

Medicina naturale

Micoterapia: il futuro ha radici antiche

(seconda parte)



Stefania Cazzavillan,
Biologa molecolare, specialista in Genetica, esperta di Medicina Funzionale e Nutrizione integrata

I funghi sono rimedi millenari estensivamente usati nelle medicine orientali della tradizione. Negli anni '70 la medicina occidentale ha iniziato a studiarli secondo i principi dell'Evidence Based Medicine. Inizialmente la maggior parte degli studi riguardavano una classe di molecole presente in tutti gli appartenenti a questo Regno: i β -glucani. Si è concentrata sui lieviti e sui macrofunghi. Le prime osservazioni furono l'effetto importante sul sistema immunitario, un effetto non stimolante, ma modulante e potenziante. Con il loro utilizzo si otteneva una forma di regolazione che lo calmava in caso di eccessiva attivazione (es. allergie, autoimmunità...) e lo attivava in condizioni di deplezione (es. malattie oncologiche). Con l'avvento delle sempre più presenti resistenze antibiotiche (es.

infezioni ospedaliere), che erano causa di morte in numerosi pazienti fragili immunodepressi ospedalizzati, l'attenzione si è poi focalizzata sui "metaboliti secondari" per cercare nuove molecole antimicrobiche che risolvessero il problema.

Studiando i metaboliti secondari si osservarono numerose proprietà associate alle diverse composizioni di molecole bioattive ritrovate nei diversi funghi: antiossidanti, antipertensive, ipolipidizzanti, epatoprotettive, antifibrotiche, anticoagulanti, antidiabetiche, antinfiammatorie, antivirali, antimicrobiche, antineoplastiche ecc.

La maggior parte degli studi erano effettuati in vitro e in modelli animali preclinici.



Cordyceps sinensis

Attualmente si conoscono centinaia di specie di funghi con le diverse proprietà terapeutiche sopra descritte.

La rivoluzione della PNEI ha poi portato a considerare l'organismo come un sistema in cui i vari organi e sistemi lavorano in modo interdipendente e in cui la mente e le emozioni hanno un ruolo fondamentale, quando in equilibrio, per il mantenimento della salute e, quando in disequilibrio, per l'instaurarsi della malattia.

La Medicina Tradizionale Cinese vedeva molti funghi considerati "medicinali" come "rimedi dell'Imperatore". Shen Nong, uno dei tre mitici imperatori che regnò dal 2737 al 2697 a.C., "signore del vento e dell'agricoltura", trasmise agli esseri umani le conoscenze legate alla coltivazione e all'utilizzo delle piante medicinali. Nella materia medica "Shen Nong Ben Cao (Divine Farmer's Materia Medica)" datata circa 2000 anni (scritta nel 250 a. C.), ma che riporta le tradizioni orali di Shen Nong vissuto circa 5000 anni fa (29° secolo a.C.) i rimedi per la salute vengono divisi in tre classi sulla base della base degli effetti collaterali e della necessità quindi di fare periodi di interruzione:

- 1) classe inferiore: rimedi sintomatici che devono essere usati per tempi brevi e poi devono essere interrotti
- 2) classe intermedia
- 3) classe superiore o erbe dell'imperatore: rimedi che non alterano gli equilibri dell'organismo non hanno effetti collaterali e che possono essere utilizzati per tempi lunghi, anche per tutta la vita. È un po' come l'attuale concetto di "adattogeni", ossia quelle sostanze che sostengono l'organismo e aiutano a gestire condizioni di stress piuttosto che trattare i sintomi.

"la classe superiore comprende 120 erbe. Sono le erbe dell'imperatore. Controllano il mantenimento della vita... non sono tossiche. L'assunzione anche di grandi quantità per lunghi periodi di tempo non è dannosa. Se uno vuole tonificare il Qi e prolungare la vita senza invecchiare, deve prendere le erbe appartenenti a questa classe..."

