

La Micoterapia in medicina comportamentale

Maria Luce Molinari Med. Vet. MD

Il regno dei funghi

- Il regno dei funghi, o miceti comprende numerosi organismi unicellulari, eucarioti e pluricellulari.
- All'interno di questo regno, che comprende anche lieviti e muffe, troviamo organismi che non rappresentano un gruppo monofiletico, perchè molti membri non sono riconducibili alle caratteristiche morfologiche tipiche dei veri funghi.
- Infatti sono presenti anche i “funghi” affini a protozoi” e i “funghi affini ad alghe eteroconte”.
- I funghi vennero considerati per molto tempo facenti parti del regno vegetale; furono infatti classificati da Linneo come appartenenti al regno delle piante, e poi elevati al rango di regno nel 1817 da Nees.

I Funghi: caratteristiche generali

- Attualmente si ritiene che derivino da un antenato comune ai metazoi, dai quali poi si sono separati.
- Al regno dei funghi o miceti, appartengono organismi molto diversi tra loro, da unicellulari a complessi
- Sono state riconosciute circa 75000 specie di funghi, ma si pensa che esse siano in realtà tra 800000 e 1500000.
- Caratteristiche comuni:
- I funghi hanno alimentazione eterotrofa
- Presentano completa mancanza di tessuti differenziati e di elementi conduttori
- La riproduzione avviene attraverso spore (e non attraverso uno stadio embrionale come avviene per animali e piante).

I Funghi: caratteristiche generali

- L'ergosterolo si sostituisce nel ruolo e nelle funzioni a ciò che il colesterolo fa negli organismi animali
- I nuclei dei funghi sono molto più piccoli di quelli vegetali ed animali
- I cromosomi spesso non condensano durante la mitosi
- I centrioli sono presenti solo nei gruppi con elementi flagellati
- Le tubuline sono diverse da quelle animali e vegetali

I Funghi: caratteristiche generali

- La parete cellulare è costituita prevalentemente da β -glucani non cellulosici e da un altro polisaccaride, la chitina, polimero dell'aminozucchero N-acetil-glucosamina, tipica dell'esoscheletro degli artropodi.
- Le sostanze di riserva energetica sono accumulate sotto forma di glicogeno
- Sono ricchi in moltissimi nutrienti, quindi potenti medicinali
- La loro crescita in contatto con la terra crea una forte connessione con essa: quando assumiamo funghi medicinali entriamo in contatto con l'energia vitale della terra, cioè portiamo dentro di noi l'energia stessa della vita.

La struttura dei funghi

- Il corpo vegetativo (tallo) è formato da una massa di filamenti ramificati, il micelio, composto a sua volta da ife
- Esistono anche talli di tipo lievitoide e funghi, detti dimorfici, che possono passare da un tipo all'altro di tallo al variare delle condizioni ambientali.
- Le pareti che delimitano il tallo di un fungo sono composte principalmente di chitina, un polimero di N-acetilglucosamina.
- Altri componenti sono gli alfa o beta-glucani e i chitosani.

I Funghi: struttura

- Il micelio, corpo vegetativo del funghi e parte fondamentale di ciascuna specie, in presenza di condizioni climatiche favorevoli produce il carpoforo, che costituisce la struttura normalmente associata all'immagine del "fungo vero e proprio".
- Il carpoforo o corpo fruttifero o, più correttamente, sporoforo, può essere considerato, come dice il nome, una sorta di "frutto" dei funghi.
- Il corpo fruttifero è deputato alla disseminazione delle spore fungine e svolge la stessa funzione della propagazione dei semi racchiusi nel frutto per le piante superiori.
- È formato dall'insieme di gambo, cappello, tubuli o lamelle o aghi e può assumere molte forme, alcune delle quali differiscono notevolmente dalla classica rappresentazione dei funghi nell'immaginario comune.

Modalità di nutrizione

- Tutti i funghi sono eterotrofi; possono infatti assumere piccole molecole in soluzione assorbendole attraverso la parete
- A seconda della modalità di nutrizione, i funghi si dividono in:
 - Saprofiti; si nutrono di materiale organico morto, decompongono la cellulosa e mineralizzano la lignina;
 - Simbionti; ricavano nutrimento da organismi viventi, stabilendo con loro interazioni di reciproco vantaggio
 - Parassiti; ricavano nutrimento da altri esseri viventi con vantaggio unilaterale e possono essere ulteriormente distinti in biotrofi (se entrano in contatto con le cellule ospiti senza ucciderle) e in necrotrofi (se uccidono e invadono le cellule ospiti utilizzando le risorse così liberate)

Modalità di nutrizione

- I funghi costituiscono un anello fondamentale dell'ecosistema perché sono in grado di decomporre il materiale organico presente nel terreno, permettendo la chiusura del ciclo della materia e rendendola nuovamente disponibile all'organizzazione da parte delle piante verdi.
- Oltre al carbonio sono in grado di assimilare una serie di altri nutrienti; ad esempio quasi tutti i funghi assimilano azoto in forma ammoniacale, alcuni possono assumere e ridurre nitrati e nitriti ecc

I Funghi: “antibiotici naturali”

- Per nutrirsi di sostanze organiche in decomposizione, quando sono nella fase micelio, emettono enzimi digestivi che le degradano.
- Inoltre, per poter assorbire all'interno delle proprie cellule le sostanze nutritive a partire da materiale “morto”, devono inattivare tossine e contrastare agenti patogeni.
- Per questo rilasciano polisaccaridi e altre molecole che si sono rilevate importantissime per sostenere il sistema immunitario animale, oltre a enzimi e altre sostanze antimicrobiche
- Poiché mammiferi e funghi condividono analoghi nemici, come *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ecc, i mammiferi possono utilizzare le strategie difensive naturali dei funghi a loro vantaggio

Metaboliti secondari

- I funghi si sono evoluti in maniera molto versatile e sono in grado di adattarsi a moltissime condizioni ambientali differenti.
- Alcuni, ad esempio, possono vivere sia in presenza che in assenza di ossigeno, grazie al passaggio ad un metabolismo fermentativo.
- Inoltre i funghi così come le piante, possono mettere in atto, quando i bisogni del metabolismo primario sono soddisfatti, un metabolismo secondario utile alla produzione di composti non essenziali per la crescita ma che possono fungere da sistemi di protezione contro agenti esterni.
- I metaboliti secondari dei funghi possono avere grandi capacità farmacologiche, utilizzate sia in Micoterapia che dalla medicina convenzionale, ma possono anche essere fortemente tossici, come nel caso dei metaboliti secondari dell'*Amanita phalloides*, o delle aflatossine prodotte dall'*Aspergillus flavus*.

Funghi e farmaci

- La ricerca condotta su macro e micro funghi ha portato nella storia della farmacologia alla scoperta di vari principi medicinali, tra questi ricordiamo:
- La penicillina (da *Penicillium notatum*)
- La ciclosporina (dalla forma anamorfa del *Cordyceps subsessilis*)
- La griseofulvina (da *Penicillium griseofulvum*)
- L'ergometrina (da *Claviceps purpurea*) un alcaloide utilizzato per il trattamento delle emorragie uterine e disturbi della circolazione periferica.
- Non è quindi affatto chiaro perché la attuale scienza medica osteggi l'utilizzo dei funghi medicinali in terapia, ritenendoli privi di interesse farmacologico...

Il “problema” chelazione

- I funghi hanno la capacità di assorbire e/o di accumulare elevate quantità di contaminanti radioattivi e convenzionali, nonostante vi siano bassi livelli presenti nel terreno e sono in grado di trattenere per lunghi periodi elevate concentrazioni di inquinanti.
- Per questo devono essere raccolti in natura solo in aree non contaminate da inquinanti o metalli pesanti
- I funghi da utilizzare in terapia devono, per la stessa ragione, provenire da coltivazioni biologiche.
- L'assenza di sostanze tossiche nel fungo coltivato biologicamente permette che l'effetto di chelazione del fungo, venga utilizzato per la detossificazione dell'organismo che lo riceve.

Azioni generali dei funghi medicinali

- Immunomodulazione
- Fluidificazione del sangue
- Detossificazione epatica
- Drenaggio renale
- Chelazione dei metalli pesanti
- Azione antimicrobica
- Regolazione glicemica e lipidica
- **Azione tonica/adattogena**
- Antagonizzazione delle anomalie di crescita cellulare
- Ottimizzazione di chemio-radioterapia
- ...

I funghi in medicina

- I funghi possono essere utilizzati in medicina sotto varie forme farmaceutiche:
- Fungo intero
- Spore
- Micelio
- Estratti
 - Acquosi
 - Etanolic
 - Metanolic

I Funghi: caratteristiche generali

- Il miglior utilizzo per i funghi medicinali è la somministrazione del fungo intero polverizzato ed essiccato, comprensivo di corpo fruttifero e micelio, anche se in commercio si trovano formulazioni che contengono solo uno di questi componenti, o estratti di funghi.
- Nel micelio infatti manca quella parte di sostanze nutritive che viene prodotta nelle lamelle del corpo fruttifero e che va a formare le spore, ossia tutta la parte rigenerativa del fungo.
- La parte rigenerativa contiene la maggior parte delle sostanze antiinfiammatorie (triterpeni) e dei principi attivi immunomodulanti
- Il micelio, e tantomeno gli estratti di fungo, non contengono in toto queste sostanze; d'altra parte il micelio contiene invece molti enzimi e sostanze antiossidanti che completano perfettamente l'azione terapeutica del corpo fruttifero del fungo.

