

Clinical Journal of Mycology

Edizione Italiana

Gennaio 2008 Volume 2 Edizione 1

In questo numero esaminiamo il ruolo della somministrazione di *Coriolus versicolor* nelle patologie da HPV.

- Valutazione della somministrazione di *Coriolus versicolor* nelle patologie da HPV

Dr. J Silva Couto* presentato al primo "Annual Monro Medical Lecture Series":
HPV and Cervical Cancer: New Developments, September 23rd, 2006, Royal College of Physicians, London, United Kingdom

- Relazione Virale fra HPV e Cancro

Nota dell'Editore

- L'integrazione con *Coriolus versicolor* (biomassa) in caso di infezione da CIN-1 HPV (LSIL) viene utilizzata come supporto per il sistema immunitario

* **Amin Karmali**, ****Antonio Bugalho**, *****Tito H. Fernandes**

*Istituto Superiore di Ingegneria di Lisbona (Centro di Ricerca di Ingegneria Chimica e Biotecnologie)

**Dipartimento di ostetricia e ginecologia dell'Ospedale Centrale di Maputo – Mozambico

***CIISA, DPASA, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università Tecnica di Lisbona

- Somministrazione di *Coriolus versicolor* nell'*Herpes Simplex* ricorrente

Dr. Andrew French (M.D.)

Valutazione nella somministrazione di *Coriolus versicolor* nelle patologie da HPV

Dr. J Silva Couto*

presentato al primo "Annual Monro Medical Lecture Series":

HPV and Cervical Cancer: New Developments, September 23rd, 2006, Royal College of Physicians, London, United Kingdom

Introduzione

Il trattamento di lesioni cervicali da HPV (Papillomavirus umano) è attualmente soggetto a una revisione. L'approccio tradizionale, che include trattamenti come la chirurgia tradizionale, il laser, la criochirurgia o la procedura di resezione elettrochirurgica, sono efficaci, ma potrebbero aver raggiunto il loro limite di utilizzo. Per pazienti con lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (high-grade squamous intraepithelial lesions - HSIL) il metodo generalmente considerato più efficace è la biopsia a cono.

Per pazienti con lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (low-grade squamous intraepithelial lesions - LSIL) l'opzione di distruggere la lesione della cervice con trattamenti tradizionali si è ora modificata in un approccio più passivo, comunemente denominato "wait and see" (aspetta e vedi) con una sempre crescente evidenza del fatto che se il sistema immune della donna è sufficientemente forte, riesce a controllare ed eliminare, col tempo, la LSIL.

Sono stati recentemente sviluppati vaccini contro sottogruppi specifici del virus HPV. Uno di essi si è mostrato attivo contro HPV 16 e HPV 18, mentre un altro ha mostrato efficacia contro una combinazione di quattro sottogruppi (HPV 6, 11, 16 e 18). Questi vaccini sono efficaci per specifiche combinazioni di proteine virali, ed entrambi rappresentano un progresso importante nel controllo dell'HPV. Tuttavia, nessuno di essi è in grado di trattare le pazienti già infettate o sottogruppi diversi da quelli elencati sopra, ed è riconosciuto che anche le sostanze ad effetto immunostimolante hanno un importante ruolo nel contrasto dell'HPV. Perché allora non cercare un immunostimolatore capace di indurre resistenza verso tutti i sottotipi di HPV?

L'uso della nutrizione con funghi come immunostimolatore è una pratica consolidata nelle culture asiatiche. Il *Coriolus versicolor* è uno di questi funghi, la cui biomassa è un immunomodulatore aspecifico che si è dimostrato utile come nutrizione supplementare per supportare il sistema immune dei pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia o radioterapia.

Obiettivi

Lo scopo del presente studio era di valutare l'effetto della somministrazione di *Coriolus versicolor* (biomassa) nel decorso delle lesioni da HPV della cervice.

Piano di studio

Le pazienti sono state divise in due gruppi:

- **Pazienti con LSIL (CIN "Cervical Intraepithelial Neoplasia" I e HPV)**

Questo primo gruppo non ricevette alcun trattamento convenzionale. Il 50% ebbe la somministrazione di *Coriolus versicolor* per un anno (3 g./die). Il rimanente 50% (gruppo di controllo) non ricevette tale somministrazione, né alcun trattamento medico.

- **Pazienti with HSIL (CIN II e CIN III)**

Questo secondo gruppo fu sottoposto a biopsia a cono, dopo di che il 50% iniziò la somministrazione di *Coriolus versicolor* per un anno (3 g./die). Il rimanente 50% (gruppo di controllo) non ricevette tale somministrazione, né alcun trattamento medico.

Indicatori di successo

L'effetto della somministrazione di *Coriolus versicolor* nel gruppo LSIL è stato valutato misurando il grado di:

- a) inversione dallo stadio positivo di HPV (HPV+) a stadio negativo (HPV-)
- b) normalizzazione della citologia della cervice.

L'effetto della somministrazione di *Coriolus versicolor* nel gruppo HSIL è stato valutato misurando il grado di:

- a) inversione dallo stadio positivo di HPV (HPV+) a stadio negativo (HPV-)
- b) numero di ricadute HSIL.

Studio sui pazienti

Sono state seguite per un anno 54 pazienti (35 HSIL e 19 LSIL).

Oltre a queste, altre dieci erano state escluse dallo studio per vari motivi:

- i) due pazienti avevano subito isterectomia totale

- ii) due pazienti in cui la prima tipizzazione di HPV era stata non decisiva
- iii) sei pazienti che ebbero vari effetti collaterali.

Poi, il gruppo di 19 LSIL è stato esteso a comprendere altri 18 pazienti che non hanno ancora concluso il periodo di 12 mesi di follow-up.

Materiali e metodi

Come già detto, l'obiettivo era quello di valutare l'effetto della somministrazione di *Coriolus versicolor* in pazienti LSIL che non avevano ricevuto alcun trattamento convenzionale e in pazienti HSIL che avevano subito la biopsia a cono. A tale scopo, furono scelti due gruppi di pazienti HPV (di circa 40 persone ciascuno).

Primo gruppo (LSIL)

Nel primo gruppo, le pazienti con LSIL furono tutte sottoposte a colposcopia, biopsia e tipizzazione HPV alla prima osservazione.

Lo stato delle pazienti fu determinato per mezzo di esami citologici della cervice (PAP test), e confermati attraverso colposcopia e biopsia. La suddivisione delle pazienti fra gruppo sottoposto a somministrazione e gruppo di controllo fu fatta in modo casuale.

120 giorni dopo la prima osservazione, tutte le pazienti sono state nuovamente sottoposte a colposcopia ed esame citologico. Al tempo stesso sono stati esaminati possibili effetti collaterali della somministrazione di *Coriolus versicolor*.

Alla fine del periodo di somministrazione (365 giorni) tutte le pazienti sono state sottoposte per la terza volta a colposcopia, esame citologico della cervice e tipizzazione dell'HPV.

Una nuova valutazione avrà luogo dopo due anni, nuovamente con colposcopia, esame citologico della cervice e tipizzazione dell'HPV. L'efficacia della somministrazione di *Coriolus versicolor* è stata misurata in base all'evoluzione del tipo HPV (da HPV+ ad HPV-) nei due gruppi, e della persistenza delle lesioni cervicali lungo il periodo di studio.

Secondo gruppo (HSIL)

Nel secondo gruppo, le pazienti portarono la propria storia clinica personale, che includeva esame citologico cervicale HSIL e conferma con biopsia indicante stato CIN II o III. Tutte le pazienti furono sottoposte a biopsia a cono con laser o elettrochirurgia (LEEP), e contemporaneamente fu condotta la tipizzazione HPV. La metà delle pazienti, scelte in modo casuale, ricevette la somministrazione di *Coriolus versicolor* (3 g./die) per un anno dopo la biopsia. Dopo quattro mesi, si valutò lo stato di salute delle pazienti e fu condotto un altro esame citologico cervicale. Al tempo stesso, si esaminarono possibili effetti collaterali.

La successiva osservazione fu fatta al termine della somministrazione del *Coriolus versicolor*, dopo un anno, quando furono eseguite colposcopia, citologia cervicale e tipizzazione HPV.

L'efficacia della somministrazione di *Coriolus versicolor* nei due gruppi è stata misurata comparando l'evoluzione della tipizzazione HPV, da HPV+ a HPV-, e le recidive delle lesioni.

