

Trametes robiniophila



Monografie

Trametes robiniophila

Huaier-Pilz

Dipl. Ing. Jürgen Guthmann
Dipl. Biologe Philip Rebensburg
Durchsicht: Prof. Dr. U. Lindequist

Erstellt im Auftrag Muntendorf e.K. 2024

Trametes robiniophila



Trametes robiniophila

Familie: Polyporaceae

Drogenliefernde Art: *Trametes robiniophila*, Syn. *Vanderbylia robiniophila* (Murrill) B.K. Cui & Y.C. Dai, comb. nov. MycoBank: MB 826677

Synonyme: *Trametes robiniophila* (Murrill) N. Amer. Fl. (New York) 9(1): 42 (1907); *Polyporus robiniophilus* (Murrill) Lloyd; *Perenniporia robiniophila* (Murrill) Ryvarden, Mycotaxon 17: 517, 1983; *Poria robiniophila* (Murrill) Ginns

Sonstige Bezeichnungen: Chinese Trade name: Huaier, Huaiqihuang; (Chinese administration license No. Z-20000109); jpn. Trade name: Kaiji

Botanische Beschreibung:

Die Fruchtkörper von *Trametes robiniophila* bilden halbkreisförmige, flache Konsolen von leicht welliger Grundstruktur, die bisweilen auch leicht konkav nach oben gebogen sind. Der selten einzelstehende Pilz, weist meist dachziegelartig überlappende Fruchtkörper auf, die wie Schuppen in Clustern angeordnet und von korkig harter Konsistenz sind. Allerdings kommen auch flächig am Stamm sich ausbreitende resupinate Schichten vor. Junge Exemplare sind ungezont und leicht behaart, von saftig, weicher Konsistenz, geschmacklos. Sie verfügen über einen deutlichen Pilzgeruch. Oft ist die Oberfläche mit Warzen oder kleinen runden Höckern bedeckt. Der deutliche, fast wulstige Rand ist wie der Fruchtkörper leicht wellig und hebt sich gut ab.

Die überlappenden Fruchtkörper sind oft mehr als 30 cm breit und etwa 20 cm tief. An der Basis sind sie 0,5 bis 4 cm dick. Möglicherweise sind die in Asien gefundenen Exemplare deutlich kleiner. Im frischen Zustand sind sie weiß bis ockerfarben oder rötlich braun. Beim Trocknen verfärben sie sich grau bis schmutzig braun. Die Porenschicht ist im jungen Zustand weiß bis holzfarben und wird bei Verletzung oder Trockenheit zunehmend bräunlich isabellfarben und rissig. Die Poren sind rundlich. Auf einen Millimeter findet man zwischen 4 bis 6 davon. Die Röhren weisen dieselbe Farbe wie die Porenschicht auf und sind bis zu 20 mm tief. Bei Trockenheit bilden sie einen guten Kontrast zur darunterliegenden Schicht. Die Trama ist ocker- bis holzfarben, an der Basis oft mehr als 4 cm dick und außerdem zониert. Oft zeigen sich weiße neben wässrigen und braunen Zonen. Bei Verletzung wird die Trama bräunlich und ist von lederartig korkiger Konsistenz.

Unter dem Mikroskop findet man dimitische Hyphen, d.h. es sind sowohl dünnwandige generative Hyphen mit Schnallen als auch auffallend dickwandige skeletale Hyphen vorhanden, sie sind unseptiert. Die generativen hyalinen Hyphen stehen unregelmäßig und sind dünnwandig mit einem Durchmesser zwischen 2 und 4,5 μm . Skeletthyphen hyalin, eher dickwandig und dominierend, gelegentlich verzweigt und verwoben; Durchmesser 3 – 4,5 μm . Cystiden und Cystidiolen fehlen. Basidien clavat mit 4 Sterigmen und einer basalen Schnalle. 13,5 – 16 x 8 – 9 μm ; Basidiolen etwas kleiner, aber mit ähnlicher Form wie die Basidien.

Sporen: Basidiosporen subglobos bis amygdaliform, nicht trunquat, hyalin, dickwandig (1 μm), glatt und streng dextrinoid, CB + , (6–)6,7 – 7,6(–8) x (5,3–)5,5 – 6,5(–7) μm , L = 7,1 μm , W = 6 μm , Q = 1,17 – 1,20 (n = 90/3). Siehe hierzu auch [4].

Trametes robiniophila

Verbreitung:

Der Pilz bevorzugt eher warme subtropische Gebiete und wächst dort häufig an Robinie. Er befällt lebende Bäume, tritt aber auch nach deren Absterben auf. In den Vereinigten Staaten wird er neben der Robinie (*Robinia pseudoacacia*) auch am Amerikanischen Zürgelbaum (*Celtis occidentalis*) gefunden. In Nordamerika ist er häufig und wächst östlich der Rocky Mountains. In China und Asien findet man ihn außerdem am Japanischen Schnurbaum (*Styphnolobium japonicum*). Meist sind die ganzjährig auftretenden Fruchtkörper etwas oberhalb des Bodens in niedriger Höhe am Baum zu finden. Im Holz erzeugt der Weißfäulepilz eine weiße bis blassbraune Kernfäule.

Inhaltsstoffe: Übersicht zu den Inhaltsstoffen bei [11].

Polysaccharide: Neutrales wasserlösliches Polysaccharid (**W-NTRP**) bzw. Arabinoglucan mit einem Molekulargewicht von $2,5 \times 10^4$ Da. Es besteht überwiegend aus Galactose, Arabinose und etwas Glucose (Glc), mit einem relativen Molverhältnis von 4,2 : 2,5 : 0,7 [28]. Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von $8,7 \times 10^4$ Da, bestehend aus Glucose, Galactose und Arabinose im Molverhältnis 4,2 : 1,10 : 1,06 [46, 47].

