

Suplementación con *Hericium erinaceus* y *Coriolus versicolor* para inhibir la progresión de la enfermedad de Alzheimer

Profesor Vittorio Calabrese, Facultad de Medicina, Universidad de Catania, Catania, Italia

Tel:+39 3288310716 - calabres@unict.it

María Laura Ontario PhD. Universidad de Catania, Catania, Italia

Introducción:

La Organización Mundial de la Salud informa de que 47,5 millones de personas están afectadas de demencia en todo el mundo. Con las poblaciones envejeciendo y 7,7 millones de casos nuevos cada año, el volumen de la enfermedad debida a la demencia alcanza dimensiones de crisis. Debido a la mayor esperanza de vida, la mayor prevalencia del deterioro cognitivo relacionada con enfermedades neurodegenerativas y afecciones no neurológicas está aumentando en los países occidentales. En este contexto, la demencia es un síndrome asociado al deterioro progresivo de las capacidades cognitivas y al daño que interfiere con las funciones diarias. Estas situaciones son la primera causa de dependencia, discapacidad e ingresos en instituciones entre la población de edad más avanzada^[1].

En 2014, uno de los objetivos de la "Acción global contra la demencia" era identificar una cura o bien una terapia que modificara la enfermedad para el año 2015. El objetivo de este artículo es proponer una terapia

nutricional que puede modificar la enfermedad en los estados iniciados de demencia basados en la utilización de nutrición con hongos.^[2]

¿Qué provoca la demencia?

La demencia puede estar causada por:

1. Enfermedades vasculares cerebrales (ictus silencioso, microinfartos, arteriosclerosis)
2. Daño traumáticos en el cerebro
3. Hipertensión
4. Enfermedad de Alzheimer (EA)

En todos estos casos se encuentra un aumento de la carga de beta amiloide e implicación de neuroinflamación. La causa más común de demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA)^[3].

La demencia y la EA son desequilibrios multifactoriales (Figura 1). Las hipótesis respecto a la causa de la demencia también han cambiado a lo largo del tiempo. Ya entonces en la década de los años 60 del pasado siglo XX, el punto de vista que prevalecía era una etiología vascular, mientras que ahora se está reportando con mayor frecuencia que las patologías de demencia mixtas son la mitad o más de todos los casos de demencia, siendo la más numerosa una combinación de afección beta amiloide y vascular.

La aterosclerosis, arterioesclerosis, microinfartos, ictus silenciosos y la afección de la materia blanca difusa, están todos ellos asociados con un riesgo aumentado de demencia. La evidencia reciente sugiere una asociación entre la hipertensión en la edad adulta, un factor de riesgo importante de ictus y enfermedad de la materia blanca difusa, y obesidad en la edad adulta con el riesgo de demencia en el futuro.

Diversos factores medioambientales, disfunción cerebrovascular y fenómenos epigenéticos, junto con alteraciones estructurales y funcionales genómicas, conducen al depósito amiloide, formación de nodos neurofibrilares y muerte neuronal prematura, las huellas principales de la neuropatología de la EA.^[4,5]

Dos hipótesis principales se han implicado en la patogénesis de la EA, a saber, la hipótesis colinérgica que achaca los hechos clínicos de la demencia al déficit de neurotransmisión colinérgica y la hipótesis de la cascada amiloide que enfatiza en el depósito de péptidos insolubles formados debido a la lisis defectuosa de la proteína precursora amiloidea. La farmacoterapia actual incluye principalmente inhibidores de la acetilcolinesterasa y agonistas del receptor de N-metil-D-aspartato que ofrece una terapia sintomática y no trata la causa subyacente de la enfermedad.