Risultati Gruppo LSIL

Diciannove pazienti hanno completato il periodo di follow-up di un anno. Di queste, sette erano inizialmente positive per sottotipi ad alto rischio (HPV+ High Risk). Undici ricevettero la somministrazione di *Coriolus versicolor*, mentre le altre otto no (gruppo di controllo); tutte furono sotto osservazione clinica per 365 giorni.

Delle sette pazienti che mostravano un tipo HPV+ High Risk, quattro ebbero la somministrazione di *Coriolus versicolor*, le altre tre no.

Delle undici pazienti che ebbero la somministrazione di *Coriolus versicolor* per un anno, solo una mostrò una citologia cervicale positiva dopo un anno di follow-up. Le quattro pazienti che

erano HPV+ High Risk e ricevettero il *Coriolus versicolor*, dopo un anno divennero tutti HPV- High Risk. Delle tre pazienti che erano HPV+ High Risk e non ricevettero il *Coriolus versicolor*, rimasero tutte HPV+ High Risk.

Relazione Virale fra HPV e Cancro - Nota dell'Editore

Almeno l'80% delle donne vengono infettate da HPV entro 4 anni dall'inizio della loro attività sessuale, e l'HPV è implicato in una varietà di forme cancerose, comprese quelle cervicali, vaginali e vulvari. Di queste, il cancro della cervice è di particolare importanza poiché è il quinto tipo più comune di cancro nella specie umana, e la seconda più comune causa di morte da cancro per le donne, nel mondo industrializzato.

In alcuni paesi meno sviluppati, il cancro della cervice è la prima causa di morte per cancro. Almeno il 90% di tutti i carcinomi cervicali sono ritenuti legati ad infezione da HPV, di cui HPV-16 provoca oltre il 50% dei casi al mondo, e HPV-18 un ulteriore 14%.

Si è scoperto che i sottotipi 16 e 18 dell'HPV introducono due geni, chiamati E6 ed E7, i quali portano a produrre proteine che inibiscono il p53 e l'Rb, due importanti geni soppressori dei tumori. Il gene p53 è coinvolto nella regolazione dell'apoptosi, mentre Rb è capace di arrestare il ciclo cellulare alla fase G1.

Quando il p53 è inibito, il normale processo di morte della cellula viene impedito, e quando l'Rb è danneggiato, la divisione cellulare può procedere verso la fase S e completare la mitosi; ciò si risolve nella proliferazione e poi nella trasformazione neoplastica.

Nel 2000, Marijke Pfeiffer (Centrum voor Integrale Geneeskunde, Amsterdam) notò che somministrando ad otto pazienti HIV+ il *Coriolus Versicolor*, che un paziente mutò dallo stato CIN-3 a CIN-0 dopo un anno. Notando il lavoro della Pfeiffer, il Dr. Jean Monro (Breakspear Hospital) suggerì che erano necessarie ulteriori ricerche per chiarire questi risultati, con un protocollo presentato a Lisbona a maggio del 2001. Nel settembre del 2004, il Dr. Couto (Portuguese Institute of Oncology-Coimbra) iniziò la ricerca clinica descritta nella sua presentazione di settembre 2006 al Royal College of Physicians.

(1) Koutski L. "Papilloma virus and human cancers". Presented at the 37th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America; Philadelphia, Pa; November 18-21, 1999. Session 61, S101.

(2) Pfeiffer, M. "The Clinical Use of *Coriolus versicolor* Supplementation in HIV+ Patients and its Impact on CD4 and Viral Load". Presented at the III International Symposium on Mushroom Nutrition in Milan on March 20th, 2001 in Milan, Italy. Reprinted in *Mycology News* 5 Vol 1, Edition 5 p 4.

(3) Monro J., "Cytokine Th1 to Th2 can be Re-versed by *Coriolus*-Prospective Trial for HPV Control with *Coriolus*". Presented at the II International Symposium on Cancer and HPV in Lisbon, Portugal in May, 2001. Reprinted in *Mycology News* 10 Vol 1, Edition 10. p 4.

(4) Couto.C.J., Calisto R., Pereira da Silva D., "An Evaluation of the Efficacy of *Coriolus versicolor* in the Evolution of HPV Cervical Lesions". Presented at the Portuguese Society of Gynaecology 2-4 June 2006, Penha Longa-Sintra Portugal. Contact for Dr. Couto: jsilvacouto@sapo.pt Copies of poster are available upon request from info@mycologyresearch.com

* Dr. Silva Couto presented his research at the First Annual Monro Medical Lecture Series entitled HPV and Cervical Cancer: New Developments held at the Royal College of Physicians on September 23rd, 2006, a DVD of which is available from Margaret Schwartz of Breakspear Hospital. Email: MSchwartz@breakspearmedical.com

LSIL patients with <i>Coriolus versicolor</i> Supplementation	Evaluation after 1 year of supplementation
4 HPV+ High Risk 7 HPV- High Risk	4 HPV- High Risk 7 HPV- High Risk
LSIL patients without <i>Coriolus versicolor</i> Supplementation	Evaluation after 1 year of follow-up
3 HPV+ High Risk 5 HPV- High Risk	3 HPV+ High Risk 5 HPV- High Risk

L'analisi dei risultati in base all'evoluzione della citologia cervicale mostra una persistenza di citologia LSIL nelle pazienti trattate con *Coriolus versicolor* del 9% (1 su 11 pazienti), mentre nelle pazienti non trattate la persistenza fu del 50% (4 su 8).

In termini di evoluzione della tipizzazione HPV, tutte le pazienti trattate con *Coriolus versicolor* (4 su 4) divennero negative per HPV High Risk (HPV- High Risk, efficacia del 100%).

Nelle tre pazienti che non presero il *Coriolus versicolor*, la tipizzazione HPV rimase sempre positiva per sottotipi High Risk, in altri termini, 100% di persistenza di HPV+ High Risk (3 pazienti su 3).

Come già detto, altre diciotto pazienti LSIL sono state aggiunte allo studio, sebbene non abbiano ancora completato i dodici mesi di follow-up.

Gruppo HSIL

35 pazienti hanno completato un anno di follow-up. Di queste, 17 sono state trattate con *Coriolus Versicolor*, mentre 18 non hanno ricevuto alcuna somministrazione dopo la biopsia a cono.

28 pazienti avevano tipizzazione HPV+ High Risk prima della biopsia a cono, mentre 7 pazienti avevano tipizzazione HPV- High Risk.

Dei 28 pazienti con tipizzazione HPV+ High Risk, 13 ricevettero il *Coriolus Versicolor*, mentre le altre 15 non ebbero altri trattamenti dopo l'iniziale biopsia a cono.

Dopo un anno, i risultati per entrambi i gruppi furono assai simili:

- Nessuna delle 35 pazienti ebbe diagnosi di ricaduta HSIL,
- Una delle 17 pazienti trattate con *Coriolus Versicolor* mostrava dopo un anno una citologia cervicale LSIL.
- Delle 18 pazienti che non ricevettero il trattamento, uno mostrò una citologia cervicale ASCH dopo un anno.

- Delle 13 pazienti con HPV+ High Risk che ricevettero la somministrazione di *Coriolus Versicolor*, 11 mostrarono tipizzazione HPV- High Risk e 2 HPV+ High Risk dopo un anno.

- Delle 15 pazienti con HPV+ High Risk che non ricevettero alcun trattamento dopo la colposcopia a cono, 13 mostrarono tipizzazione HPV- High Risk e 2 HPV+ High Risk dopo un anno.

Effetti collaterali

Sei pazienti sospesero la somministrazione di *Coriolus versicolor* lamentando effetti collaterali:

- 2 lamentavano vertigini e mal di capo
- 2 lamentavano disturbi gastrici (vomito e gastralgia)
- 1 lamentava diarrea
- 1 lamentava irsutismo (peli superflui sul viso e sul corpo).

Non fu notato nessun altro effetto collaterale, e nessuna azione terapeutica fu necessaria nei sei casi suddetti. Dopo la sospensione della somministrazione di *Coriolus versicolor*, i disturbi cessarono.

