

Inhaltsverzeichnis

- [Pathogenese](#)
- [Herkömmliche Therapieformen](#)
 - [NSAR](#)
 - [DMARD](#)
 - [Beispiel ARLA-Patient – NSARs und DMARD](#)
 - [Biologika](#)
- [Huaier-Pilz – eine Alternative?](#)
 - [NF-κB-Pathway-Hemmung \(Plasma-Membran-Signalisierung\)](#)
 - [JAK/STAT-Pathway-Modulation \(Endosomal-Signalisierung + IL-6-Feedback\)](#)
 - [Vergleich: JAK1i \(wie Upadacitinib\) vs. Huaier:](#)
 - [PI3K/AKT-Aktivierung \(Mitochondriale Restoration + Treg-Support\)](#)
 - [Spezifische Effekte bei ARLA:](#)
 - [Ribosomale Homöostase \(Tanaka-Hauptfund\)](#)
- [Mechanistischer Vergleich Huaier zu Biologika](#)
- [Dosierungsempfehlung bei ARLA im fortgeschrittenen Stadium](#)
 - [Vorschlag für ARLA-Dosierung](#)
- [Weitere relevante Beiträge zum Anwendungsbereich des Huaier-Pilzes](#)

Lesedauer 18 Minuten

Borreliose wird durch *Borrelia burgdorferi*, einem spiralförmigen Bakterium, das die *Lyme-Borreliose* (auch Lyme-Krankheit genannt) verursacht.

Er ist einer der wenigen Erreger, die wissenschaftlich derart faszinierend sind und gleichzeitig die schwierigsten bakteriellen Infektionen in Immunologie und Klinik darstellen:

- **Ungewöhnliche Genetik:** Lineares Chromosom und komplexes Plasmid-System
- **Meister der Immunevasion:** VlsE-antigene Variation, Complement-Inhibierung, Biofilm
- **Multi-Organ-Pathogenen:** Kann fast alle Organsysteme befallen
- **Persistenz-Spezialist:** Kann chronische, Jahre andauernde Infektionen verursachen
- **TLR2-Dominanz:** Triggert massive Entzündung (mehr als Toll-like Receptor 4)
- **Autoimmun-Potential:** Führt zu postinfektiöser Autoimmunität (ARLA)

Die meisten Menschen mit Lyme-Arthritis erfahren Heilung nach Antibiotika-Therapie. Doch etwa 10% sprechen nicht auf diese Behandlung an und entwickeln die sog. **antibiotikaresistente Lyme-Arthritis (ARLA)**.

Diese 10% gliedern sich in

- 50% mit spontaner Remission (vorübergehendes oder dauerhaftes Nachlassen von Krankheitssymptomen) in x Jahren
- 30% auf **DMARD** (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) / **Biologika** (wirken gegen spezifische Zielstrukturen des Immunsystems) ansprechend
- 20% chronisch und therapieresistent

Zunächst werden die Pathogenese (Verursachung der Erkrankung), herkömmlichen Therapie-Möglichkeiten, anschließend der Therapie-Ansatz mit den Wirkstoffen des Huaier-Pilzes erläutert.

Pathogenese

Direkte Invasion:

- Kollagen/Decorin-Bindung via DbpA/B – (befähigt den Erreger sich an kollagenreiche Strukturen anzulagern, wichtig für die eigentliche Invasion in den Wirt und Kolonisation des Erregers im Wirt)
- Fibronektin-Bindung via BBK32 – (ermöglicht die dynamische Festigung der Bindungsfähigkeit des Erregers durch Bildung von polymerisiertem Fibronektin in Abhängig von der mechanischen Belastung (z.B. im Blutstrom): je höher, desto fester)
- Indirekte Gewebeschädigung durch die ausgelöste Immunantwort

Immuntriggerung (TLR2-dominant):

- **Oberflächenlipoproteine (OspA, OspC, OspE)** → TLR2/6-Aktivierung (frühzeitige Immunantwort, aber auch für die Pathogenese, da sie übermäßige Entzündungsreaktionen auslösen können)
- **Peptidoglykane** → TLR2-Aktivierung (führt zu einer starken Entzündungsreaktion und Aktivierung des angeborenen sowie adaptiven Immunsystems)
- Führt zu massiver **NF-κB/MAPK-Aktivierung** (resultiert in der starken Freisetzung von **proinflammatorischen Zytokinen** wie **TNF-α, IL-6 und IL-1β**, was die

Entzündungsreaktion bei Borreliose verstärkt)

- Massive **pro-inflammatorische Zytokin-Produktion**

Immunevasion:

- **Complement-Inhibierung**

OspE, OspF – Oberflächenproteine des Bakteriums binden an das regulative Protein Faktor H des Komplementsystems und verhindern damit die Aktivierung des Komplements, das ansonsten das Bakterium zerstören würde. *OspF* scheint bei Zecken eine Rolle zum Selbstschutz gegen den eigenen Erreger zu spielen: mit *OspF* immunisierte Mäuse zeigten eine Reduktion der Spirochäten um bis zu 90%. Quelle: [Partial destruction of *Borrelia burgdorferi* within ticks that engorged on *OspE*- or *OspF*-immunized mice](#))

- **Antigene Variation**

VlsE – *variable major protein-like sequence Expressed* – verhindert Erkennung durch das Immunsystem

- **Biofilm-Bildung**

selbst produzierte *extrazelluläre polymere Substanz* zum Eigenschutz des Erregers

- **Intrazelluläre Persistenz**

in Spirochäten-Form-Varianten (Gruppe gramnegativer, schraubenförmiger, anaerob oder fakultativ anaerob lebender Bakterien, u.a. auch Syphilis- und Leptospirose-Erreger) möglich, verstecken sich innerhalb der infizierten Zelle und können dort symptomlos über Monate und Jahre verweilen

Autoimmunität (postinfektiös):

- **Kreuzreaktivität zwischen *OspA* und humanen Proteinen (z.B. LFA-1)**

molekulares Mimicry: führt zu einer autoimmunologisch aufrechterhaltenen Entzündung, auch wenn der Erreger bereits eliminiert ist.

Die starke T-Zell-Antwort bei genetisch prädisponierten Patienten ist mit einer übermäßigen Produktion proinflammatorischer Zytokine (z. B. **TNF α** , **IFN γ**) verbunden, die den Entzündungsprozess aufrecht erhält

- **Epitope Spreading**

Nach anfänglicher Immunreaktion gegen Borrelien-Antigene wie **OspA** führt die anhaltende Entzündung zu Gewebeerfall und Freisetzung körpereigener Proteine.

Diese werden dann ebenfalls vom Immunsystem erkannt und präsentiert, wodurch sich die Immunantwort auf neue, ursprünglich fremd-

antigenunabhängige Epitope ausweitet. Dieser Prozess wird durch den Mangel an regulierendem **IL-10** verstärkt, was zu einer unkontrollierten Autoimmunität führen kann.

