



## PROPRIETA' MEDICINALI E TERAPEUTICHE DELLO SHIITAKE CONFRONTATE CON QUELLE DEL GANODERMA LUCIDUM

*Dott. Biologo Sergio Santangelo*

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Vigevano (PV)

**FEXTAL**  
*Le Idee che Contano*

Vigevano 10/01/2014



Tenuta Pozzi – "Il Gusto della Tradizione"



copyright

Tutti i diritti sono riservati - Vietata la riproduzione senza consenso

all rights reserved

# INDICE

**INTRODUZIONE .....pag.3**

## **PROPRIETA ' MEDICINALI E TERAPEUTICHE**

<b>1. ATTIVITA' IPOLIPIDEMIZZANTE .....</b>	<b>pag.5</b>
<b>2. ATTIVITÀ ANTITROMBOTICHE .....</b>	<b>pag.6</b>
<b>3. ATTIVITÀ ANTIBIOTICA .....</b>	<b>pag.7</b>
<b>4. ATTIVITÀ ANTIVIRALE .....</b>	<b>pag.7</b>
<b>5. EFFETTI ANTI-CANCRO/ANTI-TUMORALI .....</b>	<b>pag.8</b>
<b>5.1. STRUTTURA CHIMICA .....</b>	<b>pag.8</b>
<b>5.2. MODALITÀ GENERALI DI AZIONE .....</b>	<b>pag.9</b>
<b>5.3. RUOLO DEL TIMO E RISPOSTA CELLULARE. ....</b>	<b>pag.9</b>
<b>5.4. EFFETTO SULLE PROTEINE DEL SIERO .....</b>	<b>pag.10</b>
<b>5.5. EFFETTO SULLE ATTIVITÀ ENZIMATICHE .....</b>	<b>pag.10</b>
<b>5.6. TOSSICITÀ ED DIPENDENZA DALL'ETÀ DELL'OSPITE .....</b>	<b>pag.11</b>
<b>6. ATTIVITÀ ANTI - TUMORALE DI GANODERMA LUCIDUM .....</b>	<b>pag.12</b>
<b>6.1. MECCANISMI ANTITUMORALI DEI POLISACCARIDI .....</b>	<b>pag.12</b>
<b>6.2. QUALI SOSTANZE ATTIVE SONO NEI SIERI ? .....</b>	<b>pag.13</b>
<b>6.3. MECCANISMI ANTI - TUMORALI DELL'ESTRATTO         ALCOLICO DI G. LUCIDUM .....</b>	<b>pag.14</b>
<b>7. CONCLUSIONI .....</b>	<b>pag.15</b>
<b>7.1. EFFETTO ANTITUMORALE.....</b>	<b>pag.16</b>
<b>7.2. EFFETTO IPOLIPIDEMIZZANTE.....</b>	<b>pag.16</b>
<b>7.3. EFFETTO ANTITROMBOTICO .....</b>	<b>pag.16</b>
<b>7.4. EFFETTO ANTIBIOTICO .....</b>	<b>pag.16</b>
<b>7.5. EFFETTO ANTIVIRALE .....</b>	<b>pag.17</b>
<b>7.6. EFFETTO VIRILIZZANTE .....</b>	<b>pag.17</b>
<b>7.7. EFFETTO ANTIOSSIDANTE .....</b>	<b>pag.17</b>
<b>7.8. ALTRI EFFETTI .....</b>	<b>pag.17</b>
<b>TABELLA SOSTANZE NUTRIENTI PRESENTI.....</b>	<b>pag.18</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>pag.19</b>



## INTRODUZIONE

Esistono più di 2000 articoli scientifici ed altrettante citazioni medicali su riviste di settore per lo Shiitake; il dato è pressochè equivalente per il Ganoderma Lucidum.

Articoli corrispondenti a singoli studi sulle molecole, sintesi delle stesse, identificazione delle stesse e classificazione; ed articoli che concernono gli effetti medicali e terapeutici. Gli studi sono iniziati per entrambi i funghi nel 1966, in questo studio sono stati presi in considerazione gli articoli più citati dagli altri gruppi di ricerca, in quanto fonte primaria di approvvigionamento dell'informazione. Questo studio bibliografico prende in considerazione:

- a) la caratterizzazione delle molecole e proprietà medicali in ordine ai loro effetti terapeutici;
- b) si cerca di seguire il filo logico delle patologie a cui tali molecole danno risposta terapeutica e preventiva. In effetti, come di seguito descritto, ci si rende subito conto come la natura offre, nelle sue diverse forme, rimedi alle problematiche della salute umana. Il nostro organismo, in tempi evolutivi molto lontani, ha perso la capacità di trasformare molecole complesse in molecole semplici, come le vitamine. Quest'apporto di molecole non sintetizzate è necessario ai meccanismi biologici che sottendono la nostra vita quotidiana. Più volte abbiamo sentito dire che il nostro organismo è una macchina perfetta, ma non è così; il nostro organismo è una perfetta armonia tra tutte le funzioni biologiche, dalla singola cellula ai tessuti fino all'ambiente in cui viviamo. Oggi più di ieri, avvertiamo la necessità di vivere in armonia con noi stessi ed il mondo circostante. Vogliamo superare questo medioevo industriale creando un mondo tecnologico e pulito, vogliamo sentirci bene. Questo studio bibliografico mette in evidenza non solo le proprietà salutistiche di questi funghi, ma anche come la natura si offre a regalarci benessere e qualità.

Lo Shiitake , Lentinula Edodes , è Il secondo fungo commestibile più venduto al mondo . Secondo le Antiche teorie medicali cinesi, il consumo dello shiitake è raccomandato per assicurarsi longevità e benessere . Wu Juei, medico cinese dell'Antica dinastia Ming (1368 - 1644) già era a conoscenza delle proprietà medicinali e terapeutiche di questo fungo. Lo utilizzava come rimedio sulle patologie riguardanti la circolazione e le infiammazioni, era a conoscenza delle proprietà ipolipidemizzanti, sapeva che nutrirsi di questo fungo preservava da infezioni batteriche. Secondo il popolo giapponese, l'infuso, di questo fungo è tutt'oggi considerato un elisir di lunga vita. Molti scienziati, sull'onda della curiosità per la verifica degli antichi miti, hanno deciso di indagare, con rigore scientifico e quindi in modo sistematico, tutte

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



le proprietà di questi funghi “miracolosi” . Particolare attenzione è stata rivolta alla individuazione e selezione di quelle molecole dello shiitake che hanno dimostrato di essere i veri principi attivi. Tutte quelle molecole funzionali dal punto di vista terapeutico e medicale. Lo shiitake contiene proteine, carboidrati, minerali, grassi, amminoacidi e vitamine. Sono state identificate sostanze antiossidanti, ipolipidemizzanti, antitrombotiche, antitumorali, antinfiammatorie, antibiotiche ed antivirali. Tutte queste sostanze insieme, non prese singolarmente, agiscono di concerto nella sinfonia del benessere. Come lo Shiitake, anche il ganoderma lucidum è un fungo saprofito che predilige il legno di quercia o castagno, è conosciuto in Cina per le sue proprietà officinali, in quanto, contiene principi attivi in grado di regolare il livello di colesterolo, la glicemia e di agire positivamente sull'aritmia cardiaca. In Cina è conosciuto col nome di Ling zhi mentre in Giappone col nome di Reishi. Come lo Shiitake, contiene proteine, carboidrati, minerali, grassi, amminoacidi e vitamine. E' Stato dimostrato che queste sostanze agiscono sulla produzione di interferone ( Eder e Weig , Chang e Miles , Vo 1987-1989 ). Molte di queste sostanze sono antitumorali , ma la caratterizzazione più importante di questi funghi è che stimolano il sistema immunitario e di conseguenza aumentano e potenziano le difese naturali del nostro organismo.

