

Mycology News.-Versión Española

Noticias de micología



Verano-Otoño 2003 Vol. nº 1. Número 7 500 pts - 3 €

*Bienvenidos al séptimo número de “Noticias de Micología”, un boletín para profesionales del cuidado de la Salud dedicado a la difusión de información acerca del uso clínico de hongos nutricionales. En esta edición, presentamos los resultados del reciente estudio clínico del Dr. Julian Kenyon sobre el uso de la suplementación con *Coriolus versicolor* en pacientes de cáncer en Fase III y Fase IV, y una visión de la importancia potencial de las enzimas en la nutrición con hongos, así como la posible aplicación de la nutrición con hongos en las alteraciones inflamatorias intestinales.*

Mayoría de Edad de la Nutrición con Hongos en Occidente

Con la disponibilidad por primera vez de estudios clínicos significativos llevados a cabo en Occidente, tales como los del Dr. Julian Kenyon, publicados en este número, y los de la Dra. Jean Monro, así como la cantidad cada vez mayor de investigación en determinadas áreas como el papel de las enzimas, la nutrición con hongos en Occidente se está haciendo más clara.

Ningún otro grupo de sustancias naturales muestra un efecto tan profundo sobre la salud y el equilibrio entre las respuestas inmunitarias humoral y celular, y así sobre la capacidad del organismo de mantener la homeostasis frente a los múltiples desafíos.

La acción inmunomoduladora es quizás la mejor entendida en términos del impacto de la nutrición con hongos en el equilibrio entre las respuestas inmunitarias celular y humoral. Ya que estos dos aspectos del sistema inmunitario se inhiben mutuamente mediante la acción de citocinas producidas por las células denominadas TH1 y TH2, una potente respuesta inmunitaria TH2 (proinflamato-

ria) como la inducida en condiciones de estrés, o por exposición a agentes químicos, suprimirá la producción de las citocinas TH1, que juegan un papel vital en el refuerzo de la respuesta inmunitaria celular, y por tanto, en la capacidad orgánica de autodefensa frente a diversos patógenos, incluyendo bacterias, virus, hongos y agentes carcinogénicos.

Factores como son el estrés y la exposición a sustancias químicas debilitan nuestra capacidad orgánica de autodefensa, no alterando la respuesta inmunitaria celular (capacidad del organismo de reconocer y destruir cuerpos extraños) en sí misma, sino porque llevan a un aumento crónico de la respuesta inmunitaria humoral, que normalmente predomina en casos de curación de heridas locales.

Esta respuesta inmunitaria proinflamatoria crónicamente elevada, se denomina estado inmunitario TH2, y está en la búsqueda de agentes eficaces que restablezcan el equilibrio normal entre los estados inmunitarios TH1 y TH2.

Ahora está claro que la nutrición con hongos supone una significativa contribución en términos de eficacia, coste y seguridad.

Respuesta Inmunitaria TH1 vs. TH2		
Respuesta inmunitaria de citoquinas TH1		Respuesta Inmunitaria de citoquinas TH2
Respuesta inmunitaria celular	Tipo	Respuesta Inmunitaria Humoral
10:00 a 20:00	Horario	20:00 a 10:00
Antiviral Antibacteriana Antiparasitaria	Función	Proinflamatoria
Interleucina 2 (IL2) Interleucina 12 (IL12) Interferón gamma INF_	Citocinas	Interleucina 4 (IL4) Interleucina 6 (IL6) Interleucina 10 (IL10)
Bajos	Niveles De Cortisol	Altos
Alta	Actividad de células Asesinas Naturales	Baja

ESTUDIO DE OBSERVACIÓN NO CONTROLADO DEL USO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON CORIOLUS VERSICOLOR EN 30 PACIENTES CON CÁNCER

*Dr. Julian Kenyon (MD, MB ChB)**

El Dr. Kenyon fue el fundador y presidente de la Sociedad Médica Británica de Acupuntura, y fundador del Centro para el Estudio de la Medicina Complementaria. Dirige la Clínica Dove de Medicina Integrada en Londres y Twyford. *Tel.: 44-1962-718000 (www.doveclinic.com)*

INTRODUCCIÓN

PSP, un polisacárido obtenido del micelio cultivado del hongo *Coriolus versicolor*, es un modificador de la respuesta biológica capaz de mostrar diversas actividades biológicas. Químicamente es una sustancia homogénea que posee un peso molecular de aproximadamente 100 kilodaltons. PSP está formado en un 90% por polisacáridos y en un 10% por péptidos. Además de glucosa, sus constituyentes polisacáridos consisten en otros cinco azúcares incluyendo arabinosa, galactosa, manosa, ramnosa y xilosa. Los constituyentes polipeptídicos contienen más de veinte aminoácidos diferentes, principalmente ácidos glutámico y aspártico. PSP muestra actividades inmunomoduladoras y antitumorales con baja citotoxicidad. Se ha utilizado en Asia, especialmente en China, como un coadyuvante en el tratamiento clínico del cáncer para estimular el estado inmunológico de los pacientes

bajo quimioterapia y/o radioterapia. Además, PSP muestra efectos analgésicos, antivirales y hepatoprotectores.

