



Reishi (*Ganoderma lucidum*): proprietà, integrazione, patologie trattate e ruolo su mTOR e AMPK

Dr. A. Colonnese¹, R. Panzironi²

¹ Nutrition Biologist, Latina, Italy

² Independent Researcher, Latina, Italy

1. ABSTRACT

Il Reishi, noto come *Ganoderma lucidum* o Lingzhi, è tra i funghi medicinali più studiati e citati. Il suo interesse nasce da una miscela di sostanze, non da un solo composto. Contiene polisaccaridi (catene di zuccheri attive), b-glucani, triterpeni, composti fenolici, steroli, nucleosidi, proteine attive, vitamine e minerali. Questa ricchezza può spiegare i possibili effetti su difese immunitarie, infiammazione, metabolismo e stress ossidativo. Quest'ultimo nasce quando alcune molecole reattive superano le difese delle cellule. Nella tradizione asiatica, il fungo è legato a vitalità, longevità e risposta allo stress. La ricerca moderna cerca di capire quali effetti abbiano basi solide e quali richiedano altre prove. Un punto chiave riguarda le differenze tra fungo intero, estratti e spore. Queste forme non contengono sempre le stesse sostanze e non hanno pari biodisponibilità (quota assorbita dal corpo). Quindi, il nome "Reishi" non basta per descrivere un prodotto. Gli effetti dipendono anche da dose, durata, tipo di estratto e persone studiate. Per questo, ogni risultato va letto con prudenza. L'articolo esamina anche il rapporto con mTOR e AMPK. mTOR regola crescita e produzione di proteine, mentre AMPK rileva l'energia disponibile nelle cellule. Vedremo poi gli studi sul metabolismo, sul supporto in oncologia e sulla sicurezza. Saranno infine discussi i criteri utili per scegliere un prodotto. In sintesi, di seguito i punti chiave che approfondiremo:

- Composti attivi e proprietà del Reishi
- Differenze tra estratti, fungo intero e spore
- Possibili effetti su metabolismo, immunità e infiammazione
- Ruolo di mTOR, AMPK e autofagia
- Scelta del prodotto, sicurezza e uso pratico

VIDEO ARTICLE



ARTICLE INFORMATION

Received: October 22, 2026

Revised: October 22, 2026

Accepted: October 22, 2026

Published: October 2026

DOI 10.5281/zenodo.placeholder

MISSION

LIFE Science Hub – Journal of Science nasce con l'obiettivo di rendere accessibile il sapere scientifico senza rinunciare a rigore metodologico, qualità delle fonti e autorevolezza dei contenuti. La rivista promuove la diffusione della conoscenza nelle scienze della salute, della nutrizione, della medicina e della longevità, creando un ponte tra il mondo della ricerca e la società.

Attraverso articoli, revisioni, approfondimenti e contributi di esperti, il Journal valorizza la medicina e la scienza basate sulle evidenze, favorendo una corretta interpretazione dei dati scientifici e contrastando la disinformazione. Ogni contenuto è sviluppato con l'obiettivo di tradurre la complessità della ricerca in informazioni comprensibili, utili e applicabili, mantenendo intatti i principi di accuratezza, trasparenza e indipendenza scientifica.

Libera da condizionamenti politici, industriali e commerciali, la rivista si propone come uno spazio editoriale autorevole e indipendente, dedicato alla promozione della cultura scientifica, dell'aggiornamento professionale e della crescita della consapevolezza sanitaria nella popolazione.



2. LE PROPRIETÀ

Tra i funghi medicinali più studiati, il reishi ha una struttura chimica molto ricca. Non contiene una sola sostanza, ma molte molecole che possono avere azioni diverse. Questa “matrice complessa” comprende composti che possono agire insieme nel corpo. Le sue proprietà dipendono soprattutto da polisaccaridi, beta-glucani e triterpeni. Sono presenti anche steroli, nucleosidi e altre molecole attive [1][2]. Il *Ganoderma lucidum* può quindi agire su immunità, infiammazione e difesa dallo stress ossidativo. Questo squilibrio nasce quando i radicali liberi superano le difese antiossidanti del corpo. La forma usata, però, può cambiare molto il profilo chimico del prodotto. Estratto, corpo fruttifero e spore, infatti, non forniscono gli stessi composti [1][2]. I dati indicano un possibile effetto immunomodulante (capace di regolare alcune risposte immunitarie), non una generica azione “stimolante”. Il fungo sembra coordinare alcune risposte cellulari, ma non assicura un beneficio clinico per tutti [3][4]. È possibile anche un effetto antinfiammatorio. In vari modelli di laboratorio, i triterpeni sono legati a meno segnali che favoriscono l'infiammazione [5]. Molti dati, però, derivano da ricerche svolte su cellule o animali. Altri risultati dipendono dalla qualità dell'estratto usato. Le proprietà vanno quindi valutate in base alla forma e all'uso previsto [6][7] [2]. Per capire le principali proprietà del reishi, è utile valutare alcuni punti chiave. Questi aspetti aiutano a leggere gli studi e a giudicare i prodotti in commercio:

- I polisaccaridi possono regolare alcune funzioni delle difese immunitarie.
- I beta-glucani sono tra le quote più studiate per l'immunità.
- I triterpeni sono legati a possibili effetti antinfiammatori e antiossidanti.
- La forma del prodotto cambia la quantità dei composti attivi.
- Le proprietà dipendono anche dalla standardizzazione (controllo del contenuto) dell'estratto.

Le proprietà del reishi si capiscono meglio partendo dai suoi composti principali. Bisogna poi vedere come questi composti possono agire nel corpo. I punti seguenti legano composizione, meccanismi studiati e possibile uso pratico.

2.1 Cos'è il Reishi e quali composti bioattivi contiene

Il Reishi, o *Ganoderma lucidum*, è un fungo medicinale usato da tempo in Asia. Oggi la ricerca studia questo fungo per la sua composizione chimica complessa. I suoi composti più noti sono polisaccaridi, β -glucani e triterpeni. L'estratto contiene anche steroli, nucleosidi, proteine bioattive e composti fenolici [1,2]. I composti fenolici sono molecole vegetali note per il loro possibile effetto antiossidante. Questa ricchezza chimica spiega perché il Reishi sia considerato un alimento funzionale, non un semplice ingrediente. I vari fitocomposti sono molecole di origine vegetale che possono avere un'attività biologica. Queste molecole non agiscono sempre da sole, ma possono lavorare insieme nel corpo. Possono così regolare le difese immunitarie, lo stress ossidativo e alcuni processi infiammatori. Per questo, bisogna sempre indicare quale preparazione di Reishi è stata usata. Il profilo dei composti cambia molto tra micelio, corpo fruttifero e spore [1,2]. Il messaggio pratico è semplice: non esiste un solo “Reishi”, ma una famiglia di preparazioni diverse. Questa distinzione aiuta a leggere meglio le etichette e gli studi clinici. Spesso, infatti, i risultati non si possono confrontare in modo diretto. La distinzione ha anche un grande valore scientifico, perché molti messaggi commerciali ignorano queste differenze. Spesso descrivono il fungo come un prodotto unico, senza considerare estratti e metodi di lavoro. La prima domanda utile, quindi, non riguarda soltanto che cosa sia il Reishi. Bisogna chiedersi quale forma sia venduta o sia stata usata nello studio. Capire questo punto evita confronti vaghi e aiuta a leggere i dati con più cura. Ciò vale per gli effetti su immunità, metabolismo e sostegno generale. Il passo seguente riguarda polisaccaridi e β -glucani, le quote più studiate per immunità e intestino.

2.2 A cosa servono polisaccaridi e beta-glucani del Reishi

I polisaccaridi e i β -glucani del Reishi sono tra i composti più studiati. Possono interagire con il sistema immunitario e con l'ecosistema dell'intestino. Questo sistema comprende cellule e molecole che difendono il nostro corpo. Questi composti non sembrano “rafforzare” in modo generico le difese. Possono invece aiutare a regolare meglio l'attività



immunitaria. In particolare, favorirebbero il dialogo tra cellule innate e adattative [3,4]. Le cellule innate formano la prima linea di difesa contro i pericoli. Le cellule adattative sviluppano invece risposte più mirate e durature. Questi composti possono anche influire sul microbiota, la comunità di microrganismi che vive nell'intestino. Il microbiota produce metaboliti utili e aiuta a mantenere integra la barriera intestinale [4]. I metaboliti sono sostanze prodotte dai microrganismi durante il loro metabolismo. Questo ruolo è interessante perché crea un legame tra nutrizione e salute preventiva. Un composto del fungo può avere effetti che vanno oltre la sola digestione. Questi effetti possono riguardare infiammazione, permeabilità intestinale e risposta di tutto il corpo. La permeabilità intestinale indica quanto la barriera lascia passare sostanze tra lume e sangue. In volontari sani, uno studio randomizzato ha valutato un β -1,3;1,6 D-glucano derivato da *Ganoderma lucidum*. La ricerca ha mostrato una modulazione della risposta immunitaria rispetto al confronto [3]. Il dato conferma che le frazioni glucaniche non sono semplici elementi della struttura. Sono invece componenti con un'attività biologica. Per l'utente, non basta chiedersi che cosa siano queste molecole. Bisogna capire a cosa servano davvero e quando possano avere senso negli alimenti o negli integratori. Anche in questo caso, è importante non dare ai dati un significato eccessivo. Un segnale immunomodulante non prova un effetto clinico uguale per tutte le persone. Indica, invece, una possibile utilità in alcuni contesti scelti. Il Reishi appare quindi come una fonte complessa di molecole con un possibile effetto regolatore. Non è un prodotto che agisce in modo semplice e uguale in ogni persona. Dopo i polisaccaridi, l'attenzione passa ai triterpeni, che contribuiscono al gusto amaro del Reishi. Queste molecole sono legate anche a molte delle sue attività biologiche.

2.3 Dove si trovano i triterpeni del Reishi e perché contano

I triterpeni sono un'altra classe centrale e comprendono gli acidi ganoderici e lucidenici. Queste molecole sono tipiche del fungo e vengono studiate per i loro effetti biologici. In vari modelli, sono legate ad attività antinfiammatorie e antiossidanti. Possono inoltre agire sui pathway intracellulari (vie che portano segnali dentro la cellula) [1][5]. Queste vie

aiutano le cellule a regolare le proprie risposte. La loro quantità cambia in base all'estratto, alla parte usata e al metodo di lavoro. Due prodotti con la stessa etichetta possono quindi avere qualità funzionali molto diverse [2][5]. Le revisioni più recenti descrivono una matrice chimica che cambia secondo la preparazione. In questa matrice, i triterpeni danno parte del gusto amaro. Contribuiscono anche a molti effetti osservati in laboratorio [1][2]. Questi dati aiutano chi sceglie un integratore a leggere meglio l'etichetta. Aiutano anche a capire quali forme hanno basi scientifiche più solide. Il punto è importante, perché la pubblicità spesso riduce una realtà molto più varia. La qualità dipende invece dal metodo di estrazione e dalla standardizzazione (controllo del contenuto). La presenza di queste molecole non rappresenta quindi soltanto un dato chimico. Aiuta anche a stimare il possibile ruolo del prodotto. Per confrontare studi o integratori, non basta conoscere il nome del fungo. Bisogna sapere quale quota è stata concentrata e in quale misura. Fungo intero, estratti e spore, infatti, non hanno lo stesso profilo.

2.4 Reishi intero, estratto o spore: differenze reali

Le varie forme di Reishi non sono equivalenti tra loro. Fungo intero, estratti in acqua o alcol e spore rotte possono avere profili molto diversi. Cambiano le quantità di polisaccaridi, triterpeni e altre molecole attive [1][2] [5]. Questa differenza influisce sulla biodisponibilità, cioè sulla quota che il corpo riesce a usare. Incide anche sullo scopo per cui viene scelto il prodotto. Un estratto può contenere una dose maggiore di alcune quote specifiche. Il fungo intero può offrire più composti, ma in quantità meno costanti. Le spore formano una classe distinta e non coincidono con il corpo fruttifero [2]. Per scegliere, quindi, non bastano il prezzo e la pubblicità. Contano la forma usata e il reale contenuto di principi attivi. Questa distinzione evita anche confronti poco corretti tra studi clinici e prodotti in commercio [1]. Una ricerca recente ha mostrato che forma e contesto d'uso possono cambiare il senso dei dati. Non si possono quindi estendere i risultati di una preparazione a tutte le altre. Esistono più opzioni tecniche, non un solo prodotto biologico. Capire queste differenze aiuta a valutare perché alcuni dati siano più solidi di altri. Chiarisce anche il legame tra



composizione e attività. Su questa base, è più facile affrontare il tema dell'integrazione e scegliere il prodotto concreto.

3. L'INTEGRAZIONE

Quando si parla di reishi integrazione, il primo errore è pensare che ogni prodotto sia uguale. Negli studi clinici, invece, il reishi viene usato in molte forme diverse. Si trovano estratto secco, polvere del carpoforo, olio di spore e β -glucani purificati. Si usano anche formule standardizzate, con una quantità definita di composti attivi [8,3,9]. Il carpoforo è la parte fruttifera del fungo, di solito raccolta e trasformata in integratore. Queste differenze cambiano la biodisponibilità, cioè la quota che il corpo riesce a usare. Variano anche la quantità di polisaccaridi e triterpeni presente nei vari prodotti. Perciò, confrontare i risultati di studi diversi può essere difficile [10,11]. I polisaccaridi sono lunghe catene di zuccheri. I triterpeni sono molecole complesse, spesso studiate per le loro attività biologiche. Valutare un integratore richiede quindi più domande. Bisogna sapere in quale forma viene assunto e quali controlli di qualità ha ricevuto. Il tema dell'integrazione, quindi, non si riduce a una semplice dose giornaliera. Uno studio di sicurezza su volontari sani, già descritto [12], ha valutato un uso breve. I partecipanti hanno assunto 2 grammi di estratto due volte al giorno per 10 giorni. I ricercatori non hanno rilevato segnali importanti di cattiva tollerabilità. Altri studi mostrano però che la risposta cambia molto secondo la frazione usata. I β -glucani sono più legati all'effetto immunomodulante, cioè alla regolazione della risposta immunitaria. I triterpeni, invece, vengono spesso studiati per profili diversi [3,5,11]. Il reishi va quindi visto come una famiglia di preparati, non come un prodotto generico. Solo così è possibile valutarne l'uso integrativo in modo corretto e non fuorviante. Occorre poi distinguere i vari modi d'uso e considerarli nel loro contesto reale. In pratica, non basta chiedersi se il reishi funziona. Bisogna capire quale preparato sia stato davvero usato. Le informazioni seguenti aiutano a leggere le differenze tra prodotto, dose e scopo d'uso. Per orientarsi, conviene considerare alcuni criteri presenti negli studi e utili per leggere le etichette. Questi elementi spiegano perché due prodotti con lo stesso nome possano dare risultati diversi:

- La forma dell'estratto cambia il contenuto e l'assorbimento dei composti bioattivi.
- La standardizzazione permette di confrontare meglio gli effetti osservati negli studi.
- Il dosaggio va sempre valutato insieme alla matrice, cioè alla base del prodotto.
- La durata d'uso varia molto tra i protocolli brevi e quelli lunghi.
- La qualità del preparato determina quanto siano affidabili i risultati ottenuti.

Negli studi, il termine integrazione comprende prodotti molto diversi. Per capire come vengono usati, bisogna valutare forma, dose e quantità certa dei composti attivi.