Polysaccharid **HP-1** (möglicherweise handelt es sich hierbei um **TP-1** s. [6] mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 3×10^4 Da und einem pH-Wert von $6 \pm 0,5$. Die Aufreinigung des Polysaccharides **TP-1** aus dem Extrakt von *Trametes robiniophila* beschreiben [17, 18]. Es hat ein Molekulargewicht von ca. $2,3 \times 10^4$ Da, besteht zu 93.2% aus Kohlenhydraten (Mannose, Galactose, Rhamnose, Glucose, und Arabinose im Molverhältnis 3,1 : 2,2 : 2,0 : 1,1 : 0,5) und enthält weder Proteine noch Uronsäure.

SP-1 ist ein homogenes Polysaccharid mit einem Gesamtgehalt an Kohlenhydraten (Galactose, Arabinose und Glucose mit einem relativen Molverhältnis von 3,1 : 1,1 : 1,1) von 94.35%, außerdem nicht näher definierte Werte von Uronsäure und Proteinen. Sein Molekulargewicht beträgt $5,6 \times 10^4$ Da [23].

Proteoglycane: TPG1 Molekulargewicht ($5,59 \times 10^4$ Da). Die Verbindung besteht zu 44% aus Kohlenhydraten und zu 41,2 % aus Proteinen [41].

Aminosäuren: 2-Amino-isobuttersäure, 4-Amino-isobuttersäure, 5-Oxoprolin, Allysin, β -Alanin, L-Homoglutaminsäure, N,N-Dimethylglycin, 4-Hydroxyprolin [15].

Terpene: Isopulegol, Bruceantinol, Ferruginol, Linderalactone, Cycloeucalenol, Epitulipinolide, Abietinsäure, Cafestol, Alpitolsäure, Sterebin A, Soyasapogenol C, Pyrocurzerenon und viele weitere s. [15].

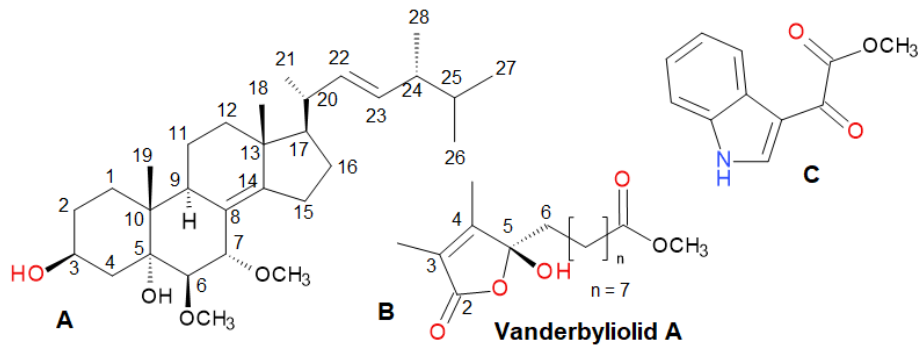
Alkaloide: Aus Metabolomanalysen ergaben sich Hinweise auf Alkaloide unterschiedlicher biogener Gruppen. Jian et al. [2022] fanden eine Vielzahl von Signalen, die zeigen, dass der Pilz noch außerordentlich viele, möglicherweise pharmakologisch interessante Verbindungen enthält. Die Metabolomanalytik unter Verwendung von Datenbanken kann hier wertvolle Hinweise liefern, allerdings lassen erst Strukturanalysen wirklich gesicherte Aussagen zu den enthaltenen Stoffen zu. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass sich Wild- und Zuchtform sowohl in der Zusammensetzung als auch der Menge der enthaltenen Verbindungen unterscheiden [15].

Weitere Sekundärmetabolite: Wang et al. [2023] [37] fanden acht bereits aus anderen Pilzen bekannte Verbindungen, darunter das hier dargestellte Steroid A, außerdem erstmals Vanderbyliolid A. Des Weiteren Verbindung C, ein Monoindol-Alkaloid.

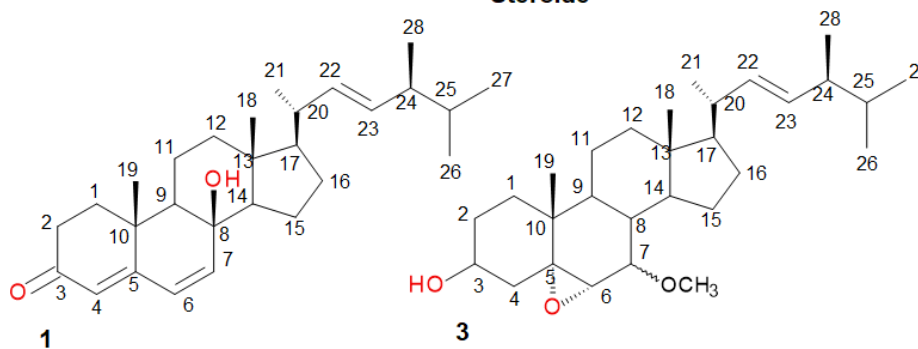
Liu et al [2018] [22] geben einen kompakten Überblick aller bisher in dem Pilz gefundenen Polysaccharide und Proteoglykane einschließlich ihrer Zusammensetzung aus verschiedenen Zuckern. Im Extrakt aus Pilzkulturen auf fermentiertem Reis fanden Jinghui et al. [2023] [16] zehn erstmals in *V. robiniophila* beschriebene Steroide, darunter die Verbindungen Isocyathisterol (1) und (3).

Trametes robiniophila

Verbindungen in Trametes robiniophila



Steroide



Definition der Droge: Getrocknete und pulverisierte Fruchtkörper. Extrakte aus pulverisierten Fruchtkörpern oder getrocknetem Mycel.