La terapia modificadora de la enfermedad acumula un importante interés en su investigación para el desarrollo de farmacoterapia de la EA. La β y la β secretasa constituyen objetivos atractivos que se concentran en la modificación de la enfermedad. La β -secretasa también parece ser una aproximación prometedora de cara al desarrollo de una terapia efectiva anti-Alzheimer. Además, el foco está puesto sobre los agentes paliativos que previenen la agregación del péptido amiloide y también aquellos que modulan la inflamación

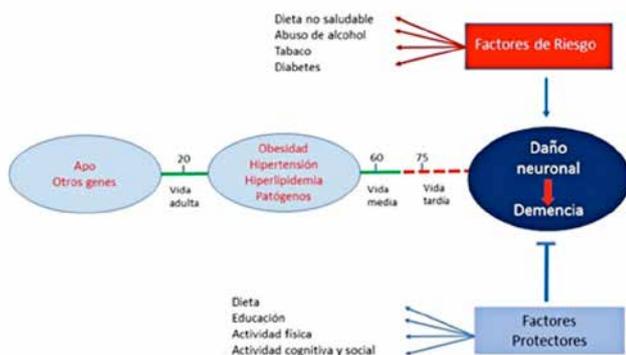


Figura 1: Factores de riesgo y factores protectores

*Nota del editor:

Este artículo proviene de los dos artículos que mostramos a continuación publicados recientemente en 2016 y publicados con el permiso de los autores.

Modulación redox de la respuesta de estrés celular y expresión lipoxina A4 por *Coriolus versicolor* en cerebro de rata.

Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Fronte V, Koverech C, Luca M, Serra A, Toscano M.A., Petralia A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Neurotoxicology. 53:350-8. doi: 10.1016/j.neuro.2015.09.012.2016.

Modulación redox de la respuesta de estrés celular y expresión lipoxina A4 por *Hericium Erinaceus* en cerebro de rata: relevancia de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Immun Ageing. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.

y el daño oxidativo asociados a la enfermedad. Por otra parte, el desarrollo del área de las vacunas está en progreso con el fin de combatir los marcos característico de la enfermedad.^[5]

Los cambios genéticos, celulares y moleculares asociados con la enfermedad de Alzheimer aportan evidencia de los procesos inmunes e inflamatorios implicados en su patogénesis. Estos están apoyados por estudios epidemiológicos, que muestran algún beneficio del uso de AINEs a largo plazo. La hipótesis de que la EA es de hecho un proceso patológico mediado tanto inmunológicamente como inflamatoriamente podría de hecho ser muy interesante desde el punto de vista científico.

Existen algunos obstáculos que sugieren la necesidad de una visión más compleja, en el proceso de incidir en la inflamación y en la inmunidad en la EA. En el año 2000, investigadores dirigidos por el Dr. Frank M. LaFerla del departamento de neurobiología y comportamiento de la universidad de California Irvine, Irvine, EEUU, demostraron que una proteína sintética que se parece al virus del herpes simple (HSV-1) emula la estructura y la función de una proteína denominada β -amiloide, el agente tóxico que se acumula en los cerebros de los pacientes con Alzheimer.^[6] Es más, la secuenciación genética reveló que dos tercios de la proteína vírica son idénticos a la proteína β -amiloide, y también, la proteína vírica genera enrollamientos semejantes a los que se encuentran en los cerebros con EA (ovillos neurofibrilares, formados de proteína «tau» hiperfosforilada) representando uno de los marcos de la enfermedad.^[7]

La infección por HSV-1 desencadena el procesado de la proteína precursora de amiloide (APP) y conduce a la producción de diversos fragmentos incluyendo el dominio intracelular APP (AICD, por sus siglas en inglés) que ejerce propiedades transactivadoras proinflamatorias. Aunque un estudio reciente indicaba inequívocamente la falta de evidencia del papel del HHV-6 en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer,^[8] aún hay evidencia que indica, por ejemplo, que la infección por HSV-1 podría inducir el desarrollo de acontecimientos tempranos en la célula que podrían finalmente conllevar el depósito de A β y la hiperfosforilación tau y aún más sugiere que HSV-1 sea un posible factor de riesgo para la EA.^[9-14]

