

<https://orcid.org/0000-0001-5968-7394>
<https://orcid.org/0000-0002-4481-2698>
<https://orcid.org/0000-0002-6971-3602>

MELENA DE LEÓN (HERICIUM ERINACEUS): EL GUARDIÁN NEUROPROTECTOR

LION'S MANE (HERICIUM ERINACEUS): THE NEUROPROTECTIVE GATEKEEPER

Daniela Bonilla-Luna*
Mónica Elías-Ramírez & Alexis Juárez-Zamora

Licenciatura en Biotecnología, Facultad de Ciencias Biológicas,
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, CU, Puebla, Pue,
C.P. 72570

daniela.bonillaluna@viep.com.mx, monica.eliasramirez@viep.com.mx, alexis.
juarezamora@viep.com.mx

Abstract

Hericium erinaceus is an edible mushroom used in medicine since ancient times. Stands put for its main neuroprotective metabolites: hericenones and erinacines, wish to stimulate nerve growth factor (NGF) synthesis. The biomolecules of mushrooms are related to neurogenesis, antidepressant and anxiolytic activities, improving cognitive functions and slowing down neurodegenerative diseases; thus, its applications and therapeutic treatments are promising.

Keywords: H. erinaceus, neuroprotective, neurogenesis, cognitive functions, neurodegenerative diseases

Resumen

Hericium erinaceus es un hongo comestible usado en la medicina desde la antigüedad. Se destaca por sus principales metabolitos neuroprotectores: las hericenonas y las erinacinas, que estimulan la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF). Las biomoléculas de este hongo se relacionan con la neurogénesis, las actividades antidepresivas y ansiolíticas, mejorando las funciones cognitivas y ralentizando enfermedades neurodegenerativas; con lo cual, sus aplicaciones y tratamientos terapéuticos son prometedores.

Palabras clave: H. erinaceus, neuroprotector, neurogénesis, funciones cognitivas, enfermedades neurodegenerativas

Introducción

Hericium erinaceus, popularmente conocido como Melena de León, es un hongo que ha sido usado tradicionalmente en la medicina asiática para tratar diferentes enfermedades. Del cuerpo fructífero del hongo se han aislado compuestos con numerosas actividades biológicas, como antitumoral, hipolipemiente, hemaglutinante, citotóxica, antimicrobiana, supresora del estrés del retículo endoplásmico (ER) y actividades antioxidantes. Especialmente, se ha informado que las hericenonas y las erinacinas estimulan la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) en astrocitos cultivados.

Los metabolitos neuroprotectores de *H. erinaceus* (HE), tales como polisacáridos, polisacarpéptidos, -glucanos y varios compuestos polifenólicos que se han relacionado con la neurogénesis, con la reducción de la depresión y la ansiedad, con la inhibición de la iniciación y progresión de las enfermedades neurodegenerativas y con la mejora del deterioro cognitivo en el que interviene la disminución de las neuronas colinérgicas. Más recientemente se encontraron sus efectos contra la obesidad durante la menopausia y la ingesta de HE alteró el ritmo de comportamiento mediante experimentos en ratones.

En los últimos años se han propuesto diversas aplicaciones terapéuticas y de prevención para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, la esclerosis múltiple, la demencia vascular, la demencia frontotemporal, el Parkinson y la enfermedad de Huntington, ya que los hongos equilibran la homeostasis redox y energética y alivian las causas de la progresión de estas enfermedades. Así mismo, se han propuesto nuevas actividades terapéuticas en la enfermedades neurodegenerativas a través de vías neuroinflamatorias.

Metabolitos neuroprotectores: Hericenonas y erinacinas

Se han estudiado y reportado activamente diferentes compuestos aislados de *H. erinaceus* que inducen la expresión de factores neurotróficos como los factores de crecimiento nervioso (NGF), de los cuales resaltan las hericenonas y las erinacinas. Ambos tipos de factores son capaces de atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica, lo cual les confiere

excelentes propiedades neurotróficas y neuroprotectoras. Las hericenonas se encuentran típicamente en los cuerpos fructíferos, mientras que las erinacinas derivan del micelio del hongo (Figura 1).

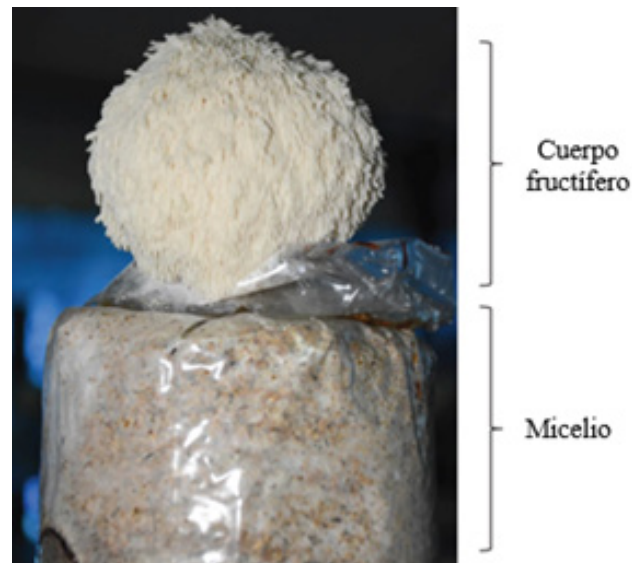


Figura 1. Cuerpo fructífero y micelio de *H. erinaceus*. Obtenido de Li IC, et, al., 2018 y modificado por los autores.