Conclusioni

Nel gruppo di pazienti LSIL, quantunque i risultati siano soltanto preliminari poiché lo studio sta continuando con ulteriori pazienti, si può concludere che la somministrazione di *Coriolus versicolor* ha mostrato un alto grado di successo, a confronto con il gruppo di controllo:

- citologia cervicale negativa nel 91% dei casi, contro il 50% delle pazienti nel gruppo di controllo

- annullamento della tipizzazione HPV+ High Risk nel 100% dei casi, contro lo 0% delle pazienti nel gruppo di controllo

HSIL patients with <i>Coriolus versicolor</i> Supplementation	Evaluation after 1 year of supplementation
13 HPV+ High Risk	11 HPV- High Risk 2 HPV- High Risk
HSIL patients without <i>Coriolus versicolor</i> Supplementation	Evaluation after 1 year of follow-up
15 HPV- High Risk	13 HPV- High Risk 2 HPV+ High Risk

Questi risultati, che debbono essere qualificati come preliminari, indicano positivi benefici, dalla somministrazione di *Coriolus versicolor*, nelle pazienti LSIL.

Nel secondo gruppo di pazienti (HSIL), le conclusioni sono:

- la biopsia a cono è stata altamente efficace nel distruggere l' HPV+ High Risk, come pure nel curare le lesioni (CIN).

- l'efficienza della terapia con biopsia a cono riduce i potenziali benefici di qualsiasi somministrazione supplementare.

- Solo le pazienti che restano HPV+ High Risk dopo il trattamento chirurgico possono trarre vantaggio dalla somministrazione di *Coriolus versicolor*.



*Upon obtaining a medical degree from the University of Coimbra in 1973, Dr. Couto completed his internship in the Hospital of Coimbra (HUC), while teaching pharmacology at the University of Coimbra from 1975 to 1980. In 1978, Dr. Couto entered the Gynaecology Department of the Institute of Oncology (IPO) in Coimbra, where he became responsible for the

cervical pathology unit and since 1995 has been head of the department. Dr. Silva Couto is based in the Gynaecology Department of the Portuguese Institute of Oncology (IPO), Coimbra, Portugal. Contact: jsilvacouto@sapo.pt

Contact: jsilvacouto@sapo.pt



Dr. Silva Couto presented his research at the First Annual Monro Medical Lecture Series entitled HPV and Cervical Cancer: New Developments held at the Royal College of Physicians on September 23rd, 2006.

*The Royal College of Physicians is solely the venue for the lectures and does not necessarily endorse their content.

A DVD of the Monro Medical Lecture Series entitled 'HPV AND CERVICAL CANCER: NEW DEVELOPMENTS' is available from Margaret Schwartz of Breakspear Hospital. email: MSchwartz@breakspearmedical.com

Leader Mondiale in “Mushroom Nutrition”

Il Mycology Research Laboratories (MRL) è proprietario di un vasto campionario di specie di funghi, come pure del processo di coltivazione, per darvi la sicurezza del giusto prodotto micologico finale. La tecnologia del processo di coltivazione è giapponese (ma condotta in California) e assicura una polvere biomass uniforme, libera da ogni contaminazione, secondo “l’Organic Food Act” del 1990 della California. Il prodotto finale standardizzato (compresse da 500mg) viene lavorato in Olanda secondo la EU organic regulation (EEC2092/91) seguendo gli standard G.M.P. europei. I prodotti sono disponibili in confezioni da 250 g biomass o da 90 compresse.



Agaricus MRL - *Agaricus blazei*
Auricularia MRL - *Auricularia auricular*
Cordyceps MRL - *Cordyceps sinensis*
Coriolus MRL - *Coriolus versicolor*
Hericium MRL - *Hericium erinaceus*
Maitake MRL - *Grifola frondosa*

Pleurotus MRL - *Pleurotus ostreatus*
Polyporus MRL - *Polyporus umbellatus*
Poria MRL - *Poria cocos*
Reishi MRL - *Ganoderma lucidum*
Shitake MRL - *Lentinula edodes*
Triton MRL - *Cordyceps, Reishi, Shitake*

Coriolus SIM MRL - *Coriolus versicolor*

LINEA VETERINARIA

Corpet MRL (Pets Line) - *Coriolus versicolor*
Corpet Cavalli MRL - *Coriolus versicolor*
Corpet Cavalli MRL - *Cordyceps sinensis*

Sono prodotti integrali, naturali ed efficaci

DISPONIBILE IN FARMACIA



**Mycology Research
Laboratories Ltd.**

North Humberside - United Kingdom
www.mycologyresearch.com

Aneid Italia Srl

Importatore e distributore in Italia - Viale delle Milizie, 114 Roma - Tel/Fax +39 0690460113
info.aneid@tiscali.it

Distribuito da: Freeland S.r.l. - Via A. dell'Oca Bianca 1, Bussolengo (VR) - Tel. 045 6702707

Integrazione con *Coriolus versicolor* nell'infezione da HPV – CIN1 (LSIL)

L'integrazione con *Coriolus versicolor* (biomassa) in caso di infezione da CIN-1 HPV (LSIL) viene utilizzata come supporto per il sistema immunitario

* Amin Karmali, **Antonio Bugalho, ***Tito H. Fernandes

*Istituto Superiore di Ingegneria di Lisbona (Centro di Ricerca di Ingegneria Chimica e Biotecnologie)

**Dipartimento di ostetricia e ginecologia dell'Ospedale Centrale di Maputo – Mozambico

***CIISA, DPASA, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università Tecnica di Lisbona

I papilloma virus umani (Human papiloma viruses - HPV) sono virus di piccole dimensioni, privi di envelope, contenenti un genoma con DNA a doppia elica di circa 8 Kb. Sono considerati altamente ospite-specifici e infettano le cellule epiteliali. Si contano circa 100 ceppi di HPV in totale con differenti genotipi, uno dei quali è stato riconosciuto responsabile di alcuni tipi di tumori a livello di diversi epiteli. Questo gruppo di virus HPV rappresenta la causa principale di tumore della cervice uterina (carcinoma)(1). Il cancro della cervice uterina colpisce, di solito, donne di età compresa tra 35 e 55 anni. Il rischio del tumore della cervice sembra aumentare con il diminuire dell'età del primo rapporto sessuale mentre è correlato da un rapporto di proporzionalità diretta con il numero di partner sessuali. Un altro fattore di aumento del rischio è la mancata esecuzione di regolari Pap test(2).

HSIL versus LSIL

In caso di infezione da HPV, le modificazioni cellulari presenti a livello di epitelio cervicale possono andare dal livello normale (CIN-0) fino a due tipi di cellule squamose: lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (high-grade squamous intraepithelial lesions - HSIL), oppure lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (low-grade squamous intraepithelial lesions- LSIL). Il grado di displasia viene identificato facendo riferimento a una classificazione in cinque (5) categorie:

Trattamento delle forme CIN-2/CIN-3 (HPV HSIL)

Il trattamento di routine dei pazienti con lesioni HSIL (CIN-2 HSIL o CIN-3 HSIL) consiste nella rimozione

delle lesioni con bisturi, laser terapia o tramite escissione con elettrobisturi con elettrodo ad ansa. Si tratta, in tutti i casi, di tecniche chirurgiche che non compromettono la capacità riproduttiva della donna. Poiché il tumore cervicale può essere ricorrente, il personale medico consiglia alle donne colpite da queste forme di sottoporsi a controlli regolari e di effettuare il Pap test ogni 3 mesi per il primo anno dopo l'intervento, e in seguito ogni 6 mesi(4).

Trattamento del CIS/carcinoma invasivo (HPV HSIL)

Se lo stadio carcinogenico è avanzato (carcinoma in situ HSIL o carcinoma invasivo HSIL), si rende necessaria l'isterectomia associata all'asportazione delle strutture adiacenti e dei linfonodi satelliti (isterectomia radicale). Anche la radioterapia è, di solito, altamente efficace nel trattamento del tumore cervicale in stadio avanzato che non abbia metastatizzato al di fuori della regione pelvica(5).