El cáncer es el resultado de modificaciones en los genes reguladores clave que controlan la proliferación de las células, así como su diferenciación y supervivencia. El desarrollo del cáncer es un complejo proceso multietapa durante el cual células normales progresan de forma gradual hacia la malignidad. Tanto la activación de los oncogenes como la inactividad de los genes supresores de tumores son situaciones críticas en el inicio y evolución de un tumor. La incapacidad de las células cancerígenas de sufrir la muerte celular programada, conocida como apoptosis, es un factor crítico para el desarrollo de tumores. La respuesta inmunitaria organizada por el organismo es de importancia primordial para prevenir que este hecho ocurra, o si ha ocurrido, dirigirlo hacia la apoptosis

normal (Rudin C M & Thompson C B 1997).

La actividad del sistema inmunitario es en principio inespecífica, mediada por células asesinas naturales (NK), y en segundo lugar específica frente a antígenos tumorales llevada a cabo por la respuesta inmunitaria mediada por células conocida como respuesta celular tímica colaboradora uno (TH1). Normalmente los pacientes de cáncer muestran una respuesta celular tímica colaboradora dos (inmunidad celular), denominada TH2, que implica la producción de grandes cantidades de anticuerpos (Kenyon 2001, Gotos et al. 1999).

Las células TH1 producen un grupo de citoquinas mientras que las células TH2 producen otro grupo de citoquinas. Las citoquinas producidas por los dos grupos celulares influyen ambos en el mecanismo de defensa anticancerígeno de modo distinto. Entre las citoquinas producidas por las células TH1 está el Factor de Necrosis Tumoral Beta, conocido por su capacidad para destruir células cancerígenas. Sin embargo, si la respuesta TH1 está suprimida, el Factor de Necrosis Tumoral Beta puede ser producido por las células asesinas. Una respuesta antitumoral eficaz es una respuesta inmunitaria TH1 mediada por células. Si la respuesta humoral TH2 está excesivamente activada

Si la respuesta humoral TH2 está excesivamente activada, se producirá un grupo de citocinas, entre las que se encuentra la interleukina 5, y pueden afectar negativamente al mecanismo de defensa anticáncer directa o indirectamente. Un reciente estudio ha demostrado que la actividad citotóxica media y alta de los linfocitos sanguíneos periféricos (mediados por linfocitos TH1 y también por células asesinas naturales de modo inespecífico) está asociada a un riesgo de cáncer reducido. Mientras, la actividad baja se asocia con un riesgo de cáncer elevado, lo que sugiere una intervención de los mecanismos de defensa del sistema inmunitario natural del huésped frente al cáncer (Kazue Imai et al. 2000).

La telomerasa es una enzima polimerasa ribonucleoproteica cuya función es mantener los elementos genéticos esenciales de los telómeros, los finales de los cromosoma eucariotas. La actividad de la telomerasa se ve suprimida con la edad, pero la activación de la telomerasa se considera esencial en la mayoría de los cánceres. Esto significa que

hay una asociación específica de la actividad de la telomerasa humana con el cáncer y normalmente está elevada en los pacientes con cáncer.

Existe evidencia clínica que demuestra que los pacientes que tienen tumores y que no muestran actividad de la telomerasa tienen facilidad para eliminar el cáncer, con bastante frecuencia de forma espontánea. Se considera que la represión de la actividad de la telomerasa podría ser uno de los mecanismos de la regresión del cáncer (Shay J W & Wright W E 1998).

Actualmente, existen diversos hongos disponibles para uso médico. Más de 50 especies muestran actividad anticáncer in vitro o en modelos animales, y de estos, 6 han sido investigados en cánceres humanos. Todos son atóxicos y bien tolerados. Dos proteoglicanos del *Coriolus versicolor* –PSK (Polisacárido K) y PSP (Polisacárido-péptido)- son la mayor promesa. Ambos han sido objeto de estudios de Fase II y Fase III en China, y PSP aumentó significativamente la supervivencia en cáncer esofágico. PSP también aumentó significativamente la calidad de vida, al producir un alivio sustancial del dolor y aumentar el estado inmunitario en el 70-97% de los pacientes con cáncer de estómago, esófago, pulmón ovario y cerviz. PSK y PSP estimularon la producción de células inmunitarias, mejoraron los síntomas de quimioterapia y aumentaron la infiltración tumoral por las células dendríticas y T citotóxicas. Tienen una tolerancia extremadamente alta, beneficios comprobados sobre la supervivencia y la calidad de vida, y su compatibilidad con la quimioterapia y radioterapia hace que se adapten bien a los programas de control del cáncer (Kidd P.M. “The use of mushroom glucans and proteoglycans in cancer treatment” (“El uso de glicanos y proteoglicanos de hongos en el tratamiento del cáncer”) P.M. Altern. Med. Red. 2000: 5 (1): 4-27.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se eligió una biomasa de *Coriolus versicolor* ya que tiene un contenido en PSP significativamente mayor comparado con otras preparaciones de hongos, concretamente las biomasas equivalentes de *Grifola frondosa* (Maitake), *Ganoderma lucidum* (Reishi) y *Cordyceps sinensis*. Esta forma de biomasa de *Coriolus versicolor* también tiene significativamente mayor actividad de peroxidasa que las

Afección	Número de pacientes	Tumores secundarios	Número de secundarios
Linfoma de Hodgkin	1	Ninguno	0
Cáncer de próstata	8	Huesos	6
Carcinoma intestinal	10	Hígado	9
Cáncer de mama	8	Metástasis	8
Fallecieron durante el estudio	3	No aplicable	0
Total		30	23

Tabla I: Pacientes por tipo de tumor y número de tumores secundarios

biomasas equivalentes de *Grifola frondosa* y *Ganoderma lucidum* concretamente. Por último, tiene mayor actividad de glucanasa que *Grifolia frondosa* (Maitake) y *Cordyceps sinensis* así como una aumentada actividad de glucosa-2-oxidasa (Karmali A. Instituto Superior de Engenharia de Lisboa (ISEL). Lisboa, Portugal 2002).