Hericenonas

Las hericenonas son compuestos aromáticos, que han mostrado un fuerte efecto estimulante sobre la biosíntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF) in vitro. Se han reportado distintos grupos de hericenonas, listadas desde la A hasta la H; de las cuales las correspondientes a C-E son las moléculas reportadas originalmente que mostraron actividad estimulante de la expresión de NGF.

Se han llevado a cabo múltiples estudios para evaluar la actividad neuroprotectora de estos factores aislados de HE. De entre ellos, un estudio que realizaron Sabaratnam et al., en el que se evaluó la neuritogénesis inducida por NGF en células P12, arrojó que la hericenona de tipo E fue la que mayor potencialidad mostró.

El conjunto de varias investigaciones más realizadas por Kawagishi et al. permitió entender la actividad neuroprotectora de HE. En ellas se aislaron las hericenonas de tipo A, B (Kawagishi et al. 1990), C, D, E (Kawagishi et al. 1991), F, G y H (Kawagishi et al. 1993) del hongo, y se examinaron sus actividades estimulantes para la biosíntesis de NGF in vitro en células

astrogliales de ratón. Las hericenonas de tipo C, D y E fueron aquellas que mostraron actividad estimulante para la biosíntesis de NGF. En presencia de hericenonas C, D, E y H a 33 g/ml, las células astrogliales de ratón secretaron $23,5 \pm 1,0$, $10,8 \pm 0,8$, $13,9 \pm 2,1$ y $45,1 \pm 1,1$ pg/ml de NGF en el medio de cultivo, respectivamente.

Kobayashi, et al., en 2021 establecieron un método para sintetizar por completo estos compuestos de manera que crearon hericenonas sintéticas con el objetivo de evaluar su estructura y su efecto neuroprotector bajo distintas condiciones. Una de las condiciones fue determinada por un factor de estrés del retículo endoplasmático (ER). En la Figura 2 se representan los efectos de estas hericenonas sobre la viabilidad celular en presencia y ausencia del factor de estrés ER.

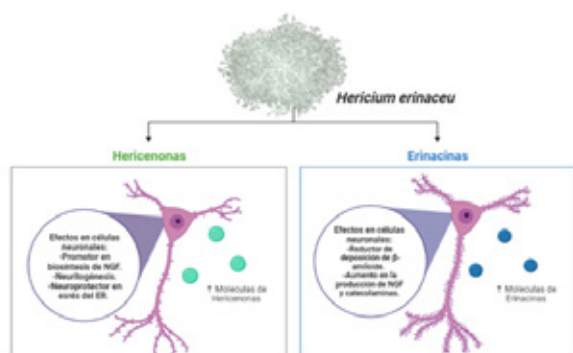


Figura 2. Efectos de los hericenanos y erinacinas, principales metabolitos producidos en *Hericium erinaceus* con propiedades benéficas para células neuronales. Imagen de autoría propia.

Erinacinas

Las erinacinas son grupos de diterpenoides de ciatina que muestran actividades biológicas como estimuladores de la síntesis de NGF y podrían ser útiles como tratamiento para trastornos neurodegenerativos y neuropatía periférica. Hasta la fecha, se han identificado 15 erinacinas (erinacinas A–K y P–S) (Figura 3) y diversas investigaciones han demostrado que ocho de ellas tienen varias propiedades neuroprotectoras, como aumentar la liberación de NGF (erinacinas A–I), reducir el amiloide-deposición de β , aumento de la expresión de la enzima degradadora de insulina (IDE) (erinacinas A y S) o control del dolor neuropático

(erinacina E), mientras que otras se están descubriendo actualmente o tienen otras actividades farmacológicas (Tabla 1).

Tabla 1. Erinacinas con actividades biológicas demostradas *in vitro* e *in vivo*. Obtenido de Li IC, et al., 2018 y modificado por los autores.

Erinacinas	Pruebas	Actividades biológicas
Erinacina A	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $250,1 \pm 36,2$ pg/ml
		Reducción de la carga amiloide en $38,1 \pm 19,7\%$
		Aumento de los niveles de IDE en un $141,1 \pm 63,7\%$
		Crecimiento tumoral DLD-1 inhibido en un 66%
	<i>In vivo</i>	Reducción tanto del tamaño como del número de placas de amiloide
	Aumento de los niveles de IDE en un 303,5%	
	Recuperación de deficiencias en las tareas de excavación, anidación y laberinto de agua de Morris	
Erinacina B	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $129,7 \pm 6,5$ pg/ml
Erinacina C	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $299,1 \pm 59,6$ pg/ml
Erinacina D	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $141,5 \pm 18,2$ pg/ml
Erinacina E	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $105,0 \pm 5,2$ pg/ml
		Inhibidor de unión para el receptor opioide κ a $0,8 \mu\text{M}$
Erinacina f	<i>In vitro</i>	Síntesis inducida de NGF de $175,0 \pm 5,2$ pg/ml
Erinacina h	<i>In vitro</i>	Síntesis de NGF inducida de $31,5 \pm 1,7$ pg/ml
Erinacina s	<i>In vivo</i>	Reducción de la carga de amiloide en un $40,2 \pm 15,2\%$
		Aumento de los niveles de IDE en un $130,5 \pm 68,9\%$
		Reducción del tamaño de las placas de amiloide
		Aumento de los niveles de IDE en un 269,8%
		Recuperación de deficiencia en las tareas de excavación, anidación y laberinto de agua de Morris

Erinacina A

La erinacina A ha sido actualmente la única diseñada específicamente para correlacionar los resultados de los estudios *in vitro* con los resultados observados en los estudios *in vivo*. La erinacina A, el principal representante del grupo erinacina, no solo tiene un efecto potenciador sobre la síntesis de NGF *in vitro*, sino que también puede aumentar el contenido de NGF y catecolaminas en el locus coeruleus y el hipocampo de ratas después de la administración (8 mg/kg de peso corporal). Esta cantidad mejorada de NGF parece aumentar notablemente la supervivencia neuronal en diferentes áreas del cerebro y mejorar sustancialmente los resultados del comportamiento en varios modelos animales.

