridi ( $\beta$ -glucani,  $\alpha$ -glucani, glucomannani), acidi grassi (acido palmitico, acido linoleico, acido stearico), acidi organici (acido p-idrossibenzoico, cinnamico, caffeico, citrico), flavonoidi (quercetina, catechina, miricetina), polifenoli (pirogallolo, acido gallico), proteoglicani.

La sua importanza emerge soprattutto per quanto riguarda diverse forme di neoplasia, infatti tra vari funghi indicati contro il cancro l'ABM è emerso come il più potente ed efficace, in grado di inibire la proliferazione e la migrazione tumorale. Dispone anche di un ottimo effetto antibiotico e antivirale, utile nell'influenza e nelle malattie causate da germi. Nelle malattie allergiche, nella dermatite atopica e nell'asma elimina gli anticorpi allergici (IgE) che ne sono la causa, mentre nelle malattie autoimmuni porta ad una graduale eliminazione degli auto-anticorpi, responsabili della malattia e dei sintomi.



Svolge anche un'azione specifica sull'organo fegato, è considerato un epatoprotettore e ha un effetto terapeutico di recupero nei confronti della cellula epatica, quindi utile in caso di epatiti virali ed epatopatie tossiche. Questo agarico contiene molte fibre indigeribili, come la cellulosa e la chitina, che apportano poche calorie ma soprattutto ritardano l'assorbimento intestinale degli zuccheri, per questo è importante nel trattamento del diabete senile, dell'ipercolesterolemia e nella prevenzione della conseguente arteriosclerosi. Inoltre, dal momento che può essere un alimento con elevato valore nutrizionale è da considerare una buona supplementazione per il soggetto diabetico, oltre al fatto che stimola l'adiponectina, l'ormone del tessuto adiposo che brucia i grassi accumulati. Viene indicato come adiuvante per sostenere l'attività della milza nella sua azione di difesa e pulizia del sangue.

Per *Agaricus*, il fungo intero è consigliato nella prevenzione di molte patologie, come tonico per aumentare l'energia, come alimento per garantire una migliore qualità della vita.

L'estrazione acquosa con il calore permette un utilizzo ottimale dei principi attivi. In questo caso sono possibili alcuni effetti indesiderati, in particolare, essendo ricco di fibra, va a stimolare la peristalsi intestinale e può avere un effetto lassativo.

### **4.3. *Auricularia auricola-judae* B.**

*Auricularia* è un fungo che si può trovare durante tutto l'anno, se il tempo si mantiene umido, anche se i corpi fruttiferi, a gruppi numerosi e vicini, si sviluppano per lo più nel periodo che va dal tardo autunno fino alla primavera. Questo fungo è diffuso nelle località più calde delle zone settentrionali temperate. Si insedia su alberi secchi o su parti morte di piante vive, in particolare cresce su tronchi vecchi di sambuco nero, olmo, acero e sul legno di altre latifoglie, in oriente per esempio fruttifica sul mango. La sua forma ricorda quella di un orecchio, è provvisto di un brevissimo gambo concavo, ha un cappello pendente, la cui superficie interna, rivolta verso il basso, è ricoperta dall'imenio, cioè la parte fertile. Può raggiungere dimensioni dai 3 ai 10 cm. Il colore della superficie esterna è marrone cuoio ma può variare al porpora-rosso, e diventa sempre più scuro man mano che il fungo invecchia e si secca. Il cappello è ricoperto da una fitta peluria che lo rende vellutato al tatto. La parte interna sporigena è invece grigia e solcata da venature. Il corpo fruttifero ha una consistenza elastico-gelatinosa, in genere è liscio e cartilagineo da fresco, mentre da secco si presenta duro e increspato. Essendo un organismo saprofito ottiene nutrienti dalla matrice dell'albero morto, le sue ife sono in grado di secernere una varietà di enzimi che scompongono la materia organica in sostanze nutritive facilmente assorbibili.

La coltivazione può essere effettuata direttamente sui vecchi tronchi, oppure su opportuni letti di substrato composti da segatura, crusca, sansa di barbabietola e canna da zucchero, farina di soia e tutto ciò che apporta un corretto nutrimento per la crescita (carboidrati come cellulosa ed emicellulosa, sostanze azotate, lignina, sali inorganici). La temperatura di germinazione delle spore è tra i 22 e i 23°C, il pH 5-6,5, mentre l'umidità deve essere più bassa nella crescita micellare e più alta durante la crescita del corpo fruttifero. Per la crescita richiede anche ossigeno ed una giusta quantità di luce indiretta. *Auricularia* viene coltivato soprattutto per la grande quantità di  $\beta$ -glucani insolubili. La sua composizione biochimica comprende: vitamine (particolarmente ricco di B2, ma anche B1, acido folico, biotina, D, C), minerali (ferro, fosforo, magnesio, potassio, zinco, rame), polisaccaridi ( $\beta$ -glucani e  $\alpha$ -glucani, come  $\beta$ -d-glucosio e l'acido  $\beta$ -d-glucuronico, glucuranoxilomannano), amminoacidi (lisina, metionina, acido glutammico, acido

aspartica, leucina), melanina, polifenoli (catechina, acido clorogenico, epicatechina, rutina, quercetina), flavonoli.

