

Review

Hericium erinaceus dans les maladies neurodégénératives : du laboratoire au chevet du patient et au-delà, à quelle distance du rivage ?

Federico Brandalise ¹, Elisa Roda ², Daniela Ratto ³, Lorenzo Goppa ⁴, Maria Letizia Gargano ⁵, Fortunato Cirlincione ⁶, Erica Cecilia Priori ³, Maria Teresa Venuti ³, Emanuela Pastorelli ³, Elena Savino ⁴ et Paola Rossi ^{3,*}

¹ Département des biosciences, Université de Milan, 20133 Milano, Italie ; federico.brandalise@unimi.it

² Laboratoire de toxicologie clinique et expérimentale, Centre antipoison de Pavie, Centre national d'information toxicologique, Unité de toxicologie, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, 27100 Pavie, Italie ; elisa.roda@icsmaugeri.it

³ Département de biologie et de biotechnologie, Université de Pavie, 27100 Pavie, Italie ; daniela.ratto@unipv.it (D.R.) ; ericacecilia.priori@unipv.it (P.C.E.) ; mariateresa.venuti01@universitadipavia.it (M.T.V.) ; empas97@icloud.com (E.P.)

⁴ Département des sciences de la Terre et de l'environnement, Université de Pavie, 27100 Pavie, Italie ; lorenzo.goppa01@universitadipavia.it (L.G.) ; elena.savino@unipv.it (E.S.)

⁵ Département des sciences du sol, des plantes et de l'alimentation, Via G. Amendola, 165/A, 70126 Bari, Italie ; marialetizia.gargano@uniba.it

⁶ Département des Sciences Agronomiques, Alimentaires et Forestières, Université de Palerme, Viale delle Scienze, Bldg. 5, 90128 Palerme, Italie ; fortunato.cirlincione@unipa.it

* Correspondance : paola.rossi@unipv.it ; Tél. : +39-0382-986076

Résumé : Un nombre croissant d'études se concentrent sur la pharmacologie et la faisabilité des composés bioactifs en tant que nouvelle approche précieuse pour cibler une variété de maladies humaines liées à la dégénérescence neurologique. Parmi le groupe des champignons dits médicinaux (MM), *Hericium erinaceus* est devenu l'un des candidats les plus prometteurs. En fait, certains des composés bioactifs extraits de *H.* Il a été démontré que les *érinacées* se rétablissent, ou du moins améliorent, un large éventail d'affections cérébrales pathologiques telles que la maladie d'Alzheimer, la dépression, la maladie de Parkinson et les lésions de la moelle épinière. Dans un grand nombre d'études précliniques in vitro et in vivo sur le système nerveux central (SNC), les effets des érinacines ont été corrélés à une augmentation significative de la production de facteurs neurotrophiques. Malgré les résultats prometteurs des études précliniques, seul un nombre limité d'essais cliniques ont été réalisés jusqu'à présent dans différentes conditions neurologiques. Dans cette enquête, nous avons résumé l'état actuel des connaissances sur *H.* La supplémentation alimentaire d'*Erinaceus* et son potentiel thérapeutique en milieu clinique. La masse de preuves recueillies souligne le besoin urgent de mener des essais cliniques plus approfondis pour prouver l'innocuité et l'efficacité de *H. Supplémentation en Erinaceus*, offrant des applications neuroprotectrices significatives dans les pathologies cérébrales.

Mots-clés : *Hericium erinaceus* ; érinacines ; hericenones ; ergothionéine ; Le NGF ; Le BDNF ; dépression ; vieillissement ; la maladie d'Alzheimer ; troubles cognitifs légers



Référence : Brandalise, F. ; Roda, E. ; Ratto, D. ; Goppa, L. ; Gargano, M.L. ; Cirlincione, F. ; Priori, E.C. ; Venuti, M.T. ; Pastorelli, E. ; Savino, E. ; et al. *Hericium erinaceus* dans les maladies neurodégénératives : du laboratoire au chevet du patient et au-delà, à quelle distance du rivage ? *J. Fungi* **2023**, *9*, 551.

<https://doi.org/10.3390/jof9050551>

Rédacteur académique : Mingwen

Zhao Reçu le : 7 avril 2023

Révisé le 5 mai 2023

Accepté : 9 mai 2023

Publication : 10 mai 2023



Copyright : © 2023 par les auteurs. Licencié MDPI, Bâle, Suisse. Cet article est un article en libre accès distribué selon les termes et conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Parmi tous les facteurs de risque modifiables de déficience cognitive induite par l'âge, la composition de l'alimentation joue un rôle crucial [1] en raison de sa capacité à induire des changements structurels et fonctionnels dans la connectivité cérébrale [2], à moduler la programmation développementale du cerveau et du comportement [3], ainsi qu'à affecter la cognition et les émotions [4]. Les propriétés nutritionnelles et culinaires bien connues des champignons vont de pair avec leur valeur nutraceutique naturelle, spécifiquement connue pour atténuer les troubles cognitifs liés à l'âge typiques des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer (MA).

La relation entre la consommation de champignons et les troubles cognitifs légers (TCL) a été étudiée dans le cadre d'études transversales et longitudinales menées sur des cohortes bien caractérisées au Centre de recherche sur l'alimentation et le vieillissement en bonne santé (DaHA) de l'Université nationale de Singapour (NUS). Il est intéressant de noter que les sujets âgés vivant dans la communauté qui consommaient plus de deux portions hebdomadaires de champignons (une portion étant définie comme 150 g) présentaient jusqu'à 50 % de chances réduites de développer un TCL par rapport aux participants âgés qui consommaient des champignons moins d'une fois par semaine. Ces résultats de recherche soutiennent le rôle probable des champignons et de leurs substances bioactives dans la promotion du bien-être cognitif, retardant également la neurodégénérescence [5,6].

Parmi tous les champignons médicinaux culinaires (MM), *Hericium erinaceus* est un candidat à la promotion d'un « cerveau sain » [7].

Malgré les preuves obtenues à la fois *in vitro* et dans des études précliniques décrivant les propriétés neuro-sanitaires de *H. erinaceus*, peu d'essais cliniques pilotes sont disponibles, bien que la communauté scientifique ressente l'urgence et le besoin de traduire les résultats de la recherche fondamentale et préclinique en pratiques cliniques. Ce changement reste difficile pour tous les MM, peut-être en raison des différents systèmes de réglementation adoptés par les médecines occidentales et orientales en ce qui concerne la préparation des champignons. En Chine, un certain nombre de médicaments fongiques à base de glycanes ont été approuvés par la Food and Drug Administration chinoise (SFDA). Les médicaments à base de glycanes approuvés par la SFDA sont extraits avec de l'eau chaude, soit à partir de mycélium de culture et/ou de sporophore, et sont utilisés cliniquement en Chine depuis les années 1980 [8].

Parmi eux, les glycanes ont été extraits des sporophores de *Lentinula edodes*, *Polyporus umbellatus*, *Tremella fuciformis* et du mycélium cultivé de *Trametes versicolor*, *Poria cocos* et *Grifola frondosa*. Par exemple, Krestine (PSK) et PSP, deux extraits de *T. versicolor*, le lentinane extrait de *L. edodes*, et le schizophyllan de *Schizophyllum commune* ont été reconnus comme médicaments dans le domaine antitumoral depuis 1970 [9–12].

À notre connaissance, aucun médicament à base de composants de *H. erinaceus* n'est encore disponible pour une utilisation clinique en Chine ou au Japon. En Chine, l'utilisation traditionnelle de *H. erinaceus* est principalement basée sur ses propriétés gastro-intestinales, en tant que complément préventif ou curatif dans les maladies gastro-intestinales chroniques, telles que la maladie de Crohn. Au Japon, l'utilisation traditionnelle de *H. erinaceus* est davantage liée à ses propriétés neuroprotectrices connues du système nerveux central [13].

Dans la plupart des pays occidentaux, les extraits de MM sont définis comme des compléments alimentaires (DS) en suivant les directives de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la loi sur l'éducation à la santé (DSHEA). Par conséquent, aucune étude clinique n'est nécessaire pour que les DS entrent sur le marché, et le consommateur peut prendre des DS sans aucune prescription médicale. Les DS sont consommés pour leurs bienfaits pour la santé et leur utilisation fait désormais partie de la médecine alternative complémentaire (CAM) ou, mieux encore, de la médecine intégrative complémentaire (CIM). Paradoxalement, cette utilisation non réglementée et massive des MM en tant que DS a freiné et retardé le développement d'essais cliniques appropriés. Sinon, en Chine et dans d'autres pays asiatiques, l'utilisation de MM, la soi-disant mycothérapie, a des héritages traditionnels et profondément enracinés, et les extraits de MM sont considérés comme des médicaments. En ce qui concerne *H. erinaceus*, depuis l'Antiquité, il a été largement utilisé comme neuroprotecteur dans le traitement de la démence dans diverses régions asiatiques ; néanmoins, des études cliniques sont encore nécessaires.

Depuis 2014, le professeur Wasser, l'un des principaux experts en matière de MM, espérait et exhortait la communauté scientifique à combler le fossé entre la médecine occidentale et orientale, car « c'est à notre avantage » [14,15].

Malgré les données existantes révélant les effets nootropiques de *H. erinaceus*, seul un nombre limité d'entre eux des études d'intervention ont été menées jusqu'à présent, tandis que d'autres sont

actuellement en cours [16].

Cette revue se concentre sur les preuves disponibles et mises à jour révélant les effets neuroprotecteurs et nootropiques de H. *Erinaceus* Dietary Supplementation, en essayant de combler le fossé entre les études précliniques et les essais cliniques.

2. *Hericium erinaceus*

Selon les principales bases de données internationales, *Hericium erinaceus* (Bull.) Pers. appartient au règne des champignons, Dikarya, Basidiomycota, Agaricomycetes, Russules et Hericiaceae, *Hericium* (<http://www.indexfungorum.org> consulté le 6 avril 2023 ; <http://www.mycobank.org> consulté le 6 avril 2023).

La taxonomie et la phylogénie du genre *Hericium* Pers. ont fait l'objet d'intenses débats au cours des dernières décennies concernant sa collocation au sein des Agaricomycètes et la discrimination intra-genre d'une seule espèce. Ainsi, le genre *Hericium* est actuellement localisé dans les Russulales sur la base à la fois de caractères synapomorphes et de données moléculaires [17]. D'un point de vue phylogénétique, les espèces *Hericium* sont classées dans la famille des Hericiaceae au sein de la lignée russuloïde, très proche de *Laxitextum*, avec des sporophores stéroïdiens [18]. Les sporophores d'*Hericium* sont clavariodés ou piléates, charnus et dotés d'un hyménophore hydroïde typique (ce qui explique le nom du genre, qui signifie hérisson en latin). Les espèces d'*Hericium* ont été classées en tenant compte de différents aspects, tels que les caractères macro- et micro-morphologiques, les arbres hôtes, les zones géographiques et les données moléculaires [19]. Pour la délimitation des espèces, une analyse phylogénétique a été réalisée en comparant le traceur transcrit interne de l'ADNr, les séquences ITS1 et ITS2. La comparaison des régions ITS dans l'ADN ribosomique nucléaire est généralement considérée comme l'approche la plus appropriée pour la discrimination moléculaire des espèces fongiques, bien qu'elle ne soit pas considérée comme complètement satisfaisante, car une inférence phylogénétique et des clades moléculaires ne peuvent pas être entièrement résolus en utilisant uniquement la séquence ITS [20]. La région du gène de l'ARNr de la grande sous-unité ribosomique nucléaire 28S (LSU) (GeneBank), qui a une contiguïté avec la région ITS, est également utilisée pour l'identification, bien que moins fréquemment [21].

Le groupe monophylétique *Hericium* a été séparé en deux sous-arbres, montrant que l'un comprend *H. erinaceus*, *H. americanum*, *H. alpestre* et *H. abietis* avec un fort support bootstrap, tandis qu'un arbre séparé a résulté pour l'espèce *H. coralloides*, qui est donc phylogénétiquement plus éloignée de *H. erinaceus* [21,22].

La plupart des espèces d'*Hericium* ont été signalées en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, et l'Asie, mais de nouvelles espèces sont décrites dans différentes zones géographiques [23–26].

H. erinaceus est également connu sous différents noms communs, tels que crinière de lion, champignon à tête de singe, dent barbue, hérisson barbu ou Yamabushitake. Cette espèce est principalement distribuée en Asie, en Europe et en Amérique du Nord, mais de nouvelles découvertes dans différentes zones géographiques ont été récemment signalées [27]. En Europe, sa propagation a atteint la Pologne, la Hongrie, la Belgique, la République tchèque, les Pays-Bas, la Slovaquie, la Roumanie, la Bulgarie, le Portugal, la Turquie, l'Italie, la Suède, le Danemark, l'Espagne et l'Ukraine [28]. En Italie, il est largement répandu et connu dans la région méditerranéenne, qui comprend principalement le centre et le sud de l'Italie, en plus des îles sardes et siciliennes [28].

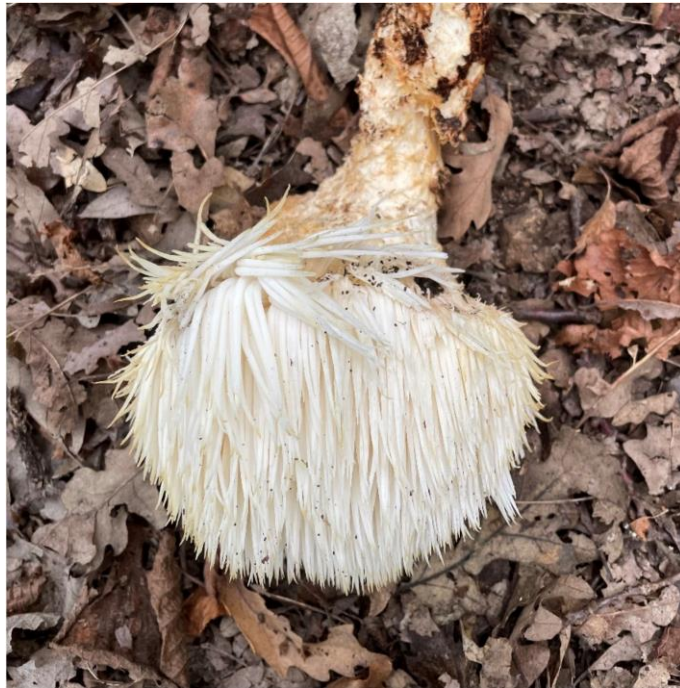
H. erinaceus est répandu et abondant dans quelques régions, mais très rare dans d'autres. Le

La perte d'habitat est la principale menace pour cette espèce qui diminue, surtout là où elle est rare. Pour cette raison, il est inclus dans les listes rouges de quelques pays, et selon Kałucka et Olariaga (2019), il est classé comme LC (préoccupation mineure) [29].