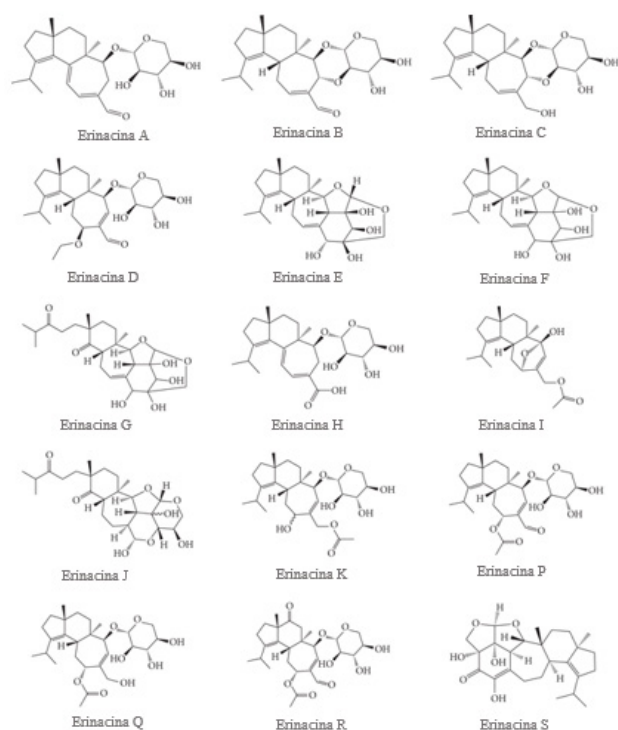


Figura 3. Estructura química de 15 erinacinas. Obtenido de Li IC, et. al., 2018 y modificado por los autores.

Otros metabolitos neuroprotectores

Los compuestos que presentan los hongos comestibles son muy variados, así como sus metabolitos secundarios dentro de los cuales podemos encontrar a fenoles, polifenoles, -glucanos, polisacaropéptido, ácidos, terpenoides, sesquiterpenos alcaloides, lactonas, esteroides y agentes quelantes de metales, así como una gran cantidad de vitaminas como pueden ser las vitaminas del tipo B, C, D y E.

Por su parte estos compuestos presentan características y efectos positivos dentro de las personas como ocurre con los compuestos polifenólicos y la fibra dietética, pues estos pueden contribuir a la modulación del microbiota humano, según análisis *in vitro* estos son esenciales para individuos con trastornos nutricionales o enfermedades cardiovasculares.

Sin embargo, se ha encontrado actividad importante a nivel celular en compuestos hallados en *H. erinaceus* además de las hericenonas y erinacinas con propiedades neuroprotectoras como ocurre con algunos extractos de micelio con concentración de polisacáridos variada, incluyendo glucosa, galactosa, xilosa, manosa y fructosa; con la capacidad de mejorar el crecimiento de neuritas.

Por otra parte la composición del micelio expresa diversos metabolitos bioactivos como los xilósidos diterpenoides erinacina A y sesquiterpeno que presenta 6 unidades de isopreno con la capacidad de estimular la producción de mielina en el desarrollo del sistema nervioso, específicamente en oligodendrocitos. A su vez se han encontrado compuestos antioxidantes, que se ven implicados en el proceso de estrés oxidativo, como ocurre con el grupo de erinacenos o compuestos como fumitremorgina; por su parte compuestos como L-ergotioneína presenta la actividad de citoprotector y antioxidante, relacionado con otras enfermedades además de las neurodegenerativas, están las cardiovasculares, las presentes en endotelio muscular y preeclampsia.

Sin embargo, existen aún compuestos no estudiados que pueden presentar propiedades similares a las antes mencionadas, para ello se han estudiado genes específicos relacionados con la biosíntesis de terpenos y policétidos a través de herramientas genómicas.

Efectos de los componentes bioactivos de *H. erinaceus* en enfermedades neurodegenerativas y problemas de salud relacionados.

Los metabolitos secundarios y compuestos bioactivos de *H. erinaceus* se utilizan para tratar diversas enfermedades, incluida las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, para mantener la homeostasis energética del cuerpo, se requiere el equilibrio oxidante y antioxidante. La homeostasis interrumpida es responsable de la generación de ROS, no obstante, los polisacáridos derivados de HE pueden modular la condición redox. En el caso de la enfermedad de Alzheimer (AD), HE también mejora la expresión endógena de LXA₄, por lo tanto, se puede decir que HE muestra un compuesto terapéutico en el tratamiento de AD a través de la vía de señalización LXA₄.