Un importante ambito d'azione di *Auricularia* è quello della prevenzione e cura delle patologie cardiovascolari, sia perché favorisce la circolazione sanguigna prevenendo trombosi e ostruzioni vasali, sia perché agisce sul metabolismo, riducendo l'assorbimento enterico dei grassi e zuccheri, permettendo di conseguenza un abbassamento dei livelli di glucosio, colesterolo, trigliceridi. Essendo un antiaggregante piastrinico, migliora la fluidità del sangue e quindi previene i progressi di arteriosclerosi e trombosi, ma contemporaneamente non aggredisce la struttura delle pareti arteriose e venose e quindi non induce né emorragie né danni a carico del collagene vasale. Il fungo ha anche un effetto vasodilatatore ed è indicato nell'insufficienza venosa periferica, perché rinforza i capillari sanguigni e stimola la circolazione, migliorando la sintomatologia dolorosa.

Ha anche proprietà umettanti, consigliato in caso di secchezza oculare o faringea e, in generale di tutte le mucose, compresa quella intestinale, per cui utile in casi di infiammazioni respiratorie e intestinali (colite, faringite, gastrite). Va bene nella pelle secca, nella tosse secca e nella sindrome di Sjögren in cui, a causa di un meccanismo patogeno autoimmune, le ghiandole lacrimali e salivari si infiammano e non producono più lacrime e saliva in quantità sufficiente.

Un altro beneficio importante è quello di avere proprietà antiossidanti e, in casi di sforzi fisici, aiuta nella prevenzione dei crampi muscolari perché attiva la metabolizzazione dell'acido lattico.

Esercita una notevole azione antinfiammatoria e antidolorifica, in particolare a livello di ossa e articolazioni, stomaco, intestino tenue, colon e vie respiratorie.

Gli estratti sono controindicati in gravidanza, in quanto possono ostacolare l'impianto dell'ovulo e quindi causare aborto prematuro, questo perché determina uno stato di rilassamento muscolare generale che può essere eccessivo a livello della muscolatura dell'utero.

#### **4.4. *Hericium erinaceus* B.**

Questo fungo è una specie lignicola, parassita, che cresce su alberi vivi o morenti, anche a parecchi metri di altezza. Il corpo fruttifero ha la forma di un cuscinetto e si presenta come l'unione di masse compatte da cui pendono verso il basso aculei fitti, addossati gli uni agli altri ordinatamente, carnosì, pruinosi, elastici, lunghi circa 2-3 cm. Il carpoforo può ricordare, come struttura, una montagna ricoperta di ghiaccio, raggiunge un diametro anche di 30 cm e un peso fino a 2 Kg. Il colore è biancastro e tende a ingiallire invecchiando, specialmente nella parte alta e la consistenza è cotonosa. Si tratta di un fungo abbastanza raro, lo si trova in ambienti con clima prevalentemente mediterraneo, in autunno su ceppi o tronchi di faggio, quercia, noce, acero, platano e altre latifoglie. E' diffuso in Cina, Giappone, Nord America ed in Europa. Si può mangiare previa bollitura, risulta un po' coriaceo e il sapore ricorda quello dell'aragosta. La coltivazione commerciale avviene su apposito substrato che mima la corteccia degli alberi sui quali in natura cresce. I corpi fruttiferi e i miceli di questo fungo contengono un'ampissima varietà di metaboliti bioattivi: derivati terpenici come le ericerine (ericerina A, isoericenone J, isoericerina, erinacene D, ericenone B), e le erinacine che sono diterpeni (erinacina A), erinacerine C-L, erinaceolattoni, glicoproteine, polisaccaridi ( $\beta$ -glucani, eteroxilani), amminoacidi (fenilalanina, triptofano, lisina, leucina, valina), steroli

(ergosterolo), minerali (zinco, ferro, selenio, calcio, magnesio, potassio, germanio), vitamine del gruppo B, derivati amminoacidici (acido amminobutirrico, ergotioneina e lovastatina).

*Hericium* lavora in particolare a livello di mucosa gastrica e intestinale, compiendo un'azione di rigenerazione sugli epitelii. Sarà molto utile assumerlo quindi in caso di bruciori di stomaco, gastriti, reflussi esofagei, ulcere gastriche e duodenali e in patologie gravi che compromettono il tratto gastrointestinale, come la colite ulcerosa e il morbo di Crohn. Dal momento che aiuta anche nel ripristino del microbiota intestinale, è consigliato per la disbiosi, anche in conseguenza a trattamenti antibiotici. Dal momento che l'intestino rappresenta il fronte immunitario più consistente del nostro organismo, questo fungo agisce anche come immunostimolante soprattutto per quanto riguarda l'allergia in tutte le sue manifestazioni: cutanee, bronchiali, intestinali, intolleranze alimentari. Anche l'attività antitumorale è circoscritta all'apparato gastro-intestinale.