Stammpflanzen: *Vanderbylia robiniophila* (Murrill) (Murrill) B.K. Cui & Y.C. Dai, comb. nov. Myco-Bank: MB 826677

Herkunft: Sammlung aus Wildvorkommen oder Mycelkultur

Ganzdroge: s. botanische Beschreibung der Art *Vanderbylia robiniophila*

Inhaltsstoffe: s. Inhaltsstoffe der Art *Vanderbylia robiniophila*

Zubereitungen: Pulver und Extrakte, beispielsweise ein als Huaier Granulat (Huaier granules) bezeichneter spezieller, granulierter Heißwasserextrakt aus dem Pilz.

Dieser besitzt die Zulassung der Chinese-SFDA (Chinese State Food and Drug Administration). Erteilung des „New Drug Certificate (NDC)“ 2002 zur alleinigen oder begleitenden Behandlung verschiedener Krebserkrankungen beispielsweise der Leber [1]. und Brust [42].

Hersteller: Qidong Gaitianli Pharmaceuticals, Jiangsu, China

Tradename: „Jinke“.

Das Extraktpulver ist von schwachgelber Farbe mit einem Gehalt von 1,5 – 1,8% Proteoglykanen [41,5% Polysacchariden, 12,9% Aminosäuren und 8,7% Wasser] [1, 28]. An Beistoffen enthält der Extrakt Zucker, Dextrin und lösliche Stärke. Zum Ursprung der obigen Angaben siehe [8, 9]. Beide Publikationen in chinesischer Sprache. Angaben zu prozentualen Anteilen der 18 beteiligten Aminosäuren und das Molverhältnis der Zucker des aus *Trametes robiniophila* extrahierten Proteoglykans siehe [13].

Darreichungsform: Tütchen à 20g; zur Einnahme in 100ml Wasser zu lösen und nach ärztlicher Anweisung dreimal täglich trinken. Geruch und Geschmack des Pulvers sind charakteristisch.

Trametes robiniophila

Wirkungen: Antitumorwirkung. „Huaier“ beeinflusst viele molekulare und genetische Prozesse im Zusammenhang mit Krebserkrankungen, beispielsweise über die lncRNA (long non-coding RNA). Gute Hinweise zu molekularen Mechanismen und Stoffwechselwegen, durch die der Pilz oder daraus extrahierte Polysaccharide oder Proteoglykane vielfältige Wirkungen auf verschiedene Krebserkrankungen von Brust, Magen, Leber, Lunge, Niere, aber auch des Gallengangs, der Prostata, Gebärmutter, des Eierstocks und des Dickdarms ausüben, liefern [26].

In den meisten Fällen wurden für die Untersuchungen Tiermodelle oder Versuche mit Zelllinien genutzt. Klinische Studien am Menschen gibt es hingegen seltener. Huaier beeinflusst die Bildung sogenannter microRNA und deren Zielgene und übt hierdurch einen Antitumoreffekt aus. Der Pilz wirkt antineoplastisch, hemmt die Bildung von Metastasen [18] und verlangsamt das Wachstum entarteter Zellen. Es kommt zu einer Induktion der Apoptose und den Abbau der Krebszellen, zur Hemmung der Angiogenese [17], Abschwächung tumoraler Stammzellen und Beeinflussung des tumorrelevanten Immunsystems. Des Weiteren bewirkt Huaier eine Intensivierung der Empfindlichkeit gegenüber Chemotherapeutika, durch die Umstimmung einer gebildeten Chemoresistenz, d.h. die Krebszellen reagieren wieder empfindlich auf Chemotherapeutika [5, 26].

Huaier Granulat erhöht die Empfindlichkeit von Hepatomazellen gegenüber Oxaliplatin. Diesem Effekt liegen Wechselwirkungen mit einer speziellen Art von messenger RNAs (microRNA) zugrunde. Interessante Informationen hierzu und zur Erforschung der molekularen Zusammenhänge liefert die Publikation von [10].

Bezüglich Induktion der Apoptose spielen unter anderem die Gene von Matrix Metalloproteinasen (MMPs) eine Rolle [14].

Nachgewiesen wurden eine Absenkung immunsuppressiver Immuncytokine (IL-6, IL-10, und TGF- β), von polymorphkernigen myeloïden Suppressorzellen und von PD-1-positiven CD8+ T-Zellen sowie ein Ansteigen des Gehaltes an antitumoralem IFN- γ im Blut und der Anzahl an Natürlichen Killerzellen (NK) in der Mikroumgebung des Tumors [40].

Erkenntnisse aus der Bioinformatik lassen den Schluss zu, dass der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) eine der Zielstrukturen ist, über die Huaier seinen Einfluss auf Krebszellen ausübt. Bestandteile des Pilzextraktes, möglicherweise das enthaltene Daucosterol, können sich an den Rezeptor binden und seine Aktivität abschwächen. Bei xenotransplantierten Mäusen (Bronchialkrebszellen - A549) konnte gezeigt werden, dass Huaier signifikant das Tumorwachstum hemmt, indem die Expression des EGFR-Proteins heruntergeregelt wird [24].

Zur Frage wie Huaier die Angiogenese und damit das weitere Tumorwachstum unterdrückt siehe [7, 39]. Für ihre Messungen verwendeten die Wissenschaftler ebenfalls A549 Zelllinien und xenotransplantierte Mäuse. Dabei spielen microRNAs wie let-7d-5p“ und miRNAs-26b-5p eine maßgebliche Rolle. Diese miRNAs regulieren viele zelluläre Vorgänge, indem sie mit mRNA interagieren und deren Translation verhindern oder sie zerschneiden. Des Weiteren wurde der Einfluss des Pilzextraktes auf das Human Nucleosome assembly protein 1-like (NAP1L1), das an der Pathogenese etlicher Krebsarten beteiligt ist, untersucht. In den Bronchialkarzinomzellen ist der Gehalt an let-7d-5p verringert, wohingegen NAP1L1 erhöht ist. Beide wirken in Krebszellen in ungünstiger Weise zusammen. Wahrscheinlich unterdrückt Huaier die Angiogenese und das Tumorwachstum, indem es die Bildung von let-7d-5p fördert und damit auf eine Verringerung von NAP1L1 hinwirkt.

