

# Revista Clínica de Micología

Enero 2012 Volumen 3

La Revista Clínica de Micología está dedicada a la difusión de información sobre el uso clínico de la nutrición con hongos, entre los profesionales del cuidado de la salud.

— Página 2

***Coriolus versicolor* – Valoración de los Efectos en Pacientes con infección por virus del papiloma humano (HPV), subtipos de Algo riesgo y Bajo riesgo.**

Dr. Stoyan Borisov

— Página 4

**Investigación en Marcha: El Papel de los Productos MRL de Biomasa de Hongos como Moduladores de las Rutas de Respuesta Inmune mediadas por receptores de tipo Toll.**

Chris J. Newton PhD. CytoGenex Research Ltd

— Página 5

**Resumen de la Investigación de CytoGenex en Colaboración con el Instituto Max-Planck de Munich (Alemania) sobre la Activación Bacteriana de los Receptores Inmunológicos en Células Cancerígenas.**

Chris J. Newton PhD. CytoGenex Research Ltd

— Página 6

**Detoxificación – El Papel de la Nutrición con Hongos**

Professor Amin Karmali

— Página 8

**Evaluación de la Eficacia de *Coriolus versicolor* en el Tratamiento de las Lesiones por HPV (LSIL).**

Póster presentado en el 14º Congreso Mundial de Patología Cervical y Colposcopia -IFCPC- 4 a 7 de julio de 2011, Río de Janeiro, Brasil. - Dr. Jose Silva Couto

£7.00 \$14.00 €10.50

# Coriolus versicolor – Valoración de los Efectos en Pacientes con infección por virus del papiloma humano (HPV), subtipos de Alto riesgo y Bajo riesgo.



Dr. Stoyan Borisov

## Dr. Stoyan Borisov

Hospital Universitario de Obstetricia y Ginecología "Maichin dom" Sofia , 2, Zdrave Street, Sofia, Bulgaria e-mail: sborissov@mail.bg

## RESUMEN

*Coriolus versicolor* es un nutriente complementario con propiedades inmunoestimulantes. Se llevó a cabo un estudio de valoración en Bulgaria que demostró que la suplementación con *Coriolus* podría resultar beneficiosa para la eliminación de la mayoría de los subtipos del virus HPV.

## INTRODUCCIÓN

*Coriolus versicolor* (*Coriolus*-MRL) es un hongo cuya biomasa actúa como un inmunomodulador inespecífico<sup>(1)</sup>. *Coriolus*-MRL es un nutriente complementario que es adecuado para la inmunodeficiencia en pacientes después de una enfermedad o después de una intervención quirúrgica, para prevenir los virus inductores de cáncer, así como en pacientes con cáncer para fortalecer el sistema inmune, especialmente después de la quimioterapia y la radioterapia. El efecto inmunoestimulante de *Coriolus* MRL se debe a los beta – glucanos y proteoglicanos que contiene – polisacárido (PSK) y polisacaropéptido (PSP) – que estimulan el efecto de las células asesinas naturales (NK) y aumentan el número de linfocitos T. La actividad enzimática previene el estrés oxidativo debido a la presencia del péptido *coriolus* 10Kd que emula la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD). La actividad de proteasa inhibe la proliferación de las células tumorales y el papel del citocromo P-450 está relacionado con la detoxificación del organismo. El efecto inmunoestimulante se potencia gracias al contenido de ciertos metabolitos secundarios (lectinas, terpenoides y quelatos) que también tienen efectos fibrinolíticos<sup>(2)</sup>.

La infección por el virus del papiloma humano (HPV) es la más frecuente de las infecciones de transmisión sexual y afecta aproximadamente al 70% de la población en edad reproductiva. Durante los últimos años se ha constatado que *Coriolus versicolor* tiene un efecto positivo en pacientes con HPV en relación a la prevención del desarrollo de cáncer cervical.<sup>(3)</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de valoración en Bulgaria durante un periodo del año 2009 al 2010 en relación con la evaluación de la suplementación con *Coriolus versicolor* en 100 pacientes (edades entre 16 y 50 años)

que mostraban resultados positivos a los subtipos de HPV de bajo riesgo y alto riesgo. Se aplicó tratamiento conservador en 73 pacientes (*Coriolus* 2 x 3 tabletas (500 mg) durante un periodo de 6 meses) y el resto de las pacientes (27) fue sometido a un tratamiento combinado (intervención quirúrgica + *Coriolus* 2 x 3 tabletas (500 mg). Se determinó el estadio de las pacientes mediante exámenes citológicos cervicales y tipificación de HPV. Se realizó colposcopia en 53 pacientes y el 51% de ellas también se sometieron a una biopsia

## RESULTADOS

Los resultados mostraron que tras la aplicación del tratamiento combinado todas las pacientes de los grupos PAP IIIa y PAP IIIb revirtieron a grupo I y/o grupo II. Se encontró infección persistente en 3 pacientes del grupo PAP III d (**tabla 1**).