En ce qui concerne son habitat, *H. erinaceus* se nourrit de préférence de vivants, de mourants ou de morts feuillus, principalement le chêne, le noyer, le hêtre et autres. On le trouve généralement dans les trous de noeuds et les plaies. La figure 1 montre un sporophore de *H. erinaceus* trouvé à Bedonia (province de Parme, Émilie-Romagne, Italie) en octobre 2022, sur un *Quercus cerris* mourant (communication personnelle de Lorenzo Goppa).

H. erinaceus est morphologiquement caractérisé par un sporophore piléate, globuleux, ressemblant à un hérisson, avec des aculei non fourchus de 1–4 cm de long [30]. Le sporophore est plus ou moins hirsute à tomenteux, caractérisé par un hydroïde hyménophore, ainsi qu'une odeur envahissante. La partie externe est blanchâtre et

fibreuse. En particulier, la couleur est blanche dans les premiers stades de croissance, puis devient crème et à la fin devient jaune-brun ou brun avec l'âge. *H. erinaceus* a un système d'hyphes monomitiques : les hyphes ont des pinces, des parois épaisses et amyloïdes, et ils sont fréquemment ampulés et de taille variable [28].



Graphique 1. *H. erinaceus* cultivé sur *Q. cerris* : le sporophore collecté gît sur le sol (photo de L. Goppa).

3. La métabolomique non ciblée comme nouvelle approche pour la détection des métabolites d'*Hericium erinaceus* La métabolomique non ciblée comprend des méthodes et des techniques utilisées pour analyser tous les métabolites de petites molécules présents dans un échantillon biologique dans un contexte physiologique particulier.

C'est actuellement l'un des domaines de recherche qui évolue le plus rapidement. Les études métabolomiques se caractérisent par une haute résolution, une bonne qualité et une précision, tant au niveau qualitatif que quantitatif. La force de cette nouvelle approche est la possibilité d'étudier l'ensemble des métabolites d'un échantillon biologique. Cette nouvelle approche est très différente des techniques traditionnelles de caractérisation chimique, car elle est typiquement ciblée, donc capable de caractériser une seule classe de composés ou un seul métabolite, défini a priori. Avec la métabolomique non ciblée, il est possible de prendre un « instantané » de l'échantillon, en identifiant et en quantifiant tous les métabolites dont le poids est inférieur à 1000 Da [31]. Les classes de métabolites étudiées peuvent inclure les acides aminés, les flavonoïdes, les nucléotides, les acides organiques, les acides phénoliques, les phénylpropanoïdes, les stéroïdes, les terpénoïdes et les acides gras insaturés [32]. L'ensemble de cet ensemble de métabolites, définis comme le métabolome, est extrêmement sensible aux variations environnementales externes et/ou aux conditions de croissance, de sorte que de nombreux travaux récents ont cherché à clarifier comment les différents paramètres de préparation des échantillons peuvent influencer, et donc améliorer, l'amélioration du profil métabolomique, par exemple, la synthèse de biocomposés d'intérêt. Parmi les approches -omiques, qui sont la génomique, la transcriptomique, la protéomique et la métabolomique, la dernière fournit la représentation la plus proche du phénotype métabolique.

De nos jours, plusieurs études appliquent la métabolomique non ciblée à des échantillons végétaux [33], mais peu d'entre elles l'ont réalisée avec des champignons [34]. L'analyse du métabolome, c'est-à-dire de l'ensemble complet des métabolites de l'échantillon, pourrait avoir de multiples applications, telles que la comparaison du profil du métabolome entre différentes souches, et/ou dans différentes conditions de croissance, et/ou à différents stades de développement [35].

Par conséquent, les études métabolomiques peuvent être utiles pour étudier la présence et l'abondance de molécules nootropiques dans les échantillons de champignons, mais pourraient également être utiles pour définir les meilleures conditions expérimentales pour les stimuler.

De plus, la mise en œuvre d'études métabolomiques avec celles de la chimiotaxonomie peut permettre de disséquer les patrons métabolites/métabolites, ce qui peut aider à clarifier les relations phylogénétiques d'un genre avec une approche multidisciplinaire [35].

Les espèces du genre *Hericium* sont connues pour produire beaucoup de métabolites secondaires,

Beaucoup d'entre eux sont responsables des propriétés bénéfiques pour les humains et les animaux.

En particulier, *H. erinaceus* est bien connu pour sa teneur en métabolites neuroprotecteurs tels que les terpénoïdes héricénones et érinacines [36], en métabolites antioxydants et immunomodulateurs tels que les polysaccharides [37], et en métabolites anti-âge tels que la « vitamine de longévité » L-ergothionéine (ERGO) [38].

Des données sur les composés de *H. erinaceus* sont publiées en permanence, dont beaucoup ont été

obtenus en comparant avec des molécules standard, mais des recherches restent à mener. La métabolomique non ciblée peut être utile pour comparer la bioactivité de différentes espèces d'*Hericium*, de différentes souches de *H. erinaceus* et de souches cultivées sur différents substrats ou dans des conditions différentes [32].

4. Métabolites bioactifs d'*Hericium erinaceus*

De nombreux champignons contiennent des composés bioactifs dans les sporophores, le mycélium cultivé, le bouillon cultivé et le primordium [39–42].

H. Le mycélium et le sporophore d'Erinaceus contiennent une quantité exceptionnellement importante de

molécules potentiellement bioactives, dont environ 70 métabolites secondaires différents [43]. Ces composés bioactifs peuvent être subdivisés en grandes classes de substances organiques : polysaccharides, diterpénoïdes de type cyathan et dérivés résorcilés de géranyle, alcaloïdes, lactones et stéroïdes (pour décrire les structures chimiques, voir [43,44]). Parmi ceux-ci, les érinacines, les diterpénoïdes de cyathine et les héricénones (C-H), des dérivés de l'alcool benzylique extraits du mycélium et du sporophore ont attiré les scientifiques pour leurs effets nootropiques [45,46].

Dans le but de fournir une étape supplémentaire vers la standardisation des procédures requises dans le processus de développement précis d'un complément alimentaire, le mycélium, le primordium et le sporophore (de type sauvage et cultivé) d'une souche de *H. erinaceus* (He2 MicUNIPV) d'Italie ont été analysés à l'aide d'un HPLC-UV-ESI/MS dans notre laboratoire [42]. L'érinacine A dans le mycélium et les héricénones C et D dans le sporophore ont été quantifiées par comparaison avec leurs molécules standard. Pour la première fois, *H. Erinaceus* primordium a également été étudié pour évaluer la présence de ces molécules. Des héricènes, structurellement similaires aux héricénones au niveau moléculaire, ont été détectés dans tous les échantillons analysés. Par rapport au type sauvage, une teneur plus élevée en héricénones C et D a été mesurée chez les sporophore cultivés. La comparaison de ces résultats, avec ceux obtenus en étudiant une autre souche italienne de *H. erinaceus* (He1 MicUNIPV), a ensuite été décrite. Ces constats nous ont conduits à sélectionner ponctuellement des

H. les souches d'erinaceus étant plus adaptées à la production de mycélium ou à la culture de sporophore, visant à obtenir des extraits qui contiennent une teneur élevée en composés bioactifs (voir tableau 1).

Tableau 1. Érinacine A, héricénone C, héricénone D, ergothionéine dans le sporophore, le mycélium et le primordium des souches italiennes, He1 et He2 (données de [39–42,47]).

	II1		II2		
	Sporophore	Mycélium	Sporophore	Mycélium	Primordium
Érinacine A (µg/g)	-	150	-	105	-
Éricénone C (µg/g)	500	-	1560	-	-
Éricénone D (µg/g)	<20	-	188	-	-
L-ergothionéine (µg/g)	340	580	2400 (données non publiées)	940 (données non publiées)	1300

La teneur en érinacine A, mesurée dans les deux *H. Les souches italiennes* d'*erinaceus* maintenues au MicUNIPV (Fungal Research Culture Collection, DSTA, Université de Pavie, Italie), se situent entre 105 et 150 $\mu\text{g/g}$, respectivement, dans le mycélium lyophilisé [42,47]. Cette valeur est comparable à celle rapportée par Kryczkowski dans la culture submergée améliorée [48]. Les différences de teneur en héricénones C et en héricénones D dans les deux sporophores séchés, et d'érinacine A dans le mycélium évalué chez les deux espèces italiennes d'*Hericium* ont également été décrites (voir tableau 1). Il convient de mentionner que les valeurs mesurées étaient comparables à celles rapportées dans un travail antérieur [49].

L'ergothionéine (ERGO) est un autre nutriment « essentiel », un dérivé thiolé de l'histidine dérivé de l'alimentation, avidement absorbé par certains tissus en raison d'un transmetteur spécifique de haute affinité, à savoir OCNT1, également appelé transporteur ERGO (ETT), ou basé sur le nom du gène codant, SLC22A4 [40,50–52]. La synthèse de novo d'ERGO a été décrite dans divers champignons, y compris Basidiomycota [51,52]. ERGO est un puissant antioxydant in vitro et in vivo, agissant comme piègeur de radicaux libres et cytoprotecteur capable d'atténuer le stress oxydatif et les dommages causés par la nitrosamine induits par le peptide neurotoxique, et de réduire la mort apoptotique induite par la bêta-amyloïde dans les cellules PC12 [53]. La voie antioxydante intracellulaire impliquant la cascade p38 MAPK est activée par ERGO en sauvant les cellules pour échapper à l'apoptose induite par le stress [53]. Il a été démontré que l'ERGO atténue la néphrotoxicité induite par le cisplatine en ciblant les phénomènes apoptotiques par p53 [54].

L'ERGO alimentaire est efficacement et rapidement absorbé par l'OCTN1 à partir de l'intestin grêle et distribué à de nombreux tissus corporels, y compris le cerveau de la souris [55], et il est fortement retenu après administration orale chez l'homme [56]. En particulier, il a été démontré que l'augmentation de l'ERGO, médiée par la surexpression d'OCTN1, a un effet cytoprotecteur dans les tissus lésés (tels que le foie, le cœur, les articulations et l'intestin), caractérisé par un stress oxydatif et une inflammation élevés [57,58]. Par conséquent, l'accumulation de l'antioxydant ERGO in vivo pourrait être un mécanisme adaptatif utile mis en œuvre pour minimiser les dommages oxydatifs grâce à un composé naturel exogène, régulant également son absorption et sa concentration.

Une grande partie des données de la littérature a également démontré les effets bénéfiques in vivo de l'ERGO sur la cognition et la mémoire. Certains articles ont révélé que le traitement ERGO était capable de prévenir les déficits cognitifs dans les modèles murins de la maladie d'Alzheimer, de réduire les plaques amyloïdes, le stress oxydatif et de sauver le métabolisme du glucose [59,60]. De plus, d'autres études in vivo ont montré qu'une supplémentation en ERGO d'une durée de 88 jours protégeait contre les déficits de mémoire et d'apprentissage dans un modèle de sénescence accélérée, réduisant ainsi le stress oxydatif. Il a également été rapporté que le traitement combiné de l'ERGO et de la mélatonine présentait des effets bénéfiques plus élevés par rapport à chaque traitement individuel [61]. De plus, le traitement ERGO a inversé les déficits d'apprentissage et de mémoire induits par le cisplatine chez la souris, probablement par l'inhibition du stress oxydatif et de la peroxydation lipidique dans le cerveau [62]. De plus, il a été démontré que le traitement ERGO d'une durée de deux semaines était suffisant pour améliorer la réponse aux tests comportementaux chez la souris, augmentant l'expression des marqueurs de formation des synapses dans les neurones de l'hippocampe [63].

En ce qui concerne nos investigations, la présence d'ERGO a récemment été évaluée en italien *H. souches d'erinaceus* utilisant HPLC-UV-ESI/MS. ERGO a été mesuré en quantités comparables à la fois dans le mycélium et le sporophore, avec le *H. erinaceus* primordium présentant la concentration la plus élevée (tableaux 1 et 2).

Des études antérieures ont démontré qu'un *H. Le mélange d'Erinaceus*, composé de mycélium et de sporophore, a partiellement sauvé la fragilité cognitive et locomotrice dans un modèle murin de vieillissement physiologique [39,42,47,64]. Récemment, nous avons étudié l'effet préventif au cours du vieillissement physiologique sur la fragilité cognitive [40] et locomotrice [41] de l'*H. erinaceus* primordium caractérisé par une teneur élevée en ERGO et l'absence d'érinacines et d'hericenones [42]. Notamment, le montant de l'ERGO était plus élevé en *H. Erinaceus* primordium comparé au mycélium et au sporophore, comme décrit précédemment. Une quantité similaire d'ERGO a été décrite par d'autres groupes dans différents *H. échantillons d'erinaceus* (tableau 2).

Tableau 2. Contenu ERGO dans différents *H. Erinaceus* Échantillons séchés (à partir d'articles publiés).