Los compuestos de *H. erinaceus* pueden inhibir la muerte neuronal, lo que lleva a la progresión de la enfermedad neurodegenerativa asociada con la demencia. De igual forma, *H. erinaceus* exhibe potencial inmunomodulador y mejora el deterioro cognitivo mediante la regulación de la microbiota intestinal. En el modelo de ratón AD, HE mejora la memoria espacial a corto plazo y de reconocimiento visual al estimular las neuronas del hipocampo. El cuerpo fructífero de HE también se utiliza para mejorar la viabi-

lidad celular y reducir la liberación de lactato deshidrogenasa. En última instancia, alivia el daño mediado por A 25–35 en las células PC12.

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es crucial en varias actividades biológicas, como mantener la función y la plasticidad de las neuronas, y puede atacar la enfermedad de demencia senil. Los compuestos bioactivos HE mejoran la expresión de ARNm de NGF en el hipocampo a través de la vía de la quinasa N-terminal (JNK) c-jun.

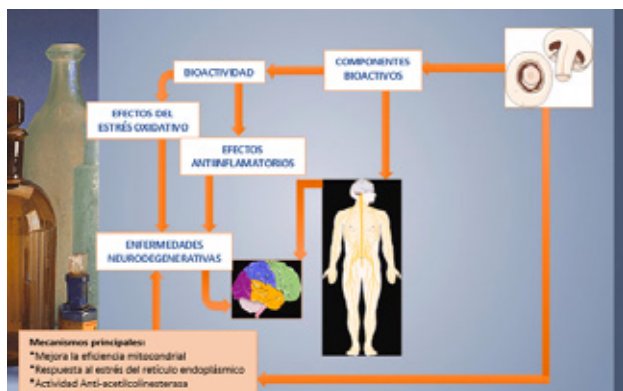


Figura 4. El papel de los hongos y sus componentes bioactivos en las enfermedades neurodegenerativas. Obtenido de Rai, S. et, al., 2021 y modificado por los autores.

H. erinaceus implicado en la protección y prevención del Alzheimer y Parkinson

Las enfermedades neurodegenerativas son todas aquellas que provocan la pérdida de función por largos periodos de tiempo y en última instancia la muerte de las células del sistema nervioso periférico o las presentes cerebro, como ejemplo, las siguientes enfermedades neurodegenerativas son de las principales estudiadas: la enfermedad del Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, esclerosis amiotrófica lateral y enfermedades de las neuronas motoras.

Se debe mencionar que existen diversos estudios que demuestran la participación de compuestos derivados del hongo H. erinaceus con la capacidad de proteger y prevenir enfermedades como la enfermedad del Parkinson (DP) o la enfermedad de Alzheimer (DA).

Los compuestos que han exhibido mayor capacidad para esta actividad han sido las erinacinas, las cuales, como se ha mencionado, promueven y sintetizan NGF, causando efectos como neurotróficas y neuroprotectoras.

Efectos de H. erinaceus para la enfermedad de Alzheimer

La patología que se exhibe para el desarrollo de AD es el contenido de plaquetas amiloides que contienen el péptido amiloide- β , derivado de proteínas precursoras de la trans-amiloide y ovillos neurofibrilares constituidos por la proteína tau, responsable de la hiperfosforilación. Dicha actividad provoca daño en estructuras específicas del cerebro como el lóbulo temporal medial y zonas corticales del cerebro, provocando la muerte neuronal y la pérdida de sinapsis; provocando una cascada de reacciones que genera la inflamación, provocando diversos efectos de estrés; cabe mencionar que los procesos de estrés oxidativos además de inflamación pueden provocar disfunción mitocondrial, apoptosis y la muerte celular, por lo cual se ha buscado el apoyo de nutrientes con propiedades neuroprotectoras que inhiban el desarrollo de estos procesos, para ello se emplean antioxidantes, agentes antiinflamatorios o polifenoles.

Así mismo los organismos presentan adaptaciones que regulan estos efectos, como se presenta con algunas proteínas mediadoras de la inflamación como lo es la Lipoxina A4 (LXA4) dependen de genes reguladores expresados en procesos oxidativos, como ocurre con la producción de compuestos pro-inflamatorios que usan especies reactivas de oxígeno como mediadoras, algunos estudios en pacientes con la afección de AD que han consumido de H. erinaceus exhibió una estrecha relación entre la producción de LXA4 en regiones del cerebro generando efectos neuroprotectoras. Efectos de la Erinacina A en la enfermedad de Parkinson

La enfermedad del Parkinson (PD) está mediada por la aparición de moléculas proinflamatorias, como ocurre en AD, en ella intervienen células como la microglía y astrocitos que estimulan el microambiente y generan TNF- α , interleucina (IL)-1, IL-6, y especies reactivas de Oxígeno/Nitrógeno. Dicho proceso proinflamatorio tiene efectos significativos para el cerebro y contribuye al desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas.

Sin embargo, el aprovechamiento de erinacinas A provenientes de H. erinaceus, las cuales, como se ha mencionado, producen efectos neuroprotectoras, que van desde el tratamien-

to de lesiones por isquemias hasta el tratamiento de la depresión.

En el caso de PD, el uso y tratamiento de la enfermedad con Erinacinas A provoca la reducción de factores de inflamación TNF- y la producción de especies reactivas de oxígeno/nitrógeno en las células y en algunos casos se produce el proceso de protección en condiciones de muerte celular inducida suprimiendo la activación de los factores JNK y NF- , provocando en la protección del sistema dopaminérgico. Por otra parte, el proceso de estrés oxidativo que muestra la célula, en presencia de Erinacina A decreció la expresión de la enzima IRE1 y el factor de necrosis TRAF2 en el retículo endoplasmático.