Los resultados mostraron que 64 (88%) de las 73 pacientes sometidas al tratamiento conservador resultaron en HPV negativo.

El noventa y tres por ciento (93%) de las pacientes (25 de 27) de las que tomaron *Coriolus*-MRL después de la intervención quirúrgica también resultaron en HPV negativo.

## CONCLUSIONES

Con *Coriolus versicolor* potenció el sistema inmune de las pacientes de forma natural lo que supuso la eliminación del virus. El efecto beneficioso de este suplemento frente a la mayoría de los subtipos de HPV es importante en el marco de un tratamiento moderno de la infección viral (tanto combinado como conservador).\*

**Tabla 1.** Resultados de un estudio de 6 meses: número de pacientes y los frotis para PAP en los respectivos grupos. Cuatro pacientes de las 100 eran positivas para los subtipos HPV de bajo riesgo, y 96 estaban diagnosticadas de subtipos HPV de alto riesgo. Al final del estudio (después de 6 meses) sólo 11 pacientes aún tenían test positivos para uno o más de los subtipos de HPV (**tabla 2**).

Mes 1		Mes 6		
		PAP 1	PAP II	PAP III a
47	PAP 1 / PAP II	47		-
29	PAP III a	9	20	-
9	PAP III b	3	6	-
15	PAP III d	6	6	3

**Tabla 2.** Resultados de un estudio de 6 meses: pacientes que portaban subtipos de HPV de alto riesgo y de bajo riesgo.

	Mes 1	Mes 6	
		Negativo	Positivo
Subtipos HPV de bajo riesgo	4	4	-
Subtipos HPV de alto riesgo	96	85	11

**Tabla 3.** Muestra que 8 de las 11 pacientes eran negativas respecto a diversos subtipos de HPV que se habían establecido al principio del estudio. Dos pacientes mostraron subtipos HPV nuevos y resultaron negativos respecto a los subtipos establecidos al principio.

Mes 1	Mes 6
HPV 56; 59	HPV 59
HPV 56	HPV 52
HPV 31; 33; 35; 39; 59	HPV 35
HPV 16; 35; 56	HPV 16; 56
HPV 16;31;58	HPV 16; 31
HPV 16; 18	HPV 16
HPV 6; 11; 16; 18	HPV 16; 18
HPV 16; 31; 58	HPV 16; 31
HPV 56	HPV 56
HPV 6; 59	HPV 6
HPV 35; 56; 58	HPV 39; 45

\* El *Coriolus versicolor* empleado fue suministrado por Mycology Research Laboratories Ltd. [www.mycologyresearch.com](http://www.mycologyresearch.com)

**References**

- Chu K., Ho S., Chow A. (2002).** *Coriolus versicolor*: un hongo medicinal con prometedores valores inmunoterapéuticos. (*Coriolus versicolor: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values*). Journal of Clinical Pharmacology, 42: 976-984..
- Jimenes Medina E., Berruguilla E., Romero I., Algarrá I., Collado A., Garrido F., García-Lora A. (2008).** El inmunomodulador PSK induce in vitro la actividad citotóxica en líneas tumorales mediante el arresto del ciclo celular y la inducción de la apoptosis. (*The immunomodulator PSK induces in vitro cytotoxic activity in tumor cell lines via arrest of cell cycle and induction of apoptosis*). BMC Cancer. 24: 8:78.
- Monro J. (2005).** El cambio de citoquinas Th1 a Th2 puede ser revertido por *Coriolus*. Un ensayo prospectivo para el control de HPV con *Coriolus*. (*Cytokine Th1 to Th2 Shift can be Reversed by Coriolus. Prospective Trial for HPV Control with Coriolus.*) Clinical Journal of Mycology, Vol. 1, Ed. 10: 4.
- Couto S. (2007).** Evaluación de la suplementación con *Coriolus versicolor* en pacientes con HPV. (*Evaluation of Coriolus versicolor Supplementation in HPV Patients.*) Clinical Journal of Mycology, Vol. 2, Ed. 1:2-5.