Étape	Teneur en ERGO (mg/g)	Référence
Sporophore	0.96	[65]
Sporophore	1.12	[66]
Sporophore	1.6–3.7	[67]
Sporophore	1.31	[38]
Mycélium	0.38	[68]

5. Études précliniques *in vitro* de *H. erinaceus* et mécanisme moléculaire sous-jacent aux effets nootropiques

L'administration d'*erinaceus* peut améliorer les conditions neuronales dans des modèles animaux de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la dépression, la maladie de Parkinson et les lésions de la moelle épinière. En effet, des essais précliniques ont réussi à démontrer que *H. Les composés bioactifs d'Erinaceus* améliorent considérablement la fonction cognitive et récupèrent les déficits comportementaux [16]. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont fourni des preuves démontrant les effets nootropiques et neuroprotecteurs manifestés par les érinacines. En particulier, des études *in vivo* sur des modèles murins ont révélé que l'érinacine A dans le mycélium confère des effets nootropiques et réduit le stress oxydatif contre les accidents vasculaires cérébraux [46], la maladie d'Alzheimer [69], la dépression [70] et le vieillissement [71]. D'autre part, le rôle neuroprotecteur joué *in vivo* par les héricénones de l'*H. Erinaceus* sporophores est toujours controversé, même si la supplémentation orale en sporophore a exercé une action nootropique dans les essais cliniques pilotes, comme indiqué dans la section 8 [72–74]. Néanmoins, peu d'études ont été menées jusqu'à présent sur la biodisponibilité et la distribution tissulaire de ces métabolites relativement hydrophobes de faible poids moléculaire. La distribution de l'érinacine A et S dans le SNC a été analysée après administration orale chez le rat, révélant la présence du composé bioactif dans le cerveau déjà une heure après l'ingestion, suggérant une diffusion passive des érinacines A et S à travers la barrière hémato-encéphalique comme méthode de transport dominante [75,76]. En ce qui concerne les mécanismes d'action impliqués dans l'effet nootropique, l'érinacine A de *H. Le mycélium d'erinaceus* stimule la synthèse du facteur de croissance nerveuse (NGF) et favorise la stimulation de la croissance neurite induite par le NGF, mais protège également les cellules de phéochromocytome PC12 différenciées neuronalement contre la privation de NGF [77]. *In vivo*, l'érinacine A a réussi à réguler à la hausse le niveau de NGF dans l'hippocampe et le locus coeruleus de rats [78]. De plus, l'érinacine A a montré un rôle protecteur *in vitro*, empêchant l'apoptose insultée par le glutamate dans les cellules PC12 [79]. De plus, une étude *in vivo* menée à l'aide d'un modèle rat d'AVC ischémique global a révélé que le *H. fonction défensive de l'érinacé*, montrant l'inhibition de la NO synthase inductible (iNOS), la phosphorylation de p38 MAPK et CHOP, et la réduction des taux aigus de cytokines inflammatoires [46]. Dernièrement, l'effet régénérateur bénéfique de *H. erinaceus* a été décrit dans un modèle murin de lésion du nerf périphérique, démontrant que, par rapport au NGF, *H. erinaceus* possède une action neuroprotectrice et neurotrogène plus élevée, améliorant la capacité de régénération axonale [80]. De plus, il a été démontré qu'un extrait aqueux de *H. erinaceus* stimule la croissance des neurites dans NG108-15, une lignée cellulaire neuroblastome-gliome, avec une interaction synergique avec le NGF exogène [81].

Dans les cellules d'astrocytome humain 1321N1, les héricénones C, D et E du sporophore d'*Herichium* n'a pas réussi à promouvoir l'expression du gène NGF [82], tandis que seule l'héricénone E isolée, parmi toutes les héricénones présentes, a pu stimuler la croissance des neurites médiée par le NGF via les voies de signalisation MEK/ERK et PI3K-Akt dans les cellules PC12 [83]. L'implication de la voie de signalisation intracellulaire MEK/ERK a également été décrite pour l'érinacine A isolée [84].

Au sein de la population âgée (plus de 65 ans), le déficit fonctionnel du NGF est lié à une neurodégénérescence progressive et à des maladies de type démence. Les composés naturels capables d'induire la biosynthèse du NGF sont considérés comme potentiellement efficaces contre les troubles cognitifs, par exemple la démence [45]. Dans ce contexte, le rôle neuroprotecteur de *H. erinaceus*

est cruciale et englobe généralement cinq aspects majeurs, l'un lié à l'autre : le vieillissement, la mémoire, la démence, la dépression et la maladie d'Alzheimer [39-41,47,73,85-87].

Au cours des dernières années, nous avons concentré nos recherches sur ce sujet clé, en examinant d'abord si l' *effet nootropique de H. erinaceus* pouvait également être discerné chez les animaux de type sauvage et pendant leur vieillissement physiologique [39-41,47,64,88].

Dans des tranches de cerveau d'hippocampe obtenues à partir de souris d'âge moyen de type sauvage complétées pendant deux mois avec un *mélange de H. erinaceus* à base d'extraits de mycélium et d'éthanol de sporophore, une augmentation de la neurotransmission glutamatergique a été enregistrée dans les synapses entre les fibres moussues et les cellules granulaires, à la fois dans les courants post-synaptiques spontanés et évoqués [88]. L'augmentation de l'efficacité de la neurotransmission s'est accompagnée de l'augmentation de la mémoire de reconnaissance, une forme explicite déclarative de mémoire à long terme fondamentale pour la personnalité et le comportement de l'homme. Il est intéressant de noter qu'un autre *mélange de H. erinaceus* composé de mycélium et de sporophore, contenant une quantité définie d'érinacine A, d'hiricénones C et D, a été capable d'inverser partiellement l'indice de fragilité cognitive et locomotrice au cours du vieillissement physiologique [47]. De plus, une augmentation de l'antigène nucléaire cellulaire proliférant (PCNA) et de la doublecortine (DCX) mesurée dans l'hippocampe et le cervelet *de souris supplémentées en H. erinaceus* a soutenu la survenue de neurogenèse chez des souris âgées et fragiles [47]. En conséquence, l'administration d'extraits d'*H. erinaceus* pendant un mois chez des souris adultes de type sauvage a significativement augmenté l'expression de PCNA et de Ki67 dans les cellules progénitrices de l'hippocampe, suggérant une augmentation de leur prolifération et, par conséquent, une augmentation de la neurogenèse [89].

Dans le cortex cérébelleux, les lobules VI à VIII sont particulièrement sensibles au déclin locomoteur et cognitif induit par le vieillissement [90]. Notre récente étude *in vivo* sur le cervelet a démontré qu'une supplémentation orale de deux mois était capable d'améliorer les altérations cérébelleuses induites par l'âge (par exemple, la réduction du volume, la diminution de l'épaisseur de la couche moléculaire et le rétrécissement des neurones), diminuant également l'inflammation, le stress oxydatif et la gliose réactionnelle. Ces résultats ont confirmé l'action neuroprotectrice jouée par *H. erinaceus*, qui a parallèlement augmenté un régulateur clé de la longévité [39].

De plus, nous avons étudié l'effet préventif de *H. erinaceus* primordium (souche He2) extrait contenant une grande quantité d'ERGO, sur le déclin cognitif et locomoteur au cours du vieillissement physiologique chez les animaux de type sauvage. Une supplémentation alimentaire de huit mois avec l'extrait de primordium He2 (à partir de la phase adulte de la durée de vie de la souris et jusqu'à la sénescence) a permis de réduire à la fois le déclin locomoteur et le stress oxydatif dans le cervelet. Par conséquent, nous avons démontré que le primordium He2 riche en ergo exerçait une action neuroprotectrice et préventive, en améliorant/atténuant/inversant les déficiences liées à l'âge [41].

De plus, il a été démontré que le même extrait diminue le stress oxydatif et l'inflammation dans l'hippocampe, prévenant également le déclin de la mémoire de reconnaissance et augmentant l'expression de récepteurs spécifiques impliqués de manière cruciale dans la neurotransmission glutamatergique [40].

En ce qui concerne l'évaluation des effets neuroprotecteurs dans les études précliniques utilisant des modèles animaux, l'érinacine A enrichie en *H. Le mycélium d'erinaceus* (EAHEM) a été testé sur des souris AD APP/PS1. Une récupération de la déficience cognitive a été décrite dans divers tests comportementaux, c'est-à-dire des tâches d'évitement passif et d'évitement actif de la navette. De plus, un *Une diminution du stress oxydatif et des niveaux d'inflammation induite par H. erinaceus a été rapportée, parallèlement à la diminution de l'agrégation de la plaque amyloïde* [36].

De plus, une étude sur des souris transgéniques APP/PS1 a révélé qu'une alimentation EAHEM à court terme de 30 jours induisait (i) une diminution de la charge en plaque A β , et (ii) la prévention du recrutement et de l'activation des astrocytes et de la microglie associés à la plaque. De plus, l'augmentation du rapport NGF/proNGF s'est

accompagnée (i) d'une prolifération accrue des neurones progéniteurs et (ii) d'une prolifération neuronale accrue dans le gyrus denté [87]. Plusieurs études ont prouvé que le mycélium de *H. erinaceus* améliore les pathologies liées à la maladie d'Alzheimer. En particulier, les érinacines A et S isolées ont montré des effets bénéfiques dans le cerveau de souris transgéniques APP^{swe}/PS1^{dE9}. En fait, une administration de 30 jours d'érinacine A et S a atténué la charge de la plaque cérébrale en inhibant la croissance de la plaque, en diminuant l'activation des cellules gliales et en favorisant la neurogenèse de l'hippocampe [69].

Dans un autre modèle animal de MA induit par une injection intrapéritonéale d'aluminium (AlCl₃), l'administration de *H. erinaceus* a réduit la dégénérescence neuronale dans l'hippocampe du rat, diminuant également les altérations oxydatives et inflammatoires. De plus, au niveau moléculaire,

H. erinaceus a réduit l'accumulation de β -amyloïde, la surexpression aberrante de l'APP, la protéine Tau phosphorylée et l'activation des composants de l'inflammasome NLRP3. Finalement

H. erinaceus a eu des effets protecteurs sur les changements de comportement, augmentant le taux de discrimination dans les nouvelles tâches de reconnaissance d'objets et la permanence des animaux dans les quadrants cibles [91].

Les effets de *H. erinaceus* sur le peptide amyloïde β (25-35)-peptide, incérébroventriculaire, ont été évalués dans les déficits d'apprentissage et de mémoire induits par les peptides chez la souris. *H. erinaceus* a empêché les altérations de la mémoire de reconnaissance spatiale et visuelle induites par le peptide amyloïde β (25-35), testé par les tests comportementaux de reconnaissance de nouveaux objets Y-maze [92].

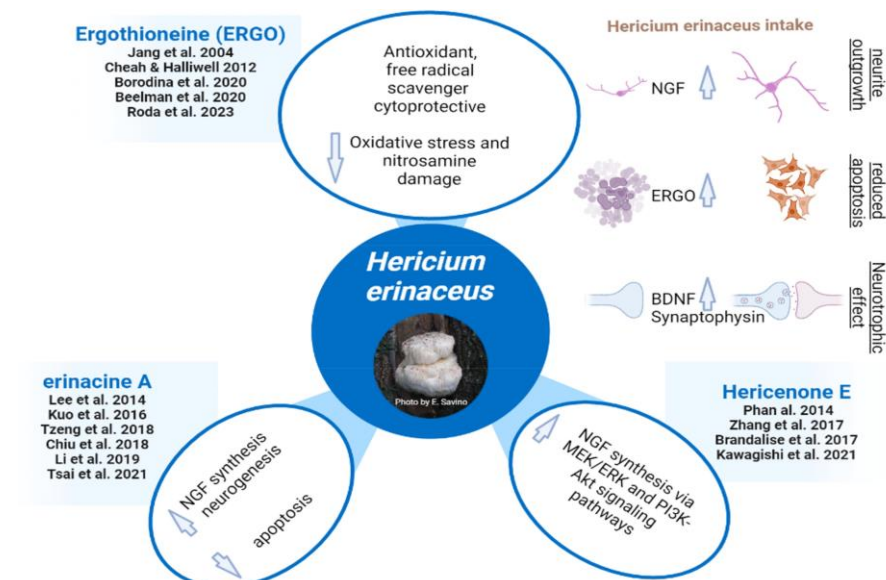
Les effets neuroprotecteurs du mycélium de *H. erinaceus* enrichi en polysaccharides L'extrait aqueux a été testé dans un modèle murin de MA (AlCl₃ combiné avec du d-galactose). L'administration d'extrait aqueux de *H. erinaceus* a amélioré le temps d'endurance dans le test du rotarod, a amélioré les mouvements horizontaux et verticaux dans le test d'activité et a diminué le temps de latence d'échappement dans le test du labyrinthe d'eau. Le mécanisme impliqué était une amélioration induite par *H. erinaceus* dans la fonction du système cholinergique central, également responsable de l'augmentation dose-dépendante des concentrations d'acétylcholine (ACh) et de choline acétyl-transférase (ChAT), à la fois dans le sérum et l'hypothalamus [93].

Dans le modèle SAMP8 (sénescence accélérée de souris sujette 8) de sénescence accélérée et le modèle APP/PS1 de la maladie d'Alzheimer, *H. erinaceus* a amélioré les capacités d'apprentissage et de mémoire. Ces changements de comportement ont été accompagnés d'une réduction significative du gonflement des tissus cérébraux, de l'apoptose neuronale et de la régulation négative de la protéine Tau et de l'A β 1-42 [94].

Le mécanisme par lequel EAHEM retarde le déclin cognitif du cerveau au cours du vieillissement était

évaluée à l'aide du modèle murin SAMP8. Les taux cérébraux d'iNOS, de substances réactives de l'acide thiobarbiturique (TBARS) et de 8-hydroxy-2t-désoxyguanosine (8-OHdG) ont considérablement diminué chez les souris supplémentées en EAHEM, avec une récupération dose-dépendante des capacités cognitives, telles que l'apprentissage et la mémoire. De plus, dans un modèle animal d'accident vasculaire cérébral ischémique, l'EAHEM a réduit le taux d'infarctus cérébral [46].

Le tableau 3 résume les effets cités des métabolites de *H. erinaceus* en termes de cibles La figure 2 résume les principaux effets des molécules bioactives (ERGO, érinacine A et héricénone E) contenues dans *H. erinaceus*.



Graphique 2. *H. erinaceus* potentials (photo de E. Savino) [40,45,46,50-53,69-71,77,83,88].

Tableau 3. Résumé des principales études in vitro et précliniques sur *H. erinaceus* dans le SNC. Dans le tableau, les flèches vers le haut indiquent une augmentation et les flèches vers le bas indiquent une diminution.

