Farmacam

www.farmacam.com.br







LITERATURA CIENTÍFICA

MR - COMPLEX

DEFESA, IMUNIDADE & LONGEVIDADE

INTRODUÇÃO

Cogumelos medicinais são organismos fúngicos que são considerados alimentos saudáveis, suplementos nutricionais e nutracêuticos. Eles fazem parte de uma extensa categoria de produtos de saúde natural na Ásia, onde a Medicina Tradicional Chinesa utiliza preparações de ervas há milhares de anos. A Ásia é também o local histórico do cultivo de cogumelos. Hoje a China é responsável por 70% da produção mundial de cogumelos.

Cogumelos medicinais

Os cogumelos medicinais, como categoria, abrangem mais do que apenas cogumelos. Isso se deve ao fato de que um cogumelo é apenas um estágio ou "parte vegetal" de um organismo fúngico. Este organismo fúngico em particular de que geralmente trata-se como cogumelo medicinal pertence a um agrupamento taxonômico chamado basidiomicetos [3]. A compreensão do ciclo de vida de um basidiomiceto ajuda a avaliar as atividades medicinais das respectivas etapas, uma vez que todas as etapas são utilizadas atualmente por suas propriedades medicinais.

O esporo é o começo e o fim do ciclo de vida dos basidiomicetos. Os esporos microscópicos são gerados nos bilhões, mesmo por um único cogumelo. Presente em grande número em todos os solos, os esporos também foram contados em até 10.000 em um metro cúbico de ar. Similar na função a uma semente, os esporos fúngicos começam o ciclo de vida germinando quando as condições ambientais são favoráveis. O esporo germinador produz uma hifa, um tubo filiforme que se espalha e se ramifica em todas as direções. Quando múltiplos esporos germinam e suas hifas crescem juntas, forma-se uma rede chamada micélio [3].

O micélio é o estado vegetativo e o estágio assimilativo de um organismo fúngico [4]. Simplificando, o micélio é a parte de um basidiomiceto que cresce em seu entorno, acumulando nutrientes que permitem que ele se propague e também produza um cogumelo. O cogumelo é definido como uma estrutura reprodutiva especializada do fungo.

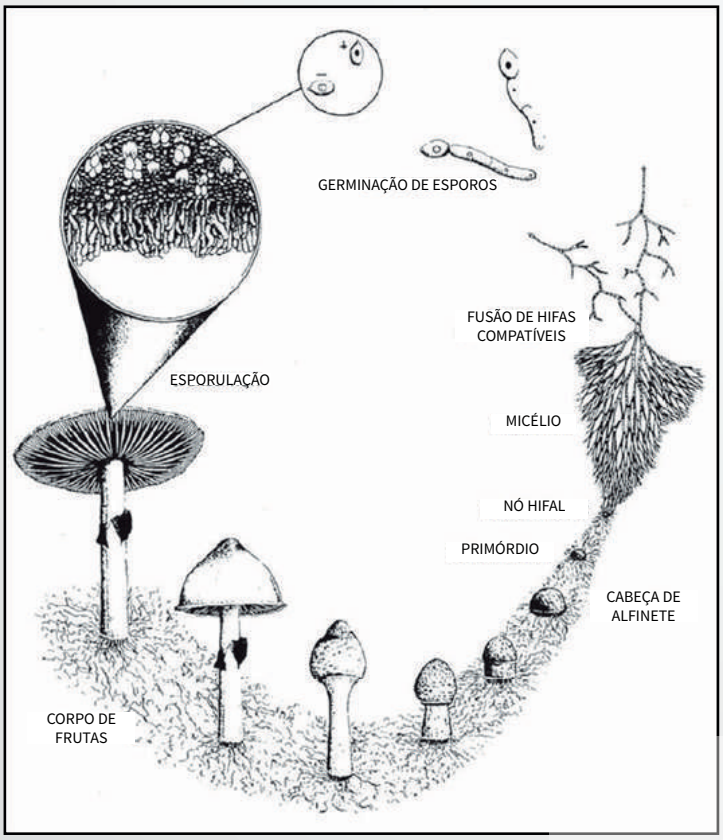


Figura 1 - Ciclo de vida de basídiomiceto.

O micélio é o "corpo" de um organismo fúngico, enquanto o cogumelo é considerado o "corpo de frutificação" [5]. Cogumelo e micélio não são sinônimos.

Em resumo, o "corpo" do micélio acumula comida e energia que o permitem se espalhar e produzir um cogumelo. O cogumelo é o "corpo de frutificação" e produz os esporos ou "sementes". Os esporos produzidos em cogumelos germinarão em tubos semelhantes a filamentos chamados "hifas". Essas hifas crescem juntas em uma massa de filamentos para formar o micélio [6]. Agora o ciclo de vida do organismo fúngico está completo. E embora o cogumelo e o micélio sejam semelhantes, pois ambos são compostos de hifas, são significativamente diferentes em estrutura, composição e função.

COMPOSTOS MEDICINAIS ATIVOS

Beta-D-glucans

Pesquisas científicas extensas mostraram que existem vários compostos químicos em cogumelos e micélios que são responsáveis por suas propriedades medicinais. Uma quantidade significativa dessa pesquisa inicial vem do desenvolvimento de medicamentos aprovados baseados no basidiomiceto no Japão e na China: Lentinan, um beta-D-glucan puro (1→3) extraído do cogumelo shiitake, e PSK/PSP, beta-glucans ligados à proteínas da fermentação de micélio de Trametes. Os beta-glucans foram identificados como fontes primárias da atividade dos basidiomicetos medicinais. A pesquisa envolvida no desenvolvimento desta droga iniciou uma inundação de investigação adicional que produziu uma série de evidências convincentes para apoiar o uso de basidiomicetos como suplementos nutricionais.

