

# 14° CONGRESSO NAZIONALE SINut

12-14 settembre 2024

Principi di micoterapia:  
dall'Asia all'Europa

dr.Marco Brancaleoni

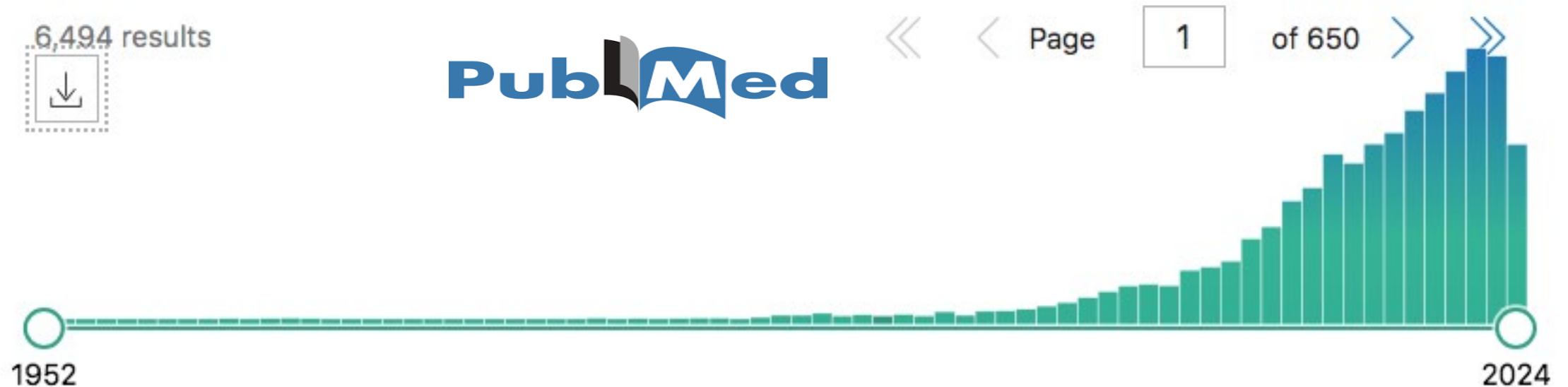
Bologna  
Hotel Savoia Regency

SINut  
Società Italiana di Nutraceutica



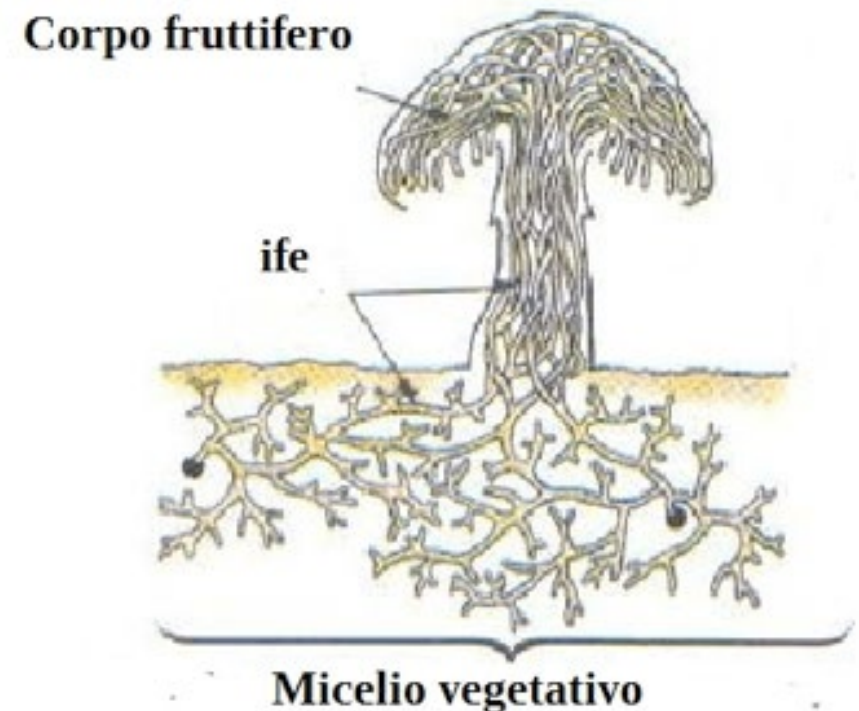
I nostri antenati hanno usato i funghi come medicina per migliaia di anni. Il medico greco **Ippocrate**, intorno al 450 a.C., classificò l'Amadoumushroom (Fomes fomentarius) come un potente antinfiammatorio e per cauterizzare le ferite. L'alchimista **Tao Hongjing, del V secolo**, descrisse diversi funghi medicinali, tra cui Ling zhi (Ganoderma lucidum) e Zhu ling (Dendropolyporus umbellatus), alcuni dei quali, a quanto si dice, erano stati usati da Shennong molti secoli prima. **Ötzi**, l'uomo venuto dal ghiaccio, vissuto circa 5300 anni fa, portava con sé Amadou e un polypore di betulla legati in una sacca per aiutarlo a sopravvivere sulle Alpi del nord Italia. **Di recente, i funghi sono emersi come una meravigliosa fonte di nutraceutici, antiossidanti, anticancro, prebiotici, immunomodulanti, antinfiammatori, cardiovascolari, antimicrobici e antidiabetici.**

I funghi hanno una lunga storia di utilizzo nella medicina orientale, in europa solo qualche utilizzo sporadico in passato. Solo negli ultimi anni i loro effetti leggendari nella promozione della buona salute e vitalità sono supportati da studi contemporanei.



I funghi non appartengono né al regno animale ,né a quello vegetale,  
costituiscono il  
**regno dei funghi.**

i funghi presentano una parte  
filamentosa, micelio,  
e corpi fruttiferi.  
Contengono principi  
attivi utili per la salute umana



La produzione totale di funghi commestibili (compresi i tartufi), secondo la FAO (2022) è stata di 42,79 milioni di tonnellate nel 2022, di cui la Cina è stata produttrice di oltre 19 milioni di tonnellate (43%), seguita dal Giappone (441 mila tonnellate), dagli Stati Uniti (384 mila tonnellate) e dai Paesi Bassi (190 mila tonnellate)

| Countries That Produce The Most Mushrooms |                |                |             |
|-------------------------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Top 20 Countries                          |                | 93,879,022,609 |             |
| Rank                                      | Country        | Pounds         | % Of Top 20 |
| 1                                         | China          | 88,184,800,000 | 93.93%      |
| 2                                         | Japan          | 1,040,161,762  | 1.11%       |
| 3                                         | United States  | 816,326,694    | 0.87%       |
| 4                                         | Netherlands    | 573,201,200    | 0.61%       |
| 5                                         | India          | 443,128,620    | 0.47%       |
| 6                                         | Poland         | 403,224,998    | 0.43%       |
| 7                                         | Spain          | 365,988,966    | 0.39%       |
| 8                                         | Canada         | 292,308,361    | 0.31%       |
| 9                                         | United Kingdom | 232,940,149    | 0.25%       |
| 10                                        | Iran           | 219,961,551    | 0.23%       |
| 11                                        | Russia         | 190,430,666    | 0.20%       |
| 12                                        | France         | 176,391,646    | 0.19%       |
| 13                                        | Germany        | 173,569,733    | 0.18%       |
| 14                                        | Ireland        | 152,691,981    | 0.16%       |
| 15                                        | Italy          | 152,581,750    | 0.16%       |
| 16                                        | Turkey         | 122,257,202    | 0.13%       |
| 17                                        | Australia      | 107,969,060    | 0.12%       |
| 18                                        | Hungary        | 86,862,028     | 0.09%       |
| 19                                        | Indonesia      | 74,271,443     | 0.08%       |
| 20                                        | Belarus        | 69,954,797     | 0.07%       |
| Source: FAO/2020 (Rob Cook)               |                |                |             |



Circa 14.000 specie di funghi sono state riconosciute e il 10% di essi sono funghi commestibili che sono stati ampiamente utilizzati in campo medico o alimentare.