**Referencias adicionales (Medline)**

- Akush Ginekol (Sofía). 2008.** 47 Suppl 3:51-3. *Coriolus versicolor* -- innovación en la prevención de enfermedades ginecológicas, especialmente HPV. [*Coriolus versicolor—innovation in prevention of oncogynecological diseases, especially HPV*]. [Artículo en búlgaro], Bogdanova J.  
**Resumen:** *Coriolus-MRL* es un nutriente complementario, que contiene una biomasa del hongo *Coriolus versicolor* y se estudia para revertir las etapas iniciales del cáncer cervical y para reducir los factores de riesgo de la presencia recurrente del virus HPV. PMID:19449722 [PubMed – indexado para MEDLINE]
- Akush Ginekol (Sofía). 2009;** 48 Suppl 2:31. *Coriolus MRL* – un nuevo componente para el arsenal del complejo tratamiento en enfermedades oncoginecológicas. [*Coriolus-MRL-a new addition to the arsenal for complex treatment of oncogynecological diseases*]. [Artículo en búlgaro] Borisov S. PMID: 20380095 [PubMed - indexado para MEDLINE]
- Akush Ginekol (Sofía). 2009;** 48 Suppl 1:18. *Coriolus MRL* – un nuevo componente para el arsenal del complejo tratamiento en enfermedades oncoginecológicas. [*Coriolus-MRL-a new addition to the arsenal for complex treatment of oncogynecological diseases*]. [Artículo en búlgaro,] Trifonov G. PMID: 20383927. [PubMed - indexado para MEDLINE]

**Revista Clínica de Micología es una publicación de Aneid Press, una división de Aneid Lda.**

**Editor:** Professor Tito Fernandes PhD, DSc, Dr HC mult, Dip ECVCN, AAVN **email:** [profcatitofernandes@gmail.com](mailto:profcatitofernandes@gmail.com)

**Edición y traducción en español:** Prof. Dra. Nuria Lorite Ayán ([www.biloba.es](http://www.biloba.es))

**Diseño & Producción:** Allan Parker at [www.pureland.co.uk](http://www.pureland.co.uk)

# Investigación en Marcha: El Papel de los Productos MRL de Biomasa de Hongos como Moduladores de las Rutas de Respuesta Inmune mediada por receptores de tipo Toll

Chris J. Newton PhD.



## Chris J. Newton PhD.

CytoGenex Research Ltd, The Jacob's Wall Yard, Swinemoor Lane, Beverley, East Yorkshire, HU17 0BX **email:** cnewton@cyto-genex.com

## ANTECEDENTES

Está ampliamente reconocido que la inflamación juega un papel en la enfermedad, en procesos tan ampliamente diversos como cortes menores o hematomas, hasta el cáncer<sup>(1)</sup>. Con frecuencia, una situación inflamatoria está provocada por factores medioambientales como, por ejemplo, microorganismos patógenos, componentes de la alimentación y contaminantes.

Inherente al proceso inflamatorio está la activación del sistema inmune. El sistema inmune está compuesto de dos elementos fundamentales: la producción de inmunoglobulinas anticuerpos por los linfocitos B y la actividad de células tales como los macrófagos y las células asesinas naturales (inmunidad mediada por células o sistema inmune innato).

Cuando se detecta un patógeno invasor, el sistema inmune mediado por células está disponible y esto puede ser reforzado por la producción de anticuerpos desde los linfocitos B.

Para algunos individuos y mediante un mecanismo que no se comprende completamente, una exposición inicial a un patógeno o sustancia extraña puede desencadenar una reacción de hipersensibilidad, cuando el individuo vuelve a estar expuesto a este agente.

Este tipo de sensibilidad, llamada hipersensibilidad de tipo IV, implica linfocitos T que tienen una memoria de una exposición previa al agente. La hipersensibilidad tipo IV puede desencadenar una reacción alérgica a componentes de los alimentos, microorganismos, metales pesados y otros contaminantes del medio ambiente.

Si se sospecha que un individuo es sensible a un factor medio-ambiental, para testarlo se puede usar un sistema llamado Test de Transformación de Linfocitos (TTL). Este método utiliza un proceso especial de centrifugación para separar las células inmunológicas de la sangre total. Una fracción celular enriquecida para linfocitos T se expone entonces a una sustancia potencialmente estimulante de las células T y después de varios días de cultivo, se determina el número de células T mediante un proceso cuantitativo y también mediante observación visual de las células al microscopio. Se registra el aumento en el número de células T como índice de estimulación (IE).

Las respuestas positivas normalmente se consideran si tienen un IE de 3.0 o superior, donde el número de linfocitos T es tres veces mayor que el del control.

## OBJETIVO DEL ESTUDIO

Una vez establecida la sensibilidad del ensayo de TTL, los estudios de laboratorio están ahora demostrando respuestas significativas a un abanico de metales comunes en el medio ambiente; en particular, níquel, mercurio y molibdeno son los que se muestran como activadores potentes de la conversión de las células T en reposo en linfoblastos. Esta transformación desde el estado de reposo a la proliferación es fundamental para el inicio de una respuesta alérgica tipo IV y estos cambios observados *in vitro* han demostrado una correlación con la respuesta clínica<sup>(2)</sup>.

Aunque se ha conocido durante varios años que metales como el níquel

(Ni) pueden activar rutas inflamatorias<sup>(3)</sup>, el mecanismo por el cual ocurre es desconocido. No obstante, en el caso del Ni, una publicación del pasado año en *Nature Immunology* arrojó luz a este hecho. El trabajo de Schmidt y sus colegas en Mannheim, Alemania, ha aportado evidencia de que el Ni puede activar directamente el receptor Toll-4 (TLR-4)<sup>(4)</sup>. Estos receptores son fundamentales en la señalización de la presencia de factores extraños del medio ambiente, como microorganismos, para el sistema inmune innato.