Hay evidencia creciente que indica que la Lipoxina A4 activada por aspirina (15 μ g/kg) s.c., dos veces al día, redujo tanto la activación de NF-kB como los niveles de citocinas y chemocinas proinflamatorias, así como con niveles aumentados de IL-10 antiinflamatorias y factor de crecimiento beta transformante. Básicamente, la LXA4 parece reducir la inflamación cerebral.^[15] Tales casos en el medio cerebral resultó en reclutamiento de microglía en un fenotipo alternativo como se caracterizó por la regulación a la alta de Ym1 y arginasa-1 y regulación a la baja de la expresión inducible de óxido nítrico.^[16]

En efecto, los investigadores convienen que activar la señalización de LXA4 podría representar una aproximación terapéutica novedosa para la EA. Dada la potencial incomodidad gastrointestinal relacionada con tomar aspirina, ¿hay alguna otra forma para aumentar la LXA4 en el cerebro, así como para proveer tanto protección antiviral como antioxidante?

¿Por qué la nutrición con hongos?

En los pasados diez años, el desarrollo clínico de la nutrición con hongos ha determinado que la biomasa de *Coriolus versicolor* tiene propiedades protectoras frente a virus, mientras que la biomasa de *Hericium erinaceus* tiene un contenido extremadamente alto de (SOD). De acuerdo con esta noción de la biomasa de *Coriolus versicolor*, tiene un uso clínico verificado en la reducción de la carga vital de EBV, CMV e HHV-6.

Estos virus están relacionados con el establecimiento de Síndrome de Fatiga Crónica.^[17,18] Además, se ha utilizado *Coriolus versicolor* para aumentar la tasa de regresión de las lesiones LSIL en pacientes con HPV y para reducir significativamente la carga vital en pacientes con HPV.^[19]

La biomasa de *Hericium erinaceus* posee un contenido extremadamente alto de superóxido dismutasa (SOD) que en presencia *in vitro* de enzimas proteolíticas tiene un contenido de SOD de 19.430 10³ U (por 500 mg de tableta),^[20] Este alto contenido de S es importante dado que con infección de herpes simples, la apoE4 intensifica la latencia viral y se asocia con un daño oxidativo aumentado en el sistema nervioso central. Además, existe alguna evidencia de que la infección viral de herpes simples junto con el genotipo apoE4 podría asociarse a un aumento del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer (EA).^[21]

Comprobación de la capacidad de *Coriolus versicolor* y *Hericium erinaceus* para aumentar LXA4.

La LXA4, un producto metabólico del ácido araquidónico, se considera una señal de stop endógena para la inflamación y demuestra las propiedades antiinflamatorias en muchas alteraciones inflamatorias, como la nefritis, la periodontitis y la artritis.^[22] La inflamación cerebral crónica sostiene la progresión de la enfermedad de Alzheimer, por lo que el objetivo es encontrar moléculas que puedan reducir la inflamación cerebral; por tanto pudiendo considerarse una terapia de modificación de la enfermedad para la demencia.

Se llevó a cabo una investigación en las universidades de Catania y Messina para evaluar si la biomasa de *Coriolus versicolor* y *Hericium erinaceus* estimula la activación de Lipoxina A4 (LXA4) en sangre periférica y en el SNC de ratas macho tratadas con el equivalente de la dosis humana de 3g al día administrados via oral. Un grupo de las ratas recibieron suplementación con biomasa de *Coriolus versicolor* y el (grupo control) no recibió suplementación durante 30 días (N=10)^[23]. Este mismo protocolo se realizó en un estudio separado con biomasa de *Hericium erinaceus* durante 90 días.^[24] Al final del periodo experimental se sacrificaron y se determinó la actividad de LXA4 en suero, linfocitos y en diferentes áreas cerebrales (cortex, estriado, sustancia negra, hipocampo y cerebelo) y se compararon con la LXA4 de los animales no tratados, como control.^[23,24]

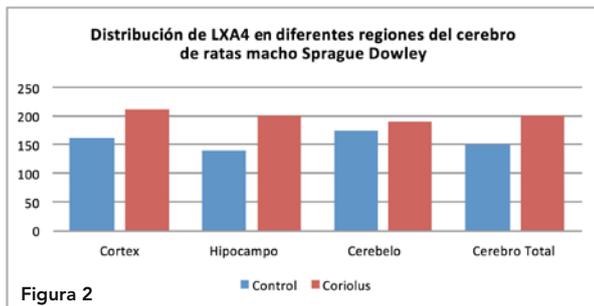
Los investigadores se enfocaron en el impacto de la suplementación con *Coriolus versicolor* y con *Hericium erinaceus* en los genes redoxdependientes, llamados vitagenes, incluyendo proteínas de choque térmico (Hsps, por sus siglas en inglés), sirtuínas, tioredoxina y lipoxina A4 (LXA4).