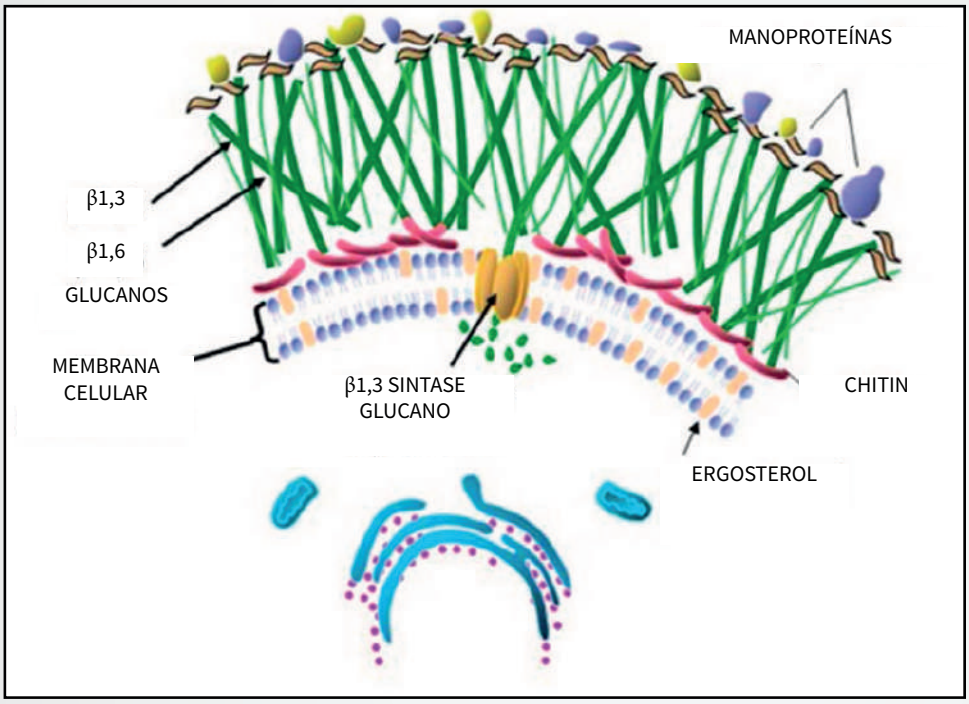


Figura 2 - Parede celular de fungo.

Os beta-D-glucans são um componente estrutural natural das paredes celulares dos cogumelos, micélio, levedura e certas bactérias. Eles também são abundantes nas paredes celulares do endosperma dos grãos de cereais. Metade da massa da parede celular fúngica é composta de beta-glucans. Os beta-glucans fúngicos consistem principalmente de uma cadeia principal (1→3)-beta-ligados com resíduos de D-glicosil ligados (1-6)-beta- a cada terceiro resíduo de D-glicosil na cadeia principal. Outras estruturas contendo (1→3) e (1→6)-beta-ligados também estão presentes.

A complexidade estrutural dos beta-glucans fúngicos varia e é considerada um determinante primário da atividade. Essa é também a principal teoria aceita de por que alguns basidiomicetos são mais ativos do que outros e porque os basidiomicetos beta-glucans são mais imunologicamente ativos do que os beta-glucans de cereais [7,8].

As propriedades desses beta-glucans indicam que eles ativam ou potencializam a imunidade inata e adaptativa. O Dr. Goro Chihara, o cientista japonês responsável pelo desenvolvimento da Lentinan, denominou estes compostos Modificadores da Resposta Biológica: BRMs [9,10,14]. De modo geral, quando os beta-glucans ativam nosso sistema imunológico, o número de macrófagos, células NK e subconjuntos de células T aumenta e, consequentemente, suas funções. O mecanismo para essa ativação é a presença de receptores específicos de beta-glucans em nosso intestino delgado [11]. Como os beta-glucans não são degradados pelas enzimas digestivas, eles passam intactos para o intestino.

Os cogumelos medicinais são um remédio tradicional na terapia do câncer [7]. Atualmente, os beta-glucans purificados e BRMs são utilizados principalmente na terapia do câncer, muitas vezes em conjunto com drogas anti-câncer [12]. Deve-se notar, no entanto, que a potenciação imunológica não apenas nos protege contra o câncer, mas também aumenta a proteção contra infecções virais, bacterianas, fúngicas e parasitárias. Portando, os beta-glucans também são considerados antibióticos e antivirais [13].

Beta 1,3 Glucan de Cogumelos Medicinais Vs. Levedura

Beta glucans podem ser encontrados em aveia, cevada, levedura e cogumelos medicinais. Entretanto, há diferenças estruturais significativas entre os vários tipos de beta glucan. Apenas o beta-1,3-glucan de levedura e cogumelos medicinais fornecem propriedades de modulação imunológica.

Entre esses dois, apenas os cogumelos medicinais contém a forma helicoidal tripla (figura 3) do beta-1,3-glucan. O beta glucan de levedura consiste de uma única hélice (figura 4). Essa é a chave para a superioridade significativa das propriedades de modulação imunológica dos beta glucans de cogumelos comparados com os encontrados em leveduras.