El polvo de la biomasa contenía el micelio y el primordio (cuerpo fructífero joven) de *Coriolus versicolor* desarrollado en sustrato estéril.

El polvo de biomasa se elaboró como tabletas de 500 mg bajo estándares farmacéuticos de fabricación GMP en Reino Unido.

Se observaron treinta (30) pacientes de la práctica clínica del autor. Presentaban una variedad de tumores sólidos, mayoritariamente en fase 3 o fase 4. La clasificación por tumores figura en la Tabla I.

El día 0, día 60 y día 120 se registraron la interleucina 5, interleucina 12 (ambas según expresión genética) y la telomerasa.

El programa de suplementación para *Coriolus versicolor* fue de tres tabletas (500 mg cada tableta) tres veces al día (9 tabletas) durante el primer mes (4,5 gramos diarios), seis tabletas tres veces al día (18 tabletas) durante el segundo mes (9,0 gramos diarios) y nueve tabletas tres veces al día (27 tabletas) durante el tercero y cuarto (13,5 gramos diarios). La toma de la suplementación se realizó 30 minutos antes de las comidas.

Ver tabla II abajo:

Tabla II Programa de Suplementación <i>Coriolus versicolor</i>		
	Granos diarios	Comprimidos diarios*
1 Mes 2	4,5	9
2 Mes 2	9,0	18
3 Mes 3	13,5	27
4 Mes 4	13,5	27

* Cada comprimido = 500 mg.

RESULTADOS

Del grupo de 30 pacientes que se seleccionaron para ser incluidos en el estudio, 3 pacientes fallecieron. Por lo tanto nos dejaba con 27 resultados de estudio.

Basándonos en los cuatro parámetros inmunológicos arriba mencionados, durante el periodo de 120 días de suplementación, el cambio medio en la interleucina 5, interleucina 12 (ambos según expresión genética), en el factor de necrosis tumoral Beta (también como expresión genética) y en la telomerasa fue aumentado.

El resumen de los resultados basados en los cuatro (4) parámetros inmunológicos de los 27 pacientes se detalla en la tabla III.

² El *Coriolus versicolor* fue suministrado por Mycology Research Laboratories LTD., Brough, United Kingdom. (<http://www.mycologyresearch.com> o <http://www.aneid.pt>)

Tabla III: Resumen de resultados **	Día 0	Día 60	Día 120	Variación promedio
1 Telomerasa	1727	1034	417	-75,9%
2 Interleucina 5 *	22540	28516	4482	-80,1%
3 Interleucina 12 *	13931	20968	29489	111,7%
4 Factor de Necrosis Tumoral Beta * (1)	27777	26113	31713	14,2%
*Nivel de expresión génica (1) sólo 26 puntos de referencia				

Tabla IV: Datos Estadísticos	
Interleucina 6 0 – 60 días	0,589691
0 – 120 días	0,0339371 Significativo p < .05
60-120 días	0,007972 Significativo p < .01
Telomerasa 0 – 60 días	0,039307 significativo p < .05
0 - 120 días	1,78E-05 significativo p <.00001
60 – 120 días	0,018498 significativo p < .05
Interleucina 12 0 – 60 días	0,478791
0 – 120 días	0,133005
60 – 120 días	0,439141
Valor inicial 0 – 60 días <3001	0.003306

DISCUSIÓN

Estos resultados muestran una disminución significativa en la actividad de la telomerasa (-79,9%) en el grupo a excepción de cuatro casos (pacientes 3, 8, 11 y 15). La media de descenso de la interleucina 5 fue del 80,1%, y la mayoría mostraron un aumento en la interleucina 12 (111,7%) y un ligero aumento del factor de necrosis tumoral beta (14,2%). Esto demuestra que hay un movimiento general hacia la respuesta inmune TH1 en la mayoría de los casos estudiados aquí.

Se sugiere que, para aportar un empleo más fácil, el uso de tabletas de *Coriolus versicolor* debería reemplazarse por un presentación en forma de polvo en los meses 3 y 4 (13,5 gramos diarios).

CONCLUSIÓN

Este estudio de observación del uso de *Coriolus versicolor* muestra que parece haber un efecto significativo sobre las células cancerígenas al disminuir la actividad de la telomerasa y un aumento de la función inmune que se desplaza hacia respuesta inmunitaria mediada por células TH1, que es una respuesta antitumoral más eficaz. Esto es de hecho destacable, puesto que la mayoría de los casos eran cáncer en fases 3 y 4, muchos de ellos fracasos en la quimioterapia y radioterapia.

El uso de la suplementación con *Coriolus versicolor* como terapia nutricional coadyuvante para apoyar al sistema inmunitario en los pacientes con cáncer en fases 3 y 4 debería ser más estudiado.

Nota: cuando hubo un corte en la evaluación de interleucina 12 empleando sólo aquellos pacientes que comenzaron con valores menores de 3,001, hubo un aumento significativo de la producción de interleucina 12.