In questa classe numerosi macrofunghi sono



Cordyceps sinensis

classificati come "erbe dell'Imperatore" insieme al Ginseng e all'Astragalo. Sono rimedi considerati "tonici" in medicina cinese. Quindi a partire dal 2000, ma soprattutto negli ultimi 10 anni, la ricerca si è focalizzata sulle proprietà di riequilibrio dell'organismo esercitate dai funghi: azione adattogena. I funghi sono delle vere e proprie farmacie di sostanze bioattive e possono essere considerati dei supercibi o "nutraceutici" con attività di tipo adattogeno che offrono all'organismo strumenti particolarmente efficaci per il mantenimento della salute e per rallentare i processi di invecchiamento. Si è cominciato a parlare prima di agenti "modificatori di risposta biologica" (BRM = Biological Response Modifiers) per gli effetti di riequilibrio osservati dei β -glucani sul sistema immunitario. In seguito, è stato osservato come i funghi agissero in modo potente sul microbiota e sul ripristino dell'integrità della mucosa intestinale, tanto che alcuni ricercatori ipotizzarono che la maggior parte degli effetti osservati fossero legati soprattutto all'irrobustimento del microbiota e al ripristino della salute intestinale.



Cordyceps tibet

LE MOLECOLE BIOATTIVE

Tra le macrocategorie di molecole bioattive comuni a tutti i macrofunghi, troviamo i polisaccaridi (β -glucani, α -glucani e glicoproteine), i triterpeni, i polifenoli, gli ergosteroli, i lanostani, l'ergotioneina, la melanina; contengono poi numerose altre molecole che sono specifiche per i diversi funghi (es. le erinacine e gli ericenoni dell'*Hericium erinaceus* o la cordicepina del *Cordyceps*), oltre ad aminoacidi, minerali e vitamine.

I β -glucani sono probabilmente le molecole più studiate per i loro effetti sul sistema immunitario. I β -glucani dei funghi (β -1,3, β -1,6) sono diversi da quelli dei cereali (β 1,3 - β 1,4), molto più potenti per la loro struttura ramificata e complessa. I β -glucani sono forti modulatori e potenziatori del sistema immunitario, ne regolano il funzionamento senza stimolarlo in modo aspecifico. Nel 1960, Nicholas Di Luzio e i suoi collaboratori riportarono l'attività antimicrobica e antitumorale dei β -glucani attribuibile all'immuno-potenziamento effettuato attraverso l'interazione di tali molecole con particolari cellule del sistema immunitario aspecifico, chiamate "cellule di presentazione dell'antigene" (APC) (es.: i macrofagi e le cellule dendritiche), con le cellule Natural Killer e con i granulociti. La loro azione è basata sul legame con specifici recettori (dectin 1, Cr3 etc) presenti su queste cellule in grado di innescare

un'attivazione funzionale della cellula con potenziamento della capacità di riconoscimento e velocizzazione nella risposta immunitaria in presenza di stimoli dannosi.

L'attivazione della risposta cellulare è il risultato dell'interazione dei β -glucani con lo specifico recettore e dipende dal tipo cellulare coinvolto.

Studi più recenti hanno dimostrato che la somministrazione dei β -glucani attiva la Trained Immunity (TRIM), un vero e proprio "allenamento del sistema immunitario" che induce un rimodellamento epigenetico e metabolico e ha come risultato la creazione di una forma di memoria del sistema immunitario aspecifico. Nessun'altra molecola naturale è in grado di attivare questo tipo di immunità che era stata precedentemente descritta solo per il vaccino del BCG (Bacillus Calmette Guerin)

I triterpeni sono una classe di molecole con struttura simil-steroidica e agiscono sul controllo dell'infiammazione e sul riequilibrio dell'asse dello stress (ipotalamo - ipofisi - surrene) riducendo lo stress surrenalico. Numerosi studi attribuiscono a queste molecole azione antiipertensiva, ipolipidemizzante, antimicrobica e antitumorale. Si trovano nel fungo intero, non nell'estratto.

Gli ergosteroli, contenuti in tutti i funghi, sono

precursori della vitamina D e hanno molte altre funzioni tra cui l'azione diuretica (*Polyporus umbellatus*), antivirale, antitumorale e antiangiogenetica (*Agaricus blazei Murrill*). Anche queste molecole si trovano nel fungo intero e non nell'estratto.

