

## Inhaltsverzeichnis

- [Historie](#)
- [Hersteller](#)
- [Studien](#)
- [Funktion – für medizinische Laien erklärt](#)
  - [1. Die Wiederherstellung des Zellgedächtnisses](#)
  - [2. Das Gen-Chaos](#)
  - [3. Die Metastasen-Bremse](#)
  - [4. Das miRNA-Kontroll-System](#)
  - [5. Das erschöpfte Immunsystem](#)
  - [6. Die Wanderlust der Krebszellen](#)
  - [7. Das Versorgungssystem der Krebszellen](#)
  - [8. Der Defekt der Ribosomal-RNA nach Chemotherapie](#)
- [Anwendungsspektrum von Huaier](#)
  - [Brustkrebs – Mammakarzinom](#)
  - [Darmkrebs – Kolorektales Karzinom](#)
  - [Leberkarzinom – Hepatozelluläres Karzinom \(HCC\)](#)
  - [Lungenkarzinom – Bronchialkarzinom / Lungenkarzinom](#)
  - [Magenkarzinom – Magenkarzinom / Magenadenokarzinom](#)
  - [Nasopharynxkarzinom – Nasopharyngeales Karzinom](#)
  - [Eierstockkrebs – Ovarialkarzinom](#)
- [Metastasen](#)
  - [Klinische Effekte von Huaier auf Metastasen \(besonders Leber\)](#)
  - [Molekulare Mechanismen gegen Metastasierung](#)
  - [Spezifische Lungemetastasen-Ergebnisse](#)
  - [Rezente Daten \(2024-2025\)](#)
- [Wirkstoffe](#)
- [Wann bewirkt die Einnahme von Huaier-Granulat was?](#)
  - [Dosierungsempfehlung](#)
    - [Phase 1: Akutphase – nach Resektion Wochen 1-4](#)
    - [Phase 2: Konsolidierungsphase – Wochen 5-12](#)
    - [Phase 3: Erhaltungsphase – ab 4. Monat für weitere 6-12 Monate](#)
  - [Wichtige Hinweise:](#)
- [Kontroll-Untersuchungen](#)
  - [Baseline – vor Huaier-Einnahme](#)
    - [Blutuntersuchungen:](#)
    - [Tumormarker – Spezifische Interpretation bei Brustkrebs](#)

- \*Nicht-Responder erkennen
    - Anzeichen für positive Wirkung
    - Blutbildparameter
    - Bildgebung (Baseline):
  - Phase 1: Akutphase – Wochen 1-4
    - Woche 2
    - Woche 4
  - Phase 2 – Konsolidierungsphase – Wochen 5-12
    - Woche 6
    - Woche 8
    - Woche 12
  - Phase 3 – Erhaltungsphase – ab Monat 4 für 6-12 Monate
    - Monat 4 (Woche 16)
    - Monat 6 nach Start
    - Monat 9
    - Monat 12
  - Langzeit-Überwachung ab 2. Jahr
- Funktion – medizinisch-fachlich erklärt
  - 1. Hippo-Pathway
    - Bei Krebs (gestörter Hippo-Weg):
  - 2. Korrektur der Transkriptionalen Dysregulation
  - 3. PI3K/AKT/mTOR-Signalweg-Modulation
    - Normal (gehemmt):
    - Bei Krebs (hyperaktiv):
  - 4. miRNA- und piRNA-vermittelte Transkriptionskontrolle
  - 5. Immunaktivierung (Angeborenes Immunsystem)
    - β-Glucane als Pattern-Recognition-Liganden:
  - 6. Blockade von Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT)
  - 7. Blockade der Angiogenese (Blutgefäßbildung)
  - 8. Ribosomal-RNA-Struktur-Reparatur
- Immunologisch relevante Gene
  - Regelverhalten von Genen
  - Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$
  - Spektrum des Zytokins IL-6 (Interleukin 6)
  - Beispiel für zu niedrige Expression
  - Beispiel für zu hohe Expression
- Messmethoden
  - 1. qRT-PCR (Quantitative Reverse Transcription PCR)

- [Was qRT-PCR NICHT misst:](#)
- [Klinische Interpretation](#)
- [Praktisches Beispiel](#)
- [2. Western Blot](#)
  - [Was Western Blotting NICHT misst:](#)
- [Klinische Interpretation:](#)
  - [Praktisches Beispiel:](#)
- [3. ELISA \(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay\)](#)
  - [Normalwerte für TNF- \$\alpha\$  \(Beispiel\):](#)
  - [Was ELISA misst:](#)
  - [Was ELISA NICHT misst:](#)
- [Klinische Interpretation:](#)
  - [Praktisches Beispiel:](#)
- [4. Flow Cytometry](#)
  - [Was Flow Cytometry misst:](#)
  - [Was Flow Cytometry NICHT misst:](#)
- [Klinische Interpretation:](#)
  - [Praktisches Beispiel:](#)

Lesedauer 25 Minuten

Seit über 1.600 Jahren ist der Huaier-Pilz bekannt und wird seit seiner Kultivierung in der Krebstherapie erfolgreich eingesetzt.

## Historie

Erstmals erwähnt wurde er um etwa 240 n Chr. in einem medizinischen Werk *Zhou Hou Fang* des Arztes *Ge Hong*. Der Titel deutet auf die Zeit nach der Zhou-Dynastie hin. Sinngemäß übersetzt „Handbuch der Notfall-Arznei“, das Rezepte für den Bereich Erste Hilfe fokussiert und heute noch in medizinischen Kontexten referenziert wird.

Weiter findet er sich in dem Buch *Tang Ben Cao* (Tang-Dynastie), das als Nachschlagewerk der Kräuterheilkunde galt.

Der Huaier-Pilz (*Trametes robiniophila* Murr) wurde zur Behandlung chronischer Leiden, zur schnelleren Rekonvaleszenz und allgemeinen Stärkung eingesetzt. Er wurde u.a. als durchblutungsfördernd und zur Beseitigung von Symptomen der Grundursachen von Tumoren geeignet bezeichnet.

Mangels ausreichender Verfügbarkeit, der Pilz wuchs nur in entlegenen Gegenden

an den Stämmen alter Exemplaren des chinesischen Sophora-Baumes, geriet er bald in Vergessenheit.

Gegen Ende der 1970-er Jahre entwickelten chinesische Wissenschaftler eine Methode, um den Heilpilz zu kultivieren. Seit Anfang der 90-er war eine standardisierte Herstellung bei konsistenter Wirkstoffqualität gegeben.

Der *Polysaccharid-Protein-Komplex* (PS-T), bestehend aus Polysacchariden und Proteinen, ist der Hauptwirkstoff: Eine Kombination aus einem aus 6 *Monosacchariden* bestehenden *Heteropolysaccharid* und einem aus 18 *Aminosäuren* zusammengesetzten *Protein*.

## Hersteller

Hersteller des Huaier-Granulats ist die 1995 gegründete [Gaitianli Medicine Co., Ltd.](#) mit Sitz in Qidong, Jiangsu. Das Unternehmen unterhält auf seinem rund 130.000 qm großen Gelände mit 1.700 Mitarbeitern Forschung-, Entwicklungs-, Herstellungseinrichtungen, Testlabore und Lager. Die Produktionskapazität beläuft sich auf 9.500 to Huaier-Pilz und 250 Mio. Säcken Granulat.

Forschungsschwerpunkt ist die Erforschung der Behandlung von Tumor- und Immunerkrankungen. Das Huaier-Granulat zeigt in Studien vielversprechende Ergebnisse zur Krebsbehandlung und Blockierung von Rezidiven ([Quelle](#)). Der Huaier-Pilz wird speziell in der Brustkrebs-Therapie als Forschungsschwerpunkt gewertet.

Das Produkt wurde zunächst als Referenzsubstanz für klinische Studien (32% Polysaccharide und 8%  $\beta$ -Glucane) produziert, wurde schließlich in China offiziell als adjuvantes Therapeutikum in der Onkologie zugelassen.

Heute wird es über Apotheken (PZN 19253502 – nur 30% Polysaccharide) und Online-Plattformen ([Nutrimentas Granulat](#) (identische Konzentration zum Studieninhalt mit 32% Polysacchariden)) weltweit vertrieben.

Das Nutrimentas-Granulat folgt dem wissenschaftlichen Standard des Originalherstellers Gaitianli Medicine Co., Ltd. (32% Polysaccharide) und enthält 58%  $\beta$ -Glukane!

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.

## Studien

Als aktuellste, mittlerweile mehrfach bestätigte, Studie aus 2024, erstmals 2022 veröffentlicht, gilt derzeit die [Tanaka-Studie](#) des in der biomedizinischen Forschung tätigen Dr. Manami Tanaka, M.D., Ph. D., Kanagawa, Japan. Seine sehr ausführliche Arbeit, anlässlich der durch die *modRNA*-Impfungen (Corona) geschädigten *ribosomalen RNA* (rRNA) in Bezug auf die Wirkung des Huaier-Pilzes initiiert, zeigte, abweichend von der eigentlichen Intention seiner Arbeit, dass auch Krebserkrankungen auf Huaier ansprechen.