Referencias:

Gotos et al. 1999 “Análisis de la producción de citocinas TH1 y TH2 mediante células mononucleares circulantes como parámetro de disfunción inmunitaria en pacientes de cáncer avanzado” (Análisis of TH1 and TH2 cytokine production by peripheral blood mononuclear cells as a parameter of immunological dysfunction) *Cancer Immunol. Immunother.* 48-435

Kazue Imai et al. “Actividad citotóxica natural de los linfocitos circulantes en casos de cáncer: estudio de seguimiento de una población general durante 11 años” (Natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes in cancer incidents: an 11 years follow up study of a general population) *The Lancet* vol. 356 – 25 noviembre 2000 1795-1799

Kenyon J N Estudio de observación de 32 pacientes con cáncer atendiendo a las respuestas TH1-TH2 en la página web www.dove-clinic.com/website.

Kidd, P.M. “El uso de glúcidos y proteoglicanos de hongos en el tratamiento del cáncer” (The use of mushroom Glucans and proteoglycans in cancer treatment) *Kidd, P.M. Altern. Med. Red* 2000: 5 (1): 4-27

Rudin C.M. & Thompson C B 1997 “Apoptosis y enfermedad: Regulación y relevancia clínica de la muerte celular programada” (Apoptosis & Disease: Regulation and clinical relevance of programmed cell death) *Rev. Med.* 48, 267-281

Shay J W & Wright W E “Actividad de la telomerasa en el cáncer humano” (Telomerase activity in human cancer) *Opinión actual sobre oncología* 8: 66-71 (1998)

Profesor Amin Kamali “El papel de la nutrición con hongos como agente de liberación para la terapia enzimática en la atención al cáncer – Propiedades químicas y Biológicas de la nutrición con hongos” *Institute Superior de Engenharia de Lisboa. Rua Conselheiro Emidio Navarro 1900 – Lisboa. akarmali@isiel.ipl.pt. Disponibles copias en www.mycologyresearch.com (sección R&D(I+D)).*

El Uso de la Suplementación con *Coriolus versicolor* en Inflammaciones intestinales

Las afecciones intestinales proinflamatorias autoinmunes tales como el síndrome de Crohn o la Colitis Ulcerosa se observan con mayor frecuencia en la práctica clínica y representan desafíos especiales para los terapeutas, que a menudo se tratan con el uso de esteroides, con perjuicio del paciente a largo plazo. Por lo tanto es importante destacar que la nutrición con hongos puede ofrecer un posible enfoque de las afecciones intestinales autoinmunes.



Caso A: Colitis Ulcerosa

Una mujer que había sufrido de Colitis durante más dos años con dolor abdominal, mucosidad y frecuente sangre en las heces.

Programa de suplementación: Coriolus-MRL, 6 tabletas diarias durante 14 días (3 tabletas 30 minutos antes del desayuno, 3 tabletas 30 minutos antes de la cena).

Observaciones: Después de 2 semanas de suplementación con Coriolus-MRL a la dosis de 6 tabletas diarias, los síntomas habían desaparecido con unas deposiciones normales. La suplementación continuó durante más de 4 semanas y la mejoría se mantenía cuando se la vio la última vez al final de este periodo.

Terapeuta: Sr. Nur Mohammed. Contacto: 44 131 6220058

Caso B: Síndrome de Crohn

Una mujer de 44 años diagnosticada de Crohn con dolor abdominal severo y diarrea.

Programa de suplementación: Coriolus-RL a razón de 6 tabletas diarias durante 28 días (3 tabletas 30 minutos antes del desayuno y 3 tabletas 30 minutos antes de la cena). Los pacientes fueron tratados simultáneamente con acupuntura durante un periodo de 28 días.

Observaciones: La paciente notó una notable disminución en el dolor y reposición de la función intestinal normal.

Terapeuta: Sr. Tom Lawrence. Contacto: thomas.lawrence@virgin.net

Observación: Afecciones como el síndrome de Crohn o la Colitis Ulcerosa son ejemplos de situa-

ciones donde persiste una fase inmunitaria TH2, requiriendo (como en el síndrome de fatiga crónica (E.M.) y muchos tipos de cáncer) un agente que estimule al organismo a volver a una pauta TH1. Es probable que la capacidad de la suplementación

con *Coriolus versicolor* de estimular una reversión del cambio inmunitario TH1-TH2 (como ha demostrado la Dra. Jean Monro y el Dr. Julian Kenyon) sea la responsable de la eficacia de *Coriolus versicolor* en los casos anteriores.

EL USO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON *CORIOLUS VERSICOLOR* EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA – ESTUDIO DE UN CASO

Ana Ferro / Paula Boaventura – Clínica de Saúde Integral Rua Constituição, 1959-loja A 4250 / 170 Porto, Portugal
Fax: 351-22-832 80 49 / Tel.: 351-22-832 80 47

El uso de la suplementación con *Coriolus versicolor* en Pacientes con Cáncer de Mama. Estudio de un caso sometido al 4^a Simposio Internacional de Nutrición con Hongos. 14 de junio de 2002 en la Universidad de Westminster (Londres – Inglaterra)

Antecedentes:

Las propiedades de refuerzo inmunitario de determinadas plantas y hongos han sido estudiadas por investigadores japoneses en la década de 1960 estando la mayoría de la investigación micológica centrada en los extractos derivados tanto de *Ganoderma lucidum* (Reishi) y *Lentinula edodes* (Shiitake).