I metaboliti secondari: gli enzimi funginei

- Gli enzimi funginei si trovano principalmente nel micelio e in minor concentrazione nel corpo fruttifero. Essi rivestono notevole importanza per i mammiferi, ad esempio:
- Alcuni peptidi mimano l'attività enzimatica della SOD
- Il Citocromo P450, presente in molti basidiomiceti, si occupa di detossificazione epatica di fase 1 da molte sostanze endogene ed esogene, farmaci in particolare
- Gli inibitori della trombina presenti nella maggior parte dei basidiomiceti, regolano la coagulazione presentando una attività inibitoria della trombina e della tripsina.
- Le Perossidasi sono utilizzate per la detossificazione da inquinanti ambientali (es. diossine e PCBs)

Le laccasi

- Le Laccasi presenti nei funghi per degradare la lignina, fungono nei mammiferi da preventivi dello stress ossidativo
- Si occupano inoltre della biodegradazione di inquinanti ambientali (declorinazione di composti clorofenolici)
- Le laccasi del *Trametes versicolor*, fungo produttore di enzimi ligninolitici, si sono inoltre rivelate in grado di degradare l'aflatossina B1, la forma più tossica di aflatossina contaminante le derrate alimentari
- *T. versicolor* sembra essere una delle maggiori risorse fornite dalla natura per conseguire l'obiettivo, poiché è potenzialmente in grado non solo di degradare l'aflatossina, ma anche d'inibire la sintesi di micotossine grazie all'azione dei suoi D-glucani.

I polisaccaridi funginei

- Chimicamente sono β -glucani, Chitine e Eteropolisaccaridi (sostanze pectinose, emicellulose...)
- Sono il 10-50% del peso secco, a seconda del fungo considerato. Hanno attività:
- Immunomodulante
- Di riduzione e rallentamento dell'assorbimento enterico di zuccheri e grassi
- Di stimolazione della peristalsi intestinale
- Esercitano interazioni chimico-fisiche con i carcinogeni e ne velocizzano l'escrezione
- Carcinostatica e di prevenzione della carcinogenesi

I β -glucani

- i β -glucani sono polisaccaridi complessi composti da una struttura ripetitiva di molecole di D-glucosio o altri monomeri di zuccheri, nella quale le molecole sono unite da legami β (1-3/1-6) ad altre molecole di glucosio
- I β -glucani sono quindi catene polisaccaridiche con legame Beta, presenti nelle pareti cellulari batteriche, nei lieviti come *Saccharomyces*, in alcune alghe e soprattutto nei funghi medicinali
- Essi differiscono dagli α -glucani, presenti negli amidi semplici, nel glicogeno e nel destrano e in alcuni funghi eduli, per il tipo di legame, che in questo caso è Alfa glicosidico.
- Hanno la capacità di legarsi a specifici recettori su neutrofili, monociti/macrofagi, NK e linfociti B e T, stimolando così una risposta immunitaria.

Interazioni dei β -D-glucani con il S.I.

- Le cellule immunitarie dei vertebrati esprimono recettori specifici per la componente β 1,3/1,6-D-Glucani
- Ad esempio il recettore CR3 del complemento, presente su cellule NK, neutrofili, monociti e macrofagi, ha 2 siti recettoriali: uno per i β -glucani in C-ter e uno per iC3b in N-ter
- Per l'attivazione esso necessita del legame contemporaneo con iC3b e i β -glucani
- Le cellule di mammifero non producono β (1,3;1,6)-D-glucani; per questo motivo l'eliminazione delle cellule tumorali non può normalmente avvenire attraverso questo meccanismo, che è utilizzato invece per uccidere micro organismi che presentano i β -glucani sulla superficie.
- La presenza di β (1,3;1,6)-D-glucani di funghi medicinali come l'ABM, permette al S.I. di attivarsi, tramite il recettore CR3, anche contro le cellule tumorali

Gli analoghi nucleotidici

- La Cordycepina, analogo nucleotidico del fungo *Cordyceps sinensis*, è una molecola simile alla deossiadenosina, con l'eccezione che manca di un atomo di ossigeno in posizione 3' del ribosio.
- L'assenza dell'ossigeno in questa particolare posizione impedisce il legame con il nucleoside successivo durante la sintesi del DNA.
- Quando viene incorporata una cordycepina non c'è alcun ossigeno che permetta il legame con il nucleoside successivo e quindi la replicazione cellulare si blocca
- Nelle cellule somatiche di mammifero questa situazione ha poca importanza perché sono dotate di sistemi di riparazione in grado di riconoscere e di rimuovere la base alterata.
- Ma le cellule tumorali, per loro evoluzione, hanno perso la capacità di utilizzare i sistemi di riparazione del DNA (se potessero correggere gli errori non sarebbero cellule tumorali), quindi bloccano il loro processo replicativo.

I triterpeni funginei

- I terpeni sono biomolecole costituite da multipli di una unità isoprenica. Quando i terpeni sono modificati con gruppi funzionali contenenti atomi diversi dal carbonio, ad esempio dei gruppi idrossilici, carbonilici o contenenti azoto, vengono chiamati terpenoidi.
- Gli acidi ganoderici, ad esempio, sono una classe di triterpenoidi derivati dal lanosterolo presenti nel fungo *Ganoderma lucidum* (Reishi).
- Essi possiedono molte attività biologiche tra cui epatoprotezione, inibizione della 5-alfa reduttasi, attività antinfiammatoria e antiallergica e, secondo recenti studi, anche di prevenzione/cura della patologia tumorale
- Il Reishi è considerato, proprio grazie alle sue molteplici attività biologiche, il fungo adattogeno per eccellenza

Il Ganoderma lucidum (Reishi)

- Il Ganoderma lucidum è un fungo parassita oppure saprofita che predilige per la sua crescita, il legno di quercia o castagno, anche se a volte è possibile raccoglierlo su legno di olivo.
- In Cina è conosciuto col nome di *Ling zhi* (pianta della longevità) mentre in Giappone con l'appellativo di *Reishi*. Popolarmente viene detto “fungo dell’immortalità” da queste popolazioni.
- Il fungo può arrivare a misurare circa 15 cm, ha forma circolare, reniforme o a ventaglio, con gambo verticale od obliquo, superficie lucida-laccata oppure opaca in età molto avanzata, color bruno-rossastro, con orlo del cappello giallastro, spesso con striature concentriche che gli conferiscono un aspetto zonato.
- Ha consistenza elastica, e sapore amaro; è considerato non commestibile, in quanto ricco di tannini e piuttosto coriaceo.
- In Cina e in Giappone viene coltivato sin dall'antichità, essiccato e poi ridotto in polvere; è adoperato per la preparazione di decotti, unguenti, liquori a scopo medicinale, oppure viene semplicemente utilizzato come polvere tal quale.

Il Reishi tra storia e leggenda

- Il Ganoderma ha una storia documentata di utilizzo in MTC di oltre 2000 anni.
- I testi antichi descrivono così gli usi del Reishi: *"... influisce positivamente sull'energia vitale, sul Qi del cuore ..., aumenta la capacità intellettuale e potenzia la memoria ..."*.
- Il Reishi occupa il posto d'onore anche in un antico trattato medico cinese, il *Classico sulle Radici di Erbe del Contadino Divino*, compilato intorno al 200 d.C. Il Reishi in questo testo è considerato ancora migliore e più potente del ginseng.
- Il testo specifica che il suo gusto è amaro, la sua energia atmosferica neutra; non è tossico. Cura l'accumulo di fattori patogeni nel torace. È buono per il Qi della testa, incluse le attività mentali. Tonifica la milza, aumenta la saggezza, migliora la memoria, impedendoti di dimenticare. Se assunto per lunghi periodi alleggerisce il corpo, e assicura la longevità. Ha potere spirituale e sviluppa lo spirito, rendendo l'uomo simile agli immortali.
- La leggenda narra anche che l'imperatore Ti della dinastia Chin, circa 23 secoli fa, allestì una flotta di navi governate da 300 uomini e 300 donne, ai quali ordinò di dirigersi verso Oriente, dove si pensava che il Reishi crescesse, e tornare con il fungo, che a suo dire, assicurava l'immortalità. Le navi però fecero naufragio e i naufraghi approdarono su un'isola, fondando una nuova nazione: il Giappone.

I triterpeni funginei

- Gli acidi ganoderici presenti nel fungo *Ganoderma lucidum* (Reishi) sono una classe di triterpenoidi derivati dal lanosterolo.
- Essi possiedono molte attività biologiche tra cui epatoprotezione, inibizione della 5-alfa reduttasi, attività antinfiammatoria e antiallergica e, secondo recenti studi, anche di prevenzione/cura della patologia tumorale, motivo per cui il Reishi è utilizzato in corso di patologie oncologiche come cancro del colon-retto, cancro ovarico e cancro dello stomaco.
- Il Reishi è considerato, proprio grazie alle sue molteplici attività biologiche, il fungo adattogeno per eccellenza

Usi clinici

- Contiene adenosina e cumarine utili nella fluidificazione del sangue, con effetto antiaggregante e antitrombotico; inoltre il ganoderolo e gli acidi triterpenici del fitocomplesso esplicano azione antiipertensiva con un meccanismo ACE inibitore.

(Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum* (Lingzhi): results of a controlled human intervention trial Tanya T W Chu et al, 2012)

- Grazie al Ganoderano A,B e C il fungo induce una buona regolazione dei livelli di insulina, stimola l'utilizzazione periferica di glucosio e stimola il metabolismo epatico del glucosio. Viene consigliato nei diabetici come ausilio alla terapia medica per aiutare nel controllo della glicemia e dei danni a lungo termine a livello renale, oculare, vascolare e nervoso.