### La importancia de estos nuevos hallazgos se encuentra en distintos aspectos:

**1)** Se está acumulando evidencia de que la concentración de Níquel en los tumores mamarios es alrededor de 100 veces mayor que en el tejido no tumoral<sup>(5)</sup> y recientemente se ha evidenciado receptores tipo Toll en funcionamiento dentro de las células de cáncer mamario<sup>(6)</sup>.

**2)** Además, los receptores tipo Toll se expresan sobre los macrófagos y las células dendríticas del sistema inmune y por lo tanto, las respuestas alérgicas al Ni podrían estar mediadas por señales de macrófagos generadas por receptores Toll. Durante unos 5 años o más se ha reconocido que los polisacáridos fúngicos tienen la capacidad de interactuar con el sistema de señalización de receptor tipo Toll<sup>(7)</sup>

A la vista del trabajo mencionado más arriba sobre las células cancerígenas mamarias<sup>(6)</sup>, estos hallazgos lanzan la posibilidad de que los polisacáridos fúngicos, mediante la interacción con receptores tipo Toll, pudieran jugar un papel en la prevención de los cambios pre-neoplásicos por la vía de una interacción directa sobre los receptores Toll en las células mamarias (compitiendo con el ligando metálico).

Los polisacáridos fúngicos y las enzimas antioxidantes, presentes en las preparaciones de biomasa de hongos, podrían también ser capaces de reducir el estado de activación del sistema inmune mediante:

**1)** el bloqueo *in situ* de la respuesta inmune hiperreactiva a metales por tejido mamario pre-neoplásico por bloqueo del efecto de los metales liberados de los tumores mamarios (el tejido tumoral de la mama concentra metales que son liberados cuando se mueren las células tumorales lo que conduce a un aumento de procesos inflamatorio) y

**2)** la modulación de la actividad de la respuesta inmune sistémica a metales alérgenos, y por lo tanto mediante la reducción de la hipersensibilidad tipo IV.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

Para poder encauzar parcialmente estos problemas planteados arriba, el sistema TTL se usará para estudiar el efecto de los productos nutricionales de hongos MRL sobre la respuesta de los linfocitos T al Ni y a otros metales tales como el mercurio y el molibdeno. Como primer paso, se propone que los experimentos se realicen mediante incubación de extractos acuosos de los productos MRL con linfocitos T en ausencia y presencia de metales. Estos experimentos encauzarán las propiedades inmuno-moduladoras de los extractos a nivel celular.

## PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El autor de esta propuesta cree que los estudios realizados hasta ahora sobre productos MRL se han enfocado en el establecimiento de parámetros de respuesta *in vivo*. Por tanto, se ha acumulado evidencia que muestra que los productos MRL modifican el equilibrio Th1/Th2 a favor de la respuesta "anti-tumoral" mediada por células. Hasta ahora, estas respuestas no han sido confirmadas en sistemas de cultivo celulares *in vitro* y el ensayo de TTL provee un sistema experimental ideal. Estas observaciones previas *in vivo* apoyan un papel de los componentes de los productos de biomasa MRL como activadores de las rutas anti-tumorales dirigidas por células dendríticas/monocitos/macrófagos. Puesto que esto es importante para una situación neoplásica ya existente, como agentes que podrían bloquear la respuesta inflamatoria, que pudiera a su vez desembocar en una formación tumoral, podría requerirse que los componentes de la biomasa bloquearan las rutas inflamatorias mediadas por receptores Toll.

Recientemente se ha propuesto una base fundamental mediante un estudio que muestra que los ligandos para el receptor Toll 2 pueden inhibir el estímulo pro-inflamatorio.<sup>(8)</sup>

### Referencias:

- (1) Coussens LM and Werb Z. *Nature* (Dec 19-26;420 (6917):860-7 (2002).
- (2) Valentine-Thon E, Müller K, Guzzi G, Kreisel S, Ohnsorge P and Sandkamp M. *Neuro Endocrinol Lett* 27(1): 17-24 (2006).
- (3) Goebeler M, Roth J, Brocker EB, Sorg C, Schulze-Osthoff K. *J. Immunol* 155: 2459-2467 (1995).
- (4) Schmidt M, Raghavan B, Müller V, Vogl T, Fejer G, Tchaptchet S, Keck S, Kalis C, Nielsen PJ, Galanos C, Roth J, Skerra A, Martin SF, Freudenberg MA and Goebeler M. *Nature Immunology* August 15, 1-7 (2010)
- (5) Ionescu JG, Novotny J, Stejskal V, Lätsch A, Blaurock-Busch E, Eisenmann-Klein M. *Neuro Endocrinol Lett* 27(1): 36-39 (2006)
- (6) Newton CJ, Bilko D, Stalla G and Renner U. *Endocrine Abstracts* 25: P172 (2011)
- (7) Chang R. *Annals of Traditional Chinese Medicine Vol 3: Alternative Treatment for Cancer* pp285-299 (2007)
- (8) Long EM, Klimowicz AC, Paula-Netob HA, Millenb B, McCafferty D-M, Kubes P, and Robbins SM. *PNAS* 108: 16357-16362 (2011)