Suplementación con *Hericius erinaceus* y *Coriolus versicolor* para inhibir la progresión de la enfermedad continuación...

Se midieron las diferencias en la regulación a la alta de los siguientes vitagenes:

- a). Lipoxina A4 (LXA4)
- b). Hemo Oxigenasa-1 (HO-1)
- c). Proteína de choque térmico 70 (Hsp 70).
- d).Tioredoxina

Resultados: LXA4-*Coriolus versicolor* vs Grupo de control



Unidades Densitometría	Grupo Control	Coriolus
Cortex	160	210
Hipocampo	140	200
Cerebelo	175	190
Cerebro Total	150	200

Tabla 1

Como se muestra en la Figura 2 y en la Tabla I, la distribución regional de los niveles de la proteína Lipoxina A4 en diferentes áreas del cerebro y en total cerebro de las ratas control y de las alimentadas con Coriolus. Los valores se expresan como desviación estandar de la media de los tres análisis independientes sobre 10 animales por grupo CX: cortex; Hp: hipocampo; Cb: cerebelo; TB: Cerebro Total.

La administración de *Coriolus versicolor* durante 30 días a una dosis oral de 200 mg/kg indujo un aumento de los niveles de proteína de LXA4 en todas las regiones cerebrales examinadas. Este efecto fue significativo ($P < 0.05$) en el cortex, el hipocampo y en el cerebro total comparado con el grupo control, pero no en el cerebelo [23].

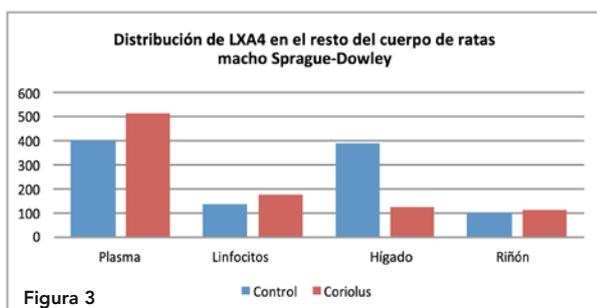


Figura 3

Unidades Densitometría	Control	Coriolus
Plasma	400	510
Linfocitos	140	175
Hígado	387	125
Riñón	100	110

Tabla II

En la figura 3 y en la tabla II se demuestra la distribución de los niveles plasmáticos de LXA4 de las ratas alimentadas con la preparación de biomasa de *Coriolus* biomasa comparativamente con el grupo control. Los datos se expresaron como desviación estándar de la media en 10 animales por grupo. * $P < 0.05$ vs grupo control; niveles de LXA4 en hígado, riñón y en linfocitos de las ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Coriolus* comparativamente con el grupo control. los datos están expresados como media de desviación estándar de 10 animales por grupo. * $P < 0.05$ vs control.

Como se muestra en la tabla II, los animales que recibieron una administración crónica de *Coriolus* comparado con los controles sin tratar, los cambios cerebrales de la proteína LXA4 se asociaron con el aumento significativo ($P < 0.05$) en plasma (Figura 4 A), linfocitos y órganos periféricos, tales como hígado y riñón [23].

Hemo Oxigenasa-1/ Hsp-70 /TrX - *Coriolus versicolor* vs Control

Tanto en la figura 4 como en la tabla III, los niveles de proteína hemo oxigenasa-1 (HO-1) en los cerebros de las ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Coriolus* se comparan con el grupo control. Se ensayó la expresión de HO-1 por Western blot en cerebro total homogeneizado de las ratas control y suplementadas con hongos.