3.1 Come si assume il Reishi negli studi clinici

Negli studi clinici, il Reishi è stato usato in forme molto diverse. Si trovano β -glucani purificati, estratti secchi, olio di spore e polveri di carpoforo. Sono state studiate anche formulazioni standardizzate [8][3] [9]. I β -glucani sono polisaccaridi, cioè catene di zuccheri, spesso studiati per il possibile ruolo immunitario. Questa varietà rende difficile confrontare i risultati dei vari studi. I prodotti non contengono sempre le stesse quantità di composti bioattivi. Inoltre, possono avere una biodisponibilità diversa, cioè essere assorbiti e usati in misura diversa [13][14]. In pratica, "assumere Reishi" può indicare usi diversi secondo il preparato scelto. Anche i tempi di somministrazione cambiano tra i protocolli. Alcuni durano poche settimane, mentre altri proseguono per diversi mesi. Questa durata incide sulla possibilità di osservare cambiamenti misurabili [12]. I dati clinici non indicano quindi un solo modo d'uso valido per tutti. Suggestiscono invece che il valore del prodotto dipenda dalla standardizzazione e dal contesto d'uso. Per esempio, uno studio ha coinvolto volontari sani e valutato soprattutto sicurezza e tollerabilità. I partecipanti hanno assunto 2 grammi di estratto due volte al giorno per 10 giorni. Non sono emersi effetti avversi rilevanti rispetto al confronto [12]. Questo dato mostra perché il dosaggio, da solo, non descriva bene l'intervento. Contano anche la forma, il titolo in composti attivi e il motivo dell'uso. Il Reishi non va quindi inteso come una sostanza da assumere senza distinzioni. Comprende varie opzioni, che richiedono una lettura tecnica dell'etichetta e del contesto. Per



questo gli studi non sono sempre sovrapponibili. Cambiano i materiali, le preparazioni e gli obiettivi clinici. Dopo aver esaminato le forme, resta da capire quanto Reishi si usi negli studi e negli integratori.

3.2 Quanto Reishi si usa di solito negli integratori

Le quantità di Reishi variano tra gli integratori commerciali e gli studi clinici. Alcuni protocolli usano poche centinaia di milligrammi al giorno di estratti concentrati. Altri arrivano a grammi di polvere o di prodotto secco [12][15]. Il numero indicato in etichetta, quindi, non basta a stimare l'esposizione ai composti attivi. Occorre verificare se il prodotto è titolato, cioè standardizzato in una quantità definita. Il titolo può riguardare polisaccaridi, triterpeni o altre frazioni. Bisogna anche capire se la dose indica l'estratto oppure il fungo tal quale [2][14]. Questo punto è importante per confrontare in modo corretto prodotti diversi. Una dose bassa di estratto concentrato può pesare più di molta polvere poco standardizzata. In un trial di sicurezza, 16 volontari sani hanno assunto un estratto per un periodo breve. Hanno ricevuto 2 grammi di estratto due volte al giorno per 10 giorni. La tollerabilità non ha mostrato differenze rilevanti rispetto al placebo [12]. Questo dato aiuta a valutare un'esposizione breve e svolta in condizioni controllate. Un altro studio ha esaminato spore di Reishi in donne con fatigue legata al cancro. In totale, 48 pazienti sono state assegnate a caso a un braccio sperimentale o di confronto. Lo studio mostra quanto continuo dose e matrice quando si cerca un effetto sui sintomi [15]. La fatigue è una stanchezza persistente, eccessiva rispetto all'attività svolta, comune nei pazienti oncologici. Questi dati aiutano a rispondere alla domanda "quanto consumare?" senza fare confronti sbagliati. Molti integratori, infatti, sembrano simili ma non sono davvero paragonabili. Un uso ragionato richiede di valutare quantità, qualità del preparato e contesto clinico. Capire i numeri è utile, ma occorre anche valutare il senso dell'uso quotidiano. In alcuni casi può avere uno scopo concreto; in altri può non essere adatto.

3.3 Reishi ogni giorno: quando può avere senso

L'uso quotidiano del Reishi viene spesso proposto con uno scopo preventivo. Lo considera soprattutto chi cerca sostegno per immunità, benessere generale o gestione dello stress percepito. Tuttavia, "ogni giorno" non significa in modo automatico "meglio". La scelta dipende dal contesto, dal tipo di estratto e dalla durata prevista. Conta anche l'obiettivo che si vuole raggiungere [3][16]. Nei protocolli scientifici, l'uso continuo ha senso quando lo studio richiede uno stimolo costante. Nella vita reale, però, un integratore non dovrebbe diventare un'abitudine senza uno scopo preciso [6][7]. Questo tema aiuta a valutare il Reishi in modo ragionato, senza promettere effetti validi per tutti. L'eventuale utilità quotidiana va distinta dalla terapia medica e dalle misure preventive già provate. Tra queste misure rientrano una buona dieta, il sonno e l'attività fisica. Il Reishi può far parte di un percorso di benessere. Non è però una scorciatoia e non sostituisce le misure già consolidate. Nei dati disponibili, l'uso continuo sembra più sensato per processi regolatori lenti. Tra questi rientrano la risposta immunitaria e alcuni aspetti del metabolismo. Le prove risultano meno convincenti quando si cerca un effetto rapido e facile da percepire. Il metabolismo comprende le reazioni con cui il corpo produce e usa energia. La domanda sull'uso quotidiano è quindi più complessa di quanto sembri. La frequenza va scelta in base allo scopo, non applicata come regola automatica. Inoltre, una scelta quotidiana non è sempre priva di rischi. Conviene quindi conoscere i possibili effetti collaterali e i limiti di tollerabilità.

3.4 Quali effetti collaterali possono comparire con il Reishi

Negli studi, il Reishi viene in genere descritto come ben tollerato. Questo dato, però, non esclude la comparsa di possibili effetti indesiderati [9][17]. Alcune persone possono avere disturbi gastrointestinali, secchezza, fastidi soggettivi o intolleranza a certe formulazioni. I disturbi gastrointestinali comprendono nausea, gonfiore, crampi o alterazioni dell'alvo, cioè delle evacuazioni. Anche la qualità del prodotto influisce molto sulla sicurezza. Contaminanti, dosi poco chiare o estratti non standardizzati possono cambiare il profilo di rischio. Parlare degli effetti



collaterali non serve ad allarmare. Permette invece di valutare l'integrazione in modo equilibrato, soprattutto durante un uso continuo. Le risorse NIH sui supplementi botanici ricordano un altro punto importante. La valutazione deve includere efficacia, sicurezza e chiarezza delle informazioni date al consumatore [6]. Contano anche le condizioni della singola persona. Chi assume farmaci o ha malattie già presenti può avere esigenze diverse da un adulto sano [7]. Queste informazioni aiutano chi cerca chiarezza prima di usare un integratore con funghi medicinali. Il messaggio pratico resta quindi prudente. La tollerabilità generale può essere buona, ma non indica la totale assenza di rischi. Per un uso lungo, la sicurezza dipende da molte variabili. Non basta trovare il nome Reishi sull'etichetta. Anche un prodotto ben tollerato deve offrire qualità, origine tracciabile e dati affidabili.

3.5 Come scegliere un integratore di Reishi affidabile

Per scegliere un integratore di Reishi affidabile, bisogna guardare oltre il nome commerciale. Contano la specie botanica, la parte usata e il titolo in principi attivi. Sono importanti anche le certificazioni e la chiarezza dell'etichetta [6][7] [14]. La specie botanica identifica in modo preciso l'organismo presente nel prodotto. Il titolo indica invece la quantità di principio attivo realmente presente. Un prodotto valido dovrebbe specificare se contiene estratto, polvere, corpo fruttifero oppure spore. Dovrebbe indicare anche le eventuali standardizzazioni. L'origine della materia prima e i controlli di qualità sono altrettanto importanti. I funghi possono accumulare contaminanti se vengono coltivati o lavorati in modo inadeguato [2]. Questi criteri aiutano chi vuole distinguere un prodotto serio da uno basato solo sul marketing. Anche la coerenza con l'obiettivo può guidare la scelta. Chi cerca un sostegno immunitario può valutare prodotti diversi da chi guarda agli effetti sul metabolismo. Altri consumatori possono invece dare priorità alla sicurezza durante un uso breve. In ogni caso, leggere l'etichetta resta il primo controllo di qualità. Nel mercato del Reishi, i prodotti possono essere molto diversi. Serve quindi distinguere tra il richiamo commerciale e il contenuto reale. Chiariti questi criteri, si può valutare dove il Reishi abbia mostrato un possibile supporto clinico.

4. LE PATOLOGIE TRATTATE

Quando si parla di reishi nelle malattie, non va considerato un farmaco da usare da solo. Gli studi valutano soprattutto il suo uso come coadiuvante (aiuto aggiunto alle cure comuni). In questo campo emergono segnali su difese immunitarie, metabolismo, fatica e alcuni valori legati all'infiammazione [8][9] [11]. In oncologia, revisioni e studi clinici non indicano il fungo come alternativa a chemio o radioterapia. Lo descrivono come un possibile aiuto alla risposta clinica e alla tollerabilità delle cure [8][18] [11]. Per il metabolismo, alcuni prodotti sembrano agire su glicemia, risposta all'insulina e grassi nel sangue. Lo indicano studi sperimentali e piccoli studi clinici [19][20] [21]. Anche se i dati sono promettenti, i reishi benefici dipendono dal prodotto e dal quadro clinico. Il fungo non è quindi una cura standard per cancro, diabete o stanchezza cronica [22][16]. Il quadro resta però vario, perché cambiano gli estratti, le dosi e gli scopi clinici. Quindi, il termine *ganoderma lucidum* non indica un effetto unico, costante e sempre ripetibile. Per capire meglio i possibili usi clinici, conviene dividerli per area di studio. I meccanismi biologici sono spesso più chiari degli effetti reali osservati nell'uomo:

- In oncologia viene studiato come aiuto alle terapie standard.
- Nel controllo del metabolismo emergono segnali su glicemia e risposta all'insulina.
- Nella fatica persistente si studiano la vitalità e il benessere percepito.
- Nelle persone anziane si valutano le difese immunitarie e l'infiammazione lieve ma continua.

Gli usi clinici del reishi diventano più chiari se separiamo i diversi ambiti. Le sezioni seguenti esaminano gli studi su cancro, metabolismo, fatica e difese immunitarie.

4.1 Reishi e supporto in oncologia: cosa sappiamo

In oncologia il Reishi è stato studiato come aiuto alle terapie comuni, non come cura autonoma [8][18] [11]. La ricerca si concentra su polisaccaridi e triterpeni, due gruppi di sostanze presenti nel fungo. I polisaccaridi sono lunghe catene di zuccheri che possono svolgere varie funzioni biologiche. I triterpeni sono invece composti lipidici naturali, cioè sostanze



simili ai grassi. Questi composti potrebbero sostenere la risposta immunitaria e ridurre alcuni effetti collaterali delle cure. Potrebbero anche influire su vie cellulari legate alla sopravvivenza e alla crescita delle cellule tumorali [11][23]. Una sintesi Cochrane ha esaminato *Ganoderma lucidum* nel trattamento del cancro. I pazienti che lo assumevano con chemio o radioterapia rispondevano più spesso in modo positivo. Il confronto riguardava i pazienti sottoposti soltanto alle cure convenzionali. Tuttavia, i dati non bastano per affermare un'efficacia certa [18]. Una meta-analisi del 2019 ha riassunto tre esiti principali. Erano la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da recidiva e la risposta clinica. I risultati confermano un interesse reale, ma non permettono ancora conclusioni definitive [8]. Nei modelli sperimentali sono emersi segnali su apoptosi, autofagia e sensibilità ai farmaci. L'apoptosi è la morte programmata della cellula, mentre l'autofagia ne permette il riciclo interno. Nell'uomo, però, le prove variano per qualità degli estratti e caratteristiche dei protocolli [11][23]. Occorre quindi separare il razionale biologico dalle conclusioni cliniche definitive sul Reishi in oncologia. È un punto importante per chi cerca un aiuto nutrizionale durante percorsi oncologici integrati. Il messaggio corretto è chiaro: il fungo può essere discusso come coadiuvante, non come sostituto delle terapie.

4.2 Reishi e diabete di tipo 2: effetti su glicemia e sensibilità insulinica

Tra gli usi metabolici del Reishi, il diabete di tipo 2 suscita particolare interesse. Gli studi suggeriscono che alcuni estratti potrebbero migliorare la glicemia a digiuno e quella postprandiale. Quest'ultima indica il livello di glucosio nel sangue misurato dopo i pasti. In alcuni casi, gli estratti potrebbero migliorare anche l'emoglobina glicata, che riflette la glicemia nel tempo. Questi possibili effetti emergono soprattutto quando il fungo affianca la terapia abituale [24][19] [20]. Il razionale biologico riguarda sia la sensibilità insulinica sia alcune vie energetiche interne alle cellule. La sensibilità insulinica indica quanto bene i tessuti rispondono all'insulina. I possibili effetti coinvolgono il fegato, i muscoli e il tessuto adiposo [20][25] [26]. Un trial randomizzato ha coinvolto persone con diabete di tipo 2 e sindrome metabolica. I ricercatori hanno diviso 84 partecipanti in tre gruppi,

per valutare gli effetti di *Ganoderma lucidum* sul metabolismo. I risultati clinici, però, non hanno reso il fungo un trattamento standard [27]. Nei topi obesi nutriti con molti grassi, l'estratto ha ridotto la resistenza insulinica. Ha aumentato l'attivazione di AMPK, un enzima che aiuta la cellula a gestire l'energia. Il dato sostiene il meccanismo proposto, ma non può essere trasferito direttamente all'uomo [20]. Una review del 2015 ha riassunto molti studi sugli effetti ipoglicemizzanti di diverse sostanze. Tra queste figurano polisaccaridi, proteoglicani, proteine e triterpenoidi. Il tema appare quindi ampio, ma i risultati non sono conclusivi [28]. I dati umani restano limitati e dipendono molto dal tipo di prodotto usato. Il Reishi può dunque aiutare la glicemia? La risposta richiede prudenza. Si può parlare di un possibile supporto, ma non di un sostituto delle cure.

4.3 Reishi e colesterolo: cosa mostrano gli studi

Il profilo lipidico è un altro campo nel quale il Reishi ha suscitato interesse. Gli studi valutano soprattutto una possibile riduzione di trigliceridi e colesterolo LDL. Esaminano anche un eventuale aumento del colesterolo HDL [21][27] [29]. I risultati più promettenti arrivano da studi piccoli o di media grandezza. Spesso, però, questi studi usano estratti diversi e richiedono quindi una lettura prudente. Una sperimentazione clinica ha coinvolto persone con fattori di rischio per cuore e metabolismo. I ricercatori hanno testato il Reishi sulla glicemia e su altri elementi del rischio cardiometabolico. Nel complesso, i dati non hanno fornito una risposta semplice, solida e valida per tutti [27]. Un trial controllato ha studiato il Lingzhi in persone con lievi aumenti di pressione e/o colesterolo. I ricercatori hanno valutato le risposte cardiovascolari, metaboliche, antiossidanti e immunomodulatorie, cioè capaci di regolare le difese. Questi diversi obiettivi mostrano quanto sia ampio e complesso il tema [29]. Più di recente, uno studio crossover randomizzato e in doppio cieco ha esaminato l'olio di spore. Lo studio ha valutato la riduzione dei trigliceridi con l'olio di spore di *Ganoderma lucidum*. I risultati suggeriscono che anche la forma del prodotto può influire sull'esito clinico [21]. Il tema conta perché rientra nella prevenzione cardiovascolare basata su alimentazione e integrazione. Non possiamo dichiarare un effetto certo, ma esistono un razionale



biologico e alcuni segnali clinici coerenti. Servono però studi più ampi, che usino prodotti e metodi uniformi. Questi dati rispondono a chi cerca informazioni pratiche su “reishi e colesterolo”.

4.4 Reishi e fatica cronica: quando il supporto può essere utile

Il Reishi è stato studiato anche in condizioni con fatica persistente e ridotta vitalità. Le ricerche hanno valutato inoltre il peggioramento del benessere percepito [17][15] [22]. L'interesse non riguarda una sola malattia, ma sintomi presenti in contesti molto diversi. Questi vanno dall'affaticamento funzionale fino a sindromi più complesse. Un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, ha esaminato un estratto polisaccaridico. I ricercatori hanno testato l'estratto di *Ganoderma lucidum* in persone con nevralgia. I risultati hanno suggerito meno stanchezza percepita e un migliore benessere generale. Si apre quindi uno spazio di ricerca sul fungo come possibile aiuto per i sintomi [17]. Un altro studio pilota ha coinvolto 48 pazienti con cancro al seno. Le pazienti avevano una fatica, cioè una forte stanchezza, legata alla terapia endocrina. Lo studio ha esaminato la polvere di spore di Reishi. Anche in questo caso, la matrice del prodotto e il quadro clinico hanno avuto molto peso [15]. *Ganoderma lucidum* è stato valutato anche per umore e qualità di vita nelle donne con fibromialgia. I dati sostengono l'ipotesi di un possibile effetto sull'energia percepita e sul benessere generale [22]. Alcuni studi hanno rilevato meno stanchezza e una migliore qualità di vita. Hanno osservato anche cambiamenti in alcuni valori legati al benessere psicologico. Tuttavia, i risultati non sono uniformi e dipendono dai protocolli usati [9][22]. Questi dati interessano chi cerca un aiuto contro il senso di esaurimento. Vanno però letti con cautela: il Reishi non sostituisce la diagnosi delle cause della fatica cronica. Inoltre, non deve essere presentato come una soluzione adatta a tutti.