Versuche mit Zelllinien (A549 und NCI-H1650) und mit xenotransplantierten Mäusen konnten zeigen, dass Huaier das Wachstum und die Metastasenbildung von Bronchialkarzinomzellen hemmt, indem es die Expression (also die Herstellung eines Proteins) des Onkogens MTDH (Metadherin) hemmt. Darüber hinaus beeinflusst es die JAK2/STAT3- und MAPK-Signalwege und Proteine, die bei vielen Tumoren eine Rolle spielen [2].

Trametes robiniophila

Weitere Studien haben gezeigt, dass Huaier die Empfindlichkeit der Bronchialkrebszellen gegenüber dem Chemotherapeutikum Cisplatin über den mTOR-Signalweg reguliert [12].

Eine große Rolle für die Wirkung von Huaier auf eine ganze Reihe von Krebserkrankungen und weitere gesundheitliche Störungen spielt der Hippo-Signalweg. Der Hippo-Signalweg ist ein in allen Lebewesen stark konservierter Signalweg, der eine Schlüsselrolle bei der Regeneration und Differenzierung spielt und dessen Funktion bei Krebserkrankungen häufig gestört ist. Für ihre Versuche verwendeten die Wissenschaftler Fruchtfliegen (*Drosophila melanogaster*). Normalerweise wirkt der Signalweg als Tumorsuppressor. Im Falle eines Funktionsverlustes der vorgeschalteten Regulatoren kann es bei den Modellorganismen Maus und Fruchtfliege zu einem stark unkontrollierten Wachstum von Zellen und schließlich zur Tumorentstehung in verschiedenen Geweben kommen. Die Verabreichung von Huaier führt zu einer Regeneration der gestörten Tumorsuppression und zeigt sich auch in einem normalisierten Stoffwechselprofil [32].

Die zahlreichen Beispiele zeigen, dass Huaier über ein großes Spektrum an Zielmolekülen und Signalwegen gegen Krebserkrankungen wirkt. Offenbar wirken einige Inhaltsstoffe des Pilzes als Kinase-Regulatoren. Kinasen sind eine Klasse von Enzymen, die durch Übertragung eines Phosphatrestes auf andere Moleküle zu deren Aktivierung führen.

Das Proteoglycan TPG1 fördert in murinen Macrophagen (RAW264.7) die Bildung von NO, TNF und IL-6 über die Toll-like Rezeptor 4 (TLR4) abhängige Aktivierung von NF- κ B, außerdem die mitogenaktivierte Proteinkinase (MAPK). TPG1 erscheint damit als erfolgsversprechender Kandidat für eine Tumormimmuntherapie [41].

Das Polysaccharid HP-1 besitzt ebenfalls Antitumorpotential und reduziert zusammen mit dem Polysaccharid TP-1 die Metastasenbildung über die Modulation des AUF-1 Signalwegs [18].

Tyrosinasehemmer. Ein Monoindolalkaloid (Verbindung C) wirkt als Tyrosinasehemmer [37]. Die Verbindungen Isocyathisterol (1) und (3, siehe oben), sind starke Tyrosinasehemmer mit IC₅₀ Werten von 25,5 bzw. 31,6 μ mol/l [16].

Immunologische Wirkung. [22] Ein weiterer Mechanismus, der für die Wirkung eine Rolle spielt, ist der Einfluss des Pilzes auf das zelluläre Immunsystem und die Bildung von Immunbotenstoffen (Cytokine). Wahrscheinlich sind die wirksamen Inhaltsstoffe die enthaltenen Proteoglykane, also Verbindungen, die aus einem großen Zuckermolekül mit einem Proteinanteil bestehen. Welche spezielle Verbindung aber genau zu den beschriebenen Wirkungen führt, werden erst weitere Forschungen zeigen.

Entzündungshemmende Wirkung. Der wässrige Pilzextrakt reduziert die entzündungsfördernden Botenstoffe IFN- γ , IL-2 und TNF- α und reguliert die Dysbalance der T-Helferzellen (Th1/Th2) [43]. Wang et al. (2017) [34] konnten zeigen, dass dabei das NLRP3-Protein als Teil eines ganzen Komplexes von Proteinen (Inflammasom), die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind, eine wesentliche Rolle spielt. Sie sind Teil der angeborenen Immunreaktion. Inzwischen gibt es mehr und mehr Hinweise darauf, dass chronische Entzündungen bei einer ganzen Reihe von Erkrankungen, wie Krebs, Alzheimer, Arteriosklerose und Multipler Sklerose eine wichtige Rolle spielen [50].

Antioxidative Wirkung. HP-1 verringert oxidativen Stress und damit die Schädigung der Mitochondrien, außerdem wirkt es entzündungshemmend. Im Zusammenhang mit diesen Wirkungen vermindert es Nierenschäden. Dabei spielt auch der PI3K/AKT/mTOR-Signalweg eine Rolle [5, 12].

Trametes robiniophila

Anwendungsgebiete:

Vanderbylia robiniophila wird als Pulver, Extrakt oder Huaier Granulat hauptsächlich zur begleitenden Therapie verschiedener Krebserkrankungen eingesetzt. Einen ausführlichen Überblick über den Einsatz des Huaier-Pilzextraktes allein und in Kombination mit schulmedizinischen Therapien bei einer großen Auswahl verschiedener Krebserkrankungen (Brust, Lunge, Leber, Gebärmutter, Magen, Melanom, Dickdarm, Eierstöcke und dem seltenen Brosarcom) findet sich bei [25].