Aplicaciones terapéuticas

Se ha demostrado que el consumo de una amplia variedad de hongos comestibles puede prevenir algunas disfunciones neuronales que inevitablemente se desarrollan con la edad. Además de ello, su estudio en diferentes líneas celulares y animales los convierten en una oportunidad terapéutica en el campo de la medicina para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas descritas en los apartados anteriores.

Los estudios basados en compuestos bioactivos de hongos medicinales revelan las actividades preventivas de la enzima neurotransmisora, el crecimiento inducido de neuritas, y su papel como componente antioxidante y antiinflamatorio (Rai S. et al., 2021). No obstante, ninguna de las terapias actuales es óptima para el tratamiento de estas enfermedades, ya que resultan lentas y costosas, por lo que los científicos han visto esto como una nueva ventana para el desarrollo de terapias in silico, a través del uso de softwares computacionales que permitan el desarrollo de nuevos fármacos a partir de compuestos bioactivos extraídos de *H. erinaceus*.

Se ha informado que tanto el hongo como el micelio fermentado producen varias clases de moléculas bioactivas, incluidos polisacáridos, proteínas, lectinas, fenoles y terpenoides (Thongbai B. et al., 2015). Dos clases de estos terpenoides, hericenonas y erinacinas, extraídos tanto del cuerpo fructífero como de los micelios, estimulan la síntesis del factor de crecimiento nervioso (NGF).

Hericium erinaceus ha sido un hongo tradicional en el este de Asia desde la antigüedad para tratar la neurastenia y la debilidad general (Ying et al. 1987). Sin embargo, debido a su amplia y constante investigación, se han ido descubriendo otras propiedades terapéuticas. Se ha estudiado que los polisacáridos solubles obtenidos a partir del mismo muestran actividad antitumoral en líneas celulares in vitro, a través de la activación de diversas células inmunes como la expresión de citoquinas (IL-1 β y TNF- β) y por activación producción de óxido nítrico (NO). Estos experimentos también revelaron una fuerte actividad antitumoral mediada por la activación de las quinasas c-Jun-N-terminal (JNK) que están involucradas en la apoptosis, así como un aumento de la señalización apoptótica mediada por doxorubicina intracelular a través de la supresión de nuclear actividad del factor kappa B (NF- B) (Lee et al. 2010). Todo esto permite inferir que los polisacáridos de HE se reconocen como posibles agentes anticancerígenos, especialmente contra el cáncer gastrointestinal.

Si bien los estudios indican que los compuestos bioactivos de HE pueden ser utilizados para el tratamiento contra el cáncer, también se debe evaluar si su uso trae consigo efectos secundarios en los pacientes que sean tratados. Se han realizado varios estudios sobre la toxicidad de *H. erinaceus* y productos derivados de este, con el fin de evaluar los efectos secundarios potenciales o determinar las dosis efectivas a emplear para experimentos preclínicos in vivo. Los extractos acuosos de *H. erinaceus* carecían de citotoxicidad significativa para la línea celular de neuroblastoma-glioma, NG108-15, y el fibroblasto de pulmón humano MRC-5 (Lai et al. 2013).

A pesar de que existe una muy prometedora propuesta del uso de metabolitos extraídos de HE, todos los estudios que se han realizado han sido in vitro, por lo que aún es necesario que se realicen estudios in vivo para asegurar una eficacia clínica.

Conclusión

El hongo *Hericiium erinaceus* tiene propiedades importantes para la protección del tejido nervioso frente a diversas patologías; de igual forma ha presentado una amplia cantidad de compuestos relacionados con el tratamiento de padecimientos psicológicos como la depresión, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer. Cabe destacar que las principales afecciones que se buscan tratar con este hongo y sus metabolitos son las enfermedades neurodegenerativas como ocurre con la enfermedad de Parkinson y Alzheimer.

Por todo ello, se ha efectuado un amplio estudio en estos compuestos que presentan cualidades para su tratamiento. En ese sentido, los principales candidatos a esta investigación han sido los compuestos del grupo de Hericenonas y Erinacinas, pues presentan una actividad biológica como estimuladores de los factores de crecimiento nervioso, así como inhibidores en la actividad enzimática del proceso de inflamación en células neuronales que promueven el desarrollo de padecimientos.

Sin embargo, existen aún muchos metabolitos que no han sido analizados y clasificados; por lo cuál queda aplicar procesos de biología molecular que permita la comprensión de nuevas rutas metabólicas presentes en el hongo que permita su desarrollo y aplicación en el campo de la salud a través de la producción de nuevos compuestos de importancia para la neurología.

Declaración de privacidad

Los datos personales facilitados por los autores a RD-ICUAP se usarán exclusivamente para los fines declarados por la misma, no estando disponibles para ningún otro propósito ni proporcionados a terceros.

Declaración de no Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de interés alguno

Agradecimientos

Agradecemos principalmente al Dr. Enrique González Vergara por compartir sus conocimientos y dar seguimiento a la redacción de este artículo, así como a la Dirección de Bibliotecas BUAP por brindarnos acceso a diversas plataformas internacionales de índole científico que aportaron las bases para la elaboración de este gran proyecto. Por último y no menos importante, agradecemos a todos aquellos maestros y autores que han sido un parteaguas para nuestro interés en la ciencia.