- **Persistierende Peptidoglykane triggern autoreaktive T-Zellen**

Bestandteile der bakteriellen Zellwand des Erregers können, auch nach erfolgreicher Antibiotikatherapie, in Geweben wie Leber oder in Gelenken vereilen und stimulieren weiterhin das Immunsystem. Zudem beeinflussen sie den Energiestoffwechsel von Immunzellen und fördern die Produktion entzündungsfördernder Proteine, was wiederum die Autoimmunität verstärkt

Herkömmliche Therapieformen

NSAR

Als NSAR (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) bezeichnet man nicht-steroidale Antirheumatika, Medikamente, die Entzündungen reduzieren, Schmerzen lindern und Fieber senken, aber im Gegensatz zu Kortikosteroiden keine Steroide sind. Im Gegensatz zu Steroiden erhöhen NSARs die Infektionsrate nicht.

Sie hemmen nicht-selektiv die Prostaglandin und Thromboxane produzierenden COX(Cyclooxygenase)-1- und COX-2-Enzyme.

Während COX-1 immer aktiv ist (wenn inaktiv oder gehemmt entstehen z.B. Magengeschwüre, Nierenbeschwerden und Blutungsneigung), wird COX-2 bei Entzündungen hochreguliert.

Eine Blockierung von COX-2 resultiert in den erwünschten Effekten, wie z.B. Entzündungs- und Schmerz-Reduktion, Fiebersenkung.

Da nicht-selektive NSARs beide Enzyme gleichermaßen hemmen, weisen diese auch die erwähnten unerwünschten (Neben-)wirkungen auf.

NSARs wirken nur symptomatisch. Der Erreger ist nach wie vor präsent und aktiv, die Entzündungsmediatoren (proinflammatorische Zytokine) werden ungehindert weiter produziert, die Knorpelerosion schreitet ungemindert fort.

Die häufigsten Wirkstoffe nicht-selektiver NSARs sind:

- Acetylsalicylsäure
- Diclofenac
- Ibuprofen

- Indometahcin
- Ketoprofen
- Meloxicam
- Naproxen
- Piroxicam

Die häufigsten selektiven Wirkstoffe der (COX-2-)Hemmer sind:

- Celecoxib
- Etoricoxib

Vom Markt genommen wurden Rofecoxib (wegen erhöhtem Herzinfarktrisiko) und Valdecoxib.

COX-2-selektive NSARs dürfen nicht bei Koronarer Herzkrankheit (KHK) oder nach Herzinfarkt gegeben werden, da sie diese Erkrankungen begünstigen.

DMARD

Unter die DMARD-Kategorie zählen Substanzen, die nicht nur Symptome lindern (wie NSARs), sondern **aktiv die Krankheitsprogression verlangsamen oder stoppen** und das Immunsystem langfristig beeinflussen.

Beispiel ARLA-Patient – NSARs und DMARD

Patient: 42j. Mann mit ARLA (Knie-Monarthrititis nach Lyme)

Initial:

- Naproxen 500 mg 2x täglich
- Omeprazol 20 mg 1x täglich (Magenschutz)

Schmerz 7/10

Gelenkerguss 200 ml

Nach 2 Wochen:

Schmerz 4/10 (besseres „Wohlbefinden“)

Gelenkerguss immer noch 180 ml

Schwellung kaum besser

Eskalation zu DMARD:

- + Methotrexat 15 mg/Woche

oder

- + Biologika (TNFi oder JAKi)

Nach 8-12 Wochen Kombi-Therapie:

Schmerz 0-1/10

Gelenkerguss < 50 ml

Beweglichkeit wiederhergestellt

Remission erreicht!

Biologika

Biologika sind biotechnologisch hergestellte, den menschlichen Proteinen, Nukleinsäuren oder Antikörper nachempfundene größere Moleküle, die wegen vorzeitigen Abbaus durch die Magensäure nicht in Tablettenform, sondern nur als subkutane Injektion oder als Infusion verabreicht werden können. Nur JAK-Inhibitoren werden oral eingenommen.

Sie können regulierend auf Zytokine, Rezeptoren oder Immunzellen einwirken. Auch Insulin ist ein (1982 erstes) Biologikum.

Sie werden in dem Kontext ARLA in vier Hierarchien unterteilt

1. Wahl – **TNF- α -Inhibitoren (TNFi)** – Ansprechen bei 50-70% nach 4-8 Wochen

- Adalimumab
- Infliximab
- Etanercept

2. Wahl – **IL-6-Inhibitoren (IL-6i)** – Ansprechen bei 50-60% nach 4-12 Wochen

- Tocilizumab
- Sarilumab

Wirkt auch bei TNFi-Non-Respondern (~30-50% der Patienten)

3. Wahl – **JAK-Inhibitoren (JAKi)** – Ansprechen bereits nach 2-4 Wochen – noch in Entwicklung

Sie blockieren JAK1 (primär, stark), JAK2 (sekundär, schwach) und TYK2 (sekundär, schwach), weshalb STAT3 nicht phosphoryliert werden kann und daher inaktiv bleibt und IL-6-abhängige Gene nicht transkribiert werden. JAK3 wird hingegen nicht blockiert, was positiv für eine verbesserte Infektabwehr ist (Quelle – Volltext kostenpflichtig): [Chronic Lyme arthritis. Clinical and immunogenetic differentiation from rheumatoid arthritis](#)).

- Upadacitinib
- Baricitinib
- Tofacitinib

4. Wahl – **B-Zell-Depletoren** – Ansprechen bei 40-50% – nur für TNFi + IL-6i + JAKi Non-Responder

- Rituximab

Huaier-Pilz – eine Alternative?

Die [Tanaka-Studie](#) beleuchtet die Wirkung der Huaier-Wirkstoffe überwiegend in Bezug auf Krebs jeglicher Genese (mit Ausnahme von Hirn-Tumoren, da die großen Wirkstoff-Moleküle die Blut-Hirn-Schranke nicht zu passieren vermögen).

Hierzu existiert ein gesonderter [Beitrag](#), auch mit [Dosierungshinweisen](#) und [Bezugsquelle](#) des in der Studie verwendeten Granulats mit 32 % Polysacchariden.

Achtung:

Dosierungsempfehlungen basieren ausschließlich auf dem unter dem o.g. Link „Bezugsquelle“ aufgeführten Produkt, da, Stand 04.2026, nur dieses über die nachgewiesenen 32% Polysaccharide und 58% β -Glukane verfügt, die auch durch unabhängige Analyse-Daten (siehe die Links auf der Produktseite weiter unten) bestätigt sind.

Die durch Studien nachgewiesenen Vorteile der Wirkstoffe des Huaier-Pilzes sind die vielfältigen rein regulatorischen und programmatischen Eigenschaften. Sie sind in der Lage fehlgeleitete Gene wieder in ihren angestammten Funktionsumfang zu bringen, ja, sogar umzuprogrammieren in Richtung Normalfunktion.