## Resumen de la Investigación de CytoGenex en Colaboración con el Instituto Max-Planck de Munich (Alemania) sobre la Activación Bacteriana de los Receptores Inmunológicos en Células Cancerígenas

### Chris J. Newton PhD.

CytoGenex Research Ltd, The Jacob's Wall Yard, Swinemoor Lane, Beverley, East Yorkshire, HU17 0BX **email:** cnewton@cytogenex.com

Las bacterias transmitidas por la sangre, los hongos y los agentes víricos pueden activar células de sistema inmune innato interactuando con receptores de reconocimiento de patrones o receptores Toll en la superficie de las células inmunes. Se ha demostrado que el ARNm para los receptores Toll se expresa por doquier en una serie de tipos de células normales y transformadas. Estos hallazgos plantean la posibilidad de que la infección podría inducir una respuesta inflamatoria en tejidos somáticos, y esto podría,

- 1) proporcionar un entorno para cambios en las células normales que conduzcan al crecimiento neoplásico y/o
- 2) proporcionar condiciones adecuadas para el aumento del crecimiento de una lesión neoplásica existente. Como paso preliminar a esta investigación, se investigó la respuesta de células MCF-7 de tumor mamario a un sonicado de una población mixta de bacterias. Empleando la PCR cuantitativa (QPCR, de sus siglas en inglés) e iniciadores para los receptores Toll 1 a 10, se mostró que 24h de

exposición a las células bacterianas sonicadas regula la expresión a la alza del ARNm para Toll-2 y Toll-4 entre 5 a 8 veces. La expresión de los otros receptores Toll no se vio alterada significativamente. Dado que la citoquina IL-6 es inducida en las células inmunes por ligando de receptor Toll-4, se demostró posteriormente por QPCR, que el RNAm para esta citoquina inflamatoria se induce marcadamente en las células MCF.7 por la exposición a bacterias sonicadas y que este efecto se bloquea por exposición previa de las células MCF-7 a la dexametasona. Estos hallazgos sugieren que todo el sistema inflamatorio mediado por Toll está presente en las células tumorales mamarias y que supone una base lógica para la terapia tumoral, dirigida a los receptores Toll. También sugieren que la infección por bacterias o micoplasmas pudieran jugar un papel en la formación del tumor o que la infección puede estimular el crecimiento de una lesión ya existente.

**Ref:** Newton CJ, Bilko D, Stalla G and Renner U. *Endocrine Abstracts* 25: P172 (2011)



Professor Amin Karmali

## Professor Amin Karmali

Biotechnology Division, Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Rua Conselheiro Emídio Navarro 1900-Lisboa, Portugal  
(Tel:00-351-21-831-7052; Fax:00-351-21-831-7267 **email:** akarmali@deq.isel.ipl.pt)

Un número de daños patológicos incluyendo carcinogénesis y degeneración celular está relacionado con el envejecimiento debido a especies reactivas de oxígeno (ROS) o radicales superóxido. Estas especies reactivas de oxígeno están producidas por la luz solar, radiación ultravioleta, reacciones químicas, así como por procesos metabólicos, y son tóxicos para las células vivas puesto que oxidan y degradan importantes macromoléculas biológicas tales como lípidos y proteínas<sup>(1)</sup>.

El mantenimiento de la salud y evitar enfermedades crónicas degenerativas crónicas, por lo tanto, depende en gran medida de la capacidad del cuerpo para neutralizar, en otras palabras, para detoxificar, estos ROS.

En el centro de la batalla del cuerpo frente a los ROS están una serie de sistemas enzimáticos, destaca entre ellos la superóxido dismutasa (SOD), que cataliza la destrucción de los radicales superóxido y por tanto, protege a las células que metabolizan oxígeno de los efectos dañinos de estos radicales libres.