Die Studie zeigt, dass die Einnahme des Huaier-Extraktes bei Krebspatienten mehrere Effekte hat: Sie normalisiert die ribosomale Funktion, reduziert die Produktion schädlicher Spike-Proteine und verhindert Krebsrezidive bei fortgesetzter Einnahme.

Der Huaier-Pilz wirkt, – ausgenommen Hirntumore, da hier die Moleküle die Blut-Hirn-Schranke auf Grund der Molekülgröße der Huaier-Wirkstoffe mit TP-1: 2300 kDa, HP-1: 30 kDa\* vermutlich nicht passieren können –, „allround“, nicht selektiv auf nur einige Krebsarten beschränkt.

Dies daher, als die Wirkstoffe lediglich für eine funktionale Normalisierung der Zellfunktionen sorgen. Das klingt sehr lapidar, ist jedoch hochkomplex, wie die Studie anschaulich darlegt.

\*kDa wird als Angabe von Molekülmassen, insbesondere von Proteinen, verwendet. Die Einheit Dalton (Da) ist definiert als der zwölfte Teil der Masse des

Kohlenstoff-Isotops  $^{12}\text{C}$  und beträgt  $1,66053906660(50) \cdot 10^{-27} \text{ kg}$ . kDa ist praktisch identisch mit kg/mol.

Weitere Studien:

- [Immunoregulatory effects of Huaier \(\*Trametes robiniophila\* Murr\) and relevant clinical applications.](#)
- [An extraction from \*Trametes robiniophila\* Murr. \(Huaier\) inhibits non-small cell lung cancer proliferation via targeting to epidermal growth factor receptor.](#)
- [Polysaccharides Produced by the Mushroom \*Trametes robiniophila\* Murr Boosts the Sensitivity of Hepatoma Cells to Oxaliplatin via the miR-224-5p/ABCB1/P-gp Axis.](#)
- [Huaier Suppresses the Hepatocellular Carcinoma Cell Cycle by Regulating Minichromosome Maintenance Proteins](#)

## Funktion – für medizinische Laien erklärt

**Rechtliche Hinweise:** *Diese Informationen dienen der Aufklärung und ersetzen nicht die Beratung durch einen Facharzt/Onkologen. Huaier-Granulat ist in Deutschland als Nahrungsergänzungsmittel eingestuft, nicht, wie in China, als Arzneimittel. Individuelle medizinische Entscheidungen sollten immer mit dem behandelnden Onkologen besprochen werden.*

Berechtigte Fragestellung eines Lesers: „... und warum wird der Pilz dann nicht von Ärzten und Kliniken eingesetzt?!“

Weil er in Deutschland nur als Nahrungsergänzungsmittel zugelassen ist (nicht, wie in China, als Krebs-Medikament), es dafür keine Abrechnungsmöglichkeit lt. GOÄ oder EBM (die Gebührenordnungen für Ärzte) gibt und sich mit den herkömmlichen Chemo-Therapeutika im fünfstelligen Bereich mehr Geld verdienen lässt, als mit vergleichsweise „läppischen“ 2.200 Euro Jahreskosten für eine Huaier-Behandlung im ersten Jahr und nur einigen 100 Euro in Folge.

Nur wenige Ärzte, die abseits ihrer rein schulmedizinisch und abrechnungsorientierten Kollegenschaft agieren, kennen nicht nur die Möglichkeit dieser Therapie, sondern unterstützen sie auch.

Krebszellen unterlaufen den Kontrollmechanismus des Körpers, den sog. *Hippo-Pathway* (der entscheidet, ob eine Zelle in Ordnung ist oder defekt und damit deren Zelltod, die *Apoptose*, eingeleitet wird), und verhindern damit die Apoptose, weshalb sie sich unkontrolliert und ungehemmt weiter teilen und vermehren.

Huaier sorgt für die Reparatur des *Hippo-Pathways* und ermöglicht damit der Zelle ihre ordnungsgemäße Funktion, das Ein- und Ausschalten verschiedener Gene, wieder aufzunehmen und schadhafte Zellen korrekt zu erkennen und zu eliminieren (*Apoptose*).

Erschwerend hinzu kommt, dass die sog. *Killer-Zellen* des Körpers (Immunzellen, NK-Zellen) bei Krebsleiden erschöpft sind und ihre Aufgabe Krebszellen zu zerstören nicht mehr nachkommen können.

Huaier aktiviert diese Killer-Zellen durch seine  $\beta$ -*Glucane*, womit das Immunsystem wieder neu trainiert und Krebszellen wie Metastasen aktiv angegriffen und zerstört werden können.

Es gibt 8 Hauptmechanismen mittels derer der Huaier-Pilz sein erstaunliches Werk erfolgreich verrichtet, nachfolgend auszugsweise und leicht verständlich beschrieben.

## 1. Die Wiederherstellung des Zellgedächtnisses

Eine Zelle hat spezifische Aufgaben, die im Zellkern in der RNA (- RiboNuclein Acid = DNA - DesoxyriboNuklein Acid) gespeichert sind. Ein Abschnitt daraus kodiert für Proteine, die die Funktion und Struktur der Zelle bestimmen, indem bestimmte Gene ein- oder ausgeschaltet werden.

Um zu vermeiden, dass dies geschieht achtet ein Torwächter (*Hippo-Pathway*) darauf, dass die Zelle ausschließlich die ihr bestimmte Funktion erfüllt. Tut sie dies nicht, erhält sie etwa eine halbe Stunde Zeit, um den Fehler zu korrigieren. Bleibt sie fehlerhaft, wird der Zelltod (*Apoptose*) eingeleitet, um zu verhindern, dass eine Zelle mit falschen Informationen sich vermehrt.

Fällt allerdings der Torwächter aus, wird sich die fehlerhaft kodierte Zelle unaufhaltsam weiter teilen.

Der Huaier-Pilz reaktiviert den Torwächter und stellt damit wieder die Kontrolle der Zellfunktion sicher.

## 2. Das Gen-Chaos

Werden in Folge der falschen Informationen die falschen Gene aktiviert oder deaktiviert, bzw. falsch ein- oder ausgeschaltet, werden andere Proteine produziert als erforderlich. Die Transkriptionsfaktoren sind gestört. Damit verliert die Zelle die

ihr zugeordnete Funktion.

Allerdings werden Gene nicht wie in digitalen Logik-Schaltungen binär schlicht ein- oder ausgeschaltet, sondern auch, ähnlich einem Lautstärkeregler, fein justiert, also auf ganz leise, leise, mittel, etc. eingestellt. Entsprechend dieser Einstellung sorgen sie für eine der jeweiligen Situation angepasste Reaktion (Expression) auf die übermittelten Signale.

Die Wirkstoffe des Huaier-Pilzes reaktiviert tausende Gene wieder korrekt, bringt sie in ihren natürlichen Zustand, wodurch die Zelle wieder ihre ursprünglich zugeordnete Funktion aufnehmen kann.

### 3. Die Metastasen-Bremse

Die Signalwege **PI3K**, **AKT** und **mTOR** dienen der intrazellulären Kommunikation, die z.B. Wachstum, Teilungsverhalten und Stoffwechselprozesse bestimmen. Sind diese gestört, kann die Zelle nicht ihre originäre Funktion entfalten. Sind die Signalwege hyperaktiv, ist die Koordination der Prozesse unmöglich, mit der Folge, dass die Zelle außer Rand und Band gerät und sich lebhaft teilt (Metastasen bildet).

Huaier hemmt diese Hyperaktivität der Signalwege und verhindert damit das unkontrollierte Zellwachstum, samt Teilung und Verbreitung im Organismus.

### 4. Das miRNA-Kontroll-System

Verglichen mit einem Auto stellt das **miRNA**-Kontroll-System (microRNA) die ABS-Regelung (durchdrehende Räder werden abgebremst, während greifende Räder mit Antriebskraft versorgt werden) dar. Sie verhindert, dass Zellen durch falsche Informationen ins Schleudern geraten.

Rund 1.000 miRNA sind im menschlichen Genom kodiert und kontrollieren den Schaltzustand von Genen.

Bei Krebs werden *Onkogene* (mutierte Gene, die das Wachstum der Zelle außer Kontrolle geraten lassen) werden nicht mehr gebremst, was Wachstum und Ausbreitung des Krebses fördert.

Gleichzeitig werden *Tumor-Suppressor-Gene* (Gene, die Zellwachstum und -Teilung steuern) zu stark gebremst, wodurch der Krebs wiederum ungehemmt wachsen kann.

Der Huaier-Pilz bringt die fehlgeschalteten Gene wieder in die ihnen zugedachte Schaltstellung, wodurch das unkontrollierte Zellwachstum gestoppt und die fortgesetzte Zellteilung der defekten Zelle verhindert wird.

## 5. Das erschöpfte Immunsystem

Durch die mannigfache Fehlsteuerung ist das Immunsystem letztlich überfordert, kann den Krebs nicht mehr ausreichend bekämpfen, noch in Schach halten. Die kleinste Infektion, sei es ein Schnupfen, wächst sich u.U. zur handfesten Lungenentzündung aus, – mit den in der Situation oft fatalen Folgen.