Trattamento delle forme CIN-1 (HPV LSIL) Il trattamento di routine per i pazienti affetti da forme CIN-1 (HPV LSIL) è un trattamento cosiddetto "di attesa": la prognosi di questi casi non è infatti tanto delicata come in caso di HSIL. In alcuni casi, in particolare nelle donne di età inferiore ai 35 anni, il sistema immunitario è infatti in grado di "eliminare" il virus o di tenerlo sotto controllo. Tuttavia, nelle donne che hanno superato i 35 anni (e nei loro partner sessuali), in particolare se fanno uso di contraccettivi orali e sono fumatrici, il sistema immunitario è spesso troppo compromesso per far fronte a un sovraccarico tossico di tale portata. Di conseguenza, quando in tali pazienti viene diagnosticata un'infezione CIN-1 (LSIL-

CIN 0		Normale
CIN-1	LSIL	Displasia cervicale minima
CIN-2	HSIL	Displasia cervicale moderata
CIN-3	HSIL	Displasia cervicale grave
CIS	HSIL HSIL	Carcinoma in situ Invasivo carcinoma

Tab. 1 - Composizione di 3g (6 compresse al giorno) di *Coriolus versicolor*
1. Pepsina (500UI/g biomassa) a pH 2 per 30 min a 37°C in incubatore con agitatore orbitale
2. Tripsina (500UI/g biomassa) a pH 7,6 per 30 min a 37°C in incubatore con agitatore orbitale

<i>Coriolus versicolor*</i>	In assenza di Enzimi Proteolitici	In presenza di Pepsina	In presenza di Tripsina
1 Proteine (contenuto)	103,8 mg	94,2 mg	99,6 mg
2 Zuccheri ridotti	88,8 mg	87 mg	84,6 mg
3 Polisaccaridi legati alle proteine	549 mg	483 mg	492,6 mg
4 Attività di Perossidasi	403,2 mU	362,4 mU	387 mU
5 Attività di Laccasi	3129 mU	3069,6 mU	3210,6 mU
6 Attività di Glucoamilasi/Beta-glucanasi	41,4 U	30,0 U	37,2 U
7 Attività di proteasi	35,4 U	30,0 U	31,2 U
8 Attività di Glucosio-2 Ossidasi	297 mU	163,2 mU	270,0 mU
9 Citocromo P - 450	3,06 nmoli	2,94 nmoli	3,12 nmoli
10 Citocromo P - 450 riduttasi	71,4 mU	57,12 mU	66,6 mU
11 Attività di SOD	462,6 U	367,2 U	411 U
12 Metaboliti secondari (inibitori della trombina)	59%	54,2%	52%

HPV), può essere necessaria un'integrazione per aiutare il sistema immunitario a combattere l'infezione HPV progressiva.

In caso di sovraccarico tossico cronico, infatti, l'organismo entra in un circolo vizioso in cui una serie di tappe detossificanti conducono a stress ossidativo che, a sua volta, causa produzione di radicali liberi che inducono la comparsa di sintomi generalmente risolti con la somministrazione di antinfiammatori non steroidei (FANS) e antibiotici (Fig.1). Questi farmaci inducono un aumento della permeabilità della parete intestinale (il cosiddetto "intestino permeabile") responsabile di sovraccarico epatico che causa problemi di detossificazione, da cui il circolo vizioso(6). È perciò essenziale che i pazienti affetti da una forma di CIN-1 (e i loro partner sessuali) con sovraccarico tossico possano avvalersi di un agente che svolga un'azione di supporto del sistema immunitario e detossificante, in grado di assorbire i radicali liberi e di ridurre il ricorso ai farmaci, risolvendo in tal modo i problemi causati dalla produzione di radicali liberi e facendo diminuire, contemporaneamente, la permeabilità intestinale.

Il potenziale ruolo della terapia enzimatica nelle forme CIN-1 (LSIL-HPV) È noto da ormai più di un secolo che alcuni enzimi possono essere usati per la prevenzione e addirittura per il trattamento di molte forme cliniche, e che l'uso di enzimi sotto forma di integrazione nutrizionale a base di funghi può aiutare a potenziare il sistema immunitario di pazienti affetti da sovraccarico tossico e a rischio di neoplasie(7)(8)(9)(10). In generale, la somministrazione per via orale di alcuni enzimi è in grado di stimolare le seguenti funzioni, in grado di ridurre il sovraccarico tossico nell'organismo (10):

- ripristina l'equilibrio interno (per esempio i livelli di pH neutro);
- elimina le sostanze tossiche;
- aiuta a ristabilire l'equilibrio batterico intestinale rafforzando;
- il sistema immunitario;
- migliora il metabolismo cellulare.

Un esempio di come l'integrazione con funghi può rafforzare il sistema immunitario è stato dato dall'utilizzo di *Coriolus versicolor* (biomassa) in 30 pazienti affetti da sindrome da affaticamento cronico [(Chronic Fatigue Syndrome – CFS)] (11). A pazienti affetti da CFS e che presentavano un'associazione di elevati livelli anticorpali per EBV e/o HHV6 e CMV, prima

dell'integrazione con *Coriolus*, è stata somministrata un'integrazione di 6 compresse (3 g) al dì di questo fungo per 2 settimane, e in seguito 3 compresse (1,5 g) al dì per 6 settimane. Dopo l'integrazione, sono state notate le seguenti variazioni nei parametri immunitari:

- attivazione delle cellule T (CD3 + CD26) in due terzi dei pazienti
- incremento del 35% delle cellule NK (natural killer)
- i pazienti hanno notato un aumento delle proprie energie, calcolato in base alla scala della qualità della vita di Fukuda.

Riassumendo, l'integrazione con *Coriolus* ha permesso un significativo miglioramento del profilo immunitario dei pazienti affetti da CFS dopo 8 settimane di integrazione. In altri studi è stato evidenziato che l'integrazione con *Coriolus* (9 compresse- 4,5 g – al dì) in 13 pazienti affetti da sindrome dell'intestino permeabile (leaky gut syndrome- LGS) ha permesso di ottenere un miglioramento in 10 pazienti in 12 settimane) (12).

La sindrome dell'intestino permeabile (LGS) è una patologia molto comune, in cui il principale difetto organico è dato da un aumento della permeabilità della parete intestinale. L'aumento anomalo delle dimensioni degli spazi intercellulari a livello di parete intestinale permette l'ingresso di sostanze tossiche nel torrente circolatorio che, in condizioni di salute ottimali, verrebbero respinte ed eliminate. La parete intestinale diviene permeabile nel senso che batteri, funghi, parassiti e le loro tossine, proteine indigerite, grassi e rifiuti che normalmente non passerebbero in circolo, attraversano la parete intestinale, danneggiata e iper-permeabile.

Si tratta di una sindrome che colpisce i pazienti affetti da sovraccarico tossico. È ormai universalmente accettato che, se da un lato sono necessari ulteriori studi in materia, dall'altro i pazienti affetti da sindrome CFS con una diminuita attività delle cellule natural killer

Schema di integrazione per pazienti affetti da CIN-1 (LSIL-HPV)

Settimane	Compresse/ die	Compresse/ settimana	Flaconi da 90 compr.
1	6	42	
2	6	42	
3	6	42	
4	6	42	
5	6	42	
6	6	42	
7	6	42	
8	6	42	
9	6	42	
10	6	42	
11	6	42	
12	6	42	
13	6	42	
14	6	42	
15	6	42	
16	6	42	
Totale		672	8

*3 compresse al mattino a colazione e 3 compresse alla sera a cena.

(NK) e dei linfociti T sono candidati potenziali per l'integrazione con *Coriolus* (4,5 g al dì) (14). Lavori più recenti sull'integrazione con *Coriolus* in pazienti affetti da HPV hanno evidenziato che l'integrazione quotidiana (3 g) con *Coriolus versicolor* (biomassa) per un anno ha avuto un impatto significativo sui fattori di rischio nei pazienti affetti da CIN-1 (LSIL HPV). Per

esempio, su 11 pazienti affetti da CIN – 1 (LSIL HPV) che avevano assunto un'integrazione a base di Coriolus:

- solo 1 paziente aveva una citologia positiva (LSIL) dopo un anno (era rimasto allo stato CIN-1 e non era ritornato al CIN-0), con una percentuale di successo pari al 91%
- i 4 pazienti catalogati "ad alto rischio" (HPV+) all'inizio della prova clinica, alla fine della stessa sono stati classificati "a basso rischio" (HPV) (15).

Studi clinici in materia continuano a essere effettuati sia per stabilire il tempo di somministrazione ideale per l'integrazione con Coriolus nei pazienti con forme CIN-1 (LSIL-HPV), sia per includere un maggior numero di pazienti nelle prove cliniche (16). Se da un lato i risultati di questi studi clinici sono considerati incoraggianti per i pazienti affetti da CIN-1 (LSIL-HPV), la questione aperta è: "In che modo Coriolus versicolor è in grado di supportare l'azione del sistema immunitario dell'organismo?"

Per rispondere a questa domanda, nelle successive sezioni verranno passati in rassegna l'impatto dei complessi polisaccaridici legati alle proteine e l'azione enzimatica che caratterizza

Coriolus versicolor.