Varios trabajos de investigación han mostrado que la SOD está implicada en enfermedades como la enfermedad de Parkinson, el cáncer o la anemia<sup>(1,2)</sup>. Otro importante sistema enzimático es el citocromo P-450 que está localizado en el retículo endoplasmático y juega un importante papel en el metabolismo y la detoxificación de sustancias endógenas<sup>(3)</sup>. Además, la terapia enzimática ha demostrado que juega un importante papel en diversas situaciones clínicas incluyendo cáncer, linfomas malignos y alteraciones cardiovasculares<sup>(4,5)</sup>. Se ha sabido que los hongos poseen propiedades medicinales durante miles de años y se han usado hongos superiores basidiomicetes en nutrición clínica por los efectos anti-tumorales, inmuno moduladores, cardiovasculares y anti-microbianos<sup>(6)</sup>. Así como otras sustancias complejas de interés terapéutico, tales como los complejos de polisacáridos ligados a proteína (por ej., PSK, PSP y Lentinan) y metabolitos secundarios (por ej., terpenos, alcaloides y lactonas), ahora estamos encontrando que los hongos son fuentes ricas en muchas enzimas. Varios hongos han demostrado que contienen sustancias que emulan la actividad SOD<sup>(7)</sup> y se ha encontrado sistema enzimático citocromo P450 en algunos hongos superiores basidiomicetes. Otras enzimas presentes en hongos usados clínicamente incluyen laccasa, glucosa oxidasa y peroxidasa<sup>(8)</sup>.

Es probable que las potentes propiedades enzimáticas y detoxificante de ROS de los hongos estén relacionadas, en gran medida, con la colonización de medios hostiles por parte de micelios de hongos con altas concentraciones de radicales libres y con el hecho de que los hongos tienen que protegerse a sí mismos.

En este sentido, es valioso destacar que estas enzimas se encuentran casi exclusivamente en los micelios de hongos y por tanto, en las preparaciones derivadas de los cuerpos fructíferos de los hongos es probable que tengan niveles mucho más bajos de actividad enzimática que aquellos derivados de los micelios de hongos.

En el presente trabajo, hemos investigado los niveles de SOD, citocromo P450, citocromo P450 reductasa (dependiente de NADPH) y metabolitos secundarios inhibidores de trombina en los siguientes hongos: *Coriolus versicolor*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidium* (reishi) y *Grifola frondosa* (maitake).

Hay una serie de metabolitos secundarios en los hongos que juegan un importante papel como inhibidores de la trombina<sup>(10)</sup> y puesto que la trombina es una importante proteasa del sistema de coagulación, es un objetivo adecuado de la coagulación sanguínea, y es ideal para combatir muchas de las afecciones relacionadas con el envejecimiento.

Con el fin de simular el tracto intestinal humano, hemos tratado los hongos con las siguientes enzimas proteolíticas

- 1. Pepsina** (500lu/g biomasa) a pH 2 durante 30 min. at 37° C en una incubadora con agitación orbital.
- 2. Tripsina** (500lu/g biomasa) a pH 7.6 durante 30 min. a 37° C en una incubadora con agitación orbital.

Los análisis de SOD, citocromo P450, citocromo P450 reductasa (dependiente de NADPH) y metabolitos secundarios inhibidores de trombina en *Coriolus versicolor*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidium* (reishi) y *Grifola frondosa* (maitake) dieron los siguientes resultados:

Los datos presentados en estas tablas muestran que la simulación del tracto intestinal con pepsina y tripsina disminuyó los niveles de enzimas y metabolitos secundarios en un 15-20%.

Tabla 1. En ausencia de enzimas proteolíticas\*

Enzimas y metabolitos secundarios	Maitake ( <i>Grifola frondosa</i> )	Reishi ( <i>Ganoderma lucidium</i> )	<i>Coriolus versicolor</i>	<i>Cordyceps sinensis</i>
<b>Análisis por tableta (500 mg)*</b>				
<b>1. Actividad de superóxido dismutasa (SOD)</b>	70,2 U	50,4 U	77,1 U	77,1 U
<b>2. Citocromo "P450"</b>	0,60 nmoles	0,66 nmoles	0,51 nmoles	0,25 nmoles
<b>3. Citocromo "P450" reductasa</b>	7,14 mU	7,04 mU	11,9 mU	4,14 mU
<b>4. Metabolitos secundarios</b> (inhibidores de trombina)	49%	4,4%	11,9 mU	56%

Tabla 2. En presencia de Pepsina\*

Enzimas y metabolitos secundarios	Maitake ( <i>Grifola frondosa</i> )	Reishi ( <i>Ganoderma lucidum</i> )	<i>Coriolus versicolor</i>	<i>Cordyceps sinensis</i>
<b>Análisis por tableta (500 mg)*</b>				
1. Actividad de superóxido dismutasa (SOD)	58,7 U	41,3 U	61,2 U	49,5U
2. Citocromo "P450"	0,48 nmoles	0,53 nmoles	0,49 nmoles	0,24 nmoles
3. Citocromo "P450" reductasa	6,06 mU	5,92 mU	9,52 mU	3,80 mU
4. Metabolitos secundarios (inhibidores de trombina)	46, 5%	3,7%	54,2%	50,9%