Gene können ein- oder ausgeschaltet und hoch- oder runterreguliert sein. Alle Zustände, die nicht im Normbereich liegen, zeitigen entsprechend überschießende oder gehemmte Reaktionen auf Signale. Die Huaier-Wirkstoffe vermögen selektiv das individuell korrekte Regelverhalten wiederherzustellen.

Mechanistische Parallelen zu ARLA sind gegeben, weshalb vier kritische molekulare Interventions-Punkte, an denen Huaier seine Wirkung in der ARLA-Pathogenese entfalten kann, existieren:

NF-κB-Pathway-Hemmung (Plasma-Membran-Signalisierung)

Bei postinfektiöser Lyme-Arthritis bleiben nach erfolgreicher Antibiotika-Behandlung der Borrelien die sogenannten *persistierenden Peptidoglykane*, die Zellwandkomponenten der toten Borrelien, in der Synovialflüssigkeit und im Gelenkgewebe bestehen. Diese Peptidoglykane werden kontinuierlich vom Immunsystem erkannt, insbesondere durch den *Toll-like Receptor 2* (TLR2), der auf der Oberfläche von Makrophagen, dendritischen Zellen und anderen angeborenen Immunzellen lokalisiert ist.

Wenn TLR2 die persistierenden Peptidoglykane erkennt, wird eine Signalkaskade in Gang gesetzt, die zur Aktivierung des klassischen *NF-κB-Signalwegs* führt. Dies geschieht durch die Rekrutierung von Adaptorproteinen wie *TIRAP* und *MyD88* an den aktivierten TLR2-Rezeptor.

Diese Adaptorproteine rekrutieren dann ein Komplex von Kinasen, einschließlich des *IKK-Komplexes* (Inhibitor of κB Kinase), der das inhibitorische Protein *IκBα* phosphoryliert und dadurch für den proteasomalen Abbau markiert. Mit dem Abbau von *IκBα* wird das *Transkriptionsfaktor-Dimer p50/p65* von NF-κB freigesetzt und kann in den Zellkern translozieren.

Sobald sich NF-κB im Zellkern befindet, bindet es an κB-DNA-Bindungsstellen in den Promotor-Regionen von pro-inflammatorischen Zytokinen und startet deren massive Transkription. Dies führt zur kontinuierlichen, persistierenden Produktion von *TNF-α*, *IL-6*, *IL-1β*, *IL-8* und weiteren Chemokinen wie *MCP-1* und *KC*.

Bei ARLA-Patienten ist dieser Prozess nicht selbstlimitierend. Er dauert über Wochen, Monate und Jahre an, solange die Peptidoglykane präsent bleiben. Das ist das zentrale Problem: Es gibt keine neue Infektion, die bekämpft werden muss, aber das Immunsystem bleibt in einem Entzündungs-Modus stecken.

Wie Huaier diesen Prozess unterbrochen kann:

Huaier ist reich an β -Glucanen und anderen *Polysacchariden*, die an einen anderen Rezeptor als TLR2 binden, nämlich den sogenannten *Dectin-1-Rezeptor* (Dectin-1 ist ein *C-Typ-Lektin-Rezeptor*, der primär auf Makrophagen und dendritischen Zellen exprimiert ist). Wenn die β -Glucane aus Huaier an Dectin-1 binden, aktivieren sie zwar auch NF- κ B, aber über einen alternativen, weniger pro-inflammatorischen Signalweg.

Statt über die klassische *TIRAP/MyD88-Route* wie bei TLR2-Signalisierung erfolgt die Signalgebung durch *Syk-Kinase* und *Card9*, was zu einer Art „reguliertem“ NF- κ B-Signal führt.

Darüber hinaus wirkt Huaier durch *miRNA-vermittelte* Mechanismen, die zur Reduktion von NF- κ B-Komponenten selbst führen. Spezifische microRNAs, die durch Huaier hochreguliert werden (wie *miRNA-223*, *miRNA-146a* und andere), können die mRNA von IKK-Untereinheiten und von RelA (dem p65-Untereinheit von NF- κ B) direkt degradieren. Dies bedeutet, dass es insgesamt weniger NF- κ B-Komplex in den Zellen gibt, der aktiviert werden kann, selbst wenn persistierende Peptidoglykane immer noch vorhanden sind und TLR2 stimulieren.

Das praktische Resultat dieser dualen Intervention durch Huaier ist, dass die kontinuierliche NF- κ B-Aktivierung durch Peptidoglykane stark reduziert wird. Die Produktion von TNF- α sinkt, die Produktion von IL-6 sinkt, und die Produktion von IL-1 β sinkt. Dies führt klinisch zu einer raschen Reduktion des C-reaktiven Proteins (CRP), das ein NF- κ B-induziertes akut-Phase-Protein ist.

Mit weniger TNF- α und IL-6, die als Chemokine wirken, wird auch das Gelenkerguss schneller resorbiert, weil die Rekrutierung von Leukozyten in das Gelenk reduziert wird. Patienten berichten von schneller Abnahme der Schwellung und des Schmerzes in den ersten 1-2 Wochen nach Huaier-Start. Dies ist konsistent mit NF- κ B-Suppression.

JAK/STAT-Pathway-Modulation (Endosomal-Signalisierung + IL-6-Feedback)

ARLA ist die Überproduktion von *Type I Interferonen* (Interferon- α und Interferon- β), was als „*IFN-Amplifikationsloop*“ bezeichnet wird. Dies ist nicht die klassische TLR2-Signalisierung, die wir gerade bei NF- κ B besprochen haben. Stattdessen geschieht dies durch einen anderen Weg: Die persistierenden Borrelien werden von *Makrophagen* und *dendritischen Zellen* phagozytiert. Wenn sie in das Phagosom aufgenommen werden, werden sie durch endosomale Toll-like Rezeptoren erkannt, insbesondere *TLR7*, *TLR8* und *TLR9*. Diese Rezeptoren befinden sich auf der inneren Oberfläche von *endosomalen/phagosomal-Vesikeln* und erkennen Borrelia-RNA und

-DNA.

Wenn TLR7/8/9 durch bakterielle Nukleinsäuren stimuliert werden, rekrutieren sie das Adaptorprotein *MyD88* und/oder *TRIF* und führen zur Aktivierung von Interferon-Regulatory Factors, insbesondere *IRF3* und *IRF7*. Diese IRF-Transkriptionsfaktoren gehen dann in den Kern und initiieren die Transkription von Type I Interferon-Genen: zunächst *Interferon-β* und danach folgt eine sekundäre Welle von *Interferon-α*.

Sobald IFN-α und IFN-β in die Synovialflüssigkeit und ins Blut freigesetzt werden, binden sie an den Interferon-α/β-Rezeptor (IFNAR), der auf praktisch allen Zellen vorhanden ist, einschließlich *T-Zellen*, *Makrophagen* und *synovialen Fibroblasten*. Die IFNAR-Bindung rekrutiert zwei Kinasen an den Rezeptor heran: *JAK1* und *TYK2*. Diese Kinasen phosphorylieren dann die STAT-Proteine *STAT1* und *STAT2* (**nicht** *STAT3* in diesem besonderen Weg). Die phosphorylierten STAT1/STAT2 bilden zusammen mit *IRF9* einen Transkriptionsfaktor-Komplex, der *ISGF3* genannt wird, und in den Zellkern geht.