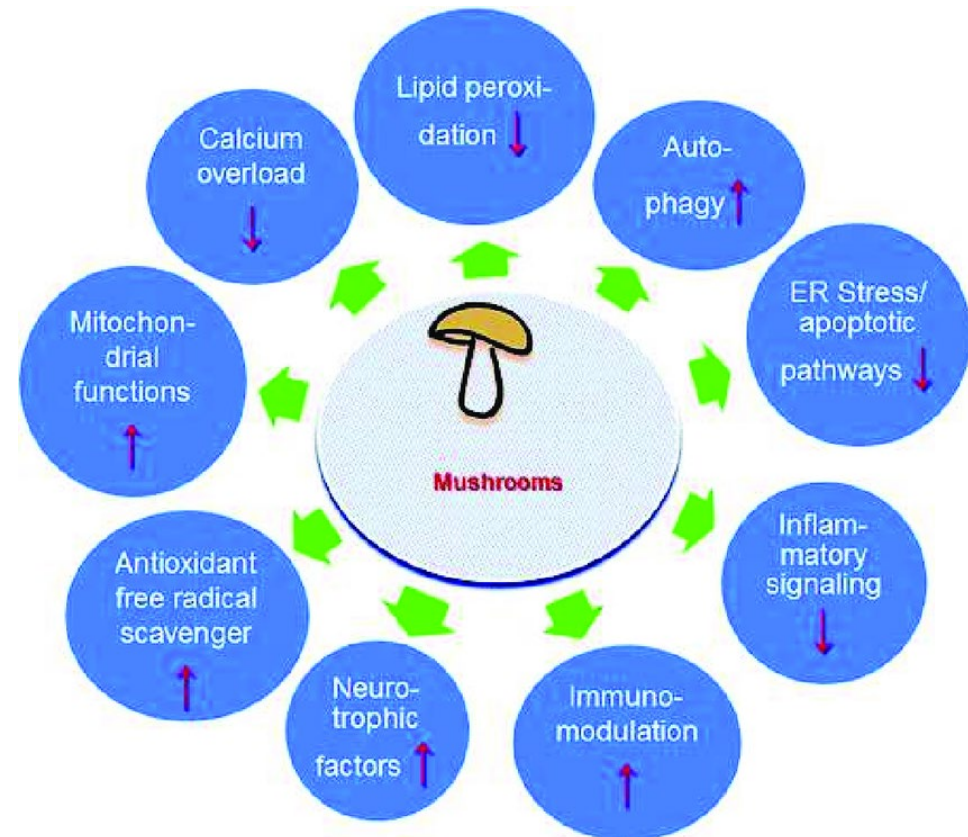
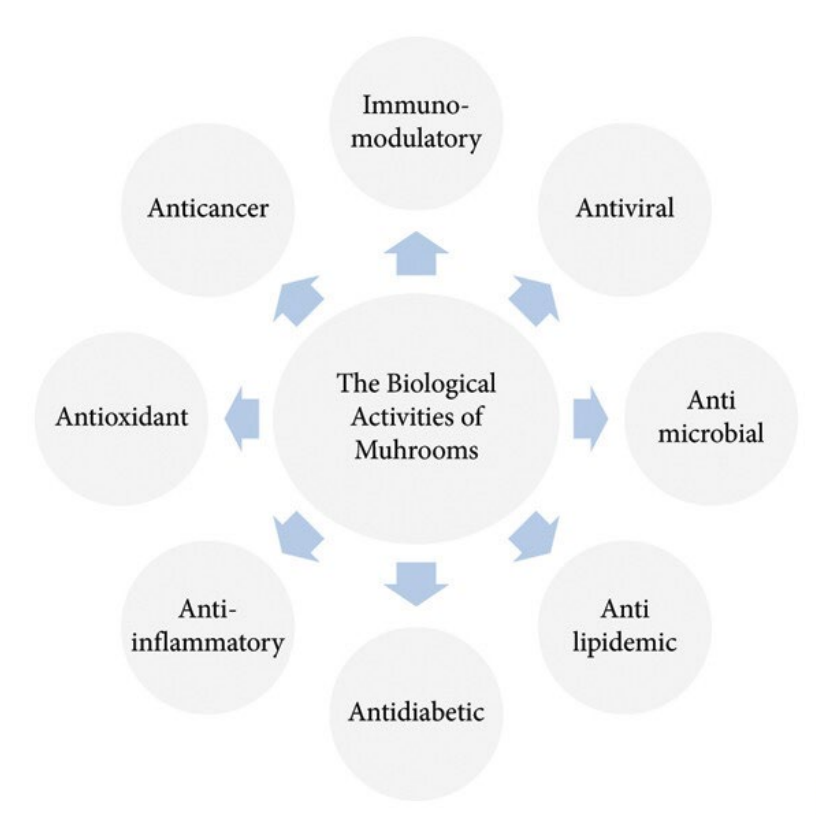
700 specie possono essere consumati in modo sicuro e sono utili per la salute

sono 270 le specie di funghi che hanno un potenziale terapeutico e possono contribuire al benessere umano.

(El Sheikha & Hu, 2018)



i funghi sono emersi come una meravigliosa fonte di nutraceutici, antiossidanti, antitumorali, prebiotici, immunomodulanti, antinfiammatori, cardiovascolari, antimicrobici e antidiabetici



I funghi commestibili sono considerati un alimento altamente nutriente con un grande valore funzionale

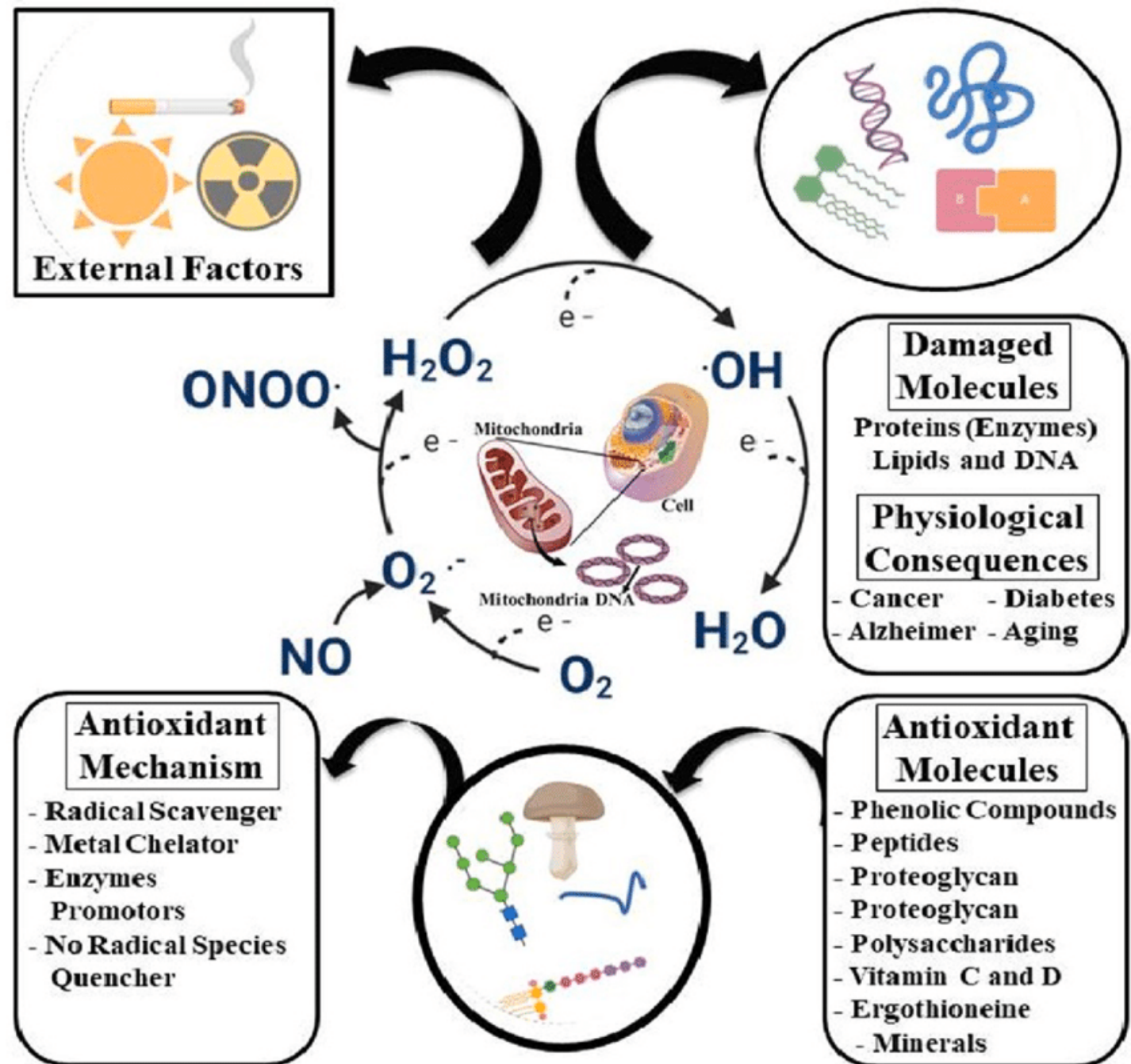
I principali costituenti nutrizionali della sostanza secca dei funghi sono:

- carboidrati, digeribili (trealosio, glicogeno, mannitolo e glucosio) e carboidrati non digeribili (chitina, mannani e  $\beta$ -glucano)
- Tutti gli amminoacidi essenziali
- acidi grassi polinsaturi (PUFA) in una proporzione significativamente più alta rispetto agli acidi grassi saturi
- vitamina D e una buona quantità di vitamine del gruppo B
- vari minerali



I componenti dei funghi che sono noti per le loro forti proprietà antiossidanti includono:

- fenoli,
- flavonoidi,
- glicosidi,
- polisaccaridi
- tocoferoli,
- ergotioneina,
- carotenoidi e
- acido ascorbico



# **Oxidative stress has a critical role in the development of diabetes mellitus**

The Antioxidant Properties of Mushroom Polysaccharides can Potentially Mitigate Oxidative Stress, Beta-Cell Dysfunction and Insulin Resistance

The review of current literature presented here focusses, therefore, on the antioxidant properties of mushroom polysaccharides used in the management of diabetic complications

GLICAZIONE  
OSSIDAZIONE  
PEROSSIDAZIONE

PROTEINE  
GLUCOSIO  
LIPIDI

ROS  
RNS

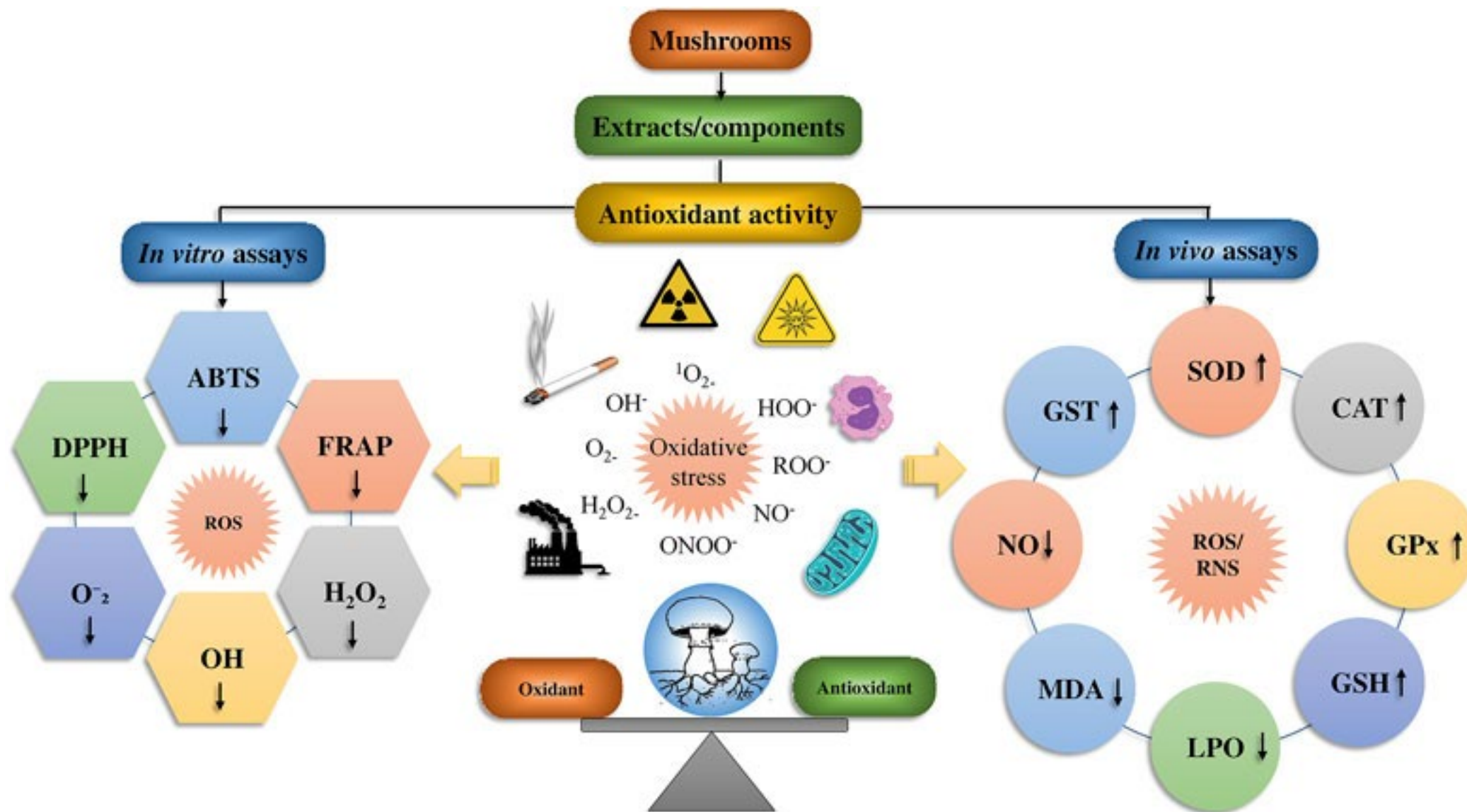
STRESS OSSIDATIVO



Mushroom  
Polysaccharides

Antioxidant  
Mechanism

- Protectors of mitochondrial components
- ROS eliminators
- RS scavengers
- Fe<sup>2+</sup> chelators
- Lipid peroxidation inhibitors
- increase enzymes activities
- chain breaking, free radical scavenger
- OH scavenging
- Hydrogen atom transfer (HAT)
- Electron transfer (ET) mechanism



Flavonoids, pheolics polisaccharides, glycosides, ergothioneine, carotenoids, tocopherols, and ascorbic acid were identified as the antioxidant substances present in fruit bodies, mycelium, and broth.