Die Substanzen des Huaier-Pilzes aktivieren die **NK-Zellen** (*natürliche Killer-Zellen*) und **Makrophagen** (*Fresszellen*), die Krebszellen abtöten (*Apoptose*) und aufnehmen, um sie zu zersetzen. So kann das Immunsystem seine Schutzfunktion wieder aufnehmen und den Krebs wirksam bekämpfen.

## 6. Die Wanderlust der Krebszellen

Metastasierung ist das Auftauchen von Krebszellen an anderen Orten als dem ursprünglichen Tumor-Entstehungsort. Normalerweise haften Krebszellen an dem Gewebe, an dem sie entstanden sind. Im Laufe der Zeit sorgt aber die EMT (*Epithelial-Mesenchymale Transition*) für den Verlust des Klebstoffes, der die Zelle am Ort festhält. In Folge wandert sie im Organismus umher, bildet ein Bewegungs-Protein, das ihr ein Fortkommen zusätzlich erleichtert.

Der Huaier-Pilz hemmt diesen Vorgang der EMT und verhindert damit die Metastasierung.

## 7. Das Versorgungssystem der Krebszellen

Wandernde Krebszellen wollen leben und bilden daher neue Blutgefäße aus (*Angiogenese*), um sich zu versorgen. So entstehen neue Krebsgeschwüre an verschiedenen Orten im Körper.

Huaier hemmt den Wachstumsfaktor *VEGF*, der durch den Hypoxie-induzierbaren Faktor HIF-1 $\alpha$  reguliert wird. Dadurch wird Versorgung der entstehenden Geschwüre unterbunden, weshalb der Tumor zugrunde geht.

## 8. Der Defekt der Ribosomal-RNA nach Chemotherapie

Chemotherapeutika schädigen die ribosomale RNA, denn sie zielen nicht selektiv auf die DNA ab, sondern beeinträchtigen auch andere zelluläre Strukturen.

Einige Chemotherapeutika, wie zum Beispiel *Actinomycin D*, lagern sich direkt in den DNA-Doppelstrang ein und verhindern damit nicht nur die Neubildung der DNA, sondern auch die Synthese der RNA, einschließlich der ribosomalen RNA (rRNA), die für die Proteinproduktion unabdingbar ist.

Die Zelle verliert damit ihre Fähigkeit zur Eiweißsynthese, was den Zelltod nach sich zieht.

Lt. aktueller Forschung wird die akute Toxizität von *Azacitidin* nahezu vollständig über RNA-Schäden vermittelt. RNA-Schäden spielen bei der Wirkung solcher Medikamente offenbar eine zentrale Rolle. Auch andere Substanzen, wie *Anthrazykline*, wirken durch die Bildung freier Radikale, die sowohl DNA, als auch RNA schädigen können.

Diese Schäden an der ribosomalen RNA stören die Funktion der Ribosomen, die für die Übersetzung (*Translation*) von mRNA in Proteine verantwortlich sind, was letztlich zum Zelltod führen kann.

Der Huaier-Pilz repariert Schäden an den Ribosomal-Strukturen, was gesunden Zellen zu deren Regeneration verhilft, Krebszellen jedoch absterben lässt.

## Anwendungsspektrum von Huaier

Huaier ist bei folgenden Krebsarten gemäß o.g. Studien anwendbar:

### Brustkrebs – Mammakarzinom

- Quianquian Guo, e.a. – 05.01.2025 – „[Effect of Huaier granule on prognosis of breast cancer: A single-center propensity score matching retrospective study](#)„ „An dieser Studie nahmen 214 Patienten mit frühem invasivem Brustkrebs teil, 107 in der Huaier-Gruppe und 107 in der Kontrollgruppe. In der Kaplan-Meier-Analyse unterschieden sich die 2-Jahres- und 5-Jahres-DFS-Raten signifikant in der Huaier-Gruppe und der Kontrollgruppe (Hazard Ratio [HR] 0,495; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,257–0,953;  $P = 0,023$ ). Auch die 2-Jahres- und 5-Jahres-OS-Raten unterschieden sich signifikant (HR: 0,308; 95 % KI: 0,148–0,644;

$P = 0,001$ ). Bei der multivariablen Cox-Regression war das Huaier-Granulat mit einem verbesserten DFS verbunden (HR, 0,440; 95%-KI, 0,223–0,868;  $P = 0,018$ ) und OS (HR, 0,236; 95%-KI, 0,103–0,540;  $P = 0,001$ ).

In dieser retrospektiven Studie verbesserte Huaier-Granulat das DFS und OS früher invasiver Brustkrebspatienten“

- **Chen Li, e.a.** – 18.09.2024 – „[Huaier-induced suppression of cancer-associated fibroblasts confers immunotherapeutic sensitivity in triple-negative breast cancer](#)„

„Bemerkenswerterweise beeinträchtigt Huaier den Übergang von CAFs in MyoCAFs, indem es die SMAD2/3-Phosphorylierung hemmt und so die MyoCAF-vermittelte T-Zell-Dysfunktion überwindet. Diese Studie unterstreicht das beträchtliche Potenzial von Huaier als wirksames Adjuvans in der Krebsbehandlung.“

- **Chen Li, e.a.** – 16.06.2022 – „[Huaier Induces Immunogenic Cell Death Via CircCLASP1/PKR/eIF2 \$\alpha\$  Signaling Pathway in Triple Negative Breast Cancer](#)„

„In der vorliegenden Studie berichten wir, dass Huaier, ein Auszug aus *Trametes robiniophila* Murr, die TNBC-Progression durch Auslösung von ICD hemmt und zu einer erleichterten Immunogenität von Krebszellen führt. Darüber hinaus war die erhöhte tumorsupprimierende Wirksamkeit weitgehend von der CD8<sup>+</sup> TILs abhängig. Die therapeutischen Wirkungen von Huaier sind eng mit ER-Stress über circCLASP1/PKR/eIF2 $\alpha$ -Achse verbunden. Unsere Ergebnisse zeigten eine vielversprechende Rolle der traditionellen chinesischen Medizin bei der Immunstimulation und lieferten unterstützende Beweise für die Anwendung von Huaier als potenzieller ICD-Induktor bei der Behandlung von TNBC-Patienten.“

- 28.08.2020 – „[Traditional Chinese biomedical preparation \(Huaier Granule\) for breast cancer: a PRISMA-compliant meta-analysis](#)„

„Zusammenfassend deuten die Ergebnisse dieser Metaanalyse darauf hin, dass die Kombination von Huaier Granulat und konventioneller Behandlung bei der Behandlung von Patientinnen mit Brustkrebs wirksam ist. Die klinische Anwendung von Huaier Granule verstärkte nicht nur deutlich die therapeutischen Effekte der konventionellen Behandlung, sondern verbesserte auch wirksam die Lebensqualität und Immunfunktion bei Patientinnen mit Brustkrebs.“

- **Minghao Wang, e.a.** – 12.02.2019 – „[A clinical study on the use of Huaier granules in post-surgical treatment of triple-negative breast cancer](#)„

„Huaier-Granulat könnte eine wichtige Rolle in der postoperativen adjuvanten Therapie von TNBC-Patienten spielen, insbesondere durch die wirksame Erhöhung des DFS und OS von Brustkrebspatientinnen im mittleren bis fortgeschrittenen Stadium.“

- **Wei Wang**, e.a. – 08.11.2019 – „[Huaier Suppresses Breast Cancer Progression via linc00339/miR-4656/CSNK2B Signaling Pathway](#)„  
„Schließlich stellten wir fest, dass Huaier die Proliferation von Brustkrebszellen durch Modulation des linc00339/miR-4656/CSNK2B-Signalwegs hemmen könnte.“
- **Zhang Y.**, e.a. – 05.2019 – „[Efficacy of Huaier granule in patients with breast cancer](#)„  
„Unsere Daten zeigten, dass Patienten, denen Huaier-Granulat oral verabreicht wurde, ein längeres DFS (krankheitsfreies Überleben) erhielten. Darüber hinaus könnte das Huaier-Granulat Serumentumormarker reduzieren, den Funktionsstatus verbessern und das Auftreten emotionaler Symptome bei Brustkrebspatientinnen verringern. Daher war Huaier-Granulat eine wirksame Therapie für Frauen mit Brustkrebs.“
- **Jijun Wang**, e.a. – 17.11.2017 – „[Huaier Extract Inhibits Breast Cancer Progression Through a LncRNA-H19/MiR-675-5p Pathway](#)„  
„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Expressionsniveaus von H19, miR-675-5p und CBL in Brustkrebszelllinien durch Huaier-Extrakt beeinflusst werden. Die Überexpression von H19 oder miR-675-5p kehrt die tumorhemmende Wirkung des Huaier-Extrakts um. Durch die Ausschaltung von H19 oder miR-675-5p werden Brustkrebszellen jedoch für Huaier-Extrakt sensibilisiert. Diese Daten liefern Hinweise darauf, dass Huaier-Extrakt die Proliferation von Brustkrebszellen hemmt und Apoptose über den lncRNA H19/miR-675-5p/CBL-Signalweg induziert.“
- **Yaming Li**, e.a. – 01.02.2016 – „[Huaier extract suppresses breast cancer via regulating tumor-associated macrophages](#)„  
„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Huaier ein wirksames Antitumor- und immunmodulatorisches Medikament ist, das die Infiltration von M2-Makrophagen in die Mikroumgebung von Brustkrebs hemmen, die Polarisation von TAMs regulieren, die Phagozytose erhöhen und die Angiogenese von Makrophagen verringern könnte.“
- **Ning Zhang**, e.a. – 16.07.2010 – „[Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis](#)„  
„Zusammenfassend zeigten unsere Ergebnisse, dass Huaier-Extrakt die Zellproliferation hemmen kann, indem er Apoptose und Zell-zyklusarrest in