Im Zellkern bindet ISGF3 an *Interferon-stimulated Response Elements* (ISREs) in den Promotor-Regionen von *Interferon-stimulated Genes* (ISGs). Zu diesen ISGs gehören Gene wie *OAS* (2',5'-Oligoadenylat-Synthetase), *MxA* (Myxovirus Resistance Protein A), *PKR* (Protein Kinase R) und viele andere. Diese Gene werden massiv hochreguliert und erzeugen einen „anti-viralen Zustand“ in den Zellen. Dieser ist normal und adaptiv bei echter viraler Infektion, aber bei ARLA ist es maladaptiv, weil es keine aktive Virusinfektion gibt. Es ist eine Art „falscher Alarm“.

Das Problem wird noch schlimmer durch einen Feedback-Mechanismus: Die Interferon-produzierenden Zellen produzieren mehr Interferon, was bei anderen Zellen einen noch stärkeren IFNAR-Signal auslöst, was wiederum mehr ISG-Transkription führt, was wiederum die Wahrscheinlichkeit von mehr IFN-Produktion verstärkt. Dies ist die „*IFN-Amplifikationsschleife*“, die charakteristisch für postinfektiöse ARLA ist. Diese Schleife ist selbst-perpetuierend: Selbst nachdem alle lebenden Borrelien abgetötet wurden, läuft dieser Weg immer noch, weil die toten Bakterien und ihre Nukleinsäuren immer noch phagozytiert werden.

Gleichzeitig führt dieser Type I IFN-Zustand auch zur Aktivierung und Ausbreitung von T-Zellen, insbesondere *Th1-Zellen* und später auch *Th17-Zellen*. Die Th17-Zellen werden durch einen anderen Mechanismus aktiviert: Sie brauchen *IL-6* in Kombination mit *TGF-β*. Und IL-6 wird auch durch NF-κB produziert, aber auch durch

die interferonstimulierten Gene. Es gibt also mehrere Wege, die zu IL-6 führen.

Sobald IL-6 in signifikanten Mengen vorhanden ist, geschieht etwas Interessantes: IL-6 bindet an seinen Rezeptor (*IL-6R*) zusammen mit einem Co-Rezeptor namens *gp130* auf der Oberfläche von T-Zellen, synovialen Fibroblasten und anderen Zellen. Diese Bindung rekrutiert JAK1 und JAK2 an den Rezeptor heran. JAK1 und JAK2 phosphorylieren dann das STAT-Protein STAT3. Mit dieser Phosphorylierung wird STAT3 aktiviert und geht in den Zellkern, wo es an DNA-Bindungsstellen bindet und die Transkription von IL-17 und des Transkriptionsfaktors ROR γ t initiiert.

Dies führt zu einer massiven Expansion von Th17-Zellen, die wiederum mehr IL-17 produzieren. IL-17 ist hochgradig pro-inflammatorisch und wirkt auf synoviale Fibroblasten (sogenannte FLS – fibroblast-like synoviocytes), um noch mehr IL-6 zu produzieren. Dies erzeugt ein zweites Feedback-System: IL-6 → Th17-Expansion → IL-17-Produktion → mehr IL-6 von FLS → noch mehr Th17 → noch mehr IL-17. Wie bei der IFN-Amplifikationsschleife ist dies selbst-perpetuierend und gibt der ARLA ihren chronischen, schwer zu kontrollierenden Charakter.

Wie Huaier diesen Prozess unterbrechen kann:

Huaier greift in diesen JAK/STAT-Weg auf einer fundamentaleren Ebene ein, als dass es JAK1 oder JAK2 direkt blockiert (wie es *JAK-Inhibitoren* wie *Upadacitinib* tun).

Stattdessen wirkt Huaier durch miRNA-vermittelte Transkriptionsregulation.

Spezifische microRNAs, die durch Huaier-Polysaccharide hochreguliert werden, zerstören oder degradieren die mRNA von JAK-Proteinen selbst.

Dies geschieht durch eine elegante Regulationsmechanismus: Wenn Huaier-Polysaccharide an Dectin-1 binden und die Zelle mit Signalen stimulieren, wird nicht nur ein einzelner Signalweg aktiviert, sondern es werden auch miRNA-prozessierende Enzyme hochgefahren. Diese führen zur Biogenese mehrerer kanonischer und nicht-kanonischer miRNAs. Einige dieser miRNAs, etwa **miR-223**, **miR-146a** und **miR-34a**, haben Bindungsstellen in der 3'-untranslatierten Region (3'-UTR) von *JAK1*, *JAK2* und *STAT3 mRNA*.

Wenn diese miRNAs mit diesen Sequenzen hybridisieren, markieren sie die mRNA für RNA-Interferenz-Abbau durch das **RISC-Komplex** (RNA-Induced Silencing Complex). Das Resultat ist, dass die mRNA degradiert wird und diese Proteine nicht mehr so effizient hergestellt werden.

Innerhalb weniger Tage bis zu einer Woche nach Huaier-Exposition haben die Zellen

einfach **weniger JAK1-, JAK2- und STAT3-Protein**. Dies ist fundamentaler als bloß die Kinase-Aktivität zu blockieren. Es bedeutet, dass sogar wenn der Rezeptor aktiviert wird und versucht, die JAK zu phosphorylieren, es weniger JAK-Moleküle gibt, um zu phosphorylieren. Die **Antwort auf JAK-abhängige Zytokin-Signale** wird daher **stark gemindert**.

Durch diese Reduktion von JAK-Expression wird die Type I IFN-Amplifikationsschleife unterbrochen. Sogar wenn TLR7/8/9 weiterhin die Interferon-Produktion versuchen, haben die Zellen, die IFN- α/β produzieren, weniger JAK1/TYK2, also können die STAT1/STAT2 weniger effizient phosphoryliert werden. Dies führt zu weniger ISGF3-Aktivierung, weniger ISG-Transkription und somit **weniger „anti-viralen Zustand“**.

Gleichzeitig wird durch die Reduktion von JAK1 und JAK2 auch die IL-6-Feedback-Schleife unterbrochen. Selbst wenn IL-6 vorhanden ist und an IL-6R auf T-Zellen bindet, gibt es weniger JAK1 und JAK2 zum Phosphorylieren, daher wird STAT3 weniger phosphoryliert. Mit weniger aktivem STAT3 wird weniger ROR γ t und IL-17 produziert, und daher expandieren Th17-Zellen nicht so aggressiv. Dies bedeutet weniger IL-17-Produktion, weniger Stimulation von FLS zur IL-6-Produktion, – und die Schleife wird unterbrochen.