Cada fita ou hélixe possui cadeias laterais atreladas a elas, e são as cadeias laterais que são a chave para a bioatividade imunológica relatada dos beta glucans. Como a imagem ilustra, os beta glucans encontrados nos cogumelos medicinais possuem três vezes mais cadeias laterais que os beta-glucans de levedura.

Como Martin Powell, autor de "Cogumelos Medicinais, Um Guia Clínico" aponta, "Em contraste com os beta glucans disponíveis de leveduras relativamente baratos, os beta glucans de cogumelos possuem estruturas mais diversificadas e, consequentemente, níveis mais elevados de atividade imunológica".

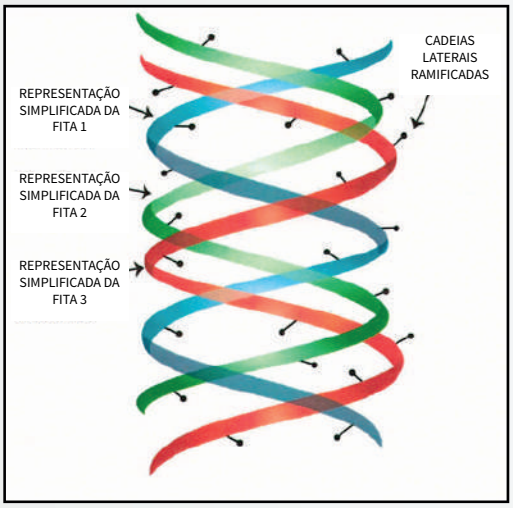


Figura3: tripla hélice (cogumelo)

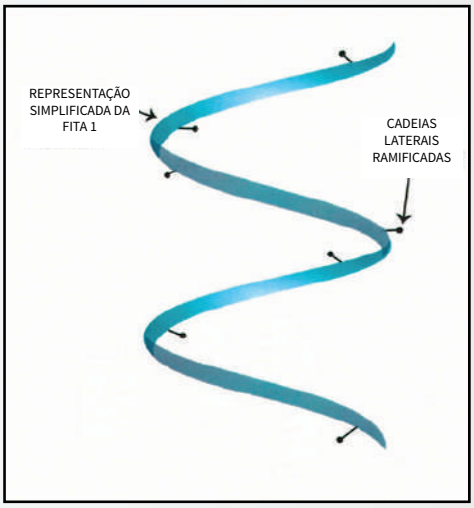


figura 4: simples hélice (levedura)

COGUMELOS OFERECEM DOIS BENEFÍCIOS PRINCIPAIS:

nutrição/alimento

Proteínas, lipídeos e minerais.

compostos ativos

Polissacarídeos/beta-glucans, triterpenos (Reishi), adenosina e outros nucleosídeos.

Como os cogumelos medicinais otimizam e estimulam a resposta imune inespecífica?

Muito de como nosso sistema imunológico trabalha para detectar invasores estrangeiros, seja a resposta imunológica específica ou não específica, envolve o reconhecimento de partes das paredes celulares desses invasores como corpo estranho.

Os beta-glucans possuem padrões específicos de carboidratos que assemelham-se aos padrões de carboidratos encontrados nas paredes celulares de bactérias e outros fungos, e são percebidos como corpo estranho pelos receptores do sistema imunológico. Essa detecção por sua vez estimula a resposta imune inespecífica.

Como os beta-glucans interagem com o sistema imunológico

As células do sistema imunológico atrelam-se às cadeias laterais do beta-glucan, como uma relação de receptor do tipo “chave-fechadura”, o beta glucan é percebido como uma ameaça, desencadeado a resposta imune. Como descrito na figura 5.