La L-ergotioneina è un aminoacido solforato essenziale che deve essere assunto con la dieta perché il nostro corpo non è in grado di produrlo. Ha un effetto simile al glutamato ed è stata molto studiata per i suoi potenti effetti neuroprotettivi e cardioprotettivi. I funghi sono una fonte importante di ergotioneina (0,4 - 2 mg/g di peso secco), basti pensare che il semplice prataiolo (*Agaricus bisporus*) ne contiene quantitativi 12 volte maggiori rispetto al germe di grano e 4 volte più elevati di quelli riscontrati nel fegato di pollo, che, dalla letteratura, risultano essere tra le fonti più importanti di ergotioneina. *Hericium* e *Reishi* sono tra i funghi che hanno elevate quantità di ergotioneina. L'ergotioneina è idrosolubile e molto stabile; è anche termostabile in quanto non viene inattivata neppure dalla cottura del fungo. Ha un'azione citoprotettiva. Viene accumulata in numerosi tessuti e organi e li protegge dai danni da radicali liberi.

I polifenoli contenuti nei funghi, così come quelli contenuti nella frutta e nella verdura, hanno numerosi effetti benefici ampiamente descritti nella letteratura scientifica: azione antiossidante, antinfiammatoria, anti-tumorale e molto altro. I funghi sono ricchi in polifenoli: 90-95% dei polifenoli non vengono assorbiti nell'intestino ma sono metabolizzati dal microbiota (*Clifford M. N. , 2017; Gonzales Sarrias, 2017*). I funghi sono ricchissimi in polifenoli - non sono contenuti nell'estratto, solo nel **fungo intero**

Il trealosio è un disaccaride formato da 2 molecole di glucosio unite da un legame glicosidico α , α -1,1. È contenuto in concentrazioni che vanno dall'1% al 17% (del peso secco) nei funghi. È chiamato lo "zucchero dei funghi": non muove la glicemia. Ha effetti molto interessanti di stabilizzazione delle strutture cellulari (proteine e organelli). Numerosi studi dimostrano i suoi effetti protettivi del sistema nervoso, di riequilibrio del microbiota, di attivazione dell'autofagia e di miglioramento del metabolismo.



Coriolus

I "FUNGHI MEDICINALI" PERMESSI IN ITALIA; QUALI PREPARAZIONI?

I funghi medicinali permessi in Italia e principalmente utilizzati in medicina integrativa sono:

- Lentinula (Lentinus) edodes (Shiitake)
- Grifola frondosa (Maitake)
- Coprinus comatus
- Agaricus Blazei Murrill (ABM)
- Inonotus obliquus (Chaga)
- Poria cocos
- Auricularia Auricula Judae (Mu ér)
- Polyporus umbellatus (Zhu ling)
- Hericium erinaceus
- Cordyceps sinensis, Cordyceps militaris
- Ganoderma lucidum (Reishi)

I funghi, come anticipato, sono un Regno, non sono tutti uguali; non potenziano solo il sistema immunitario, ma avranno funzioni di protezione e sostegno di specifici organi e sistemi. Di conseguenza ogni fungo avrà caratteristiche funzionali diversi e azioni diverse sull'organismo sulla base del "micocomplesso".

Le preparazioni che possiamo trovare in commercio sono:

- la biomassa (una preparazione caratterizzata dalla presenza di micelio e cereali, il substrato in cui vengono cresciuti),
- il corpo fruttifero (intero o estratto)
- il fungo intero (micelio, primordia e corpo fruttifero),
- il fungo intero potenziato (fungo intero + estratto),



- l'estratto singolo,
- l'estratto sinergico (estratti di più funghi medicinali).

La preparazione meno efficace è la biomassa in quanto contiene micelio e cereali; quindi, la concentrazione di fungo è inferiore e mancano i componenti bioattivi presenti nel corpo fruttifero.

Gli estratti sono in genere acquosi, qualche volta, ma non frequentemente, idroalcolici. A seconda del solvente utilizzato saranno isolate e concentrate sostanze diverse.

Per fare un esempio, l'*Hericium erinaceus* ha classi di molecole (erinacine ed ericenoni) in grado di attivare la neurogenesi, ma queste molecole non sono solubili in acqua, quindi non le troveremo nell'estratto, ma solo nel fungo intero.