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)

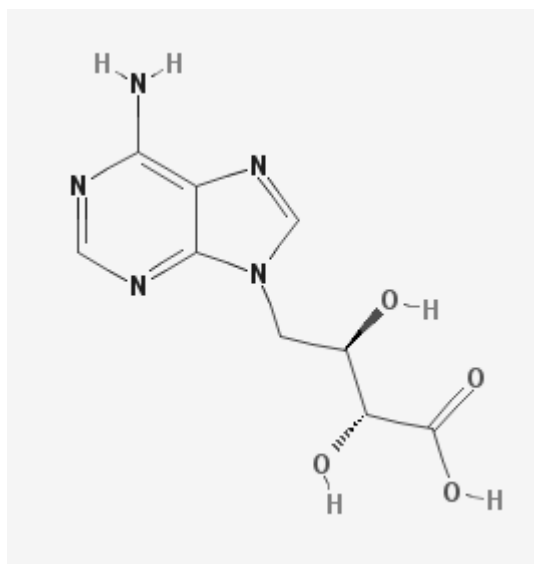


## PROPRIETA ' MEDICINALI E TERAPEUTICHE

### 1. ATTIVITA' IPOLIPIDEMIZZANTE

La capacità dello shiitake di avere attività ipolipidemizzante, cioè la capacità di abbassare i livelli di colesterolo nel sangue, fu pubblicata la prima volta da Kaneda e Tokuda nel 1966. Dimostrarono che la normale dieta se integrata con l'estratto delle spore dello shiitake abbassa il colesterolo nel sangue.

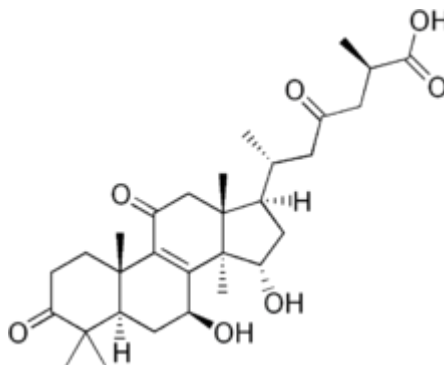
Il principio attivo è stato identificato come un nucleoside-simile e chiamato lentinacina da Chibata e collaboratori nel 1969 e lentisina da Kamiya nel 1972. Il componente principale ed attivo è il 2-(R)-3-(R)-diidrossi-4-(9-adenilato)-acido butirrico, ed è stato chiamato **eritadenina** che è il nome attualmente in uso. Il componente minore, 2-(R)-idrossi-4-(9-adenilato)-acido butirrico, non ha alcun effetto. Eritadenina, abbassa tutti i livelli lipidici sierici nell'uomo Takashima 1973; Tokuda 1976; Tokuda e Kaneda 1979; Suhadolnik 1979. Questa molecola ha bassa tossicità ed è efficace se somministrata per via orale, purtroppo solo il 10% viene assorbito dal tratto intestinale. L'effetto è continuo anche quando non assunto con la dieta (Yamamura e Cochran, 1976). L'eritadenina somministrata per via endovenosa non è efficace: è rapidamente eliminata dalla circolazione ed escreta attraverso i reni. Sembra che un gruppo carbossilico e un gruppo idrossilico, con un anello d'adenina intatto, sono necessarie per l'attività biologica dell'eritadenina. In sperimentazione umana, in gruppi di donne alimentate con shiitake fresco, S. Suzuki 1976, riportò che i livelli di colesterolo sierico era stato ridotto. Con un esperimento simile, condotto su persone con età dai 60 anni in su, il colesterolo sierico è diminuito dopo 1 settimana dall'assunzione. Questo perché lo shiitake è una ricca fonte di



fibra alimentare.

a) Struttura molecolare dell'Eritadenina

Shiao 1987-88 dimostrò che anche il Ganoderma Lucidum ha la capacità di abbassare il colesterolo; le molecole che corrispondono al principio attivo del G.L. sono l'acido ganoderico ed alcuni suoi derivati. La biosintesi del colesterolo è inibita dall'effetto del 24,25-dihydrolanosterolo a livello epatico. Gli steroli con il gruppo 7-oxi e 15 gruppi di alfa-idrossi hanno potentemente inibito la sintesi del colesterolo .



b) Struttura molecolare dell'Acido Ganoderico

## 2. **ATTIVITÀ ANTITROMBOTICHE**

Alcuni composti a basso peso molecolare estratti da alcuni funghi, nucleosidi e/o acidi nucleici simili, erano in grado di inibire l'aggregazione delle piastrine. La resa massima degli inibitori è stata ottenuta da *L. edodes* con una IC50 ( inibizione concentrazione ) di 80 ug / ml. Le molecole con quest'attività sono lentinacina, deossilentinacina, 5'-AMP e 5'-GMP.

Un metalloproteasi contenente Zinco, è stata purificata dal micelio di *Ganoderma lucidum*. Questa proteasi idrolizza le catene di fibrinogeno umano mostrando un'attività anticoagulante nel plasma umano. L'enzima ritarda il tempo di tromboplastina e trombina, ma non la coagulazione indotta da reptilasi, indicando che la proteasi del *Ganoderma* è specifico per trombina. Queste osservazioni indicano che la proteasi del *ganoderma* ha potuto legare la trombina con un legame distinto dal sito attivo anionico ed in questo modo causa il ritardo del tempo di coagulazione indotta da trombina .

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



### 3. **ATTIVITÀ ANTIBIOTICA**

Shiitake è attivo contro la *Candida Albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*; non sono contenute molecole antibiotiche in Shiitake che agiscono direttamente contro i batteri o miceti, ma shiitake contiene molecole che agiscono potenziando il sistema immunitario, che inasprisce, così, le difese. Le fibre dello shiitake fungono da pulitori dell'intestino, l'intestino stesso è sede del 70% delle funzioni immunitarie del nostro organismo. Un'altra molecola che potenzia il sistema immunitario è il lentinano, come di seguito descritta.

Il *Ganoderma*, con i suoi acidi ganoderici agisce anch'esso nel potenziamento del sistema immunitario inibendo la proliferazione batterica. Quest'azione è dovuta ai beta-glucani in esso contenuti.

### 4. **ATTIVITÀ ANTIVIRALE**

Goulet 1969 è stato il primo a dimostrare che sostanze antivirali erano presenti nei funghi. Tsunoda e Ishida 1969 hanno scoperto che un estratto acquoso del corpo fruttifero e delle spore di *L. Edodes* era efficace contro l'infezione da virus influenzale. Il principio attivo è stato identificato come RNA doublestranded (ds – RNA). Takehara 1979, dimostrò che la produzione di interferone è indotta dalla molecola ds-RNA. F. Suzuki 1976 estrasse ds-RNA da spore di shiitake, una singola dose di ds-RNA ha prodotto un tasso di sopravvivenza del 60 % nei conigli infetti con il virus dell'influenza. Mori 1976 rilevò che il ds-RNA si presenta in tre forme, sferica (S), filamentosa (F) ed a forma di bastoncino (B). Le particelle S e F inducono la produzione di interferone. Takehara dal 1979-1984 e Toyomasu 1986 purificarono le forme S ed F. Nei test in vitro, con cellule di conigli nani, hanno dimostrato la capacità di indurre la produzione di interferone. La forma più efficace è la forma S.

In uno studio recente del 2010, Chen H.Y. ha dimostrato che come lo shiitake, anche il *ganoderma* ha effetti antivirali; allo stesso modo dello shiitake, il *ganoderma* non agisce direttamente contro i virus ma agisce potenziando il sistema immunitario dell'ospite. Componenti bioattivi in *Ganoderma lucidum* includono principalmente polisaccaridi (PS-G) e la proteina immunomodulante Ling Zhi-8 (LZ-8). Questi componenti possono avere diverse funzioni regolatrici del sistema immunitario. Per i PS-G, è stato dimostrato che i PS-G agiscono mediando la produzione di TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-12p70 e la produzione di CD86; LZ-8

Ricerca bibliografica scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)

potenzia la produzione di IL-1 $\beta$  , IL-12p70 , CD86. Ed inoltre aumenta il rilascio di IFN- $\gamma$  e IL-2, inducendo l'aumento di CD4+ e CD8+ . Presi insieme, questi risultati hanno dimostrato che LZ-8 potrebbe attivare i macrofagi e linfociti T , ma i PS-G erano solo gli attivatori di macrofagi , suggerendo diversi ruoli nell' attivare l'immunità innata e adattativa .