Tabla 3. En presencia de Tripsina\*

Enzimas y metabolitos secundarios	Maitake ( <i>Grifola frondosa</i> )	Reishi ( <i>Ganoderma lucidum</i> )	<i>Coriolus versicolor</i>	<i>Cordyceps sinensis</i>
<b>Análisis por tableta (500 mg)*</b>				
1. Actividad de superóxido dismutasa (SOD)	69,5 U	51,4 U	68,5 U	90,6 U
2. Citocromo "P450"	0,58 nmoles	0,63 nmoles	0,52 nmoles	0,24 nmoles
3. Citocromo "P450" reductasa	7,03 mU	6,98 mU	11,1 mU	4,02 mU
4. Metabolitos secundarios (inhibidores de trombina)	46%	3,7%	52 %	57 %

### Conclusiones:

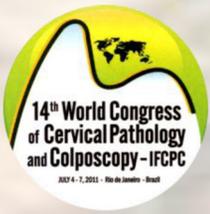
Los hongos contienen varias enzimas importantes implicadas en el proceso de detoxificación (por ej., citocromo "P450") y la destrucción de radicales libres superóxido (por ej., actividad SOD), así como metabolitos secundarios que actúan como inhibidores de la trombina. Se requiere investigación posterior para estudiar el efecto in vivo de la nutrición con hongos en los niveles de ciertas proteínas clave y enzimas que están implicadas en varias situaciones clínicas incluyendo afecciones cardiovasculares, cáncer, VIH y alteraciones neurológicas.

### References:

1. Angelova, M., Stoeva, S. y Voelter, W. (2001) Un nuevo Cu/Zn - glicosilado conteniendo superóxido dismutasa: producción y efecto terapéutico potencial. ("A novel glycosylated cu/Zn-containing superoxide dismutase: production and potential therapeutic effect") *Microbiology* 147, 1641-1650
2. Angelova, M., Stoeva, S. y Voelter, W. (2001) Un nuevo Cu/Zn - glicosilado conteniendo superóxido dismutasa: producción y efecto terapéutico potencial. ("A novel glycosylated cu/Zn-containing superoxide dismutase: production and potential therapeutic effect") *Microbiology* 147, 1641-1650. 2. Jacob, C., Courbot, M., Brun, A. y Chalot, M. (2001) Clonación molecular y regulación de superóxido dismutasa desde el hongos *Paxillus involutus*. ("Molecular cloning and regulation of superoxide dismutase from fungus *Paxillus involutus*") *Eur. J. Biochem.* 268, 3223-3232.
3. Ichinose, H., Wariishi, H. y Tanaka, H. (2002) Identificación y expresión heteróloga del citocromo P-450 oxidoreductasa desde la podredumbre blanca ("Identification and heterologous expression of the cytochrome P-450 oxidoreductase from the white rot *Coriolus versicolor*") *Appl. Microbiol. and Biotech.* 59, 658-664.

4. Ossowski, L , Mira y Lopez R (1996) Enzimas proteolíticas en la invasión de cáncer. ("Proteolytic enzymes in cancer invasion") *Enzyme Protein* 49, 5-6.
5. Gubareva, A A (1998) El empleo de enzimas en el tratamiento de pacientes con linfoma maligno con masa tumoral amplia. ("The use of enzymes in treating patients with malignant lymphoma with large tumour mass") *Lik Sprava* 6, 141-143
6. Wasser, S.P y Weis, A.L. (1999) Efectos terapéuticos de sustancias que aparecen en hongos basidiomicetes superiores: una perspectiva moderna. ("Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective") *Crit. Rev. Immunol* 19,65-96.
7. Ng TB (1998) Una revisión de la investigación de los polisacáridos ligados a proteína del hongo . ("A review of research on the protein-bound polysaccharide from the mushroom *Coriolus versicolor*") *Gen. Pharmacol* 30, 1-4
8. Karmali A y Oliveira, P (1999) Glucosa 1- y 2- oxidasas de líneas fúngicas, aislamiento y producción de anticuerpos monoclonales. ("Glucose 1- and 2- oxidases from fungal strains, isolation and production of monoclonal antibodies") *J. Biotechnology* 69, 151- 62.
9. Hobbs, C. (1995) Hongos medicinales: una exploración de la cultura y el cuidado tradicionales "Medicinal mushrooms: an exploration of traditional, healing and culture" Santa cruz, ca, Botanical Press.
10. Doljak, B., Stegnar, M, Urleb, U. y Popovic, t. (2001) Screening en hongos de inhibidores selectivos de trombina. ("Screening for selective thrombin inhibitors in mushrooms") *Blood Coagulation Fibrinolysis* 12, 123.