L'altro vasto ambito in cui agisce è il sistema nervoso: è un buon tonico per le sindromi ansiose e da stress, nell'insonnia e nei deficit mnemonici; può essere d'aiuto come adiuvante nel trattamento di malattie neurologiche degenerative come la sclerosi multipla e il morbo di Alzheimer. Agendo sul sistema immunitario, sugli epitelii e sul sistema nervoso, questo fungo è di conseguenza curativo nelle problematiche dermatologiche di derivazione psicosomatica, come le dermatiti, le neurodermatiti e la psoriasi.

#### **4.5. *Ganoderma lucidum* C. o Reishi**

Questo micete è una specie annuale che cresce solitario o a gruppi, su ceppi di latifoglie, in particolare querce e castagni, talvolta ulivi, o su legno interrato, in zone settentrionali temperate. In Giappone cresce su susini centenari, e in generale è molto difficile da trovare in natura. Il cappello è a forma di ostrica, a mensola con creste concentriche sporgenti. La superficie appare lucida-laccata, oppure opaca negli esemplari più vecchi, di colore rosso e porpora-nero, con orlo ondulato, giallastro o di tonalità più pallida rispetto al cappello. Nella parte inferiore si trova uno strato marrone di tubuli, con pori bianco puro, che si scurisce man mano che il fungo matura. Il gambo obliquo o verticale, decentrato, è laccato, di colore marrone scuro. Spesso è lungo e tortuoso, qualche volta corto o mancante. La carne coriacea, legnosa, e per questo non commestibile, è inizialmente bianca e poi con il tempo diventa marrone. L'odore è leggero, gradevole, di tannino. Quando si secca non raggrinzisce ma mantiene la sua forma originaria e non marcisce e potrebbe essere soggetto all'attacco di tarli che lo riducono in polvere. Per la coltivazione si utilizza un substrato formato da segatura di latifoglia. Il micelio è caratterizzato da una crescita molto veloce, la forma assume aspetti differenti a seconda delle condizioni ambientali: uno scarso ricambio d'aria porterà alla formazione di caepofori dotati di un solo gambo, al contrario si formeranno funghi dotati di un solo cappello. Un buon compromesso è quello di mantenere scarso il ricambio d'aria nella fase iniziale, per poi aumentarlo una volta che il gambo ha raggiunto la lunghezza desiderata. Finché il fungo cresce, rimarrà presente il margine bianco intorno al cappello; nel momento in cui questo scomparirà, il fungo avrà terminato il suo sviluppo e sarà pronto da raccogliere (è comunque possibile raccoglierlo anche prima dello sviluppo completo). Le molecole bioattive sono rappresentate da: polisaccaridi ( $\beta$ -glucani,  $\alpha$ -glucani,  $\alpha$ -mannani), terpenoidi (ganoderiolo, acido lucidenico, lucialdeide, acidi ganolucidinici, lanostanoide, ganodermantriolo, acidi ganoderici), proteine ed enzimi, nucleosidi (adenosina, cistidina, guanosina, inosi-

na, timidina), nucleotidi (adenina, guanina, uracile, timina), vitamine (B1, B2, B6,  $\beta$ -carotene, C, D, E), minerali (calcio, sodio, zinco, potassio, fosforo, ferro, selenio, germanio).

Il Reishi è il fungo più indicato per il sostegno a lungo termine del sistema immunitario, ha proprietà antinfiammatorie, antibatteriche, antivirali e antitumorali. Riesce a stimolare la produzione di interferone, proteina prodotta dalle cellule immunitarie in grado di bloccare la proliferazione di virus come l'herpes simplex, l'epstein barr virus e il virus dell'epatite B. Anche i batteri vengono antagonizzati, in particolare *Escherichia coli* che causa enteriti, il *Klebsiella pneumone* responsabile di polmoniti, lo Streptococco e lo Stafilococco. Può essere indicato anche per le sue proprietà antinfiammatorie, nel caso di malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide e nelle allergie perché in grado di inibire la produzione di istamina, di anticorpi IgE e di auto-anticorpi.

Ganoderma è particolarmente utile nella prevenzione e cura delle patologie cardiovascolari: contrasta l'aggregazione piastrinica, migliora la fluidità del sangue e riduce la pressione arteriosa. I terpeni contenuti nel fungo sono le sostanze che agiscono sulla circolazione, inibendo l'enzima ACE, il quale è responsabile della produzione dell'ormone angiotensina, sostanza dall'effetto vasocostrittore.