Al final de la década de los años 1960 un extracto de *Lentinula edodes* (Berk) Sing., un hongo comestible, inhibió completamente el crecimiento del un sarcoma 180 implantado en zona subcutánea en ratones ICR.

Del extracto, el Profesor Goro Chihara aisló y purificó un polisacárido, que mostró una importante actividad antitumoral y llamó al polisacárido Lentinan (1). Sin embargo, el Lentinan demostró

ser también tóxico en uso clínico a largo plazo (2).

Fue la búsqueda de un extracto fúngico que tuviera menos toxicidad y efectos secundarios que Lentinan lo que llevó a los investigadores en la Compañía Industrial Química Kureha a centrarse en la eficacia de la administración oral de las Poliporáceas (una familia de los Basidiomicetes) en pacientes con cáncer de estómago.

Kureha buscó en más de 200 especies de los cuerpos fructíferos de Basidiomicetes su actividad antitumoral frente a varias células tumorales, incluyendo el sarcoma 180, y se encontraron varias líneas de poliporáceas prometedoras (3). Entre estas líneas *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel (kawaratake), fue considerado el más aceptable para posterior fraccionamiento debido a su alta actividad antitumoral y elevada estabilidad en los cultivos en serie (4)..

Registro de parámetros inmunitarios

Los extractos del micelio cultivado de *Coriolus versicolor* demostraron actividad antitumoral comparable con la del cuerpo fructífero. En 1971, se precipitó el principio activo de los extractos de hifas cultivadas de *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel (línea CM-101) con sulfato de amonio saturado, desalado y denominado PSK o Krestin (5). El PSK ha demostrado una inducción de la actividad antitumoral mediada en el huésped (6).

Notas:

1 "Aspectos médicos de Lentinan aislado de *Lentinus edodes* (Berk)Sing." (Medical aspects of lentinan isolated from *Lentinus edodes* (Berk. Sing.) Goro Chihara. Centro de investigación Biotecnológica, Teikyo University, Nogawa 907, Miyamae-ku, Kawasaki 213. Japón. Capítulo 27. Biología de los hongos y productos micológicos- Debates de la Segunda Conferencia Internacional- University Park. Pennsylvania, 9-12 junio 1996. Editado por D.J.Royce

2 Traducción de "Inmunoterapia en el cáncer" Takeo Mori, Tadaaki Sakai, Ichiji Itoh, Tokio, Hospital Metropolitan Komagome, Publicado por Life Science, 5 agosto 1977

3 Diferente actividad biológica de PSK (Krestin) . Un polisacárido unido a proteína de *Coriolus versicolor* (Fr.) Quel-Hiroshi Sakagami y Minoru Takeda-Primer Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina. Universidad Showa, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku. Tokio 142 Japón Página 237 capítulo 25, Biología de los hongos y Productos de hongos. Debates de la Segunda Conferencia Internacional – University Park, Pennsylvania 9-12 junio 1996, editado por D.J. Royce.

4 Ibid, pág. 237

5 Ibid, pág. 237

6 Ibid, pág. 237

Objetivo del Estudio

Para probar a eficacia de la suplementación con *Coriolus versicolor* no fraccionado para apoyar el sistema inmunitario de la paciente diagnosticada con cáncer de mama. Los parámetros principales son un grupo de 4 (cuatro) parámetros inmunitario tomados en punto de partida, a los 50 días y 90 días después del inicio de la suplementación con *Coriolus*.

Objeto:

Dr. I., 57 años de edad, de profesión médico. Diagnosticada de cáncer del mama y que comenzó quimioterapia el 18 de abril de 2001. Se sometió a 2 sesiones desde julio a septiembre de 2001. La quimioterapia se repitió desde diciembre de 2001 hasta el 7 de febrero de 2002 por una metástasis pulmonar.

Programa de suplementación

En enero de 2002, se suministró una suplementación de *Coriolus versicolor* no fraccionado para apoyar al sistema inmunitario. La paciente I comenzó con 4,5 gramos diarios de *Coriolus* versi-

color durante 30 días, seguido de 3,0 gramos diarios durante 20 días, seguidos de 4,5 gramos diarios durante 30 días más.

Observaciones:

Después de 50 días de suplementación con *Coriolus*, la paciente I se sintió mejor y físicamente se la veía mejor. Después de tomar suplementación con *Coriolus* durante 0 días, la paciente estaba contenta con la evolución y suspendió la suplementación con hierro durante las sesiones de quimioterapia.

Conclusiones:

Aunque éste es sólo un caso, hay evidencia suficiente que sugiere que algo curioso se muestra y que un desarrollo clínico más amplio y abierto debería llevarse a cabo para confirmar la función de soporte del sistema inmunitario de la nutrición con *Coriolus versicolor* en pacientes diagnosticados de cáncer de mama. En estudios futuros, se sugiere que la suplementación se mantenga a 4,5 gramos diarios.