4.5 Reishi nelle persone anziane: immunosenescenza e inflammaging

Nell'età avanzata il Reishi viene studiato per il suo potenziale ruolo nel modulare immunosenescenza e inflammaging, due processi associati a maggiore vulnerabilità infettiva e infiammatoria [16,3]. L'immunosenescenza indica l'invecchiamento del

sistema immunitario, mentre l'inflammaging descrive uno stato di infiammazione cronica di basso grado che accompagna l'età più avanzata. Alcune ricerche hanno osservato un miglioramento di parametri immunitari e una tendenza a riequilibrare alcune popolazioni cellulari, suggerendo un possibile supporto nelle persone anziane [16]. In uno studio su donne anziane, l'estratto secco di *Ganoderma lucidum* ha modulato la funzione dei linfociti T, mostrando che l'interesse clinico non riguarda soltanto il metabolismo, ma anche la regolazione immunitaria in età più avanzata [16]. Un altro trial sui volontari sani ha confermato che iβ-glucani, polisaccaridi strutturali del fungo, possono muovere il sistema immunitario in una direzione misurabile, pur senza trasformare il Reishi in una terapia immunologica [3]. Anche qui, però, il dato più corretto è di prudenza: i risultati sono promettenti ma non bastano a costruire raccomandazioni generalizzate. Questo contenuto è pensato per intercettare un pubblico che cerca un uso del Reishi legato all'invecchiamento sano, con attenzione al contesto geriatrico e alla differenza tra supporto nutrizionale e terapia.

5. IL REISHI E MTOR

In biologia cellulare, mTOR è uno dei principali nodi che regolano le attività della cellula. Integra energia, nutrienti e segnali di crescita, orientando l'uso delle risorse disponibili. La cellula può così costruire nuove parti, conservare energia oppure riciclare ciò che non serve. Per questo il reishi interessa la ricerca su mTOR e sui processi che questa via regola. Gli studi esaminano soprattutto estratti standardizzati e frazioni ricche di triterpeni e polisaccaridi. Queste molecole bioattive, di origine vegetale o fungina, sembrano ridurre mTOR in alcuni modelli sperimentali [30][31] [32]. Il dato ha un possibile valore pratico, ma va letto con cautela. L'azione non appare uguale in ogni caso, ma varia con tessuto, dose e preparazione. Il fungo, quindi, non funziona come un interruttore che può solo accendere o spegnere mTOR. La ricerca lo studia come possibile regolatore dell'equilibrio tra crescita e cura della cellula. Il quadro più coerente mostra un fungo medicinale che agisce su vie cellulari già molto studiate. Non indica invece un agente capace di correggere da solo malattie complesse. L'epatoblastoma è un tumore maligno del fegato che compare durante l'età pediatrica. Nei suoi modelli, i



polisaccaridi di *Ganoderma lucidum* hanno agito sul binomio Akt/mTOR [33]. Hanno così modulato apoptosi, cioè morte cellulare programmata, e autofagia. In altri sistemi sperimentali, la minore crescita cellulare si è associata a più processi di riciclo. Anche gli studi su proteine e triterpeni mostrano risposte diverse in base al contesto biologico. La lettura corretta è quindi quella della modulazione selettiva, non di una soppressione generale. Per questo il reishi resta interessante negli studi su crescita cellulare, stress e autofagia [30][31] [32]. Per il lettore contano soprattutto il legame con l'autofagia e gli effetti nei modelli tumorali. L'autofagia è il sistema con cui la cellula ricicla al suo interno le parti danneggiate. Conta anche il rapporto con i sensori che rilevano energia e nutrienti nella cellula. Questi aspetti spiegano l'associazione tra reishi mtor e i processi di risposta cellulare. Tuttavia, i dati di laboratorio non devono diventare promesse cliniche prima delle dovute conferme:

- La riduzione di mTOR può favorire programmi di riciclo cellulare.
- In alcuni modelli tumorali cala la spinta proliferativa osservata.
- L'autofagia diventa un indicatore chiave dell'effetto biologico.
- Il tipo di estratto influenza molto l'esito sperimentale.

Il punto centrale è capire come il reishi interagisca con mTOR, senza ridurlo a un semplice interruttore. I quattro passaggi seguenti spiegano il ruolo di questa via nella cellula. Mostrano anche quando interviene l'autofagia e perché gli studi sui tumori la esaminano.

5.1 Cos'è mTOR e perché il Reishi interessa questa via

mTOR è una proteina chinasi, cioè un enzima che modifica altre proteine della cellula. Integra segnali di energia, nutrienti e crescita, regolando sintesi proteica, vita cellulare e autofagia [30][34] [35]. Quando questa via è troppo attiva, la cellula tende a favorire crescita e proliferazione. Quando invece rallenta, possono aumentare i programmi che curano e riciclano le parti cellulari. Il Reishi interessa questa via perché alcuni suoi composti sembrano ridurre l'attività in modelli sperimentali. L'effetto appare soprattutto nei contesti in cui la crescita cellulare è eccessiva [30][31] [32]. Ciò

non significa che il fungo “spenga” mTOR sempre e nello stesso modo. L'esito biologico varia in base al tessuto, al modello studiato e al tipo di estratto [30]. Questa sezione chiarisce il ruolo di mTOR e il suo rapporto con il Reishi. Spiega anche i legami con autofagia, invecchiamento cellulare e controllo della crescita. Nei modelli tumorali, il freno a questa via si associa a una minore crescita cellulare. Si osserva anche una maggiore tendenza verso programmi di riciclo, utili in alcuni contesti sperimentali [30][31] [33]. Il punto chiave è semplice: mTOR regola un equilibrio e non agisce in una sola direzione. Il Reishi interessa perché sembra inserirsi in questo equilibrio in modo selettivo. Chiarito il ruolo di mTOR, si può approfondire il processo che questa via frena o favorisce: l'autofagia.

5.2 Reishi, mTOR e autofagia: perché se ne parla

L'autofagia elimina le parti cellulari danneggiate e ricicla materiali ancora utili alla cellula. Questo processo aiuta la cellula a mantenere la propria efficienza in condizioni diverse. Quando mTOR è attivo, frena l'autofagia; quando la sua attività cala, l'autofagia può aumentare [36][37] [23]. In diversi modelli, il Reishi sembra creare condizioni più adatte ad attivare questo sistema. L'effetto emerge soprattutto nelle cellule sotto stress o con una crescita fuori controllo [36][23]. *Caenorhabditis elegans* è un verme che la ricerca usa spesso come organismo modello. In questo verme e in cellule umane, *Ganoderma lucidum* ha stimolato vie di longevità legate all'autofagia [36]. Il risultato suscita interesse, ma resta preclinico e non dimostra effetti sulla longevità umana. La steatosi epatica associata al metabolismo indica un accumulo di grasso legato a disturbi metabolici. Nei suoi modelli, la polvere di spore di Reishi ha ridotto accumulo lipidico e stress ossidativo. L'effetto è passato attraverso l'autofagia, indicando un vero nodo di controllo e non un semplice dettaglio [37]. Il tema è molto studiato anche nella ricerca sulla longevità, cioè sui processi legati alla longevità. Tuttavia, attivare l'autofagia non produce sempre benefici e i diversi contesti biologici non sono equivalenti. Questa sezione risponde a chi cerca il legame tra Reishi e autofagia. Lo spiega senza trasformare i dati disponibili in una promessa anti-aging. In pratica, il fungo può essere visto come



modulatore della risposta cellulare, non come scorciatoia verso la longevità. Il rapporto tra autofagia e crescita porta poi al tema più delicato: i modelli tumorali.

5.3 Reishi e inibizione di mTOR nelle cellule tumorali

Nei modelli tumorali, il Reishi è stato studiato per vari possibili effetti sulle cellule. Può ridurre la proliferazione, aumentare l'apoptosi e agire su segnali di crescita come mTOR [30][31] [32][33]. Questa ricerca parte da un dato: troppi segnali anabolici possono aiutare le cellule tumorali a sopravvivere. Questi segnali spingono infatti la cellula a produrre nuove molecole e a crescere. Nelle cellule di cancro del colon, un estratto triterpenico di *Ganoderma lucidum* ha ridotto la proliferazione. I ricercatori lo hanno studiato anche in un modello xenotrapiantato, con cellule tumorali inserite in un organismo ricevente. Nei tumori, Beclin-1 è aumentata di 3,9 volte e LC3 di 1,9 volte [23]. Queste due proteine sono marcatori dell'autofagia e mostrano un effetto biologico misurabile. Nelle cellule di carcinoma esofageo, la polvere di spore di Reishi ha agito su PI3K/AKT/mTOR e sulla via Erk. Il dato suggerisce che il fungo possa agire su più nodi nello stesso momento [32]. Nelle cellule di epatoblastoma, i polisaccaridi di *Ganoderma lucidum* hanno modulato apoptosi e autofagia tramite Akt/mTOR [33]. Questo risultato conferma che la via rappresenta un bersaglio ricorrente negli studi. Tuttavia, quasi tutte le prove disponibili vengono da studi preclinici condotti su cellule o animali. Il loro passaggio alla pratica clinica, quindi, non è diretto né garantito. Questa sezione mostra come i modelli oncologici interpretano la regolazione di mTOR. Spiega anche perché il Reishi sia un possibile coadiuvante, non un sostituto delle terapie. Il lettore ottiene così un quadro corretto del rapporto tra fungo, via biologica e cellule tumorali. Per completarlo, serve capire il rapporto tra mTOR e AMPK, il sensore energetico della cellula.

5.4 Il Reishi può attivare AMPK e inibire mTOR insieme?

L'interesse per il Reishi non riguarda solo mTOR, ma anche il suo rapporto con AMPK. AMPK è una proteina che agisce come sensore dell'energia disponibile nella cellula. In biologia cellulare, le vie di

AMPK e mTOR sono legate in modo stretto. AMPK segnala la scarsità di energia e può frenare l'attività di mTOR. Favorisce così il risparmio di energia e crea condizioni più adatte all'autofagia [30,20,38]. Nei modelli sul Reishi, questo rapporto sembra avere un ruolo di primo piano. Alcuni estratti sembrano infatti agire in modo coerente lungo l'asse AMPK-mTOR [30,20,38]. Uno studio ha esaminato un prodotto chiamato ReishiMax in cellule tumorali. L'attivazione di AMPK si associava al freno di mTORC1/2 e coinvolgeva anche IGFR/PI3K/Rheb [30]. Questa cascata di segnali aiuta a spiegare l'interesse nei modelli di crescita cellulare. Sul piano metabolico, un estratto di *Ganoderma lucidum* ha ridotto la resistenza insulinica nei topi obesi. Gli animali seguivano una dieta ricca di grassi e mostravano un aumento di AMPK [20]. Resta da capire se gli stessi effetti si verificano anche nell'uomo. La risposta, per ora, richiede cautela, perché le prove più solide restano precliniche. Questa sezione è utile a chi cerca un legame tra metabolismo, longevità cellulare e funghi medicinali. Permette inoltre di inserire nella pagina un termine di ricerca con alta attrattività. Il passaggio ad AMPK è naturale, perché questo sensore spiega vari effetti metabolici attribuiti al Reishi.

6. IL REISHI E AMPK

Il legame tra reishi e AMPK non indica un solo effetto diretto del fungo. I suoi composti sembrano agire su una via che risponde quando l'energia scarseggia. AMPK, cioè l'AMP-activated protein kinase, si attiva quando l'energia della cellula cala. Quindi frena le attività più costose e sostiene quelle che producono o risparmiano energia. Questa via aiuta anche a riciclare le parti cellulari che non servono più. Perciò i ricercatori studiano il reishi come possibile aiuto per gestire uso, scorta e produzione di energia. Questo ruolo può essere utile quando tale equilibrio cambia o viene meno [30][20] [19]. Uno studio ha esaminato un estratto di *Ganoderma lucidum* in un modello nutrito con molti grassi. Il prodotto ha ridotto la resistenza insulinica (scarsa risposta dei tessuti all'insulina) attivando AMPK [20]. Altri lavori hanno rilevato cambiamenti nei sistemi usati dalle cellule per adattarsi a nuove condizioni. Tra questi sistemi c'è l'autofagia, che recupera risorse da parti cellulari danneggiate o inutili [36][38]. Nel complesso, i dati impongono cautela. Il fungo non attiva AMPK come



un semplice interruttore. In vari modelli, però, sembra favorire il ruolo di AMPK nel bilancio dell'energia. Ora bisogna capire se questi effetti compaiano anche nei tessuti umani. I primi aspetti da valutare sono la gestione del glucosio e la risposta all'insulina. Per leggere meglio i dati disponibili, è utile tenere presenti alcuni punti chiave:

- L'attivazione di AMPK collega il reishi all'uso dell'energia nelle cellule.
- La via AMPK può favorire l'uso dei nutrienti e l'autofagia.
- Alcuni modelli mostrano effetti sull'insulina e sulla glicemia.
- Questo segnale coinvolge i grassi, il fegato e i muscoli.
- L'effetto reale nell'uomo deve essere ancora confermato.

Nel caso del reishi, AMPK non funziona come un semplice interruttore. È un punto di contatto tra energia, nutrienti e risposta delle cellule. Le ricerche seguenti mostrano in quali tessuti questo segnale può avere un ruolo.

6.1 AMPK: il sensore energetico su cui agisce il Reishi

AMPK è una proteina chiave che si attiva quando la cellula percepisce una riduzione di energia disponibile. In quel momento frena i processi dispendiosi e favorisce quelli che aiutano a produrre ATP, cioè adenosina trifosfato, la principale molecola di scambio energetico della cellula, come l'ossidazione degli acidi grassi e l'autofagia [20][38]. Il Reishi è rilevante perché diversi studi preclinici indicano che possa aumentare l'attività di AMPK in specifici contesti metabolici [30][20]. Questo legame è importante per capire perché il fungo venga associato non solo alla difesa immunitaria, ma anche al metabolismo e alla regolazione energetica. Parlare di AMPK aiuta inoltre a inquadrare il Reishi dentro un linguaggio biologico moderno, utile sia per il pubblico generale sia per chi cerca contenuti più tecnici ma accessibili. In modelli di obesità e insulino-resistenza, cioè di ridotta risposta dei tessuti all'insulina, l'aumento dell'attivazione di AMPK è stato associato a una migliore gestione dei substrati energetici e a un assetto cellulare più favorevole [20]. Anche nel muscolo, la modulazione dell'asse AMPK/SIRT1, dove

SIRT1 è una proteina coinvolta nella regolazione del metabolismo e della risposta allo stress, ha contribuito a ridurre l'atrofia in un modello sperimentale di diabete, mostrando che questo percorso biologico non è un dettaglio teorico ma un nodo funzionale rilevante [38]. Il concetto da portare a casa è che AMPK agisce come un freno intelligente sulla spesa energetica. Il Reishi, in alcuni modelli, sembra parlare proprio questo linguaggio biologico. Definito il sensore energetico, il passo successivo è vedere come questo si traduca sul metabolismo del glucosio e sulla risposta insulinica.