Alcuni funghi funzionano molto bene come estratti (es. ABM) altri meglio come funghi interi (es. *Auricularia*, *Polyporus*...) altri ancora come funghi potenziati (Reishi, *Hericium*, *Cordyceps*).

La sinergia di estratti ha efficacia superiore agli estratti singoli in quanto contiene un ampio spettro di β -glucani e metaboliti secondari, solubili nel solvente utilizzato, caratteristici di più funghi. La scelta di utilizzare estratti o funghi interi/potenziati, dipende dall'obiettivo.

Un fungo intero/potenziato sarà maggiormente efficace sul microbiota e sul sostegno funziona-

le e protezione degli organi, mentre gli estratti avranno un'azione preponderante sul sistema immunitario.

L'AZIONE SUL MICROBIOTA

È l'insieme di tutte le molecole bioattive in essi contenute che rende i funghi medicinali particolarmente efficaci. Dal 2012 si parla sempre di più dell'azione dei funghi sul microbiota e sulla salute del sistema gastroenterico, tanto che molti ricercatori affermano che la maggior parte dei benefici ottenuti con il loro utilizzo dipende proprio dalla loro capacità di rimodellarlo in modo positivo.

Il microbiota intestinale è l'insieme di tutte le specie microbiche, batteri, funghi e virus, che colonizzano l'intestino, mentre il termine microbioma (metagenoma, trascrittoma, metaboloma) definisce la capacità del microbiota di interagire a livello funzionale con l'organismo ospite.

Consideriamo che il tratto digerente è la prima barriera di difesa, alloggia una buona parte del sistema immunitario (circa 40% è presente sulle mucose del sistema digerente, 70% se consideriamo tutte le mucose) e un sistema nervoso enterico che, come estensione, è paragonabile al cervello e per questo viene chiamato cervello enterico o "secondo cervello". Un buon microbiota attivo e allena la prima linea di difesa immunitaria, incide sulla nostra salute neurologica (asse intestino-cervello), sull'immunità sistemica, sul nostro metabolismo e in generale sulla salute di tutti i nostri organi e sistemi. In pratica, un microbiota robusto ed equilibrato favorisce il mantenimento della salute. Le molecole dei funghi principalmente efficaci sul microbiota intestinale, direttamente e indirettamente, sono i beta-glucani «particulate» (ad alto peso molecolare, insolubili, indigeribili), i polifenoli, il trealosio; recentemente è stata dimostrata un effetto anche per le erinacine e per la cordicepina (contenuta nel *Cordyceps sinensis* e *militaris*). Quello che oggi si osserva, nella pratica, è che il micocomplesso, ossia il fungo intero, è più efficace dell'estratto che ha solo beta-glucani solubili e perde i polifenoli.

I meccanismi generali descritti per tutti i funghi studiati sono:



- Riduzione della ratio Firmicutes/Bacteroidetes (beta-glucani) con miglioramento dell'infiammazione e del metabolismo;
- Aumento dei batteri butirrato-produttori con aumento della produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA) che favoriscono la rigenerazione intestinale e hanno numerosi effetti benefici sia intestinali che sistemici attraverso il miglioramento dell'epigenetica;
- Regolazione dei livelli di Akkermansia (polifenoli) che regola la produzione di muco, riduce l'infiammazione e migliora il metabolismo;
- Aumento dei livelli di *Fecalibacterium prausnitzii* (beta-glucani), con azione antinfiammatoria e preventiva
- Aumento dei bifidobatteri (azione bifidogenica dei beta-glucani) collegati a detossificazione, produzione di vitamine e aumento della longevità;
- Aumento della biodiversità microbica e irrobustimento del microbiota

Con effetti di

- Controllo dell'infiammazione
- miglioramento del metabolismo
- energia per le cellule intestinali (SCFA)
- Modulazione epigenetica (molecole dei funghi e SCFA)
- Rigenerazione della mucosa intestinale
- Effetti sistemici di protezione degli organi

I funghi medicinali più studiati per gli effetti sul microbiota sono il *Lentinus edodes* (Shiitake), il *Ganoderma lucidum* (Reishi), l'*Auricularia auricula judae*, l'*Hericium erinaceus* e la *Grifola frondosa* (Maitake).