Il ruolo dei complessi polisaccaridici legati alle proteine in Coriolus versicolor

Fin dagli anni '60, estratti di Coriolus versicolor noti come PSK (Polisaccaride K-Krestina) e PSP (Peptide-polisaccaride) sono stati usati in Giappone e Cina come complemento nutrizionale per rafforzare il sistema immunitario di pazienti sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia (17)(18). In studi giapponesi condotti a partire dal 1970, il PSK si è dimostrato in grado di allungare la speranza di vita di 5 anni o più in pazienti affetti da tumore gastrico, colon-rettile ed esofageo, nasofaringeo e polmonare (tipo non a piccole cellule), nonché in un sottogruppo HLAB40-positivo con neoplasia del seno(19). Il PSP, valutato in studi clinici di fase II e III in Cina, e in doppio cieco ha dimostrato di allungare la speranza di vita di 5 anni e di migliorare la qualità della vita in pazienti affetti da tumore esofageo, oltre ad alleviare in maniera significativa il dolore e a potenziare lo stato immunitario in una percentuale compresa tra il 70 e il 97% di pazienti affetti da tumore esofageo, gastrico, polmonare, ovarico e della cervice uterina (20). PSK e PSP potenziano la produzione di cellule immunitarie, alleviano i sintomi causati dalla chemioterapia e aumentano l'infiltrazione tumorale da parte di cellule dendritiche e citotossiche. La loro estrema tollerabilità associata ai comprovati benefici in termini di speranza di vita e qualità della vita, nonché la compatibilità con chemioterapia e radioterapia, ha fatto sì che vengano utilizzati con successo come terapia complementare nella cura dei tumori in Giappone e ad Hong-Kong(21). I meccanismi molecolari di modificazione della risposta biologica non sono ancora completamente noti, benché sia certo che il PSK e il PSP sono potenti immunomodulatori con attività specifica per le cellule T e per le cellule presentanti gli antigeni, come monociti e macrofagi(22). In una recente pubblicazione vengono presentate evidenze riguardanti la presenza di specifici recettori per i polisaccaridi legati alle proteine nelle cellule presentanti gli antigeni (antigenpresenting cells – APC), linfociti B e linfociti T helper(9). Il legame di queste cellule ai complessi polisaccaridici scatena una moltitudine di risposte

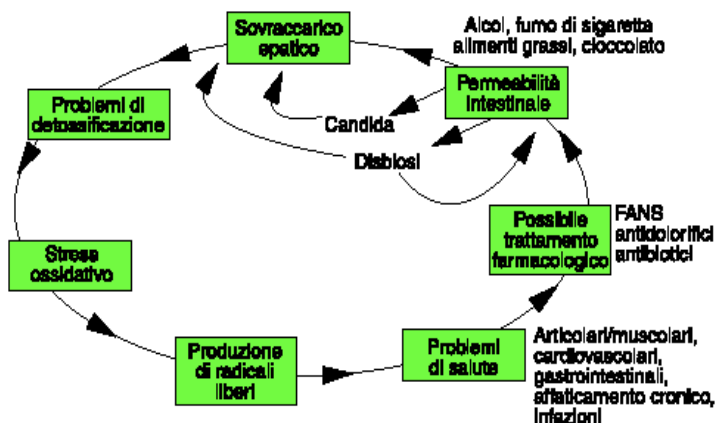
immunologiche, che comprende la modulazione della produzione di immunoglobuline, la differenziazione e la messa in funzione delle cellule T helper, e l'interazione APC-TH.

Inoltre, sono stati pubblicati numerosi lavori sull'induzione dell'apoptosi in molteplici linee cellulari tumorali umane dovuta al legame dei polisaccaridi legati alle proteine provenienti da ceppi fungini (23)(24)(25). Polisaccaridi farmacologicamente attivi e polisaccaridi legati alle proteine possono essere isolati da corpi fruttiferi fungini, colture di miceli o colture di numerosi ceppi di basidiomiceti come Coriolus versicolor. Oltre ai polisaccaridi legati alle proteine, Coriolus versicolor contiene altre numerose molecole di importanza clinica, come enzimi e metaboliti secondari (per esempio antibiotici e terpeni). La forma biomassa di Coriolus versicolor contiene complessi polisaccaridici legati alle proteine e ha dimostrato di potenziare il sistema immunitario attraverso l'incremento dell'attività delle cellule NK.

Contenuto di enzimi e metaboliti secondari in Coriolus versicolor

Nella tabella 1 sono elencati i livelli di SOD, citocromo P-450, citocromo P-450 riduttasi (NADPH dipendente), laccasi, perossidasi, proteasi, b-glucanasi, polisaccaridi legati alle proteine e metaboliti secondari presenti in 6 compresse (3 g) di Coriolus versicolor (biomassa).

L'azione degli acidi gastrici è stata simulata (in vitro) utilizzando gli enzimi proteolitici pepsina e tripsina allo scopo di determinare il grado di degradazione causato dall'azione enzimatica nel tratto intestinale dell'uomo. I dati presentati nella tabella 1 dimostrano che in condizioni di simulazione dell'ambiente digestivo del tratto intestinale (pepsina e tripsina) i livelli enzimatici e di metaboliti secondari diminuiscono di una percentuale compresa tra il 15 e il 20%(26).



♦ Fig. 1- Il circolo vizioso del sovraccarico tossico cronico

Nota: Un'unità enzimatica (U) è definita come la quantità di enzima richiesta per convertire una micromole del substrato nel prodotto al minuto in condizioni sperimentali date. Un'unità millienzimatica (mU) è definita come la quantità di enzima richiesta per convertire una nanomole del substrato nel prodotto al minuto in condizioni sperimentali date.

Effetti enzimatici dell'integrazione con Coriolus versicolor: impatto sul sistema immunitario

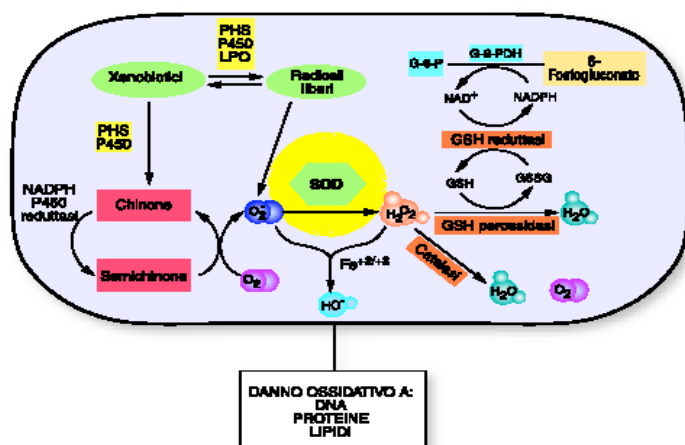
Come evidenziato dalla tabella 1, l'integrazione con Coriolus versicolor (biomassa) fornisce una via naturale per la somministrazione di enzimi. Di seguito viene

presentato un sunto dei meccanismi d'azione degli enzimi menzionati in precedenza.

Enzimi che prevengono lo stress ossidativo

a) **Laccasi** (benzenediolo: ossigeno ossidoreduttasi; EC 1.10.3.2) è presente nella sua forma attiva e catalizza la riduzione dell'ossigeno molecolare in acqua e l'ossidazione di un'ampia gamma di composti fenolici e a essi correlati. Questo enzima catalizza anche l'ossidazione dell'acido 3-idrossiantranilico (3-HAA) in acido cinnabarico (CA) che riveste un grande interesse clinico poiché l'acido 3-HAA è prodotto in grande quantità dai fagociti mononucleati attivati dall'interferone gamma(7). Inoltre è stato evidenziato che l'acido 3-HAA possiede una potente azione decontaminante delle specie di ossigeno reattive. Dall'altro lato, l'acido cinnabarico (CA) è uno dei maggiori prodotti di ossidazione dell'acido 3-HAA, il che suggerisce che la laccasi possa prevenire il danno ossidativo nei tessuti dei mammiferi. Similmente, una proteina dei mammiferi, la ceruloplasmina, come la laccasi, fa parte della classe di enzimi delle ossidasi blu a rame che catalizza anche la conversione dell'acido 3-HAA in CA(27).

b) **SOD**. Il danno cellulare è indotto dalle specie di ossigeno reattivo (reactive oxygen species - ROS) che possono essere radicali liberi (per esempio anioni reattivi che contengono atomi di ossigeno), o molecole contenenti atomi di ossigeno che producono radicali liberi o sono chimicamente attivati da essi. Esempi di ROS sono i radicali idrossili, il superossido e il perossido di idrogeno. In condizioni fisiologiche, le fonti di ROS sono molteplici: respirazione aerobica, raggi solari, radiazioni UV, reazioni chimiche e processi metabolici (per esempio b-ossidazione perossisomica degli acidi grassi, metabolismo epatico citocromo 450-dipendente di composti xenobiotici). Tuttavia, in condizioni fisiologiche normali, i ROS vengono degradati per azione della superossidodismutasi (SOD), della catalasi o della glutazione (GSH) perossidasi. La SOD catalizza la riduzione degli anioni superossido in perossido di idrogeno. È stato dimostrato che questo enzima svolge un ruolo importante in diverse condizioni cliniche, tra cui il morbo di Alzheimer, il morbo di Parkinson, i tumori e i processi di invecchiamento (Fig. 2) (28) (29); rappresenta inoltre un agente chiave per combattere il sovraccarico tossico cronico.