6.2 Reishi e metabolismo glucidico: glicemia, insulina e tessuti bersaglio

Una parte della ricerca studia il metabolismo del glucosio, cioè l'uso e il controllo degli zuccheri. Nei modelli sperimentali, alcuni estratti hanno favorito la risposta all'insulina e l'uso del glucosio nei tessuti. Hanno anche cambiato alcuni segnali interni alle cellule [19][20] [28][39]. Questi dati offrono una base per studiare il fungo nei disturbi del metabolismo. Non provano però che un integratore possa prevenire o curare tali problemi. I risultati ottenuti su cellule e animali non si applicano in modo diretto alle persone. Inoltre, questi prodotti non possono sostituire le cure indicate dal medico. In topi obesi nutriti con molti grassi, un estratto ha ridotto la resistenza insulinica. L'effetto si è verificato tramite l'attivazione di AMPK [20]. In un modello di sindrome metabolica causata dal fruttosio, i ricercatori hanno usato un estratto acquoso caldo. Ottenuto da micelio coltivato, l'estratto ha agito sugli zuccheri e sui grassi [39]. Una rassegna del 2015 ha riassunto i dati sull'azione ipoglicemizzante (riduzione della glicemia) di vari composti. Tra questi c'erano polisaccaridi, proteoglicani, proteine e triterpenoidi, per i quali sono stati proposti vari meccanismi [28]. Nel 2025, una ricerca su persone con diabete di tipo 2 ha confrontato *Ganoderma lucidum* con un altro fungo medicinale [24]. Questo lavoro clinico mostra l'interesse per questo campo, ma servono ancora prove solide nell'uomo. Queste ricerche aiutano quindi a formulare domande più precise sui possibili effetti. Quando cambia l'uso del glucosio, spesso viene coinvolto anche il fegato. Ciò accade soprattutto nella steatosi epatica (fegato grasso).



6.3 Reishi e fegato grasso: il ruolo di AMPK

Nel fegato, AMPK può ridurre la lipogenesi (produzione di nuovi grassi) e favorire l'uso degli acidi grassi. Questi processi contano nei modelli di steatosi epatica, dove i grassi si accumulano nelle cellule del fegato [40][25] [37]. Alcuni composti del fungo sono stati studiati proprio in queste condizioni [40][25]. In un modello di steatosi non alcolica, *Ganoderma lucidum* ha aumentato alcuni enzimi che regolano l'energia nel fegato [25]. Il dato è in linea con il ruolo di AMPK. Un nuovo proteoglicano ha anche ridotto la produzione di grassi, lo stress ossidativo e l'apoptosi degli epatociti [40]. L'apoptosi è la morte programmata delle cellule. Gli epatociti, invece, sono le principali cellule del fegato. In una ricerca più recente, la polvere di spore del fungo ha attenuato una steatosi legata al metabolismo. Ha ridotto l'accumulo di grassi e lo stress ossidativo attraverso l'autofagia [37]. Questi effetti riguardano quindi più sistemi della cellula, non un solo valore. I risultati non dimostrano che il prodotto possa curare il fegato grasso nelle persone. Offrono però una base biologica coerente, da verificare con studi clinici. Dal fegato il discorso passa al muscolo, che usa molta energia e risponde ai segnali di AMPK.

6.4 Reishi e muscolo scheletrico: energia, atrofia e recupero

Il muscolo scheletrico richiede molta energia ed è quindi molto sensibile alle vie regolate da AMPK. Nei modelli sperimentali, il Reishi ha migliorato alcuni segnali utili a mantenere massa e funzione muscolare. Questi effetti sono emersi soprattutto quando il metabolismo era alterato [38]. Un proteoglicano estratto da *Ganoderma lucidum* ha attenuato l'atrofia muscolare causata dal diabete. L'effetto è comparso in vivo e in vitro attraverso la via AMPK/SIRT1 [38]. Il risultato collega in modo diretto il fungo, l'energia cellulare e l'integrità del tessuto muscolare. Questo dato rende il fungo interessante per il metabolismo del glucosio e per il recupero della funzione. Può inoltre aiutare a studiare la qualità del tessuto muscolare. Tuttavia, questi risultati non vanno trasformati in promesse sul tono muscolare o sulla performance. Le prove più importanti derivano ancora soprattutto da modelli sperimentali [38]. Questi studi presentano il

Reishi come possibile modulatore del metabolismo dei tessuti. Non lo descrivono come un prodotto "sportivo" nel senso comune del termine. Se confermato, il suo possibile ruolo riguarderebbe la risposta energetica e la difesa dei tessuti più vulnerabili. Si tratta dei tessuti esposti allo stress metabolico. Infine, bisogna esaminare i mitocondri, che producono gran parte dell'energia cellulare.

6.5 Reishi e mitocondri: energia cellulare e stress ossidativo

I mitocondri producono gran parte dell'energia cellulare e rispondono alle vie regolate da AMPK. Alcuni studi hanno valutato se i composti del fungo possano sostenere la loro funzione. Hanno anche esaminato lo stress ossidativo, cioè il danno causato da troppi radicali liberi [40][41] [26]. Questa linea di ricerca unisce uso dell'energia, difesa delle cellule e risposta allo stress. I topi 5xFAD sono usati come modello di malattia neurodegenerativa. In questi animali, alcuni polisaccaridi di *Ganoderma lucidum* hanno attenuato il calo delle funzioni cognitive [41]. L'effetto era legato a meno stress ossidativo e a cambiamenti nella dinamica mitocondriale. La dinamica mitocondriale regola l'unione e la divisione dei mitocondri. Nel fegato, un proteoglicano estratto dal fungo ha ridotto lo stress ossidativo, la lipogenesi e l'apoptosi [40]. I risultati mostrano quindi alcuni effetti simili in organi diversi. Tuttavia, un valore di laboratorio migliore non garantisce lo stesso effetto clinico nelle persone. Questi dati aiutano a studiare il rapporto tra energia, danno cellulare e invecchiamento. Servono però altre conferme. Dai mitocondri il percorso porta al sistema nervoso, dove si studiano difesa, stress e funzioni cognitive.

7. IL SISTEMA NERVOSO

Nel sistema nervoso, il reishi viene studiato per la sua azione su alcuni processi chiave. Se alterati, questi processi possono favorire danno ai neuroni, neuroinfiammazione e stress ossidativo. Lo stress ossidativo è l'eccesso di molecole ossidanti che può danneggiare cellule e tessuti. I composti attivi del *Ganoderma lucidum* comprendono soprattutto polisaccaridi e triterpeni. Nei modelli sperimentali, sono stati legati a una maggiore sopravvivenza delle cellule nervose. Hanno anche regolato i segnali intracellulari, cioè i messaggi chimici che agiscono



dentro la cellula. Alcuni di questi segnali partecipano alla difesa dei tessuti [41][42] [43]. Ciò non significa che il fungo “curi” i disturbi neurologici. Esiste però una base biologica per studiarlo come possibile supporto alla salute del cervello. Il dato più interessante è che il segnale non riguarda un solo bersaglio. Il reishi sembra agire sulla risposta immunitaria locale e sul controllo dello stress ossidativo. Potrebbe inoltre influire sul dialogo tra cellule gliali, che sostengono i neuroni, e neuroni stessi [44][43]. In un modello di trauma cranico, l'acido ganoderico A ha favorito il recupero delle funzioni. Ha protetto la barriera emato-encefalica, che separa il sangue dal tessuto cerebrale. Ha anche orientato la risposta della microglia in modo più favorevole [45]. Un altro studio ha esaminato vescicole extracellulari simili a esosomi derivate da *Ganoderma lucidum*. Sono piccole strutture prodotte dalle cellule e usate per trasportare sostanze. Date per via intranasale, hanno frenato il calo cognitivo in un modello murino di Alzheimer. Hanno inoltre ridotto l'infiammazione, indicando una possibile via di trasporto verso il sistema nervoso centrale [46]. Anche in questo caso, però, il limite è netto. I dati sono promettenti per capire i meccanismi, ma non provano un effetto clinico certo. Non permettono quindi di attribuire al reishi benefici sicuri su memoria, trauma o malattie neurodegenerative [41][45] [46]. L'interesse scientifico è reale, ma indica un'ipotesi di lavoro e non una promessa terapeutica. Prima di esaminare i singoli casi, è utile distinguere i principali filoni di ricerca. Questi spiegano perché i possibili benefici del reishi sul sistema nervoso attirino tanta attenzione. Le prove seguono quattro direzioni, tutte ancora sperimentali ma coerenti sul piano biologico:

- Più modelli sperimentali indicano una difesa dei neuroni da stress ossidativo e infiammazione.
- La regolazione della microglia, cioè delle cellule immunitarie del cervello, suggerisce un possibile effetto sulla neuroinfiammazione.
- Alcune nuove formulazioni cercano di distribuire meglio i composti nel cervello.
- I dati su trauma e calo cognitivo restano preclinici e non sono definitivi.

Il legame tra reishi e sistema nervoso parte dai meccanismi biologici, non dalle promesse d'uso. Nei modelli di laboratorio emergono tre temi principali. Riguardano la difesa dei neuroni, il controllo

dell'infiammazione e lo scambio di segnali tra cellule.

7.1 Reishi e neuroprotezione: perché interessa il cervello

Il Reishi interessa i ricercatori perché alcuni composti sembrano difendere le cellule nervose. La possibile azione riguarda lo stress ossidativo e i processi infiammatori [41][42] [43][46]. Nei modelli sperimentali, polisaccaridi e triterpeni sono stati associati a una maggiore sopravvivenza dei neuroni. Hanno anche ridotto alcune specie reattive dell'ossigeno, molecole instabili che possono danneggiare i tessuti. Inoltre, hanno regolato segnali intracellulari legati alla capacità delle cellule di resistere agli stress [41][42]. Il fungo interessa quindi non solo come adattogeno generale, ma anche per la salute cerebrale. Un adattogeno è una sostanza studiata per favorire una risposta più equilibrata allo stress. In un modello di trauma cranico, l'acido ganoderico A ha migliorato il recupero delle funzioni. Ha protetto la barriera emato-encefalica e regolato la polarizzazione microgliale. Questo termine indica l'orientamento della microglia verso risposte più o meno infiammatorie. Il dato mostra che i triterpeni possono agire su precisi processi che uniscono nervi e difese immunitarie [45]. Un altro studio ha usato vescicole extracellulari simili a esosomi derivate da *Ganoderma lucidum*. Date per via intranasale, hanno frenato il calo cognitivo in un modello murino di Alzheimer. In questo caso, le vescicole hanno anche ridotto l'infiammazione [46]. Questi dati preclinici non bastano per definire un effetto clinico nell'uomo. Tuttavia, sono sufficienti per spiegare l'interesse della ricerca. Esiste quindi una base credibile per una possibile azione neuroprotettiva. Tale azione, però, non è ancora provata come cura clinica autonoma. Dopo la difesa dei neuroni, la ricerca esamina le funzioni cognitive, soprattutto la memoria.

7.2 Reishi e microglia: il ruolo dell'infiammazione cerebrale

La memoria viene spesso associata al Reishi perché dipende da vari processi del sistema nervoso. Tra questi ci sono plasticità sinaptica, stato infiammatorio e integrità mitocondriale. La plasticità sinaptica permette alle connessioni tra neuroni di cambiare e adattarsi. L'integrità mitocondriale indica invece il



buon funzionamento dei mitocondri, che producono energia nelle cellule [41][46]. Alcuni modelli suggeriscono che i composti del fungo possano sostenere le funzioni cognitive. Il possibile effetto emerge soprattutto con stress ossidativo o condizioni di neuroinfiammazione [41]. Il modello 5xFAD riproduce alcuni aspetti della patologia di Alzheimer. In questo modello, i polisaccaridi di *Ganoderma lucidum* hanno frenato il peggioramento delle funzioni cognitive. Hanno regolato lo stress ossidativo e la dinamica mitocondriale, in linea con una possibile neuroprotezione [41]. In un altro esperimento, alcune nanovesicole derivate dal fungo hanno ridotto l'infiammazione. Hanno inoltre migliorato il comportamento cognitivo in un modello murino di Alzheimer [46]. Tuttavia, è corretto parlare di "possibile supporto", non di un sicuro aumento della memoria. Le prove più solide vengono ancora da studi su cellule o animali. Non derivano da grandi trial clinici condotti su persone. Occorre quindi distinguere la plausibilità sperimentale da un beneficio clinico concreto. Il Reishi è interessante per la ricerca, ma non è un potenziatore provato della memoria nell'uomo. Oltre a memoria e cognizione, molte persone cercano il Reishi per gestire lo stress. Anche questo tema richiede una spiegazione precisa.

7.3 Reishi, cervello e vie di segnale: una rete di effetti

Il Reishi viene spesso definito "adattogeno", ma questo termine richiede precisione. Indica una sostanza studiata per favorire una risposta più equilibrata allo stress. Non indica invece un sedativo adatto a ogni persona [9][17]. Uno studio ha esaminato la supplementazione con Lingzhi/Reishi in alcune studentesse universitarie. L'uso è stato associato a cambiamenti nello stress psicologico e in alcuni parametri di fitness selettiva. I dati suggeriscono un possibile effetto sulla percezione dello stress e sulla risposta adattativa [9]. Un trial sulla nevralgia ha valutato il polisaccaride di *Ganoderma lucidum*. Lo studio ne ha esaminato il possibile supporto contro la stanchezza e per il benessere generale. Il quadro è coerente con l'uso popolare del fungo per regolare l'energia percepita [17]. Nei modelli sperimentali, il Reishi è stato associato a cambiamenti dei segnali neuroendocrini. È emerso anche un possibile effetto su ansia percepita, energia e benessere. Ciò può

spiegare perché venga cercato come supporto contro lo stress mentale o fisico. L'effetto, però, non è per forza calmante in senso stretto. Inoltre, non sostituisce il sonno adeguato, una buona dieta o la gestione dello stress. Questo H3 risponde a ricerche come "Reishi stress" o "Reishi ansia". Lo fa con un approccio prudente e corretto sul piano scientifico. Stress e benessere generale portano spesso a una domanda concreta. Il Reishi può migliorare il sonno?

7.4 Reishi e memoria: cosa emerge dagli studi sperimentali

Il Reishi viene spesso cercato da chi vuole migliorare il sonno o ridurre la percezione di irrequietezza. L'interesse nasce dal possibile effetto su stress, tono dell'arousal, cioè sul livello di attivazione dell'organismo, e benessere generale, ma le evidenze disponibili non permettono di attribuirgli un ruolo diretto e universale come "integratore per dormire" [9][17]. Alcuni utenti riportano una migliore sensazione di rilassamento, ma questo dato soggettivo non equivale a una prova clinica robusta. In un ecosistema editoriale ben costruito, il sonno merita comunque spazio perché intercetta una query reale e collega il Reishi al sistema nervoso in modo pratico. Il sonno, infatti, non dipende solo dalla stanchezza, ma anche dalla regolazione di circuiti che coinvolgono stress, vigilanza e bilancio energetico, ambiti in cui il Reishi viene talvolta chiamato in causa. Tuttavia, non esistono basi per presentarlo come sostituto di terapie dell'insonnia o come soluzione automatica ai disturbi del riposo. Qui il messaggio va mantenuto equilibrato: il fungo può essere discusso in relazione al benessere notturno, ma senza sovrapporlo a ipnotici, sedativi o terapie dell'insonnia. Il tema del sonno si inserisce in una cornice più ampia, quella dell'invecchiamento cerebrale e della prevenzione cognitiva.

7.5 Reishi e trauma cranico: recupero e protezione neuronale

Nel trauma cranico, il danno non si ferma all'urto iniziale. Possono seguire infiammazione, edema, cioè accumulo di liquidi, e problemi nei vasi del cervello. Questa serie di eventi può prolungare la sofferenza del tessuto nervoso. Nei modelli sperimentali, l'acido ganoderico A ha favorito il recupero delle funzioni. Il composto ha protetto la barriera emato-encefalica e regolato la polarizzazione microgliale [45]. In termini



semplici, ha reso più stabile l'ambiente attorno ai neuroni danneggiati. Lo studio mostra che il recupero coinvolge anche vasi, cellule di supporto e segnali immunitari. Il risultato non riguarda quindi solo la difesa diretta dei neuroni. Si tratta però di dati preclinici, che non provano l'efficacia del reishi nell'uomo. Servono studi controllati per definire effetti, sicurezza e possibili usi dopo un trauma cranico. Per ora, il dato indica un meccanismo plausibile che merita altri studi.