**Table 1** - Medicinal mushroom species with anti-diabetic effects.

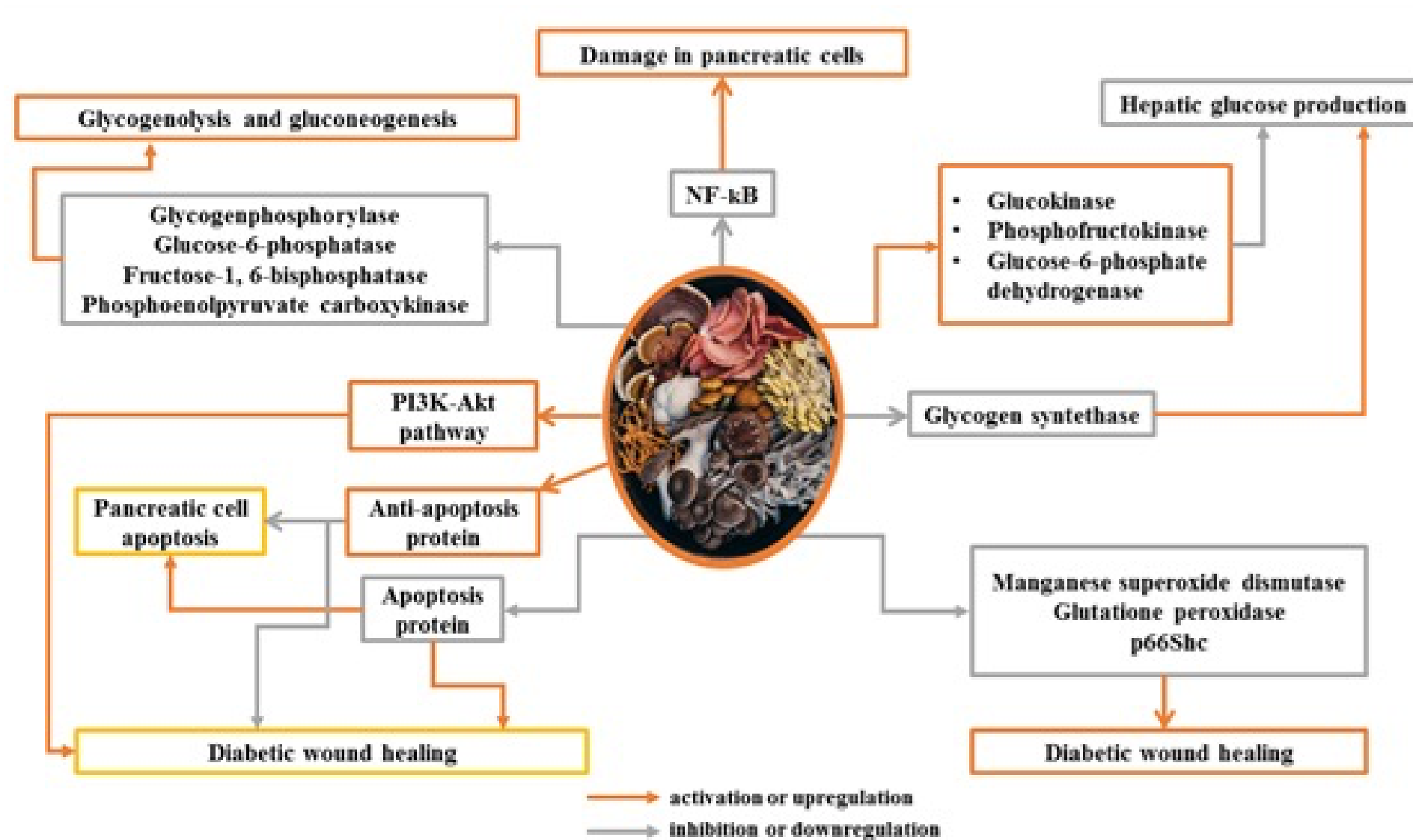
| Species                                                                    | Antidiabetic effects                                                                                                                                                  | Commercial products* | References                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Agaricus bisporus</i> (White button mushroom)                           | Decrease TBARS, cholesterol, TG, LDL, MDA; increase antioxidants; increase liver and body weight; repaire pancreatic tissue damage                                    | FB                   | Abou Zaid et al. 2017; Jeong et al. 2010; Liu et al. 2013; Mircea et al. 2018 |
| <i>Agaricus subrufescens</i> ( <i>A. blazei</i> , <i>A. brasiliensis</i> ) | Increase insulin resistance; increase adiponectin concentrations                                                                                                      | FB & E               | Kim et al. 2005                                                               |
| <i>Agaricus sylvaticus</i> (Sun mushroom)                                  | Decrease TC, TG; increase AOA                                                                                                                                         | FB                   | Fortes 2011                                                                   |
| <i>Auricularia auricula-judae</i> (Jew's Ear, Jelly Ear mushroom)          | Decrease TC, TG, and plasma glucose concentrations                                                                                                                    | FB & E               | Kim et al. 2007                                                               |
| <i>Coprinus comatus</i> (Shaggy ink cap)                                   | Decrease cholesterol, TC, TG, MDA, and plasma glucose concentrations; increase HDL concentration and antioxidants in liver and kidney                                 | FB & E               | Yu et al. 2009                                                                |
| <i>Ganoderma lucidum</i> (Lingzhi)                                         | Decrease blood glucose level, lipid peroxidation, HbA1c; increase AOA; regulate liver enzymes; alter gut microbiota                                                   | E                    | De Silva et al. 2012; Ma et al. 2015; Rašeta et al. 2020                      |
| <i>Grifola frondosa</i> (Maitake)                                          | Decrease blood glucose level, HbA1c; decrease biomarkers of nephropathy (BUN, SCr, UA, NAG); alter gut microbiota                                                     | FB & E               | De Silva et al. 2012; Jiang et al. 2020a; Kou et al. 2019                     |
| <i>Hericium erinaceus</i> (Lion's Mane mushroom)                           | Decrease serum glucose level; increase serum insulin level and antioxidants                                                                                           | E                    | Liang et al. 2013                                                             |
| <i>Inonotus obliquus</i> (White rot fungus/ Chaga)                         | Decrease blood glucose level, cholesterol, TG, LDL, MDA; increase antioxidants activity; increase PI3K-p85, p-Akt (ser473), GLUT expression                           | E                    | Lu et al. 2010; Wang et al. 2017                                              |
| <i>Lentinus edodes</i> (Shiitake)                                          | Decrease blood glucose levels; increase glucose metabolism; decrease insulin resistance; modulation of the gut microbiome                                             | FB & E               | Afiati et al. 2019; Hata 2021; Yang et al. 2018                               |
| <i>Phellinus</i> spp.                                                      | Decrease blood glucose and TG levels; regulate lipid metabolism;                                                                                                      | E                    | De Silva et al. 2012; Kim et al. 2010                                         |
| <i>Pleurotus</i> spp. (Oyster mushrooms)                                   | Decrease blood sugar; increase Catalase activity; repairs the pancreas, liver, and kidney tissues; inhibition of $\alpha$ -amylase and $\alpha$ -glucosidase activity | FB                   | Balaji et al. 2020; Omale et al. 2020; Prabu and Kumuthakalavalli 2017        |
| <i>Schizophyllum commune</i>                                               | Decrease blood glucose and MDA levels; increase the length of small intestine; restoration of renal parameters; improved liver enzymes levels                         | E                    | Ekowati et al. 2018; Muthuramalingam et al. 2019; Sharma et al. 2021          |
| <i>Tremella fuciformis</i> (Snow fungus)                                   | Decrease blood glucose; increase glucose tolerance                                                                                                                    | E                    | De Silva et al. 2012                                                          |
| <i>Tremella mesenterica</i> (Yellow brain mushroom)                        | Decrease blood glucose, TC, TG; increase glucose tolerance                                                                                                            | Unknown              | De Silva et al. 2012                                                          |
| <i>Trametes versicolor</i>                                                 | Decrease blood glucose, TC, TG, and LDL levels; decrease destruction of liver tissue; increase HDL concentration; increase bone strength                              | E                    | Alvandi et al. 2020a; Chen et al. 2015a; Shokrzadeh et al. 2017               |

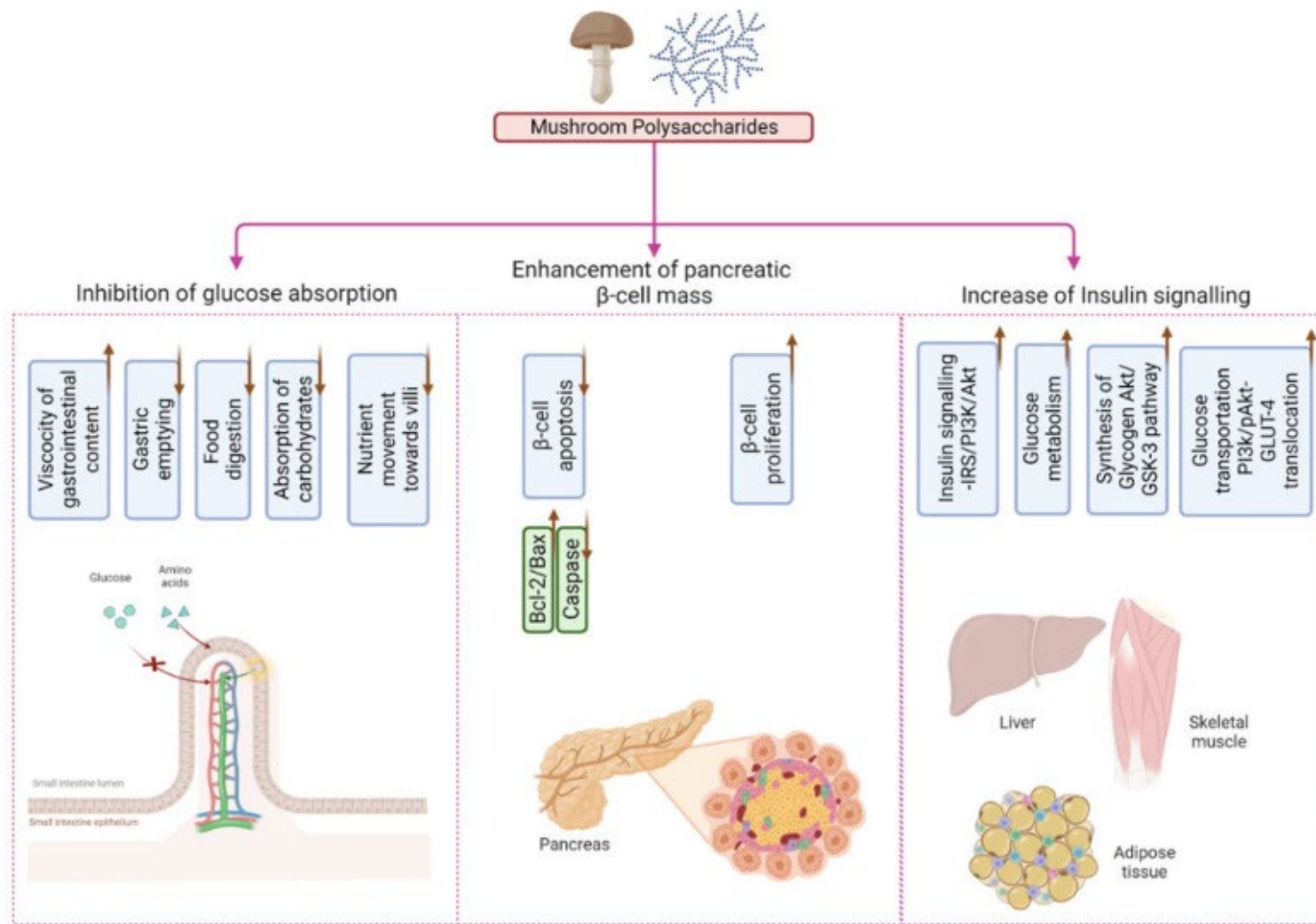
# Medicinal mushrooms as potential therapeutic agents in the treatment of diabetes mellitus: a review with focusing on in vivo and clinical studies