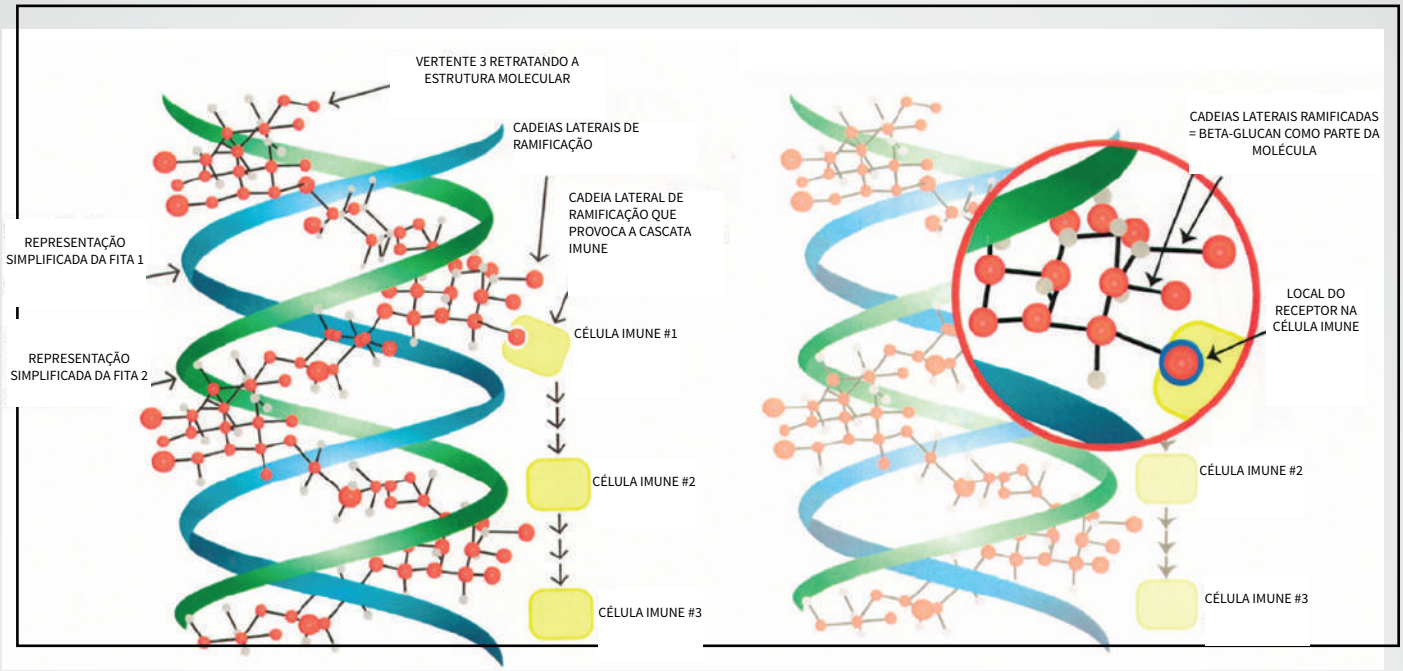


Figura 5: ação do sistema imune

Cogumelos e micélio de cogumelos não fornecem micronutrientes para o sistema imunológico. Os componentes da parede celular de cogumelos e micélios de cogumelos são desencadeadores físicos da reposta imune inespecífica.

MÉTODO DE EXTRAÇÃO DIFERENCIADO – EXTRAÇÃO COM ÁGUA QUENTE

Bioavaliabilidade e Concentração dos compostos ativos

- Os beta-glucans de suporte imunológico comum a todos os cogumelos medicinais são encontrados dentro das paredes celulares. Entretanto, as paredes celulares dos cogumelos são compostas de uma fibra não digerível chamada “quitina”, que é o mesmo material que compõe a casca de lagosta.

A extração com água quente é o único método clinicamente validado para retirar esses polissacarídeos das paredes celulares não digeríveis. Até materiais macios como cogumelos Shiitake e micélios são preparados como um extrato de água quente ou um chá quando utilizados para fins medicinais.

A extração com água quente, em aproximadamente 80° C, derrete a quitina (no meio líquido, contrário do aquecimento à seco). Essa extração libera os compostos ativos na solução. A quitina dissolvida é então removida da solução quando a água é evaporada do extrato. Dessa forma, o produto final é mais concentrado em beta-glucan.