7.6 Reishi e veicolazione al cervello: perché contano le nanostrutture

Portare sostanze attive nel sistema nervoso centrale è una grande sfida per la ricerca neurologica. Molte molecole perdono attività lungo il percorso o non riescono a entrare nel cervello. Per questo interessano le vescicole extracellulari simili a esosomi. Sono piccole strutture che trasportano sostanze da una cellula all'altra. In uno studio, alcune vescicole derivate da *Ganoderma lucidum* sono state date per via intranasale. Nel modello murino, hanno ridotto l'infiammazione e frenato il calo cognitivo [46]. Questo approccio studia il fungo sia come fonte di composti sia come mezzo di trasporto. Le nanostrutture potrebbero portare le sostanze neuroattive verso zone più precise del cervello. Potrebbero anche ridurre la quantità di sostanza persa nel resto del corpo. Questa possibilità resta però sperimentale. Prima dell'uso clinico occorre chiarire efficacia, sicurezza, dosi e capacità di ripetere gli stessi risultati. Il punto chiave è quindi il modo in cui i composti raggiungono il tessuto bersaglio. È una via utile per la ricerca, ma deve ancora essere verificata nell'uomo.

8. AMPK, NO E OREXINA

Quando l'energia cellulare cala, alcune vie di controllo si attivano per ristabilire l'equilibrio. Tra queste c'è AMPK, cioè la proteina chinasi attivata da AMP. È uno dei principali sensori del metabolismo e può agire insieme all'ossido nitrico. Nel sistema nervoso, questa molecola regola anche vari processi e non agisce solo sui vasi [47][48]. Nei modelli sperimentali, questo legame compare nei neuroni ipotalamici sensibili al glucosio. Qui AMPK e NO regolano la capacità del cervello di rilevare quanto carburante è disponibile. In altre parole, aiutano il cervello a capire quanta energia ha a disposizione [47]. Per il reishi, questo punto è

importante per interpretare alcuni dei suoi possibili effetti. Il fungo potrebbe sostenere un equilibrio fisiologico più stabile, senza produrre una spinta acuta. L'ossido nitrico è legato anche allo stato redox. Questo termine indica l'equilibrio tra ossidazione e difese antiossidanti. Lo stress ossidativo può cambiare la fosforilazione della NOS neuronale, cioè l'enzima nitric oxide synthase. Ciò rafforza il legame tra energia, infiammazione e segnali nervosi [48][49]. Nei modelli di danno cerebrale, alcuni studi hanno proposto di bloccare l'asse AMPK/nNOS. Questa strategia potrebbe proteggere i neuroni quando il normale equilibrio fisiologico viene meno [50]. Le orexine sono invece peptidi prodotti dall'ipotalamo, una regione posta alla base del cervello. Queste molecole favoriscono la vigilanza e l'attivazione del comportamento. Formano quindi un nodo che trasforma i segnali del metabolismo in uno stato di allerta [51][52]. Per il reishi, il significato pratico resta limitato a un possibile aiuto nella regolazione. Non indica un effetto farmacologico diretto sulla veglia o sull'attenzione [47][51]. Questo asse può quindi agire da ponte tra il metabolismo e le funzioni cerebrali superiori. Tre vie formano il nucleo del sistema; un quarto punto riguarda il reishi:

- AMPK trasforma il calo di energia in un segnale coerente per la cellula.
- L'ossido nitrico regola i circuiti nervosi e le risposte dell'ipotalamo.
- L'orexina collega la veglia, la motivazione e il bisogno di energia.
- Il reishi ha interesse soprattutto per i suoi meccanismi, non come stimolante.

Ora il tema passa dai processi di base ai segnali che trasformano l'energia in veglia. Il primo nodo riguarda l'asse AMPK-ossido nitrico. Il secondo coinvolge l'orexina e il suo ruolo nello stato di allerta.

8.1 AMPK e ossido nitrico: il primo segnale energetico

Quando l'energia disponibile cala, AMPK si attiva e può cambiare la produzione di ossido nitrico. In questo modo, una variazione del metabolismo diventa un segnale biologico più ampio [47][48]. L'ossido nitrico non agisce soltanto sui vasi. Nel cervello funziona anche da messaggero e regola circuiti nervosi e neuroendocrini [47][53]. Questo passaggio collega il



metabolismo, i segnali delle cellule e la risposta allo stress. Nei neuroni ipotalamici sensibili al glucosio, AMPK e NO regolano la risposta al glucosio. Questo dato mostra che il legame energetico è reale e non solo teorico [47]. Anche in altri tessuti, lo stress ossidativo può attivare AMPK. Può inoltre cambiare la fosforilazione della NOS neuronale, confermando l'ampio ruolo di questo asse [48]. Nel reishi, il tema interessa perché molti effetti sono letti in rapporto all'equilibrio energetico. Il fungo potrebbe infatti sostenere una gestione dell'energia più ordinata. Questo paragrafo spiega la sequenza di base, senza aggiungere dettagli che renderebbero difficile la lettura. Offre così un ponte chiaro tra nutrizione e neurobiologia. Il significato pratico riguarda il possibile legame tra metabolismo, adattamento e segnali nervosi dell'energia. Dal primo segnale energetico si passa ora al rapporto tra ossido nitrico e orexina.

8.2 Ossido nitrico e orexina: il ponte tra energia e veglia

L'orexina è uno dei sistemi più importanti per sostenere vigilanza, motivazione e risposta adattativa. L'ossido nitrico nasce a monte dei circuiti energetici e può regolare i neuroni orexinergici. Può quindi trasformare un segnale del metabolismo in uno stato di attivazione cerebrale [51][53] [54][55]. Questo legame aiuta a capire come il cervello risponde a una carenza di energia. La reazione può includere ricerca di cibo, più allerta e maggiore prontezza. L'orexina A attiva il locus coeruleus, un nucleo del tronco encefalico coinvolto nell'arousal. L'arousal è lo stato di attivazione che sostiene attenzione e risposta agli stimoli. Nel ratto, l'orexina A aumenta anche la veglia. Il sistema orexinico regola inoltre la risposta alla minaccia e la trasmissione noradrenergica [55][56]. Quest'ultima usa la noradrenalina per inviare segnali tra i neuroni. L'ossido nitrico prodotto dal corpo può invece frenare un gruppo specifico di neuroni orexinergici. Il dato mostra quanto sia delicato l'equilibrio tra attivazione e freno [53]. Questo passaggio chiarisce il legame tra metabolismo e veglia, spesso citato ma non sempre spiegato. L'orexina non si limita ad attivare il cervello. Agisce in dialogo con i segnali energetici e con il circuito del NO. Resta quindi da capire se il reishi agisca davvero su questi circuiti. L'alternativa è che esista soltanto una plausibilità

basata sui meccanismi biologici.

8.3 Reishi, AMPK e controllo della vigilanza: cosa è plausibile

Nel contesto del reishi, il legame con AMPK e con la vigilanza richiede prudenza. Il fungo viene discusso come supporto adattogeno e metabolico. Adattogeno indica un possibile aiuto del corpo nel rispondere meglio allo stress. Non esistono però prove solide di un effetto diretto e rilevante sui neuroni orexinergici umani [51][55] [57]. Sul piano biologico, AMPK partecipa al controllo dell'energia. Questo controllo può poi influire sui circuiti che regolano la veglia. Gli studi su orexina, locus coeruleus e stress mostrano un sistema molto integrato. Anche piccoli cambiamenti energetici possono quindi produrre effetti sul comportamento [56][55] [57]. Nei modelli sperimentali, l'asse AMPK/NO regola anche la risposta alla minaccia. Partecipa inoltre alla trasmissione noradrenergica, che usa la noradrenalina come messaggero nervoso. Questi dati spiegano l'interesse per il reishi sul piano dei meccanismi [51][53]. Bisogna però distinguere una spiegazione biologicamente plausibile da una prova ottenuta negli studi clinici. Questa distinzione evita letture sensazionalistiche e rende più solido anche un uso informativo avanzato. La domanda pratica diventa quindi più precisa. Il reishi può dare energia mentale o aiutare davvero la concentrazione?

8.4 Il Reishi è adatto se cerchi più energia mentale?

Molte persone cercano il reishi per ridurre la stanchezza mentale o migliorare la chiarezza cognitiva. La domanda è comprensibile, ma richiede una risposta precisa. Il reishi non è uno stimolante classico. Mancano inoltre prove robuste per definirlo un nootropo, cioè una sostanza proposta per migliorare le funzioni cognitive [9][17]. Il suo profilo adattogeno e il possibile effetto sul benessere generale possono comunque suscitare interesse. Ciò vale soprattutto per le persone che percepiscono affaticamento e stress. L'esito, però, non è prevedibile. Alcuni studi hanno esaminato la nevrastenia e lo stress psicologico. La nevrastenia è una condizione con facile esaurimento e sensazione di debolezza. Questi studi hanno rilevato segnali favorevoli sul benessere e sulla fatica percepita [9][17].



Non hanno però mostrato un aumento diretto della prestazione mentale. Questi dati aiutano a definire attese realistiche. Un aiuto al benessere non equivale a migliorare in modo diretto la prestazione mentale. Il reishi può quindi rientrare in una strategia di equilibrio, non di stimolo rapido. Chi cerca un effetto simile alla caffeina potrebbe restare deluso. Chi vuole un sostegno più graduale potrebbe invece trovare questo profilo più coerente. Proprio perché non è uno stimolante, bisogna capire quando non rappresenta la scelta migliore per l'energia.

8.5 Quando il Reishi potrebbe non essere la scelta giusta per l'energia

Se si cerca una rapida spinta di energia, il reishi non è di solito adatto. Il suo uso segue infatti un'idea diversa. Viene studiato per il possibile aiuto nella risposta allo stress e nell'omeostasi. L'omeostasi è l'equilibrio interno che permette al corpo di funzionare in modo stabile [9][17]. Questo profilo differisce da quello degli integratori pensati per aumentare subito la resa. Capire la differenza riduce le attese errate e il rischio di un uso poco adatto. Il fungo può avere più senso per chi cerca un aiuto nella regolazione. Non è invece pensato per fornire una spinta acuta. Questa distinzione non ne riduce il possibile valore, ma ne chiarisce il ruolo. Le prove disponibili non permettono comunque di dare per certo un aumento dell'energia. Escluso uno stimolo rapido, si possono esaminare altre vie, come mTOR e il glutammato.

9. AMPK, MTOR E GLUTAMMATO

Nel cervello, mTOR e AMPK non sono solo sensori metabolici, cioè sistemi che rilevano energia e nutrienti. Regolano anche la risposta dei neuroni agli stimoli e l'adattamento nel tempo della rete sinaptica. La rete sinaptica è il sistema di contatti che permette alle cellule nervose di comunicare. Il glutammato, principale neurotrasmettitore eccitatorio, richiede equilibrio tra rilascio, ricaptazione e uso nella cellula. Un neurotrasmettitore è un messaggero chimico che trasmette segnali tra i neuroni. La ricaptazione recupera il glutammato fuori dalle cellule, mentre il metabolismo ne consente uso e riciclo. Se questo equilibrio cambia, può aumentare l'ipereccitabilità, cioè un'attività eccessiva dei neuroni. Può crescere anche lo stress per neuroni e astrociti, le cellule che aiutano il tessuto nervoso. Nei modelli sperimentali,

alcuni composti di *Ganoderma lucidum* hanno interagito con questi sistemi. I dati indicano un effetto indiretto sulla stabilità del circuito glutammatergico, più che un'azione diretta sul glutammato [58][59][60]. Questo risultato è coerente con la biologia cerebrale, dove segnali energetici e sinaptici sono sempre legati. Quando energia e nutrienti abbondano, mTOR tende a favorire crescita, sintesi delle proteine e rimodellamento cellulare. La sintesi proteica produce nuove proteine, necessarie per mantenere e cambiare le funzioni delle cellule. Quando prevale lo stress metabolico, l'energia disponibile non basta invece per sostenere tutte le funzioni richieste. AMPK si attiva quindi per ridurre il consumo di energia e ristabilire l'equilibrio. Nel tessuto nervoso, questo bilanciamento regola sia la capacità delle cellule di restare vive e funzionanti sia il cambiamento delle sinapsi. Le sinapsi possono infatti rafforzarsi o indebolirsi nel tempo in base agli stimoli ricevuti. Il tema ha quindi effetti concreti: una rete che consuma troppa o poca energia può perdere stabilità. Inoltre, una trasmissione glutammatergica mal regolata può aumentare fragilità già presenti [30][20][58]. In questo quadro, alcuni dati preclinici sostengono l'ipotesi di un effetto immunomodulante del reishi. Un immunomodulante regola la risposta immunitaria senza bloccarla in modo generale e senza criterio. Questo effetto può riguardare anche il sistema nervoso, dove infiammazione, metabolismo e segnali sinaptici sono legati [4][43][59]. In vari modelli, i suoi composti bioattivi sembrano ridurre alcuni circuiti cellulari legati allo stress. Sembrano anche sostenere vie di adattamento più ordinate, senza sostituire i normali sistemi di controllo. Tuttavia, un meccanismo osservato in laboratorio non produce per forza lo stesso effetto nell'uomo. Il dato offre quindi un razionale scientifico, non una promessa di cura. Reishi, mTOR e AMPK sono tre chiavi per studiare un possibile controllo più ampio dell'omeostasi neuronale. L'omeostasi è la capacità di mantenere stabile l'ambiente delle cellule. Il glutammato è invece il punto in cui questo controllo appare più evidente [30][20][58]. Questa visione spiega perché i ricercatori studiano un sistema complesso, invece di cercare un solo bersaglio. Nel cervello, i segnali eccitatori dipendono dall'energia, dalle cellule di supporto e dall'infiammazione del microambiente. Il microambiente è lo spazio vicino alle cellule, con



nutrienti, segnali chimici e condizioni locali. Se il metabolismo cambia, la cellula può gestire peggio calcio, neurotrasmettitori e stress ossidativo. Lo stress ossidativo nasce quando le molecole reattive superano le difese antiossidanti e danneggiano le cellule. In questo sistema, AMPK e mTOR regolano le soglie che guidano le risposte cellulari. Il glutammato mostra invece con maggiore chiarezza quando il sistema perde il proprio equilibrio. Il reishi interessa perché, almeno nei modelli, sembra agire su queste soglie di controllo. Non sembra invece intervenire in modo diretto sul segnale nervoso [58][60]. Il legame tra energia cellulare e neurotrasmissione comprende tre piani distinti ma connessi. Sono il segnale intracellulare, il supporto della glia e la fragilità dei circuiti eccitatori. Il segnale intracellulare è la comunicazione dentro la cellula, svolta tramite molecole e vie di trasduzione. Le vie di trasduzione sono catene di reazioni che portano un segnale da un punto all'altro. I tre punti seguenti descrivono questo percorso. I possibili benefici del reishi non sembrano quindi dipendere da un solo bersaglio. Potrebbero derivare da una rete di segnali che si influenzano a vicenda. I punti chiave sono questi:

- mTOR lega la quantità di energia disponibile al controllo della trasmissione sinaptica.
- AMPK può spostare l'equilibrio verso il risparmio di energia e l'autolimitazione.
- Gli astrociti regolano la clearance del glutammato, cioè la sua rimozione dallo spazio fuori dalle cellule.
- La neuroinfiammazione può aumentare i difetti del sistema che regola il glutammato.

Il legame tra energia e segnali nervosi comprende tre livelli: vie cellulari, aiuto della glia e fragilità dei circuiti eccitatori. La glia comprende le cellule che sostengono i neuroni e ne regolano l'ambiente. Le vie cellulari trasmettono invece segnali dentro la cellula tramite diverse molecole. I punti seguenti descrivono nel dettaglio questi tre livelli.

9.1 mTOR e trasmissione glutammatergica: il legame di base

mTOR non regola solo la crescita e la sintesi delle proteine. Nei neuroni modula anche la forza delle sinapsi e la disponibilità dei componenti che rispondono al glutammato [58][60]. In termini semplici, il cervello usa mTOR per adattare l'attività

all'energia disponibile e ai bisogni della rete. Quando il segnale mTOR è troppo alto o basso, la trasmissione eccitatoria può perdere efficacia o stabilità. Ciò può influire sulla plasticità sinaptica e sulla capacità delle cellule di resistere allo stress. La plasticità sinaptica permette alle connessioni nervose di cambiare forza nel corso del tempo. Questo aspetto conta soprattutto nei circuiti dove il glutammato sostiene apprendimento e memoria. Se i sistemi di controllo si indeboliscono, lo stesso glutammato può però favorire un'eccitazione eccessiva. Il reishi rientra in questo quadro grazie ai risultati ottenuti in alcuni modelli tumorali e metabolici. In tali modelli, alcuni estratti hanno interagito con AMPK e mTOR [30][20]. I dati indicano quindi una possibile influenza indiretta anche sui circuiti nervosi. Il rapporto tra AMPK e mTOR lega l'energia disponibile alla scelta tra risparmio e attività cellulare. Se l'energia appare insufficiente, AMPK può frenare i processi costosi e favorire un assetto più prudente. Questo effetto non equivale a un'azione farmacologica diretta sul glutammato. Può però cambiare il contesto cellulare nel quale il neurotrasmettitore agisce. Il punto non è quindi attribuire al fungo un effetto diretto da neurofarmaco. Un composto che regola l'energia può comunque avere effetti sul sistema del glutammato. Il legame tra reishi e mTOR offre soprattutto una chiave per leggere questi possibili effetti. Il fungo potrebbe spostare l'equilibrio tra crescita, adattamento e controllo dell'eccitazione dei neuroni. Il limite resta chiaro: le prove più solide vengono da studi su cellule e animali. Da sole, non permettono di dedurre un effetto clinico sul glutammato umano [58].