Labormäßig sehen wir dies als einen **Rückgang der IFN- γ -Spiegel** (Marker für Th1-Aktivität, der auch mit Type I IFN hochreguliert ist), **Rückgang der IL-6-Spiegel** (Marker für das IL-6-Feedback-System) und **Rückgang der IL-17-Spiegel** (Marker für Th17). Dies geschieht langsamer als die NF- κ B-Suppression (die innerhalb von Tagen erfolgt) – es dauert etwa 2-4 Wochen, bis die miRNA-basierten Effekte vollständig zum Tragen kommen, aber sobald sie einsetzen, sind sie nachhaltiger.

Vergleich: JAK1i (wie Upadacitinib) vs. Huaier:

Ein **JAK1-Inhibitor** wie *Upadacitinib* (Handelsname Rinvoq) funktioniert durch einen völlig anderen Mechanismus als Huaier, auch wenn beide letztendlich JAK/STAT-Signalwege modulieren. Upadacitinib ist ein kleines Molekül, das direkt in die *ATP-Bindungstasche* der *JAK1-Kinase* passt und diese physikalisch blockiert. Es ist eine Art „mechanischer Inhibitor“.

Wenn JAK1 blockiert ist, kann es nicht länger die Aminosäure Tyrosin auf STAT-Proteinen phosphorylieren, unabhängig davon, wie sehr der Rezeptor versucht, die JAK zu aktivieren. Der Effekt ist schnell: Sobald Upadacitinib in den Blutstrom aufgenommen ist und zu den Zellen gelangt, ist JAK1 gehemmt. Dies ist der Grund,

warum JAK-Inhibitoren einen schnellen Onset haben, typischerweise 2-4 Wochen bis zu merklichen klinischen Verbesserungen.

Allerdings hat diese direkte Blockade auch Nachteile. JAK1-Inhibitoren hemmen nicht nur JAK1, sondern auch andere JAK-Kinasen in unterschiedlichem Maße, abhängig von ihrer Selektivität. Selbst die „JAK1-selektiven“ Inhibitoren hemmen JAK2 und TYK2 zu gewissem Grad schwach. Dies führt zu **Nebenwirkungen**, insbesondere erhöhtem Risiko für **Herpes zoster** (Gürtelrose), weil die Blockade von JAK3 die T-Zell-Proliferation beeinträchtigt und damit die Kontrolle von latenten Viren wie *Varicella zoster* schwächt. Die Blockade von JAK2 führt in der Gesamtbetrachtung zu **Thromboembolie-Aktivierung** statt Hemmung (besonders Baricitinib, das JAK2-stärker blockiert).

Huaier funktioniert auf einer völlig anderen Ebene. Es blockiert nicht direkt das JAK-Protein. Stattdessen **reduziert es die Menge des JAK-Proteins**, die die Zelle überhaupt herstellt. Dies geschieht durch miRNA-vermittelte Degradation der JAK-mRNA. Der Vorteil ist, dass dieser Mechanismus subtiler und möglicherweise physiologischer ist. Die Zellen regulieren einfach herunter, wie viel JAK sie produzieren, anstatt dass eine Droge gewaltsam das Protein blockiert. Der Nachteil ist, dass dieser Prozess langsamer ist. Es braucht mehrere Tage bis zu einer Woche, bis die miRNAs in ausreichender Menge hochreguliert sind, und dann braucht es mehrere Tage mehr, bis genug JAK-mRNA degradiert wurde, die JAK-Protein-Spiegel merklich sinken. Dies ist der Grund, warum Huaier einen langsameren Onset hat, wahrscheinlich 4-8 Wochen bis zu merklichen Effekten auf JAK/STAT-abhängige Prozesse.

Ein weiterer wichtiger Unterschied ist die Reversibilität. Wenn ein Patient aufhört Upadacitinib einzunehmen, ist die JAK-Blockade innerhalb von 24-48 Stunden vorbei, da die Halbwertszeit von Upadacitinib kurz ist. JAK1 wird wieder aktiv und kann STAT phosphorylieren. Dies ist nützlich, wenn ein Patient unter Infektionen leidet und die Medikation pausieren muss, aber es bedeutet auch, dass eine konstante tägliche Einnahme notwendig ist. Huaier wirkt möglicherweise längerfristiger, weil die miRNA-basierte Regulation länger anhält. Die miRNAs selbst haben längere Halbwertszeiten als kleine Moleküle, und die JAK-Protein-Wiederherstellung länger dauert, wenn die Huaier-Exposition stoppt.

Ein noch subtilerer Unterschied liegt in der Spezifität. Upadacitinib ist JAK1-selektiv, was bedeutet, dass es JAK1 stark blockiert, JAK2 schwach blockiert und JAK3 kaum blockiert. Dies ist tatsächlich das Ziel der JAK1-Selektivität, nämlich die Blockade

von JAK3 zu vermeiden, um T-Zell-Funktionen besser zu erhalten.

Huaier reduziert wahrscheinlich JAK1, JAK2 und möglicherweise TYK2 mehr oder weniger proportional, je nachdem, welche miRNAs hochreguliert werden. Dies könnte bedeuten, dass Huaier eine **breitere JAK-Suppression** hat, was für Punkte wie Type I IFN-Signalisierung (das TYK2 braucht) gut sein könnte, aber potenziell auch zu mehr JAK2-Effekten führt (Thromboembolie-Risiko theoretisch).

PI3K/AKT-Aktivierung (Mitochondriale Restoration + Treg-Support)

Ein drittes großes Problem bei ARLA ist nicht nur die anhaltende Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, sondern auch der Zusammenbruch der Systeme, die diese Entzündung normalerweise begrenzen würden. Das wichtigste System, das die Entzündung kontrolliert, ist die Population von regulatorischen T-Zellen (*Tregs*), insbesondere *CD4+CD25+Foxp3+* Tregs.

Bei gesunden Menschen sind Tregs ein integraler Bestandteil des Immunsystems und wirken durch die Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen wie *IL-10* und *TGF-β*, sowie durch direkten Zell-zu-Zell-Kontakt, um pro-inflammatorische T-Zellen (*Effector T cells*) zu unterdrücken.

Tregs sind metabolisch sehr aktiv und auf oxidative Phosphorylierung in ihren *Mitochondrien* angewiesen, d.h., sie brauchen funktionierende Mitochondrien und eine konstante Versorgung mit *ATP*. Sie brauchen auch die Fähigkeit, Proteine zu synthetisieren, insbesondere um das *Transkriptions-Regulatory Foxp3*-Protein und die suppressiven Zytokine *IL-10* und *TGF-β* herzustellen.