♦ Fig. 2 - Il processo di detossificazione in condizioni fisiologiche normali

Le cellule NK sono sensibili alle specie di ossigeno reattivo (ROS) e perdono la propria attività in seguito all'azione di queste ultime. I pazienti colpiti da tumore

normalmente vanno incontro a stress ossidativo (oxidative stress -OS) o a sovraccarico tossico, il che provoca la riduzione dell'attività delle cellule NK a livelli significativamente inferiori alla norma. Le sostanze che mimano la superossido dismutasi (SOD) rinvenute in *Coriolus versicolor* e il FeCNa possono ripristinare l'attività delle cellule NK in pazienti affetti da tumore, in associazione con la catalasi (30). Il rapporto tra la presenza di SOD e l'efficienza dell'attività cellulare NK in *Coriolus versicolor* (biomassa) può spiegare la capacità dell'integrazione con *Coriolus versicolor* (biomassa) di incrementare l'attività delle cellule NK in pazienti affetti da sindrome da affaticamento cronico.

Enzimi che inibiscono la crescita cellulare

c) **Attività proteasica**. Il basidiomicete marcescente bianco *Coriolus versicolor* manifesta una significativa attività proteolitica. Questo micete sintetizza proteasi intracellulari ed extracellulari che intervengono nella regolazione dell'attività di laccasi e perossidasi in colture di *Coriolus versicolor*. Una proteasi degrada in maniera specifica substrati proteici (per esempio fibrinogeno e caseina) per idrolisi di alcuni legami peptidici. Si tratta di un enzima importante principalmente per due ragioni. Per prima cosa per la sua elevata attività fibrinolitica e, di conseguenza, come potenziale agente terapeutico per il trattamento della trombosi. In secondo luogo, questo enzima può essere utile nella sequenziazione proteica a causa della sua specificità unica. È stato dimostrato che gli enzimi proteolitici degradano le cellule tumorali e le tossine, mentre le cellulasi e le b-glucanasi rafforzano il sistema immunitario e forniscono una maggiore quantità di ATP per produrre energia cellulare (32).

d) **La piranosio ossidasi**, altrimenti nota come glucosio-2 ossidasi (piranosio: ossigeno 2-ossidoreduttasi; EC 1.1.3.10) catalizza l'ossidazione di numerosi aldopiranosio producendo perossido di idrogeno e 2-cheto-D-glucosio. Molte specie di basidiomiceti esprimono questo enzima che catalizza anche la riduzione mono-elettronica di molte e diverse classi di composti xenobiotici. Questo enzima svolge un importante ruolo nella diagnosi clinica del diabete, oltre che nella produzione di prodotti chimici raffinati e antibiotici (per esempio corticalcerone) (33). Si è rilevato che il prodotto della reazione catalizzata dalla glucosio 2-ossidasi (per esempio D-glucosone) è caratterizzato da attività anti-tumorale (*in vitro*) contro le cellule tumorali del carcinoma ascite di Ehrlich attraverso l'inibizione della proliferazione cellulare (34).

Enzimi che intervengono nei processi di detossificazione

e) **Perossidasi (EC 1.11.1.7)**. Si tratta di una famiglia di isoenzimi prodotti durante il metabolismo secondario in basidiomiceti marcescenti bianchi. Questi enzimi catalizzano l'ossidazione mono-elettronica perossido di idrogeno- dipendente di una vasta gamma di composti fenolici e a essi correlati, da cui risulta la formazione di radicali aril-cationici. Questi radicali vengono convertiti, attraverso vie non enzimatiche, in numerosi prodotti finali. Attualmente, si è sviluppato un grande interesse intorno a questi enzimi poiché possono essere usati per la detossificazione di una vasta gamma di contaminanti ambientali, compresi i PCB e la diossina(35).

f) **Citocromo P-450**. Il genere umano è costantemente esposto all'azione di tossine esogene (per esempio inquinamento ambientale, fumo di sigaretta, alcol,

farmaci) ed endogene (per esempio prodotti intermedi della degradazione degli alimenti, prodotti di rifiuto dei batteri del tratto digerente) che possono subire un processo di detossificazione all'interno della cellula (Fig. 2). Il complesso citocromo P450 catalizza le reazioni di ossidazione e riduzione di numerosi composti xenobiotici, per esempio degli agenti chemioterapici. Tuttavia, anche alcune reazioni catalizzate dal citocromo P450 inducono la formazione di radicali liberi che possono causare danno cellulare secondario. Per prevenire tale danno cellulare è necessaria un'adeguata integrazione di sostanze antiossidanti, oltre che di agenti chelanti dei radicali liberi, come glutazione ridotto, superossido dismutasi (SOD), b-carotene e vitamina E (36) (37). Il citocromo P450 è un agente fondamentale per combattere il sovraccarico tossico cronico.

Metaboliti secondari

Oltre ai polisaccaridi legati alle proteine e agli enzimi, è stato dimostrato che i funghi possiedono un elevato numero di metaboliti secondari (per esempio lectine, terpenoidi, antibiotici e agenti chelanti dei metalli) che possono svolgere un importante ruolo nella funzione immunitaria dell'ospite, e, perciò, assumere importanza nell'immunoterapia di numerosi stati patologici (38).

Conclusioni

Lo stato immunitario del paziente (uomo o donna) di età superiore a 35 anni affetto da CIN-1 (LSIL-HPV) e soggetto a sovraccarico tossico cronico è estremamente compromesso. Per questa ragione le proprietà immuno-nutrizionali che caratterizzano l'integrazione con *Coriolus versicolor* (biomassa) dovrebbero essere prese in considerazione come strumento clinico in pazienti di età superiore a 35 anni, dato che l'integrazione quotidiana con 3 g induce il rilascio di:

- 1) Complessi polisaccaridici legati alle proteine (beta-glucani) responsabili di potenziamento immunitario.
- 2) Enzimi che: prevengono gli stress ossidativi con attività di laccasi e attività di superossido dismutasi (SOD)

- Enzimi che inibiscono la crescita cellulare con attività di proteasi e attività di pironasi
 - Enzimi che sono responsabili di processi detossificanti con attività di perossidasi e attività di citocromo P-450.
- 3) Metaboliti secondari. L'impatto combinato di questi differenti meccanismi d'azione potrebbe essere responsabile del miglioramento del profilo immunitario in pazienti affetti da CIN-1 (LSIL-HPV), permettendo al loro sistema immunitario di "controllare" o eliminare il virus HPV.

Bisogna tuttavia sottolineare che l'integrazione con *Coriolus* non si può sostituire alle misure mediche o farmacologiche da mettere in atto in questi casi; saranno per tanto necessari ulteriori studi su un maggior numero di pazienti affetti da HPV per determinare appieno il potenziale di questa integrazione.

L'integrazione con *Coriolus versicolor* (biomassa) in caso di infezione da CIN-1 HPV (LSIL) viene utilizzata come supporto per il sistema immunitario. Durante il periodo in cui viene somministrata l'integrazione devono essere effettuati regolarmente (ogni 6 mesi per monitorare le condizioni del paziente) esami citologici (Pap test) per confermare il ritorno dallo stadio CIN-1 alla normalità (CIN-0). Il costo medio giornaliero dell'integrazione dovrebbe essere pari circa a 1,75 € (1,20£ o 2,35 \$).

Professor Amin Karmali is a leading mushroom enzyme researcher based in the Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (Chemical Engineering and Biotechnology Research Center) Rua Conselheiro Emidio Navarro 1900-Lisboa. Contact numbers are Tel:+351-21-831-7052. Fax:+351-21-831-7267. Email: akarmali@isel.ipl.pt.