Paciente Dr. I Datos testados	1 enero 2002	1 marzo 2002	4 abril 2002
Periodo de suplementación	Inicio	50 días después	90 días después
1 Recuento total de leucocitos	1,63	4,07	6,39
2 % linfocitos	58,5% (950/ul)	18,4% (748/ul)	17% (1086/ul)
3 % linfocitos CD3-CD56	9% (85/ul)	17,3%(129/ul)	12,0%(130/ul)
4 Proporción de células NK (maduras)/células NK ++ (inmaduras)	92,4%/7,6%	90,8%/9,2%	59%/11,0%
5 Nivel de Suplementación con <i>Coriolus versicolor</i>	9 tabletas/diarias	6 tabletas/diarias	9 tabletas/diarias
6 Hemoglobinas			13,6
7 Hematocrito			39%

EL POSIBLE PAPEL DE LA NUTRICIÓN CON HONGOS COMO UN AGENTE SUMINISTRADOR EN LA ENZIMOTERAPIA EN LA ATENCIÓN AL CÁNCER *PROPIEDADES QUÍMICAS Y BIOLÓGICAS DE LA NUTRICIÓN CON HONGOS.*

Profesor Amin Karmali-Sección de Biotecnología, Instituto Superior de Engenharia de Lisboa. Rua Conselheiro Emídio Navarro 1900-Lisboa (Tel.:00-351-21 831 7052; Fax.: 00-351-21 831 7267 /akarmali@isel.ipl.pt)

El uso de la nutrición con hongos es parte del programa nutricional de los pacientes con cáncer es una práctica estándar en Japón y otras culturas asiáticas. Recientemente, ha habido ciertos estu

dios atendiendo a los beneficios de los hongos en el aumento de la función inmunitaria (1).

Varios investigadores han demostrado que los polisacáridos complejos unidos a proteína tales como PSK o PSP, derivados de *Coriolus versicolor*, o Lentinan, derivado de *Lentinus edodes* son los más importantes componentes responsables de la estimulación inmunitaria y de las actividades antitumorales de estos hongos. Sin embargo, otros componentes de los hongos también son una parte importante de su actividad inmunomoduladora. Por ejemplo un péptido 10KD de *Coriolus* ha demostrado mimetizar la actividad de la superóxido dismutasa, ayudando así a reducir el estrés oxidativo. Se sabe desde hace un tiempo que la enzimoterapia tiene importantes beneficios en diversas afecciones, incluyendo el cáncer y las alteraciones cardiovasculares (5,6). De los datos que se presentan abajo se revela que los hongos son fuentes particularmente ricas de enzimas que pueden participar en estas situaciones mediante la reducción del estrés oxidativo y la inhibición de la proliferación celular.

Medimos el contenido enzimático de *Coriolus versicolor*, *Cordyceps sinensis*, *Ganoderma lucidum* (Reishi) y *Grifola frondosa* (Maitake), tanto en extracto de hongo total como en presencia de pep-

sina (a pH 2, 37° C durante 30 minutos) y tripsina (a pH 7,6, 37° durante 30 minutos) para simular las condiciones de tracto digestivo. Los resultados mostraron que en las condiciones de tracto intestinal simuladas hay un descenso de un 10-20% de los niveles enzimáticos, excepto en el caso de la glucosa-2-oxidasa, que la pepsina reduce en aproximadamente un 50% mientras que la tripsina no tiene efecto.

a) Laccasa (benzenediol-oxígeno-oxidoreductasa): EC 1.10.3.2) está presente en forma activa y cataliza la reducción de dioxígeno a agua así como la oxidación de un amplio rango de compuestos fenólicos y relacionados. Esta enzima también cataliza la oxidación de ácido-3-hidroxiantranílico (A3HA) en ácido cinabarínico (CA) que es de gran interés clínico porque el A3HA es producido en grandes cantidades por los fagocitos mononucleares cebados de interferón gamma (7). Es más, A3HA ha demostrado que su actuación como un potente secuestrador de especies oxígeno-reactivas. Por otra parte, el ácido cinnabarico (AC) es uno de los productos principales de la oxidación del A3HA lo que sugiere que la laccasa podría prevenir el daño oxidativo de los tejidos de los mamíferos. De forma semejante, la proteína de mamífe-

Tabla 1: Análisis de enzimas, proteínas y glúcidos por tableta de producto de MRL en ausencia de enzimas proteolíticas.

	Maitake MRL	Reishi MRL	Coriolus MRL	Cordyceps MRL
1. Contenido en proteína	20,2 mg	22,2 mg	17,3 mg	8,4 mg
2. Azúcares reductores	12,6 mg	24,0 mg	14,8 mg	265,6 mg *
3. Polisacáridos unidos a proteínas	79,5 mg	69,5 mg	91,5 mg	82,1 mg
4 Actividad de peroxidasa	40,2mU	11,2 mU	67,2 mU	57,2 mU
5 Actividad de lacassa	411,5 mU	451,5 mU	521,5 mU	-----
6 Glucoamilasa / actividad betaglucanasa	1,6 mU	2,7U	6,9U	-----
7 Actividad de proteasa	4,9 U	4,4 mU	5,9 U	5,6 U
8 Actividad de glucosa 2oxidasa	8,2 U	49,5 mU	-----	
* La presencia de azúcares reductores se debe al uso de maltodextrina en el proceso de manufacturación				

Tabla 2: Análisis de enzimas, proteínas y glúcidos por tableta de producto MRL en presencia de pepsina