Referencias bibliográficas

Aloe, L., Rocco, M. L., Balzamino, B. O., & Micera, A. (2015). Nerve Growth Factor: A Focus on Neuroscience and Therapy. *Current neuropharmacology*, 13(3), 294–303. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666150403231920>

Apfel, S. C., & Kessler, J. A. (1996). Neurotrophic factors in the treatment of peripheral neuropathy. *Ciba Foundation symposium*, 196, 98–112. <https://doi.org/10.1002/9780470514863.ch8>

Chen, C. C., Tzeng, T. T., Chen, C. C., Ni, C. L., Lee, L. Y., Chen, W. P., ... & Shen, C. C. (2016). Erinacine S, a rare sesterterpene from the mycelia of *Herichium erinaceus*. *Journal of natural products*, 79(2), 438–441.

Chen, J., Zeng, X., Yang, Y. L., Xing, Y. M., Zhang, Q., Li, J. M., ... Guo, S. X. (2017). Genomic and transcriptomic analyses reveal differential regulation of diverse terpenoid and polyketides secondary metabolites in *Herichium erinaceus*. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10376-0>

Chong, P., Khairuddin, S., Tse, A., Hiew, L., Lau, C., & Tipoe, G. et al. (2020). *Herichium erinaceus* potentially rescues behavioural motor deficits through ERK-CREB-PSD95 neuroprotective mechanisms in rat model of 3-acetylpyridine-induced cerebellar ataxia. *Scientific Reports*, 10(1). doi: 10.1038/s41598-020-71966-z

Deshmukh, Sunil & Sridhar, K. & MK, Gupta. (2021). *Herichium erinaceus* -A Rich Source of Diverse Bioactive Metabolites. *Fungal Biotech.* 1. 10-38. 10.5943/FunBiotech/1/2/2.

Diling, C., Chaoqun, Z., Jian, Y., Jian, L., Jiyan, S., Yizhen, X., & Guoxiao, L. (2017). Immunomodulatory Activities of a Fungal Protein Extracted from *Herichium erinaceus* through Regulating the Gut Microbiota. *Frontiers in immunology*, 8, 666. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00666>

Edible and Medicinal Mushrooms: Emerging Brain Food for the Mitigation of Neurodegenerative Diseases | *Journal of Medicinal Food*. (2022). *Journal Of Medicinal Food*. Retrieved from <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jmf.2016.3740>

Gong, M., An, J., Lü, H. Z., Wu, C. F., Li, Y. J., Cheng, J. Q., & Bao, J. K. (2004). Effects of denaturation and amino acid modification on fluorescence spectrum and hemagglutinating activity of *Herichium erinaceum* Lectin. *Acta biochimica et biophysica Sinica*, 36(5), 343–350. <https://doi.org/10.1093/abbs/36.5.343>

Hiraki, E., Furuta, S., Kuwahara, R., Takemoto, N., Nagata, T., Akasaka, T., Shirouchi, B., Sato, M., Ohnuki, K., & Shimizu, K. (2017). Anti-obesity activity of Yamabushitake (*Herichium erinaceus*) powder in ovariectomized mice, and its potentially active compounds. *Journal of natural medicines*, 71(3), 482–491. <https://doi.org/10.1007/s11418-017-1075-8>

Huang, H., Ho, C., Sung, H., Lee, L., Chen, W., & Chen, Y. et al. (2021). *Herichium erinaceus* mycelium and its small bioactive compounds promote oligodendrocyte maturation with an increase in myelin basic protein. *Scientific Reports*, 11(1). doi: 10.1038/s41598-021-85972-2

Ibáñez, K., Boullosa, C., Tabarés-Seisdedos, R., Baudot, A., & Valencia, A. (2014). Molecular Evidence for the Inverse Comorbidity between Central Nervous.

Kawagishi, H, Ando, M, Shinba, K, Sakamoto, H, Yoshida, S, Ojima, F, Ishiguro, Y, Ukai, N and Furukawa, S. 1993. Chromans, hericenones F, G and H from the mushroom *Herichium erinaceum*. *Phytochemistry*, 32: 175–178.

Kawagishi, H., Ando, M., & Mizuno, T. (1990). Hericenone A and B as cytotoxic principles from the mushroom. *Tetrahedron Letters*, 31(3), 373–376. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)94558-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)94558-1)

Kawagishi, H., Ando, M., Sakamoto, H., Yoshida, S., Ojima, F., Ishiguro, Y., ... & Furukawa, S. (1991). Hericenones C, D and E, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mushroom *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 32(35), 4561-4564.

Kawagishi, H., Shimada, A., Hosokawa, S., Mori, H., Sakamoto, H., Ishiguro, Y., ... & Furukawa, S. (1996). Erinacines E, F, and G, stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron Letters*, 37(41), 7399-7402.

Kawagishi, H., Shimada, A., Shirai, R., Okamoto, K., Ojima, F., Sakamoto, H., ... & Furukawa, S. (1994). Erinacines A, B and C, strong stimulators of nerve growth factor (NGF)-synthesis, from the mycelia of *Herichium erinaceum*. *Tetrahedron letters*, 35(10), 1569-1572.

Kawagishi, H., Shimada, A., Shizuki, K., Ojima, F., Mori, H., Okamoto, K., ... & Furukawa, S. (1996). Erinacine D, a stimulator of NGF-synthesis, from the mycelia of *Herichium erinaceum*. *Heterocyclic Communications*, 2(1), 51-54.