IL MICOCOMPLESSO: AZIONE FUNZIONALE E ADATTOGENA

Se consideriamo i funghi singolarmente, ogni fungo, con il suo micocomplesso agirà su diverse aree funzionali e organiche. Di seguito un paio di esempi.

L'*Hericium erinaceus* è, per eccellenza, il fungo dell'asse intestino cervello. Migliora la funzionalità del tratto gastroenterico, è efficace nel miglioramento della gastrite e del reflusso gastroesofageo e nel rigenerare le ulcere gastriche e intestinali, diventando un ottimo aiuto in patologie intestinali infiammatorie croniche quali il morbo di Crohn e la gastrite ulcerosa. Ma è particolarmente studiato anche la sua azione a livello cerebrale che avviene sia indirettamente con il miglioramento del microbiota e dell'asse intestino-cervello, sia direttamente grazie alle due classi di molecole già nominate, erinacine ed ericenoni. Queste molecole a basso peso molecolare sono in grado di attraversare la barriera ematoencefalica e di arrivare al cervello dove favoriscono la neurogenesi attraverso la sintesi di Nerve Growth Factor (NGF) e la plasticità neuronale (sintesi BDNF). Per questo è considerato un importante complemento nel trattamento di sostegno di malattie neurodegenerative quali ad esempio il morbo di Alzheimer, di Parkinson e la sclerosi multipla.

Studi dell'Università di Pavia hanno dimostrato i suoi effetti di miglioramento delle funzioni cognitive e dell'umore e sul determinare un vero e proprio "ringiovanimento cognitivo".

Il *Ganoderma lucidum* (Reishi) è considerato l'adattogeno più potente. È chiamato anche il fungo dello stress. Con il suo micocomplesso ricco in triterpeni, polisaccaridi, ergotioneina, ergosteroli e germanio è in grado di ridurre gli stati infiammatori, di sostenere le surrenali e il sistema endocrino e di proteggere cuore e circolazione. È particolarmente efficace nel riequilibrare il sistema nervoso autonomo riducendo l'ipertono simpatico e migliorando così stati di ansia, insonnia e alterazioni dell'umore.

Il *Cordyceps sinensis* un fungo davvero potente, originario del Tibet, con una profonda azione, antinfiammatoria, antifettiva e antiproliferativa. È un fungo che favorisce il recupero da malattie o da stress prolungati, potenzia

la risposta muscolare e riequilibra gli ormoni. Contiene una molecola, la cordicepina, che è oggetto di numerosi studi ed è usata anche a livello farmacologico. È chiamato anche il fungo dello sportivo e dell'anziano.

L'Auricularia Auricula Judae ha potenti effetti prebiotici e antiossidanti e, grazie agli elevati livelli di melanina, protegge dai danni dalle radiazioni. È considerata il "fungo delle mucose" dove agisce con azione "rinfrescante" (antinfiammatoria).

Il Polyporus umbellatus è particolarmente utile per la sua azione di riequilibrio dei liquidi del corpo e per il sostegno renale e vescicale. Migliora la mineralizzazione del corpo e quindi la salute di capelli e unghie e l'aspetto della pelle. Il Lentinus edodes o Shiitake per i suoi effetti sul microbiota orale e intestinale e per il suo sostegno epatico e metabolico. Molto interessante il suo utilizzo per la prevenzione delle patologie infettive stagionali, quali ad esempio l'influenza, e per le malattie esantematiche dell'infanzia. La Grifola frondosa o Maitake per il sostegno epatico e per gli effetti antidiabetici, oltre che per la sua capacità di potenziamento immunologico. Come fungo intero è molto efficace sul recupero dei dismetabolismi e sulla salute delle ossa, mentre come estratto la sua azione è prevalente sul sistema immunitario.

Qui ho nominato solo alcuni dei funghi che possiamo utilizzare. Come possiamo osservare, pur avendo delle modalità di azione comuni, ognuno di essi svolge azioni specifiche grazie alla loro composizione specie-specifica.

GLI ESTRATTI

Gli estratti di funghi, ricchi in beta-glucani, sono molto studiati per i loro effetti di potenziamento immunitario. la maggior parte degli studi ha testato estratti singoli o miscele di estratti per valutare un possibile effetto adiuvante nelle patologie croniche anche durante i trattamenti farmacologici convenzionali. I dati esistenti dimostrano che l'utilizzo combinato non solo non interferisce con le terapie convenzionali, ma è spesso sinergico ad essi.