Tal como se demuestra en la tabla III, la suplementación con *Coriolus* resultó en una regulación a la alta de la respuesta al estrés celular cerebral de hemo oxigenasa-1 (HO-1).

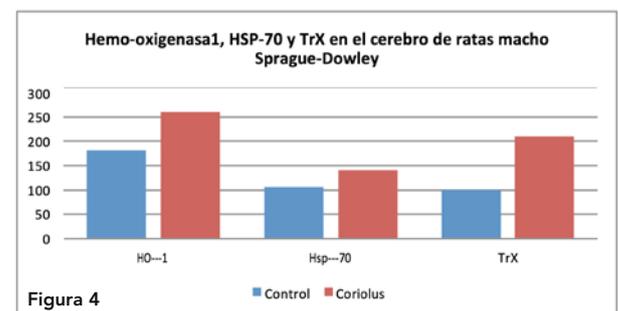


Figura 4

Unidades Densitometría	Control	Coriolus
HO-1	180	260
Hsp-70	105	140
TrX	100	210

Tabla III

Los niveles inducibles de proteína de choque térmico (Hsp-70) se compararon en los cerebros de las ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Coriolus* se comparan con el grupo control. Se ensayó la expresión de Hsp70 por Western blot en cerebro total homogeneizado de las ratas control y suplementadas con hongos.

Suplementación con *Herichium erinaceus* y *Coriolus versicolor* para inhibir la progresión de la enfermedad continuación...

Tal como se demuestra en la tabla III, los niveles de Hsp 70 aumentaron significativamente.

Los niveles de proteína tioredoxina (TrX, por sus siglas en inglés) se compararon en los cerebros de las ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Coriolus* se comparan con el grupo control. Se ensayó la expresión de tioredoxina (TrX) por Western blot en cerebro total homogeneizado de las ratas control y suplementadas con hongos.

Tal como se demuestra en la tabla III, hubo una expresión significativamente aumentada de la tioredoxina redox-sensible en el homogeneizado de cerebro total de ratas alimentadas con *Coriolus* comparado con el grupo control [23].

Resultados II: LXA4 - *Herichium erinaceus* vs Control

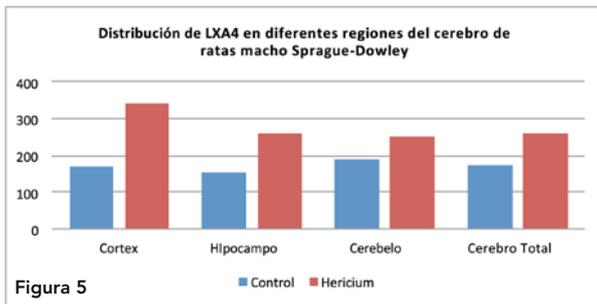


Figura 5

Unidades Densitometría	Control	Herichium
Cortex	170	340
Hipocampo	155	260
Cerebelo	190	250
Cerebro Total	175	260

Tabla IV

Tal como se muestra en la figura 5 y en la tabla IV, la distribución regional de los niveles de proteína Lipoxina A4 en diferentes áreas del cerebro y en el cerebro total de ratas control alimentadas vs ratas alimentadas con *Herichium*. Los valores se expresaron como desviación estándar media de los tres análisis independientes sobre 10 animales por grupo. CX: cortex; Hp: hipocampo; Cb: cerebelo; TB: cerebro total. Se dio *herichium* vía oral a la dosis de 200 mg/kg durante 90 días.

La administración de *Herichium erinaceus* durante 90 días a la dosis diaria vía oral de 200 mg/kg indujeron un aumento de los niveles de proteína de LXA4 en todas las áreas cerebrales examinadas. Este efecto fue significativo ($P < 0.05$) en el cortex, hipocampo, cerebelo y en el cerebro total comparado con el grupo control [24].