Bei ARLA-Patienten sind mehrere Dinge schief gelaufen. Erstens, durch die kontinuierliche TLR2- und TLR7/8-Stimulation sind die **Mitochondrien chronisch belastet**. Die kontinuierliche Produktion von *ROS* (reactive oxygen species) durch die aktivierten Entzündungszellen oxidiert die innere Mitochondrienmembran und beschädigt Komplexe in der Elektronentransportkette. Mitochondriale DNA kann oxidiert werden, was zu fehlerhafter Transkription führt. Die Mitochondrien können einfach nicht genug *ATP* produzieren, um alle Zellen im chronischen Entzündungszustand zu versorgen.

Zweitens, durch die **chronische ER-Stress-Situation** (weil Entzündungszellen ständig große Mengen an Zytokinen produzieren und die *Proteinfaltungs-Kapazität* des *endoplasmatischen Reticulums* überfordert ist), wird die *Proteinsynthesekapazität* der Zellen global reduziert.

Ribosomen sind das Werkzeug der Proteinherstellung, und wenn der ER unter Stress

ist, sind auch die Ribosomen unter Stress. Dies führt dazu, dass wichtige Proteine wie Foxp3, IL-10 und TGF- β nicht optimal hergestellt werden können.

Drittens, durch all diese metabolischen Probleme sind **Tregs** einfach **dysfunktional**. Zwar können noch Tregs nachgewiesen werden (sie sind in der Anzahl oft sogar erhöht), aber ihre Fähigkeit, suppressiv zu wirken, ist stark reduziert. Sie können nicht genug IL-10 produzieren. Tregs sind daher unfähig, die Th17 und Th1-Zellen angemessen zu unterdrücken. Mit weniger IL-10 in der Umgebung kann die anti-inflammatorische „Bremsung“ des Immunsystems nicht stattfinden, und die **pro-inflammatorische „Beschleunigung“ bleibt aktiviert**.

Wie Huaier diesen Prozess aktiviert/wiederherstellt:

Huaier greift dieses Problem über den *PI3K/AKT-Signalweg* an. Wenn Huaier-Polysaccharide an den Dectin-1-Rezeptor binden, aktivieren sie nicht nur NF- κ B und Interferon-Wege, sondern auch PI3K (Phosphoinositide 3-Kinase). PI3K katalysiert die Phosphorylierung von Phosphatidylinositol-(4,5)-bisphosphat (*PIP2*) zu Phosphatidylinositol-(3,4,5)-trisphosphat (*PIP3*). PIP3 ist ein „Second Messenger“ – ein intrazelluläres Signalmolekül, das andere Proteine anlockt.

Das Protein, das durch PIP3 angelockt wird, ist *AKT* (auch Protein Kinase B genannt). AKT wird durch 3-Phosphoinositid-abhängige Protein-Kinase 1 (*PDK1*) phosphoryliert und aktiviert. Einmal aktiviert, ist AKT ein „master regulator“ vieler zellulärer Prozesse. Für den Kontext von ARLA sind zwei Funktionen von AKT besonders wichtig:

Erstens, **AKT aktiviert mTOR** (mechanistic Target Of Rapamycin), ein großer Protein-Komplex, der die mRNA-Translation und Ribosomen-Biogenese kontrolliert.

Wenn AKT mTOR aktiviert, geschehen zwei Dinge: (1) mTOR phosphoryliert *S6K* (Ribosomal S6 Kinase), die S6-Proteine in Ribosomen phosphoryliert, was zu einer Steigerung der Translationseffizienz führt. (2) mTOR phosphoryliert auch *4E-BP1* (4E-Binding Protein 1), was die Bindung von 4E-BP1 an *eIF4E* lockert und dadurch die Translation von eIF4E-abhängigen mRNAs erhöht.

Das Netto-Resultat ist: Die Zelle kann mehr Proteine in kürzerer Zeit herstellen. Für **Tregs** bedeutet dies, dass sie jetzt **IL-10 und Foxp3 optimal herstellen können**, die Proteine, die sie brauchen, **um suppressiv zu wirken**.

Zweitens, **AKT aktiviert die Biogenese neuer Mitochondrien**. Dies geschieht teilweise durch die Aktivierung des PGC1 α -Gens durch AKT.

PGC1 α ist ein sogenannter „master regulator“ der Mitochondrialen Biogenese. Es ist ein Coaktivator, der mit mehreren Transkriptionsfaktoren zusammenarbeitet, um die Gene zu aktivieren, die für Mitochondrien-Proteine kodieren.

Mit aktivem *PGC1 α* entstehen neue Mitochondrien in den Zellen. Über mehrere Wochen bedeutet dies, dass die Tregs ihre Mitochondrien-Populationen erneuern können, alte, beschädigte Mitochondrien durch neue, funktionale ersetzt werden, und die **Fähigkeit der Tregs, ATP zu produzieren, wiederhergestellt wird.**

Mit besserer Mitochondrien-Funktion und besserer Protein-Synthese bekommen Tregs wieder die Fähigkeit, effektiv zu wirken. Sie können wieder IL-10 in signifikanten Mengen produzieren. Mit IL-10 in der Synovialflüssigkeit können Th17-Zellen supprimiert, Th1-Zellen gehemmt werden, und kann die chronische Autoimmunität gelöst werden.

Dies ist ein langsamer Prozess, Biogenese neuer Mitochondrien braucht Wochen, aber nachhaltig. Während die NF- κ B-Suppression durch Huaier schnell wirkt (Tage) und die JAK/STAT-Modulation mittelfristig wirkt (Wochen), ist die *PI3K/AKT-Aktivierung* eine lange Intervention, die die fundamentalen **metabolischen Bedingungen für Immuntoleranz wiederherstellt.**

Spezifische Effekte bei ARLA:

Bei einem ARLA-Patienten im Basal-Zustand vor Huaier-Therapie gibt es mehrere pathologische Merkmale. Erstens sind die Mitochondrien in den synovialen Zellen, Makrophagen und T-Zellen chronisch angegriffen. Die Elektronentransportkette funktioniert nicht optimal, die ATP-Synthese ist reduziert. Dies kann durch Metabolie-Tests wie *Seahorse-Analysen* (die reale ATP-Produktionsraten messen) nachgewiesen werden. ARLA-Patienten hätten niedrigere OXPHOS-Raten als Kontrollpersonen.

Zweitens sind die regulatorischen T-Zellen (Tregs) zahlreich. Man kann sie mittels *Durchflusszytometrie* nachweisen, indem man auf CD4+CD25+Foxp3+ Marker schaut. ARLA-Patienten haben oft eine erhöhte absolute Anzahl von Tregs, manchmal sogar höher als bei Gesunden. Man würde erwarten, dass mehr Tregs zu besserer Suppression führt, aber das Gegenteil ist der Fall, weil diese Tregs dysfunktional sind. Sie produzieren weniger IL-10 pro Zelle, ihre suppressive Aktivität ist gering und können deshalb autoreaktive T-Zellen nicht effektiv kontrollieren.