Composé bioactif de <i>H. erinaceus</i>	Cible	Voie/Mécanisme intracellulaire	Effet	Référence
Érinacine A/ Érinacine A enrichie <i>H. mycelium</i> <i>d'erinaceus</i> (EAHEM)	NGF ¹ , ↑ Rapport NGF/proNGF	Voie TrkA/Erk1/2 Autrui?	Neuroprotection et nootropique in vitro. ↑ Excroissance de naurite. ↑ Prolifération neuronale. ↓ Déclin cognitif au cours du vieillissement dans un modèle murin SAMP8.	[46,77 à 79,84]
	↓ iNOS ²	Phosphorylation de p38 MAPK ³ et CHOP ⁴ .	Protection contre les accidents vasculaires cérébraux chez le rat. ↓ L'inflammation.	[46] [69]
	↑ IDE ⁵	?	↓ Charge de la plaque β-amyloïde cérébrale dans AD 6 ^{APP^{swe}/PS1^{dE9}} souris transgéniques.	[36]
	↓ 8-OHdG ⁷ , iNOS et TBARS ⁸ niveaux dans cerveau de souris	?	↑ Performances cognitives chez les souris AD APP/PS1. ↓ Stress oxydatif, inflammation, nombre de plaques Aβ cérébrales.	
Erinacine S	↑ IDE	?	↓ Charge cérébrale de la plaque β-amyloïde chez les souris transgéniques AD APP ^{swe} /PS1 ^{dE9} .	[69]
Éricénone E	↑ Le	Voies MEK/ERK et PI3K-Akt	↑ Croissance de la naurite in vitro.	[83]
Mélangé d'érinacine A et d'hélicénone C et D (extrait de sporophore et de mycélium <i>H. erinaceus</i>)	↑ Expression de PCNA ⁹ et DCX ¹⁰ de l'hippocampe et du cervelet	?	↑ Neurogenèse et performances cognitives chez les souris âgées et fragiles.	[47]
	↓ Expression cérébelleuse de l'IL-6 ¹¹ , de l'iNOS, de la COX-2 ¹² , et SOD-1 ¹³	?	L'inflammation et ↓ Stress oxydatif dans le cervelet. ↑ Fonctions locomotrices chez les souris âgées et fragiles.	[39]
Primordium enrichi en ergothionéine	↓ Expression cérébelleuse de l'iNOS et de la COX-2	?	↓ Stress oxydatif dans le cervelet et l'hippocampe, et déclin lié au vieillissement locomoteur chez les souris fragiles.	[41]
	↓ Expression hippocampique de l'IL-6, du Nrf2 ¹⁴ , de la SOD-1, de la COX-2 et de l'iNOS. ↓ Hippocampe NMDAR1 ¹⁵ et mGlutR2 ¹⁶ Expression des récepteurs	TGF-βeta1 ¹⁷	↓ Inflammation de l'hippocampe et stress oxydatif. ↑ Neurotransmission glutamatergique. ↓ Déclin lié au vieillissement cognitif chez les souris fragiles.	[40]

Abréviations : ¹ facteur de croissance nerveuse (NGF), ² oxyde nitrique synthase inducible (iNOS), ³ protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK), ⁴ protéine homologue (CHOP), ⁵ enzyme dégradant l'insuline (IDE), ⁶ maladie d'Alzheimer (MA), ⁷ 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OHdG), ⁸ acide thiobarbiturique réactif (TBARS), ⁹ antigène nucléaire cellulaire proliférant (PCNA), ¹⁰ doublecortine (DCX), ¹¹ interleukine 6 (IL-6), ¹² cyclooxygénase-2 (COX-2), ¹³ superoxyde dismutase 1 (SOD-1), ¹⁴ facteur nucléaire 14 érythroïde 2-related factor 2 (Nrf2), ¹⁵ N-méthyl-D-aspartate receptor 1 (NMDAR1), ¹⁶ métabotopic glutamate receptor 2 (mGlutR2), ¹⁷ transforming growth factor beta 1 (TGF-beta1).

6. *H. erinaceus* et son potentiel dans l'axe intestin-microbiome-cerveau

Le microbiote intestinal et le cerveau communiquent entre eux par le biais de plusieurs mécanismes, et cette communication bidirectionnelle est appelée axe intestin-microbiome-cerveau. Aujourd'hui, même si les processus conduisant à la communication entre le microbiote intestinal et le cerveau ne sont pas encore clairs, on sait que cette communication peut être directe, par l'intermédiaire du système nerveux intestinal et du nerf vagal, ou indirecte par la stimulation de la libération de plusieurs molécules

telles que les acides gras à chaîne courte, les acides aminés, vitamines, hormones et neurotransmetteurs qui affectent le métabolisme et le système immunitaire, ce qui affecte à son tour l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et la fonction cérébrale. D'autre part, il a été démontré que les variations des concentrations de neurotransmetteurs du système nerveux central influencent l'activité proliférative de plusieurs bactéries intestinales [95–98].

L'axe intestin-microbiome-cerveau se situe à l'intersection de la microbiologie et de la neuroscience, à la recherche de la corrélation entre la valeur écologique de nos communautés microbiennes et les maladies neurologiques/neurodégénératives, par exemple, la schizophrénie, les troubles du spectre autistique, la dépression, l'anxiété, la maladie d'Alzheimer et la sclérose en plaques [99]. La recherche sur l'intestin, le microbiome et le cerveau nous offre de nouveaux défis et des opportunités intrigants pour mettre en œuvre les approches thérapeutiques actuellement existantes pour le traitement des maladies du cerveau. La relation de cause à effet et l'interaction bidirectionnelle entre l'intestin et les maladies humaines complexes liées au développement du cerveau, à l'humeur et à la neurodégénérescence sont encore un débat ouvert et fascinant en science [100]. Plusieurs articles récents ont démontré que le traitement par prébiotiques ou probiotiques pouvait modifier la neuroplasticité et le comportement, influençant la composition du microbiote intestinal [98,101–106]. Les polysaccharides bêta-glucanes, sous forme de fibres, pourraient provoquer un effet prébiotique direct et/ou un effet immunomodulateur. Les deux mécanismes pourraient être impliqués dans la modification de la composition du microbiome intestinal [107,108]. *H. erinaceus* est connu pour améliorer les maladies gastro-intestinales, et un intérêt généralisé concerne les effets possibles des polysaccharides (HEP) de *H. erinaceus* dans la modulation du microbiote intestinal (GM) (pour une revue, voir [109]), et le tableau 4 résume ceux discutés dans cette revue.

La digestibilité et la fermentation des HEP et leur influence sur la composition des OGM ont été étudiées *in vitro* sur la fermentation du microbiote fécal humain. La teneur en AGCC, ainsi que l'abondance relative des bactéries productrices d'AGCC (pour plus de détails, voir le tableau 4), ont été considérablement améliorées. De plus, les HEP ont réduit plusieurs bactéries pathogènes opportunistes (tableau 4) [110].

Le rôle de deux polysaccharides extraits de *H. erinaceus* dans le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale a été étudiée à la fois *in vitro* et *in vivo* (à l'aide de modèles murins). L'un des deux polysaccharides a significativement augmenté la perméabilité TEER et paracellulaire. Les deux polysaccharides ont été capables de (i) augmenter significativement l'expression de l'occludine, de ZO-1, de ZO-2, de la claudine-3, de la claudine-4 et de la MUC2, (ii) diminuer la claudine-2 et (iii) modifier la composition du microbiote intestinal, en stimulant les *bactériodetes*, les *firmicutes* et en diminuant les *klebsiella* et les *shigella* [111].

Dans le cadre d'une étude clinique pilote sur 13 adultes en bonne santé, sept jours de poudre sèche de *H. erinaceus* dans la culture submergée a montré des effets bénéfiques sur la santé de l'ARN ribosomique 16S détecté. En particulier, *H. erinaceus* a régulé à la hausse l'abondance relative de certaines bactéries productrices d'acides gras à chaîne courte (AGCC) et a régulé à la baisse certains pathobiontes (tableau 4) [112]. Les prébiotiques peuvent rétablir le déséquilibre microbien intestinal au cours du processus de vieillissement, comme en témoignent trois études différentes. Brièvement, (i) en utilisant des fermentations *in vitro* par lots et des inocules fécaux provenant de donneurs âgés, *H. erinaceus* a augmenté la production d'AGCC [113]; (ii) chez les chiens âgés, la communauté GM a amélioré l'immunité et la lutte contre l'obésité [114]; (iii) chez les souris d'âge moyen et âgé, l'abondance relative des *Akkermansiaceae* et des *Lachnospiraceae* a considérablement augmenté, tandis que l'abondance relative des *Bacteroidaceae* et des *Rikenellaceae* a diminué [115].

De plus, chez les souris immunodéficientes en cyclophosphamide (CTX), le HEP a amélioré la structure GM et inhibé le dérèglement GM induit par CTX [110].

Dans deux modèles animaux différents de colite ulcéreuse induite (CU), le mycélium de *H. erinaceus*, des mesures bénéfiques ont été rapportées. L'EP-1, un polysaccharide unique purifié, a remarquablement modifié le GM, augmentant la production d'AGCC, montrant également un effet antioxydant/anti-inflammatoire et renforçant les activités immunitaires [116].

Un nouveau polysaccharide de faible poids a modifié la composition des OGM et a favorisé les changements fonctionnels et structurels en augmentant *Akkermansia muciniphila*. De plus, le traitement HEP10 a supprimé de manière significative l'activation de l'inflammasome NLRP3, des voies NF- κ B, AKT et MAPK [117].

Encore une fois, HEP a été administré pendant 2 semaines chez des rats souffrant d'une maladie inflammatoire induite de l'intestin (MICI). Le score des lésions tissulaires dans la muqueuse colique a été amélioré et la composition en GM a considérablement changé par rapport à celle déterminée dans le groupe non traité [118]. Une protéine à bande unique (HEP3) isolée de *H. erinaceus* a joué un rôle prébiotique dans le cas d'une utilisation disproportionnée d'antibiotiques dans les MICI [119].

H. erinaceus (HEP) a été administré dans un modèle murin xénotransplanté de cancer avec le médicament de chimiothérapie 5-Fluorouracile (5-Fu), dans le but d'identifier de nouvelles bactéries prébiotiques potentielles pour un traitement antitumoral complémentaire et intégratif. Le HEP a amélioré la dysbiose induite par le 5-Fu, car il a inhibé certaines bactéries aérobies et micro-aérobies, augmentant également certaines bactéries probiotiques (Tableau 4) [120].

Malgré (i) tous les effets prébiotiques de *H. erinaceus* rapportés sur les OGM, décrits au cours de la vieillesse dans diverses maladies, par exemple la colite ulcéreuse, les MII et dans le traitement intégratif du cancer ; (ii) les effets de *H. erinaceus* sur le SNC, il convient de souligner que, jusqu'à présent, aucune donnée n'était disponible sur les résultats possibles induits par *H. erinaceus* sur l'axe intestin-microbiote-cerveau.

Tableau 4. Résumé des effets du traitement contre *H. erinaceus* sur le GM dans différents modèles.

Modèle/Condition/Maladie	Traitement (Doses et Durée)	Augmentation des bactéries	Diminution des bactéries	Autres effets	Référence
In vitro (après simulation de digestion gastro-intestinale et de fermentation de 24 h) sur bouillon de fermentation de excréments humains	HEP ¹ (HEP-30, HEP-50 et HEP-70)	Bactéries productrices d'AGCC 2 : <i>Lactobacillus</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Blautia</i> , <i>Butyricoccus</i>	Bactéries pathogènes : <i>Klebsiella</i> , <i>Escherichia-Shigella</i> , <i>Enterobacter</i>	-	[110]
In vitro (culture statique par lots 24 h, fermentations et inocula fécale de donneurs âgés)	HEBS ³ et HEOLRP ⁴	-	-	Augmentation des niveaux de propionate et de butyrate.	[113]
Adultes en bonne santé (30,0 ± 4,9 ans)	1 g de poudre de <i>H. erinaceus</i> trois fois par jour (7 jours de lavage)	Bactéries productrices d'AGCC : <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Kineothrix alysoides</i> , <i>Gemmiger formicilis</i> , <i>Fusicatenibacter saccharivorans</i>	Pathobiontes : <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Romboutsia timonensis</i>	Augmentation dans GM ⁵ Diversité alpha. Changements GM liés au sang ALP ⁶ , LDL ⁷ , UA ⁸ , et CREA ⁹ .	[112]
Chiens âgés	<i>H. erinaceus</i> 0,8 g par poids corporel ¹⁰ avec des régimes quotidiens pendant 16 semaines	<i>Bacteroidetes</i> (ordre <i>Bacteroidales</i>)	<i>Firmicutes</i> : <i>Streptococcus</i> , <i>Tyzzera</i> , <i>Campylobacteraceae</i> (genre <i>Campylobacter</i>)	-	[114]
Souris d'âge moyen (8 semaines) et âgées (6 mois)	HEP de la <i>H. erinaceus</i> sporophore 0,5 ou 1 g/p.c./jour par gavage pendant 28 jours	<i>Lachnospiraceae</i> , <i>Akkermansiaceae</i>	<i>Rikenellaceae</i> , <i>Bacteroidaceae</i>	Activité anti-inflammatoire et activité immunomodulatrice.	[115]
UC ¹¹ induite par l'acide acétique rats adultes	EP-1 ¹² 0,6 et 1,2 g/kg par gavage pendant 11 jours	Producteurs d'AGCC	-	Antioxydant, activités anti-inflammatoires et immunorégulatrices. Restauration d'un MJ normal.	[116]
CU induite par le DSS ¹³ C57BL/6 souris mâles adultes	HEP10 ¹⁴ 50, 100 ou 200 mg/kg par gavage durant 7 jours	<i>Akkermansia muciniphila</i> .	Protéobactérie	Restaurer les diversités GM-alpha et -bêta.	[117]