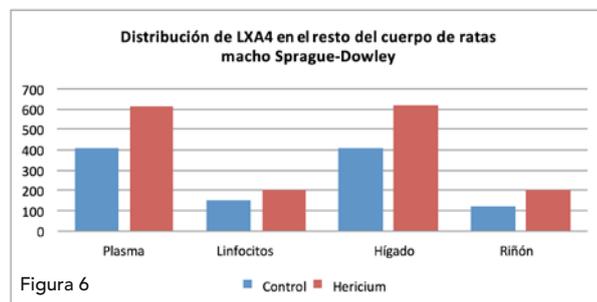


Figura 6

Unidades Densitometría	Control	Herichium
Plasma	410	610
Linfocitos	150	200
Hígado	410	620
Riñón	125	200

Tabla V

Tal como se muestra en la figura 6 y en la tabla V, se ofrece una comparación de los niveles de LXA4 en el plasma de ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Herichium* frente al grupo control después de 90 días. Los datos se expresan como desviación estándar media de 10 animales por grupo. * $P < 0.05$ vs controles; niveles de LXA4 en hígado, riñón y en linfocitos de ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Herichium* comparado con grupos control. Los datos se expresan como desviación estándar media de 10 animales por grupo.

Como se indica en la tabla V, los animales que recibieron administración crónica de *Herichium* comparado con los controles sin tratamiento, los cambios cerebrales en la proteína LXA4 se asociaron con un aumento significativo ($P < 0.05$) en plasma, linfocitos y órganos periféricos, tales como hígado y riñón [24].

Hemo Oxigenasa-1/ Hsp-70 /TrX – *Herichium erinaceus* vs Control

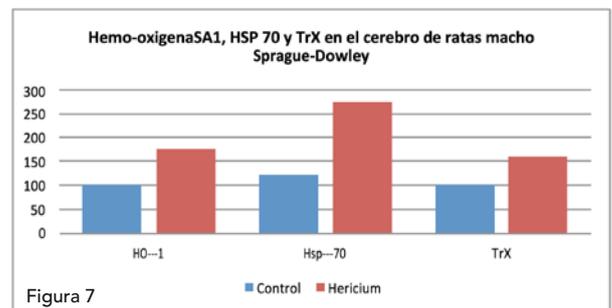


Figura 7

Unidades Densitometría	Control	Herichium
HO-1	100	175
Hsp-70	124	275
TrX	100	160

Tabla VI

En la figura 7 y en la Tabla VI están los niveles de proteína hemo oxigenasa-1 (HO-1), la inducida por choque térmico (Hsp-70) y la Tioredoxina (TrX) en el cerebro de las ratas alimentadas con preparación de biomasa de *Herichium* comparado con el grupo control tras 90 días. Se ensayó la expresión de HO-1 por Western blot en cerebro total homogeneizado de las ratas control y suplementadas con hongos. Como se demuestra en la tabla VI, la suplementación con *Herichium* resultó en una regulación a la alta de proteína hemo oxigenasa-1 (HO-1) de respuesta al estrés celular.

Como se demuestra en la Tabla VI, los niveles de Hsp 70 aumentaron significativamente. Como se describe en la Tabla VI, hay una expresión aumentada significativamente de la tioredoxina redox-sensible en el cerebro total homogeneizado de ratas alimentadas con *Herichium* cuando se comparó con el grupo de ratas control [24].

Conclusión

La suplementación con biomasa de *Coriolus versicolor* y biomasa de *Hericius erinaceus* ha demostrado regular a la alta significativamente el nivel de la LXA4 en el cerebro de ratas (en 30 días y 90 días respectivamente) cuando se comparó con los grupos de control separados. Además, hubo un aumento significativo en las tasas de la hemo oxigenasa-1, Hsp 70 y tioredoxina en el cerebro total tanto de las ratas tanto alimentadas con *Coriolus* como las alimentadas con *Hericius* cuando se comparó con sus respectivos grupos control [23,24]. Estos resultados tienen implicaciones para el desarrollo de la nutrición basada en hongos, la terapia de modificación de la enfermedad, para el tratamiento de los pacientes con deterioro cognitivo medio (MCI, por sus siglas en inglés) o enfermedad pre-Alzheimer. En tal grupo de pacientes, el objetivo es reducir los primeros signos de inflamación cerebral mientras

se testaron tanto las infecciones virales (HSV1, HSV2 or CMV) como la susceptibilidad genética a la EA [24].