(A Phase I/II Study of Ling Zhi Mushroom *Ganoderma lucidum* (W.Curt.:Fr.)Lloyd (Aphyllophoromycetideae) Extract in Patients with Type II Diabetes Mellitus Yihuai Gao et al, 2004)

- Le proprietà ipoglicemizzanti attribuite a questo fungo sono state confermate da studi condotti su ratti diabetici: è emerso che somministrando giornalmente *Ganoderma lucidum* in polvere i livelli ematici di glucosio si riducono attraverso un meccanismo d'azione che prevede l'inibizione della gluconeogenesi e l'incremento della sintesi di glicogeno. Inoltre è anche emerso che la somministrazione del fungo ai ratti diabetici ha ridotto la colesterolemia e lo stress ossidativo indotto dalla patologia.

Il Reishi: il tonico/adattogeno per eccellenza

- Il Reishi in corso di terapia oncologica permette di ridurre gli effetti collaterali della chemioterapia e/o della radioterapia, quali stanchezza, perdita di appetito, perdita dei capelli/pelo e soppressione del midollo osseo;
- È ritenuto capace di aumentare i tempi di sopravvivenza e ridurre il rischio di metastatizzazione in corso di patologia tumorale; migliora la qualità di vita, contribuendo anche alla riduzione del dolore neoplastico;
- Permette di prevenire le recidive di malattia, in quanto grazie ai suoi principi attivi aumentano i livelli delle cellule NK e dei linfociti T citotossici e quindi la sorveglianza immunitaria
- È infine un potente adattogeno, in grado di ridurre i livelli di distress dell'organismo, anche grazie alla sua capacità ansiolitica e sedativa, oltre che essere un tonico generale dell'organismo: è infatti tradizionalmente consigliato per problemi come l'insonnia, l'ansia, lo stress e la sindrome da stanchezza cronica.
- .

Evaluation of Antianxiety Potential of Four Ganoderma (Agaricomycetes) Species from India in Mice.

Singh R, Dhingra GS, Shri R. Int J Med Mushrooms. 2016;18(11):991-998. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.v18.i11.40.PMID: 28008811

- Vari estratti di sporoforo essiccato e ridotto in polvere di Ganoderma spp sono stati preparati utilizzando diversi solventi.
- Tutti gli estratti sono stati testati rispetto alla loro attività ansiolitica utilizzando un modello di labirinto a croce (EPM) su topi albini.
- I risultati hanno mostrato che l'estratto di metanolo di G. lucidum a una dose di 200 mg/kg, somministrato per via orale, mostra un aumento significativo del tempo medio trascorso nelle braccia aperte dell'EPM rispetto al controllo; ciò era paragonabile all'effetto del farmaco standard (diazepam, 2 mg/kg per via orale).
- L'estratto di metanolo ha manifestato una significativa attività ansiolitica anche ad una dose di 100 mg/kg.
- L'attività ansiolitica è stata attribuita ai fenoli/flavonoidi presenti.
- Conclusioni: questo studio ha chiaramente dimostrato che la l'estratto di metanolo di G. lucidum può essere considerato come fonte di nuovi agenti ansiolitici.

Ganoderma Lucidum Triterpenoids Improve Maternal Separation-Induced Anxiety- and Depression-like Behaviors in Mice by Mitigating Inflammation in the Periphery and Brain. Mi X et al. *Nutrients*. 2022 May 28;14(11):2268. doi: 10.3390/nu14112268.PMID: 35684068

- Gli eventi stressanti, o ELS (Early life stress) che si presentano precocemente nella vita di un soggetto, possono contribuire a favorire l'insorgenza di una sindrome ansioso/depressiva in età adulta, oltre a far propendere l'individuo stesso verso una maggiore sensibilità al dolore.
- È noto che i triterpenoidi del *Ganoderma lucidum* (GLT) possono esercitare effetti antinfiammatori nel sistema nervoso periferico e centrale.
- Questo studio ha utilizzato un modello combinato di "separazione materna infantile + sub-stress in età adulta" per verificare se i GLT possano alleviare comportamenti assimilabili ad ansia e depressione nei topi maschi e femmine mitigando l'infiammazione.
- I cuccioli maschi e femmine sono stati separati dalle loro madri per quattro ore al giorno dal 1° giorno postnatale (PND 1) al PND 21; a partire dal PND 56, i GLT sono stati somministrati una volta al giorno per tre settimane e seguiti da tre giorni di sub-stress.

Ganoderma Lucidum Triterpenoids Improve Maternal Separation-Induced Anxiety- and Depression-like Behaviors in Mice by Mitigating Inflammation in the Periphery and Brain Mi X et al. *Nutrients*. 2022 May 28;14(11):2268. doi: 10.3390/nu14112268.PMID: 35684068

- I risultati hanno mostrato che la separazione materna ha aumentato i comportamenti assimilabili ad ansia e depressione sia nei topi maschi che femmine, che sono scomparsi dopo il trattamento preventivo con GLT (40 mg/kg) prima del sub-stress dell'età adulta.
- La separazione materna ha aumentato i livelli dei marcatori pro-infiammatori in periferia e nel SNC e ha attivato la microglia nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo: tutte le anomalie sono state invertite dalla somministrazione di GLT, senza effetti avversi sul S. Immunitario, sul fegato e sulla funzionalità renale.
- Conclusioni: I nostri risultati suggeriscono che i GLT possono essere un candidato promettente nel trattamento dei disturbi psichiatrici indotti da ELS.

Sindrome da disfunzione cognitiva del cane

- La sindrome da disfunzione cognitiva è il processo degenerativo attraverso il quale appaiono nel cervello del cane geriatrico anomalie che si manifestano con cambiamenti comportamentali che condizionano la qualità della vita del paziente.
- I progressivi cambiamenti biochimici e strutturali che interessano il cervello del cane includono:
 - Riduzione della materia grigia.
 - Riduzione della materia bianca.
 - Accumulo di sostanza beta-amiloide: dilatazione dei solchi e retrazione delle circonvoluzioni.
 - Deterioramento della neurogenesi.
 - Riduzione di oltre il 50% dei neurotrasmettitori come acetilcolina, dopamina o serotonina.
- A causa della grande similarità di segni e sintomi con la malattia di Alzheimer, soggetti canini affetti vengono utilizzati come modello sperimentale per progredire nella conoscenza della malattia che colpisce l'uomo.
- In medicina umana sono stati utilizzati biomarcatori che agiscono sullo sviluppo fisiopatologico della malattia per la diagnosi precoce del morbo di Alzheimer. Tuttavia, in medicina veterinaria questo aspetto è ancora in fase di studio e non ha un impatto notevole sull'attuale clinica.

Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* Promote Cognitive Function and Neural Progenitor Proliferation in Mouse Model of Alzheimer's Disease

Shichao Huang, et al, Stem Cell Reports. 2017 Jan 10;8(1):84-94. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.12.007

- La promozione della neurogenesi ha dimostrato di essere una strategia promettente per il trattamento del deficit cognitivo associato alla malattia di Alzheimer (AD).
- Il *Ganoderma lucidum*, utilizzato per somministrazione orale di polisaccaridi ed estratto acquoso, ha promosso la proliferazione delle cellule progenitrici neurali al fine di migliorare la neurogenesi e alleviare i deficit cognitivi nei topi AD transgenici.
- I polisaccaridi di *G. lucidum* (GLP) hanno anche promosso l'auto-rinnovamento delle cellule progenitrici neurali in coltura cellulare.
- Ulteriori studi hanno rivelato che il *Ganoderma* ha potenziato l'attivazione del recettore del fattore di crescita dei fibroblasti 1 (FGFR1) e delle cascate di chinasi regolate dal segnale extracellulare (ERK) e AKT a valle.
- Conclusioni: i nostri risultati suggeriscono che il *Ganoderma* potrebbe fungere da agente terapeutico rigenerativo per il trattamento del declino cognitivo associato alle malattie neurodegenerative ed in particolare all'Alzheimer.

Ganoderma lucidum spore extract improves sleep disturbances in a rat model of sporadic Alzheimer's disease

Pharmacol. 2024 Apr 24;15:1390294. doi: 10.3389/fphar.2024.1390294. eCollection 2024

- In un precedente studio condotto su ratti con malattia di Alzheimer sporadica (sAD) indotta da un'iniezione intracerebroventricolare di streptozotocina) si sono evidenziati significativi deficit cognitivi, di apprendimento e disturbi del sonno: il trattamento con un estratto di *G. lucidum* ha dimostrato di prevenire i suddetti deficit.
- Questo ulteriore studio è stato condotto per chiarire l'azione preventiva del *Ganoderma* sui disturbi del sonno nei ratti sAD; i risultati ottenuti sono stati valutati mediante EEG, colorazione immunofluorescente, HPLC-MS/MS e Western blot.
- Il trattamento con *Ganoderma* per 14 giorni ha migliorato significativamente la riduzione del tempo totale di sonno, del tempo di sonno REM e del tempo di sonno non-REM nei ratti sAD.
- L'esperimento di riconoscimento della novità ha ulteriormente confermato che il *Ganoderma* ha prevenuto i deficit cognitivi nei ratti sAD.
- Il fungo ha inoltre inibito il pathway infiammatorio del fattore nucleare- κ B (NF- κ B) nella corteccia prefrontale mediale nei ratti sAD e ha aumentato attività dei neuroni GABA-ergici nel nucleo parabrachiale.
- L'inibizione della risposta neuroinfiammatoria potrebbe essere un meccanismo tramite il quale il *Ganoderma* migliora il deficit cognitivo, inoltre, i miglioramenti nell'attività GABA-ergica e la soppressione della neuroinfiammazione nei ratti affetti da sAD potrebbero rappresentare un percorso fondamentale per spiegare gli effetti preventivi del fungo sui disturbi del sonno nei ratti affetti da sAD.