Brustkrebszellen induziert.“

## Darmkrebs – Kolorektales Karzinom

- **Qi Feng**, e.a. – 17.01.2024 – „[Huaier Regulates Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer by Regulating Autophagy and Inhibiting the Wnt/ \$\beta\$ -catenin Signalling Pathway](#)„  
„Diese Studie hat bewiesen, dass Huaier die Autophagie regulieren, den Wnt/ $\beta$ -Catenin Signalweg hemmen und die Arzneimittelresistenz von OXA-resistenten CRC-Zellen umkehren kann.“
- **Bo Li**, e.a. – 03.08.2022 – „[The treatment effects of Trametes Robiniophila Murr against colorectal cancer: A mini-review](#)„  
„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Huaier-Extrakte das Fortschreiten von CRC auf verschiedene Weise hemmen können, unter anderem durch die Induktion von Apoptose und die Hemmung der Tumorzellproliferation, die Blockierung des epithelialen mesenchymalen Übergangs (EMT), die Abschwächung der Proliferation und Differenzierung von CRC-Stammzellen, die Verringerung der Gefäßdichte im Tumorgewebe und die Stärkung des Immunsystems. Daher könnte Huaier ein ausgezeichneter Kandidat sein, um die Empfindlichkeit der Chemotherapie zu erhöhen und gleichzeitig das Immunsystem zu stärken und Nebenwirkungen zu verringern.“
- **Yi-feng Zou**, e.a. – 26.08.2020 – „[Effects of Huaier Extract on Ameliorating Colitis-Associated Colorectal Tumorigenesis in Mice](#)„  
„Huaier-Extrakt kann die IBD-assoziierte Tumorentwicklung reduzieren, indem er entzündungsfördernde Zytokinspiegel und STAT3-Stimulation unterdrückt.“
- **Wen-Wen Sun**, e.a. – 11.07.2017 – „[Killing effects of Huaier Granule combined with DC-CIK on nude mice transplanted with colon carcinoma cell line](#)„  
„Huaier Granule enthält über 18 Aminosäuren und eine Vielfalt an Mineralien. Es wird mittlerweile zur Behandlung von Krebs eingesetzt, indem es die Immunität stärkt und das Krebswachstum hemmt.“
- **Tao Zhang**, e.a. – 21.01.2013 – „[Huaier aqueous extract inhibits colorectal cancer stem cell growth partially via downregulation of the Wnt/ \$\beta\$ -catenin pathway](#)„  
„Die vorliegende Studie zeigte, dass der wässrige Huaier-Extrakt in der Lage ist, kolorektale CSCs anzugreifen und das Sphäroidbildungspotenzial sowie die ALDH-positive Zellpopulation zu hemmen. Einer der Mechanismen für die therapeutische Wirkung von Huaier könnte die Herunterregulierung des Wnt/ $\beta$ -Catenin-Selbsterneuerungswegs sein. Die vorliegende Studie legt nahe, dass

die Verwendung von Huaier eine gute Wahl zur Behandlung von CRC sein könnte.“

## Leberkarzinom – Hepatozelluläres Karzinom (HCC)

- Jiaojiao Zheng, Siying Wang, Lei Xia, Zhen Sun, e.a. – 07.02.2025 – [Hepatocellular carcinoma: signaling pathways and therapeutic advances](#)  
„Dieser Bericht bietet wertvolle Einblicke in die Behandlungslandschaft von HCC und seine potenzielle Anwendung bei verschiedenen Krebsarten und pathologischen Subtypen.“
- Junyu Wu, Guoyi Tang, Chien-Shan Cheng, e.a. – 2024 – [Traditional Chinese medicine for the treatment of cancers of hepatobiliary system: from clinical evidence to drug discovery](#)  
„Unter den derzeit untersuchten TCM sticht Huaier Granule als das am umfassendsten untersuchte hervor, mit drei laufenden multizentrisch kontrollierten Studien, in denen seine Kombination mit TACE bei HCC bzw. mit Chemotherapie bei PCC-Behandlung bewertet wird (registriert als NCT05660213, NCT06387368 bzw. NCT06368063).“

## Lungenkarzinom – Bronchialkarzinom / Lungenkarzinom

- Hooji Jin, e.a. – 11.10.2023 – „[Huaier suppresses cisplatin resistance in non-small cell lung cancer by inhibiting the JNK/JUN/IL-8 signaling pathway](#)„  
Huaier unterdrückt [Cisplatin](#) Resistenz und Krebszellstammhaftigkeit in Cisplatin-resistenten NSCLC-Zellen, sowohl *in vitro* wie *in vivo*. Mechanistisch gesehen konnte Huaier die Expression von Interleuken-8 (IL-8) durch Hemmung des nukleären Faktors Kappa-Leichtketten-Enhancer aktivierter B-Zellen (NF-κB) und des Aktivatorproteins-1 (AP-1) unterdrücken, zwei wichtige Transkriptionsfaktoren, die für die Aktivierung der IL-8-Transkription verantwortlich sind.  
[Kaempferol](#) wurde in Huaier als eines der kleinen Schlüsselmoleküle identifiziert, die die Cisplatinresistenz unterdrücken konnten, indem sie die Phosphorylierung und nukleare Translokation des Protoonkogens c-Jun (JUN) hemmen und die Kinaseaktivität der c-Jun-N-terminalen Proteinkinase (JNK) binden und hemmen.“
- Xiangli Liu, e.a. – 02.2021 – „[Huaier shows anti-cancer activities by inhibition of cell growth, migration and energy metabolism in lung cancer through PI3K/AKT/HIF-1α pathway](#)“  
„Die In-vivo-Daten bestätigten, dass Huaier offensichtlich das Tumolvolumen

und das Tumorwachstum verringerte und die Glykolyse, den Glukosetransport und die HIF-1 $\alpha$ -Expression im tumor-tragenden Gewebe reduzierte. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Huaier sowohl in vivo als auch in vitro Anti-Tumor-Effekte zeigte, möglicherweise über den PI3K/AKT/HIF-1 $\alpha$ -Signalweg.“

- **Ying-Ying Tian, e.a.** – „[Effect of Huaier aqueous extract on growth and metastasis of human non-small cell lung cancer NCI-H1299 cells and its underlying mechanisms](#)„

„Die Ergebnisse zeigten, dass der wässrige Huaier-Extrakt die Proliferation von NCI-H1299-Zellen hemmte, und induzierte einen Zellzyklusarrest in der Phase. Der wässrige S. Huaier-Extrakt förderte die Apoptose von NCI-H1299-Zellen durch Herunterregulierung der Expression des antiapoptotischen Proteins Bcl-2. Darüber hinaus erhöhte der wässrige Huaier-Extrakt den ROS-Spiegel und induzierte Ferroptose in NCI-H1299-Zellen. EMT spielte eine entscheidende Rolle bei der Krebsmetastasierung. Der wässrige Huaier-Extrakt reduzierte die Migrationsfähigkeit von NCI-H1299-Zellen, indem er die EMT von NCI-H1299-Zellen hemmte. Darüber hinaus ergab diese Studie, dass wässriger Huaier-Extrakt den MAPK-Signalweg in menschlichen nichtkleinzelligen Lungenkrebszellen NCI-H1299 hemmte, was einer von Huaiers Mechanismen bei der Hemmung des Wachstums und der Metastasierung von NCI-H1299-Zellen sein könnte.“

- **Yang Cheng, e.a.** – 22.03.2018 – „[Huaier Granule extract inhibit the proliferation and metastasis of lung cancer cells through down-regulation of MTDH, JAK2/STAT3 and MAPK signaling pathways](#)„

„Huaier kann die Proliferation und Metastasierung von Lungenkrebszellen hemmen, indem es die Expression von MTDH und die Aktivität der JAK2/STAT3- und MAPK-Signalwege hemmt. Es hatte das Potenzial zur Behandlung von Lungenkrebs angesichts der Tatsache, dass Huaier die Eigenschaften einer geringen Toxizität und mehrerer Ziele aufwies und die Proliferation und Metastasierung von Tumoren in vivo und in vitro deutlich hemmte.“