Brustkrebs:

Einen ausführlichen Überblick zum Einsatz von Vanderbylia robiniophila (Huaier) in präklinischen und klinischen Studien [45] bei Brustkrebs findet sich bei [19]. Dabei wurden der wässrige Pilzextrakt und daraus extrahierte spezielle Polysaccharide (W-NTRP, HP-1, TP-1, SP1 und TPG1) untersucht. Huaier kann das Fortschreiten einer Brustkrebserkrankung deutlich verzögern, verbessert die Immunantwort und steigert die Empfindlichkeit des Tumors gegenüber Bestrahlung und Chemotherapie. Speziell zur Verwendung des Huaier Granulates bei der begleitenden Behandlung von Brustkrebs werteten Yao et al (2020) die Daten von 27 Studien mit insgesamt 2560 Patientinnen aus und konnten zeigen, dass die kombinierte Anwendung aus „Huaier und Chemotherapie, der alleinigen konventionellen Krebstherapie überlegen ist [42]. Dies zeigte sich sowohl in den Überlebensraten insgesamt, als auch in den Zeiträumen des beschwerdefreien Überlebens. Immunologisch zeigte sich dies durch einen deutlich sichtbaren Anstieg wichtiger Immunzellen (CD3+, CD4+ und natürlicher Killerzellen), so dass sich der Immunstatus insgesamt signifikant verbesserte. Auf der anderen Seite traten weniger Schäden an der Leber und dem blutbildenden System auf. Auf weitere Nebenwirkungen der Chemotherapie hatte „Huaier“ keinen Einfluss.

Bei einer besonders aggressiven Form des Brustkrebses, dem dreifach negativen Brustkrebs (TNBC), wiesen Tian et al. (2021) im Zellversuch die molekularen Zusammenhänge der durch das Polysaccharid PS-T aus Trametes robiniophila verursachten Wirkungen nach [33]. Das Polysaccharid kehrt den Übergang von gesunden Epithelzellen in Zellen mit mesenchymalen Eigenschaften um. Letztere sind undifferenziert und haben ihre Zellkontakte (wie sie in normalem Gewebe vorherrschen) aufgegeben. Dadurch können sie wandern und an anderer Stelle Metastasen bilden. Hervorgerufen wird dies durch einen Selbstaflöseprozess (Autophagie) des sogenannten Snail-Proteins. Dadurch verbessert sich die Prognose bei TNBC. Zwei Jahre (2019) vorher hatten Wang et al. bereits in einer klinischen Studie an Patienten mit Stadium III TNBC gezeigt, dass Huaier die 5 Jahres-Überlebensrate und das krankheitsfreie Überleben merklich verbessert [35].

Leberkrebs:

Phase IV – Studie zum Nutzen von Huaier Granulat bei der begleitenden Behandlung nach der Teilentfernung eines Hepatozellulären Carcinoms (HCC), an der 1044 Patienten beteiligt waren. In der Huaiergruppe kam es zu einer signifikanten Verlängerung der Zeitspanne bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Todeseintritt [1]. Für eine Studie bei Leberkrebs im Frühstadium mit 340 Patienten siehe [38]. Die Behandlung bestand in einer Thermoablation und der zusätzlichen Gabe von Huaier Granulat (3 x 20 g tgl.). Diese Patientengruppe profitierte von der Anwendung, was sich beispielsweise in einer um 4 Monate längeren Gesamtüberlebenszeit (35 vs. 31 Monaten) und der fast verdoppelten Zeit bis zum Wiederauftreten der Krankheit zeigte (24 vs. 12,5 Monate). Auch das Auftreten von Metastasen war signifikant verringert. Die beobachteten Nebenwirkungen, die vor allem in Übelkeit und Erbrechen bestanden, waren mild und angesichts der Schwere der Erkrankung tolerabel. Zu den molekularen Hintergründen der antiproliferativen Wirkung der Polysaccharide von Vanderbylia robiniophila auf Hepatomazellen n siehe [49].

Trametes robiniophila

Magenkrebs:

Zum Einsatz von Huaier bei Magenkrebs (Zelllinie MKN-45) siehe [14, 40]. Letztere nutzen für ihre Versuche den Butanolextrakt aus Trametes robiniophila und unternahmen Versuche zur kombinierten Anwendung mit dem Chemotherapeutikum 5-Fluorouracil bei einem Vormagentumor der Maus. Durch die kombinierte Anwendung sank das Risiko von Lebermetastasen, und es kam zu einem Absinken einer ganzen Reihe von immunsuppressiven Immuncytokinen (IL-6, IL-10, und TGF- β). Andererseits stieg der Gehalt an antitumoralem IFN- γ im Blut an. Weitere Veränderungen betrafen die sinkenden Werte der ebenfalls immunsuppressiven polymorphkernigen myleoiden Suppressor Zellen und PD-1-positiver CD8+ T-Zellen und die gestiegenen Gehalte an Natürlichen Killerzellen (NK) in der Mikroumgebung des Tumors. Die Wissenschaftler konnten damit zeigen, dass die Kombination von Huaier (als Butanolextrakt) mit dem Chemotherapeutikum 5-FU die zelluläre Immunantwort in einer für die Behandlung dieser speziellen Krebsart positiven Weise verändert.

Dickdarmkrebs:

Untersuchungen zum Einsatz von Trametes robiniophila bei Dickdarmkrebs (Mausmodell - xenotransplantierte (HAT-29) immundefiziente BALB/c Nacktmäuse) siehe [29]. Alle bisher bekannten Effekte des Pilzes bezüglich seiner Tauglichkeit zur Behandlung von Dickdarmkrebs finden sich bei [20].