9.2 Gli astrociti e la clearance del glutammato

Gli astrociti formano il principale sistema che controlla il glutammato nel cervello; lo rimuovono dallo spazio tra le cellule, lo riciclano e limitano la durata del segnale [59,60]. Se questo processo rallenta, il segnale eccitatorio dura più a lungo. Aumenta così il rischio di eccitotossicità, cioè di danno causato da uno stimolo eccessivo. In alcune condizioni, mTOR può attivare la glia e sostenere risposte che cambiano l'equilibrio del tessuto [58]. I composti bioattivi del reishi hanno mostrato effetti antinfiammatori e di controllo cellulare in altri modelli biologici [4,43]. Questi effetti potrebbero aiutare gli astrociti a gestire



lo stress presente nell'ambiente locale. Non mostrano però che il fungo rimuova direttamente il glutammato. Indicano piuttosto un ambiente meno favorevole al suo accumulo anomalo. Contano infatti sia la quantità rilasciata sia la capacità della glia di assorbirla. Gli astrociti non offrono soltanto un sostegno fisico ai neuroni. Regolano anche gli scambi di energia, le sostanze usate dalle cellule e l'equilibrio degli ioni. Se questi compiti perdono efficacia, il circuito nervoso raggiunge più facilmente una condizione di squilibrio. Il rapporto tra energia, infiammazione e astrociti aiuta quindi a capire i possibili effetti cerebrali [59,60].

9.3 Reishi, infiammazione e glutammato cerebrale

La neuroinfiammazione può cambiare il segnale del glutammato, perché agisce su glia, trasportatori e recettori [59][61]. I trasportatori spostano il neurotrasmettitore, mentre i recettori ricevono e trasmettono il suo segnale. Il reishi interessa soprattutto per l'effetto immunomodulante dei suoi composti. Nei modelli sperimentali, questi composti non bloccano le difese immunitarie. Sembrano invece rendere la risposta meno disordinata [4][43]. Il rapporto con il glutammato è quindi indiretto. Un ambiente meno infiammato può ridurre il rischio di un segnale eccitatorio continuo o mal gestito. Alcuni studi sul sistema nervoso indicano anche un ruolo di AMPK e dell'uso dell'energia [60][62]. Questi dati sostengono il legame tra metabolismo, cioè uso di energia e sostanze, e segnali nervosi. L'infiammazione può infatti ostacolare i trasportatori e ridurre il recupero del glutammato dopo il segnale. Può così creare un ambiente più esposto a stress ossidativo, attività continua e danni ai mitocondri. I mitocondri sono le parti della cellula che producono gran parte dell'energia necessaria. Questi studi aiutano a formulare ipotesi, ma non provano un effetto nell'uomo. Il possibile valore non deriva quindi da un'azione diretta contro il glutammato. Riguarda la capacità di favorire un ambiente cellulare più stabile nei modelli studiati. Questo meccanismo spiega come un fungo possa agire su stress e sinapsi senza essere un farmaco neurologico [5][59].

9.4 Quando il glutammato diventa un problema nei disturbi neurologici

Il glutammato serve per apprendere, ricordare e permettere ai neuroni di comunicare. Se il suo controllo cambia, può però aumentare troppo l'attività nervosa e rendere fragili le cellule [58][59]. Il problema non è quindi la molecola in sé, ma il suo accumulo o un segnale senza controllo. Per questo la ricerca studia bersagli che legano energia, infiammazione e attività delle sinapsi. AMPK e mTOR si trovano al centro di questi processi. Nei modelli sperimentali, alcuni composti del reishi hanno favorito un ambiente cellulare più stabile e meno infiammato [43][60] [61]. Il risultato non indica un trattamento diretto dei disturbi neurologici. Mostra invece che diverse vie possono agire insieme e compensarsi. Questo passaggio collega la ricerca sul cervello al possibile uso degli integratori. Aiuta inoltre a distinguere un meccanismo possibile da un effetto dimostrato nell'uomo. Davanti a un risultato positivo, occorre verificare se il circuito sia davvero cambiato. L'effetto potrebbe infatti riflettere soltanto una risposta breve e limitata della cellula. I possibili benefici richiedono quindi prudenza e vanno letti nel loro contesto fisiologico [58][59].

10. CRH, CORTISOLO E ASSE DELLO STRESS

L'asse dello stress parte da un segnale dell'ipotalamo, che prepara il corpo a reagire. Il CRH (ormone che avvia la risposta allo stress) stimola la parte anteriore dell'ipofisi. Questa ghiandola rilascia nel sangue ACTH (ormone che attiva i surreni). L'ACTH spinge poi la corteccia surrenale a produrre cortisolo [63][64] [65]. Il corpo trasforma così uno stimolo fisico o mentale in una risposta utile e misurabile. Se però lo stimolo dura a lungo, il sistema può perdere il suo equilibrio. Per questo il Reishi è citato come possibile aiuto, non come mezzo per bloccare l'asse. Potrebbe sostenere la rete neuroendocrina (legame tra nervi e ormoni), quando questa risulta alterata [66][67]. Il cortisolo, quindi, non è un ormone "negativo". È il principale glucocorticoide umano e ha un ruolo essenziale nel corpo. Dopo l'allarme, aiuta il corpo a tornare verso l'omeostasi (equilibrio interno) [68][69]. Il problema può nascere quando lo stress dura a lungo e il freno perde precisione. Possono risentirne il sonno, l'umore, l'uso dell'energia e l'infiammazione di



basso grado [66][67]. In questo quadro, il *ganoderma lucidum* può essere visto con cautela come aiuto al recupero. Gli studi, però, non provano che riduca il cortisolo nell'uomo in modo sicuro e costante [9][17]. Prima bisogna capire il processo, poi si può valutare una reishi integrazione in un piano più ampio. La scelta deve seguire criteri clinici e tenere conto delle condizioni della persona [6][7]. Per capire meglio il processo, è utile dividerlo in quattro passaggi:

- Il CRH prodotto dall'ipotalamo avvia la risposta ormonale e coordina il segnale nel cervello.
- Il cortisolo, principale glucocorticoide umano, frena l'asse HPA quando la risposta è ormai sufficiente.
- Lo stress duraturo, se dura a lungo, può cambiare i ritmi degli ormoni e il modo in cui il corpo li percepisce e li usa.
- Il Reishi può essere studiato come possibile aiuto per l'equilibrio, ma non come terapia.

Prima di parlare di benessere o adattamento, bisogna capire il percorso della risposta ormonale. Tutto parte da uno stressore (fattore che attiva l'allarme) e segue alcune tappe precise. Queste tappe mostrano anche in quali punti potrebbe agire il Reishi.

10.1 CRH e ACTH: come inizia la risposta endocrina allo stress

Il CRH rilasciato dall'ipotalamo attiva l'adenipofisi, cioè la parte anteriore dell'ipofisi. Questa ghiandola secerne nel sangue ACTH, l'ormone adrenocorticotropo [63][64] [65]. Il passaggio trasforma il segnale di minaccia in una risposta endocrina diffusa e misurabile. È una tappa chiave della fisiologia dello stress, cioè del normale lavoro del corpo. Permette infatti all'organismo di rendere subito disponibili energia e altre risorse [63]. Per capire il Reishi, questo asse offre soprattutto una visione di tutto il sistema. Il fungo è spesso legato al benessere e alla capacità di adattarsi. Il suo possibile ruolo, però, va posto dentro la rete neuroendocrina, non fuori da essa. Alcuni studi hanno esaminato come i segnali noradrenergici regolano i neuroni che producono CRH. Questi segnali sono mediati dalla noradrenalina, una sostanza usata dalle cellule nervose. I dati mostrano uno stretto dialogo tra stress, sistema nervoso autonomo e ipotalamo [64]. Negli studi sperimentali e clinici, il CRH avvia una serie ordinata di risposte. Non è quindi solo un marcatore astratto,

cioè un semplice dato da misurare [65][68]. Il meccanismo di base appare chiaro e prepara il passaggio al ruolo del cortisolo. È utile sia al lettore comune sia a chi cerca una spiegazione più tecnica. Lo stress non è un'entità vaga, ma una serie di passaggi che possiamo descrivere. Dopo l'avvio della risposta entra in gioco il cortisolo, che attiva ma aiuta anche il controllo.

10.2 Cortisolo e feedback negativo: il freno dell'asse HPA

Il cortisolo è il principale glucocorticoide umano e regola in modo essenziale l'asse HPA [70][68] [69]. All'inizio rende disponibili energia e risorse, poi aiuta a frenare la risposta. In questo modo riporta il corpo verso l'omeostasi (equilibrio delle sue funzioni). Il processo si chiama feedback negativo: il segnale cala quando la risposta è ormai sufficiente. Questo freno evita che lo stato di allarme duri più del necessario. Il tema riguarda il Reishi, perché molte persone lo legano a un maggiore equilibrio durante lo stress. Prima di valutare questo legame, bisogna capire come il corpo spegne da solo la risposta ormonale. Nelle condizioni critiche, la risposta al CRH e al cortisolo può cambiare nel tempo [68]. L'asse HPA è quindi un sistema dinamico, che varia secondo lo stato del corpo. Le revisioni recenti legano il suo controllo anche ai disturbi dell'umore e alle malattie durature [66][67]. I dati mostrano che il cortisolo agisce da regolatore e non va visto come "cattivo". Questa differenza è essenziale prima di parlare di adattogeni o integratori. Se lo stress continua, possono cambiare sia il ritmo sia l'equilibrio della risposta.

10.3 Stress cronico e cortisolo: cosa succede all'equilibrio ormonale

Quando lo stress dura a lungo, l'asse HPA non resta solo attivo: cambia anche la sua risposta [70][67]. Il cortisolo può perdere parte del ritmo circadiano, cioè dell'andamento nelle diverse ore del giorno. Può cambiare anche il modo in cui i tessuti percepiscono il segnale dei glucocorticoidi. Questi effetti contano perché lo stress cronico è legato a stanchezza, sonno scarso e problemi del metabolismo. Può inoltre accompagnarsi a un'inflammatione di basso grado, cioè lieve ma duratura [67]. Le revisioni recenti esaminano anche i legami con l'autoimmunità. In questa condizione, le difese del corpo colpiscono per



errore i suoi stessi tessuti. Il rapporto con gli ormoni è quindi più complesso di una semplice misura “alta o bassa” [67]. In questo quadro, il Reishi viene spesso cercato come possibile adattogeno. Un adattogeno dovrebbe aiutare il corpo a gestire meglio la risposta allo stress. Tuttavia, il Reishi non può essere considerato una cura per una condizione cronica [9][17]. Lo stress prolungato non è solo una sensazione, ma un cambio biologico che può causare danni. Un fungo medicinale può offrire al massimo un aiuto alla regolazione, non una soluzione definitiva. Questa lettura pone il possibile beneficio nel giusto contesto e rispetta i limiti delle prove.

10.4 Reishi e asse HPA: un possibile supporto adattogeno

Il Reishi è spesso definito adattogeno, perché potrebbe rendere più stabile la risposta agli stimoli fisici e mentali [9][17]. Per l'asse HPA, ciò indica un possibile aiuto nel bilanciare le fasi di allarme e recupero. Non indica, invece, un blocco del sistema che regola lo stress. Questa ipotesi richiede cautela, perché gli studi sull'uomo sono pochi e non danno risposte certe [9][17]. Uno studio su studentesse universitarie e uno sulla nevrasenia hanno rilevato segnali utili sullo stress percepito. La nevrasenia è una condizione legata a forte stanchezza e minore capacità di svolgere le attività. In entrambi i casi sono emersi anche possibili benefici per fatica e benessere generale [9][17]. Tuttavia, i dati non provano un effetto ormonale diretto né una riduzione certa del cortisolo. La ricerca indica quindi una possibile via, ma non conferma ancora un chiaro effetto clinico. Il fungo potrebbe aiutare durante lo stress, ma le prove disponibili restano limitate. Nasce quindi una domanda pratica: può servire quando il valore del cortisolo risulta alto?

10.5 Il Reishi è utile se hai cortisolo alto?

La domanda sul “cortisolo alto” è comune, ma un solo valore non descrive tutto il quadro clinico. Non ci sono prove solide che il Reishi riduca questo ormone nell'uomo in modo affidabile [9,17,68]. Il fungo può essere valutato come aiuto generale per il benessere e la risposta allo stress. Un vero squilibrio ormonale richiede però una visita medica e, quando servono, esami mirati [6,7]. Questo limite aiuta anche ad evitare un uso scorretto della parola “adattogeno”. Nel

linguaggio comune, infatti, il termine può diventare una risposta vaga a ogni ansia o stanchezza. Il reishi può rientrare in un piano di supporto, ma non cura la causa del problema ormonale. Se il dubbio riguarda il cortisolo, bisogna prima capire da dove nasce il dato. Tra le possibili cause ci sono stress, sonno scarso, farmaci o altre condizioni cliniche. Solo dopo questa verifica si può valutare con cautela il *ganoderma lucidum* come integrazione di contesto.

11. USO PRATICO, SCELTA E SICUREZZA

Prima di comprare o usare il reishi, bisogna valutare prodotto, persona e scopo. Contano il tipo di preparato, la dose, la concentrazione e la durata dell'uso. Il motivo è semplice: il *Ganoderma lucidum* non contiene un solo principio attivo. Contiene polisaccaridi, triterpeni e altre sostanze bioattive (capaci di agire nel corpo). Le quantità cambiano con la coltura, il metodo di estrazione e la parte usata [1][2]. Perciò, polvere, estratto e spore non sono prodotti equivalenti [1][2]. Nei soggetti sani, gli studi mostrano in genere una buona tollerabilità. Tuttavia, questi dati non provano che l'integratore sia adatto a tutti [6][7][12]. Anche la filiera, dalla coltura al prodotto finale, deve guidare la scelta. Le differenze tra prodotti possono contare quanto la dose e la durata dell'uso. Questo metodo segue le regole generali sui botanicals (prodotti vegetali usati come integratori o supporti). Queste regole danno peso all'identità, alla tracciabilità e ai dati sul prodotto [6][7]. Aiutano anche a evitare un errore comune: credere che “naturale” significhi sempre “sicuro” o “efficace”. I componenti del reishi possono agire sulle difese immuni, sull'infiammazione e sull'uso dell'energia [1][2][4][5][10]. I meccanismi noti rendono possibile questa azione, ma non provano da soli un beneficio clinico. Serve quindi una domanda concreta: il prodotto scelto è davvero simile a quello studiato? Uno studio su 16 volontari ha valutato 2 g di estratto due volte al giorno per 10 giorni. Il prodotto è stato ben tollerato e non ha causato effetti avversi rispetto al placebo [12]. Questo dato offre un riferimento reale per un uso breve. Tuttavia, non prova la sicurezza per usi lunghi, persone fragili o assunzione insieme a farmaci. La breve durata non permette neppure di rilevare rischi tardivi. Inoltre, non consente di confrontare prodotti molto diversi. Le revisioni critiche confermano che gli studi sono numerosi, ma poco omogenei. L'affidabilità



dipende anche da come il preparato viene prodotto e descritto [7][2] [14]. Queste differenze hanno un peso biologico. Gli effetti possono cambiare in base alle sostanze presenti in maggior quantità. Possono prevalere polisaccaridi che modulano le difese, triterpeni antinfiammatori o sostanze meno note [1][4] [5][11]. Lo stesso criterio vale per i possibili benefici. Il Reishi è stato studiato come supporto per difese immuni, metabolismo e qualità di vita [8][3] [16][9] [22]. Questo non significa che ogni prodotto agisca allo stesso modo o sia adatto a tutti. Il suo ruolo più realistico è quello di complemento, non di cura sostitutiva. Può avere più senso per chi cerca un aiuto graduale e sceglie prodotti ben descritti. È meno adatto se si cerca un effetto rapido o se l'etichetta offre pochi dati. Serve più cautela anche quando la persona segue già altre terapie. Il criterio più sicuro è semplice: prima si valutano qualità e salute, poi si decide sull'uso [6][7] [12]. Prima dell'acquisto e dell'uso, è utile valutare alcuni criteri semplici:

- verificare la specie, la parte usata e la standardizzazione dichiarata;
- preferire prodotti con dose e origine ben indicate in etichetta;
- controllare la compatibilità con farmaci e condizioni di salute;
- usare il Reishi come supporto, non al posto delle terapie.