**Table 2.** Clinical trials of medicinal mushrooms for antidiabetic activity.

| Species                                                               | Clinical trial                                                         | Results                                                                                                                                          | References             |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <i>Agaricus bisporus</i><br>(fruiting body)                           | 37 pre-diabetics (100 g, 16 daily weeks)                               | Increase antioxidant enzymes and anti-inflammatory hormones; decrease oxidative stress factors, carboxymethyl lysine, and methylglyoxal in serum | Calvo et al. 2016      |
| <i>Agaricus blazei</i><br>(fruiting body)                             | 536 diabetic patients (1,500 mg daily, 12 weeks)                       | Decrease HOMA IR index; increase plasma adiponectin concentration and insulin resistance                                                         | Hsu et al. 2007        |
| <i>Ganoderma lucidum</i><br>(polysaccharides)                         | 71 diabetic patients (1,800 mg three times daily, 12 weeks)            | Decrease HbA1c and fasting blood glucose                                                                                                         | Gao et al. 2004        |
| <i>Agaricus sylvaticus</i>                                            | 56 patients with colorectal cancer (30 mg kg <sup>-1</sup> , 6 months) | Decrease fasting blood glucose, TG, cholesterol                                                                                                  | Fortes et al. 2008     |
| <i>Pleurotus ostreatus</i> & <i>P. cystidiosus</i><br>(fruiting body) | 28 diabetic patients (50 mg kg <sup>-1</sup> body weight)              | Decrease blood sugar levels; increase glucokinase and insulin secretion                                                                          | Jayasuriya et al. 2015 |

## Possible cellular mechanisms of antidiabetic effect of medicinal mushrooms

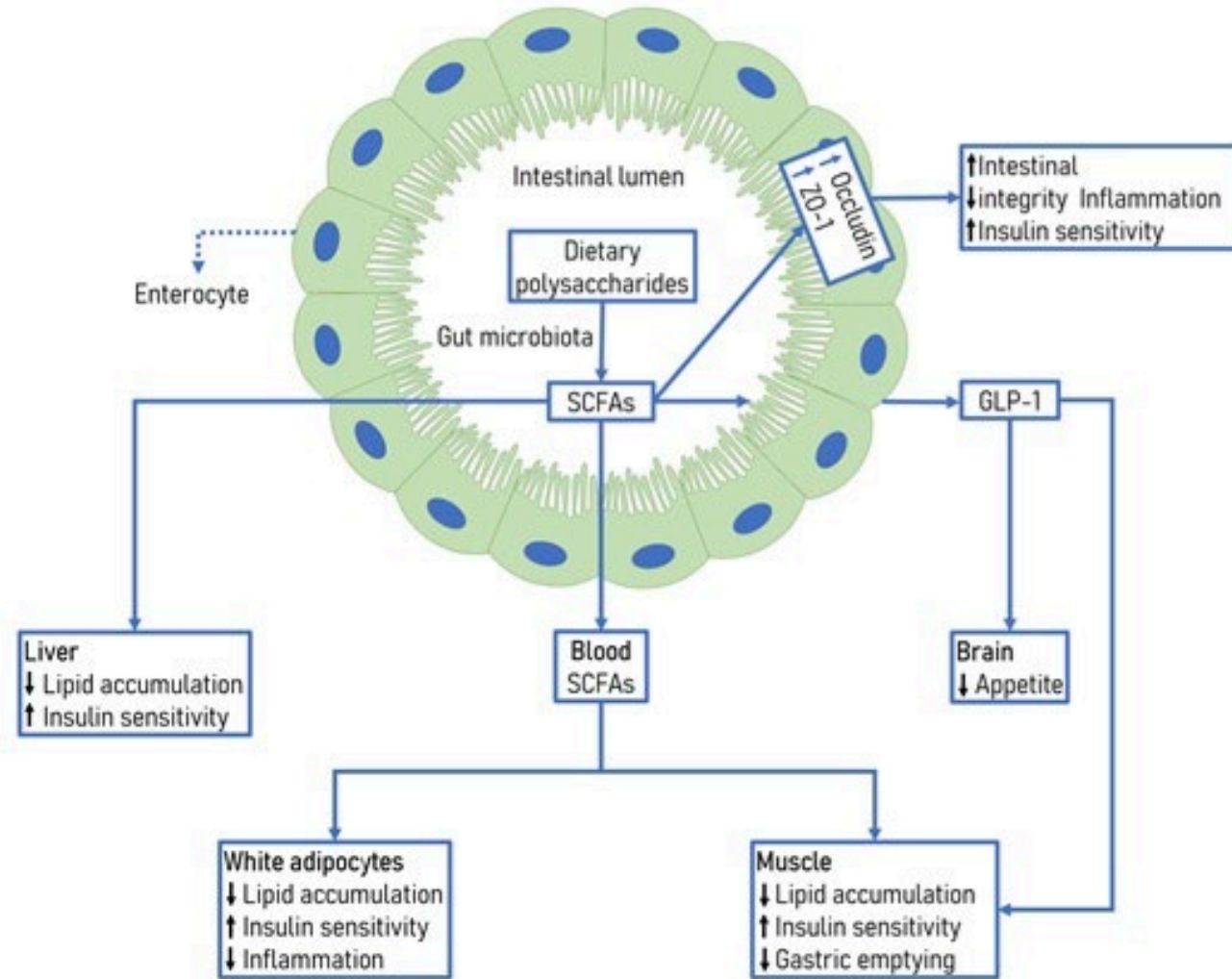




[Molecules](#). 2023 Mar; 28(6): 2837.