Recentemente il gruppo di studio "Integrative Medicine Research Group (IMRG)" ha pubblicato una serie di studi in modelli animali sull'efficacia di una specifica sinergia di estratti in modelli oncologici. Testata in particolare

su tumori mammari triple negative, particolarmente aggressivi e con tendenza a sviluppare metastasi polmonari, la miscela ha dimostrato di diminuire in modo significativo la densità e le dimensioni delle lesioni metastatiche polmonari e di ridurre l'infiammazione e lo stress ossidativo sia nelle metastasi che nel parenchima polmonare riducendo così la tossicità del microambiente tumorale e migliorando significativamente la qualità della vita dei topini. Si è dimostrata inoltre efficace nella nell'influenzare l'equilibrio tra morte cellulare programmata (apoptosi) e proliferazione con effetti distinti nelle metastasi (induzione di apoptosi) e nel tessuto sano (protezione cellulare).

In un modello di glioblastoma la sinergia si è dimostrata efficace anche durante la chemioterapia, con riduzione dello stress ossidativo, aumento delle difese, induzione di apoptosi e autofagia. Rispetto ai controlli non supplementati, ha potenziato gli effetti della chemioterapia.

L'intervento integrativo alle terapie convenzionali con i funghi medicinali, interi o estratti, rappresenta un approccio alle cure mediche che combina la medicina standard con la medicina complementare e, dagli studi a oggi pubblicati, è sicuro ed efficace.

I primi report sull'utilizzo dei funghi in medicina integrativa in pazienti con patologie tumorali avanzate dopo il fallimento dei trattamenti oncologici standard o la comparsa di gravi eventi avversi causati dalla chemioterapia, hanno dimostrato effetti di miglioramento della qualità della vita, di riduzione degli effetti collaterali delle cure e in alcuni casi di aumento dell'aspettativa di vita.

"TRAINED IMMUNITY" (TRIM): UN MECCANISMO UNICO DI POTENZIAMENTO IMMUNITARIO E DI ATTIVITÀ RIGENERATIVA

Il Sistema immunitario dei vertebrati è stato tradizionalmente diviso in Sistema immunitario innato o aspecifico e Sistema immunitario adattativo o specifico, quest'ultimo dotato di memoria. Era stato però osservato che alcune infezioni (es. Candida) e vaccinazioni erano in grado di conferire protezione nei confronti dei patogeni e di altre patologie attraverso una particolare attivazione l'immunità innata (es. BCG). Tali protezioni avevano una durata che

faceva pensare a una memoria o una strategia adattativa del sistema immunitario innato.

Il riconoscimento di particolari sostanze presenti in tali microrganismi che stimolavano il sistema innato erano caratterizzate da:

- rimodellamento epigenetico
- riprogrammazione metabolica
- modificazione della risposta immunitaria
- ed effetti a medio-lungo termine

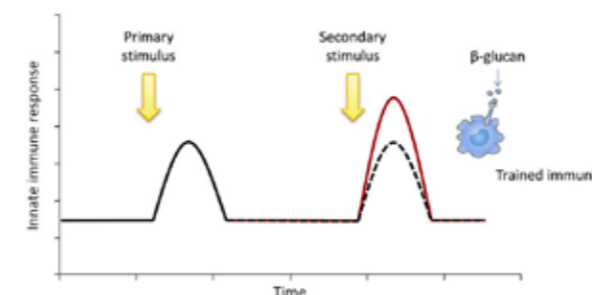
Dominguez-Andres, J. Et al. Long-term reprogramming of the innate immune system. J. Leukoc. Biol. 105, 329-338 (2018).

Dato il successo, in termini evolutivisti, degli organismi che non hanno risposta adattativa (il 97% degli organismi sul pianeta), è **improbabile che la memoria immunologica sia evoluta solo nei vertebrati con il sistema immunitario specifico.**

Un crescente numero di studi dimostra la presenza di una "primed immunity", ossia immunità stimolata da un'infezione/infiammazione iniziale che porta a protezione nei confronti delle successive, anche nelle piante e negli invertebrati che hanno solo un sistema di tipo innato o aspecifico.