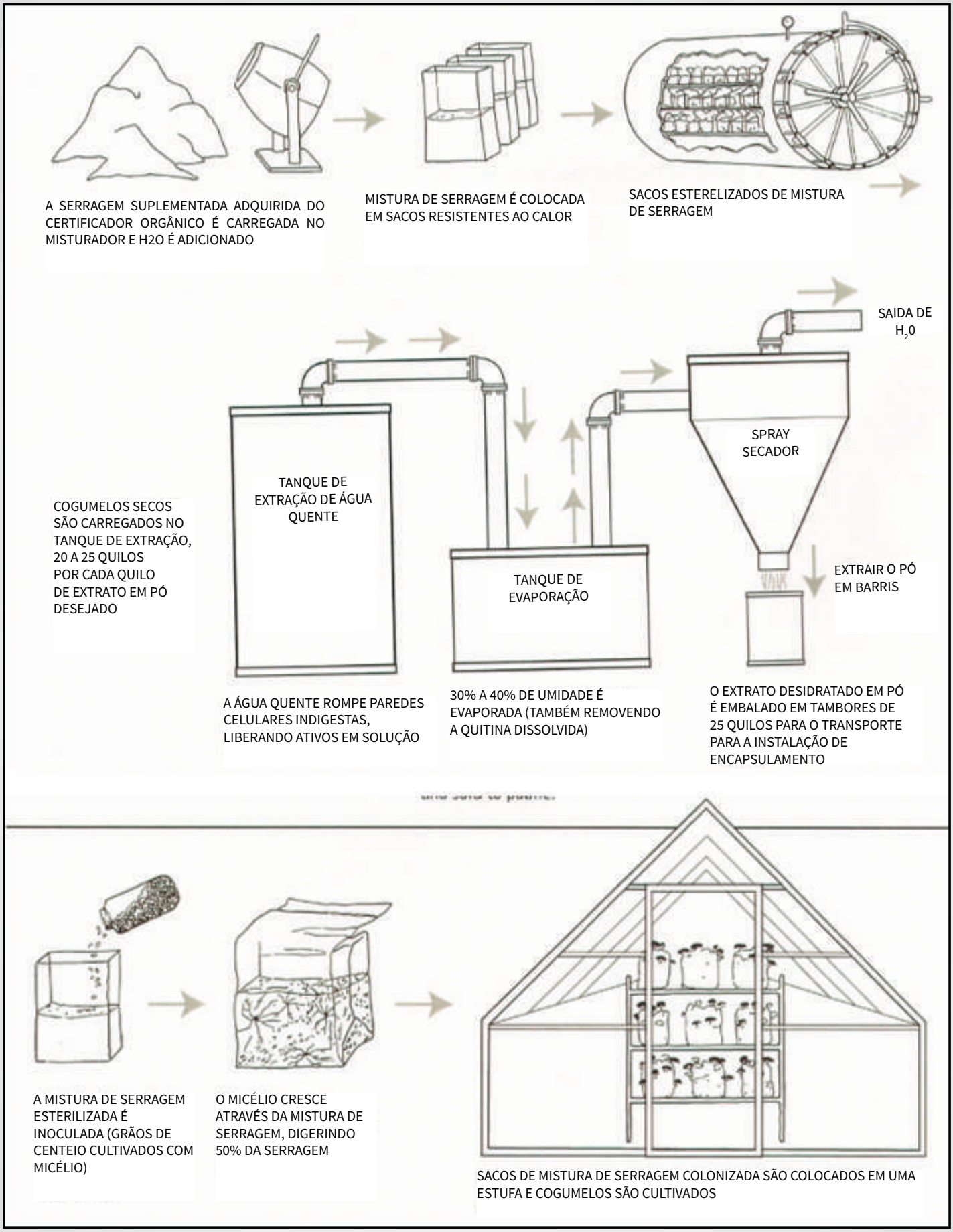


Figura 6: processo de extração via água quente

Por que um suplemento de cogumelo é extraído com água quente?

- Processos de extração com água quente extrai 50-80 vezes mais beta glucan que micélio crescido em arroz ou extratos alcóolicos líquidos.
- 100% dos estudos científicos publicados sobre os benefícios para saúde imune de cogumelos medicinais utilizaram extratos de cogumelos extraídos com água quente.
- Todos os compostos bioativos conhecidos de cogumelos medicinais foram descobertos por investigação dos conteúdos por extração com água quente.

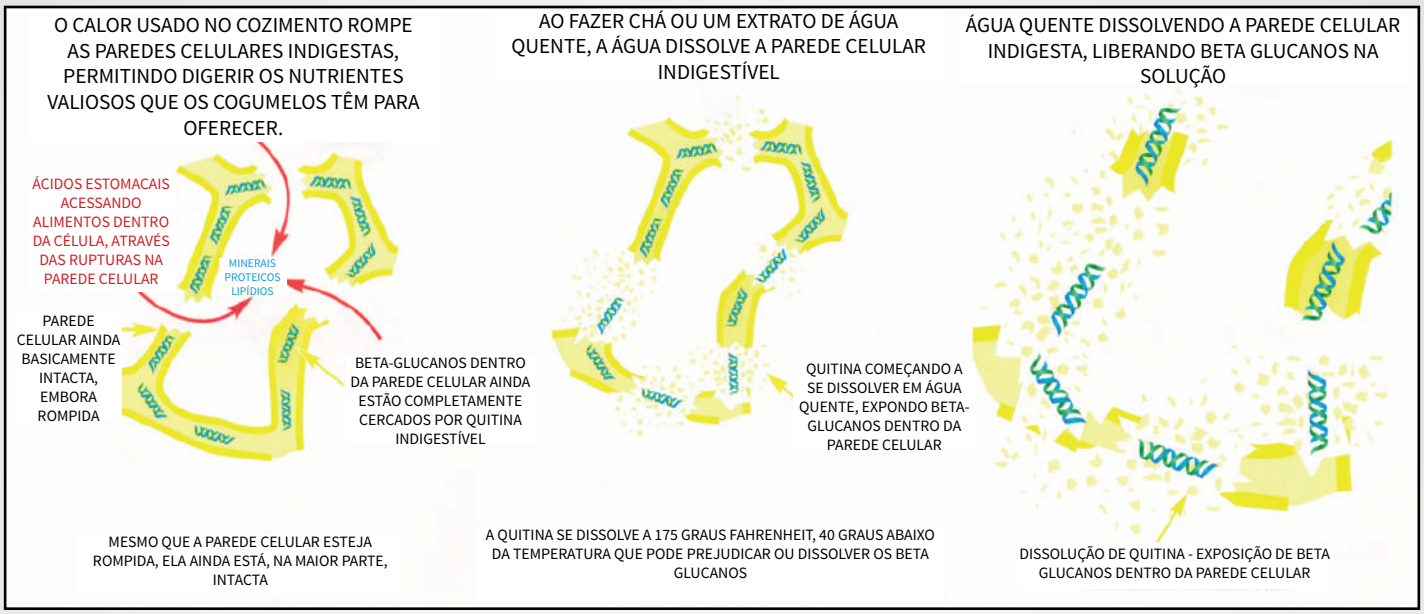


Figura 7: ruptura da parede celular do cogumelo pela extração com água quente

MR - COMPLEX
DEFESA, IMUNIDADE & LONGEVIDADE

Elaborado para ser um suplemento para suporte imunológico, energético, longevidade e defesa diária. **MR-Complex** é um blend de três espécies de cogumelos medicinais: *Cordyceps militaris, Ganoderma lucidum* (Reishi) e *Coriolus versicolor* (Turkey Tail).

Compostos Ativos (%)	Polissacarídeos 30%	Beta-glucan 15%	Triterpenos 0,7%

Tabela 1: porcentagem de ativos no **MR-Complex**

Cordyceps militaris

Cordyceps militaris é uma potencial fonte de bio-metabolitos para drogas à base de plantas e evidências estão disponíveis sobre suas aplicações para a revitalização de vários sistemas do corpo desde os tempos antigos. Entre todas as espécies, *C. militaris* é considerada a fonte mais antiga de alguns constituintes químicos úteis. Além de suas aplicações populares para medicina tônica por todas as escadas da comunidade, os constituintes de *C. militaris* são agora amplamente utilizados nos modernos sistemas de medicina. Os misteriosos potenciais de *C. militaris* estão impulsionando os atuais tratamentos com ervas, bem como preparando a revolução da farmácia verde, a fim de criar um ambiente amigável com razoável segurança.