Lungenkrebs:

Lungenkrebs ist die weltweit am weitesten verbreitete Krebsart mit überwiegend tödlichem Verlauf. Die Krankheit wird in zwei Subtypen unterschieden: Kleinzelliges und nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. Letzteres macht etwa 80% aller Fälle aus. Die einzige Behandlungsoption besteht in einer Chemotherapie. Trotzdem versterben insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien die betroffenen Patienten meist innerhalb eines Jahres. Offenbar kann durch den Einsatz von Hemmstoffen wie Gefitinib, die die Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase hemmen, das Überleben und die Lebensqualität um einiges verlängert werden. Leider limitieren Resistenzen den Einsatz dieser Behandlungsoption. Zum Einsatz von Huaier bei Krebserkrankungen der Lunge siehe [2,7, 24, 39]. In vitro Untersuchungen zum Einsatz von Huaier bei nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom mit den humanen NSCLC Zelllinien A549 und H1299 zeigen, dass der Extrakt das Wachstum der entarteten Zellen vermindert und deren Apoptose fördert [24].

Krebserkrankungen allgemein:

Siehe [3, 30].

Sars Cov2 – Covid 19

Mit der Behandlung von Folgeschäden der Impfung mit dem Biontech Impfstoff gegen COVID 19 befassen sich [30, 31]. In der Publikation von 2023 findet sich die Aussage, dass 6 g des Pilzextraktes täglich eine Infektion mit Covid19 ebenso wie molekulare Schäden durch die Impfung, die die 18S rRNA betreffen sollen, verhindern. (Die Ribosomen sind die Proteinfabriken der Zellen. In ihnen wird die aus dem Zellkern stammende mRNA, die als Bauplan fungiert, durch den Zusammenbau der entsprechenden Aminosäuren in Proteine verwandelt. Die Ribosomen von Eukaryoten zu denen der Mensch zählt, enthalten vier unterschiedlich große ribosomale RNA-Moleküle (rRNA). Eine davon die sogenannte 18S rRNA scheint eine monatelang fortschreitende Schädigung nach einer Impfung zu erleiden.

Trametes robiniophila

Weitere Erkrankungen: Yuan et al. [2021] [43] setzten den wässrigen Huaierextrakt bei Immuntrombozytopenie mit Erfolg ein. Davon betroffene Patienten haben aufgrund einer Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und ihre Vorläuferzellen eine stark erniedrigte Zahl dieser für die Blutgerinnung äußerst wichtigen Zellen. Normalerweise wird diese Erkrankung durch die Langzeitgabe von Corticosteroiden oder immunsuppressiven Arzneistoffen behandelt, die zahlreiche Nebenwirkungen haben. Hinsichtlich des Einsatzes eines wässrigen Extraktes aus *Trametes robiniophila* zur Behandlung der entzündlichen Darmerkrankung Colitis ulcerosa zeigt eine Studie von Wang et al. [2017] vielversprechende Ergebnisse [34]. Hierfür nutzten die Wissenschaftler eine durch Dextran-Natriumsulfat chemisch induzierte Darmerkrankung bei Mäusen, um das Erkrankungsbild auf molekularer Ebene zu untersuchen. Der Pilzextrakt wirkt regulierend auf das NLRP3-Inflammasom ein und konnte die experimentell ausgelöste Colitis bei Mäusen eindämmen.

Dosierung und Art der Anwendung: Nach Anweisung des Arztes oder Therapeuten.

Unerwünschte Wirkungen: Dosen weit oberhalb der empfohlenen Einnahmemengen zeigten in Tierversuchen keinerlei toxische Reaktionen. Die Untersuchung der Blutwerte und die morphologische und histologische Befundung erbrachten keine Unterschiede zwischen der Huaier- und der Kontrollgruppe [48]. Diese Resultate bestätigte auch die Studie von Wang et al. [2012] [36], in der zusätzlich das Tumorwachstum in der Huaiergruppe merklich vermindert war, ohne dass wesentliche Unterschiede im Körpergewicht auftraten. Offenbar treten manchmal wohl auch wegen des eigentümlichen Geschmacks Übelkeit und Erbrechen auf.

Gegenanzeigen/Anwendungsbeschränkungen: Nicht bekannt.

Wechselwirkungen: Nicht bekannt.

Volkstümliche Anwendung und andere Anwendungsgebiete: *Trametes robiniophila* wird bereits seit mehr als 1600 Jahren in der TCM verwendet und als „Huaier“ oder „Huaiqihuang“ bezeichnet. Das erste Mal erwähnte ihn Li Shi-Zhen (*1518 – 1593), ein berühmter chinesischer Gelehrter in der Ming-Dynasty in seinem Arzneikompendium.

Ein wässriger Extrakt von *Trametes robiniophila* ist auch ein wichtiger Bestandteil einer chinesischen Kräutermischung namens „Huai Qi Huang“ (HQH). Weitere Bestandteile der Mischung sind Goji-Beeren (*Lycium barbarum*) und *Polygonatum (P. sibiricum)*.

Sonstige Anwendungen: Nicht bekannt.

Durch die Co-Kultur von *Trametes robiniophila* mit anderen Pilzarten können Sekundärmetabolite gewonnen werden, die ansonsten in keiner der beiden Einzelkulturen vorhanden sind oder es kommt zu einer größeren Ausbeute bereits bekannter Verbindungen. So bildet beispielsweise der Austernpilz (*Pleurotus ostreatus*) ungewöhnliche, hochaktive Sesterterpene (Postrediene A, B und C) bei Anwesenheit von *T. robiniophila*. Diese Verbindungen sind medizinisch äußerst interessant, weil sie das Wachstum humanpathogener Pilze wie *Candida albicans* und *Cryptococcus neoformans* hemmen [27]. Als Maß für die antifungale Aktivität der gebildeten Verbindungen diente die minimale Hemmkonzentration, bei der 80% der Kulturen in ihrem Wachstum gehemmt werden (MIC80).