Kobayashi, S., Tamura, T., Koshishiba, M., Yasumoto, T., Shimizu, S., Kintaka, T., & Nagai, K. (2021). Total synthesis, structure revision, and neuroprotective effect of hericenones C-H and their derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 86(3), 2602–2620. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02681>

Kushairi, N., Tarmizi, N. A. K. A., Phan, C. W., Macreadie, I., Sabaratnam, V., Naidu, M., & David, P. (2020). Modulation of neuroinflammatory pathways by medicinal mushrooms, with particular relevance to Alzheimer's disease. *Trends in Food Science & Technology*, 104, 153-162. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.07.029>

Lai PL, Naidu M, Sabaratnam V, Wong KH, David RP, Kuppusamy UR, Abdullah N, Malek SN (2013) Propiedades neurotróficas del hongo medicinal melena de león, *Herichium erinaceus* (basidiomycetos superiores) de Malasia. *Setas Int J Med* 15: 539–554

Lee, E. W., Shizuki, K., Hosokawa, S., Suzuki, M., Suganuma, H., Inakuma, T., Li, J., Ohnishi-Kameyama, M., Nagata, T., Furukawa, S., & Kawagishi, H. (2000). Two novel diterpenoids, erinacines H and I from the mycelia of *Herichium erinaceum*. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 64(11), 2402–2405. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.2402>

Lee, J. S., Wee, J. W., Lee, H. Y., An, H. S., & Hong, E. K. (2010). Effects of ascorbic acid and uracil on exo-polysaccharide production with *Herichium erinaceus* in liquid culture. *Biotechnology and Bioprocess Engineering: BBE*, 15(3), 453–459. <https://doi.org/10.1007/s12257-008-0265-3>

Lee, K. F., Chen, J. H., Teng, C. C., Shen, C. H., Hsieh, M. C., Lu, C. C., Lee, K. C., Lee, L. Y., Chen, W. P., Chen, C. C., Huang, W. S., & Kuo, H. C. (2014). Protective effects of *Herichium erinaceus* mycelium and its isolated erinacine A against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of iNOS/p38 MAPK and nitrotyrosine. *International journal of molecular sciences*, 15(9), 15073–15089. <https://doi.org/10.3390/ijms150915073>

Lee, S., Hsu, J., Chen, T., Huang, C., Wu, T., & Chin, T. (2022). Erinacine A Prevents Lipopolysaccharide-Mediated Glial Cell Activation to Protect Dopaminergic Neurons against Inflammatory Factor-Induced Cell Death In Vitro and In Vivo. *International Journal Of Molecular Sciences*, 23(2), 810. doi: 10.3390/ijms23020810

Li, I. C., Lee, L. Y., Tzeng, T. T., Chen, W. P., Chen, Y. P., Shiao, Y. J., & Chen, C. C. (2018). Neurohealth Properties of *Hericium erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines. *Behavioural neurology*, 2018, 5802634. <https://doi.org/10.1155/2018/5802634>

Li, I., Chang, H., Lin, C., Chen, W., Lu, T., & Lee, L. et al. (2020). Prevention of Early Alzheimer's Disease by Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelia Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Frontiers In Aging Neuroscience*, 12. doi: 10.3389/fnagi.2020.00155

Lu, C. C., Huang, W. S., Lee, K. F., Lee, K. C., Hsieh, M. C., Huang, C. Y., ... & Kuo, H. C. (2016). Inhibitory effect of Erinacines A on the growth of DLD-1 colorectal cancer cells is induced by generation of reactive oxygen species and activation of p70S6K and p21. *Journal of Functional Foods*, 21, 474-484.

Mori, K., Obara, Y., Hirota, M., Azumi, Y., Kinugasa, S., Inatomi, S., & Nakahata, N. (2008). Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biological & pharmaceutical bulletin*, 31(9), 1727-1732. <https://doi.org/10.1248/bpb.31.1727>

Nagai, K., Chiba, A., Nishino, T., Kubota, T., & Kawagishi, H. (2006). Dilinoleoyl-phosphatidylethanolamine from *Hericium erinaceum* protects against ER stress-dependent Neuro2a cell death via protein kinase C pathway. *The Journal of nutritional biochemistry*, 17(8), 525-530. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.09.007>

Nagano, M., Shimizu, K., Kondo, R., Hayashi, C., Sato, D., Kitagawa, K., & Ohnuki, K. (2010). Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake. *Biomedical research (Tokyo, Japan)*, 31(4), 231-237. <https://doi.org/10.2220/biomedres.31.231>

Neurodegenerative Diseases. (2022). Retrieved 17 November 2022, from <https://www.niehs.nih.gov/research/supported/health/neurodegenerative/index.cfm>

Phan, C. W., David, P., & Sabaratnam, V. (2017). Edible and Medicinal Mushrooms: Emerging Brain Food for the Mitigation of Neurodegenerative Diseases. *Journal of medicinal food*, 20(1), 1-10. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3740>

Phan, C. W., David, P., Naidu, M., Wong, K. H., & Sabaratnam, V. (2015). Therapeutic potential of culinary-medicinal mushrooms for the management of neurodegenerative diseases: diversity, metabolite, and mechanism. *Critical reviews in biotechnology*, 35(3), 355-368. <https://doi.org/10.3109/07388551.2014.887649>

Phan, C. W., Lee, G. S., Hong, S. L., Wong, Y. T., Brkljača, R., Urban, S., Abd Malek, S. N., & Sabaratnam, V. (2014). *Hericium erinaceus* (Bull.: Fr) Pers. cultivated under tropical conditions: isolation of hericenones and demonstration of NGF-mediated neurite outgrowth in PC12 cells via MEK/ERK and PI3K-Akt signaling pathways. *Food & function*, 5(12), 3160-3169. <https://doi.org/10.1039/c4fo00452c>

Rahi, D. K., & Malik, D. (2016). Diversity of mushrooms and their metabolites of nutraceutical and therapeutic significance. *Journal of Mycology*, 2016.