Estudos apontam que *Cordyceps militaris* melhora a vitalidade e resistência naturalmente modulando a respiração, fornecimento de oxigênio e síntese de ATP. Evidências mostraram que os princípios ativos de *C. militaris* são benéficos para atuarem como pró-sexuais, antiinflamatórios, anti-oxidantes, antienvelhecimento, antitumorais, anticâncer, antileucêmicos, antiproliferativos, anti-metastáticos, imunomodulatórios, anti-microbianos, anti-bacterianos, anti-virais, anti-fúngiosa, anti-protozoários, insecticidas, larvicidas, anti-fibróticos, esteroidogénicos, hipoglacémicos, hipolipidémicos, antiangiogenéticos, anti diabéticos, anti-HIV, anti-maláricos, anti-fadiga, neuroprotetores, hepatoprotetores, reno-protetores, bem como pneumo-protetores, e outras atividades sinérgicas, que permitem que seja comercializada nos países ocidentais como medicamento de venda livre. Diversas dessas atividades biológicas foram encontradas para por vários autores (Tabela 2).

Atividade Biológica	**Referências**	**Atividade Biológica**	**Referências**
Pró-sexual	Yu et al. (2007)	Inseticida	Mao and Zhong (2006)
	Lin et al. (2007)		Kim et al. (2002)
Anti-inflamatório	Yu et al. (2004)	Larvicida	Kim et al. (2002)
	Won and Park (2005)	Anti-fibrótico	Nan et al. (2001)
Anti-oxidante / anti-aging	Yu et al. (2007)	Esteroidogênico	Shih et al. (2007)
	Chen et al. (2004)	Hipoglicêmico	Choi et al. (2004)
Anti-tumores / anti-acne / anti-leucêmico	Liu et al. (1997)		Yu et al. (2007)
	John and Adamson (1976)	Hipolipidêmico	Yu et al. (2004)
	Muller et al. (1977)		Shen and Chen (2001)
	Kodama et al. (2000)	Anti-angiogênico	Yoo et al. (2004)
	Penman et al. (1970)	Anti-diabético	Choi et al. (2004)
Antiproliferativo	Liu et al. (1997)	Anti-HIV	Muller et al. (1991)
Anti-metastático	Liu et al. (1997)	Anti-malária	Sugar and McCaffrey (1998)
	Shih et al. (2007)	Anti-fadiga	Jung et al. (2004)
Imunomodulatório	Lin and Chiang (2008)		Mizuno (1999)
	Sone et al. (1985)	Neuroprotetor	Ribeizo (1995)
	Mao and Zhong (2006)		Gu et al. (2007)
	Shih et al. (2007)	Protetor do fígado	Jung et al. (2004)
Antimicrobiano	Park (1996)		Yu et al. (2007)
Antibacteriano	Ahn et al. (2000)		Won and Park (2005)
Antiviral	Lin and Chiang (2008)		Yu et al. (2004)
	Ortiz et al. (1999)	Reno-protetor	Zhao-Long et al. (2000)
	Mueller et al. (1991)		Wu et al. (2000)
	Mao and Zhong (2006)		Yu et al. (2007)
Anti-fungo	Mao and Zhong (2006)	Pneumo-protetor	Yu et al. (2007)
	Shih et al. (2007)		
Anti-protozoário	Trigg et al. (1971)		

Tabela 2: Atividades biológicas de *Cordyceps militaris*

Ganoderma lucidum (Reishi)

Também conhecido como o "cogumelo da imortalidade", Reishi tem uma variedade de atributos. Reishi atua como um potenciador imunológico e modulador imunológico - ajudando a equilibrar e diminuir o controle de um sistema imunológico hiperativo. O Reishi também foi estudado por seus benefícios para a saúde cardiovascular. Reishi também auxilia na adaptação aos estresses físicos e mentais.

Aplicações	Referências
A. Efeitos imunomoduladores	Chang, 1994
1. Anticancer	Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
2. Antiviral	Kim et al, 1994
3. Antibactericida	Yoon et al, 1994
4. Terapia de desordens autoimunitárias	Chang, 1993, 1994, 1996
B. Desordens cardiovasculares	
1. Dilatação coronária e aumento da circulação coronária	Soo, 1994, 1996
2. Agregação hipoglicémica anti-hiperlipidémica e antiplaquetária (coágulos sanguíneos)	Chang & But, 1986
C. Terapia de câncer	
1. Manter a contagem de leucócitos	Chang, 1994; Soo, 1994
2. Melhore o sistema imunológico	Soo, 1996
3. Redução da toxicidade quimioterápica e eliminação de leucopenia induzida (leucócitos sanguíneos baixos)	Chang & Butt, 1986; Hu & But, 1987; Chen & Yu, 1993; Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
4. Remissão para evitar recaídas	Chang, 1994
D. Remissão de câncer e tratamento da hepatite B	Ventura & Messerli, 1987; Chang, 1993; Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
E. Aprimorando a utilização de oxigênio	
1. Alívio do desconforto causado pelo estresse em grandes altitudes, dores de cabeça, tontura, náusea e insônia	Dharmananda, 1988
2. Alívio da privação de oxigênio causada por artérias coronárias bloqueadas por ateromas, espasmos ou coágulos	Mizuno, 1995c
F. Eliminadores de radicais livres anti-idade e anti-oxidantes	Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
G. Antidiabético	Gunde-Cimerman, 1999
H. Outros exemplos	
Uso em combinação com outro medicamento	
1. Exercício físico	Alexeev & Kupim, 1993
2. Melhorando a capacidade de trabalho	Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
3. Recuperação rápida da fisiologia normal	Mizuno, 1995a, 1995b, 1995c
Ref. Willard, 1990; Chen & Yu, 1993; Wasser, 2005a, 2005b	