Ganoderma lucidum spore extract improves sleep disturbances in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. Qin Y, Zhao Y, et al. YH.Front Pharmacol. 2024 Apr 24;15:1390294. doi: 10.3389/fphar.2024.1390294. eCollection 2024

- Conclusioni dello studio: I pazienti affetti da malattia di Alzheimer spesso soffrono di disturbi del sonno (Ju et al., 2014). I disturbi del sonno generalmente compaiono nella fase preclinica dell'AD e possono fungere da predittore di neurodegenerazione e disfunzione cognitiva (Borges et al., 2019).
- Un meccanismo biologicamente plausibile che collega i disturbi del sonno e l'AD è la neuroinfiammazione: i disturbi del sonno portano a un'attivazione microgliale anomala nel cervello, che a sua volta contribuisce a risposte neuroinfiammatorie disregolatrici e causa perdita di sinapsi neuronali, una riduzione della clearance di β amiloide, iperfosforilazione di Tau e neurotossicità tramite molteplici cascate infiammatorie (Irwin e Vitiello, 2019; Si et al., 2023).
- I risultati attuali, insieme al lo studio precedente (Zhao et al., 2021), forniscono nuove intuizioni sull'effetto protettivo di Ganoderma nei ratti sAD.

Ganoderma lucidum spore extract improves sleep disturbances in a rat model of sporadic Alzheimer's disease

Qin Y, Zhao Y, et al. YH.Front

Pharmacol. 2024 Apr 24;15:1390294. doi: 10.3389/fphar.2024.1390294. eCollection 2024

- Il Ganoderma può ridurre l'espressione di A β (beta amiloide) nell'ippocampo, ridurre l'iperfosforilazione di Tau, modulare la segnalazione BDNF-TrkB, inibire il pathway neuroinfiammatorio NF- κ B/NLRP3 nella corteccia mediale pre frontale e migliorare la funzione del sistema GABAergico nel nucleo para brachiale.
- Questi meccanismi possono essere strettamente correlati alla prevenzione e al miglioramento dei deficit di apprendimento, della disfunzione cognitiva e dei disturbi del sonno nei ratti sAD.
- I risultati suggeriscono che il Ganoderma può essere un potenziale agente terapeutico per la prevenzione e il trattamento dei deficit cognitivi e dei disturbi del sonno nel sAD.

Hericium erinaceus

- L'*Hericium erinaceus* è un fungo basidiomiceta della famiglia delle Hericaceae, piuttosto raro, anche se si può trovare in tutto l'emisfero nord, in Europa, Oriente asiatico e Nord America.
- Predilige per il suo sviluppo gli alberi di latifoglie morti o morenti come la quercia, il noce e il faggio.
- Ha un diametro che varia dai 5 ai 30 centimetri, con filamenti simili a ghiaccioli che pendono da una base di consistenza gommosa.
- Il corpo fruttifero si presenta come l'unione di masse compatte da cui pendono verso il basso gli aculei, addossati gli uni agli altri ordinatamente, carnosì e elastici, lunghi circa 2-3 cm.
- Il corpo fruttifero può raggiungere un diametro di 30 cm di dimensioni ed un peso di circa 2 kg. La carne è bianca, crema o leggermente rossastra.
- È un fungo usato anche in cucina, dal sapore che ricorda quello dei frutti di mare.

Un po' di storia

- Lo strano aspetto “alieno” del fungo ha ispirato nomi insoliti con cui è conosciuto da varie popolazioni: Criniera di Leone, Fungo della Scimmia, Testa di Scimmia, sono i nomi con cui è chiamato in Cina e al in tutto il mondo asiatico; Barba Bianca, Barba di Vecchio è invece il nome datogli dai nativi americani.
- In Giappone viene invece chiamato *Yamabushitake*. Gli *Yamabushitake*, “coloro che dormono sui monti”, sono i monaci eremiti della setta *Shugendo* del buddhismo ascetico. Si dice che l'*Hericium erinaceus* somigli al *suzugake*, la giacca ritualmente indossata da quei monaci.
- Ponpon Blanc è infine il nome con cui è conosciuto dagli chef, essendo questo fungo considerato un prodotto di alta gastronomia, utilizzato per preparazione culinarie esclusive.
- In MTC l'*Hericium* è utilizzato da sempre nel trattamento dei disturbi gastrici e intestinali, come immunomodulante e adattogeno del SNC, negli stati di esaurimento psico-fisico.

Un po' di storia

- I nativi americani lo utilizzavano invece per disinfettare le ferite e favorirne la cicatrizzazione, oltre che per i disturbi gastroenterici in generale.
- Le tecniche di coltivazione per questo fungo sono state sviluppate in California negli anni 80, nella contea di Sonoma, grazie al micologo Malcolm Clark
- Secondo la MTC il fungo è indicato per la Loggia Terra (stomaco-milza-pancreas) in particolare per i soggetti con patologie del tratto gastroenterico da somatizzazione nervosa.
- Ha un sapore dolce, un effetto riscaldante, agisce sui Meridiani Stomaco-Milza-Pancreas, il suo colore è il bianco, la sua stagione l'autunno; la sua maggiore azione è sulla Loggia Terra, ma è anche utilizzato per la Loggia Acqua e Metallo.

Principi attivi

- L'*Hericium erinaceus* contiene:
- Polisaccaridi, in particolare i betaglucani, ad attività immunomodulante, acidi grassi, fenoli come gli ericenoni A e B, e anche altri ericenoni C, D, E, F, G e H.
- Vitamine del gruppo B (B1, B2, B3) e ergosterolo
- Minerali quali: zinco, ferro, potassio, calcio, selenio, germanio: la presenza di selenio in quantità interessanti rende anche il fungo utile regolatore dell'attività tiroidea
- Molti aminoacidi, tra i quali anche aminoacidi essenziali, come la fenilalanina, l'istidina, la leucina, l'isoleucina, la lisina, la treonina e la valina
- Il micelio contiene inoltre un gruppo di diterpeni chiamati erinacine
- Erinacine e ericenoni fanno di questo fungo il rimedio principale per modulare il sistema immunitario gastrointestinale, normalizzando le disbiosi e riducendo la permeabilità cellulare intestinale a macromolecole tossiche e /o allergizzanti.
- A conferma del diretto rapporto intestino/SNC, questo fungo medicinale è anche prezioso per le cellule cerebrali.

Proprietà

- L'azione di *Hericium erinaceus* sul tratto digerente è molto vasta: è infatti in grado di velocizzare la riparazione della mucosa gastrica e intestinale, ha effetti antinfiammatori, immunomodulanti, antineoplastici ed è anche un ottimo prebiotico.
- La sua somministrazione è utile in caso di gastrite e ulcera, gastrointestinale, oltre che nel reflusso gastroesofageo, sia per la sua capacità rigenerante della parete che per la capacità di stimolare la produzione di muco da parte delle cellule mucipare dello stomaco e per l'azione antiinfiammatoria e antimicrobica, attiva anche contro *Helicobacter pylori*.
- È utile anche in corso di patologie infiammatorie croniche intestinali, come malattia di Crohn e rettocolite ulcerosa, grazie alla sua azione immunomodulante e antinfiammatoria, così come nella sindrome dell'intestino irritabile e nei disturbi digestivi su base nervosa, unendo capacità ansiolitiche al benefico effetto sul tratto digerente

Hericium e IBD

- L'*Hericium erinaceus* è in effetti ben noto per i suoi effetti benefici in corso di IBD: in un recente studio sono stati testati vari estratti di questo fungo per verificarne l'efficacia, somministrandoli per 2 settimane nei ratti con IBD indotta dal trinitro-benzene-acido-solfonico. (TNBS).
- Sono stati identificati significativi cambiamenti clinici e istologici nei topi trattati, in particolare si sono modificati in senso positivo i punteggi dei comuni indici di danno morfo- tissutale e l'attività della mieloperossidasi si è ridotta (MPO).
- Ci sono state modifiche significative anche nell'espressione dei fattori infiammatori comunemente presenti in corso di IBD: l'espressione di Foxp3 e l'IL-10 è aumentata mentre l'espressione di NF-κB, p65 e il tri nitro TNF-α sono risultati ridotti.
- Inoltre la composizione del microbiota intestinale dei gruppi trattati con estratti di *H. erinaceus* è cambiata significativamente rispetto al gruppo modello.
- Ulteriori studi hanno infatti rivelato che i polisaccaridi del fungo in toto possono svolgere un ruolo prebiotico, mentre gli estratti alcolici mostrano effetti simili a battericidina e anche effetti immunomodulanti.
- Nell'insieme lo studio ha dimostrato che gli estratti di *H. erinaceus* promuovono la crescita di batteri intestinali benefici, regolando sia il microbiota intestinale che l'assetto immunitario dell'ospite in un modello di IBD in vivo, andando così ad alleviare la sintomatologia clinica dei pazienti.