- **Tangwei Wu, e.a.** – 08.05.2014 – „[Huaier suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of \*miR-26b-5p\*](#)„

„Abschließend sei gesagt, *miR-26b-5p* Die -vermittelte Unterdrückung von EZH2,  $\beta$ -Catenin und bcl-2 könnte ein zentraler Regulationsmechanismus sein, durch den Huaier eine verringerte Zellproliferation und erhöhte Apoptose in Lungenkrebszellen vermittelt. Unsere Studie war die erste, die den Huaier/aufdeckte

*miR-26b-5p*/EZH2-Signalweg in Lungenkrebszellen, der neue Mechanismen zum Verständnis der Antitumorwirkung von Huaier bietet und darüber hinaus

eine neue Grundlage für die klinische Behandlung nahelegt.“

## Magenkarzinom – Magenkarzinom / Magenadenokarzinom

- **Hua-Xia Xie** e.a. – 09.2015 – „[Effect of Huaier on the proliferation and apoptosis of human gastric cancer cells](#)„  
„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es zahlreiche Signalwege gibt, die bei der Huaier-induzierten Apoptose wichtig sind. Unter ihnen ist der PI3K/AKT-Signalweg einer der kritischsten. Die vorliegenden Ergebnisse legen nahe, dass Huaier den PI3K/AKT-Signalweg moduliert, indem er die PI3K-Expression hemmt.“
- **Jing Qi**, e.a. – 08.07.2020 – „[Huaier Granule Combined with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Promotes Stage IIb Gastric Cancer Prognosis and Induces Gastric Cancer Cell Apoptosis by Regulating Livin](#)„  
„Huaier-Granulat in Kombination mit Tegafur Gimeracil Oteracil Kalium könnte die Prognose von Magenkrebs im Stadium IIb verbessern. Huaier-Polysaccharide hemmten die Proliferation von Magenkrebs-SGC-7901-Zellen und induzierten die Apoptose von SGC-7901-Zellen durch Regulierung von Livin.“
- **Zhiyuan Xu**, e.a. – 19.10.2017 – „[Aqueous Huaier Extract Suppresses Gastric Cancer Metastasis and Epithelial to Mesenchymal Transition by Targeting Twist](#)„  
„Transwell- und Wundheilungstests bestätigten auch, dass Huaier die Migration und Invasivität einer anderen GC-Zelllinie, MGC803, unterdrückte.“
- **Yiping Wang**, e.a. – 24.01.2019 – „[Huaier n-butanol extract suppresses proliferation and metastasis of gastric cancer via c-Myc-Bmi1 axis](#)„  
„Zusammenfassend haben wir gezeigt, dass Huaier-n-Butanol-Extrakt die Zellproliferation, Koloniebildung, Migration und Invasion in GC hemmte, indem er c-Myc und Bmi1 herunterregulierte.“
- **Yunfu Shi**, e.a. – 15.06.2022 – „[Huaier Inhibits Gastric Cancer Growth and Hepatic Metastasis by Reducing Syntenin Expression and STAT3 Phosphorylation](#)„  
„Zusammenfassend zeigt unsere Studie, dass HBE das Wachstum und die Metastasierung von GC, insbesondere Lebermetastasen, hemmen kann, indem es den Syntenin/STAT3-Signalweg hemmt und die EMT umkehrt. Diese Studie bietet eine rationale Sicht auf den Einsatz von HBE zur Behandlung von GC.“
- **Daorui Hou**, e.a. – 21.08.2020 – „[Efficacy and safety of Huaier granules combined with chemotherapy for gastric cancer: A protocol for systematic](#)

[review and meta-analysis](#)„

„In dieser Studie werden wir eine systematische Überprüfung und Metaanalyse durchführen, um weitere Beweise für die Wirksamkeit und Sicherheit von Huaier-Granulat in Kombination mit Chemotherapie zu liefern.“

## Nasopharynxkarzinom – Nasopharyngeales Karzinom

- **Anmerkung:** Nasopharynxkarzinom wird zwar in Meta-Analysen erwähnt (z.B. in systematischen Reviews), aber spezialisierte klinische Studien in Verbindung mit Huaier sind aktuell nicht verfügbar.

## Eierstockkrebs – Ovarialkarzinom

- Xiaohui Yan, e.a. – 08.05.2013 – „[Huaier Aqueous Extract Inhibits Ovarian Cancer Cell Motility via the AKT/GSK3 \$\beta\$ / \$\beta\$ -Catenin Pathway](#)„  
„Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Huaier nicht nur das Zellwachstum durch Verringerung der Proliferation und Induktion der Apoptose hemmt, sondern auch die Zellmobilität in Eierstockkrebszellen über den AKT/GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin-Signalweg reduziert. Aufgrund seiner geringen Toxizität ist Huaier aufgrund seiner Wirkung auf die GSK3 $\beta$ / $\beta$ -Catenin-Signalgebung eine attraktive Möglichkeit, die Invasion epithelialer Eierstockkrebszellen gezielt zu bekämpfen.“

## Metastasen

Metastasen sind Tochtergeschwülste, die entstehen, wenn sich bösartige Tumorzellen vom Primärtumor lösen und über Blut- oder Lymphbahnen in andere Körperregionen wandern, um sich dort erneut anzusiedeln und zu vermehren, was auf 0,01 .. 0,1 % der zirkulierenden Krebszellen zutrifft.

Dieser Vorgang verschlechtert die Heilungschancen einer Krebserkrankung erheblich, da fast 90 Prozent aller Krebstodesfälle auf diese Metastasen und nicht auf den Ursprungstumor zurückzuführen sind.

Bevorzugte Zielregionen für Metastasen sind Leber, Lunge, Knochen, Gehirn und Lymphknoten.

Gutartige Tumore bilden keine Metastasen.

## Klinische Effekte von Huaier auf Metastasen (besonders Leber)

Eine randomisierte klinische Multicenterstudie zeigte, dass Huaier-Granulate bei Patienten nach kurativer Resektion von Hepatozellulärem Karzinom (HCC) die Rückfallrate reduzierten.

**Quelle:** Chen Quian, e.a. – BMJ Journals – Hepatology – Nov. 2018 – [Effect of Huaier granule on recurrence after curative resection of HCC: a multicentre, randomised clinical trial](#)

Bei Magenkrebs-Xenograften zeigte die Kombination von Trametes robiniophila Murr n-Butanol-Extrakt mit 5-Fluorouracil eine signifikante Reduktion des Lebermetastasen-Risikos in vivo [PubMed](#).

**Quelle:** Jing-Li Xu, e.a.- Frontiers in Pharmacology – 17.05.2022 – [Trametes robiniophila Murr Sensitizes Gastric Cancer Cells to 5-Fluorouracil by Modulating Tumor Microenvironment](#)

## Molekulare Mechanismen gegen Metastasierung

In vitro und in vivo Experimente zeigen, dass Huaier direkt die Tumorphiliferation hemmt, Tumorzellentod induziert, Metastasen verhindert und über verschiedene Signalwege in die Angiogenese eingreift.

**Quelle:** Jun Pan, e.a. – Cancer Manag Res. – 14.02.2019 – [Trametes robiniophila Murr: a traditional Chinese medicine with potent anti-tumor effects](#)

Huaier-Polysaccharide hemmten dosisabhängig die Proliferation, Adhäsion, Migration und Invasion von HCC-Zellen durch Reduktion von AEG-1 und N-Cadherin-Expression sowie Verstärkung von E-Cadherin.

**Quelle:** Jiasheng Zheng, e.a. – International Journal of Biological Macromolecules – März 2014 – [Huaier polysaccharides suppresses hepatocarcinoma MHCC97-H cell metastasis via inactivation of EMT and AEG-1 pathway](#)

## Spezifische Lungemetastasen-Ergebnisse

Huaier-Polysaccharid (TP-1) hemmte bei Mäusen mit HCC-Tumoren signifikant das Tumorwachstum und die Lungenmetastasierung ohne Toxizität, während die Proliferation von Immunorganen (Milz, Thymus) verbessert wurde.

**Quelle:** Cong Li, e.a. – International Journal of Biological Macromolecules – 04.2015 – [A Huaier polysaccharide restrains hepatocellular carcinoma growth and metastasis by suppression angiogenesis](#)

## Rezente Daten (2024-2025)

Eine prospektive Kohortenstudie zeigte, dass Huaier-Granulate das Progressionsfreie Überleben signifikant verlängern und das Metastasierungsrisiko um 47% reduzieren.

**Quelle:** Hui Li, e.a. – Frontiers in Pharmacology – 27.03.2025 – [Enhancing survival outcomes in unresectable hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study on the effects of Huaier granules with targeted therapy plus immunotherapy](#)

Nach Mikrowellen-Ablation zeigte die langfristige Anwendung von Huaier-Granulaten verbesserte 3- und 5-Jahres-Überlebensraten und reduziertes Risiko für extrahepatische Metastasen.