Ha anche proprietà ipocolesterolemizzanti, inibisce la sintesi e riduce l'assorbimento a livello intestinale del colesterolo e contrasta l'eccesso di trigliceridi, prevenendo fenomeni arteriosclerotici a livello vascolare. Mantiene in buona salute lo stomaco, dove permette la produzione di una quantità adeguata di muco gastrico in modo da proteggerlo dall'acidità dei succhi gastrici e svolge un'azione antinfiammatoria. Stimola, poi, la produzione e la secrezione della bile, agevolando il lavoro della cistifellea e contrastando la sabbia e i calcoli biliari.

Un altro organo in cui agisce è il fegato, dove agisce come epatoprotettore riducendo le transaminasi in tutte le epatopatie infiammatorie. Un'altra indicazione specifica riguarda la sua capacità di migliorare l'ossigenazione sanguigna stimolando il metabolismo energetico cellulare, per cui i muscoli risultano più ossigenati e si ha un aumento della performance fisica.

Importante sottolineare che non deve essere assunto in contemporanea con farmaci antipertensivi, anti-coagulanti e ipoglicemizzanti perché il fungo, svolgendo anch'esso tali funzioni, può provocare ipotensione, sanguinamento eccessivo e ipoglicemia.

#### **4.6. *Lentinus edodes* B. o Shiitake**

Questo fungo cresce in montagna, dalla primavera all'autunno, a gruppi, su ceppi di latifoglie, in particolare su castagni e querce. Il cappello convesso, poi pianeggiante e leggermente avallato, è ocraceo o bruno fulvastro, dai 5 ai 12 cm di diametro e, a volte, è crepato a zig zag. La superficie è ricoperta di squamette bianche, caduche, disposte soprattutto al centro e su una corona circolare lungo il margine. L'orlo è sottile, svolto, ondulato e chiaro. Le lamelle sono fitte, bianche e qua e là gialle, mentre il gambo si presenta tozzo, squamettato, bianco-bruno. La carne è bianca, soda nel cappello, coriacea e fibrosa nel gambo. Il fungo è commestibile dal sapore un po' acre e dall'odore aromatico, soprattutto quando viene essiccato. Viene coltivato per lo più in Giappone e Cina su tronchetti di quercia, sia all'aperto sia all'interno di serre. In genere si inocula il micelio su fori all'interno del legno e si aspetta la formazione dei primordi, in condizioni primaverili i funghi raggiungono la maturazione in 45 giorni, mentre in condizioni autunnali ci

impiegano 10-15 giorni. Presenta un elevato contenuto in minerali (rame, zinco, fosforo, ferro, potassio, calcio, magnesio), amminoacidi (acido aspartico, serina, acido glutammico, alanina, valina, lisina, arginina), nucleotidi (adenosina, citosina, guanosina), vitamine (B12, tiamina, riboflavina, niacina, C), polisaccaridi ( $\alpha$ -glucani e  $\beta$ -glucani come il lentiniario), ergosterolo, alcaloidi (eritadenina), derivati amminoacidici (lantionina), acidi grassi (acido linoleico).

A livello immunitario agisce sulle difese, stimolando le cellule deputate a fornire l'informazione immunitaria alle strutture linfatiche, in particolare a livello dei linfonodi e della milza. Viene usato per il trattamento di infezioni virali come morbillo, bronchite, infezioni da herpes simplex e in affezioni correlate ad un ampio indebolimento immunologico, come allergie, candidosi, dermatiti, AIDS. Può essere utile in tutte quelle patologie degenerative associabili all'avanzare dell'età, come ad esempio l'artrosi, la steatosi epatica, l'iperuricemia, la gotta, l'aritmia cardiaca e i problemi metabolici vari; mentre nei bambini aiuta in generale a rinforzare le difese. Si sono dimostrate anche le sue proprietà antimetastatiche e una grande capacità preventiva circa l'insorgenza di tumori indotti da agenti chimici e da virus, come le leucemie e i linfomi.

L'estratto possiede un effetto ipocolesterolemizzante importante, soprattutto nel soggetto giovane che dimostra una buona reattività, non inibendone la sintesi bensì accelerandone l'escrezione e la metabolizzazione.

Lentiniario è il fungo più indicato, insieme a Reishi, nella prevenzione delle patologie cardiovascolari e dell'arteriosclerosi: rinforza il tessuto connettivo, ostacolando possibili danni ai vasi e lo sviluppo di sedimenti nelle arterie. Viene indicato nel ripristino della circolazione danneggiata, quindi se ne suggerisce l'utilizzo in caso di emicrania e tinnito, anche perché il fungo svolge al contempo un'azione antinfiammatoria e antipertensiva.

A livello intestinale agisce come prebiotico, migliorando in generale la funzionalità dell'apparato e inibendo gli enzimi prodotti dai batteri patogeni, responsabili di coliti, infiammazioni e intolleranze.