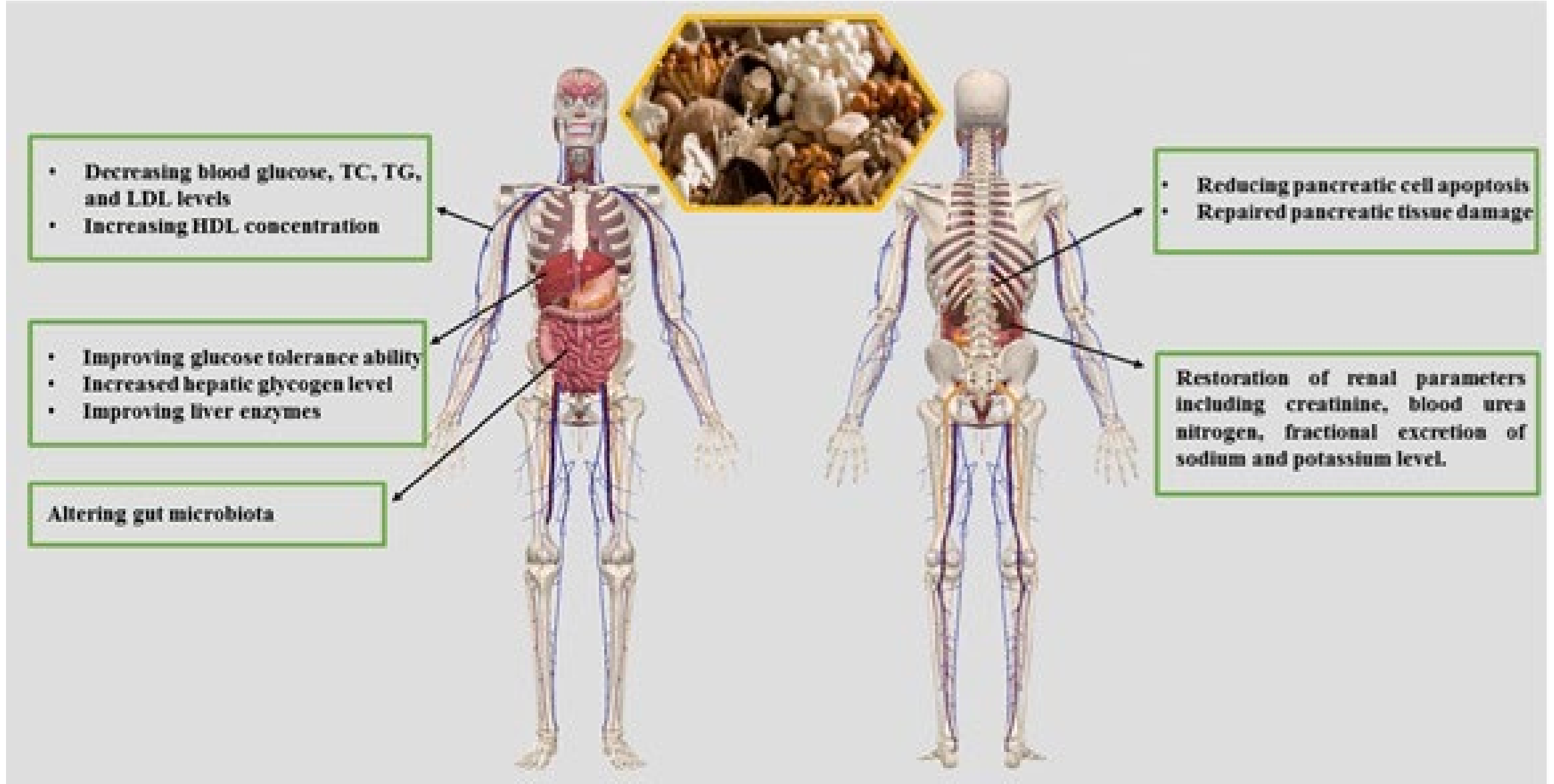
Published online 2023 Mar 21. doi: [10.3390/molecules28062837](https://doi.org/10.3390/molecules28062837)

Medicinal mushrooms polysaccharides have antidiabetic effect via the gut microbiota.

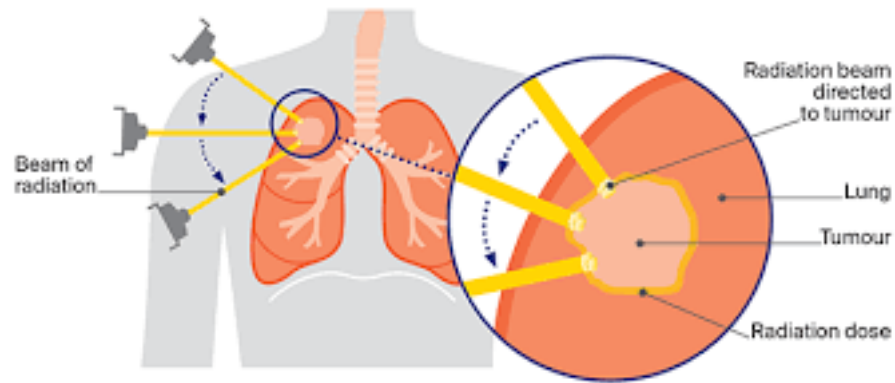




## Possible effects of medicinal mushrooms on the function of various human organs that improve diabetes.



I funghi medicinali sono stati approvati in aggiunta ai trattamenti standard contro il cancro in Giappone e Cina da oltre 30 anni e hanno una vasta storia clinica di utilizzo sicuro come agenti singoli o combinati con radioterapia o chemioterapia.



Molti gruppi hanno riferito che i funghi possiedono attività antitumorali, e riducono gli effetti collaterali indesiderati come nausea, soppressione del midollo osseo, anemia, insonnia, e inducono una minor resistenza ai farmaci dopo chemioterapia e radioterapia

The anticancer components in mushrooms are antroquinonol, cordycepin, hispolon, lectin, krestin, polysaccharide, sulfated polysaccharide, lentinan, and Maitake D Fraction

TABLE 1: Bioactive compounds from mushrooms with anticancer activity

| Mushroom                    | Cancer                                                  | Common name    | Compound/extract                                          |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------|
| <i>Agaricus bisporus</i>    | Breast, colorectal                                      | White button   | Polysaccharides, lectin                                   |
| <i>Ganoderma lucidum</i>    | Breast, colorectal, cervical, prostate, liver, and lung | Lingzhi/reishi | <i>Ganoderma</i> polysaccharides, polysaccharide-peptides |
| <i>Coriolus versicolor</i>  | Breast, colorectal, and skin                            | Yun Zhi        | Krestin, PSK, PSP                                         |
| <i>Lentinus edodes</i>      | Cervical/ovarian, gastric, and skin                     | Shiitake       | Lentinan                                                  |
| <i>Grifola frondosa</i>     | Breast and bladder                                      | Maitake        | Grifolan, Maitake D fraction                              |
| <i>Agaricus blazei</i>      | Leukemia, hematological, stomach, and lung              | Brazilian      | <i>Agaricus</i> polysaccharides                           |
| <i>P. tuber-regium</i>      | Liver                                                   | King tuber     | Pleuran                                                   |
| <i>Flammulina velutipes</i> | Skin                                                    | Winter         | Flammulin                                                 |

Modified from Roupas et al. (2012).

## Meccanismo d'azione dei componenti attivi dei funghi:

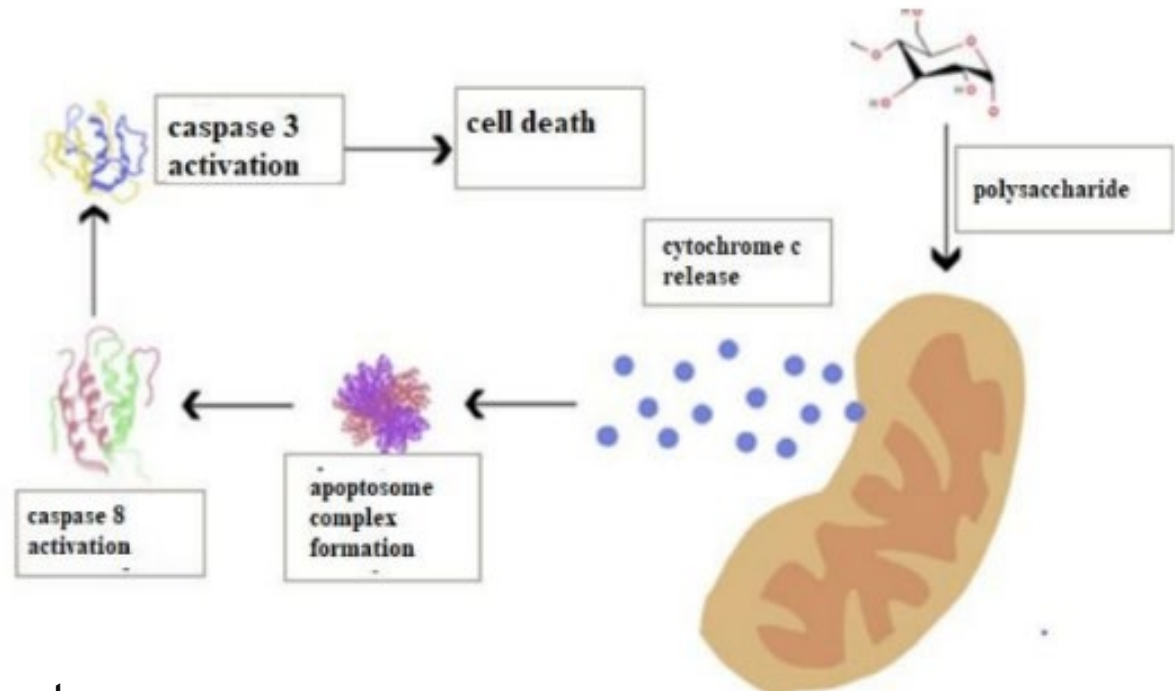
I polisaccaridi hanno due meccanismi di azione:

indiretto (immunostimolazione)

diretto (inibizione della crescita cellulare e induzione dell'apoptosi).