	Maitake MRL	Reishi MRL	Coriolus MRL	Cordyceps MRL
1. Contenido en proteína	18,5 mg	19,7 mg	15,7 mg	7,6 mg
2. Azúcares reductores	12,4 mg	23,1 mg	14,5 mg	258,0 mg*
3. Polisacáridos unidos a proteínas	71,3 mg	63,1 mg	80,5 mg	80,5 mg
4 Actividad de peroxidasa	37,3 mU	10,1 mU	60,4 mU	50,9 mU
5 Actividad de laccasa	370,3 mU	465,1 mU	511 mU	-----
6 Glucoamilasa / actividad betaglucanasa	2,4 U	6,5 U	-----	
7 Actividad de proteasa	4,8 U	4,5 mU	5,0 U	5,5 U
8 Actividad de glucosa 2oxidasa	3,7 U	27,2 mU	-----	
* La presencia de azúcares reductores se debe al uso de maltodextrina en el proceso de manufacturación				

Tabla 3. Análisis de Enzimas, proteínas y glúcidos por tableta de producto MRL

	Maitake MRL	Reishi MRL	Coriolus MRL	Cordyceps MRL
1. Contenido en proteína	19,5 mg	21,0 mg	16,6 mg	8,1 mg
2. Azúcares reductores	12,2 mg	23,5 mg	14,1 mg	261,0 mg*
3. Polisacáridos unidos a proteínas	75,2 mg	65,2 mg	82,1 mg	78,1 mg
4 Actividad de peroxidasa	36,9 mU	10,6 mU	64,5 mU	52,6 mU
5 Actividad de laccasa	420,1 mU	461,3 mU	535,1 mU	-----
6 Glucoamilasa / actividad betaglucanasa	1,5 U	2,5 U	6,2 U	-----
7 Actividad de proteasa	4,6 U	3,7 mU	5,2 U	5,7 U
8 Actividad de glucosa 2oxidasa	-----	8,4 mU	45,0 mU	-----
* La presencia de azúcares reductores se debe al uso de maltodextrina en el proceso de manufacturación				

ros, ceruloplasmina que, como la lacasa, es un miembro de la clase de enzimas oxidasas del cobre azul también catalizaba la conversión de A3HA en AC.

Esta enzima también juega un importante papel en la biodegradación de los contaminantes medioambientales incluyendo la desclorinación de los compuestos clorofenólicos.

b) Piranosa oxidasa, también muestra como la glucosa2oxidasa (piranosa: oxígeno-2-oxidoreductasa; EC.1.1.3.10) que cataliza la oxidación de varias aldopiranosas productoras de peróxido de hidrógeno y 2-ceto-D-glucosa (8,9). Diversas especies de basidiomicetes expresan esta enzima que también cataliza la reducción electrónica de varias clases diferentes de compuestos xenobióticos. Esta enzima también juega un papel importante en el diagnóstico clínico de la diabetes así como en la producción de sustancias químicas puras y antibióticos (por ej. Cortalcerona)

c) Peroxidasas (EC1.11.1.7.) son una familia de isoenzimas producidas durante el metabolismo secundario en basidiomicetes. Estas enzimas catalizan la oxidación de peróxido de hidrógeno dependiente de un electrón de un amplio grupo de compuestos fenólicos y relacionados que resultan en la formación de radicales arilcatiónicos. Estos radicales son convertidos de forma no enzimática en varios productos finales. Hay un gran interés en estas enzimas porque pueden usarse en la detoxificación de una amplia gama de contaminantes medioambientales incluyendo los PCB y dioxinas.

d) Actividad de proteasas El basidiomicete *Coriolus versicolor* manifiesta una cantidad significativa de actividad proteolítica. Este hongo sintetiza proteasas intracelulares y extracelulares que están implicadas en la regulación de la lacasa y de la actividad de peroxidasa en cultivo de *Coriolus versicolor*. Una proteasa en concreto desdobra sustratos proteicos (por ej. Fibrinógeno y caseína) hidrolizando determinados enlaces peptídicos. Esta enzima es interesante por dos razones principalmente. Primero porque tiene una alta actividad fibrinolítica y además es un agente terapéutico en potencia para el tratamiento de la trombosis. En segundo lugar, esta enzima podría usarse en la secuenciación de proteínas debido a su especificidad única. Además de polisacáridos unidos a proteínas y enzimas. Los hongos han demostrado que tienen una gran cantidad de metabolitos secundarios (por ej. Lectinas, terpenoides, antibióticos y agentes quelantes de metales que juegan un importante papel en el funcionamiento inmunitario del huésped y por tanto, podrían usarse en la inmunoterapia de distintas etapas de ciertas enfermedades (1).

Conclusiones:

Las propiedades inmunoterapéuticas de la nutrición con hongos se deben al aporte de:

- I. Polisacáridos complejos unidos a proteínas responsables de fortalecimiento inmunitario y de la actividad antitumoral.
- II. Enzimas que previenen el estrés oxidativo e inhiben el crecimiento celular.
- III. Metabolitos secundarios implicados en varios procesos biológicos.

Se requiere una mayor investigación para determinar si las enzimas y los metabolitos secundarios son realmente absorbidos en el intestino o si la presencia de actividad enzimática y metabolitos secundarios en el tracto digestivo provoca una “respuesta simpática” del tejido inmunitario del intestino suministrando el mismo impacto terapéutico.