Tabela 3: aplicações biomédicas atuais de *ganoderma lucidum*

Coriolus versicolor/Trametes versicolor (Turkey Tail).

Trametes versicolor é um cogumelo poliporo muito comum, podendo ser encontrado por todo o mundo. *Versicolor* significa 'de várias cores' e de fato este cogumelo pode ser encontrado numa grande variedade de cores diferentes. É reconhecido como cogumelo medicinal na medicina chinesa sob o nome de yun zhi. Na China, Japão e vários países da Europa, o polissacarídeo-K obtido de T. *versicolor* é usado como adjuvante imunitário no tratamento de câncer.

A indução de um perfil amplamente pró-inflamatório de citocinas pelo polissacaropeptídeo (PSP) isolado do cogumelo *Coriolus versicolor* (Yun zhi), bem como seus efeitos em vários subgrupos do sistema imune e dados clínicos levaram à sua disseminação e adoção como terapêutico adjuvante do câncer em muitas culturas orientais.

Dados pré-clínicos *in vitro* e *in vivo* sugerem que o PSP tem efeitos imunomoduladores (em grande parte imunoestimuladores) que podem ser benéficos (resumidos na Figura 8), particularmente quando combinados com o tratamento antineoplásico. A maioria das alterações de citocinas induzidas pelo PSP pode afetar particularmente as células NK, agindo para aumentar a atividade citotóxica, o tráfego e a adesão às células-alvo e promover a proliferação de células NK. O polissacarídeo também tem efeitos notáveis em vários outros subgrupos imunológicos. Estudos separados em extratos de *C. Versicolor* ou PSP mostram uma proliferação aumentada de esplenócitos de roedores, células T e B, células NK e neutrófilos, bem como PBMCs humanas: linfócitos. Uma redução nos níveis de receptores FAS de linfócitos e um aumento na contagem de monócitos também pode ocorrer. A PSP parece sensibilizar tumores e aliviar os sintomas de radiação e quimioterapia[15].

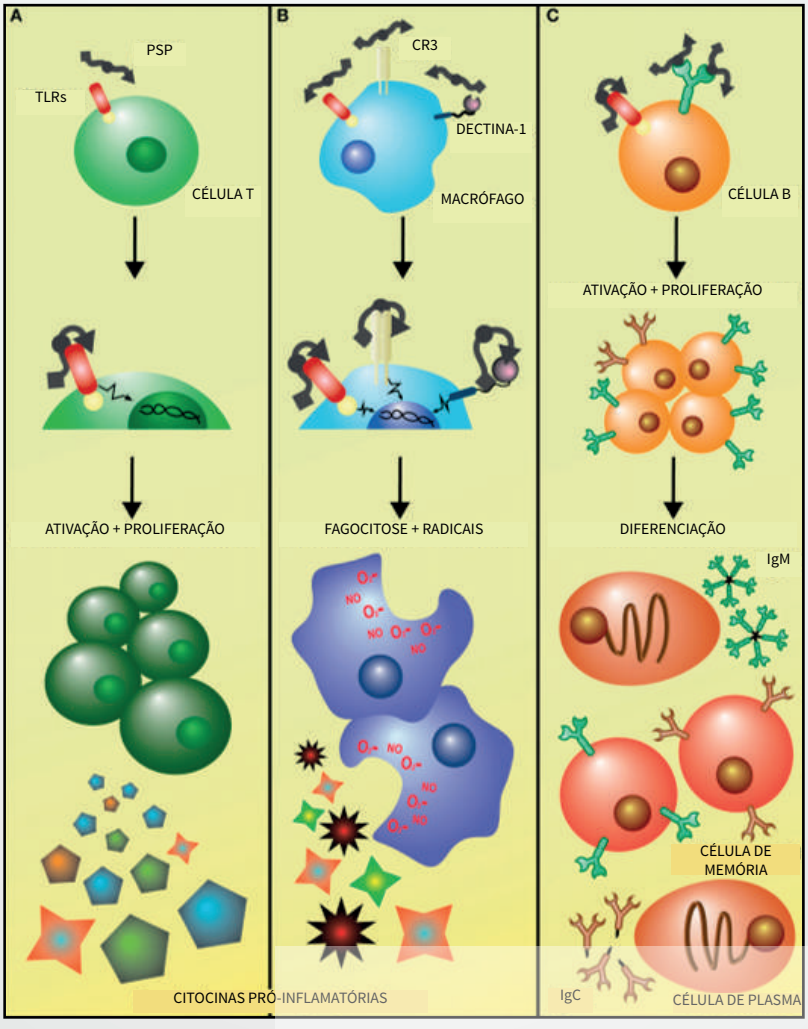


Figura 8: Mecanismos potenciais de efeitos imunoestimuladores de *Coriolus versicolor*[17].