Dr. Antonio Bugalho is a leading gynaecologist specialized in HPV treatment based at the Department of Gynaecology and Obstetrics, Central Hospital of Maputo, Mozambique. Contact numbers are Tel: +258-82-301-7920 Email: a_bugalho@yahoo.com

Professor Tito Fernandes is a leading enzyme researcher based in CIISA, DPASA, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa. Contact numbers are Tel:+351 21 365 28 41 Fax: +351 21 365 28 89. Email: titofernandes@fmv.utl.pt * Mushroom samples (in tablet form) were kindly provided by Mycology Research Laboratories Ltd. www.mycologyresearch.com

References

1. Yuan, F., Chen, D.Z., Liu, K., Sepkovic, D.W., Bradlow, H.L. and Auburn, K., (1999). "Anti-estrogenic activities of indole-3-carbinol in cervical cells: implication for prevention of cervical cancer." *AntiCancer Res.* 19(3A), 1673-1680.
2. Merck Manual (1997). Home Edition-Cancers of the Female Reproductive System-page 1101.
3. Ibid, page 1102
4. Ibid, page 1102-1103
5. Ibid, page 1103
6. Kimber H., "Nutritional Approaches to Liver Detoxification" *Positive Health: Complementary Medicine Magazine* <http://www.positivehealth.com/permit/Articles/Nutrition/liver.htm>
7. Deonarain, M.P., Spooner, R. A. and Epenetos, A. A., (1995). "Genetic delivery of enzymes for cancer therapy". *Gen. Therapy*, 2, 235-244.
8. Jesnowski, R., (2006). "Antineoplastic effects of protein-bound polysaccharides PSK for the treatment of pancreatic cancer". 38th Annual Meeting European Pancreatic Club Congress, June 7th-10th, 2006. <http://www.e-p-c-tampere.com/posterit/basicfriday.htm>.
9. Insu, P., (2005). "Chemoprevention of MNU-induced mammary tumorigenesis in SD-rats by 1SY16 isolated from *Agaricus blazei* Murill K". Abstract Number 4277-American Association for Cancer Research 96th Annual Meeting. April 16-20, 2005 Anaheim/ Orange Count CA.
10. Gubareva, A. A., (1998). "The use of enzymes in treating patients with malignant lymphoma with large tumour mass". *Lik Sprava* 6, 141-143.
11. Monro J., (2004). "Coriolus-Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome". *J. Integrative Medicine* 2004; 8:101-108. jmonro@breakspearmedical.com.
12. Ibid., page 107.

13. Sharma R., (2005). "Coriolus versicolor supplementation in Leaky Gut Syndrome". *Mycology News* Vol. 1 Edition 10-August 2005. Page 1. Rajendra. sharma@thediagnosticclinic.com
14. Ibid page 2.
15. Couto J., Calisto R., and Pereira da Silva D., (2006). "An Evaluation of the Efficacy of *Coriolus versicolor* in the Evolution of HPV Cervical Lesions" -Poster presentation given on June 4th, 2006 at the Portuguese Society of Gynaecology -Sintra, Portugal. jsilvacouto@sapo.pt
16. Ibid., page 1
17. Ng TB (1998). "A review of research on the protein-bound polysaccharide from the mushroom *Coriolus versicolor*". *Gen. Pharmacol.* 30, 1-4
18. Wasser, S.P. and Weis, A.L., (1999). "Therapeutic effects of substances occurring in higher basidiomycetes mushrooms: a modern perspective" *Crit Rev. Immunol* 19,65-96
19. Parris K., (2000). "The Use of Mushroom Glucans and Proteoglycans in Cancer Treatment". *Alternative Medicine Review*, Vol. 5, No 1. 2000, 1-4.
20. Ibid., page 1-4
21. Ibid., page 1-4
22. Fisher, M., Yang, L.X. (2002) "Anticancer effects and mechanisms of polysaccharide-K (PSK): Implications of cancer immunotherapy" *Anticancer Res* 22, 1737-1754.
23. Lau, C.B.S., Hoa, C.Y., Kima, C.F., Leungb, K.N. Funb, K.P., Tsec, T.F., Chang, H.H.L.; Chow, M.S.S. (2004) "Cytotoxic activities of *Coriolus versicolor* (Yunzhi) extracted on human leukaemia and lymphoma cells by induction of apoptosis". *Life Sciences* 75, 797-808.
24. Hattori, T.S., Komatsu, N., Schichijo, S., Itoh, S., (2004) "Protein-bound polysaccharide K induced apoptosis of the human Burkett lymphoma cell line, Namalwa" *Biomedicine & Pharmacotherapy* 58, 226-230.
25. Li, G., Kim, D-H, Kim, T-D, Park, B-J, Park, H-D, Park, J., Na, M-K., H-C.Hong, N-D, Lim, K., Hwang, B-D, Yoona, W_H (2004) "Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* induces G2/M phase arrest and apoptosis in SW480 human colon cancer cell" *Cancer Letters* 216, 175-181.

continua pagina 12

Somministrazione di *Coriolus versicolor* nell'*Herpes Simplex* ricorrente

Dr. Andrew French (M.D.)

Come medico, sono pieno di rispetto per la capacità del corpo di combattere le malattie e riparare i traumi. Nella mia capacità professionale, mi piace di pensare che, con l'aiuto delle moderne tecniche di diagnosi e cura, posso facilitare il processo di mantenimento della salute, o sollevare dalla malattia.

Di tutti gli organi e sistemi che ci tengono in vita, uno degli "eroi" è il sistema immune. Negli anni recenti abbiamo meglio compreso come le cellule del nostro sistema immune riescono a riconoscere gli elementi "estranei" che possono tentare di invadere il nostro corpo. Gli "estranei" ovvi sono i germi come virus, batteri e parassiti; meno ovvi sono alcune cellule del nostro stesso corpo che possono esser mutate e tentare di sviluppare il cancro.

Tuttavia, per quanto efficiente sia il nostro sistema immune, esso non è perfetto. Una falla nello scudo protettivo del sistema immune è evidenziata dalla nostra suscettibilità all'infezione di alcuni virus quali quello dell'Herpes, del Papilloma, dell'epatite B e C e l'HIV. In questo articolo, descrivo le mie prime esperienze nel trattare l'Herpes Simplex con una preparazione naturale di uno specifico fungo.

Io sono un medico tradizionale che lavora in Portogallo. Pur essendo consapevole che la moderna medicina ha i suoi limiti, sono sempre stato soddisfatto degli sforzi dei bravi medici nel curare le malattie e alleviare le sofferenze. Però, ogni tanto, getto lo sguardo "dall'altra parte" per vedere cosa posso imparare dalla medicina alternativa. Per esempio, mi è sempre risultato chiaro che l'agopuntura potrebbe essere una tecnica utile, anche se incomprensibile alla mia mente occidentale.

Una delle patologie che la medicina moderna non è capace di curare sono gli attacchi ricorrenti di Herpes Simplex.

Questo può succedere sia intorno alla bocca sia nella regione genitale, con tendenza a ricomparire nella stessa area cutanea ogni volta. Esistono medicamenti "ortodossi" che aiutano ad abbreviare gli attacchi; ad esempio, acyclovir in pomata o compresse, e oggi anche alternative più moderne. Però, un trattamento con queste sostanze non evita successivi attacchi di herpes, in momenti futuri non prevedibili. Il solo modo di prevenire gli attacchi è quello di somministrare uno di questi medicamenti, in pillole, a tempo indeterminato.

Nel 2001, una mia paziente venne da me all'inizio della sua seconda gravidanza. Aveva cominciato a soffrire di herpes genitale cinque anni prima, e gli attacchi erano divenuti così frequenti che era stata curata all'ospedale St. Mary di Londra dove le avevano prescritto acyclovir in compresse (400 mg. due volte al dì) per prevenire gli attacchi.

Nel 1998 era rimasta incinta per la prima volta e aveva sospeso l'acyclovir a causa dei potenziali rischi per il feto. Durante la gravidanza aveva sofferto di 22 attacchi di herpes genitale, cosa che rese la gravidanza una brutta esperienza.

Avevo letto recentemente del possibile beneficio, derivante da una preparazione di un fungo chiamato *Coriolus Versicolor*, nel trattare infezioni virali croniche. Dopo aver verificato che non era controindicato in gravidanza, le suggerii di provare a prenderlo. Essa cominciò assumendone tre compresse due volte al dì, per poi scendere a una volta al dì.

Con sua e mia sorpresa, l'effetto fu eccezionale: Ebbe solo pochi attacchi lievi durante tutta la gravidanza; quando sentiva l'inizio di un attacco, raddoppiava la dose a sei compresse al giorno, e ciò provocava l'inibizione dell'attacco.