Referencias:

1. Wasser, S.P. & Weis, A.L. (1999) “Efecto terapéutico de sustancias relacionadas con hongos basidiomicetes: una perspectiva moderna” (Crit. Rev. Immunol. 19, 65-96)
2. Kariya, K., Nakamura, K., Nomoto, K., Matama, S. & Saigenji, K. (1992) “Actividad de superóxido dismutasa imitada por polisacáridos unidos a proteína de *Coriolus versicolor* Quil y el estrés oxidativo aliviado en los pacientes de cáncer” Mol. Biother 4, 40-46
3. Habelhaj, H (1998) “Inducción de la manganeso-superóxido dismutasa por un inmunoestimulador como mecanismo de inhibición de la progresión de tumores malignos de células tumorales de ratón” Hokkaido Igaku Zasshi 73, 519-529.

Líder Mundial en Productos a base de Hongos Dietéticos

Mycology Research Laboratories Ltd. (MRL) posee una extensa colección de cepas de hongos (lo que garantiza la especie y variedad correctas) para que a Vd. no le quepan dudas sobre su identidad.

La tecnología patentada basada en el cultivo japonés de MRL produce regularmente polvo de biomasa de hongos uniformes y libres de contaminación conforme al reglamento del California Organic Food Act de 1990.

Con el polvo de la biomasa se confeccionan tabletas de 500 mg siguiendo las normas farmacéuticas de fabricación británicas.

Coriolus-MRL	(Yun-Zhi)
Cordyceps-MRL	(Dong Chong Xia Cao)
Reishi-MRL	(Ling Zhi Cao)
Maitake-MRL	(Grifola Frondosa)
Triton-MRL	33% <i>Geotrichum Lucidum</i> (Reishi) 33% <i>Cordyceps Sinensis</i> 33% <i>Lectaria Férodes</i> (Shitake)



MRL
Mycology Research Laboratories Ltd.

España: Atena s.l

Tel: 91 573 86 15 Fax: 91 573 86 15

E-mail: atena@mundofree.com

Web: www.mycologyresearch.com

4. Ng TB (1998) "Revisión de la investigación de polisacáridos ligados a proteínas del hongo *Coriolus versicolor*" Gen Pharmacol 30, 1-4.

5. Ossowski, L., Mira y López R (1996) "Enzimas proteolíticas en la introducción de invasión de cáncer" Enzyme protein 49, 5-6

6. Guvareva, AA (1998) "El uso de enzimas en el tratamiento de pacientes con linfomas malignos con grandes masas tumorales" Lik Sprav 6, 141-143

7. Eggert, C. Temp., U., Dean, J.F.D. & Eriksson, K.L. "Formación mediada por laccasa del derivado de fenoazinona, ácido cinnabárico" Cartas FEBS 376, 202-206

8. Karmali A & Oliveira P (1999) "Glucosa 1- y 2- oxidasas de líneas fúngicas, aislamiento y producción de anticuerpos monoclonales" J. Biotechnology 69, 151-62

9. Pacheco, V. & Karmali, A (1998) "Comportamiento cromatográfico de las enzimas glucosa 1- y 2- oxidasas de líneas fúngicas sobre quelatos metálicos inmovilizados" J. Industrial Microbiology & Biotechnology 21, 57-64

Curriculum del Profesor Karmali

1980 BSc Hono. Bioquímica – Politécnica de North London, 1983 PH. D. Bioquímica (enimlogía), King's College London, 2001 Profesor – Tecnología enzimática, Evora University, Portugal

En términos de publicaciones centradas en micología, las publicaciones del Dr. Karmali incluyen:

1. Propiedades y purificación en una fase de la glucosa 2-oxidasa de *Coriolus versicolor* – P. Oliveira, A Karmali, A Clemente, IJBC (1996) vol. 1 pp 273-283
2. Comportamiento cromatográfico de las glucosa 1- y 2-oxididasas de líneas fúngicas sobre quelatos metálicos inmovilizados. V pacheco & A Karmali. Journal of Industrial Microbiology & biotechnology (1998) 21 57-64
3. Glucosa 1- y 2-oxididasas de líneas fúngicas: Aislamiento y Producción de anticuerpos monoclonales – Amain Karmali & Paulo Oliveira- Journal of Biotechnology 69 (1999) 151-162

Para comentarios o sugerencias por favor contacten:

Editores: William Ahern info@aneid.pt Martin Powell purehealth@zetnet.co.uk

Diseño & Producción: Allan Parker pureland@dircon.co.uk. Traducción: Nuria Lorite Ayán, Centro Biloba nurialo@jazzfree.com

Noticias de Micología está publicado por Aneid Press, una división de Aneid Lda. Rua José Florido, Qta. Da pedra, Bloco B, R/C A 2750 Cascais Portugal . Fax: 00 351 21 484 96 19 / Tel 00 351 21 484 9620/ email: info@aneid.pt

Objeto:

Dr. I., 57 años de edad, de profesión médico. Diagnosticada de cáncer del mama y que comenzó quimioterapia el 18 de abril de 2001. Se sometió a 2 sesiones desde julio a septiembre de 2001. La quimioterapia se repitió desde diciembre de 2001 hasta el 7 de febrero de 2002 por una metástasis pulmonar.

Programa de suplementación

En enero de 2002, se suministró una suplementación de *Coriolus versicolor* no fraccionado para apoyar al sistema inmunitario. La paciente I comenzó con 4,5 gramos diarios de *Coriolus versicolor* durante 30 días, seguido de 3,0 gramos diarios durante 20 días, seguidos de 4,5 gramos diarios durante 30 días más.

normal (Rudin C M & Thompson C B 1997).