MII ¹⁵ rats et souris adultes				Activité anti-inflammatoire. Amélioration de la composition des OGM.	
CTX ¹⁶ - immunodéficient	HE/HEP3 100 mg/(kg * jour) par gavage pendant 14 jours	Bactéries anti-inflammatoires, <i>Corynebacterium</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Desulfovibrio</i> , <i>Lactobacillus</i>	Bactéries pro-inflammatoires	Anti-inflammatoire [118,119]	
souris adultes	HEP et FHEP 300 mg/kg/jour par gavage pendant 21 jours	<i>Les Bacterioidetes</i> , <i>Les firmicutes</i> Bactéries productrices d'AGCC, <i>Alistipse</i> , <i>Muribaculaceae</i> ,	<i>Klebsiella</i> et <i>Shigella</i>	activité. Amélioration de l'expression de TJ et MUC ¹⁸ .	[111]
CTX-immunodéficient				Améliore le poids corporel et l'index du système immunitaire	
souris adultes	HEP 75, 150 et 300 mg/kg par gavage pendant 4 semaines	<i>Lachnospiraceae_NK4A136_group</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Ruminococcaceae</i> , <i>Ruminococcaceae_UCG-014</i>	<i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Alloprevotella</i>	des organes. Augmenter les UTO et ajuster GM-alpha et -Diversités bêta.	[121]
Xénogreffe de souris mâles adultes Balb/C, implantant 100 000 cellules cancéreuses CT-26 en poids	HEP 100 mg/kg/jour par OS pendant 21 jours	Bactéries probiotiques : <i>Bifidobacterium</i> , <i>Gemellales</i> , <i>Blautia</i> , <i>Sutterella</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Lachnospiraceae</i> , <i>Lactobacillus</i> et <i>Desulfovibrio</i>	<i>Parabacteroides</i> , <i>Christensenellaceae</i> , <i>Anoxybacillus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , <i>Comamonadaceae</i> , <i>Desulfovibrionaceae</i> , <i>Sporosarcina</i> , <i>Planococcaceae</i> , <i>Aerococcaceae</i> , <i>Flavobacteriaceae</i> et <i>Bilophila</i>	La réduction de la Dysbiose GM induite par le 5-Fu, supprimant la croissance tumorale, et l'inhibition des marqueurs inflammatoires.	[120]

Abréviations : ¹ polysaccharides (HEP) de *H. erinaceus*, ² acides gras à chaîne courte (AGCC), ³ *H. erinaceus* LGAM 4514 dans de la sciure de bois de hêtre à 100 % (HEBS), ⁴ *H. erinaceus* LGAM 4514 dans les résidus de taille d'olivier (HEOLRP), ⁵ microbiote intestinal (GM), ⁶ phosphatase alcaline (ALP), ⁷ lipoprotéines de basse densité (LDL), ⁸ acide urique (UA), ⁹ créatinine (CREA), ¹⁰ poids corporel (Bw), ¹¹ rectocolite hémorragique (CU), ¹² polysaccharides uniques purifiés isolés du mycélium de *H. erinaceus* (EP-1), ¹³ sulfate de dextran sodique (DSS), ¹⁴ polysaccharides de faible poids de *H. erinaceus* avec Mw : 9,9 kDa (HEP10), ¹⁵ maladie intestinale de l'intestin (MICI), ¹⁶ cyclophosphamide (CTX), ¹⁷ jonctions serrées (TJ), ¹⁸ mucine (MUC).

7. Essais cliniques pilotes sur les antidépresseurs de *H. Erinaceus*

L'une des principales causes de la charge de morbidité mondiale est la dépression, un trouble neuropsychiatrique grave. Actuellement, un certain nombre d'antidépresseurs sont disponibles, mais leur efficacité est tout juste suffisante et les effets secondaires sont très fréquents. Quatre études cliniques pilotes portant sur l'action antidépressive potentielle de *H. erinaceus* ont été menées jusqu'à présent sur un petit nombre de patients (pour une revue, voir [122]).

Nagano et ses collègues (2010) ont examiné les effets cliniques de *H. erinaceus* sur la ménopause, la dépression et la qualité du sommeil chez 30 femmes (âge moyen de 41,3 ans) sur une période de 4 semaines [72]. La consommation de biscuits contenant 0,5 g de poudre de sporophore a atténué les symptômes de dépression, de frustration, d'anxiété et de palpitations. Cependant, cette étude était spécifique au sexe par sa conception, liée à la ménopause, et une petite population a été utilisée, ce qui rend les conclusions partiellement pertinentes [72].

En 2014, Inanaga et ses collaborateurs ont décrit un rapport de cas d'un patient masculin de 86 ans atteint d'un trouble dépressif récurrent qui présentait une amélioration de la neurocognition après un traitement avec un extrait standardisé d'amycénone et d'hercénones, Amyloban® 3399. Cependant, la mirtazapine, un antidépresseur, a également été administrée avec l'Amyloban 3399, ce qui rend difficile l'évaluation de l'atténuation des symptômes de la dépression résultant de la mirtazapine ou de l'Amyloban® 3399, ou des deux [123].

De plus, une étude pilote sur huit étudiantes de premier cycle souffrant de troubles du sommeil a démontré qu'une administration de 4 semaines d'Amyloban® 3399 était associée à une amélioration de l'anxiété et de la qualité du sommeil, mesurée par l'augmentation du taux salivaire de 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol libre, un indice biologique des troubles anxieux [124].

Enfin, les données épidémiologiques indiquent que les sujets obèses ont un risque accru de développer des troubles de l'humeur et vice versa, ce qui donne une relation bidirectionnelle entre l'obésité et la dépression. Dans une première étude clinique, les patients atteints de surpoids ou d'obésité ont été évalués à l'aide de questionnaires d'auto-évaluation, puis recrutés uniquement lorsqu'ils étaient positifs à un ou plusieurs tests administrés, y compris la liste de contrôle des symptômes-90, les échelles d'auto-évaluation de l'anxiété et de la dépression de Zung, et l'échelle d'hyperphagie boulimique. Cette étude a été menée au Département de Médecine Préventive, Clinique du Travail Luigi Devoto, Centre de l'Obésité, à l'Hôpital Policlinico de la Fondation IRCCS de Milan (Italie). La supplémentation orale de 4 semaines à l'aide d'un *mélange de H. erinaceus* composé de 80% de mycélium et de 20% de sporophore, d'eau et d'extrait éthanolique a atténué les symptômes de dépression, d'anxiété et de troubles du sommeil chez les patients [85]. Cette observation a été liée à une augmentation du taux sérique de proBDNF, la forme précurseur du BDNF, et du rapport proBDNF/BDNF, sans changement significatif du taux de BDNF circulant [85].

8. Essais cliniques pilotes sur les fonctions cognitives de *H. Erinaceus*

Peu d'études cliniques ont été menées sur les effets *nootropiques* de *H. erinaceus* [125].

Une étude interventionnelle pilote a été menée sur 31 sujets âgés de plus de 50 ans qui étaient en bonne santé et avec des fonctions cognitives normales après l'administration orale de *H. erinaceus*. La poudre sèche de *H. erinaceus* sporophore (0,8 g quatre fois par jour, pendant 12 semaines) a été testée dans cette étude comparative randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo en groupes parallèles [74]. Trois tests différents ont été utilisés pour évaluer les effets de *H. erinaceus* sur les fonctions cognitives : le Mini Mental State Examination (MMSE), le test standard d'apprentissage verbal par paires et la rétention visuelle de Benton. La première est une évaluation de la mémoire associative et épisodique.

La prise orale de *H. erinaceus* a considérablement amélioré les fonctions cognitives et empêché la détérioration. Les auteurs ont conclu que la consommation orale de *H. erinaceus* est sans danger et semble être une méthode pratique pour prévenir la démence jusqu'à présent. Dans une cohorte d'âge universitaire ($n = 24$), l'ingestion de 4 semaines de 10 g de *H. erinaceus*/jour n'a pas suscité de changements statistiquement significatifs des marqueurs cognitifs ou de flexibilité métabolique [86].

La déficience cognitive légère (TCL) est généralement considérée comme le stade initial entre le déclin cognitif du vieillissement normal et le déclin plus grave de la démence [126].

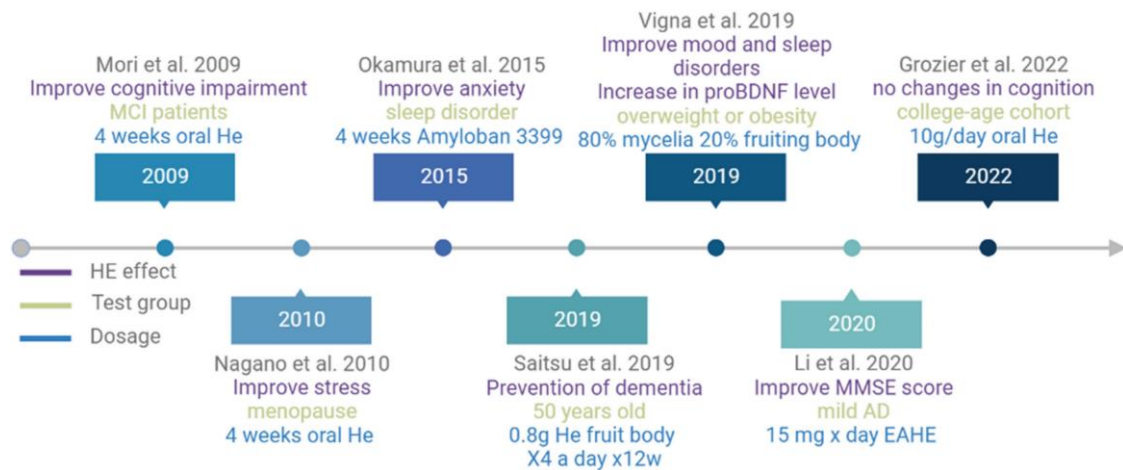
L'efficacité de l'administration orale de *H. erinaceus* pour améliorer les troubles cognitifs

a été testé dans un essai clinique en double aveugle contrôlé par placebo en groupes parallèles auprès de trente patients japonais diagnostiqués avec un TCL [73]. Le TCL a été testé à l'aide de l'échelle des fonctions cognitives, basée sur l'échelle révisée de la démence de Hasegawa (HDS-R). *H. erinaceus* a été administré pendant 16 semaines sous forme de quatre comprimés de 250 mg contenant 96 % de poudre sèche de sporophore, trois fois par jour. Après 4 semaines de prise, les fonctions cognitives ont été surveillées. Par rapport au groupe placebo, le groupe *H. erinaceus* a montré des scores significativement plus élevés de l'échelle de la fonction cognitive (valeur du score 22-25 contre 30) ; pendant ce temps, après l'arrêt de la prise, les scores ont diminué de manière significative. L'innocuité de l'ingestion de *H. erinaceus* a été testée par des analyses de laboratoire et confirmée par l'absence de résultats indésirables. Néanmoins, les composés bioactifs contenus dans les comprimés de *H. erinaceus* utilisés pour cette étude n'ont pas été traités de manière approfondie [73].

Des patients atteints de MA légère ($n = 49$) ont été étudiés pour leurs fonctions cognitives dans une étude en double aveugle contrôlée par placebo en groupes parallèles. L'administration orale consistait en 15 mg d'érinacine A par jour sous forme de *mycélium H. erinaceus* enrichi en érinacine A séchée (EAHE) [127]. Des évaluations cognitives, des examens ophtalmologiques, la collecte de biomarqueurs, la neuroimagerie et des analyses de tests de laboratoire pour vérifier l'innocuité ont été suivis tout au long de l'étude. Dans le groupe EAHE, après 49 semaines d'intervention EAHE, une amélioration significative du score MMSE a été observée, et une différence significative de score pour les activités instrumentales de la vie quotidienne a été constatée entre les deux groupes [127].

En ce qui concerne les marqueurs sanguins, seul le groupe placebo a montré une quantité significativement plus faible de calcium, d'albumine, d'apolipoprotéine E4, d'hémoglobine et de BDNF, et a montré parallèlement une augmentation significative de l'alpha1-antichymotrypsine et du peptide amyloïde-bêta 1-40. De plus, en neuroimagerie de l'hémisphère dominant, les valeurs moyennes du coefficient de diffusion apparent obtenues à partir de la région du fascicule arqué ont été significativement améliorées dans le groupe placebo. Toute différence significative a été déterminée dans le groupe EAHE après l'intervention par rapport au niveau de référence. De plus, les valeurs d'ADC de la région du cingulum parahippocampique ont été significativement diminuées dans le groupe EAHE [127].

La figure 3 montre la chronologie des principaux articles publiés portant sur les effets de *H. erinaceus* chez les patients présentant des troubles de l'humeur ou certaines déficiences cognitives.



Graphique 3. Chronologie des articles publiés relatant les effets de *H. erinaceus* dans les études cliniques [72–74,85,86,124,127].

9. Conclusions

En résumé, la masse de données scientifiques rapportées ne laisse aucun doute sur les propriétés nootropiques de *H. erinaceus*. Il apparaît également clairement que différentes substances nootropiques sont présentes à la fois dans *le mycélium et le sporophore de H. erinaceus*. Les efforts de notre laboratoire visaient à obtenir des extraits standardisés en effectuant des analyses chimiques et/ou par une approche métabolomique sur des composés bioactifs spécifiques. Nous suggérons qu'il pourrait s'agir d'une pratique générale à suivre. Dans notre réflexion approfondie, parmi les composés bioactifs, l'ERGO est l'un des plus prometteurs. Cette activité de recherche est nécessaire pour obtenir des compléments alimentaires, des aliments fonctionnels ou des médicaments pour favoriser un cerveau sain. De plus, les ingrédients pharmacologiquement actifs, ainsi que le mode d'action, nécessitent une investigation clinique plus approfondie.

L'érinacine A contenue dans le mycélium est l'un des composants clés responsables des effets nootropiques de *H. erinaceus*, comme confirmé à la fois *in vitro*, ainsi que dans des études précliniques *in vivo*. De plus, il a été prouvé que les extraits de sporophore possèdent également un pouvoir nootropique ou neuroprotecteur. Dans les études cliniques pilotes rapportées ci-dessus, la consommation orale de sporophore a été vérifiée comme un aliment bénéfique, révélant une amélioration des fonctions cognitives spécifiques. Pour augmenter encore plus la gamme de substances nootropiques, le piègeur de radicaux libres et le puissant antioxydant cytoprotecteur ERGO, contenu à la fois dans le mycélium et le sporophore, atténue le stress oxydatif et les dommages causés par la nitrosamine dans un cerveau blessé ou vieillissant.