\*Las muestras de hongos (en forma de tabletas) estaban compuestas de micelio y primodio de los respectivos hongos, y estaban suministradas por Mycology Research Laboratories Ltd. [www.mycologyresearch.com](http://www.mycologyresearch.com)



# Evaluación de la Eficacia de *Coriolus versicolor*\* en el Tratamiento de las Lesiones del VPH (LSIL)

J. Silva Couto<sup>1</sup>, L. Salgueiro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Ginecología - Unidad de Patología Cervical – Instituto Português de Oncologia (IPO), Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>CEF/Facultad de Farmacias, Universidad de Coimbra, Coimbra, Portugal

Jsilvacouto@netcabo.pt

*Coriolus versicolor* (biomasa) es un hongo con propiedades inmunoestimulantes utilizados en las culturas tradicionales de Asia, principalmente en China y Japón, como un suplemento dietético.

## Objetivos

Con el objetivo de evaluar los efectos terapéuticos en pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de cuello uterino de bajo grado (LSIL) causadas por el VPH, un grupo de 43 pacientes con LSIL (confirmadas a través de citología, colposcopia y biopsia) fueron divididos al azar en dos subgrupos:

El primer grupo recibió tratamiento con *Coriolus versicolor* (biomasa) durante 1 año (6 comprimidos 3g/día). El grupo control no recibió ningún tratamiento.

En ninguno de los grupos fue sometido a cualquier procedimiento terapéutico (crioterapia, electrocoagulación o vaporización con láser).

## Resultados

Treinta y nueve (39) pacientes completaron el año de acompañamiento. De la primera evaluación, 22 de esos pacientes eran portadores de VPH de Alto Riesgo.

Dieciocho (18) pacientes se sometieron a la suplementación con *Coriolus versicolor*, y las otras 21 no realizaron cualquier terapia (grupo control), encontrándose todas bajo observación clínica durante 365 días.

De los veinte y dos (22) pacientes que presentaban tipificación inicial VPH+ Alto Riesgo, 10 pacientes tomaron suplementación con *Coriolus versicolor* y los otros 12 pacientes no realizaron ningún tratamiento.

De los dieciocho (18) pacientes que utilizaron la suplementación con *Coriolus versicolor* durante 1 año, 13 (72,5%) presentaban citología cervical normal después de 1 año de acompañamiento.

De los veinte y un (21) pacientes que no utilizaron cualquier suplemento, 10 (47,5%) presentaban citología cervical normal después de un año de acompañamiento.

En relación a la tipificación de VPH, de los 10 pacientes que tenían VPH+ de Alto Riesgo y utilizaron la suplementación con *Coriolus versicolor*, 9 (90%) presentaban VPH- de Alto Riesgo, un año después.

Por otro lado, de los 12 pacientes con el VPH+ Alto Riesgo que no utilizaron la suplementación con *Coriolus versicolor*, solamente 1 (8,5%) presentaba VPH- de Alto Riesgo después de 1 año de acompañamiento.



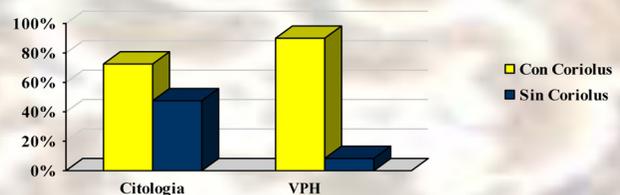
## Material y Métodos

Todos los pacientes que eran portadores de LSIL fueron confirmados por citología. En la 1ª consulta los pacientes se sometieron tanto a la citología y biopsia para confirmar el LSIL. En la misma consulta la tipificación del virus se proyectó. Con la confirmación del diagnóstico de LSIL una asignación al azar del grupo se llevó a cabo. En la 2ª consulta de citología fue realizado una citología para establecer el grado de LSIL del paciente, así como también un cuestionario sobre los efectos secundarios. En la 3ª consulta los pacientes fueron sometidos a citología y la tipificación del VPH.

**Table 1. Resultados del tratamiento en lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL)**

	Con <i>Coriolus versicolor</i>		Sin suplementación		Total
	Negativo después 1 año	Positivo después 1 año	Negativo después 1 año	Positivo después 1 año	
Citología	13 (72,5%)	5 (27,5%)	10 (47,5%)	11 (52,5%)	39
VPH	9 (90%)	1 (10%)	1 (8,5%)	11 (91,5%)	22

## LSIL - % de regresiones (1 año)



**Fig.1 Porcentaje de regresión de citología LSIL y VPH+ de Alto Riesgo en pacientes con LSIL.**

## Conclusiones

El uso de *CORIOLUS VERSICOLOR* durante el período de 1 año, reveló grande eficacia en la regresión de la displasia o en la desaparición del VPH de Alto Riesgo.

Por tanto, parece, ser un suplemento alimentar muy útil, con impacto terapéutico positivo, tanto en la regresión de las Lesiones de Bajo Grado (LSIL) (con VPH+ Alto Riesgo), así como en todos los pacientes que han llevado a cabo el tratamiento de lesiones de Alto Grado (HSIL), o VPH de Alto Riesgo persiste después de la cirugía realizada