Allo stesso modo funziona la "trained immunity" (TRIM) descritta nei vertebrati, un processo che ha come risultato, ad esempio, un'aumentata risposta (adeguata) a una seconda infezione (memoria innata). Anche se la TRIM è controllata da meccanismi distinti ed è meno specifica rispetto a quella adattativa, ha una funzione importante: **mettere in atto una risposta più veloce e più forte nei confronti dei patogeni e di migliorare la sopravvivenza.**

Sono interessanti e degni di approfondimento gli studi che suggeriscono gli **effetti transgenerazionali** dell'induzione della «TRIM».



È stato osservato che tale meccanismo era attivato, oltre che dal BCG e dalla Candida, anche dai beta glucani "particulate", con un vantaggio però: mentre i microrganismi vivi del BCG e della Candida potevano anche dare infezione, i beta glucani, essendo molecole "sterili" (non infettive) conferivano solo i benefici di questo "allenamento" del sistema immunitario.

È dal 2016 circa che sono usciti i primi studi che hanno spiegato i meccanismi di questa attivazione immunitaria che ha implicazioni importanti nella gestione delle infezioni, ma anche di patologie neurodegenerative e oncologiche. Nel periodo del Covid sono usciti vari studi proprio sull'efficacia dei beta glucani che, attraverso l'attivazione della TRIM erano in grado di potenziare la risposta aspecifica riducendo la carica virale e i sintomi dell'infezione, riducendo morbilità e mortalità, e di creare un fenotipo di memoria utile per proteggere dalla reinfezione in caso di una seconda esposizione al virus. La memoria del sistema innato è legata al rimodellamento epigenetico persistente di cellule progenitrici ematopoietiche.

In pratica, i β-glucani sono in grado di riprogrammare i progenitori mieloidi nel midollo osseo.

LA MEMORIA INNATA DIPENDE DALLA RIPROGRAMMAZIONE DELLE CELLULE PROGENITRICI

Azione rigenerativa

Una delle azioni dei funghi che ha sempre molto sorpreso è la capacità rigenerativa tissutale. Tale effetto è stato osservato a livello epatico, cerebrale, intestinale e polmonare.

Un dato interessante è che la «trained immunity» non coinvolge solo le cellule del sistema immunitario, ma anche le "cellule staminali". Le cellule staminali presenti nei diversi tessuti sono implicate nella rigenerazione tissutale (omeostasi): esse risiedono in particolari nicchie con specifici microambienti e scambiano informazioni che guidano il loro intervento e i loro comportamenti molecolari. In questo modo cellule quiescenti vengono mobilizzate e attivate in risposta a un danno per agire in modo rigenerativo.

La TRIM effettua un rimodellamento epigenetico anche delle cellule staminali che, non solo

contribuiscono alla risposta immunitaria, ma favorisce anche l'attività rigenerativa tissutale attraverso una migliore cross comunicazione tra sistema immunitario e cellule staminali.

Cross talk con cellule staminali
Omeostasi
Protezione
attività rigenerativa
epigenetica transgenerazionale

Grazie all'avanzamento della ricerca che ha scoperto nuovi meccanismi di azione, impensabili fino a 10 anni fa, che dimostrano la potenza e profondità dell'azione dei funghi, si aprono nuove aree di ricerca per un'applicazione ottimale e sicura che da una parte permette di rinforzare l'organismo, dall'altra sostiene la medicina convenzionale ottimizzandone la risposta clinica.

DALLA NATURA AL FARMACO

La medicina ha sempre ricercato in natura sostanze che potessero diventare farmaci, soprattutto in campi come la microbiologia per superare la resistenza dei batteri agli antibiotici, ad esempio nelle infezioni ospedaliere, o in oncologia dove la malattia diventa resistente alla terapia e le terapie convenzionali falliscono, o ancora nella gestione del dolore, dove l'uso degli antidolorifici, nel tempo, diventa inefficace. Dal 2015 l'Università di Nottingham studia una molecola particolarmente efficace estratta dal Cordyceps e isolata e descritta per la prima volta nel 1950: la cordicepina.

La cordicepina è un analogo di un nucleoside con dimostrata azione antinfiammatoria, antifettiva e antiproliferativa.