## 5. ***EFFETTI ANTI-CANCRO/ANTI-TUMORALI***

Ikekawa 1968-1969 ha trovato che una iniezione di estratto acquoso di *L. edodes* ha notevolmente inibito la crescita dei tumori come l'ascite in topi albini svizzeri. Il principio attivo, un polisaccaride, è stato isolato e nominato Lentinano da Chihara 1969-1970, che ha osservato una regressione completa dell'ascite con nessuna tossicità. Ulteriori dati, Maeda e Chihara 1971, hanno mostrato che il lentinano è un forte inibitore della crescita tumorale. A causa della sua importanza clinica e commerciale, il lentinano è stato utilizzato dal 1980 ad oggi nella maggior parte delle ricerche sull'attività antitumorale di funghi. Il Lentinano e vari altri polisaccaridi erano stati considerati inefficaci quando somministrati per via orale, fin quando Mori e Namba 1987, hanno studiato varie forme per la somministrazione orale. Hanno utilizzato i corpi fruttiferi di funghi secchi polverizzati, da cui è stata rimossa la frazione di carboidrati (beta-glucani) e la frazione lipidica. I risultati delle prove con *L. edodes* furono entusiasmanti, indicarono che la crescita del tumore era inibita nel 67% dei casi da tutta la polvere, nel 57% da polvere senza grassi, nel 39% da polvere libera dai polisaccaridi, e nello 0% da polvere libera sia dai lipidi che dai carboidrati, indicando che l'inefficacia è dovuta alla frazione acquosa. Inoltre con l'aggiunta di estratto lipidico è stato elevato il grado di inibizione tumorale del 25%. Il lentinano è un modificatore della risposta biologica ai processi tumorali.

### 5.1. ***STRUTTURA CHIMICA***

Il lentinano è un beta-glucano Hamuro 1976. Le catene laterali di beta-D-(1-3) e beta-D-(1-6) legano il D-glucosio. Suzuki 1982 ha studiato il comportamento idrodinamico del lentinano e stabilito il rapporto tra il peso molecolare e il coefficiente di diffusione. La frazione antitumorale del lentinano è di alto peso molecolare. Maeda e collaboratori hanno studiato la correlazione tra la struttura e le funzioni biologiche. Hanno denaturato e rinaturato il lentinano con urea e DMSO (dimetilsolfossido), il cambiamento della struttura non ha influenzato l'effetto.

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)





## 5.2. **MODALITÀ GENERALI DI AZIONE**

Il lentinano è una molecola che forma eliche, le quali formano tasche di giunzione quando è in forma gel. Studi ad alta risoluzione NMR C13 (risonanza magnetica nucleare al carbonio 13) della struttura secondaria, Saito 1987, indicano che il lentinano a conformazione di singola elica viene convertito in forma di tripla elica mediante liofilizzazione dopo dissoluzione in una soluzione di urea 8M. Suzuki 1982 ha studiato il comportamento idrodinamico del lentinano e stabilito il rapporto tra il peso molecolare ed il potenziamento delle difese immunitarie poiché questo migliora l'omeostasi dell'ospite contro il cancro o le infezioni. Non ha citotossicità diretta verso le cellule bersaglio. La sua azione è ospite mediata. Attiva i percorsi classici e alternativi del sistema del complemento e aumenta la reattività dell'ospite attraverso la maturazione, differenziazione e proliferazione di cellule linfoidi e altre cellule fisiologicamente importanti. Il fatto che il lentinano è un coadiuvante orientato alle T-cells, in cui anche i macrofagi giocano un ruolo importante, lo distingue dagli altri immunopotenziatori noti, Hamuro 1976. Sebbene non accelera, specificamente, la produzione di interleuchina-2 (IL-2) da cellule T helper, il lentinano potenzia l'induzione di diversi tipi di cellule effettrici antitumorali, come le cellule T killer, NK e macrofagi citotossici, Chihara 1983; le cellule effettrici possono agire sia selettivamente che non selettivamente sulle cellule bersaglio. Vari tipi di fattori sierici bioattivi appaiono immediatamente dopo la somministrazione di lentinano, in più viene indotta l'azione dei macrofagi. Essi agiscono sui linfociti, epatociti, cellule endoteliali vascolari o fibroblasti sinoviali, provocando le molte reazioni associate alla difesa dell'ospite, come infiammazione e immunità.

## 5.3. **RUOLO DEL TIMO E RISPOSTA CELLULARE**

L'azione del lentinano fa parte di un meccanismo immunitario che parte dal timo. Haba 1976, ha mostrato che la soppressione selettiva dell'attività delle cellule T da parte del tumore ascitico di Ehrlich, può essere prevenuta mediante trattamento con il lentinano. In contrasto alla forte attività antitumorale in vivo, il lentinano non ha mostrato alcuna inibizione in coltura cellulare. Denner e Tucker 1973, hanno dimostrato che il lentinano stimola in modo significativo il sistema immunitario anticorpi dipendente e l'immunità cellulo-mediata. Esso non ha aumentato la sensibilizzazione delle cellule T-killer in un sistema allogenico. Hamuro 1980 ha mostrato che esso può potenziare risposte cellulari, immuno-dipendenti, riducendo da cellule peritoneali la sintesi di prostaglandine immunosoppressive. Izawa 1982 ha proposto che il lentinano migliora la formazione di (IL-1) interleuchina-1, fattore che attiva i linfociti, ciò si

traduce in una accelerata maturazione delle cellule effettrici in linfociti T citotossici e cellule NK. Il lentinano sembra comportare una maggiore formazione di macrofagi effettori. Fruehauf 1982 ha rilevato che il lentinano aumenta la produzione di IL-1 dai monociti umani. Il trattamento con il lentinano ha determinato una considerevole diminuzione della mortalità da shock anafilattico sia in soggetti portatori di tumore che in quelli di controllo. Cawley 1987 ha studiato l'effetto del lentinano su una serie di meccanismi di difesa in fase precoce e in diverse infezioni subletali clinicamente rilevanti nei ratti. In questo studio viene dimostrato che il lentinano ha stimolato un aumento dei neutrofili periferici, accompagnato da una diminuzione della mobilitazione di queste cellule, e ha dimostrato proprietà anti-infiammatorie.

#### 5.4. ***EFFETTO SULLE PROTEINE DEL SIERO***

Una netta correlazione è stata vista da Chihara e Maeda 1982, tra l'anti tumorale lentinano e un aumento delle siero-proteine. Il rapporto d'inibizione tumorale con l'uso del lentinano è stato del 98%. Un fattore bioattivo capace di stimolare la produzione delle proteine di trasporto nella fase acuta, aptoglobina, emopexina, e ceruloplasmina è stato trovato da Suga 1986, nel siero di topo subito dopo il trattamento con lentinano. Le proteine di fase acuta sono state prodotte dai macrofagi, queste regolano la produzione di proteine di trasporto nella fase acuta in epatociti. La presenza di APPIF (proteine della fase acuta) è considerata una delle prime manifestazioni della modalità di azione del lentinano, oltre alla produzione aumentata e conseguente dilatazione vascolare, induce la produzione di IL-1.