(Extracts from *Hericium erinaceus* relieve inflammatory bowel disease by regulating immunity and gut microbiota. Diling C et al, Oncotarget. 2017 Sep 6;8(49):85838-85857. doi: 10.18632/oncotarget.20689. eCollection 2017 Oct 17.PMID: 29156761)

Proprietà

- *Hericium erinaceus* è in grado di ripristinare un corretto microbiota in situazioni di disbiosi, conseguenti ad esempio a terapie antibiotiche, e di normalizzare l'eccessiva permeabilità della mucosa dell'intestino, in genere associata alla disbiosi e sostenuta da forti stress, farmaci di vario genere, in particolare dagli inibitori di pompa protonica, e da errori alimentari.
- Nella cosiddetta sindrome dell'intestino poroso la parete intestinale diventa eccessivamente permeabile e non più in grado di svolgere correttamente la sua funzione di barriera all'ingresso nel sangue di tossine, allergeni e microrganismi nocivi.
- Questa condizione, nota come "leaky gut syndrome", si associa a sintomi di varia natura, come intenso meteorismo, dolore e crampi addominali e anche a sintomi extraintestinali, ad esempio stanchezza, insorgenza di allergie e intolleranze alimentari e, secondo diversi autori, comparsa di patologie autoimmuni vere e proprie

Microbiota ed *Hericium*

- In uno studio di recente pubblicazione, sono stati reclutati 13 adulti sani per verificare come incideva sulla composizione del microbiota intestinale una breve assunzione di *H. erinaceus* in polvere; è stato inoltre predisposto nei soggetti in studio un esame ematologico di routine per verificare se si avessero modificazioni di alcuni parametri serici.
- La composizione del microbiota è stata profilata tramite sequenziamento del gene RNA ribosomiale 16S.
- I risultati hanno mostrato che la supplementazione quotidiana di *H. erinaceus* ha aumentato la diversità alfa all'interno della comunità del microbiota intestinale, sovraregolando la produzione di acidi grassi a catena corta prodotti da batteri quali *Kineothrix alysoides*, *Gemmiger formicilis*, *Fusicatenibacter Saccharevans* e down regolando la presenza di alcuni patobionti (*Streptococcus thermophilus*, *Bacteroides caccae*, *Romboutsia timonensis*).

Microbiota ed *Hericium*

- I cambiamenti del microbiota intestinale erano inoltre correlati al miglioramento di alcuni parametri ematici, tra cui fosfatasi alcalina (ALP), lipoproteine a bassa densità (LDL), acido urico (UA) e creatinina (CREA). Il tutto con un trattamento di soli 7 giorni! (Influence of Short-Term Consumption of *Hericium erinaceus* on Serum Biochemical Markers and the Changes of the Gut Microbiota: A Pilot Study. Xie XQ et al, Nutrients. 2021 Mar 21;13(3):1008. doi:10.3390/nu13031008.PMID: 33800983)
- In un altro studio si è potuto dimostrare che la somministrazione del fungo ha aumentato la presenza di batteri che producono acidi grassi a corta catena, come Bifidobacterium, Faecalibacterium, Blautia, butyricococcus e lactobacillus, riducendo contemporaneamente la presenza di batteri patogeni opportunistici, in particolare Escherichia, Shigella, Klebsiella ed Enterobacter. (Digestive Characteristics of *Hericium erinaceus* Polysaccharides and Their Positive Effects on Fecal Microbiota of Male and Female Volunteers During *in vitro* Fermentation. Tian B, Geng Y, et al Nutr. 2022 Mar 31;9:858585. doi: 10.3389/fnut.2022.858585. eCollection 2022.PMID: 3543378)

Hericium e patologia neoplastica

- Il fungo ha anche una potente azione antitumorale: promuove la proliferazione e attivazione dei linfociti NK, le risposte immunitarie legate a proliferazione e attivazione macrofagica, indirizza il sistema immunitario verso un profilo di tipo TH1 bilanciando il rapporto TH1/TH2 distorto nelle patologie tumorali
- È inoltre in grado di indurre una riduzione delle citochine proinfiammatorie, limitare lo stress ossidativo e modificare in senso protettivo il microbiota intestinale: poiché un ambiente Th2 predominante si trova anche nel cancro, accompagnato da una situazione infiammatoria cronica locale e da un importante stress ossidativo generale dell'organismo, il ruolo positivo dell'Herichium in corso di patologia neoplastica risulta ben chiaro (Nutrients. 2020 May 8;12(5):1339. doi: 10.3390/nu12051339. Antitumor, Anti-Inflammatory and Antiallergic Effects of *Agaricus blazei* Mushroom Extract and the Related Medicinal Basidiomycetes Mushrooms, *Herichium erinaceus* and *Grifola frondosa*: A Review of Preclinical and Clinical Studies Geir Hetland et al, PMID: 32397163 PMCID: PMC7285126 DOI: 10.3390/nu12051339)
- Oltre all'utilizzo preventivo, curativo e in corso di problemi di natura metastatica, la somministrazione di questo fungo è particolarmente interessante in associazione alla chemio/radioterapia, grazie alla sua capacità protettiva e rigenerativa sulle mucose e alla sua azione ricostituente e rigenerante in toto dell'organismo

Hericium e patologia neoplastica

- In uno studio sono stati utilizzati degli estratti acquosi di Hericium , isolando tra i composti presenti nel micocomplesso, sette dipeptidi ciclici, cinque indoli, pirimidine, aminoacidi e derivati, tre flavoni, un antrachinone e sei piccoli composti aromatici.
- Gli estratti hanno mostrato citotossicità dipendente dalla concentrazione in vitro contro il carcinoma epatico, il carcinoma del colon e il cancro gastrico.
- Gli estratti sono poi stati testati in vivo su xenotrapianti tumorali su ratti: si sono dimostrati più efficaci e meno tossici rispetto a 5-Fluoro Uracile in tutti i modelli tumorali in vivo.
- lo studio conclude quindi che i composti hanno il potenziale per lo sviluppo di agenti antitumorali per il trattamento del carcinoma gastrointestinale e epatico sia usati da soli che in combinazione con farmaci chemioterapici tradizionali. (J Ethnopharmacol. 2014 Apr 28;153(2):521-30. doi:

10.1016/j.jep.2014.03.003. Epub 2014 Mar 12. Anticancer potential of Hericium erinaceus extracts against human gastrointestinal cancers Guang L i et al, PMID: 24631140 DOI: 10.1016/j.jep.2014.03.003)

Proprietà

- *Hericium erinaceus* è utile anche in corso di patologie neurologiche.
- I principi attivi di questo fungo medicinale infatti, stimolano la sintesi del fattore di crescita nervoso NGF, (nerve growth factor) attraverso l'attivazione della via JNK; questa proteina, scoperta da Rita Levi Montalcini, ha un ruolo fondamentale per la salute e il trofismo dei neuroni e la plasticità sinaptica, nonché per la propagazione degli impulsi nervosi. (Biol Pharm Bull 2008 Sep;31(9):1727-32.doi:10.1248/bpb.31.1727.Nerve growth factor-inducing activity of *Herichium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells Koichiro Mori et al, Affiliations expand PMID: 18758067DOI: 10.1248/bpb.31.1727)
- In alcuni studi si è potuto dimostrare che la somministrazione di *Herichium erinaceus* migliora i sintomi del deterioramento cognitivo caratterizzato da perdita di memoria e piccoli deficit cognitivi; questo tipo di sintomatologia in genere precede l'insorgere di forme di demenza vera e propria, come la malattia di Alzheimer, il Parkinson e la Demenza fronto-temporale. (Phytother Res. 2009 Mar;23(3):367-72.doi: 10.1002/ptr.2634.Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) on mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled clinical trial Koichiro Mori et al, PMID: 18844328 DOI: 10.1002/ptr.2634)
(Junrong Zhang, Shengshu An, Wenji Hu, Meiyu Teng, Xue Wang, Yidi Qu, Yang Liu, Ye Yuan, Di Wang - The Neuroprotective Properties of *Herichium erinaceus* in Glutamate-Damaged Differentiated PC12 Cells and an Alzheimer's Disease Mouse Model - Int J Mol Sci 2016 Nov)
- La somministrazione di *Herichium* è inoltre di aiuto nella sclerosi multipla, avendo il fungo dimostrato di essere in grado di proteggere la mielinizzazione delle fibre nervose. (Planta Med. 2020 Nov;86(16):1161-1175. doi: 10.1055/a-1177-4834. Epub 2020 Jul 14.A Mechanistic Review on Medicinal Mushrooms-Derived Bioactive Compounds: Potential Mycotherapy Candidates for Alleviating Neurological DisordersSonu Kumar Yadav et al, PMID: 32663897 DOI: 10.1055/a-1177-4834)

Ansia e depressione

- L'*Hericium erinaceus* è anche noto ed usato dalla medicina popolare per mitigare ansia e depressione ed è in grado di migliorare l'insonnia e altre manifestazioni psicofisiche dello stress, favorendo il riequilibrio della dimensione psico-emotiva.
- A questo proposito uno studio prodotto durante la “pandemia covid” ha indagato i risultati della somministrazione dell'*Hericium erinaceus* su ratti sottoposti a stimoli per interromperne il sonno ogni 15 minuti per nove giorni consecutivi.
- L'interruzione del sonno può aumentare il rischio di mortalità di dieci volte se un individuo dorme meno di 6 ore a notte e, dice lo studio, il sonno è cambiato radicalmente durante la pandemia di Covid-19 a causa di angoscia ed ansia.
- È stato somministrato il solo micelio del fungo, che contiene ericenoni ed erinacine, noti a stimolare la sintesi del fattore di crescita nervoso e del fattore neurotrofico cerebrale (BDNF), la cui carenza è correlata a disturbi ansioso/depressivi.
- Si è così potuto dimostrare che il micelio fungineo può modulare i percorsi BDNF (Fattore neurotrofico cerebrale)/TRKB (recettore del bdnf)/PI3K/AKT/iGSK-3 β 8 (correlato al disturbo bipolare) inducendo così un effetto simile a un antidepressivo.
- L'erinacina in particolare, superando la barriera emato-encefalica sembra avere funzioni neuroprotettive sia nel sistema nervoso periferico che in quello centrale.
- Lo studio conclude che *Hericium erinaceus* micelio può essere un integratore a doppia funzione: può indurre infatti miglioramento del sonno, e avere al contempo effetti ansiolitici ed antidepressivi. (*Hericium erinaceus* mycelium ameliorate anxiety induced by continuous sleep disturbance in vivo. Li TJ, et al, Complement Med Ther. 2021 Dec 5;21(1):295. doi: 10.1186/s12906-021-03463-3. PMID: 34865649)

Therapeutic Potential of *Hericium erinaceus* for Depressive Disorder.