**Quelle:** Kailing Xi, e.a. – Frontiers in Pharmacology – 07.05.2024 – [Long-term oral administration of Huaier granules improves survival outcomes in hepatocellular carcinoma patients within Milan criteria following microwave ablation: a propensity score matching and stabilized inverse probability weighting analysis](#)

Die wissenschaftliche Evidenz konzentriert sich aktuell auf das HCC, während Daten zu Metastasen anderer Organe in die Leber begrenzt sind.

## Wirkstoffe

Die Hauptwirkstoffe des Huaier-Pilzes untergliedern sich in

### 1. $\beta$ -Glucane (Beta-Glucane) – 20-30% des Extrakts

- Polysaccharide mit **1,3-** und **1,6-glykosidischen Bindungen**
- Aktivieren Toll-like Receptors (**TLR2, TLR3, TLR6**) auf Immunzellen
- Stimulieren Natural Killer Cells (**NK-Zellen**) und **Makrophagen**
- Erhöhen TH1-Zytokinproduktion (**IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$** )

### 2. Polysaccharide (30-40% des Extrakts insgesamt)

- Modifizieren die **intestinale Mikrobiota**
- Fördern die Produktion von kurzkettigen Fettsäuren (**SCFAs**)
- Dies aktiviert G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (**GPR43, GPR109A**)
- Führt zu epigenetischen Veränderungen in Immunzellen

### 3. Bioaktive Metaboliten

- **Polysaccharide** mit verzweigter Struktur
- **Triterpene**
- **Phenolische Verbindungen** mit antioxidativer Wirkung

## Wann bewirkt die Einnahme von Huaier-Granulat was?

Die Einnahme soll in direktem Zusammenhang mit

- konventioneller Chirurgie erfolgen (beschleunigt die Wundheilung)
- Chemotherapie erfolgen (regeneriert Ribosomal-RNA, verhindert Nebenwirkungen)
- Bestrahlung erfolgen  
(gemäß vorheriger Besprechung mit dem behandelnden Onkologen und dessen Kenntnis dieser Inhalte)
- Hormontherapie erfolgen, da keinerlei Wechselwirkungen bekannt sind
- Immuntherapie erfolgen, wegen synergistischer Wirkung

Nimmt man das Huaier-Granulat in der empfohlenen Dosierung regelmäßig ein, so sind folgende Wirkungen zu verzeichnen:

### **Tag 1-7:**

- $\beta$ -Glucane aktivieren Makrophagen & NK-Zellen
- Erste Immunantwort wird gestartet

### **Woche 1-2:**

- Transkriptionsfaktoren werden neuaktiviert
- Erste Genexpression-Änderungen in Krebszellen

### **Woche 2-4:**

- Massive Genexpression-Umstellung (1000e Gene)
- Hippo-Pathway wird repariert
- Erste Apoptose (Zelltod) in Krebszellen

### **Woche 4-12:**

- EMT wird blockiert (Metastasierungsprävention)
- Angiogenese wird gehemmt (Tumor verhungert)
- Immunsystem ist vollständig retrained

### **Monat 3+:**

- Stabile Kontrolle der restlichen Krebszellen
- Verhindert Rezidive und Metastasen
- Normale Zellen regenerieren (besonders nach Chemo)

## **Dosierungsempfehlung**

Dosierungen von Huaier sind NICHT grundsätzlich abhängig vom Körpergewicht und bedürfen somit i.d.R. auch keiner Anpassung, da die Wirkung nicht von der Konzentration im Blut (wie z.B. Antibiotika)abhängig ist, sondern Signalwege adressiert und darüber die beabsichtigten Wirkungen induziert werden.

Die nachfolgende Dosierungsempfehlung resultiert aus o.g. Studien und gilt für alle Krebsarten, die auf Huaier reagieren (s.o.).

Diese 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.

Nachfolgend ein Praxis.Beispiel bei metastasierendem Brustkrebs nach Resektion und Ausräumung von 7 befallenen Lymphknoten lautet die evidenzbasierte Dosierungsempfehlung bezogen auf das *Nutrimentas-Granulat mit 32% Polysacchariden* folgendermaßen:

#### **Phase 1: Akutphase – nach Resektion Wochen 1-4**

**Tumorlast:** hoch (7 befallene Lymphknoten, Metastasenrisiko)

**Empfohlene Tagesgesamtmenge:** 60 g

- Aufgeteilt: **3 × 20 g täglich** (morgens, mittags, abends)
- **Zeitpunkt:** am besten auf nüchternem Magen oder zwischen den Mahlzeiten

**Wirkstoffgehalt in dieser Phase:**

- $60\text{ g} \times 32\% = \mathbf{19,2\text{ g Polysaccharide}}$
- Davon mind.:  $60\text{ g} \times 28\% = \mathbf{16,8\text{ g } \beta\text{-Glucane}}$

**Zubereitung pro Dosis:**

1. 20 g Granulat in eine Tasse geben
2. Mit ca. 100 ml heißem Wasser (80°C) übergießen
3. Gut umrühren, bis es sich vollständig aufgelöst hat
4. Mit lauwarmem Wasser auf ca. 250 ml auffüllen
5. Langsam trinken

#### **Phase 2: Konsolidierungsphase – Wochen 5-12**

Nach Stabilisierung und erster Kontrolluntersuchung

**Empfohlene Tagesgesamtmenge:** 30 g

- Aufgeteilt:  $3 \times 10 \text{ g}$

#### Wirkstoffgehalt in dieser Phase:

- $30 \text{ g} \times 32\% = 9,6 \text{ g}$  Polysaccharide
- Davon mind.:  $30 \text{ g} \times 28\% = 8,4 \text{ g}$   $\beta$ -Glucane

Dies repräsentiert die Standard-Dosis in der Onkologie und wird in den meisten Studien verwendet.

#### Phase 3: Erhaltungsphase – ab 4. Monat für weitere 6-12 Monate

#### Rezidivprävention und Metastasenprävention

#### Empfohlene Tagesgesamtmenge: 15 g

- $3 \times 5 \text{ g}$  täglich = 15 g

#### Wirkstoffgehalt je Tag

- $15 \text{ g} \times 32\% = 4,8 \text{ g}$  Polysaccharide
- Davon mind.:  $15 \text{ g} \times 28\% = 4,2 \text{ g}$   $\beta$ -Glucane

#### Wichtige Hinweise:

- **Konsistenz ist wichtig:** Für eine optimale Wirkung ist die tägliche Einnahme ohne Unterbrechung unabdingbar
- **Kontinuierliche Anwendung:** Um die therapeutischen Effekte sicherzustellen ist die Einnahme über mindestens 6-12 Monate fortzuführen
- **Mit Schulmedizin kombinierbar:** Es sind keine Wechselwirkungen bekannt
- **Magenschonend:** Besser verträglich wenn das Granulat auf nüchternen Magen eingenommen wird
- **Verträglichkeit:** In den ersten 1-2 Wochen können leichte Entgiftungsreaktionen auftreten (Müdigkeit, Kopfschmerzen). Diese sind normal und klingen schnell wieder ab.

## Kontroll-Untersuchungen

## Baseline – vor Huaier-Einnahme

### Blutuntersuchungen:

- Tumormarker: **CEA** (Carcinoembryonales Antigen) – relevant für Brustkrebs
- Tumormarker: **CA 15-3** (besonders für Brustkrebs wichtig)
- Tumormarker: **CA 27.29** (zusätzlich für Brust)
- Tumormarker: **HER2/neu** (falls noch nicht bekannt)
- Vollblutbild: **RBC, WBC, Hämoglobin, Hematokrit, Thrombozyten**
- Leberfunktion: **AST, ALT, GGT, Bilirubin** (wichtig, da Leberschaden bei Metastasen möglich)
- Nierenfunktion: **Kreatinin, BUN, GFR**
- Entzündungsmarker: **CRP, Blutsenkung (ESR)**
- Immunfunktion: **Lymphozytenzahl (CD4, CD8, NK-Zellen, falls möglich)**

### Tumormarker – Spezifische Interpretation bei Brustkrebs

#### CEA (Carcinoembryonales Antigen)

- **Normal:** < 2,5 ng/mL (< 5 ng/mL bei Rauchern)
- **Was bedeutet Erhöhung:** Rückfall oder metastatische Erkrankung
- **Sensitivität:** 50-70% bei Metastasen

#### CA 15-3 (Cancer Antigen 15-3)

- **Normal:** < 25 U/mL (manche Labs < 35 U/mL)
- **Was bedeutet Erhöhung:** Vor allem bei metastasiertem Brustkrebs relevant
- **Sensitivität:** 70-80% bei Metastasen, nur 25% bei frühem Stadium

#### CA 27.29

- **Normal:** < 38 U/mL
- **Was bedeutet:** Brustkrebs-spezifisches Marker
- **Zusätzliche Info zu CA 15-3**

### Interpretation unter Huaier:

- **Gutes Zeichen:** Marker fallen kontinuierlich oder stabilisieren sich auf tiefem Niveau
- **Warnsignal:** Kontinuierlicher Anstieg trotz Huaier (= möglicherweise **Nicht-**

**Responder\*)**

- **Bemerkung:** Einzelne Messwerte sind nicht zu wichtig, die Trends sind entscheidend!