#### 5.5. ***EFFETTO SULLE ATTIVITÀ ENZIMATICHE***

La siero dipeptidil-amminopeptidasi, è depressa nei pazienti oncologici. La ridotta attività è completamente invertita durante la regressione del tumore con la somministrazione di lentinano. Sasaki 1986, ha studiato l'effetto del lentinano sugli enzimi epatici che metabolizzano i farmaci ed ha scoperto che in vivo avviene la diminuzione del citocromo P-450, delle attività di aminopyrine N-demetilasi, anilina idrossilasi, e 7-ethoxycoumarine-O-deethylase nei microsomi epatici. In vitro non ha avuto alcun effetto sulle attività delle aminopyrine-N-demetilasi o anilina idrossilasi. L'effetto deprimente del lentinano sull'aumento del citocromo P-448 era molto maggiore della sua depressione sull'aumento del citocromo P-450 indotta da fenobarbital. L'uso potenziale del lentinano come epatoprotettore è stato considerato da Lu e Fung 1985. Essi hanno scoperto che la transaminasi sierica glutammico-

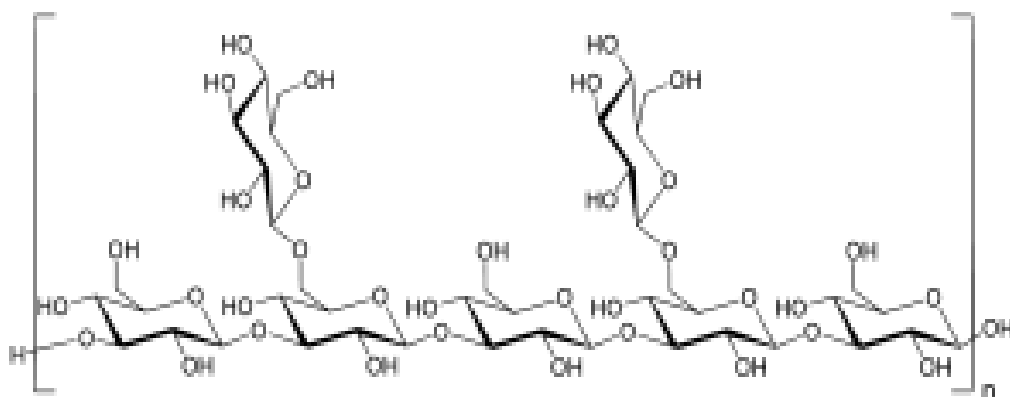
Ricerca bibliografica scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



piruvico (GPT) è stata inibita sia in vivo che in vitro nel sangue umano. Feher 1989, ha studiato gli effetti del lentinano sulla perossidazione lipidica ad induzione enzimatica, sulla ossidoinduzione della xantina, la riduzione del citocromo c e l'effetto sulla superossido dismutasi (SOD). In bassa concentrazione è diminuita l'attività SOD dei linfociti ed eritrociti da soggetti sani. In concentrazioni più elevate, ha aumentato l'attività della superossido dismutasi di eritrociti e linfociti di pazienti con cirrosi epatica. Nessun effetto antiossidante è stato osservato in NADPH e Fe<sup>3+</sup> quando stimolata la perossidazione lipidica.

### 5.6. **TOSSICITÀ ED DIPENDENZA DALL'ETÀ DELL'OSPITE**

Il lentinano ha solo un effetto collaterale leggermente tossico in applicazione in vivo a soggetti umani. Studi di tossicità del lentinano sono stati eseguiti da Moriyuki e Ichimura 1980 Ishii e Shimazu 1980 utilizzando ratti e topi. **Alte dosi** producono cianosi, convulsioni e morte. Altre prove di tossicità includono ingrossamento della milza, noduli sui reni, eritema delle orecchie, emorragie nei polmoni e addome, ingrossamento dei linfonodi mesenterici, ed edema del diaframma e dell'intestino. L'effetto del lentinano sulla fertilità e prestazioni riproduttive generali e sulla gravidanza è stato studiato da Cozens 1981. Le reazioni sono state generalmente dose-correlati, con effetti significativi sulla prole. Studi di tossicità del lentinano sulla scimmia rhesus Sortwell 1981 e il cane beagle Chesterman 1981 hanno dimostrato che una dose di 0,5mg/Kg/die non ha avuto nessun effetto collaterale. Shio 1987 ha studiato l'effetto dell'età sull'attività antitumorale del lentinano ed ho trovato che migliora la sensibilità cutanea, ed è efficace come un immunopotenziatore antitumorale a qualunque età. Tutti gli effetti collaterali sono lievi e transitori.



c) Struttura molecolare del lentinano

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



## **6. ATTIVITÀ ANTI - TUMORALE DI GANODERMA LUCIDUM**

Negli ultimi 30 anni , l' estratto acquoso, tisana, o l' estratto in alcool di *G. lucidum*, hanno dimostrato di inibire la crescita del Sarcoma 180 e di fibrosarcoma, introdotti in topi che già presentavano tumore del colon. L' estratto acquoso di *G. lucidum* è una miscela di polisaccaridi, che inibiscono la crescita del Sarcoma 180 in modo dose-dipendente. La somministrazione di questi polisaccaridi potenzia l'attività anti-tumorale della ciclofosfamide. Il tasso inibitorio era significativamente più elevato di quello nei gruppi trattati solo con polisaccaridi o solo con ciclofosfamide. Hu e Lin hanno trovato che i polisaccaridi isolati da miceli di *G. lucidum*, somministrati in dosi di 50 e 100 mg / kg, hanno inibito la crescita del sarcoma 180 in topi Balb/c e topi Kunming , con tassi inibitori che vanno dal 37,8 % al 78,1 %. Questi polisaccaridi di *G. lucidum* sono stati anche in grado di prolungare la durata della vita in topi impiantati con il carcinoma Lewis, promuovendo le attività anti-tumorali di farmaci citotossici e promuovendo lo sviluppo di immunomodulatori chimici. Le frazioni triterpeniche ( 100 e 200 mg / kg) dei corpi fruttiferi di *G. lucidum* hanno inibito non solo la crescita del tumore primario nella milza e metastasi epatiche ma anche la crescita tumorale metastatica secondaria nel fegato e nel carcinoma polmonare di Lewis. Recentemente, è stato riportato che entrambi i lipidi estratti dalle spore di *G. lucidum* avevano effetti antitumorali notevoli in modo dose-dipendente, e inibivano significativamente sia l'epatoma che il sarcoma 180 nel topo, con una inibizione che va dall' 80 % al 90 % . Questi risultati indicano che i triterpeni sono principi attivi nelle attività anti-tumorali in topi in vivo, agendo sulle cellule tumorali stesse, mentre i polisaccaridi hanno un effetto sinergico sull'attività antitumorale di farmaci citotossici come la ciclofosfamide.

### **6.1. MECCANISMI ANTITUMORALI DEI POLISACCARIDI**

Sebbene l'attività anti-tumorale di *G. lucidum* è stata documentata per lungo tempo, i veri meccanismi sottostanti questo effetto terapeutico sono ancora in attesa di chiarimento. Questi polisaccaridi suscitano questo effetto anti-tumorale attraverso l'attività citotossica, direttamente sulle cellule tumorali, o attraverso altre vie? In primo luogo, è stato dimostrato che l'aggiunta dell'estratto acquoso di *G. lucidum* alle colture di cellule tumorali del sarcoma 180 o HL- 60, non ha un'azione inibitrice diretta contro la proliferazione e l'apoptosi delle cellule tumorali,

anche a concentrazioni molto elevate, come 400 mg / L. Questi risultati suggeriscono che l'azione antitumorale avviene con meccanismi diversi dalla citotossicità diretta.

E' stato dimostrato che il Ganopolio ( un estratto di *G. lucidum* ), ha avuto effetto sulle funzioni immunitarie in trentaquattro pazienti affetti da cancro in stadio avanzato, è stato dimostrato che il trattamento con 1800 mg di Ganopolio, somministrato tre volte al giorno per via orale per 12 settimane, ha comportato un aumento significativo delle concentrazioni plasmatiche medie di alcune citochine comprese IL-2, IL-6 e IFN- $\gamma$ . Risposte farmacologiche e l'attività delle cellule natural killer, dopo il trattamento di 12 settimane con ganopolio, sono migliorate nella maggior parte dei pazienti, rispetto al trattamento di pazienti a cui non veniva somministrato ganopolio. Valutando le concentrazioni sieriche dopo l'aggiunta di estratto acquoso di *G. lucidum* in vitro, è stata dimostrata l'inibizione della crescita del sarcoma 180 poiché questo estratto induce l'apoptosi in vitro delle cellule tumorali. Questi risultati suggeriscono che i polisaccaridi estratti da *G. lucidum* sono sostanze ad attività antitumorale .