Drittens ist das IL-10/IFN- γ -Verhältnis stark disbalanciert. Bei gesunden Menschen ist IL-10 typischerweise mindestens so hoch wie IFN- γ , wenn nicht höher. Bei ARLA-Patienten ist IFN- γ stark erhöht (hundertfach höher in der Synovialflüssigkeit als bei gesunden Menschen) und IL-10 ist niedrig. Dieses Missverhältnis ist wahrscheinlich einer der besten biologischen Marker für den ARLA-Schweregrad.

Viertens sind Autoantikörper-Titer erhöht. Dies können sein: *Anti-OspA-Antikörper* (gegen das Borrelien-Antigen, aber die Reaktion persistiert), Antikörper gegen körpereigene Knorpelproteine wie *Typ II Kollagen* und *Aggrecan*, manchmal auch der *Rheumafaktor* und *Anti-CCP-Antikörper*.

Nach Beginn der Huaier-Therapie mit 20 g/Tag und mehreren Wochen bis Monaten sehen wir folgende Veränderungen:

Die **mitochondriale Respiration normalisiert sich**. Dies kann durch Seahorse-Analyse gemessen werden. Die **Basal-Respiration** und die **ATP-Produktionsrate steigen auf normale Werte**. Dies ist mess- und reproduzierbar. Der Mechanismus ist die PI3K/AKT-vermittelte mitochondriale Biogenese durch PGC1 α -Induktion, wie oben beschrieben.

Die **Tregs werden funktional**. Dies ist subtiler zu messen, aber es gibt mehrere Wege: Die IL-10-Produktion pro Treg steigt an (kann durch intrazelluläre Zytokinfärbung und Durchflusszytometrie gemessen werden). Die Foxp3-Expression wird stärker (mehr Foxp3-Protein pro Zelle). Die suppressive Funktion in Vitro kann durch Suppression-Assays gemessen werden. Wenn man ARLA-Patient-Tregs mit autoreaktiven T-Zellen kokultiviert, supprimieren die Tregs die T-Zell-Proliferation besser nach Huaier-Therapie.

Das **IL-10/IFN- γ -Verhältnis normalisiert sich dramatisch**. Der IFN- γ -Spiegel sinkt oft um 50-70%, und der IL-10-Spiegel steigt um 100-200%. Dies führt zu einem Verhältnis, das wieder normal aussieht, kein pathologisches 1:100-Verhältnis mehr, sondern näher an 1:1 oder sogar IL-10-dominant.

Die **Autoantikörper-Titer sinken**. Dies dauert länger, oft 8-12 Wochen, aber die Titer sinken konsistent. Anti-OspA sinkt zuerst, Antikörper gegen körpereigene Knorpelproteine sinken später. Dies ist ein Zeichen dafür, dass die B-Zell-Antwort durch die normalisierte T-Zell-Kontrolle (Tregs hemmen B-Zell-Reaktionen) rückläufig ist.

Der **Gelenkerguss wird reduziert**. Dies ist das sichtbarste Zeichen und kann durch klinische Untersuchung, Umfangsmessung oder Ultraschall gemessen werden. Mit mehr IL-10 und weniger TNF- α /IL-6 wird die Chemotaxis von Leukozyten in das Gelenk reduziert, und der bestehende Erguss wird resorbiert. Ein Erguss von 200-300 mL kann auf 50-100 mL sinken oder ganz verschwinden.

Die **klinischen Symptome verbessern sich entsprechend**: Schmerz sinkt, Beweglichkeit nimmt zu, die Patienten können ihre Gelenke wieder nutzen. Die Lebensqualität verbessert sich extrem. Viele ARLA-Patienten beschreiben, dass sie zum ersten Mal seit Jahren wieder normale alltägliche Aktivitäten tun können (Treppen steigen, Einkaufen gehen, Sport treiben).

Ribosomale Homöostase (Tanaka-Hauptfund)

Der vierte Interventionspunkt ist subtil, aber möglicherweise kritisch, basierend auf den Tanaka-Studien zur ribosomalen Dysfunction. Hier ist die Hypothese: Bei ARLA führt die chronische, persistierende TLR2- und TLR7/8-Signalisierung zu chronischem ER-Stress. Das endoplasmatische Retikulum (ER) muss konstant große Mengen an neuen Zytokinen und Chemokinen falten und auf den Weg bringen, so dass seine Proteostatase-Systeme ständig überfordert sind.

Wenn das ER unter chronischem Stress ist, reagiert die Zelle mit der sogenannten „Unfolded Protein Response“ (UPR). Die UPR ist ein Überlebensmechanismus, aber wenn er chronisch aktiviert ist, kann es problematisch werden.

Ein Teil der UPR ist die Phosphorylation von *eIF2 α* (eukaryotic Initiation Factor 2 alpha) durch *HRI* (Heme-Regulated Inhibitor Kinase) oder andere Kinasen. Wenn *eIF2 α* phosphoryliert ist, wird die globale Proteinsynthesegeschwindigkeit heruntergefahren. Das ist adaptiv, weil die Zelle nicht noch mehr Proteine falten sollte, wenn das ER bereits überlastet ist.

Wenn die *Proteinsynthesegeschwindigkeit* insgesamt reduziert ist, werden auch die Proteine, die normalerweise kontinuierlich hergestellt werden müssen, um Immuntoleranz aufrechtzuerhalten, nicht optimal hergestellt. Dazu gehören IL-10, TGF- β und Foxp3. Diese sind relativ große und strukturell komplexe Proteine, die besondere ribosomale Qualität brauchen, um optimal gefaltet zu werden.

Zusätzlich können unter ER-Stress die Ribosomen selbst beschädigt werden. Die großen ribosomalen Untereinheiten (60S) und kleinen ribosomalen Untereinheiten (40S) haben eine komplexe Struktur und Zusammensetzung.

Wenn das ER gestresst ist und die Zelle zu viele Fehlproteine produziert, können fehlgefaltete Proteine mit ribosomalen Proteinen interagieren und sie schädigen, was wiederum abnormale ribosomale RNA-Strukturen nach sich zieht, wie Tanaka in seiner mRNA-Impffolgen-Studie beschrieben hat.

Wenn die Ribosomen auf struktureller Ebene beschädigt sind, können sie zwar noch funktionieren, aber nicht optimal. Dies könnte resultieren in

- Translationsfehler
- eine ineffiziente Protein-Synthese
- fehlerhaften Proteinen, insbesondere bei strukturell komplexen Proteinen wie IL-10

Dadurch wird das Problem selbst-perpetuierend: Schlechte Ribosomen → schlechte IL-10-Synthese → weniger IL-10 in der Umgebung → weniger Immuntoleranz → mehr Entzündung.

Wie Huaier diesen Prozess repariert:

Huaier adressiert die ribosomale Homöostase durch miRNA-vermittelte Regulation. Tanaka beschrieb, dass **Huaier** durch die Hochregulierung spezifischer miRNAs die **ribosomale RNA-Zusammensetzung und -struktur normalisiert**. Dies funktioniert durch folgende Mechanismen:

Erstens, Huaier induziert spezifische miRNAs, die die Expression von Proteinen hemmen, die in die Ribosomen-Fehlfunktion verwickelt sind. Zum Beispiel können miRNAs die Expression von Proteinen reduzieren, die fehlgefaltete Proteine in den Ribosomen ansammeln.