Este hallazgo ha sido posteriormente afinado y consolidado en estudios posteriores indicando el potencial terapéutico importante de la suplementación con nutrición con hongos en el control de alteraciones neuroinflamatorias que sustentan la patogénesis de MCI o de enfermedad pre-Alzheimer con potencial impacto en el curso y la progresión de la enfermedad.[23,24]

Esta aproximación nutricional no es una cura, sino un intento de parar hasta que se descubra y confirme una alternativa farmacéutica. El próximo paso es diseñar un ensayo clínico que provea una prueba del concepto en pacientes.

Referencias

- Knopman DS, Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Vemuri P, Lowe VJ, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Mielke MM, Machulda MM, Roberts RO, Boeve BF, Jones DT, Petersen RC. Age and neurodegeneration imaging biomarkers in persons with Alzheimer disease dementia. *Neurology*. pii: 10.1212/WNL.0000000000002979. Jul 15 2016.
- Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericius Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immun Ageing*. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.
- Garwood CJ, Ratcliffe LE, Simpson JE, Heath PR, Ince PG, Wharton SB. Review: Astrocytes in Alzheimer's disease and other age-associated dementias; a supporting player with a central role. *Neuropathol Appl Neurobiol*. doi: 10.1111/nan.12338. Jul 21 2016.
- Mancuso C, Bates TE, Butterfield DA, Calafato S, Cornelius C, De Lorenzo A, Dinkova Kostova AT, Calabrese V. Natural antioxidants in Alzheimer's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 16: 1921-1931. 2007.
- Cornelius C, Trovato Salinaro A, Scuto M, Fronte V, Cambria MT, Pennisi M, Bella R, Milone P, Graziano A, Crupi R, Cuzzocrea S, Pennisi G, Calabrese V. Cellular stress response, sirtuins and UCP proteins in Alzheimer disease: role of vitagenes. *Immun Ageing*. 10(1):41. doi: 10.1186/1742-4933-10-41. Oct 17 2013.
- Yu YZ, Liu S, Wang HC, Shi DY, Xu Q, Zhou XW, Sun ZW, Huang PT. A novel recombinant 6Aβ15-THc-C chimeric vaccine (rCV02) mitigates Alzheimer's disease-like pathology, cognitive decline and synaptic loss in aged 3xTg-AD mice. *Sci Rep*. 6:27175. doi: 10.1038/srep27175. Jun 3 2016.
- American Chemical Society. New Evidence Found Linking Herpes and Alzheimer's. *Science Daily*. Retrieved July 26 2013, from www.sciencedaily.com/releases/2000/05/000512083302.htm . May 2000.
- University of Manchester. Cold Sore Virus Linked To Alzheimer's Disease: New Treatment, Or Even Vaccine Possible. *Science-Daily*. Retrieved July 26 2013, from www.sciencedaily.com/releases/2008/12/0812071134109.htm . December 7 2008.
- Agostini S, Mancuso R, Baglio F, Cabinio M, Hernis A, Guerini FR, Calabrese E, Nemni R, Clerici M. Lack of evidence for a role of HHV-6 in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 49:229-235. 2015.
- Wozniak MA, Mee AP, Itzhaki RF. Herpes simplex virus type I DNA is located within Alzheimer's disease amyloid plaques. *The Journal of Pathology*. Volume 217. Issue 1, pp131-138. DOI: 10.1002/path.2449. 2009.
- Kulshreshtha A, Piplani P. Current pharmacotherapy and putative disease-modifying therapy for Alzheimer's disease. *Neurol Sci*. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 27250365. Jun 1 2016.
- Mancuso R, Baglio F, Agostini S, Cabinio M, Laganà MM, Hernis A, Margaritella N, Guerini FR, Zanzottera M, Nemni R, Clerici M. Relationship between herpes simplex virus-1-specific antibody titers and cortical brain damage in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 6:285. doi: 10.3389/fnagi.2014.00285. 2014.
- Wozniak MA, Frost AL, Preston CM, Itzhaki RF. Antivirals reduce the formation of key Alzheimer's disease molecules in cell cultures acutely infected with herpes simplex virus type 1. *PLoS One*. 2011;6(10) e25152 doi 10.1371/journal.pone.0025152. Epub Oct 7 2011.
- Pandley JP. Immunoglobulin GM genes as functional risk and protective factors

for the development of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*.17(4) 753-6 doi 10.3222/JAD-2009-1094. 2009.