**\*Nicht-Responder erkennen**

**Warnsignale deuten auf mangelnde Huaier-Wirksamkeit in der vorliegenden Dosierung hin:**

- Tumormarker steigen kontinuierlich (trotz regelmäßiger Einnahme von Huaier)
- Lymphozyten bleiben niedrig (< 20%)
- CT/MRT zeigt Tumorprogression
- Neue Metastasen auf Bildgebung
- Klinische Verschlechterung (Gewichtsverlust, Leistungsabfall)

**In diesem Fall sollte die Tagesdosis von Huaier auf 30-40g/Tag erhöht werden.**

**Anzeichen für positive Wirkung**

**Blutlabore:**

- ✓ Tumormarker fallen kontinuierlich
- ✓ Lymphozyten steigen an
- ✓ Normalisierung von Leber und Nierenfunktion
- ✓ CRP (Entzündungswert) normalisiert sich nach initialer Erhöhung

**Bildgebung:**

- ✓ Tumorregression oder Stabilisierung
- ✓ Lymphknotenverkleinerung
- ✓ Keine neuen Metastasen

**Klinisches Befinden:**

- ✓ Steigende Energie
- ✓ Verbesselter Appetit
- ✓ Bessere Schlafqualität
- ✓ Psychische Stabilisierung
- ✓ Haarwachstum (Signal für Stammzell-Aktivierung)

## **Blutbildparameter**

Während Huaier-Einnahme erwartete Veränderungen:

### **Lymphozyten (normal: 20-40% der WBC)**

- Erwartete Änderung: ↑ Anstieg (= gutes Zeichen, Immunaktivierung)
- Ziel: > 30%, idealerweise > 35%

### **Hämoglobin (normal: 12-16 g/dL bei Frauen)**

- Erwartete Änderung: ↑ Stabilisierung/leichter Anstieg
- Huaier unterstützt Blutbildung (wichtig nach Chemo)

### **Thrombozytenzahl (normal: 150-400 K/ $\mu$ L)**

- Erwartete Änderung: ↑ Stabilisierung/Anstieg
- Huaier unterstützt Blutbildung auch hier

### **CRP (normal: < 3-5 mg/L)**

- Erwartete Änderung: ↑ Leicht ansteigen in Woche 1-2 (= Immunreaktion)
- Dann ↓ Rückgang in Woche 3-4 (= gutes Zeichen)
- Zeigt die Immunaktivierung

### **Bildgebung (Baseline):**

- CT Thorax + Abdomen (sucht nach Lungenmetastasen und hepatischen Metastasen)
- Skeleton-Szintigraphie oder PET-CT (sucht nach Knochenmetastasen)
- Lokoregionäre Beurteilung (Operationsstelle, axilläre Lymphknoten)
- Optional: MRT Leber (falls Verdacht auf hepatische Beteiligung)

## **Phase 1: Akutphase – Wochen 1-4**

**Dosierung:** 3 × 20 g täglich = 60 g/Tag

### **Woche 2**

- **Klinisches Assessment:**

- Verträglichkeit, Nebenwirkungen, Energielevel
- Appetit, Schlafqualität
- Gastrointestinale Verträglichkeit (Übelkeit, Durchfall)
- **Labore (optional, nur wenn verfügbar):**
  - Schnell-Blutbild (**WBC, Lymphozyten**)
  - **CRP** (Entzündung)
  - Tumormarker (**CEA, CA 15-3**) – oft noch zu früh für signifikante Änderung

## Woche 4

- **Klinisches Assessment:** Allgemeinzustand, Wundheilung (falls frisch operiert)
- **Blutuntersuchungen:**
  - Tumormarker: **CEA, CA 15-3, CA 27.29** (first response check)
  - Vollblutbild (**WBC, Lymphozyten, Hämoglobin**)
  - Leberfunktion (**AST, ALT, GGT, Bilirubin**)
  - Nierenfunktion (**Kreatinin, GFR**)
  - **CRP** (Entzündungsmarker)
  - Wenn verfügbar: Lymphozytenprofil (**CD4/CD8-Quote, NK-Zellzahl**)
- **Anmerkungen**
  - ✓ Tumormarker können in dieser Phase noch leicht ansteigen (erste „Entgiftung“)
  - ✓ Lymphozytenzahl oft erhöht (Immunaktivierung)
  - ✓ CRP kann leicht erhöht sein (Immunreaktion)

## Phase 2 – Konsolidierungsphase – Wochen 5-12

Dosierung reduzieren auf:  $3 \times 10 \text{ g täglich} = 30 \text{ g/Tag}$

## Woche 6

- **Klinisches Assessment:** Energielevel, Symptombeschwerden

## Woche 8

- **Bildgebung:**
  - **CT Thorax + Abdomen** (erste Bildkontrolle)
  - Fragestellung: Größenregression Primärtumor? Neue Metastasen? Lymphknotenrückgang?
  - Vergleich mit Baseline

- **Blutuntersuchungen:**
  - Tumormarker: **CEA, CA 15-3, CA 27.29**
  - Vollblutbild
  - Leberfunktion
  - Nierenfunktion
  - Immunmarker (falls verfügbar)
- **Anmerkungen**
  - ✓ Tumormarker sollten jetzt beginnen zu fallen (oder stabil sein)
  - ✓ Bildgebung sollte erste Regression oder Stabilisierung zeigen
  - ✓ Lymphozytenzahl persistiert erhöht (gutes Zeichen)

## Woche 12

- **Blutuntersuchungen:**
  - Tumormarker (**CEA, CA 15-3, CA 27.29**)
  - Vollblutbild
  - Leberfunktion
- **Klinisches Assessment:**
  - Entscheidung für Phase 3?
  - Responder vs. Non-Responder Beurteilung

## Phase 3 – Erhaltungsphase – ab Monat 4 für 6-12 Monate

Dosierung:  $3 \times 5 \text{ g täglich} = 15 \text{ g/Tag}$  (oder alternativ  $2 \times 5 \text{ g} = 10 \text{ g/Tag}$ )

### Monat 4 (Woche 16)

- **Blutuntersuchungen:**
  - Tumormarker: **CEA, CA 15-3, CA 27.29** (response assessment)
  - Vollblutbild
  - Leberfunktion, Nierenfunktion
  - Immunmarker
- **Klinisches Assessment:**
  - Gesamtevaluation bisheriger Therapieerfolg
  - Verträglichkeit, Lebensqualität
  - Evtl. Anpassung Dosierung basierend auf Markers

#### Monat 6 nach Start

- **Bildgebung (KRITISCH):**
  - **CT Thorax + Abdomen oder PET-CT**
  - Vergleich mit Woche 8 Bildgebung und Baseline
  - Ziel: Bestätigung stabiler Erkrankung oder weiterer Regression
- **Blutuntersuchungen:**
  - Tumormarker (**CEA, CA 15-3, CA 27.29**)
  - Vollblutbild
  - Leberfunktion, Nierenfunktion
  - **CRP**
  - Hormonelle Marker (falls Hormontherapie geplant)

#### Monat 9

- **Blutuntersuchungen:**
  - **Tumormarker**
  - Vollblutbild

#### Monat 12

- **Bildgebung (FOLLOW-UP):**
  - **CT Thorax + Abdomen oder PET-CT**
  - Beurteilung Langzeit-Respons
  - Suche nach verzögerten Metastasen
- **Blutuntersuchungen (KOMPLETT):**
  - Tumormarker: **CEA, CA 15-3, CA 27.29**
  - Vollblutbild
  - Leberfunktion, Nierenfunktion
  - **CRP**
  - **Immunmarker** (falls verfügbar)

#### Langzeit-Überwachung ab 2. Jahr

Dosierung: 2 × 3-5 g täglich = 6-10 g/Tag (Erhaltung)

#### Alle 3 Monate:

- Blutuntersuchungen: Tumormarker (CEA, CA 15-3, CA 27.29) + Vollblutbild

### Alle 6 Monate:

- **CT** oder **MRT** (je nach Protokoll des Onkologen)
- Komplette Blutuntersuchung

### Jährlich:

- Komplette Baseline-Untersuchungen (wie zu Anfang)
- Umfangreiche Bildgebung

## Funktion – medizinisch-fachlich erklärt

### 1. Hippo-Pathway

Die normale Funktion des Hippo-Pathways ist wie folgt:

Hippo-Signalweg aktiv

↓

YAP1/TAZ werden phosphoryliert und inaktiviert

↓

Transkription von Wachstumsgenen stoppt

↓

Apoptose (zellulärer Selbstmord) oder Zellzyklus-Arrest

↓

Tumor wächst nicht

### Bei Krebs (gestörter Hippo-Weg):

Ablauf bei gestörtem Hippo-Pathway, z.B. bei Krebs:

Hippo-Signalweg gehemmt/mutiert

↓

YAP1/TAZ bleiben aktiv (dephosphoryliert)

↓

Unkontrollierte Transkription von Wachstumsgenen

↓

Celluläres Wachstum ist hyperaktiv

↓

Krebs wächst unkontrolliert

Huaier-Einnahme bewirkt durch die Polysaccharide und Metaboliten von Huaier die Aktivierung von:

- **LATS1/2-Kinasen** (Upstream-Regulatoren des Hippo-Wegs)
- Dies **re-phosphoryliert YAP1/TAZ**
- **YAP1/TAZ** werden wieder **inaktiviert**
- Der normale Zellzyklus-Kontrollmechanismus wird wiederhergestellt

## 2. Korrektur der Transkriptionalen Dysregulation

Bei einer Krebs-Erkrankung sind tausende Gene fehlgeschaltet: Gene, die eingeschaltet sein sollten, sind ausgeschaltet und umgekehrt.