## 6.2. ***QUALI SOSTANZE ATTIVE SONO NEI SIERI ?***

Molti studi hanno dimostrato che il TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  lavorano insieme nell'indurre apoptosi delle cellule tumorali. Essi sono anche principi attivi endogeni la cui produzione è stimolata dall'effetto dei polisaccaridi di *G. lucidum* sul sistema immunitario. Pertanto, in base ai risultati di cui sopra, l'estratto acquoso di *G. lucidum* è associato a queste due citochine. Per certificare che l'estratto acquoso di *G. lucidum* e quindi questi polisaccaridi sono effettivamente stimolanti del TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , sono stati eseguiti dosaggi immunoenzimatici nel siero. I risultati hanno mostrato che il contenuto di TNF- $\alpha$  nel siero trattato con estratto acquoso da materiale grezzo di *G. lucidum*, in dosi di 5, 10, e 20g /l, era aumentato dal 18,3% al 40,1% e rispettivamente dal 14,1% al 28,1 % il contenuto di IFN -  $\gamma$ .

Il passo successivo è stato quello di studiare l'effetto dei polisaccaridi di *G. lucidum* sulla produzione di citochine da linfociti T e macrofagi, e l'effetto di questi polisaccaridi sulla proliferazione e apoptosi delle cellule tumorali. E' stata presa una popolazione pura di macrofagi e linfociti T ed è stata incubata con varie concentrazioni di polisaccaridi per 12-72h insieme a cellule tumorali, da queste colture si è osservato che i polisaccaridi di *G. lucidum* inibiscono significativamente la proliferazione delle cellule HL-60 e inducono l'apoptosi di cellule HL-60 in vitro. Dai risultati si evince che le dosi di 12,5, 50, e 200 mg/L di polisaccaridi

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



isolati da miceli di *G. lucidum*, nel terreno di coltura contenente i macrofagi, hanno inibito la proliferazione delle cellule HL-60 e promosso l'apoptosi; con un aumento del livello di TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Questi risultati insieme a quelli di altri laboratori suggeriscono che queste citochine sono indotte dalla presenza, in vitro e in vivo, di questi polisaccaridi. Sliva, ha riferito che le spore di *G. lucidum* hanno inibito la migrazione delle cellule del cancro del seno, nella forma altamente invasiva e delle cellule del cancro alla prostata. Poiché l'inibizione della motilità cellulare è direttamente legata alla inibizione della via di segnalazione, ulteriori risultati hanno mostrato che il *G. lucidum* inibisce la trascrizione dei fattori AP-1 e NF-kB. È di particolare interesse perché recenti studi hanno suggerito che AP-1 e NF-kB sono potenziali bersagli per il trattamento del cancro. È stato anche suggerito che l'attivatore del plasminogeno di tipo urochinasi (uPA) e il recettore uPA (uPAR) svolgono un ruolo cruciale nella metastasi del cancro. uPA può stimolare la migrazione delle cellule direttamente attraverso la sua attività proteolitica attivando il fattore di crescita trasformante -  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ed il fattore di crescita dei fibroblasti (FGF). Ulteriori prove hanno anche dimostrato che il Ganoderma potrebbe inibire l'espressione di uPA e uPAR, così come la secrezione di uPA, che comporta la soppressione della migrazione delle cellule tumorali, impedendo la formazione di metastasi.

Un certo numero di studi indicano che i polisaccaridi isolati da *G. lucidum* sono componenti principali anti-tumorali in vivo. L'azione anti-tumorale dei polisaccaridi differisce notevolmente a causa della loro composizione, la configurazione e le proprietà chimico-fisiche. L'attività antitumorale è dimostrata da una vasta gamma di glicani, omopolimeri o eteropolimeri molto complessi. Sebbene sia difficile correlare la struttura e attività antitumorale dei polisaccaridi complessi, possono essere dedotte alcune possibili relazioni. È stato riportato che la maggior parte dei polisaccaridi antitumorali mostrano la stessa struttura base,  $\beta$ -glucano, con differenti tipi di legami glicosidici. Pertanto è evidente che alcune caratteristiche strutturali come  $\beta$ -1,3 e  $\beta$ -1,6 sono necessari per l'azione antitumorale. I  $\beta$ -glucani contenenti principalmente legami 1,6 hanno meno attività. Glucani ad alto peso molecolare sembrano essere più efficaci di quelli a basso peso molecolare. Tuttavia, sono note numerose variazioni di polisaccaridi antitumorali.

### 6.3. ***MECCANISMI ANTI - TUMORALI DELL'ESTRATTO ALCOLICO DI G. LUCIDUM***

Sebbene la farmacologia e l'applicazione clinica di estratti acquosi di *G. lucidum* sono stati

Ricerca bibliografica scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



ampiamente documentati , poco si sa circa le molecole derivanti dall'estrazione alcolica. Ovviamente, queste molecole hanno meccanismi diversi dalle molecole estratte da soluzione acquosa di *G. lucidum* , gli studi attuali hanno dimostrato che l'estratto alcolico di *G. lucidum* suscita citotossicità direttamente su alcuni tipi di cellule tumorali in vitro. Tre nuovi aldeidi triterpenici, denominate lucialdeidi A-B-C , sono stati isolati da corpi fruttiferi di *G. lucidum* . Lucialdeidi B e C hanno mostrato effetti citotossici sul carcinoma del polmone di Lewis ( LLC ) , T – 47D e sarcoma 180. Lucialdeide-C ha mostrato la citotossicità più potente contro le linee cellulari testate. Sei nuovi triterpeni altamente ossigenati isolati da spore di *Ganoderma* hanno mostrato citotossicità diretta in vitro su linee cellulari tumorali LLC e Meth-A. È stato anche suggerito che la frazione triterpenica preparata da miceli di *G. lucidum* hanno inibito la crescita dell' epatoma umano. Il trattamento ha causato una rapida diminuzione dell'attività della crescita cellulare e della proteina regolatrice , PKC , e l'attivazione di JNK e p38 MAP chinasi, che ha comportato una fase del ciclo cellulare G2 prolungata e forte inibizione della crescita delle cellule dell' epatoma. L'estratto alcolico di *G. lucidum* ha anche inibito la proliferazione cellulare in modo dose-dipendente, mediato attraverso l' up-regolazione di p21/WAF1 e down-regolazione della ciclina D1. Inoltre, può indurre direttamente apoptosi in cellule MCF-7 , mediata attraverso up-regolazione di una proteina pro - apoptotica Bax e non dal sistema immunitario. Zhu, ha riportato che due estratti alcolici ( I e III ) da *G. lucidum* hanno fortemente inibito la crescita di cellule HeLa . Inoltre , l' estratto III ha dimostrato di essere in grado di bloccare il ciclo cellulare nella transizione dalla fase G1 alla fase S, inducendo una marcata diminuzione del livello di calcio intracellulare. Questi risultati implicano che l'estratto ha effetto sul ciclo cellulare e sulla trasduzione del segnale cellulare alterando il sistema di trasporto di calcio.