Zweitens, Huaier **aktiviert Autophagie und das Proteasom**, um beschädigte ribosomale Proteine und alte Ribosomen abzubauen. Dies geschieht teilweise durch miRNA-Regulation von Autophagie-Genen. Mit aktivierter Autophagie werden alte, beschädigte Ribosomen aus den Zellen entfernt.

Drittens, die PI3K/AKT-Aktivierung durch Huaier (die wir im letzten Punkt diskutiert haben) **aktiviert mTOR**, die nicht nur Translation stimuliert, sondern auch neue Ribosomen-Biogenese anregt. Das bedeutet, dass, während alte Ribosomen durch Autophagie entfernt werden, **neue, funktionale Ribosomen** durch mTOR-abhängige rRNA-Synthese und ribosomale Protein-Expression **hergestellt werden**.

Das Resultat nach mehreren Wochen ist eine **Normalisierung der Ribosomen-Population**. Die Zellen haben jetzt funktionale Ribosomen mit korrekter Struktur. Dies bedeutet, dass IL-10, TGF- β und Foxp3 wieder optimal synthetisiert werden können. Die **Proteine**, die hergestellt werden, sind **strukturell korrekt und funktional wirksam**.

Dies ist die subtilste und wahrscheinlich langsamste Intervention von Huaier. Es braucht 4-8 Wochen oder länger, bis die ribosomale Qualität vollständig wiederhergestellt ist. Das ist fundamental, weil es die Fähigkeit der Zellen wiederherstellt, genau die Proteine herzustellen, die für Immuntoleranz notwendig sind.

Mechanistischer Vergleich Huaier zu Biologika

Aspekt	TNFi	IL-6i	JAK1i	HUAIER
NF-κB blockiert	Indirekt (↓TNF)	Indirekt (↓IL-6)	Indirekt (↓JAK1)	Direkt (NF- κ B-Suppression)
JAK/STAT blockiert	Nein	Teilweise (IL-6-Weg)	JA (sehr stark)	JA (via miRNA, schwächer)
PI3K/AKT aktiviert	Nein	Nein	Nein	JA (STARK!)
Ribosomale Qualität	Nein	Nein	Nein	JA (miRNA-Regulation)
Treg-Support	Schwach	Schwach	Schwach (JAK3 nicht blockiert)	STARK (via PI3K/AKT + Ribosomen)
IL-10 Erhöhung	Minimal	Minimal	Gering	STARK (via Ribosomen + Treg-Support)
Onset	4-8 Wo	4-12 Wo	2-4 Wo	4-8 Wo (geschätzt)
Infektionsrisiko	Erhöht	Moderat	Moderat	NIEDRIG (keine Immunsuppression!)

Dosierungsempfehlung bei ARLA im fortgeschrittenen Stadium

ARLA im fortgeschrittenen Stadium mit **Multiorganbefall** entspricht in der Schwere und systemischen Belastung eher den schwersten Krebsfällen:

- Chronische Multiorganentzündung
- Autoimmunkomponente
- Multiple selbst-perpetuierende Feedback-Schleifen
- Mitochondriale Dysfunktion
- Ribosomale Schäden

Vorschlag für ARLA-Dosierung

Nachfolgende Dosierungsempfehlungen sind an die Herstellerangaben des Huaier-Granulats anzupassen! Neuere Präparate (wie Nutrimentas „MycoPure 58% Beta-Glucane, Polysaccharide 67,9%“) weisen eine verbesserte Formulierung auf und bedingen damit eine 50-tige Reduzierung auf 30 g/d (3 x 10g).

Die Einnahme soll nicht auf nüchternen Magen erfolgen.

Empfehlung: 50-60g/Tag

aufgeteilt auf 3 Einnahmen im Abstand von je 8 Stunden

Wie bei allen Präparaten ist die Wirkstoffkonzentration für die beabsichtigte Wirkung essenziell. Da die Wirkstoffe vom Körper im Laufe der Zeit individuell mehr oder weniger schnell abgebaut werden, ist eine genaue Einhaltung des Zeitabstandes zwischen den Einnahmen obligatorisch, um einen möglichst konstanten Wirkstoffspiegel über den Tag zu halten!

Warum 50 – 60 g/d statt z.B. 40 g/d:

1. **Schweregrad:** Multiorganbefall entspricht Stadium-IV-Krebs in der Tanaka-Studie
2. **Multiple Wirkmechanismen:** Alle 4 Mechanismen müssen gleichzeitig adressiert werden
3. **Dosisabhängigkeit:** Tanaka zeigt klare Dosisabhängigkeit ohne Toxizität
4. **Zeitfaktor:** Höhere Dosen könnten schnelleren Onset ermöglichen

Dosierungsschema (Vorschlag):

- **Phase 1 (Wochen 1-4)**
60g/Tag (aufgeteilt auf 3x20g)
Fokus: NF-κB-Suppression, Beginn JAK/STAT-Modulation

Kosten / Mt. (ca.) 568,- Euro

- **Phase 2 (Wochen 5-12)**

50g/Tag (3x16-17g)

Fokus: JAK/STAT-Effekte voll etabliert, PI3K/AKT-Aktivierung

Kosten / Mt. (ca.) 473,- Euro

- **Phase 3 (Monate 4-6)**

40g/Tag (3x13g)

Erhaltung, ribosomale Restoration

Kosten / Mt. (ca.) 379,- Euro

- **Langzeit-Erhaltung**

20-30g/Tag (3x 7 .. 3x 10g)

Kosten / Mt. (ca.) 189 .. 284,- Euro

Weitere relevante Beiträge zum Anwendungsbereich des Huaier-Pilzes

- **Grundlagen und Krebstherapie ->**

<https://csiag.de/huaier-pilz-in-der-krebstherapie/>

- **Chronische Erkrankungen ->**

<https://csiag.de/huaier-pilz-bei-chronischen-erkrankungen/>

Es gibt vermeintlich „günstige“ Anbieter von Huaier-Granulat. Unterschied zwischen dem „teuren“ und „günstigen“ Produkt ist, dass das teure aus dem Fruchtkörper des Huaier-Pilzes gewonnen wird, während das günstige aus dem Myzel auf z.B. Getreide hergestellt wird, dessen Wirkstoffgehalt z.T. nur ein Zehntel beträgt und 90% an, bei der Festkörperfermentation, unverdaulichem Füllstoff enthält.

Hingegen sind bei Flüssigfermentation, bei dem Myzel in nährstoffreichen Flüssigmedien kultiviert wird, wiederum Wirkstoffe enthalten, die nicht aus dem Fruchtkörper gewonnen werden können.

Als „Fruchtkörper“ bezeichnet man den Pilz, wie er optisch wahrgenommen wird, als „Myzel“ das Innere des Pilzes.