## 5. ASSOCIAZIONE CON I FARMACI

Associare i funghi medicinali alle terapie farmacologiche, ovviamente sotto la supervisione medica, può essere presentare alcuni vantaggi sia perché si ha un aumento dei benefici sia perché si vanno a ridurre gli affetti collaterali dei farmaci, soprattutto quando ci si riferisce ai chemioterapici. A tal proposito si sono effettuati alcuni studi su pazienti cardiopatici, diabetici e oncologici: gli autori hanno confrontato due gruppi omogenei di pazienti affetti dalla stessa patologia e curati con la stessa terapia farmacologica. L'unica differenza era che un gruppo era trattato con il solo farmaco, mentre l'altro con il farmaco associato a specifici funghi. Dai risultati è emerso che il secondo gruppo ha ottenuto benefici nettamente superiori rispetto al primo.

In particolare, la combinazione di Reishi (*Ganoderma lucidum*) e *Coriolus versicolor* con farmaci antitumorali citotossici ha mostrato un grande potenziale nell'offrire effetti benefici in contesti clinici senza che finora siano state segnalate interazioni indesiderate. I benefici in termini di sopravvivenza possono essere aumentati, soprattutto per Reishi, e la qualità della vita dei malati di cancro può essere migliorata soprattutto per *Coriolus*. Entrambi hanno mostrato un effetto sinergico sull'inibizione del tumore con la che-

mioterapia attraverso un aumento del tasso di controllo della malattia e dell'efficacia clinica con riduzione delle dimensioni della lesione tumorale e della metastasi, oltre ad aumentare la citotossicità verso le cellule cancerogene. Parallelamente hanno ridotto l'immunosoppressione, andando ad alleviare le diminuzioni dei livelli di globuli bianchi, piastrine e globuli rossi, conseguenza dell'aplasia del midollo osseo causata dalla terapia. Il beneficio legato alla migliore qualità della vita è dato dalla capacità di alleviare gli effetti collaterali generali e specifici, quali disagi gastrointestinali, stomatiti e nefrotossicità, ma anche all'aumento dell'attività antiossidante.

## 6. PRODOTTI IN COMMERCIO

Nel mercato si possono trovare varie preparazioni a base di funghi medicinali le quali, in base anche alla tecnica di coltivazione e al beneficio finale, vengono commercializzate in diverse forme:

- biomassa: si tratta di cereali, micelio e primordia (piccoli corpi fruttiferi), in questo caso il cereale non viene completamente consumato dal micelio e nell'integratore troveremo parte di esso in una percentuale che può variare dal 50 al 70%;
- corpo fruttifero o sporoforo: è il fungo che si vede uscire dalla terra o dal tronco che rappresenta la parte riproduttiva del fungo, ossia quella in grado di rilasciare le spore. Un integratore a base di sporoforo sarà costituito dal 100% di fungo e conterrà le sole sostanze presenti nel corpo fruttifero;
- primordia: si tratta dei corpi fruttiferi che stanno nascendo, per cui la composizione sarà leggermente diversa rispetto a quella del corpo fruttifero maturo;
- micelio: è la parte che cresce nutrendosi dei cereali in cui viene coltivato;
- fungo intero: è l'insieme del micelio, corpo fruttifero e primordia;
- “full spectrum”: è un fungo cresciuto in un particolare terreno di coltura liquido dal quale è possibile concentrare sostanze rilasciate anche dal liquido stesso. Si tratta di un tipo di coltivazione brevettato e messo a punto per *Cordyceps sinensis*, un fungo parassita di un insetto che rilascia molte delle sue sostanze nel corpo dell'insetto.

Da ognuna delle parti sopra elencate si possono realizzare gli estratti, i quali saranno diversi a seconda del solvente utilizzato: i più comuni in commercio sono quello acquoso e idroalcolico, oltre a quello secco che si presenta come polvere.

A seconda che si usino le spore, il micelio, il fungo intero in polvere, l'estratto acquoso o alcolico, variano sia le indicazioni cliniche che le modalità, i dosaggi e i tempi di somministrazione. Il preparato di fungo intero prevede l'utilizzo della porzione riproduttiva del fungo: questa preparazione è la più ricca di

aminoacidi, steroli, polisaccaridi, ossia le sostanze più attive. In genere si prescrive nella maggior parte delle situazioni cliniche croniche e come terapia d'appoggio a patologie organiche degenerative. Solitamente sono disponibili in capsule da 500 mg l'una e la posologia standard è di 1-2 capsule 3 volte al giorno in base alla risposta e tollerabilità del soggetto.