(A) A detecção de polissacaropeptídeo (PSP) por receptores do tipo Toll (TLR)) em linfócitos T inicia cascatas de sinalização, levando à proliferação aumentada de células T e à liberação de citocinas amplamente pró-inflamatórias.

(B) A ligação de PSP a qualquer/todos os receptores de macrófagos leva à ativação de eventos genéticos que aumentam a atividade fagocitária e induz a produção de radicais oxidativos e citocinas.

(C) O reconhecimento de PSP pelo receptor de células B (linfócito B) leva à ativação dessas células, proliferação clonal e eventual diferenciação.

Por que usar MR-COMPLEX para suporte imunológico?

- Os extratos de cogumelos medicinais do **MR-Complex**, baseados em beta glucan, são os mais poderosos, efetivos e úteis suplementos de suporte imunológico, energético e para defesa disponíveis.
- Extratos de cogumelos são os melhor suplementos para suporte imunológico e longevidade pesquisado no mundo, com mais de 2.000 estudos publicados nos últimos 10 anos.
- Os extratos de beta glucan de cogumelos do **MR-Complex** foram cientificamente comprovados para o fortalecimento da reposta imune geral, dando-lhes a mais ampla gama de aplicações relacionadas ao sistema imunológico.
- Diferentemente de produtos com colostro bovino, **MR-Complex** não é derivado de animais e pode ser utilizado por vegetarianos.

Expecificações

- Densidade: 0,35 a 0,55 g/ml
- pH (Solução 1%): 3,5 a 5,5
- Dosagem usual: 50 mg a 400 mg por dia.

FÓRMULAS

Mushroom Imune

MR-Complex.....400 mg
Excipiente.....qsp 1 cáps.

Posologia: ingerir uma cápsula ao dia em jejum ou antes de dormir.

Mushroom Defense

MR-Complex.....3,00 g
Álcool et. potável.....18 ml
Água purificada.....qsp 60 ml

Posologia: ingerir 1 ml (20 gotas) duas vezes ao dia. Agite antes de beber.

Super immunity

MR-Complex.....400 mg
L-Glutamina Aji.....5,00 g
Suspensão p/ o prep. extemporâneo sabor laranja.. .....qsp 1 sachê

Modo de preparo: dissolver um sachê (7 g) em 250 ml de água e agitar. Ingerir uma vez ao dia em jejum ou antes de dormir.

DOSE DE USO: 50 mg - 400 mg/dia

REFERÊNCIAS

[1] Wasser, S.P., Nevo, E., Sokolov, D., Reshetnikov, S., & Timor-Tismenetsky, M. (2000). Dietary supplements from medicinal mushrooms: Diversity of types and variety of regulations. Int. J. Med. Mushr. 2, 1–19.
[2] Wasser, S.P. (2014). Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. Biomed J. Sep. 2. doi: 10.4103/2319-4170.
[3] Kendrick, B. (2000). The Fifth Kingdom. Sidney BC: Mycologue Publications.
[4] Snell & Dick. (1971). Dictionary of Mycology. Oxford University Press, page 106.
[5] Ibid., page 64.
[6] Ibid., page 166.
[7] Hobbs, C. (1996). Medicinal Mushrooms: An Exploration of Tradition, Healing and Culture. Santa Cruz, CA: Botanica Press.
[8] Chan, G.C.-F., Chan, W.K., & Sze, D.M.-Y.. (2009). The effects of ⊠-glucan on human immune and câncer cells. Journal of Hematology & Oncology 2:25. doi:10.1186 1756-8722-2-25
[9] Chihara, G., Hamuro, J., Maeda, Y., Arai, Y., & Fukuoka, F. (1970). Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from Lentinus edodes (Berk.) Sing. (na edible mushroom). Cancer Res. 30(11):2776–81.
[10] Chihara, G. (1990). Lentinan and its related polysaccharides as host defence potentiator. In Immunotherapeutic Prospects of Infectious Diseases, Edited by K. Noel Masihi and W. Lange. Heidelberg: Springer-Verlag.
[11] Borchers, A.T., Keen, C.L., & Gershwin, M.E. (2004). Mushrooms, tumors, and immunity: An update. Experimental Biology and Medicine 229:393–406.
[12] Kidd, P. (2000). The use of mushroom glucans and proteoglycans in câncer treatment. Alternative Medicine Review, Volume 5, Number 1.
[13] Gunde-Cimerman, N. (1999). Medicinal value of the genus Pleurotus. International Journal of Medicinal Mushrooms, Vol. 1, pp.69–80.
[14] Mizuno, T. (1996). A development of antitumor polysaccharides from mushroom fungi. Foods and Food Ingredients Journal of Japan, No.167.
[15] Das, S. K., Masuda, M., Sakurai, A., & Sakakibara, M. (2010). Medicinal uses of the mushroom Cordyceps militaris: Current state and prospects. Fitoterapia, 81(8), 961–968. doi:10.1016/j. fitote.2010.07.010.
[16] Rai M.; Tidke G.; Wasser S. P. (2005). Therapeutic Potential of Mushrooms. Natural Produtc Radiance. Vol. 4(4), 246-257
[17] Saleh MH, Rashedi I and Keating A (2017) Immunomodulatory Properties of Coriolus versicolor: The Role of Polysaccharopeptide. Front. Immunol. 8:1087. doi: 10.3389/fimmu.2017.01087