Plus intrigant, nous voulons souligner qu'à la suite de l'*intervention de H. erinaceus*, En plus de l'amélioration du phénotype pathologique systématiquement mise en évidence dans les essais cliniques, la voie moléculaire en aval responsable du sauvetage phénotypique implique, comme cela a été démontré *in vitro* et dans les études précliniques, le NGF et le BDNF. Cependant, nous soulignons le besoin urgent d'études cliniques approfondies supplémentaires pour clarifier le mode d'action par lequel *les composés de H. erinaceus sont capables de favoriser la récupération neurophysiologique fonctionnelle chez l'homme, et d'évaluer plus en détail le lien entre H. erinaceus, le microbiote et la cognition.*

Contributions de l'auteur : conceptualisation, RP et E.S. ; logiciels, F.B., L.G. et D.R. ; ressources, E.C.P., M.T.V. et E.P. ; rédaction – préparation de l'ébauche originale, F.B., L.G., D.R. et P.R. ; rédaction – révision et révison, E.R., M.L.G., F.C. et E.S. ; supervision, P.R. Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Financement : Cette recherche a été financée par l'Université de Pavie : Fondi Ricerca Giovani (RFA 2018). Cette recherche a également été soutenue par le ministère italien de l'Éducation, de l'Université et de la Recherche (MIUR) : Programme Dipartimenti di Eccellenza (2018-2022) Département de biologie et de biotechnologie « L. Spallanzani », Université de Pavie.

Déclaration de la Commission d'examen institutionnel : Sans objet.

Déclaration de consentement éclairé : Sans objet.

Déclaration de disponibilité des données : Sans objet.

Remerciements : Les auteurs tiennent à remercier (i) Valentina Cesaroni et Carolina Elena Girometta (DSTA, Université de Pavie, Italie) ; (ii) le personnel du Centro Grandi Strumenti de l'Université de Pavie, et — l'Animalerie « Centro di servizio per la gestione unificata delle attività di stabulazione e di radiobiologia », Université de Pavie, pour l'aide technique précieuse apportée au développement des projets de recherche sur *Hericum erinaceus*. Les figures 2 et 3 ont été créées avec BioRender.com.

Conflits d'intérêts : Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

Références

- Sindi, S.; Kåreholt, I.; Eskelinen, M.; Hooshmand, B.; Lehtisalo, J.; Soininen, H.; Ngandu, T.; Kivipelto, M. Healthy Dietary Changes in Midlife Are Associated with Reduced Dementia Risk Later in Life. *Nutrients* **2018**, *10*, 1649. [[CrossRef](#)]
- Park, B.-Y.; Lee, M.J.; Kim, M.; Kim, S.-H.; Park, H. Structural and Functional Brain Connectivity Changes between People with Abdominal and Non-abdominal Obesity and Their Association With Behaviors of Eating Disorders. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 741. [[CrossRef](#)]
- Bolton, J.L.; Bilbo, S.D. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: Focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin. Neurosci.* **2014**, *16*, 307–320. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Spencer, S.J.; Korosi, A.; Layé, S.; Shukitt-Hale, B.; Barrientos, R.M. Food for thought: How nutrition impacts cognition and emotion. *NPJ Sci. Food* **2017**, *1*, 7. [[CrossRef](#)]
- Feng, L.; Cheah, I.K.-M.; Ng, M.M.-X.; Li, J.; Chan, S.M.; Lim, S.L.; Mahendran, R.; Kua, E.-H.; Halliwell, B. The Association between Mushroom Consumption and Mild Cognitive Impairment: A Community-Based Cross-Sectional Study in Singapore. *J. Alzheimers Dis.* **2019**, *68*, 197–203. [[CrossRef](#)]
- Yu, R.; Sun, Y.; Ye, K.X.; Feng, Q.; Lim, S.L.; Mahendran, R.; Cheah, I.K.-M.; Foo, R.S.Y.; Chua, R.Y.; Gwee, X.; et al. Cohort profile: The Diet and Healthy Aging (DaHA) study in Singapore. *Aging* **2020**, *12*, 23889–23899. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Gargano, M.L.; Venturella, G.; Bosco, F.; Fabrini, M.G.; Gao, W.; Pecoraro, L. The Role of Medicinal Mushrooms in Brain Cancer Therapies: Review. *Int. J. Med. Mushrooms* **2021**, *23*, 13–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Yang, D.; Zhou, Z.; Zhang, L. An overview of fungal glycan-based therapeutics. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* **2019**, *163*, 135–163. [[CrossRef](#)]
- Tsakagoshi, S.; Hashimoto, Y.; Fujii, G.; Kobayashi, H.; Nomoto, K.; Orita, K. Krestin (PSK). *Cancer Treat. Rev.* **1984**, *11*, 131–155. [[CrossRef](#)]
- Tabata, K.; Ito, W.; Kojima, T.; Kawabata, S.; Misaki, A. Ultrasonic degradation of schizophyllan, an antitumor polysaccharide produced by *Schizophyllum commune* Fries. *Carbohydr. Res.* **1981**, *89*, 121–135. [[CrossRef](#)]
- Wasser, S.P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2002**, *60*, 258–274. [[CrossRef](#)]
- Blagodatski, A.; Yatsunskaya, M.; Mikhailova, V.; Tiasto, V.; Kagansky, A.; Katanaev, V.L. Medicinal mushrooms as an attractive new source of natural compounds for future cancer therapy. *Oncotarget* **2018**, *9*, 29259–29274. [[CrossRef](#)]
- Hericum erinaceus*—An Overview|ScienceDirect Topics. Available online: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/Hericum-erinaceus> (accessed on 6 April 2023).
- Wasser, S.P. Current findings, future trends, and unsolved problems in studies of medicinal mushrooms. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *89*, 1323–1332. [[CrossRef](#)]
- Wasser, S.P. Medicinal mushroom science: Current perspectives, advances, evidences, and challenges. *Biomed. J.* **2014**, *37*, 345–356. [[CrossRef](#)]
- Li, I.-C.; Lee, L.-Y.; Tzeng, T.-T.; Chen, W.-P.; Chen, Y.-P.; Shiao, Y.-J.; Chen, C.-C. Neurohealth Properties of *Hericum erinaceus* Mycelia Enriched with Erinacines. *Behav. Neurol.* **2018**, *2018*, 5802634. [[CrossRef](#)]
- Larsson, E.; Larsson, K.-H. Phylogenetic relationships of russuloid basidiomycetes with emphasis on aphyllophoralean taxa. *Mycologia* **2003**, *95*, 1037–1065. [[CrossRef](#)]
- Larsson, K.-H. Re-thinking the classification of corticioid fungi. *Mycol. Res.* **2007**, *111*, 1040–1063. [[CrossRef](#)]
- Hallenberg, N.; Nilsson, R.H.; Robledo, G. Species complexes in *Hericum* (Russulales, Agaricomycota) and a new species—*Hericum rajchenbergii*—from southern South America. *Mycol. Prog.* **2013**, *12*, 413–420. [[CrossRef](#)]
- Das, K.; Stalpers, J.A.; Stielow, J.B. Two new species of hydroid-fungi from India. *IMA Fungus* **2013**, *4*, 359–369. [[CrossRef](#)]
- Park, H.G.; Kim, S.H.; Ko, H.G.; Park, W.M. Molecular Identification of Asian Isolates of Medicinal Mushroom *Hericum erinaceum* by Phylogenetic Analysis of Nuclear ITS rDNA. *J. Microbiol. Biotechnol.* **2004**, *14*, 816–821.
- Cesaroni, V.; Brusoni, M.; Cusaro, C.M.; Girometta, C.; Perini, C.; Picco, A.M.; Rossi, P.; Salerni, E.; Savino, E. Phylogenetic Comparison between Italian and Worldwide *Hericum* Species (Agaricomycetes). *Int. J. Med. Mushrooms* **2019**, *21*, 943–954. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

23. Chen, Z.; Bishop, K.S.; Tanambell, H.; Buchanan, P.; Quek, S.Y. Assessment of In Vitro Bioactivities of Polysaccharides Isolated from *Hericium Novae-Zelandiae*. *Antioxidants* **2019**, *8*, 211. [CrossRef] [PubMed]
24. Jumbam, B.; Haelewaters, D.; Koch, R.A.; Dentinger, B.T.M.; Henkel, T.W.; Aime, M.C. A new and unusual species of *Hericium* (Basidiomycota: Russulales, Hericiaceae) from the Dja Biosphere Reserve, Cameroon. *Mycol. Prog.* **2019**, *18*, 1253–1262. [CrossRef]
25. Singh, U.; Das, K. *Hericium rajendrae* sp. nov. (Hericiaceae, Russulales): An edible mushroom from Indian Himalaya. *Nova Hedwig.* **2019**, *108*, 505–515. [CrossRef]
26. Sugawara, R.; Maekawa, N.; Sotome, K.; Nakagiri, A.; Endo, N. Systematic revision of *Hydnum* species in Japan. *Mycologia* **2022**, *114*, 413–452. [CrossRef]
27. Ouali, Z.; Sbissi, I.; Boudagga, S.; Rhaïem, A.; Hamdi, C.; Venturella, G.; Saporita, P.; Jaouani, A.; Gargano, M.L. First report of the rare tooth fungus *Hericium erinaceus* in North African temperate forests. *Plant Biosyst.* **2020**, *154*, 24–28. [CrossRef]
28. Bernicchia, A.; Gorjón, S.P. *Corticaceae s.l.*; Candusso, Ed.; Libreria «l'Antro di Ulisse»: Alassio (SV), Italy, 2010.
29. Kałucka, I.L.; Olariaga Ibarguren, I. IUCN *Hericium erinaceus*: The IUCN Red List of Threatened Species 2019: E.T70401627A70401637. Available online: https://redlist.info/iucn/species_view/356812/ (accessed on 6 April 2023).
30. Stamets, P. *Growing Gourmet and Medicinal Mushrooms*, 3rd ed.; Ten Speed Press: Berkeley, CA, USA, 2000.
31. Pelle, J.; Castelli, F.A.; Rudler, M.; Alioua, I.; Colsch, B.; Fenaille, F.; Junot, C.; Thabut, D.; Weiss, N. Metabolomics in the understanding and management of hepatic encephalopathy. *Anal. Biochem.* **2022**, *636*, 114477. [CrossRef]
32. Yang, F.; Wang, H.; Feng, G.; Zhang, S.; Wang, J.; Cui, L. Rapid Identification of Chemical Constituents in *Hericium erinaceus* Based on LC-MS/MS Metabolomics. *J. Food Qual.* **2021**, *2021*, e5560626. [CrossRef]
33. Commisso, M.; Negri, S.; Bianconi, M.; Gambini, S.; Avesani, S.; Ceoldo, S.; Avesani, L.; Guzzo, F. Untargeted and Targeted Metabolomics and Tryptophan Decarboxylase In Vivo Characterization Provide Novel Insight on the Development of Kiwifruits (*Actinidia deliciosa*). *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 897. [CrossRef]
34. Satria, D.; Tamrakar, S.; Suhara, H.; Kaneko, S.; Shimizu, K. Mass Spectrometry-Based Untargeted Metabolomics and α -Glucosidase Inhibitory Activity of Lingzhi (*Ganoderma lingzhi*) During the Developmental Stages. *Molecules* **2019**, *24*, 2044. [CrossRef]
35. Flores, G.A.; Girometta, C.E.; Cusumano, G.; Angelini, P.; Tirillini, B.; Ianni, F.; Blasi, F.; Cossignani, L.; Pellegrino, R.M.; Emiliani, C.; et al. Untargeted Metabolomics Used to Describe the Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Effects of Extracts from *Pleurotus* spp. Mycelium Grown in Different Culture Media. *Antibiotics* **2022**, *11*, 1468. [CrossRef]
36. Lee, L.-Y.; Chou, W.; Chen, W.-P.; Wang, M.-F.; Chen, Y.-J.; Chen, C.-C.; Tung, K.-C. Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelium Delays Progression of Age-Related Cognitive Decline in Senescence Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8) Mice. *Nutrients* **2021**, *13*, 3659. [CrossRef]
37. Wang, X.-Y.; Zhang, D.-D.; Yin, J.-Y.; Nie, S.-P.; Xie, M.-Y. Recent developments in *Hericium erinaceus* polysaccharides: Extraction, purification, structural characteristics and biological activities. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **2019**, *59*, S96–S115. [CrossRef]
38. Tripodi, F.; Falletta, E.; Leri, M.; Angeloni, C.; Beghelli, D.; Giusti, L.; Milanese, R.; Sampaio-Marques, B.; Ludovico, P.; Goppa, L.; et al. Anti-Aging and Neuroprotective Properties of *Grifola frondosa* and *Hericium erinaceus* Extracts. *Nutrients* **2022**, *14*, 4368. [CrossRef]
39. Roda, E.; Priori, E.C.; Ratto, D.; De Luca, F.; Di Iorio, C.; Angelone, P.; Locatelli, C.A.; Desiderio, A.; Goppa, L.; Savino, E.; et al. Neuroprotective Metabolites of *Hericium erinaceus* Promote Neuro-Healthy Aging. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 6379. [CrossRef]
40. Roda, E.; De Luca, F.; Ratto, D.; Priori, E.C.; Savino, E.; Bottone, M.G.; Rossi, P. Cognitive Healthy Aging in Mice: Boosting Memory by an Ergothioneine-Rich *Hericium erinaceus* Primordium Extract. *Biology* **2023**, *12*, 196. [CrossRef]
41. Roda, E.; Ratto, D.; De Luca, F.; Desiderio, A.; Ramieri, M.; Goppa, L.; Savino, E.; Bottone, M.G.; Locatelli, C.A.; Rossi, P. Searching for a Longevity Food, We Bump into *Hericium erinaceus* Primordium Rich in Ergothioneine: The “Longevity Vitamin” Improves Locomotor Performances during Aging. *Nutrients* **2022**, *14*, 1177. [CrossRef]
42. Corana, F.; Cesaroni, V.; Mannucci, B.; Baiguera, R.M.; Picco, A.M.; Savino, E.; Ratto, D.; Perini, C.; Kawagishi, H.; Girometta, C.E.; et al. Array of Metabolites in Italian *Hericium erinaceus* Mycelium, Primordium, and Sporophore. *Molecules* **2019**, *24*, 3511. [CrossRef]
43. Friedman, M. Chemistry, Nutrition, and Health-Promoting Properties of *Hericium erinaceus* (Lion’s Mane) Mushroom Fruiting Bodies and Mycelia and Their Bioactive Compounds. *J. Agric. Food Chem.* **2015**, *63*, 7108–7123. [CrossRef]
44. Venturella, G.; Ferraro, V.; Cirlincione, F.; Gargano, M.L. Medicinal Mushrooms: Bioactive Compounds, Use, and Clinical Trials. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 634. [CrossRef]
45. Kawagishi, H. Chemical studies on bioactive compounds related to higher fungi. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2021**, *85*, 1–7. [CrossRef] [PubMed]
46. 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.; et al. Protective effects of *Hericium erinaceus* mycelium and its isolated erinacine A against ischemia-injury-induced neuronal cell death via the inhibition of iNOS/p38 MAPK and nitrotyrosine. *Int. J. Mol. Sci.* **2014**, *15*, 15073–15089. [CrossRef] [PubMed]
47. Ratto, D.; Corana, F.; Mannucci, B.; Priori, E.C.; Cobelli, F.; Roda, E.; Ferrari, B.; Occhinegro, A.; Di Iorio, C.; De Luca, F.; et al. *Hericium erinaceus* Improves Recognition Memory and Induces Hippocampal and Cerebellar Neurogenesis in Frail Mice during Aging. *Nutrients* **2019**, *11*, 715. [CrossRef] [PubMed]
48. Krzyczkowski, W.; Malinowska, E.; Herold, F. Erinacine A biosynthesis in submerged cultivation of *Hericium erinaceum*: Quantification and improved cultivation. *Eng. Life Sci.* **2010**, *10*, 446–457. [CrossRef]