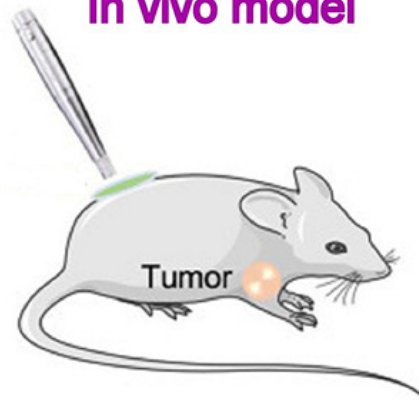
1) Arresto del ciclo cellulare: possono prevenire o stimolare la risposta apoptotica

2) Depolarizzazione delle membrane cellulari: determinano una disfunzione mitocondriale.





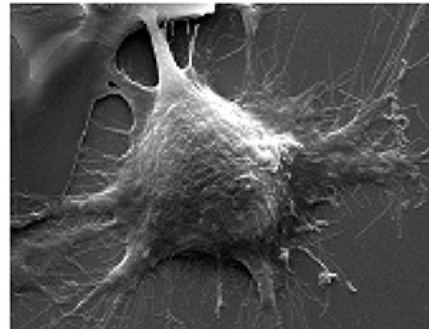
**In vivo model**



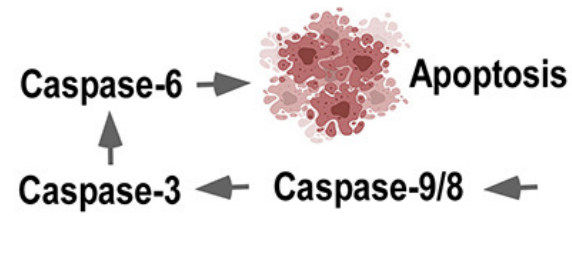
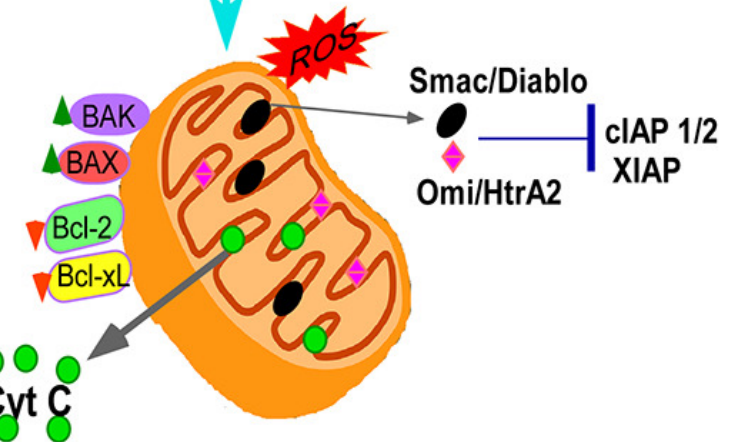
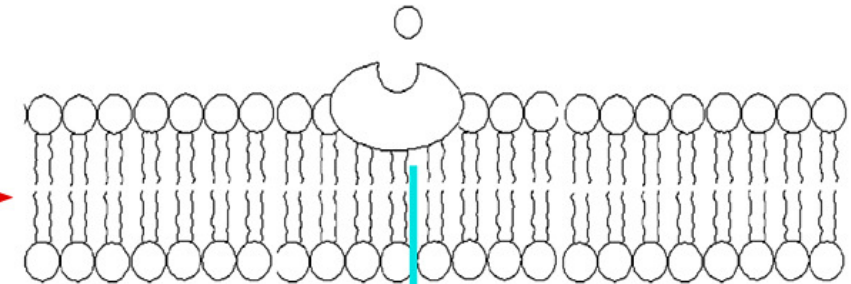
Tumor size and weight ↓

Bax↑, Bcl-2↓,  
Cleaved caspase 9/3↑

Mushroom metabolites; extracts and  
bioactive compounds (Apoptotic stimuli)



**Cancer cells  
In vitro model**



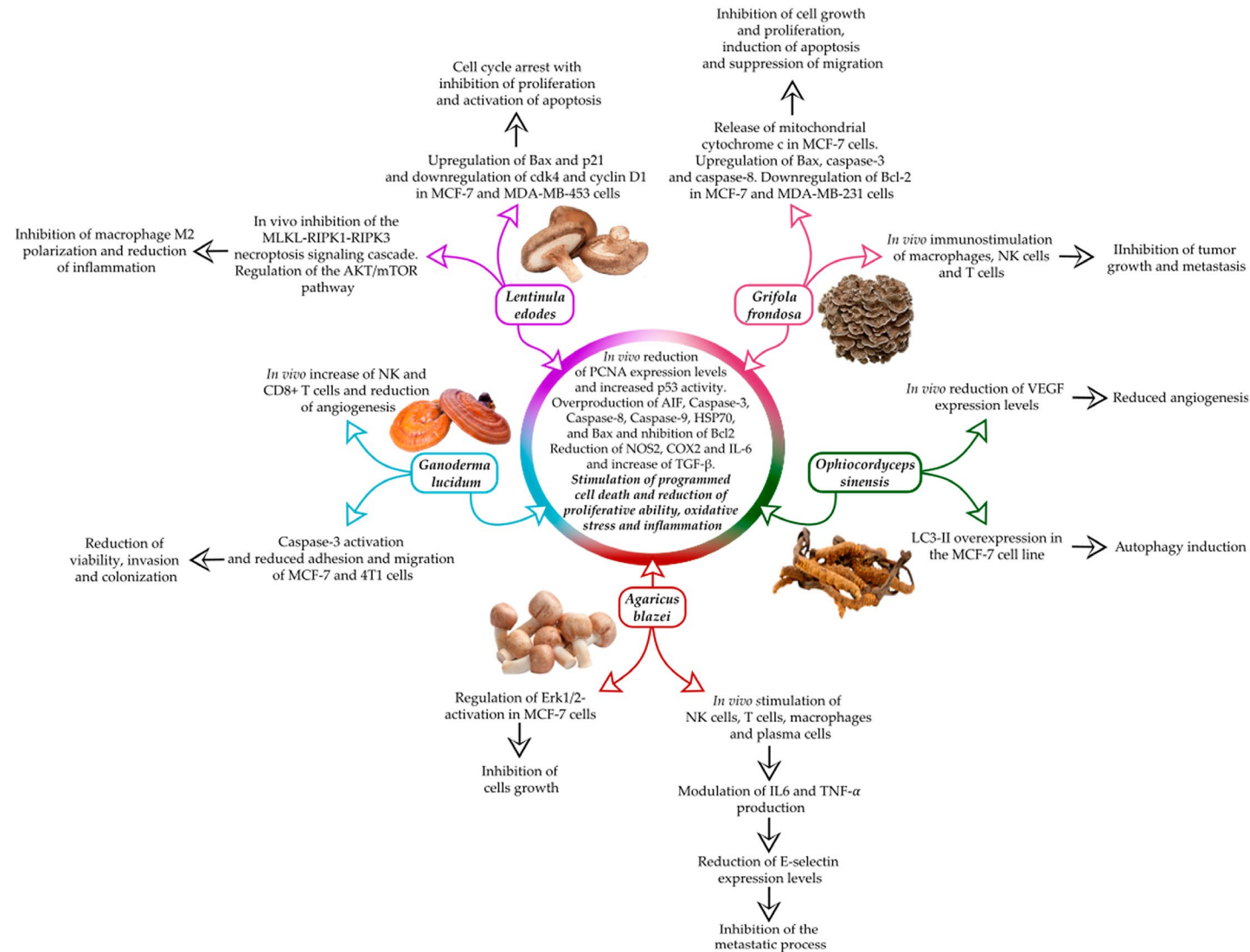
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2023.105681>



**One of the most promising types of Complementary and integrative medicine (CAM) in cancer patients is mycotherapy, which is derived from Traditional Chinese Medicine (TCM).**

Si stima che il 38% della popolazione generale negli Stati Uniti (USA) utilizzi la CAM [4] e il 69% della popolazione australiana abbia utilizzato almeno una forma di CAM negli ultimi 12 mesi [5]. Un recente sondaggio italiano ha riportato che il 49% dei pazienti oncologici ha utilizzato la CAM durante il corso della propria malattia

# Medicinal mushrooms (MMs) employed as a valuable adjuvant supplement in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), and their single and synergic inhibitory effects on the metastatic process.