Per un uso pratico, non conta solo la quantità di prodotto da assumere. Bisogna anche capire quando è necessaria più cautela. I punti seguenti aiutano a valutare qualità, aspettative e sicurezza prima di iniziare.

11.1 Reishi e sicurezza: per chi serve più cautela

Un integratore può essere ben tollerato, ma la sicurezza dipende sempre dal contesto. Serve più cautela con farmaci, malattie complesse o usi lunghi senza controllo sanitario [12][14]. Lo scopo non è creare allarme. Tuttavia, un prodotto naturale non è sempre innocuo. Il rischio dipende anche dalla qualità e dal tipo di preparato: estratto, polvere o spore. Il fungo può modulare le vie immunitarie e infiammatorie (segnali che regolano difese e infiammazione). Per questo, bisogna valutarne l'uso in base allo stato di salute [3][4] [5][11]. Nei volontari sani, un uso breve è

stato ben tollerato. Il risultato, però, non vale in modo automatico per ogni persona o malattia [12]. Le revisioni recenti descrivono molti studi, ma con metodi e prodotti molto diversi. La scelta deve considerare composizione, standardizzazione (quantità definita di alcune sostanze) e scopo d'uso [14]. Serve più attenzione soprattutto per chi segue terapie o ha un quadro clinico fragile. La sicurezza dipende anche da come l'etichetta descrive, documenta e controlla il prodotto.

11.2 Come leggere etichette e certificazioni dei prodotti di Reishi

L'etichetta aiuta a capire la qualità e le vere caratteristiche di un integratore. Dovrebbe indicare specie, parte usata, tipo di estratto, standardizzazione e certificazioni di qualità [6][7] [14]. Senza questi dati, è molto difficile confrontare due prodotti. Sapere cosa cercare riduce il rischio di scegliere solo in base alla pubblicità. Le linee guida NIH e WHO richiedono controlli specifici per i botanicals (prodotti vegetali usati come integratori). I controlli riguardano sicurezza, effetto e chiarezza dei dati [6][7]. La popolarità, da sola, non basta. Una buona etichetta dovrebbe indicare se il prodotto deriva da corpo fruttifero, spora o micelio. Queste parti del fungo sono diverse e non hanno la stessa composizione [1][2]. La scelta può cambiare la quota di polisaccaridi e triterpeni. Può quindi variare anche la possibilità di ottenere gli effetti studiati [1][2] [11]. Leggere bene i dati commerciali aiuta a distinguere le prove reali dalle frasi di marketing. Dopo questo controllo, bisogna capire se il prodotto è adatto al proprio scopo.

11.3 Reishi sì o no? Quando vale la pena provarlo

Molti utenti pongono una domanda semplice: vale la pena provare il Reishi? La risposta corretta dipende dall'obiettivo. Può avere senso come supporto in un percorso più ampio di salute e prevenzione. Occorre però scegliere prodotti ben standardizzati e non avere aspettative poco realistiche [6][7] [14]. Non ha invece senso se si cercano effetti rapidi, sostitutivi o miracolosi. Le prove migliori mostrano segnali interessanti, ma non un effetto universale e immediato. Quando è presente, il beneficio tende a dipendere da dose, composizione e durata dell'assunzione [8][3] [16][9] [21][22]. Questo punto offre



una sintesi utile per decidere e collocare il Reishi nel posto giusto. È uno strumento forse utile, ma va inserito in un quadro coerente. Questo quadro comprende alimentazione, stile di vita e valutazione clinica, quando serve. Nella pratica, trova più spazio come supporto complementare. Ne trova meno quando si cerca una soluzione immediata a problemi complessi. Il punto decisivo resta la coerenza tra le aspettative e le prove disponibili. Il Reishi offre quindi un ampio tema di riflessione tra tradizione, ricerca e uso consapevole. Una scelta consapevole richiede anche di sapere quando rivolgersi al medico. Questo passo è particolarmente importante in presenza di farmaci o terapie in corso.

11.4 Reishi e interazioni: quando parlarne con il medico

Le interazioni sono un tema cruciale per ogni integratore, e il Reishi non fa eccezione. Spesso viene visto come naturale e delicato, ma il suo uso può richiedere attenzione. Questo vale soprattutto in presenza di farmaci o condizioni mediche particolari [6][7] [14]. Il tema non riguarda prescrizioni specifiche, ma richiama un principio fondamentale. Con terapie in corso o diagnosi complesse, bisogna parlarne con il medico o un professionista sanitario. Lo scopo è favorire fiducia e responsabilità prima di iniziare un integratore. Questa indicazione offre anche una risposta pratica a chi cerca informazioni utili. Dal punto di vista biologico, la cautela ha una base ancora più chiara. Il *Ganoderma lucidum* può agire su immunità, metabolismo glucidico e segnali intracellulari come AMPK e mTOR. Questi segnali regolano le cellule e possono avere rilievo in diverse malattie e terapie [30][19] [20][43]. Questa ampia azione potenziale spiega perché il prodotto non vada mai valutato da solo. La cautela serve anche perché il mercato offre preparati molto diversi. Inoltre, non tutti i prodotti hanno prove della stessa qualità. In un contesto reale, il Reishi va inserito con cura nel proprio quadro di salute. Non deve diventare un'aggiunta automatica. Dopo aver chiarito sicurezza, etichette, aspettative e interazioni, si può chiudere il percorso. La sintesi finale può così restare utile, scientifica ed equilibrata.

12. QUADRO COMPARATIVO E SINTESI DELLE EVIDENZE

La tabella riassume alcuni studi presenti nella bibliografia dell'articolo. Distingue le aree di ricerca e il messaggio generale dei lavori scelti.

Sintesi delle evidenze scientifiche

Anno pubblicazione	Area studiata	Cosa indicano gli studi
2012	oncologia	gli studi suggeriscono un possibile ruolo [18]
2019	mTOR e autofagia	le prove indicano possibili effetti [30]
2021	metabolismo lipidico	i risultati non sono uniformi [13]
2023	immunomodulazione	le prove indicano possibili effetti [3]
2024	stress e benessere percepito	sono stati osservati alcuni segnali [9]
2025	metabolismo glucidico	il segnale appare coerente [24]
2026	neuroinfiammazione	il segnale appare coerente [43]

13. SINTESI EDITORIALE E CONCLUSIONI

LETTURA EDITORIALE DELLE EVIDENZE

Leggendo gli studi raccolti qui, abbiamo trovato dati coerenti per *Ganoderma lucidum* in alcuni ambiti, ma non uniformi. Le prove più solide che abbiamo esaminato riguardano la risposta immunitaria, alcuni segnali metabolici e processi cellulari studiati in laboratorio. Negli esseri umani, i risultati che abbiamo visto indicano soprattutto un possibile supporto aggiuntivo. Non mostrano invece un effetto autonomo e costante. La ricerca che abbiamo analizzato resta attiva perché coinvolge immunità, metabolismo, stress e segnali interni alle cellule. Le basi biologiche ci sembrano plausibili, ma la conferma clinica varia molto tra gli ambiti.

I limiti principali che abbiamo notato riguardano prodotti diversi, dosi variabili e gruppi spesso piccoli. Per molti meccanismi discussi, abbiamo visto che prevalgono ancora gli studi preclinici (test in laboratorio o su animali). Inoltre, estratti, spore e polveri hanno profili chimici diversi. I loro risultati non possono quindi essere confrontati in modo diretto. Abbiamo riscontrato che mancano prove

cliniche solide soprattutto su stress, sonno e sistema ormonale. Riteniamo quindi necessaria prudenza quando si passa da un meccanismo possibile all'uso pratico.

NOTA CRITICA FINALE

Le prove sul Reishi che abbiamo analizzato richiedono una netta distinzione tra ipotesi plausibili ed effetti dimostrati nell'uomo. Molti dati citati derivano da studi preclinici (test in laboratorio o su animali). Questi lavori chiariscono alcuni meccanismi, ma non provano un beneficio certo per le persone. Il limite che abbiamo riscontrato riguarda soprattutto mTOR, AMPK, neuroprotezione, risposta allo stress e autofagia (riciclo delle parti cellulari). In tali aree i segnali sono forti, ma l'uso pratico resta incerto. Anche gli studi umani che abbiamo esaminato spesso includono pochi soggetti e prodotti diversi. Anche la forma del prodotto crea un limite importante. Estratto, spore, corpo fruttifero e micelio non sono equivalenti. Il micelio è la rete di filamenti che forma la parte vegetativa del fungo. Ogni forma può avere un diverso profilo chimico. Di conseguenza, non possiamo estendere gli stessi risultati a tutti i prodotti. Gli studi non chiariscono sempre dose, durata e quota assorbita. Le prove più fragili che abbiamo trovato



riguardano cortisolo, sonno, energia mentale, ormoni, orexina e glutammato. In questi ambiti i dati sono soprattutto indiretti. Gli studi mostrano inoltre risultati non uniformi sull'uso di zuccheri e grassi. Alcuni riportano possibili effetti utili, mentre altri non trovano differenze rilevanti tra i gruppi. Questa discordanza non annulla l'interesse scientifico, ma vieta conclusioni troppo semplici. Il Reishi ha basi biologiche interessanti e molti dati preclinici. Tuttavia, la conferma nell'uomo richiede studi più ampi, uniformi e ben controllati. Solo così sapremo quali effetti sono ripetibili, per chi, con quale prodotto e in quale contesto.

CONCLUSIONI E SINTESI EDITORIALE

Dagli studi esaminati in questo articolo, il Reishi ci appare con un ruolo particolare nella nutrizione funzionale e nella ricerca sui funghi medicinali. Unisce un uso antico, una chimica complessa e un moderno interesse scientifico. I lavori che abbiamo analizzato indicano possibili effetti su difese immunitarie, infiammazione, stress ossidativo e uso dell'energia. Esaminano anche vie cellulari come mTOR e AMPK. Questa rete di azioni è interessante, ma difficile da riassumere. Il fungo non agisce con un solo meccanismo. I suoi effetti cambiano con parte usata, estrazione, dose e standardizzazione. In pratica, riteniamo che il Reishi possa offrire un supporto aggiuntivo in alcuni contesti. Gli studi che abbiamo letto riguardano soprattutto metabolismo, benessere generale, risposta immunitaria e specifici processi biologici. Tuttavia, in molte aree mancano ancora conferme cliniche solide. Ciò vale per stress, sonno, energia mentale, colesterolo e controllo della glicemia. I dati mostrano alcuni segnali, ma non danno risposte certe. Abbiamo visto che le prove sono più affidabili quando prodotto e metodo sono ben descritti. Diventano più deboli se gli studi confrontano prodotti diversi. Il Reishi mostra bene quanto nutrizione, metabolismo e prevenzione siano legati tra loro. Un fungo medicinale può interagire con energia cellulare, infiammazione e risposta allo stress. Può anche influire sul microbiota (insieme dei microrganismi intestinali). Questa visione evita sia facili entusiasmi sia rifiuti senza basi. La ricerca che abbiamo esaminato indica un potenziale reale, ma ancora parziale. Il tema collega biochimica, pratica clinica e qualità delle informazioni. Apre inoltre lo studio di

altri alimenti funzionali e composti attivi sulle stesse vie biologiche.

Aggiornato al 22/10/2026. Questo contenuto riflette una sintesi divulgativa delle evidenze scientifiche al momento della pubblicazione e non sostituisce il parere medico.

14. TRASPARENZA E RESPONSABILITÀ SCIENTIFICA

L'Intelligenza Artificiale è stata impiegata esclusivamente come strumento di supporto editoriale e documentale. Tutti i contenuti, le interpretazioni, le citazioni bibliografiche e le conclusioni sono stati verificati, revisionati e approvati dall'autore, che ne assume la piena responsabilità scientifica.

Il manoscritto è stato inoltre sottoposto a revisione tra pari (peer review) indipendente prima della pubblicazione.

Per garantire la massima trasparenza, la cronologia completa dell'articolo, comprensiva delle date di sottomissione, revisione, accettazione e pubblicazione, nonché delle informazioni sul processo di peer review, è disponibile nella pagina dedicata alla Storia dell'articolo.

15. RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- [1] **Unlocking the therapeutic potential of bioactive compounds in *Ganoderma lucidum*: a new frontier in natural medicine**
Khanal et al., 2025
3 Biotech
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13205-025-04353-y>
- [2] ***Ganoderma lucidum*—From Ancient Remedies to Modern Applications: Chemistry, Benefits, and Safety**
Plosca et al., 2025
Antioxidants
DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox14050513>
- [3] **Evaluation of Immune Modulation by b-1,3; 1,6 D-Glucan Derived from *Ganoderma lucidum* in Healthy Adult Volunteers, A Randomized Controlled Trial**
Chen S-N et al., 2023
Foods
DOI: <https://doi.org/10.3390/foods12030659>



- [4] Immunomodulatory Effects of *Ganoderma lucidum* Bioactive Compounds on Gut–Brain and Gut–Liver Axis Disorders
Zhao L et al., 2025
Current Issues in Molecular Biology. 2025;47(10):842.
DOI: <https://doi.org/10.3390/cimb47100842>
- [5] Anti-Inflammatory Potential of *Ganoderma lucidum* Triterpenes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Evidence
Pozzobon et al., 2026
Pharmaceuticals
DOI: <https://doi.org/10.3390/ph19010188>
- [6] Botanical Supplement Fact Sheets
2026
NIH
DOI: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-Botanicals/>
- [7] Research guidelines for evaluating the safety and efficacy of herbal medicines
1993
WHO
DOI: <https://www.who.int/publications/i/item/9290611103>
- [8] *Coriolus Versicolor* and *Ganoderma Lucidum* Related Natural Products as an Adjunct Therapy for Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials
Li X et al., 2019
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00703>
- [9] Efficacy of Lingzhi or Reishi Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) Supplementation on Psychological Stress and Selective Fitness Profile Parameters in Female College Students in West Bengal, India
Mitra et al., 2024
International Journal of Medicinal Mushrooms
DOI: <https://doi.org/10.1615/intjmedmushrooms.2024055300>
- [10] Biochemical and Pharmacological aspects of *Ganoderma lucidum*: Exponent from the in vivo and computational investigations
Hossen et al., 2022
Biochemistry and Biophysics Reports
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2022.101371>
- [11] The Versatile Functions of *G. Lucidum* Polysaccharides and *G. Lucidum* Triterpenes in Cancer Radiotherapy and Chemotherapy
Xu et al., 2021
Cancer Management and Research
DOI: <https://doi.org/10.2147/cmar.s319732>
- [12] Safety and Tolerability of *Ganoderma lucidum* in Healthy Subjects: A Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial
Wicks et al., 2007
The American Journal of Chinese Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1142/S0192415X07004928>
- [13] The beneficial effects of *Ganoderma lucidum* on cardiovascular and metabolic disease risk
Chan et al., 2021
Pharmaceutical Biology
DOI: <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1969413>
- [14] *Ganoderma lucidum* (Reishi) an edible mushroom; a comprehensive and critical review of its nutritional, cosmeceutical, mycochemical, pharmacological, clinical, and toxicological properties
Ahmad et al., 2021
Phytotherapy Research
DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7215>
- [15] Spore Powder of *Ganoderma lucidum* Improves Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Endocrine Therapy: A Pilot Clinical Trial
Zhao et al., 2012
Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/809614>
- [16] *Ganoderma lucidum* dry extract supplementation modulates T lymphocyte function in older women
Iser-Bem et al., 2024
British Journal of Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114524001144>