Ähnlich wie bei der Co-Kultur führt die sogenannte „bi-directional solid fermentation“ zu neuen zuvor nicht beobachteten Verbindungen. Offenbar kommt es hierbei durch die enzymatische Ausstattung des Pilzes zu interessanten Wirkstoffumwandlungen, die medizinisch interessant sind.

Trametes robiniophila

Hierfür beimpften Liu et al. (2018) 10 g sterilisierte Färberwaidwurzeln in einer Flasche mit 10 ml Pilzmycelium aus einer Flüssigkultur des Huaierpilzes. Im Anschluss gewannen Liu et al. einen Extrakt wie oben beschrieben aus dem mit Myzel durchwachsenen Substrat und testeten diesen an zwei Brustkrebszelllinien (SK-BR-3 und MDA-MB-231). Ihren Aussagen zufolge verstärkt sich durch diese spezielle Fermentationstechnik die krebswachstumshemmende Wirkung des Pilzes.

Eine andere Gruppe von Wissenschaftlern [44] nutzte *Trametes robiniophila* bei Verwendung der oben beschriebenen Fermentationsmethode zur Entgiftung von Arzneiharber (*Rheum palmatum*).

J. Guthmann, P. Reburg, Durchsicht: Prof. Dr. U. Lindequist

1. Chen Q. et al. (2018) Effect of Huaier granules on recurrence after curative resection of HCC: A multicentre, randomised clinical trial. *Gut* 67: 2006 – 2016
2. Chen Y. et al. (2018) Huaier granules extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down-regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways *Biomedicine & Pharmacotherapy* 101: 311 – 321
3. Chen J. et al. (2022) Efficacy and Safety of Huaier granules as an Adjuvant Therapy for Cancer: An Overview of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Integrative Cancer Therapies*, Vol. 21: 1 – 11
4. Cui B. K. et al. (2019) Species diversity, taxonomy and phylogeny of Polyporaceae (Basidiomycota) in China. *Fungal Diversity*; <https://doi.org/10.1007/s13225-019-00427-4>
5. Fang L. et al. (2019a) A polysaccharide from Huaier ameliorates cisplatin nephrotoxicity by decreasing oxidative stress and apoptosis via PI3K/AKT signaling. *International Journal of Biological Macromolecules*, Vol. 139: 932 – 943
6. Fang L. et al. (2019b) HP-1 inhibits the progression of ccRCC and enhances sunitinib therapeutic effects by suppressing EMT. *Carbohydrate Polymers* 223 115109
7. Gan H. Z. et al. (2022) *Trametes robiniophila* represses angiogenesis and tumor growth of lung cancer via strengthening let-7d-5p and targeting NAP1L1. *Bioengineered* 13(3): 6698 – 6710
8. Guo Y. et al. (1992) Studies on the constituents of polysaccharide from the hyphae of *Trametes robiniophila*(II)—identification of polysaccharide from the hyphae of *Trametes Robiniophila* and determination of its molar ratio. *J. Chinese Pharm. U.* 23: 155 – 157 chinese!
9. Guo Y. et al. (1993) Isolation and analysis of the polysaccharide of Huaier mycelium. *Chinese J. Biochem. Pharm.* 63: 56 – 59 chinese!
10. Gou Y. et al. (2022) Polysaccharides Produced by the Mushroom *Trametes robiniophila* Murr Boosts the Sensitivity of Hepatoma Cells to Oxaliplatin via the miR-224-5p/ABC1/P-gp Axis. *Integrative Cancer Therapies* Vol. 21: 1 – 15
11. Guthmann J. (2024) *Heilende Pilze – weltweit*. Quelle & Meyer Verlag, Wiebelsheim
12. Hu Z. et al. (2016) Huaier aqueous extract sensitizes cells to rapamycin and cisplatin through activating mTOR signaling. *J Ethnopharmacol.* 186: 143 – 150
13. Huo Q. und Yang Q (2012) Role of Huaier extract as a promising anticancer drug. *adaptive Medicine* 4(2): 1 – 6
14. Ji X. et al. (2017) *Trametes robiniophila* may induce apoptosis and inhibit MMPs expression in the human gastric carcinoma cell line MKN-45. *Oncology Letters* 13: 841-846
15. Jian T. et al. (2022) Metabolomic comparison between natural Huaier and artificial cultured Huaier. *Biomedical Chromatography* 36: 5355. <https://doi.org/10.1002/bmc.5355>
16. Jinghui J. et al. (2023) The steroid compounds from *Vanderbylia robiniophila* (huaier) and their tyrosinase inhibitory activities. *Mycostema* 42(9): 1981 – 1992
17. Li C. et al. (2015a) A huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis. *Int J Biol Macromol* 75: 115 – 120. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.01.016
18. Li C. et al. (2015b) A huaier polysaccharide reduced metastasis of human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells via modulating AUF-1 signaling pathway. *Tumour Biol* 36(8): 6285 – 6293. doi: 10.1007/s13277-015-3314-5
19. Li C. et al. (2020) *Trametes robiniophila* Murr in the treatment of breast cancer. *Biomed. Pharm.* 128: 110254 – 110264
20. Li B. et al. (2022) The treatment effects of *Trametes robiniophila* Murr against colorectal cancer: A mini-review. *Front. Med. Sec. Gastroenterology* Vol 9
21. Liu Z. et al. (2018) Bi-directional solid fermentation products of *Trametes robiniophila* Murr with *Radix Isatidis* inhibit proliferation and metastasis of breast cancer cells. *Journal of the Chinese Medical Association* 81: 520 - 530
22. Long H., Wu Z. (2023) Immunoregulatory effects of Huaier (*Trametes robiniophila* Murr) and relevant clinical applications. *Frontiers in Immunology*, 14:1147098. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147098