## 7. **CONCLUSIONI**

Tutti gli studi precedenti hanno mostrato chiaramente che sia lo Shiitake che il *G. lucidum* hanno proprietà immunomodulanti e anti-tumorali. Sia le attività immunomodulatorie di Shiitake che di *G. lucidum* comprendono la maturazione e il potenziamento delle funzioni delle cellule presentanti l'antigene, come le cellule dendritiche, promuovendo la fagocitosi dei fagociti mononucleari e modulando l'immunità umorale e immunità cellulare. La natura più interessante di questi funghi è la loro azione, che è stata dimostrata essere principalmente associata alla frazione di polisaccaridi. L' estratto acquoso di *G. lucidum* e la parte essiccata dello shiitake hanno mostrato significativi effetti anti-tumorali sia in vari animali portatori di

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



tumore che nell'uomo, la cui sperimentazione è avvenuta in malati terminali. Tuttavia , questi polisaccaridi non inducono le cellule tumorali all'apoptosi e né inibiscono direttamente la loro proliferazione in vitro. Entrambi, al contrario, inducono macrofagi e linfociti T a secernere TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  per il *G. lucidum*, IL-1 e IL-2 per lo shiitake. Queste sono citochine note che svolgono un ruolo importante nella soppressione della crescita delle cellule tumorali e inducono l'apoptosi delle cellule tumorali, suggerendo che l'attività antitumorale dei polisaccaridi, dello shiitake e del *G. lucidum*, si esplica principalmente attraverso l'attività immunorafforzativa in soggetti affetti da tumore. Un certo numero di studi ha anche mostrato che l'estratto alcolico o la frazione triterpenica estratta da *G. lucidum* possedeva effetti anti-tumorali correlati all'attività citotossica diretta sulle cellule tumorali. In entrambi i funghi si evince che le attività antitumorali sono promosse da beta-glucani in forme diverse.

### 7.1. ***EFFETTO ANTITUMORALE***

Nello shiitake la forma attiva è il lentinano, nel *G. lucidum* la forma attiva è rappresentata dall'insieme degli acidi ganoderici. Mentre nello shiitake il lentinano è attivo se somministrato dopo essiccamento del fungo, nel *G. lucidum* gli acidi ganoderici sono attivi solo se in soluzione acquosa, tisana.

### 7.2. ***EFFETTO IPOLIPIDEMIZZANTE***

Entrambi i funghi hanno proprietà ipolipidemizzanti. Lo shiitake ha due modalità d'azione ipolipidemizzanti, la prima modalità attraverso l'espulsione intestinale dovuta alle fibre del fungo stesso, la seconda attraverso l'azione su cellule epatiche dovuta all'eritadenina. Nel *G. lucidum* l'azione ipolipidemizzante è data dal 24,25-dihydrolanosterolo, anche questa molecola agisce a livello epatico; la differenza sostanziale è che lo shiitake ha una funzione ipolipidemizzante maggiore poiché è commestibile.

### 7.3. ***EFFETTO ANTITROMBOTICO***

Le proprietà antitrombotiche, quelle proprietà che impediscono il formarsi di coaguli spontanei, sono state riscontrate in entrambi i funghi. Anche in questo caso l'azione antitrombotica è differente nei due funghi. Lo shiitake contiene 4 molecole attive: lentinacina, deossilentinacina, 5'-AMP e 5'-GMP. Il *G. lucidum* contiene una metalloproteasi contenente zinco che si lega alla trombina in un sito diverso dal sito attivo della trombina, questo causa il ritardo delle reazioni a

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)





cascata che avvengono quando si ha la coagulazione. I meccanismi in questo caso sono diversi, le molecole secrete dallo shiitake agiscono direttamente sulle piastrine, la molecola del *G. lucidum* agisce su di una proteina ad attività enzimatica.

#### 7.4. ***EFFETTO ANTIBIOTICO***

Le attività antibiotiche dei due funghi, sono riconducibili a quanto detto per gli effetti anti-tumorali, in quanto non vi è un'azione diretta sui batteri o miceti, questi funghi non contengono molecole chiamate antibiotici, ma al contrario contengono beta-glucani che aiutano la risposta immunitaria umorale ed immunomediata.

#### 7.5. ***EFFETTO ANTIVIRALE***

L'attività antivirale è anch'essa costituita da molecole, ds-RNA forma S nello shiitake e PS-G ed LZ-8 nel *G. lucidum*, che stimolano il sistema immunitario. Viene secreto interferone per lo shiitake, vengono stimulate le differenziazioni in CD4+ (linfociti T helper) e CD8+ (linfociti T killer) dei linfociti per il *G. lucidum*.

#### 7.6. ***EFFETTO VIRILIZZANTE***

Sia nello shiitake che nel *G. lucidum* il 75% dei grassi presenti nei funghi è rappresentato da acido linoleico. L'acido linoleico viene convertito dall'organismo in diversi tipi di prostaglandine. In particolare la prostaglandina E1 è utilizzata nell'uomo per favorire l'erezione. Inoltre è ampiamente dimostrato che la somministrazione di zinco determina un aumento dei livelli plasmatici di testosterone e del numero di spermatozoi nel liquido seminale. Inoltre entrambi i funghi hanno un alto contenuto di due amminioacidi, glutammina e arginina, in particolare l'arginina di concerto con lo zinco, stimola la produzione di prostaglandine attraverso la stimolazione dei linfociti.

#### 7.7. ***EFFETTO ANTIOSSIDANTE***

E' ampiamente dimostrato che tutte le vitamine hanno effetti antiossidanti, ma in particolare lo shiitake che contiene il lentinano, ad alte dosi ha effetto sul potenziamento della superossido dismutasi (SOD), un enzima che è in grado di far diminuire la perossidazione dei lipidi. L'ossidazione dei lipidi è un fattore scatenante malattie come: arteriosclerosi e cancro. La

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



superossido dismutasi è uno dei fattori responsabili della longevità. L'acido urico è un antiossidante e deriva dall'alto contenuto nei funghi di acidi nucleici. Le vitamine presenti in entrambi i funghi sono elencate in tabella.

### 7.8. **ALTRI EFFETTI**

Sono stati indicati altri effetti benefici di questi funghi, come: riduzione della pressione arteriosa, prevenzione di emboli, diminuzione della viscosità del sangue, attività ipoglicemizzante. Queste attività non sono secondarie a quelle sopra descritte ma riguardano effetti di molecole ampiamente conosciute e studiate, che nel loro complesso migliorano la qualità della vita di ogni individuo.

### **TABELLA SOSTANZE NUTRIENTI PRESENTI**

<p>SHIITAKE Fonte (USDA-Nutrient Database)</p> <p>VALORI NUTRIZIONALI per 100g</p> <p>Energia 1,238kJ (296kcal)</p> <p>Carboidrati 75.37 g</p> <p>Zuccheri 2.21 g</p> <p>Fibre 11.5 g</p> <p>Grassi 0.99 g</p> <p>Proteine 9.58 g</p> <p>VITAMINE</p> <p>Tiamina (vit. B1) 0.3 mg</p> <p>Riboflavina (vit. B2) 1.27 mg</p> <p>Niacina (vit. B3) 14.1 mg</p> <p>Acido Pantotenico (vit. B5) 21.879 mg</p> <p>Vitamin B6 0.965 mg</p> <p>Folati (vit. B9) 163 mg</p> <p>Vitamin C 3.5 mg</p> <p>Vitamin D 3.9 mg</p> <p>Calcio 11 mg</p> <p>Ferro 1.72 mg</p> <p>Magnesio 132 mg</p> <p>Manganese 1.176 mg</p> <p>Fosforo 294 mg</p> <p>Potassio 1534 mg</p> <p>Sodio 13 mg</p> <p>Zinco 7.66 mg</p>	<p>Il <i>G. lucidum</i> non è commestibile e pertanto non esiste una tabella con valori nutrizionali.</p> <p>In alcuni studi sono riportati i seguenti valori</p> <p>Carboidrati 63.27g</p> <p>Fibre 7.77g</p> <p>Grassi 2.74g</p> <p>Proteine 16.79g</p> <p>VITAMINE</p> <p>Vitamina D 3.2 mg</p> <p>parti per milione(ppm)</p> <p>Ca (1.99%±0.04),</p> <p>K (1.11%±0.04),</p> <p>Na (229.88%±0.34),</p> <p>Fe (121.37%±1.82),</p> <p>Mn (71.06%±1.56),</p> <p>Zn (51.49%±2.16)</p> <p>P (30.17%±1.29)</p> <p>Mg (0.34%±0.01)</p> <p>Cu (7.43%±0.13)</p>
--	---