Chong PS, Fung ML, Wong KH, Lim LW. Int J Mol Sci. 2019 Dec 25;21(1):163. doi: 10.3390/ijms21010163.

- La neurogenesi ippocampale è uno dei principali obiettivi terapeutici per il trattamento della depressione basato sull'ipotesi neurogenica della depressione.
- È noto che livelli aumentati di NGF (nerve growth factor) sono associati alla neurogenesi e alla neuroplasticità e che potenzialmente hanno effetti simili agli antidepressivi.
- Uno studio di Ryu et al. (2018) indica che l'*H. erinaceus* ad alte dosi croniche promuove la neurogenesi ippocampale e aumenta la sopravvivenza di nuovi neuroni nel giro dentato, aumentando sia l'mRNA di NGF che l'espressione proteica nell'ippocampo; ciò indica che i composti bioattivi dell'estratto di *H. erinaceus* attraversano la barriera emato-encefalica, portando alla neurogenesi ippocampale.
- La modulazione dei neurotrasmettitori monoamminici è un altro importante obiettivo terapeutico per il trattamento della depressione.

Therapeutic Potential of *Hericium erinaceus* for Depressive Disorder.

Chong PS, Fung ML, Wong KH, Lim LW. Int J Mol Sci. 2019 Dec 25;21(1):163. doi: 10.3390/ijms21010163.

- Chiu et al. (2018) hanno dimostrato che 14 giorni di stress da contenimento possono ridurre in modo significativo i livelli di neurotrasmettitori monoamminici nell'ippocampo dei topi.
- La somministrazione cronica di estratto di micelio di *H. erinaceus* ad alto dosaggio (400 mg/kg) ha ripristinato efficacemente i livelli di espressione di serotonina, noradrenalina e dopamina nell'ippocampo di questi animali
- Questi risultati suggeriscono che *H. erinaceus* ha effetti simili agli antidepressivi attraverso modulazioni serotoninergiche, noradrenergiche e dopaminergiche in animali sottoposti a stress.
- Tuttavia, questa scoperta ha sollevato la questione di come *H. erinaceus* moduli la concentrazione dei neurotrasmettitori monoamminici.
- Il percorso dettagliato di modulazione rimane sconosciuto e necessita di ulteriori studi per verificare se *H. erinaceus* agisce, come si ipotizza, da inibitore delle MAO, inibendo la degradazione enzimatica delle MAO e impedendo così la riduzione dei livelli dei neurotrasmettitori monoamminici.

Riepilogo della
generazione di
comportamenti
depressivi indotti da
stress cronico e
infiammazione
indotta da LPS,
(lipopolisaccaride
Gram-) e dei
meccanismi degli
effetti antidepressivi
prodotti da H.
erinaceus.

Il **BDNF** è un
mediatore critico
della vulnerabilità allo
stress, della
memoria di paura/
trauma e dei disturbi
legati allo stress, come
il disturbo da stress
post-traumatico.

Poria cocos

- Il Poria Cocos è un fungo appartenente alla famiglia delle Polyporaceae, noto come "Fuling" che significa Spirito del pino, e le sue virtù terapeutiche sono note dall'antichità e descritte già nei trattati della Dinastia dell'Imperatore Giallo del 2.600 a.C.
- Secondo la medicina tradizionale cinese, questo fungo stimola il meridiano della milza e viene utilizzato per produrre uno stato mentale di calma e serenità ed evitare la somatizzazione dello stress a livello del sistema gastroenterico.
- In Giappone, dove è amato e conosciuto, viene chiamato bukuryo; il Poria è un fungo saprofita o parassita che cresce in diverse specie di pino e altre conifere, comunemente diffuso in Siberia, Cina, Giappone, Corea e America del Nord.

Poria cocos

- Si tratta di un fungo ipogeo, che cresce per lo più parassitando le radici dei pini e che può arrivare ad estendersi fino a uccidere un intero bosco.
- Il Poria ha una forma irregolare, tondeggiante, che ricorda quella di una noce di cocco o di un tartufo, anche per la colorazione marrone in superficie e bianca al centro.
- È un fungo commestibile che può arrivare a notevoli dimensioni; negli Stati Uniti viene chiamato anche "Pane degli indiani" o Wolfporia cocos.
- È utilizzato in cucina e da cotto rivela una consistenza morbida ed elastica e un sapore dolce.

Principi attivi

- Nel suo micocomplesso troviamo:
- polisaccaridi ad alto peso molecolare, in particolare i $\beta(1,3-1,6)$ -D-glucani
- fibre solubili e proteine con molti aminoacidi essenziali, e soprattutto valina
- un composto triterpenoide, l'acido pachimico, che è stato oggetto di numerosi studi scientifici, e altri acidi organici
- Adenina
- Diterpeni
- Steroli
- Lipasi e altri enzimi
- Molti minerali, tra i quali spicca abbondante potassio

Usi tradizionali

- Il *Poria cocos* è tradizionalmente usato nella terapia dell'affaticamento mentale, nei soggetti con lavoro mentale continuo, o sottoposti a forte stress lavorativo.
- È utile ad esempio per gli studenti che devono sostenere esami complessi, o nei soggetti con sovraffaticamento mentale in generale.
- Si considera infatti come il fungo che restituisce calma e serenità nei soggetti che abusano delle proprie capacità intellettive, ed è anche in grado di ridurre l'eccitazione mentale da abuso di caffeina, oltre che di prolungare il sonno, anche in associazione a terapia con benzodiazepine.
- Si utilizza inoltre nella depressione, nell'ansia e nelle sue somatizzazioni gastroenteriche, in particolare nausea, meteorismo e crampi addominali.

Usi tradizionali

- Il meccanismo di azione sul SNC sembra mediato dall'aumento dei livelli di serotonina.
- Tradizionalmente questo fungo è anche usato per ridurre il cosiddetto “eretismo cardiaco” e sostenere l'asse cardio-renale.
- È infatti in grado di esplicare azione diuretica grazie al potassio e ai triterpeni del micocomplesso, risparmiando potassio e regolando il rapporto sodio/potassio di conseguenza.
- Tuttavia studi scientifici più recenti si sono indirizzati soprattutto alla validazione dell'efficacia antitumorale del Poria e dei suoi effetti sul sistema immunitario.

Proprietà

- I polisaccaridi rappresentano l'84% in peso dello sclerozio essiccato e tra essi spicca il PCP (Poria cocos polysaccharide), che è stato sviluppato negli anni '70 ed è subito diventato oggetto di studi e sperimentazioni.
- Nel 2006, un'azienda farmaceutica cinese la Hunan Butian pharmaceutical company, ha ottenuto un brevetto per il “Polysaccharidum of Poria cocos oral solution”.
- Il componente principale del prodotto brevettato, pari al 95%, è formato da Pachimarano carbossimetilato (CMP), una molecola ottenuta dai polisaccaridi e da altre componenti del fungo che, tramite una perossidazione, una degradazione di Smith che permette di rimuovere le catene laterali, e infine una carbossimetilazione, aumenta la propria solubilità in acqua in modo di essere assorbita nel tratto digerente fino al 98%.

Proprietà

- Nel 2015, questo prodotto è stato approvato dalla Food and Drug Administration cinese per il trattamento di diversi tipi di cancro, in corso di epatiti e come coadiuvante di chemioterapia e radioterapia.
- Molti studi scientifici hanno indagato i meccanismi con cui il Poria interagisce nella patologia neoplastica.
- Il micocomplesso del Poria è in grado ad esempio di interagire con il rapporto Bax/Bcl2, determinante nella regolazione dell'apoptosi e dell'arresto del ciclo cellulare in fase G1, oltre a regolare l'attività di TPK e PTPP (Tyrosine Protein Kinase e Phosphotyrosine Protein Phosphatase), enzimi che controllano la crescita, la differenziazione e la proliferazione cellulare; Zeng et al., 2019).

Proprietà

- In una review di recente pubblicazione, sono riassunti 7 studi clinici effettuati sui polisaccaridi e terpenoidi del *Poria cocos* (Li, He, Zeng, et al. Molecular basis for *Poria cocos* mushroom polysaccharide used as an antitumour drug in China. J Cell Mol Med. 2019; 23:4–20.)
- Gli studi sono stati eseguiti per valutare i possibili effetti benefici in particolare del Pachimarano carbossimetilato nei pazienti oncologici
- Si evidenziano in seguito alla somministrazione del fungo i seguenti effetti:
 - riduzione degli effetti collaterali della chemioterapia
 - aumento dell'appetito
 - riduzione del danno epatico (Zeng et al., 2019).
- Non sono riportati effetti teratogeni, né particolari effetti tossici nemmeno ad alte dosi.