Trametes robiniophila

23. Luo Z. et al. (2016) A polysaccharide from huaier induced apoptosis in MCF-7 breast cancer cells via down-regulation of MTDH protein. *Carbohydr Polym* 151: 1027 – 1033. doi: 10.1016/j.carbpol.2016.06.046
24. Lv F. et al. (2022) An extraction from *Trametes robiniophila* Murr. (Huaier) inhibits non-small cell lung cancer proliferation via targeting to epidermal growth factor receptor. *Bioengineered* Vol. 13(4): 10931 – 10943 <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2066757>
25. Pan J. et al. (2019) *Trametes robiniophila* Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects. *Cancer Management and Research* 11: 1541 – 1549
26. Qi T et al. (2020) Research progress on the anti-Cancer molecular mechanisms of Huaier. *onco targets and therapy* 13: 12587 – 12599
27. Shen X. T. et al. (2019) Unusual and highly bioactive Sesterterpenes synthesized by *Pleurotus ostreatus* during coculture with *Trametes robiniophila* Murr. *Applied and Environmental Microbiology* Vol. 85(14): 1 - 18
28. Sun Y. et al. (2013) A polysaccharide from the fungi of Huaier exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effects. *Carbohydrate Polymers* 92: 577 – 582
29. Sun W. W. et al. (2017) Killing effects of Huaier granules combined with DC-CIK on nude mice transplanted with colon carcinoma cell line. *Oncotarget*. 8(28): 46081 – 9
30. Tanaka M. et al. (2022) Huaier Effects on functional compensation with destructive ribosomal RNA structure after anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Archives of Clinical and Biomedical Research* 6: 553 – 574
31. Tanaka M. et al. (2023) Huaier effects on prevention and inhibition of spontaneous SARS-CoV-2 Virion production by repeated Pfizer-BioNTech mRNA vaccination. *Archives of Clinical and Medical Case Reports* 7: 20 - 38
32. Tanaka T. et al. (2017) Huaier regulates cell fate by the rescue of disrupted transcription control in the Hippo Signaling Pathway. *Arch Clin Biomed Res* 1(4): 179 - 199
33. Tian Y. et al. (2021) Huaier polysaccharides suppress triple-negative breast cancer metastasis and epithelial-mesenchymal transition by inducing autophagic degradation of Snail. *Cell Biosci.* 11(170)
34. Wang L. et al. (2017) Huaier aqueous extract protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *Oncotarget* 8(20): 32937 - 32945
35. Wang M. et al. (2019) J. A clinical study on the use of Huaier granule in post-surgical treatment of triple-negative breast cancer. *Gland Surg.* 8(6): 758 – 65
36. Wang X. et al. (2012) Anti-angiogenic and antitumor activities of Huaier aqueous extract. *Oncol. Rep.* 28 (4): 1167 – 1175
37. Wang X. et al. (2023) Secondary metabolites from the cultures of Medicinal Mushroom *Vanderbylia robiniophila* and their tyrosinase inhibitory activities. *J. Fungi* 2023, 9, 702. <https://doi.org/10.3390/jof9070702>
38. Wang Z. et al. (2021) Huaier granules prevents the recurrence of early-stage hepatocellular carcinoma after thermal ablation: A cohort study. *Journal of Ethnopharmacology* 281, 114539
39. Wu T. et al. (2014) Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p. *FEBS Letters* 588: 2107 – 2114
40. Xu J. L. et al. (2022) *Trametes robiniophila* Murr Sensitizes Gastric Cancer Cells to 5-Fluorouracil by Modulating Tumor Microenvironment. *Frontiers in Pharmacology* www.frontiersin.org Vol. 13 Article 911663
41. Yang A. et al. (2019) An immune-stimulating proteoglycan from the medicinal mushroom Huaier up-regulates NF- κ B and MAPK signaling via Toll-like receptor 4. *J. Biol. Chem.* 294(8): 2628 – 2641
42. Yao X. et al. (2020) Traditional Chinese biomedical preparation (Huaier granules) for breast cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis. *Bioscience Reports* (2020) 40 BSR20202509, <https://doi.org/10.1042/BSR20202509>
43. Yuan B. et al. (2021) Differential effects of Huaier aqueous extract on human CD4+T lymphocytes from patients with primary immune thrombocytopenia. *Experimental Hematology* Vol. 101–102: 58 – 67
44. Zhang Y. et al. (2017) Bidirectional solid fermentation using *Trametes robiniophila* Murr. for enhancing efficacy and reducing toxicity of rhubarb (*Rheum palmatum* L.). *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences* 4: 306 - 313
45. Zhang Y. et al. (2019) Efficacy of Huaier granules in patients with breast cancer. *Clinical and Translational Oncology*, 21(5): 588 – 595
46. Zhao X. et al. (2015a) A polysaccharide from *Trametes robiniophila* Murrill induces apoptosis through intrinsic mitochondrial pathway in human osteosarcoma (U-2 OS) cells. *Tumor Biol.* 36(7): 5255 - 63
47. Zhao X. et al. (2015b) A polysaccharide from *Trametes robiniophila* inhibits human osteosarcoma xenograft tumor growth in vivo. *Carbohydrate Polymers*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.02.016>
48. Zhuang Y. et al. (1999) Development of Huaier granules, *China Cancer* 8
49. Zheng J. et al. (2014) Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cellmetastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway. *International Journal of Biological Macromolecules* 64: 106 – 110
50. Furman D. et al. (2019) Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 25: 1822 – 1832 <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>