Ricerca bibliografico scientifica commissionata da FEXTAL S.r.l. Via Molino della Croce n. 5 - 27029 Vigevano (PV)



## Bibliografia

1. Yamamoto Y, Shirono H, Kono K, Ohashi Y. (Nov 1997). *Immunopotentiating activity of the water-soluble lignin rich fraction prepared from LEM--the extract of the solid culture medium of *Lentinus edodes* mycelia.*
2. Mach CM, Fugii H, Wakame K, Smith J (2008). *Evaluation of active hexose correlated compound hepatic metabolism and potential for drug interactions with chemotherapy agents.*
3. Matsui Y, Uhara J, Satoi S, *et al.* (luglio 2002). *Improved prognosis of postoperative hepatocellular carcinoma patients when treated with functional foods: a prospective cohort study.*
4. Turner J, Chaudhary U (marzo 2009). *Dramatic prostate-specific antigen response with activated hemicellulose compound in metastatic castration-resistant prostate cancer.*
5. Cowawintawewat S, Manoromana S, Sriplung H, *et al.* (marzo 2006). *Prognostic improvement of patients with advanced liver cancer after active hexose correlated compound (AHCC) treatment.*
6. Gao Y, Zhang D, Sun B, Fujii H, Kosuna K, Yin Z (ottobre 2006). *Active hexose correlated compound enhances tumor surveillance through regulating both innate and adaptive immune responses.*
7. Aviles H, Belay T, Vance M, Sun B, Sonnenfeld G (ottobre 2004). *Active hexose correlated compound enhances the immune function of mice in the hindlimb-unloading model of spaceflight conditions.*
8. Kim H, Kacew S, Lee B (1999). *In vitro chemopreventive effects of plant polysaccharides (*Aloe barbadensis* miller, *Lentinus edodes*, *Ganoderma lucidum* and *Coriolus versicolor*).*
9. Yang P, Liang M, Zhang Y, Shen B. (Aug 2008). *Clinical application of a combination therapy of lentinan, multi-electrode RFA and TACE in HCC.*
10. Nimura H, Mitsumori N, Takahashi N, (Jun 2006). *[S-1 combined with lentinan in patients with unresectable or recurrent gastric cancer].*
11. Nakano H, Namatame K, Nemoto H, Motohashi H, Nishiyama K, Kumada K. (1999). *A multi-institutional prospective study of lentinan in advanced gastric cancer patients with unresectable and recurrent diseases: effect on prolongation of survival and improvement of quality of life.*
12. Oba K, Kobayashi M, Matsui T, Koderia Y, Sakamoto J (luglio 2009). *Individual Patient Based Meta-analysis of Lentinan for Unresectable/Recurrent Gastric Cancer.*
13. Hazama S, Watanabe S, Ohashi M, *et al.* (luglio 2009). *Efficacy of Orally Administered Superfine Dispersed Lentinan ( $\beta$ -1,3-Glucan) for the Treatment of Advanced Colorectal Cancer.*
14. Kataoka H, Shimura T, Mizoshita T, *et al.* (2009). *Lentinan with S-1 and paclitaxel for gastric cancer chemotherapy improve patient quality of life.*
15. Isoda N, Eguchi Y, Nukaya H, *et al.* (2009). *Clinical efficacy of superfine dispersed lentinan ( $\beta$ -1,3-glucan) in patients with hepatocellular carcinoma.*
16. Shimizu K, Watanabe S, Watanabe S, *et al.* (2009). *Efficacy of oral administered superfine dispersed lentinan for advanced pancreatic cancer.*
17. [Inhibition of Mouse Sarcoma 180 by Polysaccharides from \*Lentinus edodes\* \(Berk.\) Sing.](#)  
Goro Chihara, Yukiko Maeda, Junji Hamuro, Takuma Sasaki, Fumiko Fukoka.  
*Nature* 222, 687-688 doi:10.1038/222687a0

- 18.Hirasawa M, Shouji N, Neta T, Fukushima K, Takada K (Feb 1999).*Three kinds of antibacterial substances from Lentinus edodes (Berk.) Sing. (Shiitake, an edible mushroom)*. Int J Antimicrob Agents
- 19.Hatvani N (gennaio 2001).*Antibacterial effect of the culture fluid of Lentinus edodes mycelium grown in submerged liquid culture*.
- 20.Aviles H, O'Donnell P, Orshal J, Fujii H, Sun B, Sonnenfeld G (aprile 2008).Active hexose correlated compound activates immune function to decrease bacterial load in a murine model of intramuscular infection.
- 21.Ritz BW (settembre 2008).Supplementation with active hexose correlated compound increases survival following infectious challenge in mice.
- 22.Tsujinaka T, Yokota M, Kambayashi J, Ou MC, Kido Y, Mori T (1990). Modification of septic processes by beta-glucan administration.
- 23.Ye SF, Wakame K, Ichimura K, Matsuzaki S (marzo 2004).Amelioration by active hexose correlated compound of endocrine disturbances induced by oxidative stress in the rat.
- 24.Ye SF, Ichimura K, Wakame K, Ohe M (dicembre 2003).Suppressive effects of Active Hexose Correlated Compound on the increased activity of hepatic and renal ornithine decarboxylase induced by oxidative stress.
- 25.Takehara M, Kuida K, Mori K (1979).Antiviral activity of virus-like particles from Lentinus edodes (Shiitake).
- 26.Gordon M, Bihari B, Goosby E, Gorter R, Greco M, Guralnik M, Mimura T, Rudinicki V, Wong R, Kaneko Y (1998).A placebo-controlled trial of the immune modulator, lentinan, in HIV-positive patients: a phase I/II trial.
- 27.Tochikura TS, Nakashima H, Yamamoto N (1989).Antiviral agents with activity against human retroviruses..
- 28.Suzuki H, Okubo A, Yamazaki S, Suzuki K, Mitsuya H, Toda S (1989).Inhibition of the infectivity and cytopathic effect of human immunodeficiency virus by water-soluble lignin in an extract of the culture medium of Lentinus edodes mycelia (LEM)..
- 29.Sarkar S, Koga J, Whitley RJ, Chatterjee S (1993).Antiviral effect of the extract of culture medium of Lentinus edodes mycelia on the replication of herpes simplex virus type 1.
- 30.Odani S, Tominaga K, Kondou S, Hori H, Koide T, Hara S, Isemura M, Tsunasawa S (1999).The inhibitory properties and primary structure of a novel serine proteinase inhibitor from the fruiting body of the basidiomycete, Lentinus edodes.
- 31.Nogusa S, Gerbino J, Ritz BW (febbraio 2009).Low-dose supplementation with active hexose correlated compound improves the immune response to acute influenza infection in C57BL/6 mice.
- 32.Aviles H, O'Donnell P, Sun B, Sonnenfeld G (dicembre 2006).Active hexose correlated compound (AHCC) enhances resistance to infection in a mouse model of surgical wound infection.
- 33.Ritz BW, Nogusa S, Ackerman EA, Gardner EM (novembre 2006).Supplementation with active hexose correlated compound increases the innate immune response of young mice to primary influenza infection.
- 34.Shimada S, Komamura K, Kumagai H, Sakurai H (2004).[Inhibitory activity of shiitake flavor against platelet aggregation](#).
- 35.[Increase in faecal nitrosamines in Japanese individuals given a Western diet](#). Kunio Suzuki & Tomotari Mitsuoka. Nature 294, 453-456 doi:10.1038/294453a0,May 1984 [Books](#)
- 36.*Philip Morrison Scientific American 250, 24-31 doi:10.1038/scientificamerican0584-24 13 October 2005*
- 37.[Spotlight on Osaka](#) NatureJobs doi:10.1038/nj0093 8 June 2011
- 38.[Dietary fiber intake and risk of cardiovascular disease in the Japanese population: the Japan Public Health Center-based study cohort](#) Y Kokubo, H Iso, I Saito, K Yamagishi, J Ishihara, European Journal of Clinical Nutrition 65, 1233-1241 doi:10.1038/ejcn.2011.100