Il preparato a base di micelio è quello più ricco di enzimi, alcaloidi e metaboliti secondari. In questa parte sono comprese anche le lamelle, ossia gli organi dove vengono prodotte le spore. L'effetto è più lento rispetto al fungo per intero, ci sarà quindi bisogno di dosaggi iniziali superiori. I prodotti sono disponibili in polvere e compresse da 800 mg, la posologia è di regola 1 cucchiaino da caffè 3 volte al giorno per la polvere. Nel caso delle compresse si inizia con 1 compressa 3 volte al giorno durante i pasti principali, incrementando poi gradualmente fino ad arrivare, nell'arco di circa 20 giorni, a 2 compresse 3 volte al giorno. Tale dosaggio terapeutico pieno si porta avanti per 6 settimane, si valutano quindi i risultati clinici e si decide come proseguire nella posologia.

Il preparato a base di spore ha un'azione potente e veloce, per cui se ne richiede un dosaggio inferiore rispetto al preparato di fungo intero o micelio. In genere si usano specie che producono una grande quantità di spore come *Ganoderma lucidum* o *Fomitopsis officinalis*. Sono consigliati in caso di patologie con sintomi acuti come quelle allergiche e infiammatorie e sono disponibili sia in polvere sia in capsule. La posologia in polvere è in genere 1 cucchiaino da caffè sciolto in un bicchiere d'acqua calda da 1 alle 3 volte al giorno, mentre in capsule è di 1-2 capsule da 500 mg, 3 volte al giorno, in base anche alla gravità della sintomatologia.

Gli estratti possono essere ricavati dal fungo intero, dal micelio, o da entrambi e sono standardizzati in polisaccaridi. Sono preferibili per quei funghi che rilasciano difficilmente i loro principi attivi e sono poco digeribili come tali. Solitamente si presentano sotto forma di gocce o di capsule, e la posologia consigliata è di 20 gocce 2 volte al giorno o un capsula da 300 mg 1 volta al giorno. In ogni caso è bene fare attenzione anche al tipo di solvente con cui si è preparato l'estratto, perché va ad influenzare la composizione in sostanze attive: gli estratti acquosi concentrano maggiormente molecole quali aminoacidi, minerali, vitamine del gruppo B, polisaccaridi; mentre gli estratti alcolici contengono più vitamina E e D, terpeni, fitosteroli e fosfolipidi. In commercio si possono trovare anche preparazioni con più specie mescolate tra loro per avere un beneficio più completo.

## BIBLIOGRAFIA

Cazzavillan S. Santagà D., *Inflammaging, Nutraceutica e micoterapia per gestire l'infiammazione cronica di basso grado*, Tecniche nuove, Milano, 2020.

Dinesh Chandra Agrawal, Muralikrishnan Dhanasekaran, *Medicinal Mushrooms, Recent Progress in Research and Development*, Springer, Singapore, 2019.

Dufossé, L.; Fouillaud, M.; Caro, Y. Fungi and Fungal Metabolites for the Improvement of Human and Animal Nutrition and Health. *J. Fungi* **2021**, *7*, 274. <https://doi.org/10.3390/jof7040274>.

Paula Tatiana Uribe-Echeverry, German Ariel Lopez-Gartner. Fungal immunomodulatory proteins in the context of biomedicine. *Front. Biosci. (Elite Ed)* **2017**, *9(2)*, 286–306. <https://doi.org/10.2741/E803>.

Zhao S., Gao Q., Rong C., et al. Immunomodulatory effects of edible and medicinal mushrooms and their bioactive immunoregulatory products. *Journal of Fungi* . **2020**;6(4):337. doi: 10.3390/jof6040269.

Lu, H.; Yang, Y.; Gad, E.; Wenner, C.A.; Chang, A.; Larson, E.R.; Dang, Y.; Martzen, M.; Standish, L.J.; Disis, M.L. Polysaccharide Krestin is a novel TLR2 agonist that mediates inhibition of tumor growth via stimulation of CD8 T cells and NK cells. *Clin. Cancer Res.* **2011**, *17*, 67–76.

Saleh, M.H.; Rashedi, I.; Keating, A. Immunomodulatory properties of *Coriolus versicolor*: The role of Polysaccharopeptide. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 1087.

Lorenzo L., Recettori cellulari dell'immunità innata, Biopills, 2019.

Zhang, Y.; Zhang, M.; Jiang, Y.; Li, X.; He, Y.; Zeng, P.; Guo, Z.; Chang, Y.; Luo, H.; Liu, Y.; et al. Lentinan as an immunotherapeutic for treating lung cancer: A review of 12 years clinical studies in China. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2018**, *144*, 2177–2186.

Shu-fa Yang, Tai-feng Zhuang, Yan-mei Si, Ke-yan Qi, Juan Zhao, *Coriolus versicolor* mushroom polysaccharides exert immunoregulatory effects on mouse B cells via membrane Ig and TLR-4 to activate the MAPK and NF- $\kappa$ B signaling pathways, *Molecular Immunology*, Volume 64, Issue 1, 2015, Pages 144-151, ISSN 0161-5890, <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.11.007>.