Per di più, continuò a prendere il *Coriolus versicolor*, tre compresse al dì, per un altro anno, e non ebbe più attacchi per circa due anni. Negli ultimi due anni, ha degli attacchi occasionali, che fronteggia prendendo sei compresse al dì, cosa che provoca l'inibizione dell'attacco purché la somministrazione inizi subito, ai primi sintomi.

Sebbene fossi rimasto assai impressionato dall'efficacia del *Coriolus versicolor* per la mia paziente in gravidanza, avevo mantenuto il mio istintivo scetticismo sul fatto che il trattamento con *Coriolus versicolor* non avrebbe mai rimpiazzato le mie prescrizioni di trattamenti "ortodossi". Tuttavia, alcuni mesi più tardi, uno dei miei figli adolescenti cominciò ad avere problemi di herpes labiale, che sembravano favoriti dallo stress degli esami.

Inizialmente gli prescrissi una pomata di acyclovir, che ebbe poco effetto; così prescrissi acyclovir in compresse. Questo ebbe effetto, ma appena un attacco finiva e sospendeva le compresse, un altro attacco iniziava. Dopo due o tre volte che ciò accadeva, decisi di prescrivere il *Coriolus versicolor*, cominciando con sei compresse al giorno per poi ridurle a tre; cessarono gli attacchi erpetici.

Pochi mesi dopo, egli andò all'estero per un periodo di studio. Prese con sé una sola confezione di compresse di *Coriolus versicolor* e così, avendone una scorta limitata, smise presto di prenderle regolarmente. Però, quando ebbe un attacco di herpes, cominciò subito ad assumere il *Coriolus versicolor*, e riportò un effetto altrettanto immediato quanto quello che aveva sperimentato prendendo alte dosi di acyclovir.

Da quel momento, ho suggerito il *Coriolus versicolor* come trattamento per gli attacchi ricorrenti di herpes a parecchi pazienti, con ottimi risultati, e naturalmente

questo mi ha affascinato. La ricerca del dott. Jean Monro al Breakspear Hospital ha suggerito che il principio attivo è un polisaccaride presente nella parete cellulare del fungo che ha un effetto diretto sui globuli bianchi del sangue, specialmente certi tipi di linfociti, per attaccare e uccidere cellule che ospitano l'herpes o altri virus.

Ci sono voci secondo cui il *Coriolus versicolor* può essere efficace nel prevenire, o come coadiuvante nella cura, di alcune forme di cancro. Non ho esperienza in questo campo e al momento attuale non voglio fare affermazioni affrettate. Tuttavia, ci sono motivi per pensare che il *Coriolus versicolor* possa avere un effetto benefico per due ragioni.

Anzitutto, alcune forme cancerose sono provocate da infezioni virali. Probabilmente l'esempio principe è il cancro della cervice uterina, che è la seconda causa di morte per cancro nelle donne. Almeno il 90% di casi di cancro della cervice è ritenuto risultante da un'infezione cervicale da HPV, specialmente con particolari tipi di HPV.

Se la supplementazione con *Coriolus versicolor* aiutasse le cellule immunitarie del corpo ad uccidere le cellule infette da HPV della cervice, allora il cancro potrebbe essere sia prevenuto che curato, e vi sono delle sperimentazioni in atto in Portogallo per verificare questa teoria, in unione con trattamenti ortodossi.

Secondariamente, lo sviluppo di un cancro in un soggetto è in qualche misura il risultato di una carenza del sistema immune nel riconoscere le estranee, mutate cellule cancerose che tentano di crescere. Le ragioni per cui ciò avviene sono complesse, includendo influenze genetiche, dietetiche e tossiche. Nondimeno, una persona con un sistema immune più forte può avere più successo nel contrastare l'invasione delle cellule cancerose.

Un supporto alla teoria che una sostanza presente in alcuni funghi può proteggere dal cancro deriva da uno studio quindicennale su un vasto gruppo di coltivatori di funghi in Giappone, i quali morirono di cancro con molto minore frequenza rispetto al gruppo di controllo. Presumibilmente essi venivano protetti cibandosi di quantità significative dei loro funghi.

Sono rimasto così colpito dall'effetto del *Coriolus versicolor* nella cura dei pazienti sofferenti di herpes simplex che sto considerando la possibilità di trattare altre malattie virali con *Coriolus versicolor* o altre preparazioni fungine, e anche la possibilità di utilizzare queste preparazioni come supplemento delle cure tradizionali del cancro.

Schema di somministrazione di biomassa di *Coriolus versicolor* per virus di herpes simplex:

Weeks	Tablets per Day*	Tablets per Week	90 tab Bottles
1	6	42	
2	6	42	
3	3	21	
4	3	21	
5	3	21	
6	3	21	
7	3	21	
8	3	21	
	TOTAL	210	3

*3 compresse (500 mg.) mattina e sera, durante i pasti, nelle prime due settimane; 3 compresse al mattino, a colazione, dalla terza all'ottava.



Il Dr. Andrew French è direttore sanitario alla Clínica Médica Internacional de Cascais in Portogallo, Membro del Royal Colleges of Physicians nel Regno Unito.
Tel. +351 214845317, email ihc@sapo.pt

Dr. Andrew French is a UK trained general practitioner and medical director at the Clínica Médica Internacional de Cascais in Portugal. He is a Member of the Royal Colleges of Physicians and General Practitioners in the UK. Contact number tel. +351 214845317 or email ihc@sapo.pt

da pagina 10

26. Karmali A., "The Possible Role of Mushroom Nutrition as a Delivery Agent for Enzyme Therapy in Cancer Care-Chemical and Biological Properties of Mushroom Nutrition"-Mycology News -Vol. 1, Edition 7.
27. Eggert, C., Temp, U., Dean, J.F.D. and Eriksson, K.L., (1995). "Laccase- mediated formation of the phenoazinone derivative, cinnabarinic acid". FEBS Letters 376, 202-206.
28. Oberley, L., (2004) "Mechanism of tumour suppression by the mitochondrial SOD" Lecture presented at 3rd International Conference on Superoxide dismutases (SOD 2004) - Recent Advances and Clinical Applications, 10-11 June, Pasteur Institute (Paris) France.
29. McCord, J. M., Segal, A. and Montagnier, L., (2004) "Superoxide dismutases as therapeutics: Myth or Reality" Lecture presented at 3rd International Conference on Superoxide dismutases (SOD 2004) - Recent Advances and Clinical Applications, 10-11 June, Pasteur Institute (Paris) France.
30. Nakamura, K., Matsunaga, K., (1998) "Susceptibility of natural killer (NK) cells to reactive oxygen species (ROS) and their restoration by mimics of superoxide dismutase (SOD) Cancer Biother Radiopharm 13(4):275-290.
31. Sigma-Aldrich Catalogue (2005). "Superoxide dismutase (SOD) and Oxidative stress - Enzyme Explorer"

32. Ossowski, L., Mira Y. and Lopez, R., (1996) "Proteolytic enzymes in cancer invasion Introduction". Enzyme protein, 49, 5-6.
33. Karmali, A. and Oliveira, P., (1999) "Glucose 1- and 2- oxidases from fungal strains, isolation and production of monoclonal antibodies". J. Biotechnology, 69, 151-62.
34. Reiffen, K. A. and Schneider, F.A. (1984) "A comparative study on proliferation, macromolecular synthesis and energy metabolism of in vitro -grown Ehrlich ascites tumour cells in the presence of glucosone, galactosone and methylglyoxal" J. Cancer Res. Clin. Oncol. 107, 206-210.
35. Karmali, A., Pacheco, V., Costa, D. and Barbosa, A. R., (2005). "Chromatographic behaviour of lignolytic enzymes from basidiomycetes on immobilized metal chelates". Internat. J. Medicinal Mushrooms, 3, 418.
36. Teel, R.W. and Huynh, H., (1998). "Modulation by phytochemicals of cytochrome P450-linked enzyme activity". Cancer Lett., 133, 135-141.
37. Ichinose, H., Wariishi, H. and Tanaka, H., (2002). "Identification and heterologous expression of the cytochrome P-450 oxidoreductase from the white rot *Coriolus versicolor*". Appl. Microbiol. and Biotech., 59, 658-664.
38. P. Oliveria, A Karmali, A. Clemente "One-Step Purification and Properties of Glucose-2 Oxidase from *Coriolus versicolor*" IJBC (1996) Vol, pp 273-283.