Proprietà

- È anche segnalato un possibile effetto sinergico con alcuni agenti chemioterapici, in particolare con il 5-fluorouracile
- L'attività coadiuvante in corso di patologia oncologica sembra dovuta soprattutto alla frazione triterpenica, in particolar modo all'acido Pachimico, ed in misura minore ad altri due triterpeni: l'acido deidropachimico e poliporenico C.
- La capacità di promuovere il rallentamento della proliferazione cellulare tumorale è stata riscontrata anche in vitro su linee cellulari di cancro pancreatico, di tumore della mammella e della prostata
(Cheng, Eliaz, Lin and Sliva. Triterpenes from *Poria cocos* suppress growth and invasiveness of pancreatic cancer cells through the downregulation of MMP-7. International Journal Of Oncology 42: 1869-1874, 2013)
- Alcuni studi indicano infine il *Poria* come particolarmente efficace nel trattamento coadiuvante dei sarcomi.

Effetti sul S. Immunitario

- Il Poria è un modulatore della risposta immunitaria, in grado di promuovere la proliferazione del comparto TH verso TH1, down regolando la risposta di tipo TH2.
- Ha dimostrato di potenziare la risposta immunitaria innata mediante attivazione dei macrofagi e delle cellule NK e aumento della produzione macrofagica di NO.
- Promuove la produzione di INF- gamma, IL-1 e IL-6 e inibisce la produzione di TGF-Beta
- Infine regola l'espressione di NF-kB e riduce la produzione di IL-4 e di IgE
- Queste varie attività ci rendono chiaro come il fungo sia utilizzabile sia nei soggetti immunodepressi, che negli allergici e come sia utile anche in corso di patologia neoplastica.

Diuretico e antiosteoporotico

- Altri interessanti effetti del *Poria cocos* sono legati alla capacità di supporto nella perdita ossea e all'effetto diuretico
- Alcuni triterpeni del fungo infatti, presentano una struttura simile all'aldosterone e agiscono come suoi antagonisti recettoriali, con una azione simile a quella dello spironolattone.
- Studi farmacologici su ratto, confermano che i composti triterpeni tetraciclici, si legano al recettore citoplasmatico dell'aldosterone con un'attività antagonista, aumentando il rapporto Na^+/K^+ urinario (Feng, Lei, Tian, Yin, Chen, Chen, Mei, Zhao, Lin. Diuretic activity of some fractions of the epidermis of *Poria cocos*. *Journal of Ethnopharmacology*. 150(2013)1114–1118.)
- La frazione polisaccaridica in particolare, anche attraverso un effetto antiinfiammatorio, sembra invece in grado di inibire l'osteoclastogenesi.
- Questo effetto potrebbe presentare un'importante strategia complementare soprattutto nelle fratture patologiche causate da lesioni osteolitiche indotte da un'iperfunzione degli osteoclasti ed anche come coadiuvante alle terapie convenzionali in corso di metastasi ossee di tipo litico.
- Song, Cao, Tickner, Qiu, Wang, Chen, Wang, Guo, Dong, Xu. *Poria cocos* polysaccharide attenuates RANKL-induced osteoclastogenesis by suppressing NFATc1 activity and phosphorylation of ERK and STAT3. *Arch Biochem Biophys*. 2018 Jun 1;647:76-83

Inibizione melanogenesi

- In uno studio su cellule di melanoma umano del 2018 si è potuto dimostrare che l'estratto di *Poria cocos* influenza la sintesi della melanina, riducendola.
- Questa inibizione della melanogenesi è provocata dalla regolazione dell'attività della tirosinasi e del fattore di trascrizione MITF.
- Nello studio, gli estratti del fungo sono impiegati nella formulazione di una crema che migliora il tono della pelle oltre che contribuire a schiarire le macchie pigmentarie.
- Questi risultati indicano come il *Poria* possa essere usato anche come agente depigmentante nei prodotti cosmetici. (Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2018 Apr 30;64(5):80-84. di C. Lacapra e S. Rum)

Poria cocos water extract ameliorates the behavioral deficits induced by unpredictable chronic mild stress in rats by down-regulating inflammation.

Huang Yjet all. .J Ethnopharmacol. 2020 Aug 10;258:112566. doi: 10.1016/j.jep.2020.112566. Epub 2020 Jan 9.

- L'obiettivo del presente studio era quello di esaminare gli effetti antidepressivi dell'estratto acquoso di P. cocos in un modello animale, considerando che la depressione è una malattia mentale correlata all'infiammazione.
- Ratti esposti a un test di nuoto forzato (FST) per 28 giorni consecutivi e a stress cronico lieve imprevedibile (UCMS) per cinque settimane sono stati sottoposti a trattamento con estratto acquoso di P. cocos (PCW) (dosi: 100, 300 e 900 mg/kg di peso corporeo, somministrato tramite sondino).
- Sono stati misurati dopamina, serotonina e i loro metaboliti nella corteccia frontale dei ratti.
- I risultati hanno mostrato innanzitutto che il tempo di immobilità nel FST è stato ridotto con la somministrazione di Poria, inoltre il fungo ha attenuato significativamente il tasso di turnover di dopamina e serotonina indotto da UCMS nella corteccia frontale.
- Infine il fungo ha inibito la risposta infiammatoria indotta dallo stress cronico lieve imprevedibile, inducendo una ridotta espressione nella corteccia frontale di p38, NF- κ B e TNF- α .
- Conclusioni: I AUGE risultati suggeriscono che il Poria cocos può avere un potente effetto antidepressivo tramite la regolazione della neurotrasmissione monoaminergica e l'inattivazione dell'infiammazione, può essere quindi considerato un potenziale medicinale per il trattamento della depressione.

Neuroprotective Effects of *Poria cocos* (Agaricomycetes) Essential Oil on Abeta1-40-Induced Learning and Memory Deficit in Rats. Lv Q, Di X, Bian B, Li K, Guo J. *Int J Med Mushrooms*. 2022;24(10):73-82. doi: 10.1615/IntJMedMushrooms.2022045031

- Il presente studio mirava a esplorare i possibili effetti profilattici dell'olio essenziale di *Poria cocos* (PCEO) contro i deficit di memoria nei ratti A β (amyloid β -peptide).
- Ai ratti Wistar maschi adulti è stato somministrato A β 1-42 tramite iniezione intracerebroventricolare.
- È stato studiato l'effetto della somministrazione di PCEO per 30 giorni tramite sondino orale.
- Sono stati eseguiti il test di riconoscimento di nuovi oggetti (NOR), il test del labirinto acquatico di Morris (MWM) e il test della memoria di evitamento passivo (PAM).
- A β ha ridotto la memoria cognitiva nel NOR, la memoria spaziale nel MWM e la memoria di evitamento passivo nei test PAM.
- Al contrario, il PCEO ha migliorato l'apprendimento e la memoria nel gruppo trattato.
- La degenerazione neuronale centrale nei ratti iniettati con A β è stata accertata grazie ai cambiamenti istopatologici, e confermata indirettamente dall'aumento concomitante dell'immunocolorazione GFAP.
- Gli effetti benefici nell'AD della somministrazione di PCEO possono quindi non solo determinare una protezione contro la neurodegenerazione, ma anche un miglioramento della funzione cognitiva.
- In conclusione PCEO può essere raccomandato come farmaco profilattico e/o aggiuntivo per le malattie neurodegenerative.

Integrated 16S rDNA, metabolomics, and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathway analyses to explain the modulatory effect of Poria cocos aqueous extract on anxiety-like behavior.

Zhang D, Li H, Luo X, Liu D, Wei Q, Ye X. Phytomedicine. 2022

Sep;104:154300. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154300. Epub 2022 Jun 28.

- Poria cocos esercita effetti eccellenti sull'ansia, sebbene il suo meccanismo d'azione sia poco sconosciuto.
- In questo studio la composizione chimica del Poria è stata analizzata tramite UPLC-QTOF-MS/MS. (ultra-performance liquid chromatography to quadrupole time-of-flight mass spectrometry)
- È stato inoltre creato un modello animale sperimentale di ratto CSD (Deprivazione cronica del sonno) per 21 giorni. (La sindrome da diffusione corticale è un fenomeno che si verifica nel cervello e comporta un'ondata di attività elettrica seguita da un'attività neurale ridotta, che si diffonde nella corteccia; la deprivazione cronica del sonno aumenta la suscettibilità agli eventi collegati alla sindrome da diffusione corticale).
- Sono stati esaminati gli effetti del Poria e i suoi meccanismi d'azione dopo 10 giorni di CSD utilizzando vari test, saggi immunoenzimatici, metabolomica non mirata e analisi Western blot.
- Sono stati così identificati sessantadue diversi triterpenoidi nel micocomplesso del Poria cocos.
- Il comportamento ansioso indotto dalla CSD è stato significativamente attenuato dal trattamento con il fungo.

Integrated 16S rDNA, metabolomics, and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathway analyses to explain the modulatory effect of Poria cocos aqueous extract on anxiety-like behavior.

Zhang D, Li H, Luo X, Liu D, Wei Q, Ye X. *Phytomedicine*. 2022 Sep;104:154300. doi: 10.1016/j.phymed.2022.154300. Epub 2022 Jun 28.