49. Lee, D.G.; Kang, H.-W.; Park, C.-G.; Ahn, Y.-S.; Shin, Y. Isolation and identification of phytochemicals and biological activities of *Hericium ernaceus* and their contents in *Hericium* strains using HPLC/UV analysis. *J. Ethnopharmacol.* **2016**, *184*, 219–225. [[CrossRef](#)]
50. Beelman, R.B.; Kalaras, M.D.; Phillips, A.T.; Richie, J.P. Is ergothioneine a “longevity vitamin” limited in the American diet? *J. Nutr. Sci.* **2020**, *9*, e52. [[CrossRef](#)]
51. Borodina, I.; Kenny, L.C.; McCarthy, C.M.; Paramasivan, K.; Pretorius, E.; Roberts, T.J.; van der Hoek, S.A.; Kell, D.B. The biology of ergothioneine, an antioxidant nutraceutical. *Nutr. Res. Rev.* **2020**, *33*, 190–217. [[CrossRef](#)]
52. Cheah, I.K.; Halliwell, B. Ergothioneine; antioxidant potential, physiological function and role in disease. *Biochim. Biophys. Acta* **2012**, *1822*, 784–793. [[CrossRef](#)]
53. Jang, J.-H.; Aruoma, O.I.; Jen, L.-S.; Chung, H.Y.; Surh, Y.-J. Ergothioneine rescues PC12 cells from beta-amyloid-induced apoptotic death. *Free Radic. Biol. Med.* **2004**, *36*, 288–299. [[CrossRef](#)]
54. Salama, S.A.; Abd-Allah, G.M.; Mohamadin, A.M.; Elshafey, M.M.; Gad, H.S. Ergothioneine mitigates cisplatin-evoked nephrotoxicity via targeting Nrf2, NF- κ B, and apoptotic signaling and inhibiting γ -glutamyl transpeptidase. *Life Sci.* **2021**, *278*, 119572. [[CrossRef](#)]
55. Tang, R.M.Y.; Cheah, I.K.-M.; Yew, T.S.K.; Halliwell, B. Distribution and accumulation of dietary ergothioneine and its metabolites in mouse tissues. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 1601. [[CrossRef](#)]
56. Cheah, I.K.; Tang, R.M.Y.; Yew, T.S.Z.; Lim, K.H.C.; Halliwell, B. Administration of Pure Ergothioneine to Healthy Human Subjects: Uptake, Metabolism, and Effects on Biomarkers of Oxidative Damage and Inflammation. *Antioxid. Redox Signal.* **2017**, *26*, 193–206. [[CrossRef](#)]
57. Halliwell, B.; Cheah, I.K.; Drum, C.L. Ergothioneine, an adaptive antioxidant for the protection of injured tissues? A hypothesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2016**, *470*, 245–250. [[CrossRef](#)]
58. Halliwell, B.; Cheah, I.K.; Tang, R.M.Y. Ergothioneine—A diet-derived antioxidant with therapeutic potential. *FEBS Lett.* **2018**, *592*, 3357–3366. [[CrossRef](#)]
59. Yang, N.-C.; Lin, H.-C.; Wu, J.-H.; Ou, H.-C.; Chai, Y.-C.; Tseng, C.-Y.; Liao, J.-W.; Song, T.-Y. Ergothioneine protects against neuronal injury induced by β -amyloid in mice. *Food Chem. Toxicol.* **2012**, *50*, 3902–3911. [[CrossRef](#)]
60. Whitmore, C.A.; Haynes, J.R.; Behof, W.J.; Rosenberg, A.J.; Tantawy, M.N.; Hachey, B.C.; Wadzinski, B.E.; Spiller, B.W.; Peterson, T.E.; Paffenroth, K.C.; et al. Longitudinal Consumption of Ergothioneine Reduces Oxidative Stress and Amyloid Plaques and Restores Glucose Metabolism in the 5XFAD Mouse Model of Alzheimer’s Disease. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 742. [[CrossRef](#)]
61. Song, T.-Y.; Lin, H.-C.; Chen, C.-L.; Wu, J.-H.; Liao, J.-W.; Hu, M.-L. Ergothioneine and melatonin attenuate oxidative stress and protect against learning and memory deficits in C57BL/6] mice treated with D-galactose. *Free Radic. Res.* **2014**, *48*, 1049–1060. [[CrossRef](#)]
62. Song, T.-Y.; Chen, C.-L.; Liao, J.-W.; Ou, H.-C.; Tsai, M.-S. Ergothioneine protects against neuronal injury induced by cisplatin both in vitro and in vivo. *Food Chem. Toxicol.* **2010**, *48*, 3492–3499. [[CrossRef](#)]
63. Nakamichi, N.; Nakao, S.; Nishiyama, M.; Takeda, Y.; Ishimoto, T.; Masuo, Y.; Matsumoto, S.; Suzuki, M.; Kato, Y. Oral Administration of the Food-Derived Hydrophilic Antioxidant Ergothioneine Enhances Object Recognition Memory in Mice. *Curr. Mol. Pharmacol.* **2021**, *14*, 220–233. [[CrossRef](#)]
64. Rossi, P.; Cesaroni, V.; Brandalise, F.; Occhinegro, A.; Ratto, D.; Perrucci, F.; Lanaia, V.; Girometta, C.; Orrù, G.; Savino, E. Dietary Supplementation of Lion’s Mane Medicinal Mushroom, *Hericium erinaceus* (Agaricomycetes), and Spatial Memory in Wild-Type Mice. *Int. J. Med. Mushrooms* **2018**, *20*, 485–494. [[CrossRef](#)]
65. Dubost, N.J.; Beelman, R.B.; Royse, D.J. Influence of selected cultural factors and postharvest storage on ergothioneine content of common button mushroom *Agaricus bisporus* (J. Lge) Imbach (Agaricomycetes). *Int. J. Med. Mushrooms* **2007**, *9*, 163–176. [[CrossRef](#)]
66. Kalaras, M.D.; Richie, J.P.; Calcagnotto, A.; Beelman, R.B. Mushrooms: A rich source of the antioxidants ergothioneine and glutathione. *Food Chem.* **2017**, *233*, 429–433. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Ryu, S.R.; Lee, W.Y.; Ka, K.H. Comparative Study on the Sawdust Cultivation and the Antioxidants of *Hericium* spp. *Korean J. Mycol.* **2009**, *37*, 80–85. [[CrossRef](#)]
68. Chen, S.-Y.; Ho, K.-J.; Hsieh, Y.-J.; Wang, L.-T.; Mau, J.-L. Contents of lovastatin, γ -aminobutyric acid and ergothioneine in mushroom fruiting bodies and mycelia. *LWT-Food Sci. Technol.* **2012**, *47*, 274–278. [[CrossRef](#)]
69. Tzeng, T.-T.; Chen, C.-C.; Chen, C.-C.; Tsay, H.-J.; Lee, L.-Y.; Chen, W.-P.; Shen, C.-C.; Shiao, Y.-J. The Cyanthin Diterpenoid and Sesterterpene Constituents of *Hericium erinaceus* Mycelium Ameliorate Alzheimer’s Disease-Related Pathologies in APP/PS1 Transgenic Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 598. [[CrossRef](#)]
70. Chiu, C.-H.; Chyau, C.-C.; Chen, C.-C.; Lee, L.-Y.; Chen, W.-P.; Liu, J.-L.; Lin, W.-H.; Mong, M.-C. Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelium Produces Antidepressant-Like Effects through Modulating BDNF/PI3K/Akt/GSK-3 β Signaling in Mice. *Int. J. Mol. Sci.* **2018**, *19*, 341. [[CrossRef](#)]
71. Li, I.-C.; Lee, L.-Y.; Chen, Y.-J.; Chou, M.-Y.; Wang, M.-F.; Chen, W.-P.; Chen, Y.-P.; Chen, C.-C. Erinacine A-enriched *Hericium erinaceus* mycelia promotes longevity in *Drosophila melanogaster* and aged mice. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0217226. [[CrossRef](#)]
72. Nagano, M.; Shimizu, K.; Kondo, R.; Hayashi, C.; Sato, D.; Kitagawa, K.; Ohnuki, K. Reduction of depression and anxiety by 4 weeks *Hericium erinaceus* intake. *Biomed. Res. Tokyo Jpn.* **2010**, *31*, 231–237. [[CrossRef](#)]

73. Mori, K.; Inatomi, S.; Ouchi, K.; Azumi, Y.; Tuchida, T. Improving effects of the mushroom Yamabushitake (*Hericium erinaceus*) on mild cognitive impairment: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Phytother. Res.* **2009**, *23*, 367–372. [[CrossRef](#)]
74. Saitsu, Y.; Nishide, A.; Kikushima, K.; Shimizu, K.; Ohnuki, K. Improvement of cognitive functions by oral intake of *Hericium erinaceus*. *Biomed. Res. Tokyo Jpn.* **2019**, *40*, 125–131. [[CrossRef](#)]
75. Tsai, P.-C.; Wu, Y.-K.; Hu, J.-H.; Li, I.-C.; Lin, T.-W.; Chen, C.-C.; Kuo, C.-F. Preclinical Bioavailability, Tissue Distribution, and Protein Binding Studies of Erinacine A, a Bioactive Compound from *Hericium erinaceus* Mycelia Using Validated LC-MS/MS Method. *Molecules* **2021**, *26*, 4510. [[CrossRef](#)]
76. Hu, J.-H.; Li, I.-C.; Lin, T.-W.; Chen, W.-P.; Lee, L.-Y.; Chen, C.-C.; Kuo, C.-F. Absolute Bioavailability, Tissue Distribution, and Excretion of Erinacine S in *Hericium erinaceus* Mycelia. *Molecules* **2019**, *24*, 1624. [[CrossRef](#)]
77. Zhang, C.-C.; Cao, C.-Y.; Kubo, M.; Harada, K.; Yan, X.-T.; Fukuyama, Y.; Gao, J.-M. Chemical Constituents from *Hericium erinaceus* Promote Neuronal Survival and Potentiate Neurite Outgrowth via the TrkA/Erk1/2 Pathway. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 1659. [[CrossRef](#)]
78. Shimbo, M.; Kawagishi, H.; Yokogoshi, H. Erinacine A increases catecholamine and nerve growth factor content in the central nervous system of rats. *Nutr. Res.* **2005**, *25*, 617–623. [[CrossRef](#)]
79. Chang, C.-H.; Chen, Y.; Yew, X.-X.; Chen, H.-X.; Kim, J.-X.; Chang, C.-C.; Peng, C.-C.; Peng, R.Y. Improvement of erinacine A productivity in *Hericium erinaceus* mycelia and its neuroprotective bioactivity against the glutamate-insulted apoptosis. *LWT-Food Sci. Technol.* **2016**, *65*, 1100–1108. [[CrossRef](#)]
80. Üstün, R.; Ayhan, P. Regenerative activity of *Hericium erinaceus* on axonal injury model using in vitro laser microdissection technique. *Neurol. Res.* **2019**, *41*, 265–274. [[CrossRef](#)]
81. Lai, P.-L.; Naidu, M.; Sabaratnam, V.; Wong, K.-H.; David, R.P.; Kuppusamy, U.R.; Abdullah, N.; Malek, S.N.A. Neurotrophic properties of the Lion's mane medicinal mushroom, *Hericium erinaceus* (Higher Basidiomycetes) from Malaysia. *Int. J. Med. Mushrooms* **2013**, *15*, 539–554. [[CrossRef](#)]
82. Mori, K.; Obara, Y.; Hirota, M.; Azumi, Y.; Kinugasa, S.; Inatomi, S.; Nakahata, N. Nerve growth factor-inducing activity of *Hericium erinaceus* in 1321N1 human astrocytoma cells. *Biol. Pharm. Bull.* **2008**, *31*, 1727–1732. [[CrossRef](#)]
83. Phan, C.-W.; Lee, G.-S.; Hong, S.-L.; Wong, Y.-T.; Brkljac' a, R.; Urban, S.; Abd Malek, S.N.; Sabaratnam, V. *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 Funct.* **2014**, *5*, 3160–3169. [[CrossRef](#)]
84. Zhang, C.-C.; Yin, X.; Cao, C.-Y.; Wei, J.; Zhang, Q.; Gao, J.-M. Chemical constituents from *Hericium erinaceus* and their ability to stimulate NGF-mediated neurite outgrowth on PC12 cells. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 5078–5082. [[CrossRef](#)]
85. Vigna, L.; Morelli, F.; Agnelli, G.M.; Napolitano, F.; Ratto, D.; Occhinegro, A.; Di Iorio, C.; Savino, E.; Girometta, C.; Brandalise, F.; et al. *Hericium erinaceus* Improves Mood and Sleep Disorders in Patients Affected by Overweight or Obesity: Could Circulating Pro-BDNF and BDNF Be Potential Biomarkers? *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* **2019**, *2019*, 7861297. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Grozier, C.D.; Alves, V.A.; Killen, L.G.; Simpson, J.D.; O'Neal, E.K.; Waldman, H.S. Four Weeks of *Hericium erinaceus* Supplementation Does Not Impact Markers of Metabolic Flexibility or Cognition. *Int. J. Exerc. Sci.* **2022**, *15*, 1366–1380. [[PubMed](#)]
87. Tsai-Teng, T.; Chin-Chu, C.; Li-Ya, L.; Wan-Ping, C.; Chung-Kuang, L.; Chien-Chang, S.; Chi-Ying, H.F.; Chien-Chih, C.; Shiao, Y.J. Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelium Ameliorates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in APPswe/PS1dE9 Transgenic Mice. *J. Biomed. Sci.* **2016**, *23*, 49. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
88. Brandalise, F.; Cesaroni, V.; Gregori, A.; Repetti, M.; Romano, C.; Orrù, G.; Botta, L.; Girometta, C.; Guglielminetti, M.L.; Savino, E.; et al. Dietary Supplementation of *Hericium erinaceus* Increases Mossy Fiber-CA3 Hippocampal Neurotransmission and Recognition Memory in Wild-Type Mice. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* **2017**, *2017*, 3864340. [[CrossRef](#)]
89. Ryu, S.; Kim, H.G.; Kim, J.Y.; Kim, S.Y.; Cho, K.-O. *Hericium erinaceus* Extract Reduces Anxiety and Depressive Behaviors by Promoting Hippocampal Neurogenesis in the Adult Mouse Brain. *J. Med. Food* **2018**, *21*, 174–180. [[CrossRef](#)]
90. Bernard, J.A.; Seidler, R.D. Moving forward: Age effects on the cerebellum underlie cognitive and motor declines. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *42*, 193–207. [[CrossRef](#)]
91. Cordaro, M.; Salinaro, A.T.; Siracusa, R.; D'Amico, R.; Impellizzeri, D.; Scuto, M.; Ontario, M.L.; Cuzzocrea, S.; Di Paola, R.; Fusco, R.; et al. Key Mechanisms and Potential Implications of *Hericium erinaceus* in NLRP3 Inflammasome Activation by Reactive Oxygen Species during Alzheimer's Disease. *Antioxidants* **2021**, *10*, 1664. [[CrossRef](#)]
92. Mori, K.; Obara, Y.; Moriya, T.; Inatomi, S.; Nakahata, N. Effects of *Hericium erinaceus* on amyloid β (25-35) peptide-induced learning and memory deficits in mice. *Biomed. Res. Tokyo Jpn.* **2011**, *32*, 67–72. [[CrossRef](#)]
93. Zhang, J.; An, S.; Hu, W.; Teng, M.; Wang, X.; Qu, Y.; Liu, Y.; Yuan, Y.; Wang, D. The Neuroprotective Properties of *Hericium erinaceus* in Glutamate-Damaged Differentiated PC12 Cells and an Alzheimer's Disease Mouse Model. *Int. J. Mol. Sci.* **2016**, *17*, 1810. [[CrossRef](#)]
94. Zhu, X.; Zhang, Z.; Yang, X.; Qi, L.; Guo, Y.; Tang, X.; Xie, Y.; Chen, D. Improvement of extraction from *Hericium erinaceus* on the gut-brain axis in AD-like mice. *Brain Res.* **2022**, *1793*, 148038. [[CrossRef](#)]
95. Forsythe, P.; Kunze, W.A.; Bienenstock, J. On communication between gut microbes and the brain. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **2012**, *28*, 557–562. [[CrossRef](#)]
96. Mayer, E.A.; Tillisch, K.; Gupta, A. Gut/brain axis and the microbiota. *J. Clin. Investig.* **2015**, *125*, 926–938. [[CrossRef](#)]
97. Foster, J.A.; McVey Neufeld, K.-A. Gut-brain axis: How the microbiome influences anxiety and depression. *Trends Neurosci.* **2013**, *36*, 305–312. [[CrossRef](#)]