È un potente antivirale diretto in quanto blocca la replicazione dei virus.

Ha un'azione antinfiammatoria molto potente grazie a un suo particolare meccanismo di azione che "spegne" o attenua l'infiammazione non fisiologica. Per semplificare, in risposta a uno stato infiammatorio o patologico, le nostre cellule agiscono attivando la produzione di "mRNA inducibili" (non normalmente prodotti) che vengono tradotti in molecole pro-infiammatorie che possono aggravare la situazione e

umentare il rischio patologico. La cordicepina agisce sugli mRNA inducibili impedendone la maturazione e non permettendo così la formazione di quelle molecole pro-infiammatorie. Negli esperimenti effettuati si osserva che gli mRNA inducibili scompaiono immediatamente una volta esportati dal nucleo al citoplasma impedendo la formazione di proteine pro-infiammatorie, senza in alcun modo alterare il normale funzionamento cellulare.

La sua efficacia spazia dalle problematiche osteoarticolari, alla neuroinfiammazione, ai dismetabolismi, alle malattie autoimmuni, al cancro. Alla luce degli effetti antitumorali della cordicepina, dal 2019 l'università di Oxford, in collaborazione con Nottingham, ha creato un vero e proprio farmaco, il NUC-7738, un vettore nel quale è stata inserita la cordicepina fosforamidata. Il NUC-7738 è stato testato in studi preclinici e clinici a dosi crescenti per valutarne l'efficacia e la possibile tossicità. Sono stati inseriti nella sperimentazione pazienti con svariati tipi di tumore resistenti alla chemioterapia che non hanno evidenziato alcuna tossicità all'aumento del dosaggio. Il farmaco ha evidenziato anche effetti antitumorali con stabilizzazione della malattia. I dati iniziali sia sull'assenza di tossicità sia sull'efficacia sono sicuramente incoraggianti e aprono la strada a nuovi studi.

La cordicepina ha dimostrato di avere efficacia biologica sia quando somministrata per via endovenosa, sia per via intraperitoneale, sia per somministrazione orale.

L'assenza di effetti collaterali, la potenziale sinergia con i farmaci, la sua applicabilità ad ampio spettro e il fatto che i lavori scientifici attualmente pubblicati siano tutti concordi sugli effetti benefici e pleiotropici della molecola sia in prevenzione che in condizioni patologiche, la rende estremamente interessante per un'applicazione a supporto della salute dell'organismo. Negli ultimi anni è stato possibile ottenere una preparazione di Cordyceps ad elevato tenore in cordicepina che può quindi coadiuvare le terapie convenzionali e agire come intervento complementare e integrativo nel trattamento di stati patologici.

Altre molecole destinate ad essere isolate e utilizzate per la loro azione farmacologica sono l'erinacina A (da *Hericium erinaceus*) e l'ergo-



Reishi in natura
Germania

tioncina. L'erinacina A ha dimostrato di attivare la neuroregenerazione con possibilità quindi applicative enormi nel campo della prevenzione e del trattamento delle malattie neurodegenerative.

L'ergotioncina, una molecola ad effetto antinfiammatorio e antiossidante molto potente con effetti paragonabili al glutathione, come trattamento aggiuntivo nella prevenzione e trattamento delle patologie neurodegenerative e cardiovascolari, ma anche per il sostegno delle prestazioni fisiche nello sportivo.

PER CONCLUDERE

L'uso dei funghi come rimedi a sostegno della salute dovrebbe essere preventivo. La maggior parte degli studi scientifici è tuttavia orientata

a valutare il loro effetto in presenza di stati patologici. La medicina convenzionale interviene sulla persona solo nel momento in cui si verificano sintomi o patologie e utilizza farmaci che possono avere effetti collaterali.

I funghi possono diventare invece molto utili per potenziare le capacità innate di autoguarigione del nostro organismo, riducendo la necessità dei farmaci, aumentandone l'effetto e, parallelamente, attenuandone gli effetti collaterali. Forniscono un ottimo aiuto anche in presenza di patologie, dove rinforzano l'organismo, ne aumentano le capacità di recupero e attivano, quando possibile, i meccanismi di autoguarigione.

Bibliografia su richiesta