Rai, S. N., Mishra, D., Singh, P., Vamanu, E., & Singh, M. P. (2021). Therapeutic applications of mushrooms and their biomolecules along with a glimpse of in silico approach in neurodegenerative diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 137, 111377. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111377>

Rai, S. N., Mishra, D., Singh, P., Vamanu, E., & Singh, M. P. (2021). Therapeutic applications of mushrooms and their biomolecules along with a glimpse of in silico approach in neurodegenerative diseases. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 137, 111377. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111377>

Ratto, D., Corana, F., Mannucci, B., Priori, E. C., Cobelli, F., Roda, E., Ferrari, B., et al. (2019). Hericium erinaceus Improves Recognition Memory and Induces Hippocampal and Cerebellar Neurogenesis in Frail Mice during Aging. *Nutrients*, 11(4), 715. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/nu11040715>

Roda, E., Priori, E., Ratto, D., De Luca, F., Di Iorio, C., & Angelone, P. et al. (2021). Neuroprotective Metabolites of Hericium erinaceus Promote Neuro-Healthy Aging. *International Journal Of Molecular Sciences*, 22(12), 6379. doi: 10.3390/ijms22126379

Sabaratnam, V., Kah-Hui, W., Naidu, M., & Rosie David, P. (2013). Neuronal health - can culinary and medicinal mushrooms help?. *Journal of traditional and complementary medicine*, 3(1), 62-68. <https://doi.org/10.4103/2225-4110.106549>

Saito, T., Aoki, F., HIRAI, H., Inagaki, T., Matsunaga, Y., Sakakibara, T., ... & Kojima, N. (1998). Erinacine E as a kappa opioid receptor agonist and its new analogs from a basidiomycete, Hericium ramosum. *The Journal of antibiotics*, 51(11), 983-990.

Shimbo, M., Kawagishi, H., & Yokogoshi, H. (2005). Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutrition research*, 25(6), 617-623.

Singh, S. S., Rai, S. N., Birla, H., Zahra, W., Rathore, A. S., & Singh, S. P. (2020). NF- B-Mediated Neuroinflammation in Parkinson's Disease and Potential Therapeutic Effect of Polyphenols. *Neurotoxicity research*, 37(3), 491-507. <https://doi.org/10.1007/s12640-019-00147-2>

Thongbai, B., Rapior, S., Hyde, K. D., Wittstein, K., & Stadler, M. (2015). Hericium erinaceus, an amazing medicinal mushroom. *Mycological Progress*, 14(10). <https://doi.org/10.1007/s11557-015-1105-4>

Trovato Salinaro, A., Pennisi, M., Di Paola, R., Scuto, M., Crupi, R., & Cambria, M. et al. (2018). Neuroinflammation and neurohormesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and Alzheimer-linked pathologies: modulation by nutritional mushrooms. *Immunity & Ageing*, 15(1). doi: 10.1186/s12979-017-0108-1

Trovato, A., Siracusa, R., Di Paola, R., Scuto, M., Ontario, M. L., Bua, O., Di Mauro, P., Toscano, M. A., Petralia, C. C. T., Maiolino, L., Serra, A., Cuzzocrea, S., & Calabrese, V. (2016). Redox modulation of cellular stress response and lipoxin A4 expression by Hericium Erinaceus in rat brain: relevance to Alzheimer's disease pathogenesis. *Immunity & ageing : I & A*, 13, 23. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0078-8>

Tzeng, T. T., Chen, C. C., Chen, C. C., Tsay, H. J., Lee, L. Y., Chen, W. P., ... & Shiao, Y. J. (2018). The cyanthin diterpenoid and sesterterpene constituents of Hericium erinaceus mycelium ameliorate Alzheimer's disease-related pathologies in APP/PS1 transgenic mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 598.

Udo, H., Yoshida, Y., Kino, T., Ohnuki, K., Mizunoya, W., Mukuda, T., & Sugiyama, H. (2008). Enhanced adult neurogenesis and angiogenesis and altered affective behaviors in mice overexpressing vascular endothelial growth factor 120. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 28(53), 14522-14536. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3673-08.2008>

Wang, H. X., & Ng, T. B. (2004). A new laccase from dried fruiting bodies of the monkey head mushroom Hericium erinaceum. *Biochemical and biophysical research communications*, 322(1), 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.07.075>

Wang, M., Kanako, N., Zhang, Y., Xiao, X., Gao, Q., & Tetsuya, K. (2017). A unique polysaccharide purified from *Herichium erinaceus* mycelium prevents oxidative stress induced by H₂O₂ in human gastric mucosa epithelium cell. *PLoS one*, 12(7), e0181546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181546>

Yanshree, Yu, W., Fung, M., Lee, C., Lim, L., & Wong, K. (2022). The Monkey Head Mushroom and Memory Enhancement in Alzheimer's Disease. *Cells*, 11(15), 2284. doi: 10.3390/cells11152284

Yim, M. H., Shin, J. W., Son, J. Y., Oh, S. M., Han, S. H., Cho, J. H., Cho, C. K., Yoo, H. S., Lee, Y. W., & Son, C. G. (2007). Soluble components of *Herichium erinaceum* induce NK cell activation via production of interleukin-12 in mice splenocytes. *Acta pharmacologica Sinica*, 28(6), 901-907. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00577.x>