H.X. Wang, W.K. Liu, T.B. Ng, V.E.C. Ooi, S.T. Chang, The immunomodulatory and antitumor activities of lectins from the mushroom *Tricholoma mongolicum*, *Immunopharmacology*, Volume 31, Issues 2–3, 1996, Pages 205-211, ISSN 0162-3109, [https://doi.org/10.1016/0162-3109\(95\)00049-6](https://doi.org/10.1016/0162-3109(95)00049-6).

Fungal Immunomodulatory Protein from *Flammulina velutipes* Induces Interferon- $\gamma$  Production through p38 Mitogen-Activated Protein Kinase Signaling Pathway, Po-Hui Wang, Chyong-Ing Hsu, Sheau-Chung



Tang, Yu-Lu Huang, Jung-Yaw Lin, and Jiunn-Liang Ko, Journal of Agricultural and Food Chemistry 2004 52 (9), 2721-2725, DOI: 10.1021/jf034556s.

Hao-Chi HSU, Chyong-Ing HSU, Rong-Hwa LIN, Chian-Liang KAO, Jung-Yaw LIN; Fip-vvo, a new fungal immunomodulatory protein isolated from *Volvariella volvacea*. *Biochem J* 15 April 1997; 323 (2): 557–565. doi: <https://doi.org/10.1042/bj3230557>.

Md Faruque Ahmad, Fakhruddin Ali Ahmad, Mohammed Idreesh Khan, Abdulrahman A. Alsayegh, Shadma Wahab, M. Intakhab Alam, Faiyaz Ahmed, *Ganoderma lucidum*: A potential source to surmount viral infections through  $\beta$ -glucans immunomodulatory and triterpenoids antiviral properties, *International Journal of Biological Macromolecules*, Volume 187, 2021, Pages 769-779, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2021.06.122>.

Galappaththi, M.C.A.; Patabendige, N.M.; Premarathne, B.M.; Hapuarachchi, K.K.; Tibpromma, S.; Dai, D.-Q.; Suwannarach, N.; Rapior, S.; Karunarathna, S.C. A Review of *Ganoderma* Triterpenoids and Their Bioactivities. *Biomolecules* 2023, 13, 24. <https://doi.org/10.3390/biom13010024>.

Shailesh Dudhgaonkar, Anita Thyagarajan, Daniel Sliva, Suppression of the inflammatory response by triterpenes isolated from the mushroom *Ganoderma lucidum*, *International Immunopharmacology*, Volume 9, Issue 11, 2009, Pages 1272-1280, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.07.011>.

Gyoung Kim, Bhushan Shrestha, So Yeon Lim, Deok Hyo Yoon, Woo Chul Chang, Dong-Jik Shin, Sang Kuk Han, Sang Min Park, Jung Hee Park, Hae Il Park, Jae-Mo Sung, Yangsoo Jang, Namsik Chung, Ki-Chul Hwang, Tae Woong Kim, Cordycepin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammation by the suppression of NF- $\kappa$ B through Akt and p38 inhibition in RAW 264.7 macrophage cells, *European Journal of Pharmacology*, Volume 545, Issues 2–3, 2006, Pages 192-199, ISSN 0014-2999, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.06.047>.

Wu, S.-J., Chen, Y.-W., Wang, C.-Y. and Shyu, Y.-T. (2017), Anti-inflammatory properties of high pressure-assisted extracts of *Grifola frondosa* in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 macrophages. *Int J Food Sci Technol*, 52: 671-678. <https://doi.org/10.1111/ijfs.13320>.

Førland, D.T., Johnson, E., Sætre, L., Lyberg, T., Lygren, I. and Hetland, G. (2011), Effect of an Extract Based on the Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murill on Expression of Cytokines and Calprotectin in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 73: 66-75.

Jin-Yuarn Lin, Miaw-Ling Chen, Bor-Luen Chiang, Bi-Fong Lin, *Ganoderma tsugae* supplementation alleviates bronchoalveolar inflammation in an airway sensitization and challenge mouse model, *International Immunopharmacology*, Volume 6, Issue 2, 2006, Pages 241-251, ISSN 1567-5769, <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2005.08.009>.

Miaw-Ling Chen, Chia-Chien Hsieh, Bor-Luen Chiang, Bi-Fong Lin, "Triterpenoids and Polysaccharide Fractions of *Ganoderma tsugae* Exert Different Effects on Antiallergic Activities", *Evidence-Based Com-*

*plementary and Alternative Medicine*, vol. 2015, Article ID 754836, 10 pages, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/754836>.

Li-ying He, Shu-qi Niu, Cai-xia Yang, Pan Tang, Jiao-jiao Fu, Li Tan, Yong Li, Ya-nan Hua, Si-jing Liu, Jin-lin Guo, Cordyceps proteins alleviate lupus nephritis through modulation of the STAT3/mTOR/NF- $\kappa$ B signaling pathway, *Journal of Ethnopharmacology*, Volume 309, 2023, 116284, ISSN 0378-8741, <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116284>.