- [17] A Randomized, Double-Blind and Placebo-Controlled Study of a *Ganoderma lucidum* Polysaccharide Extract in Neurasthenia
Tang et al., 2005
Journal of Medicinal Food
DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2005.8.53>
- [18] *Ganoderma lucidum*(Reishi mushroom) for cancer treatment
Jin et al., 2012
Cochrane Database of Systematic Reviews
DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007731.pub2>
- [19] Antidiabetic activity of *Ganoderma lucidum* polysaccharides F31 down-regulated hepatic glucose regulatory enzymes in diabetic mice
Xiao et al., 2017
Journal of Ethnopharmacology
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.11.044>
- [20] *Ganoderma lucidum* Extract Reduces Insulin Resistance by Enhancing AMPK Activation in High-Fat Diet-Induced Obese Mice
Lee et al., 2020
Nutrients
DOI: <https://doi.org/10.3390/nui12113338>
- [21] Clinical Evaluation of *Ganoderma lucidum* Spore Oil for Triglyceride Reduction: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study
Wang et al., 2025
Nutrients
DOI: <https://doi.org/10.3390/nui17050844>
- [22] *Ganoderma lucidum* Effects on Mood and Health-Related Quality of Life in Women with Fibromyalgia
Pazzi et al., 2020
Healthcare
DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare8040520>
- [23] Triterpenes From *Ganoderma lucidum* Induce Autophagy in Colon Cancer Through the Inhibition of p38 Mitogen-Activated Kinase (p38 MAPK)
Thyagarajan et al., 2010
Nutrition and Cancer
DOI: <https://doi.org/10.1080/01635580903532390>
- [24] Comparing the Effects of *Ganoderma lucidum* and Kombucha Mushrooms on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial
Yekefallah et al., 2025
Clinical Diabetes
DOI: <https://doi.org/10.2337/cd25-0032>
- [25] *Ganoderma lucidum* Ameliorates Non-Alcoholic Steatosis by Upregulating Energy Metabolizing Enzymes in the Liver
Jung et al., 2018
Journal of Clinical Medicine
DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm7060152>
- [26] Therapeutic potential of the medicinal mushroom *Ganoderma lucidum* in metabolic syndrome: Antioxidant, hypoglycemic, and hepatoprotective activities
Petryn et al., 2026
Biomedicine & Pharmacotherapy
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2026.119138>
- [27] A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of *Ganoderma lucidum* for the treatment of cardiovascular risk factors of metabolic syndrome
Klupp et al., 2016
Scientific Reports
DOI: <https://doi.org/10.1038/srep29540>
- [28] Anti-diabetic effects of *Ganoderma lucidum*
Ma et al., 2015
Phytochemistry
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.02.017>
- [29] Study of potential cardioprotective effects of *Ganoderma lucidum*(Lingzhi): results of a controlled human intervention trial
Chu et al., 2012
British Journal of Nutrition
DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114511003795>
- [30] ReishiMax inhibits mTORC1/2 by activating AMPK and inhibiting IGFR/PI3K/Rheb in tumor cells
Sohretoglu et al., 2019
Signal Transduction and Targeted Therapy
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-019-0056-7>



- [31] **Sporoderm-Broken Spores of *Ganoderma lucidum* Inhibit the Growth of Lung Cancer: Involvement of the Akt/mTOR Signaling Pathway**
Chen et al., 2016
Nutrition and Cancer
DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1208832>
- [32] **Sporoderm-Removed *Ganoderma lucidum* Spore Powder May Suppress the Proliferation, Migration, and Invasion of Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells Through PI3K/AKT/mTOR and Erk Pathway**
Liu et al., 2021
Integrative Cancer Therapies
DOI: <https://doi.org/10.1177/15347354211062157>
- [33] **Regulation of Apoptosis and Autophagy in Hepatoblastoma Cells by *Ganoderma lucidum* Polysaccharides Through the Akt/mTOR Pathway**
Ge Y et al., 2025
Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2025;50(9):2432-2441.
DOI: <https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20241223.401>
- [34] **Genetic Inactivation of mTORC1 or mTORC2 in Neurons Reveals Distinct Functions in Glutamatergic Synaptic Transmission**
McCabe MP et al., 2020
eLife. 2020;9:e51440.
DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.51440>
- [35] **mTOR Promotes Astrocyte Activation and Participates in Neuropathic Pain Through Upregulation of RIP3**
Dong B et al., 2025
Neurochemical Research. 2025;50(2):93.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-025-04341-x>
- [36] ***Ganoderma lucidum* stimulates autophagy-dependent longevity pathways in *Caenorhabditis elegans* and human cells**
Peng et al., 2021
Aging
DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.203068>
- [37] ***Ganoderma lucidum* Spore Powder Alleviates Metabolic-Associated Fatty Liver Disease by Improving Lipid Accumulation and Oxidative Stress via Autophagy**
Zhang et al., 2024
Antioxidants
DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox13121501>
- [38] **Proteoglycan Extracted from *Ganoderma lucidum* Ameliorated Diabetes-Induced Muscle Atrophy via the AMPK/SIRT1 Pathway In Vivo and In Vitro**
Li et al., 2023
ACS Omega
DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c03513>
- [39] **Effect of the Lingzi or Reishi Medicinal Mushroom *Ganoderma lucidum* (Agaricomycetes) on Hyperglycemia and Dyslipidemia with Experimental Metabolic Syndrome**
Petryn et al., 2023
International Journal of Medicinal Mushrooms
DOI: <https://doi.org/10.1615/IntJMedMushrooms.2023047834>
- [40] **Amelioration of the Lipogenesis, Oxidative Stress and Apoptosis of Hepatocytes by a Novel Proteoglycan from *Ganoderma lucidum***
Yuan et al., 2020
Biological and Pharmaceutical Bulletin
DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b20-00358>
- [41] **Polysaccharides from *Ganoderma lucidum* attenuate cognitive impairment in 5xFAD mice by inhibiting oxidative stress and modulating mitochondrial dynamics via the Nrf2/antioxidative axis activation**
Liu et al., 2025
Metabolic Brain Disease
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11011-025-01601-1>
- [42] ***Ganoderma calidophilum*-derived highly oxygenated lanostane triterpenoids: Multitarget neuroprotection through AMPK/mTOR/SIRT1 axis modulation and gut-brain axis crosstalk**
Guo et al., 2025
Bioorganic Chemistry
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2025.108757>



- [43] **Ganoderma lucidum mediates microglial polarization and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by reducing oxidative stress and inhibiting NF- κ B/STAT3 pathway**
Zhang et al., 2026
Chinese Medicine
DOI: <https://doi.org/10.1186/s13020-026-01327-x>
- [44] **Ultrasound-Assisted Extraction of Neuroprotective Antioxidants from Ganoderma lucidum Optimized by RSM-ANN-GA Hybrid Modeling**
Cui J et al., 2025
Ultrasonics Sonochemistry. 2025;121:107528.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2025.107528>
- [45] **Ganoderic Acid A Promotes Functional Recovery After Traumatic Brain Injury by Protecting Blood–Brain Barrier Integrity and Modulating Microglial Polarization**
Wu J et al., 2026
Journal of NeuroImmune Pharmacology. 2026;21:20.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11481-026-10289-8>
- [46] **Intranasal administration of Ganoderma lucidum-derived exosome-like nanovesicles ameliorates cognitive impairment by reducing inflammation in a mouse model of Alzheimer's disease**
Mi et al., 2025
Frontiers in Pharmacology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1572771>
- [47] **AMP-activated protein kinase and nitric oxide regulate the glucose sensitivity of ventromedial hypothalamic glucose-inhibited neurons**
Murphy et al., 2009
American Journal of Physiology-Cell Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00127.2009>
- [48] **Oxidative stress induces phosphorylation of neuronal NOS in cardiomyocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK)**
Kar et al., 2015
Biochemical and Biophysical Research Communications
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.113>
- [49] **Blocking the vicious cycle nNOS/peroxynitrite/AMPK by S-nitrosoglutathione: implications for stroke therapy**
Khan M et al., 2015
BMC Neuroscience. 2015;16:42.
DOI: <https://doi.org/10.1186/s12868-015-0179-x>
- [50] **Inhibition of the AMPK/nNOS pathway for neuroprotection in stroke**
Khan M et al., 2016
Neural Regeneration Research. 2016;11(3):398-399.
DOI: <https://doi.org/10.4103/1673-5374.179039>
- [51] **A Functional Link between AMP-Activated Protein Kinase and Orexin Mediates the Effect of BMP8B on Energy Balance**
Martins L et al., 2016
Cell Reports. 2016;16(8):2231-2242.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.07.045>
- [52] **Morphological Study of Orexin Neurons in the Hypothalamus of the Long-Evans Rat, with Special Reference to Colocalization of Orexin and NADPH-Diaphorase or Neuronal Nitric Oxide Synthase Activities**
Cheng SB et al., 2003
Neuroscience Research. 2003;46(1):53-62.
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0168-0102\(03\)00026-9](https://doi.org/10.1016/s0168-0102(03)00026-9)
- [53] **Endogenous Nitric Oxide Inhibits, Whereas Awakening Stimuli Increase, the Activity of a Subset of Orexin Neurons**
Yamakawa et al., 2018
Biological and Pharmaceutical Bulletin
DOI: <https://doi.org/10.1248/bpb.b18-00633>
- [54] **Nitric Oxide Mediates Selective Degeneration of Hypothalamic Orexin Neurons through Dysfunction of Protein Disulfide Isomerase**
Obukuro K et al., 2013
Journal of Neuroscience. 2013;33(31):12557-12568.
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0595-13.2013>
- [55] **Orexin A activates locus coeruleus cell firing and increases arousal in the rat**
Hagan et al., 1999
Proceedings of the National Academy of Sciences
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.19.10911>



- [56] **The Orexin/Hypocretin System Modulates Amygdala-Dependent Threat Learning through the Locus Coeruleus**
Sears RM et al., 2013
Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2013;110(50):20260-20265.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1320325110>
- [57] **Orexin Modulates Behavioral Fear Expression through the Locus Coeruleus**
Soya S et al., 2017
Nature Communications. 2017;8:1606.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01782-z>
- [58] **Physiological and Pathological Role of mTOR Signaling in Astrocytes**
Hochmuth et al., 2025
Neurochemical Research
DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-024-04306-6>
- [59] **Astrocytic Glutamate Uptake and Signaling as Novel Targets for Antiepileptogenic Therapy**
Peterson AR et al., 2020
Frontiers in Neurology. 2020;11:1006.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01006>
- [60] **SLC38A10 Regulate Glutamate Homeostasis and Modulate the AKT/TSC2/mTOR Pathway in Mouse Primary Cortex Cells**
Tripathi et al., 2022
Frontiers in Cell and Developmental Biology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.854397>
- [61] **Diet Therapy Restores Glutamatergic Input to Orexin/Hypocretin Neurons After Traumatic Brain Injury in Mice**
Elliott JE et al., 2018
Sleep. 2018;41(3):zsx212.
DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx212>
- [62] **Monosynaptic Glutamatergic Activation of Locus Coeruleus and Other Lower Brainstem Noradrenergic Neurons by C1 Cells in Mice**
Holloway BB et al., 2013
Journal of Neuroscience. 2013;33(48):18792-18805.
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2916-13.2013>
- [63] **Noradrenergic Activation in the Paraventricular Nucleus During Acute and Repeated Immobilization Stress: An In Vivo Microdialysis Study**
Pacak K et al., 1992
Brain Research. 1992;589(1):91-96.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)91165-b](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)91165-b)
- [64] **Regulation of corticotropin releasing hormone neuronal network activity by noradrenergic stress signals**
Gouws et al., 2022
The Journal of Physiology
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283328>
- [65] **Continuous Administration of Human Corticotropin-Releasing Hormone in the Absence of Glucocorticoid Feedback in Man**
Ur E et al., 1995
Neuroendocrinology. 1995;61(2):191-197.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000126840>
- [66] **The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in depression across the female reproductive lifecycle: current knowledge and future directions**
Hantsoo et al., 2023
Frontiers in Endocrinology
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1295261>
- [67] **Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Cortisol Dysregulation**
Núñez SG et al., 2025
International Journal of Molecular Sciences. 2025;26(20):9994.
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms26209994>
- [68] **ACTH and Cortisol Responses to CRH in Acute, Subacute and Prolonged Critical Illness: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Crossover Cohort Study**
Peeters B et al., 2018
Intensive Care Medicine. 2018;44(12):2048-2058.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5427-y>



- [69] Defining a Serum Cortisol Cutoff After CRH Stimulation for the Diagnosis of ACTH Deficiency: A Retrospective Study Validated by a National Registry
Izuchi T et al., 2026
Frontiers in Endocrinology. 2026;17:1741709.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2026.1741709>
- [70] Role of Paraventricular Noradrenergic/Epinephrine Inputs on Hypothalamo-Pituitary-Adrenal Axis Responses to Acute and Chronic Stress
Flak JN et al., 2014
European Journal of Neuroscience. 2014;39(11):1903-1911.
DOI: <https://doi.org/10.1111/ejn.12587>
- [71] Reducing neuronal nitric oxide synthase expression in the ventromedial hypothalamus increases body weight and blood glucose while decreasing physical activity in female mice
Hirschberg PR et al., 2024
bioRxiv. 2024.
DOI: <https://doi.org/10.1101/2024.05.15.594324>
- [72] Extracellular Calcium Contributes to Orexin-Induced Postsynaptic Excitation in Rat Locus Coeruleus Neurons
Kourosh-Arami M et al., 2022
International Journal of Peptide Research and Therapeutics. 2022;28:68.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10379-0>
- [73] Orexin-A Infusion in the Locus Coeruleus Triggers Norepinephrine (NE) Release and NE-Induced Long-Term Potentiation in the Dentate Gyrus
Walling et al., 2004
The Journal of Neuroscience
DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.1587-04.2004>
- [74] Activation of Orexin Neurons by Non-NMDA Glutamate Receptors Evidenced by c-Fos Immunohistochemistry
Eyigor O et al., 2010
Endocrine. 2010;37(1):167-172.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9284-x>
- [75] Hypocretin/Orexin Excites Hypocretin Neurons via a Local Glutamate Neuron—A Potential Mechanism for Orchestrating the Hypothalamic Arousal System
Li et al., 2002
Neuron
DOI: [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01132-7](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01132-7)
- [76] Activation of Glutamate Transporters in the Locus Coeruleus Paradoxically Activates Descending Inhibition in Rats
Hayashida K et al., 2010
Brain Research. 2010;1317:80-86.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.086>
- [77] Elevated Gene Expression of Glutamate Receptors in Noradrenergic Neurons of the Locus Coeruleus in Major Depression
Chandley MJ et al., 2014
International Journal of Neuropsychopharmacology. 2014;17(10):1569-1578.
DOI: <https://doi.org/10.1017/S1461145714000662>
- [78] Glutamatergic Projections from the Ventrolateral Periaqueductal Gray to the Locus Coeruleus Orchestrate Adaptive Arousal States in Threat Contexts
Wang S et al., 2026
Neuroscience Bulletin. 2026;42:255-269.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12264-025-01491-4>
- [79] Properties and Modulation of Excitatory Inputs to the Locus Coeruleus
Barcomb K et al., 2022
The Journal of Physiology. 2022;600(22):4897-4916.
DOI: <https://doi.org/10.1113/jp283605>



[80] Relationship of Alpha-1 and Alpha-2 Adrenergic Binding Sites to Regions of the Paraventricular Nucleus Containing Corticotropin-Releasing Factor and Vasopressin Neurons
Cummings S et al., 1988
Neuroendocrinology. 1988;47(6):523-532.
DOI: <https://doi.org/10.1159/000124965>

[81] Astrocytes Amplify Neuronal Dendritic Volume Transmission Stimulated by Norepinephrine
Chen et al., 2019
Cell Reports

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.11.092>

[82] *Ganoderma lucidum* culture supplement ameliorates dyslipidemia and reduces visceral fat accumulation in type 2 diabetic rats

Huang et al., 2021

Mycology

DOI: <https://doi.org/10.1080/21501203.2020.1740409>