B-glucans from *Grifola frondosa* and *Ganoderma lucidum* in breast cancer: an example of complementary and integrative medicine

Principal inflammation-involved biomolecules affected by curative mushrooms: *G. lucidum* (left), and *G. frondosa* (right)



|                 |                                                                          |                                                |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Down regulation | IL-8, IL-6, MMP-9,<br>NO, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ,<br>IL-17, IL-1 | NF- $\kappa$ B, TNF- $\alpha$ ,<br>MCP-1, IL-8 |
| Up regulation   | IL-10, IL-2                                                              |                                                |

proliferation inhibition via G1 cell cycle arrest

anti-androgenetic activity by suppressing the expression of c-Fos and nuclear factor of activated T cells c1 (NFATc1)

Inhibition of the cells adhesion via s the NF- $\kappa$ B and down-regulated expression MMP-9, iNOS, and uPA

CC(C)C(=O)CC[C@H](C)[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](C)[C@H]1[C@@H](C(=O)C2[C@@H](C)[C@H](O)[C@@H](C)[C@H]2O)C[C@@H](C)[C@H]1C

occorre inoltre richiamare l'attenzione sui potenziali problemi di sicurezza correlati a questo tipo di micomedicina

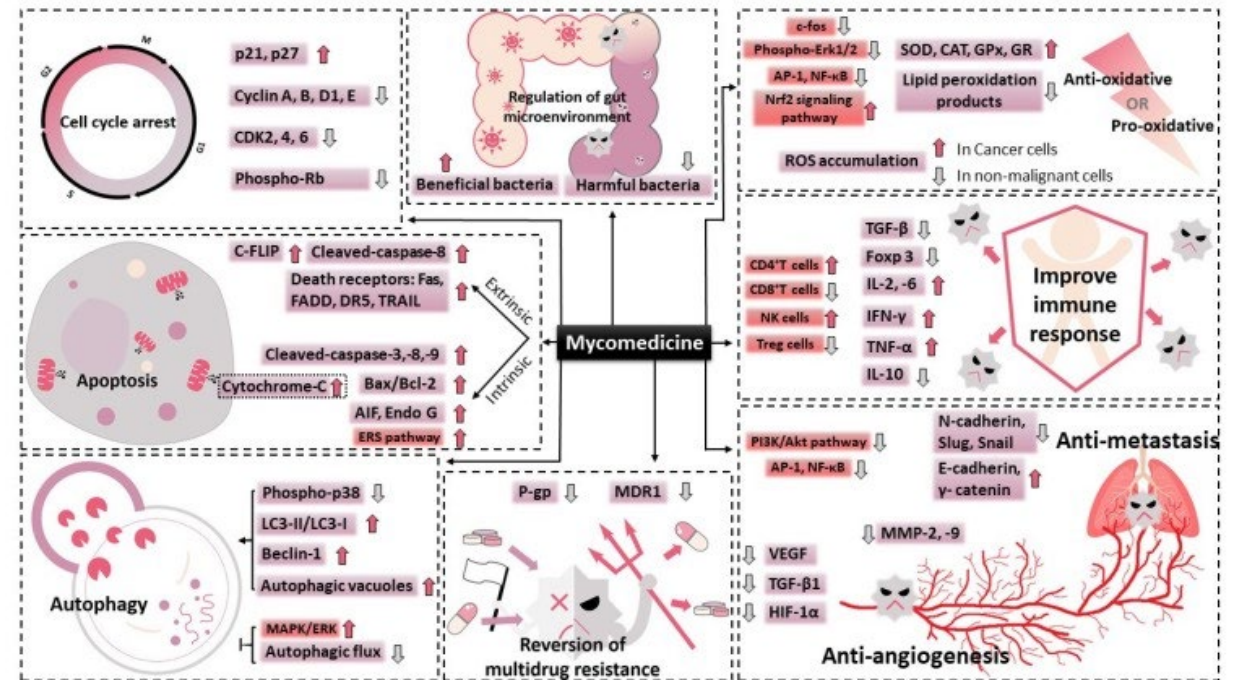
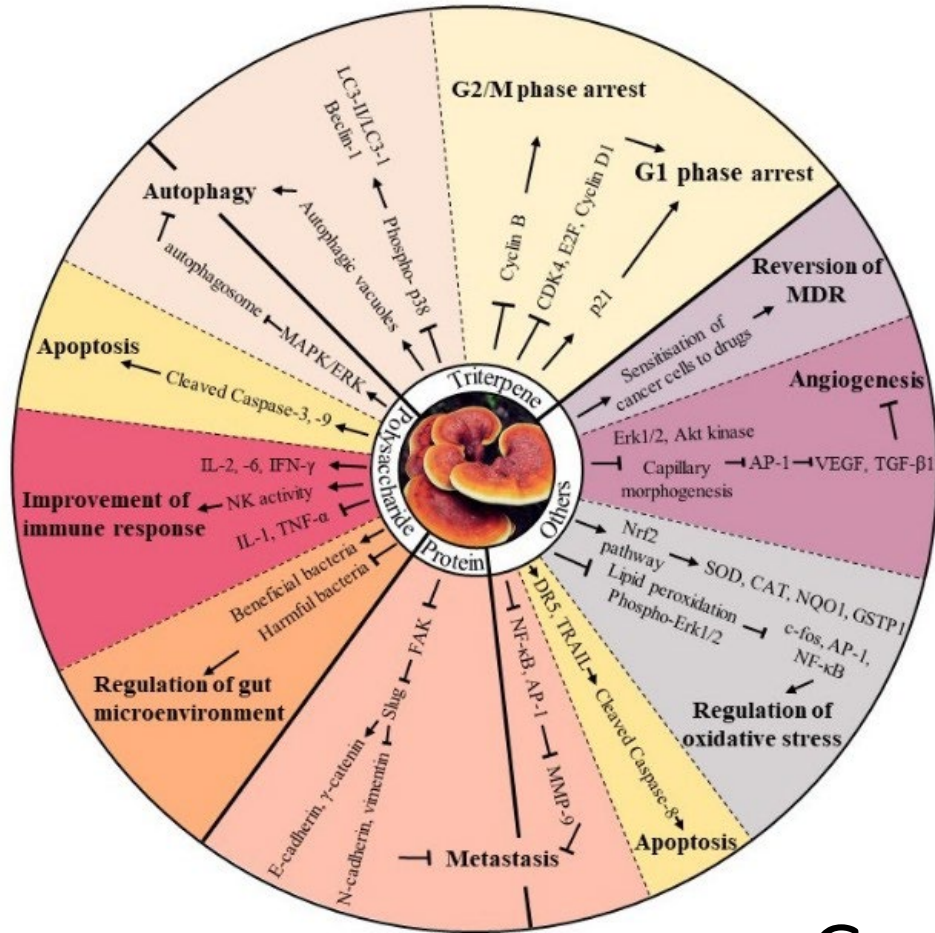
Le conoscenze attuali dovrebbero essere ampliate per caratterizzare completamente le proprietà fisico-chimiche dei composti bioattivi estratti dai funghi che possono colpire organelli intracellulari come i mitocondri

I numerosissimi composti attivi presenti nei funghi medicinali sono in grado di influenzare in modo sinergico diversi processi correlati al cancro.

Diventa quindi indispensabile non solo ricercare l'azione delle singole molecole, ma effettuare ricerche sui complessi effetti antitumorali dovute alle combinazioni molecolari presenti. Questo campo della medicina complementare potrebbe essere di grande interesse.



# Mycomedicine: A Unique Class of Natural Products with Potent Anti-tumour Bioactivities



Grazie dell'attenzione