Cardwell, G.; Bornman, J.F.; James, A.P.; Black, L.J. A Review of Mushrooms as a Potential Source of Dietary Vitamin D. *Nutrients* **2018**, *10*, 1498. <https://doi.org/10.3390/nu10101498>.

Raphael-John H. Keegan, Zhiren Lu, Jaimee M. Bogusz, Jennifer E. Williams & Michael F. Holick (2013) Photobiology of vitamin D in mushrooms and its bioavailability in humans, *Dermato-Endocrinology*, 5:1, 165-176, DOI: 10.4161/derm.23321.

Femke Baeke, Tatiana Takiishi, Hannelie Korf, Conny Gysemans, Chantal Mathieu, Vitamin D: modulator of the immune system, *Current Opinion in Pharmacology*, Volume 10, Issue 4, 2010, Pages 482-496, ISSN 1471-4892, <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>.

Carr, A.C.; Maggini, S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* **2017**, *9*, 1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>.

Peng H. Tan, Pervinder Sagoo, Cliburn Chan, John B. Yates, Jamie Campbell, Sven C. Beutelspacher, Brian M. J. Foxwell, Giovanna Lombardi, Andrew J. T. George; Inhibition of NF- $\kappa$ B and Oxidative Pathways in Human Dendritic Cells by Antioxidative Vitamins Generates Regulatory T Cells<sup>1</sup>. *J Immunol* 15 June 2005; 174 (12): 7633–7644. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.12.7633>.

Dietary and Physiological Effects of Zinc on the Immune System, Inga Wessels, Henrike Josephine F scher, and Lothar Rink, *Annual Review of Nutrition* 2021 41:1, 133-175.

Zinc modulates the innate immune response in vivo to polymicrobial sepsis through regulation of NF- $\kappa$ B Shengying Bao, Ming-Jie Liu, Bryan Lee, Beth Besecker, Ju-Ping Lai, Denis C. Guttridge, and Daren L. Knoell, *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology* 2010 298:6, L744-L754.

The Anti-Oxidant Ergothioneine Augments the Immunomodulatory Function of TLR Agonists by Direct Action on Macrophages, Yoshida S, Shime H, Funami K, Takaki H, Matsumoto M, et al. (2017) The Anti-Oxidant Ergothioneine Augments the Immunomodulatory Function of TLR Agonists by Direct Action on Macrophages. *PLOS ONE* 12(1): e0169360. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169360>.

Enrichment of cordycepin for cosmeceutical applications: culture systems and strategies, Phongsakorn Kunhorm, Nipha Chaicharoenaudomrung, Parinya Noisa, Received: 28 November 2018 / Revised: 3 January 2019 / Accepted: 4 January 2019 / Published online: 15 January 2019 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019.

The genus *Cordyceps*: a chemical and pharmacological review , Kai Yue, Meng Ye, Zuji Zhou, Wen Sun, Xiao Lin, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, Volume 65, Issue 4, April 2013, Pages 474–493.

Kaiyuan Huang, Hesham R. El-Seedi, Baojun Xu, Critical review on chemical compositions and health-promoting effects of mushroom *Agaricus blazei* Murill, *Current Research in Food Science*, Volume 5, 2022, Pages 2190-2203, ISSN 2665-9271.

Review on *Auricularia auricula-judae* as a Functional Food: Growth, Chemical Composition, and Biological Activities, Enchao Liu, Yuan Ji, Fang Zhang, Bingjie Liu, and Xianghong Meng, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2021 69 (6), 1739-1750, DOI: 10.1021/acs.jafc.0c05934.

Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Hericium erinaceus* (Lion’s Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds, Mendel Friedman, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2015 63 (32), 7108-7123, DOI: 10.1021/acs.jafc.5b02914.

Md Faruque Ahmad, *Ganoderma lucidum*: Persuasive biologically active constituents and their health endorsement, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 107, 2018, Pages 507-519, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.036>.

Li, S., Wang, A., Liu, L. *et al.* Evaluation of nutritional values of shiitake mushroom (*Lentinus edodes*) stipes. *Food Measure* 12, 2012–2019 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11694-018-9816-2>.

Bianchi V., *I funghi medicinali, per vivere a lungo e in perfetta salute*, Edizioni l’età dell’acquario, Torino, 2016.

Ardigò W., *I funghi medicinali in 240 malattie, guida alla scelta*, Edizioni l’età dell’acquario, Torino, 2019.

Lam, C.S., Cheng, L.P., Zhou, L.M. *et al.* Herb–drug interactions between the medicinal mushrooms Lingzhi and Yunzhi and cytotoxic anticancer drugs: a systematic review. *Chin Med* 15, 75 (2020).