- Il Poria ha migliorato i livelli di alcuni neurotrasmettitori, ridotto le citochine proinfiammatorie e depresso l'espressione proteica del pathway di segnalazione del fattore di necrosi tumorale (TNF)- α e del fattore nucleare (NF)- κ B.
- La sequenza completa genomica delle cellule batteriche è stata inoltre sequenziata.
- La CSD ha dimostrato di causare cambiamenti significativi nella flora intestinale, mentre il fungo ha migliorato la diversità delle specie e l'abbondanza batterica nell'intestino dei ratti con ansia.
- il trattamento con Poria ha influenzato il metabolismo di taurina, ipotaurina, cisteina, metionina, glicina, serina e treonina.
- L'analisi dei metaboliti nelle feci ha mostrato effetti significativi del trattamento con Poria sul metabolismo della vitamina B6, della tirosina, e dei glicerofosfolipidi.
- Inoltre, lo studio ha potuto dimostrare una stretta correlazione tra fattori infiammatori, parametri metabolici e filotipi microbici intestinali.
- Conclusioni: il Poria cocos ha alleviato l'ansia regolando la flora intestinale, regolando i disturbi metabolici e inibendo i percorsi infiammatori nei ratti con privazione cronica del sonno.

Poria cocos water-soluble polysaccharide modulates anxiety-like behavior induced by sleep deprivation by regulating the gut dysbiosis, metabolic disorders and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathway.

Zhang DD, Li HJ, Zhang HR, Ye XC. Food Funct. 2022 Jun 20;13(12):6648-6664. doi: 10.1039/d2fo00811d.

- In questo ulteriore studio si è voluto indagare l'effetto della somministrazione del Poria cocos (PCWP) e del suo polisaccaride idrosolubile in particolare, nell'ansia indotta da privazione cronica del sonno (CSD) nei ratti.
- La CSD ha indotto ansia, disbiosi intestinale e risposte infiammatorie e ha ridotto i livelli di neurotrasmettitori, mentre la somministrazione del polisaccaride idrosolubile ha migliorato i comportamenti simili all'ansia, aumentato i livelli di 5-idrossitriptamina, dopamina, noradrenalina e acido γ -amminobutirrico nell'ipotalamo, regolato i livelli di peptide gastrointestinale, ridotto i fattori infiammatori e inibito il pathway di segnalazione del TNF- α e del fattore nucleare (NF)- κ B nei ratti con CSD.
- I cambiamenti nella composizione della flora intestinale sono stati determinati utilizzando il sequenziamento 16S rDNA e hanno indicato che PCWP ha migliorato significativamente la ricchezza e la diversità delle specie nella flora intestinale dei ratti con ansia e ha riportato la presenza dei seguenti batteri disregolati ad un livello simile a quella del gruppo normale: Rikenellaceae_RC9_gut_group, Ruminococcus, Prevotellaceae_UCG-001, Prevotellaceae_NK3B31_group, Fusicatenibacter.

Poria cocos water-soluble polysaccharide modulates anxiety-like behavior induced by sleep deprivation by regulating the gut dysbiosis, metabolic disorders and TNF-alpha/NF-kappaB signaling pathway. Zhang DD, Li HJ, Zhang HR, Ye

XC.Food Funct. 2022 Jun 20;13(12):6648-6664. doi: 10.1039/d2fo00811d.

- La metabolomica è stata utilizzata per analizzare campioni fecali allo scopo di identificare metaboliti significativamente modificati nei gruppi trattati con PCWP.
- Sono stati indagati trentotto metaboliti correlati a PCWP e quattro vie metaboliche, come il metabolismo degli sfingolipidi, il metabolismo della taurina, della fenilalanina e dell'ipotaurina, il metabolismo della vitamina B6 e il metabolismo dei glicerofosfolipidi.
- I risultati della metabolomica sierica hanno mostrato che 26 biomarcatori sono stati significativamente modificati dopo la somministrazione di PCWP rispetto al gruppo controllo, mediante regolazione dell'attività degli enzimi coinvolti nei percorsi metabolici di cui sopra. È stata trovata inoltre una forte correlazione tra batteri intestinali e potenziali biomarcatori.
- I risultati dello studio presentano nuove prove a sostegno del potenziale effetto di PCWP nel prevenire la progressione dell'ansia inibendo il percorso di segnalazione TNF- α /NF- κ B, alleviando i disturbi metabolici e migliorando lo squilibrio della microflora intestinale.

Gli “psicobiotici”

- Lo psichiatra Ted Dinan e il neuroscienziato John F. Cryan hanno introdotto il nuovo termine di “psicobiotici” per quei probiotici che influiscono positivamente sulla salute dei pazienti con disturbi psichici.
- Gli psicobiotici differiscono dai probiotici per la loro capacità di produrre o stimolare la produzione di neurotrasmettitori, acidi grassi a catena corta, ormoni enteroendocrini e citochine antinfiammatorie.
- L'efficacia degli psicobiotici è attribuita alla loro influenza sull'asse microbiota-intestino-cervello; questo asse è infatti una via di comunicazione bidirezionale continua tra il microbioma intestinale e il sistema nervoso centrale.

Gli “psicobiotici”

- Il microbiota intestinale reagisce alla presenza di neuroormoni nell'ambiente ed è in grado di produrli; in particolare può sintetizzare serotonina, GABA, dopamina e noradrenalina.
- È infatti noto come quasi la metà della dopamina nel corpo umano è prodotta dai microrganismi del tratto gastrointestinale, così come è noto che il microbiota intestinale contribuisce a produrre gli ormoni dello stress.
- Quando i suddetti neurotrasmettitori vengono prodotti nel lume intestinale possono:
- Attivare cellule all'interno del rivestimento epiteliale inducendole a rilasciare molecole che inviano segnali al cervello modificandone alcune funzioni
- Interagire con l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che diventa disfunzionale in caso di stress, provocando disturbi dell'umore
- Ridurre i livelli infiammatori dell'organismo, responsabili anche essi di alterazioni dello stato mentale.

Gli “psicobiotici”

- Una interessante review pubblicata sull'International Journal of Molecular Sciences, ha valutato i risultati ottenuti da molti lavori scientifici sul ruolo dei microrganismi intestinali (anche se sarebbe più corretto dire sulla loro assenza) in alcune malattie del SN, come Alzheimer, Parkinson, depressione e autismo.
- L'intestino dei malati di demenze senili di vario tipo e di Alzheimer è risultato contenere un numero ridotto di batteri responsabili della sintesi del butirrato (*Butyrivibrio hungatei* e *B. proteoclasticus*, *Eubacterium eligens*, *E. hallii* ed *E. rectale*, *Clostridium* spp. ceppo SY8519, *Roseburia hominis*, e *F. prausnitzii*) e un numero maggiore di batteri pro-infiammatori (tra cui *Odoribacter splanchnicus* e *Bacteroides vulgatus*).

Gli “psicobiotici”

- Studi sui modelli animali hanno dimostrato che il microbiota intestinale, producendo acidi grassi a catena corta, ed in particolare acido butirrico, può inibire la progressione della malattia in caso di demenza o Alzheimer lieve.
- Le persone con ansia e depressione invece hanno dimostrato di avere un numero ridotto di *Bifidobacterium* e *Lactobacillus*; in un interessante studio una formulazione probiotica composta da *Lactobacillus helveticus* R0052 e *Bifidobacterium longum* R0175 ha ridotto la somatizzazione gastrointestinale indotta dallo stress su un gruppo di volontari, confermando altri studi che valoravano l'attività simil-ansiolitica del composto nei ratti.

Gli “psicobiotici”

- Bifidobacterium longum (B.) 1714 e B. breve 1205, sono stati testati in uno studio sui topi comparandoli con l'azione dell'antidepressivo escitalopram: lo studio dimostra come i due probiotici abbiano ridotto l'ansia e la depressione nei trattati, con una efficacia simile a quella del farmaco.
- Uno studio del 2019 pubblicato su Nutrients, condotto su bambini tra 7 e 15 anni con ASD, dimostrerebbe che un particolare ceppo di Lactobacillus Plantarum, il PS128, somministrato due volte al giorno per 4 settimane sarebbe in grado di migliorare diversi sintomi della malattia.
- In particolare si sarebbe ridotta irritabilità, ansia, iperattività/impulsività, atteggiamenti provocatori, disattenzione e trasgressione delle regole.
- Il batterio, isolato da un alimento fermentato, il fu-tsai, ingerito in quantità adeguate è in grado di apportare benefici, incrementando i livelli di dopamina e serotonina in aree chiave del cervello, riducendo la sintesi di sostanze ad azione infiammatoria, regolando la risposta allo stress, a vantaggio anche di un miglioramento in comportamenti simil-ansiosi e simil-depressivi.

Infine una curiosità...

- Un delizioso brodo da usarsi, secondo la medicina cinese, per calmare i bollenti spiriti...
- Reidratare 2 funghi Shiitake a persona, e 3 cm di alga Kombu. Portare a bollore con circa 3 tazze di acqua e, dopo circa 10 minuti, aggiungere 2-3 verdure a piacere tra: sedano, carota, rapa, mais dolce, daikon o cavolo cappuccio. Le verdure si lasciano intere, da servire a parte lasciando il brodo semplice, come consommé.
- Dopo 20-40 minuti di cottura ed aver tagliato a striscioline fini funghi e kombu, si completi la cottura con tamari o miso per pochi minuti, quindi spegnere e servire dopo aver tolto le verdure.
- Buono caldo o freddo, in Oriente si serve su spaghetti di soia cotti a parte e freddati, guarnito con cipollotto verde finemente tagliato.
- Una variazione maggiormente sedativa e quella con tofu (calmante, + yin e raffreddante, noto come sedativo degli istinti aggressivi)
- La ricetta secondo la tradizione tonifica il Riscaldatore Medio, lo Stomaco, purifica il Calore e disperde i Venti di fegato, armonizza il Qi, arricchisce lo Yin; lo Shiitake è il fungo calmante per eccellenza della rabbia e dell'aggressività secondo la MTC.