39. [FUNGI IN RELATION TO MAN](#) J. RAMSBOTTOM *Nature* 148, 100-103 doi:10.1038/148100a0 3 January 2012
40. [Hypersensitivity pneumonia: the role of lung biopsy in diagnosis and management](#) Jeffrey L Myers *Modern Pathology* 25, S58-S67 doi:10.1038/modpathol.2011.152 25 September 2007
41. [Three major dietary patterns are all independently related to the risk of obesity among 3760 Japanese women aged 18–20 years](#) H Okubo, S Sasaki, K Murakami, M K Kim, Y Takahashi, *International Journal of Obesity* 32, 541-549 doi:10.1038/sj.ijo.0803737 14 February 2010
42. [Exploring the sequence determinants of amyloid structure using position-specific scoring matrices.](#) Sebastian Maurer-Stroh, Maja Debulpaepe, Nico Kuemmerer, Manuela Lopez de la Paz, Ivo Cristiano Martins, *Nature Methods* 7, 237-242 doi:10.1038/nmeth.1432 4 May 2011
43. [Bioavailability of vitamin D2 from UV-B-irradiated button mushrooms in healthy adults deficient in serum 25-hydroxyvitamin D: a randomized controlled trial](#) P Urbain, F Singler, G Ihorst, H-K Biesalski & H Bertz *European Journal of Clinical Nutrition* 65, 965-971 doi:10.1038/ejcn.2011.53 27 June 2013
44. [Hypericin-photodynamic therapy leads to interleukin-6 secretion by HepG2 cells and their apoptosis via recruitment of BH3 interacting-domain death agonist and caspases](#) M Barathan, V Mariappan, E M Shankar, B JJ Abdullah, K L Goh *Cell Death and Disease* 4, e697 i:10.1038/cddis.2013.219 9 February 2011
45. [Styrylpyrone-class compounds from medicinal fungi \*Phellinus\* and \*Inonotus\* spp., and their medicinal importance](#) In-Kyoung Lee & Bong-Sik Yun *The Journal of Antibiotics* 64, 349-359 doi: 10.1038/ja. 2011.2  
46. February 2007
47. [The anti-tumor effect of \*Ganoderma Lucidum\* is mediated by cytokines released from activated macrophages and T lymphocytes.](#) Sheng-Yuan Wang, Ming-Ling Hsu1, Hui-Chi Hsu4, Shih-Sheng Lee5, Ming-Shi Shiao1, Chi-Kuan
48. [Target proteins of ganoderic acid DM provides clues to various pharmacological mechanisms](#) Jie Liu, Kuniyoshi Shimizu, Akinobu Tanaka, Wakako Shinobu, Koichiro Ohnuki, Takanori Nakamura Ryuichiro Kondo 18 February 2013
49. [Middle-redox potential laccase from \*Ganoderma\* sp.: its application in improvement of feed for monogastric animals](#) Krishna Kant Sharma, Bhuvnesh Shrivastava, V. R. B. Sastry, Neeta Sehgal & Ramesh Chander Kuhad
50. [Effect of Inversion of a Small Piece from the Fruit-Body of \*Ganoderma lucidum\* \(Leyss.\) Karst. growing in situ on the Trunk of \*Casuarina equisetifolia\*](#) S. R. BOSE *Nature* 145, 899-900 doi:10.1038/145899b0
51. [Target proteins of ganoderic acid DM provides clues to various pharmacological mechanisms](#) Jie Liu, Kuniyoshi Shimizu, Akinobu Tanaka, Wakako Shinobu, Koichiro Ohnuki,

*Scientific Reports 2*, doi:10.1038/srep00905 11 January 2012

- 52.. [Lanostane-type triterpenes from the sporoderm-broken spores of \*Ganoderma lucidum\*](#)
53. Bing-Ji Ma, Yan Zhou, Yuan Ruan, Jin-Chuan Ma, Wei Ren *The Journal of Antibiotics* 65, 165-167 doi:10.1038/ja.2011.135 15 October 1998
- 54.. [Chemical Structure of the Water-Insoluble Polysaccharide Isolated from the Fruiting Body of \*Ganoderma lucidum\*](#) Jinghua Chen, Jinping Zhou, Lina Zhang, Yo Nakamura & Takashi Norisuye *Polymer Journal* 30, 838-842 doi:10.1295/polymj.30.838 27 July 2011
- 55.. [Ganodermycin, a novel inhibitor of CXCL10 expression from \*Ganoderma applanatum\*](#) Mathias Jung, Johannes C Liermann, Till Opatz & Gerhard Erkel *The Journal of Antibiotics* 64, 683-686 doi:10.1038/ja.2011.64 17 August 1957
- 56.. [Ganoderma lucidum polysaccharides reduce methotrexate-induced small intestinal damage in mice via induction of epithelial cell proliferation and migration](#) i-hua Chen, Zhi-bin Lin & Wei-dong Li *Acta Pharmacologica Sinica* 32, 1505-1512 doi:10.1038/aps.2011.126 May 2008
57. [Reversal effect of \*Ganoderma lucidum\* polysaccharide on multidrug resistance in K562/ADM cell line](#)
58. Wei-dong Li, Bo-di Zhang, Ran Wei, Ji-hong Liu & Zhi-bin Lin *Acta Pharmacologica Sinica* 29, 620-627 doi:10.1111/j.1745-7254.2008.00776.x September 2005
- 59.. [Effects of \*Ganoderma lucidum\* polysaccharides on proliferation and cytotoxicity of cytokine-induced killer cells](#) Xiao-ling Zhu & Zhi-bin Lin *Acta Pharmacologica Sinica* 26, 1130-1137 doi:10.1111/j.1745-7254.2005.00171.x September 2008
60. [Randomized clinical trial of an ethanol extract of \*Ganoderma lucidum\* in men with lower urinary tract symptoms](#) Masanori Noguchi, Tatsuyuki Kakuma, Katsuro Tomiyasu, Akira Yamada, Kyogo Itoh, *Asian Journal of Andrology* 10, 777-785 doi:10.1111/j.1745-7262.2008.00361.x 15 May 2013
61. [A protocol for isolation of target proteins of natural compounds](#) Liu Jie, Shimizu Kuniyoshi, Tanaka Akinobu, Shinobu Wakako, Ohnuki Koichiro *Protocol Exchange* doi:10.1038/protex.2013.051 26 June 2012
62. [Genome sequence of the model medicinal mushroom \*Ganoderma lucidum\*](#)
63. Shilin Chen, Jiang Xu, Chang Liu, Yingjie Zhu, David R. Nelson *Nature Communications* 3, 913 doi:10.1038/ncomms1923 July 2008
64. [Effect of an extract of \*Ganoderma lucidum\* in men with lower urinary tract symptoms: a double-blind, placebo-controlled randomized and dose-ranging study](#) Masanori Noguchi, Tatsuyuki Kakuma, Katsuro Tomiyasu, Yoshiko Kurita, Hiroko Kukihara. *Asian Journal of Andrology* 10, 651-658 doi:10.1111/j.1745-7262.2008.00336.x 24 November 1983
65. [PC-SPES: a herbal therapy for the treatment of hormone refractory prostate cancer](#) J-P Meyer & D A Gillatt *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*

## **PROFILO DEL DR. SERGIO SANTANGELO ESTENSORE DELLA RICERCA:**

Laureato in scienze biologiche ad indirizzo biomolecolare con Tesi dal titolo "Farmacoresistenze di HIV", esperto in analisi biomolecolari su genomi virali, batterici, umani con all'attivo un brevetto attualmente in produzione, frutto di ricerca nel campo citologico ed altre ricerche in corso.

Autore del saggio "Seminologia e le cause dell'infertilità maschile" e di due saggi sui virus.

Ricercatore autonomo per l'individuazione delle cellule staminali embrionali sul sangue periferico materno.

Ricercatore autonomo per l'origine dei virus dai genomi complessi.

Esperto di genetica medica presso Centro Polispecialistico Cerasole (CE).