- Wozniak MA, Itzhaki RF. Intravenous immunoglobulin reduces amyloid and abnormal tau formation caused by herpes simplex virus type 1. *J Neuroimmunol*. 2013 Apr 15:257 (1-2):7-12 doi 10.1016/j.jneuroim.2013.01.005 Epub Feb 4 2013.
 - Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Cribbs OH, LaFerla FM. Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol*. 182(5):1740-9. May 2013.
 - Horvát S, Gămănuț R, Ercsey-Ravasz M, Magrou L, Gămănuț B, Van Essen DC, Burkhalter A, Knoblauch K, Toroczkai Z, Kennedy H. Spatial Embedding and Wiring Cost Constrain the Functional Layout of the Cortical Network of Rodents and Primates. *PLoS Biol*. 14(7):e1002512. doi:10.1371/journal.pbio.1002512. Jul 21 2016.
 - Monro JA. Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome. *Journal of Integrative Medicine*. 8:101-108. 2004.
 - Monro JA. Treatment of Cancer with Mushroom Products. *Arch Env Health*. 58:533-537. 2003.
 - Silva Couto J, Pereira da Silva D. Evaluation of the Efficacy of *Coriolus versicolor* Supplementation in HPV Lesions (LSIL) . Poster presented at the 20th European Congress of Obstetrics and Gynecology, Lisbon, Portugal. March 4-8th 2008.
 - Cornelius C, Cavallaro M, Cambria MT, Toscano MA, Calabrese V. Comparative Enzyme Analysis of *Polyporus umbellatus*, *Agaricus blazei*, *Pleurotus ostreatus* and *Hericius erinaceus* . *Clinical Journal of Mycology Vol II*. Pp4-7. 2009.
 - Kulmann I, Minihane AM, Huebbe P, Nebel A , Rimbach G. Apolipoprotein E genotype and hepatitis C, HIV and herpes simplex disease risk: a literature review. *Lipids Health Dis*. 28.9.8 doi 10.1186/1476-511-9.6. January 2010.
 - Medeiros R, Kitazawa M, Passos GF, Baglietto-Vargas D, Cheng D, Cribbs OH, LaFerla FM. Aspirin-triggered lipoxin A4 stimulates alternative activation of microglia and reduces Alzheimer disease-like pathology in mice. *Am J Pathol*. 182(5):1740-9. May 2013.
 - Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Fronte V, Koverech C, Luca M, Serra A, Toscano M.A., Petralia A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Coriolus versicolor* in rat brain: Relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurotoxicology*. 53:350-8. doi: 10.1016/j.neuro.2015.09.012. 2016.
 - Trovato A, Siracusa R, Di Paola R, Scuto M, Ontario ML, Bua O, Di Mauro P, Toscano MA, Petralia CC, Maiolino L, Serra A, Cuzzocrea S, Calabrese V. Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by *Hericius Erinaceus* in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immun Ageing*. 13:23. doi: 10.1186/s12979-016-0078-8. Jul 9 2016.
- Nota: La biomasa de *Coriolus versicolor* y *Hericius erinaceus* fue suministrada por Mycology Research Laboratories Ltd.-Reino Unido. (www.mycologyresearch.com)**
- Nota del Editor:**
Para más información, recomendamos a los lectores revisar el artículo titulado "Relación entre el virus de Herpes simplex Virus y la enfermedad de Alzheimer: Posible papel de la suplementación con hongos en la prevención." Fernandes, T, Calabrese, V. *Revista Clínica de Micología Vol IV*, (Nov 2013).
<http://www.mycologyresearch.com/pdf/newsletter/CJourVol4-web3.pdf>