98. Cryan, J.F.; O’Riordan, K.J.; Cowan, C.S.M.; Sandhu, K.V.; Bastiaanssen, T.F.S.; Boehme, M.; Codagnone, M.G.; Cussotto, S.; Fulling, C.; Golubeva, A.V.; et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol. Rev.* **2019**, *99*, 1877–2013. [[CrossRef](#)]
99. Leccioli, V.; Oliveri, M.; Romeo, M.; Berretta, M.; Rossi, P. A New Proposal for the Pathogenic Mechanism of Non-Coeliac/Non-Allergic Gluten/Wheat Sensitivity: Piecing Together the Puzzle of Recent Scientific Evidence. *Nutrients* **2017**, *9*, 1203. [[CrossRef](#)]
100. Zhu, X.; Li, B.; Lou, P.; Dai, T.; Chen, Y.; Zhuge, A.; Yuan, Y.; Li, L. The Relationship Between the Gut Microbiome and Neurodegenerative Diseases. *Neurosci. Bull.* **2021**, *37*, 1510–1522. [[CrossRef](#)]
101. Vázquez, E.; Barranco, A.; Ramírez, M.; Gruart, A.; Delgado-García, J.M.; Martínez-Lara, E.; Blanco, S.; Martín, M.J.; Castanys, E.; Buck, R.; et al. Effects of a human milk oligosaccharide, 2^L-fucosyllactose, on hippocampal long-term potentiation and learning capabilities in rodents. *J. Nutr. Biochem.* **2015**, *26*, 455–465. [[CrossRef](#)]
102. Allen, A.P.; Hutch, W.; Borre, Y.E.; Kennedy, P.J.; Temko, A.; Boylan, G.; Murphy, E.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Clarke, G. Bifidobacterium longum 1714 as a translational psychobiotic: Modulation of stress, electrophysiology and neurocognition in healthy volunteers. *Transl. Psychiatry* **2016**, *6*, e939. [[CrossRef](#)]
103. Burokas, A.; Arbolea, S.; Moloney, R.D.; Peterson, V.L.; Murphy, K.; Clarke, G.; Stanton, C.; Dinan, T.G.; Cryan, J.F. Targeting the Microbiota-Gut-Brain Axis: Prebiotics Have Anxiolytic and Antidepressant-like Effects and Reverse the Impact of Chronic Stress in Mice. *Biol. Psychiatry* **2017**, *82*, 472–487. [[CrossRef](#)]
104. Yang, X.-D.; Wang, L.-K.; Wu, H.-Y.; Jiao, L. Effects of prebiotic galacto-oligosaccharide on postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation through targeting of the gut-brain axis. *BMC Anesthesiol.* **2018**, *18*, 177. [[CrossRef](#)]
105. Gronier, B.; Savignac, H.M.; Di Miceli, M.; Idriss, S.M.; Tzortzis, G.; Anthony, D.; Burnet, P.W.J. Increased cortical neuronal responses to NMDA and improved attentional set-shifting performance in rats following prebiotic (B-GOS®) ingestion. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2018**, *28*, 211–224. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
106. Osadchiy, V.; Martin, C.R.; Mayer, E.A. The Gut-Brain Axis and the Microbiome: Mechanisms and Clinical Implications. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2019**, *17*, 322–332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
107. Murphy, E.J.; Rezoagli, E.; Major, I.; Rowan, N.J.; Laffey, J.G. β-Glucan Metabolic and Immunomodulatory Properties and Potential for Clinical Application. *J. Fungi* **2020**, *6*, 356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
108. Singdevsachan, S.K.; Auroshree, P.; Mishra, J.; Baliyarsingh, B.; Tayung, K.; Thatoi, H. Mushroom polysaccharides as potential prebiotics with their antitumor and immunomodulating properties: A review. *Bioact. Carbohydr. Diet. Fibre* **2016**, *7*, 1–14. [[CrossRef](#)]
109. Fernandes, A.; Nair, A.; Kulkarni, N.; Todewale, N.; Jobby, R. Exploring Mushroom Polysaccharides for the Development of Novel Prebiotics: A Review. *Int. J. Med. Mushrooms* **2023**, *25*, 1–10. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
110. Tian, B.; Geng, Y.; Xu, T.; Zou, X.; Mao, R.; Pi, X.; Wu, X.; Huang, L.; Yang, K.; Zeng, X.; et al. Digestive Characteristics of *Hericum erinaceus* Polysaccharides and Their Positive Effects on Fecal Microbiota of Male and Female Volunteers during In Vitro Fermentation. *Front. Nutr.* **2022**, *9*, 858585. [[CrossRef](#)]
111. Su, Y.; Cheng, S.; Ding, Y.; Wang, L.; Sun, M.; Man, C.; Zhang, Y.; Jiang, Y. A comparison of study on intestinal barrier protection of polysaccharides from *Hericum erinaceus* before and after fermentation. *Int. J. Biol. Macromol.* **2023**, *233*, 123558. [[CrossRef](#)]
112. Xie, X.Q.; Geng, Y.; Guan, O.; Ren, Y.; Guo, L.; Lv, Q.; Lu, Z.M.; Shi, J.S.; Xu, Z.H. Influence of Short-Term Consumption of *Hericum erinaceus* on Serum Biochemical Markers and the Changes of the Gut Microbiota: A Pilot Study. *Nutrients* **2021**, *13*, 1008. [[CrossRef](#)]
113. Mitsou, E.K.; Saxami, G.; Stamoulou, E.; Kerezoudi, E.; Terzi, E.; Koutrotsios, G.; Bekiaris, G.; Zervakis, G.I.; Mountzouris, K.C.; Pletsas, V.; et al. Effects of Rich in B-Glucans Edible Mushrooms on Aging Gut Microbiota Characteristics: An In Vitro Study. *Molecules* **2020**, *25*, 2806. [[CrossRef](#)]
114. Cho, H.-W.; Choi, S.; Seo, K.; Kim, K.H.; Jeon, J.-H.; Kim, C.H.; Lim, S.; Jeong, S.; Chun, J.L. Gut microbiota profiling in aged dogs after feeding pet food contained *Hericum erinaceus*. *J. Anim. Sci. Technol.* **2022**, *64*, 937–949. [[CrossRef](#)]
115. Yang, Y.; Ye, H.; Zhao, C.; Ren, L.; Wang, C.; Georgiev, M.I.; Xiao, J.; Zhang, T. Value added immunoregulatory polysaccharides of *Hericum erinaceus* and their effect on the gut microbiota. *Carbohydr. Polym.* **2021**, *262*, 117668. [[CrossRef](#)]
116. Shao, S.; Wang, D.; Zheng, W.; Li, X.; Zhang, H.; Zhao, D.; Wang, M. A unique polysaccharide from *Hericum erinaceus* mycelium ameliorates acetic acid-induced ulcerative colitis rats by modulating the composition of the gut microbiota, short chain fatty acids levels and GPR41/43 receptors. *Int. Immunopharmacol.* **2019**, *71*, 411–422. [[CrossRef](#)]
117. Ren, Y.; Sun, Q.; Gao, R.; Sheng, Y.; Guan, T.; Li, W.; Zhou, L.; Liu, C.; Li, H.; Lu, Z.; et al. Low Weight Polysaccharide of *Hericum erinaceus* Ameliorates Colitis via Inhibiting the NLRP3 Inflammasome Activation in Association with Gut Microbiota Modulation. *Nutrients* **2023**, *15*, 739. [[CrossRef](#)]
118. Chen, D.; Zheng, C.; Yang, J.; Li, J.; Su, J.; Xie, Y.; Lai, G. Immunomodulatory Activities of a Fungal Protein Extracted from *Hericum erinaceus* through Regulating the Gut Microbiota. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 666. [[CrossRef](#)]
119. Chen, D.; Yang, X.; Zheng, C.; Yang, J.; Tang, X.; Chen, J.; Shuai, O.; Xie, Y. Extracts from *Hericum erinaceus* Relieve In-flammatory Bowel Disease by Regulating Immunity and Gut Microbiota. *Oncotarget* **2017**, *8*, 85838–85857. [[CrossRef](#)]
120. Wang, D.; Zhu, X.; Tang, X.; Li, H.; Xie, Y.; Chen, D. Auxiliary antitumor effects of fungal proteins from *Hericum erinaceus* by target on the gut microbiota. *J. Food Sci.* **2020**, *85*, 1872–1890. [[CrossRef](#)]
121. Tian, B.; Liu, R.; Xu, T.; Cai, M.; Mao, R.; Huang, L.; Yang, K.; Zeng, X.; Peilong, S. Modulating effects of *Hericum erinaceus* polysaccharides on the immune response by regulating gut microbiota in cyclophosphamide-treated mice. *J. Sci. Food Agric.* **2023**, *103*, 3050–3064. [[CrossRef](#)]

122. Chong, P.S.; Fung, M.-L.; Wong, K.H.; Lim, L.W. Therapeutic Potential of *Hericium erinaceus* for Depressive Disorder. *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *21*, 163. [[CrossRef](#)]
123. Inanaga, K. Marked improvement of neurocognitive impairment after treatment with compounds from *Hericium erinaceum*: A case study of recurrent depressive disorder. *Pers. Med. Universe* **2014**, *3*, 46–48. [[CrossRef](#)]
124. Okamura, H.; Anno, N.; Tsuda, A.; Inokuchi, T.; Uchimura, N.; Inanaga, K. The effects of *Hericium erinaceus* (Amyloban®3399) on sleep quality and subjective well-being among female undergraduate students: A pilot study. *Pers. Med. Universe* **2015**, *4*, 76–78. [[CrossRef](#)]
125. Yanshree; Yu, W.S.; Fung, M.L.; Lee, C.W.; Lim, L.W.; Wong, K.H. The Monkey Head Mushroom and Memory Enhancement in Alzheimer's Disease. *Cells* **2022**, *11*, 2284. [[CrossRef](#)]
126. Geda, Y.E. Mild Cognitive Impairment in Older Adults. *Curr. Psychiatry Rep.* **2012**, *14*, 320–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
127. Li, I.-C.; Chang, H.-H.; Lin, C.-H.; Chen, W.-P.; Lu, T.-H.; Lee, L.-Y.; Chen, Y.-W.; Chen, Y.-P.; Chen, C.-C.; Lin, D.P.-C. Prevention of Early Alzheimer's Disease by Erinacine A-Enriched *Hericium erinaceus* Mycelia Pilot Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Front. Aging Neurosci.* **2020**, *12*, 155. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

Avis de non-responsabilité/Note de l'éditeur : Les déclarations, opinions et données contenues dans toutes les publications sont uniquement celles de l'auteur ou des contributeurs individuels et non de MDPI et/ou du ou des éditeurs. MDPI et/ou le(s) éditeur(s) déclinent toute responsabilité pour toute blessure aux personnes ou aux biens résultant d'idées, de méthodes, d'instructions ou de produits mentionnés dans le contenu.