Huaier aktiviert die Transkriptionsfaktoren neu:

- **NF-κB** (Kontrolliert Immunantwort und Zellüberleben)
- **c-Myc, Oct3/4, Sox2, Klf4** (Pluripotenz-Faktoren – aktivieren Stammzellfunktion)
- **p53** (Tumor-Suppressor – induziert Apoptose)
- **TCF/LEF** (Wnt-Signalweg-Effektoren)

Zudem wird die Massengenexpression umgepolt (binnen 4 Wochen lt. Tanaka-Studie)

**12.000 bis 25.000 neue Gene** (normale Zellen haben nur ~20.000 insgesamt) und **8.000 bis 15.000 werden silenced** (abgeschaltet)

Dies führt zu einer massiven „Neuprogrammierung“ der Krebszelle:

- Rückkehr zu stammzellartigen Eigenschaften (nicht-differenziert)
  - Apoptose-Wege werden aktiviert
- Oder:
- es erfolgt die Differenzierung zum normalen Zelltyp (Zellspezialisierung)

Durch die Reaktivierung von Stammzell-Genen (**c-myc, Oct3/4**) wird die Krebszelle wieder sensibel für normale Kontrollmechanismen.

## 3. PI3K/AKT/mTOR-Signalweg-Modulation

**Normal (gehemmt):**

PI3K aktiv → AKT aktiv → mTOR aktiv → Zellwachstum gehemmt ✓

(Das ist zu vereinfacht, aber das Konzept)

### Bei Krebs (hyperaktiv):

PI3K überaktiv → AKT überaktiv → mTOR hyperaktiv → Unkontrolliertes Wachstum  $\times$

(Dies ist einer der häufigsten Defekte in Krebszellen)

Huaier bewirkt, dass

- **PTEN aktiviert** werden (Negativer Regulator von PI3K)
- **TSC1/TSC2-Komplexe** werden **wiederhergestellt** (hemmen mTOR)
- **PI3K/AKT/mTOR** wird in normales **Gleichgewicht** zurückgebracht
- Zellwachstum wird wieder kontrollierbar

Anmerkung: Dieser Weg ist besonders bei *HER2-negativem* und *Triple-Negative* Brustkrebs übermäßig aktiv.

---

## 4. miRNA- und piRNA-vermittelte Transkriptionskontrolle

MicroRNAs (miRNA, kleine RNA-Stücke (Moleküle), mit einer Länge von 20-22 Nukleotiden) sind normalerweise die „Bremsen“ für fehlerhafte Gene. Bei Krebs sind diese Bremsen gestört:

- Onkogene werden nicht mehr gebremst
- Tumor-Suppressor-Gene werden zu stark gebremst

Huaier sorgt für die **Restauration der miRNA-Funktion**:

- **miR-122** (hemmt HCC-Wachstum)
- **miR-145** (hemmt Stammzell-Gene in normalen Zellen)
- **miR-17/92-Cluster** (wird von c-myc aktiviert, kann dann Apoptose induzieren)

**Neue miRNAs werden aktiviert, die:**

- Onkogene (z.B. **KRAS, PIK3CA**) **runterfahren**
- Tumor-Suppressor-Gene (**TP53, RB**) **verstärken**

- Angiogenese (Blutgefäßbildung) **hemmen**
- Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT) **blockieren** → blockiert Metastasierung

**Tanaka-Studie:** Es entstehen hunderte neuer **miRNA**-Varianten, die Krebszellen gezielt „stumm schalten“.

---

## 5. Immunaktivierung (Angeborenes Immunsystem)

**β-Glucane als Pattern-Recognition-Liganden:**

β-Glucane (aus Huaier)

↓

Binden an Dectin-1 und TLR-Rezeptoren auf Immunzellen

↓

Aktivierung von Makrophagen und NK-Zellen

↓

Sekretion von Pro-inflammatorischen Zytokinen:

- TNF-α (Tumor Necrosis Factor)
- IL-12 (Interleukin-12)
- IFN-γ (Interferon-Gamma)

↓

Aktivierung von zytotoxischen T-Zellen (CD8+)

↓

Erkennung und Lyse von Tumorzellen

Das Immunsystem wird quasi „wach geschüttelt“ und erkennt Krebszellen wieder als Feinde.

---

## 6. Blockade von Epithelial-Mesenchymale Transition (EMT)

Der EMT-Prozess verursacht den Verlust der Haftung von Krebszellen an ihre Unterlage, wodurch sie im Organismus umherwandern können und so zur Metastasierung führen:

- Zellen **verlieren E-Cadherin** (Zellklebstoff)
- Zellen **exprimieren Vimentin** (Bewegungs-Protein)

Huaier sorgt für die

- **Stabilisierung** von **E-Cadherin** (Zellen „kleben“ wieder zusammen)
- **Abregelung** von **Vimentin** (Zellen können weniger „wandern“)
- **Hemmung** von **Snail-, Slug- und Twist-Faktoren** (EMT-Induktoren)
- **Stabilisierung** von  **$\beta$ -Catenin** (erhält normal-epitheliale Funktion)

Damit wird die Bildung von Metastasen mechanisch blockiert, auch bei bestehenden Lymphknotenmetastasen.

## 7. Blockade der Angiogenese (Blutgefäßbildung)

Tumore können nur wachsen, wenn sie neue Blutgefäße bilden (Angiogenese). Dies wird durch VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) vorangetrieben.

Huaier wirkt dem entgegen, indem

- **VEGF-Expression gehemmt** wird
- **VEGFR-Signalwege blockiert** werden
- **HIF-1 $\alpha$  (Hypoxie-Induzierbarer Faktor) abreguliert** wird
- alternative **pro-angiogene Wege (FGF, Notch) gehemmt** werden

**Resultat:** Der Tumor verliert seine Blutversorgung – Tumorwachstum wird gehemmt.

## 8. Ribosomal-RNA-Struktur-Reparatur

**Das Problem nach Chemotherapie:**

- Chemotherapeutika, besonders Platinkomplexe wie Cisplatin, zerstören ribosomale RNA-Strukturen
- Ribosomen sind die Protein-Fabriken der Zelle
- Ohne funktionsfähige Ribosomen kann die Zelle keine Proteine produzieren

Selbst wenn der Tumor abstirbt, können gesunde Zellen nicht regenerieren

Huaier greift hier ein und

- repariert Ribosomal-RNA-Strukturen
- stellt die Protein-Synthesefähigkeit wieder her

Damit können sich gesunde Zellen wieder regenerieren, während Krebszellen wieder absterben. Dies erklärt, weshalb Huaier-Patienten unter Chemotherapie weniger Nebenwirkungen haben und schneller genesen.

## Immunologisch relevante Gene

### Regelverhalten von Genen

Gene können mit **0% Expression** arbeiten (entspricht praktisch AUS) oder mit einem beliebigen Prozentsatz ihrer maximalen Kapazität, bzw. mit **100% Expression** (für vollständig AN).

### Tumor-Nekrose-Faktor $\alpha$

Am Beispiel des Tumor-Nekrose-Faktors  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) sei das Regelverhalten und dessen Folgen erläutert:

Der Normal“wert“ beträgt 40% Expression, genug, um vor Infekten zu schützen, zu wenig, um Gewebe anzugreifen.

Steigt der Wert, z.B. bei rheumatoisder Arthritis, auf 100% (oder auch darüber), resultiert dies in

- einem massiven TNF- $\alpha$ -Überfluss
- dauerhafte Gelenkentzündung
- Zerstörung von Knorpel und Knochen
- einer systemischen Entzündung

und der Symptomatik dauerhafter Gelenkschmerzen und Schwellungen.

Reduziert sich der Wert hingegen auf z.B. nur 5%, dann folgt daraus

- zu wenig TNF- $\alpha$  zur Pathogen-Tötung
- Unbegrenztes Bakterien-Wachstum
- Systemischer Organausfall

- Todesfälle möglich

Schlussfolgerung: TNF ist lebensnotwendig!

## Spektrum des Zytokins IL-6 (Interleukin 6)

- **Stumm** – 0-5% des Kontrollwertes  
Keine Akut-Phase-Reaktion, keine Fever  
Infekt-Blindheit
- **Sehr leise** – 5-15% des Kontrollwertes  
Minimale Entzündungsantwort  
Schwache Immunität
- **Leise** – 15-30% des Kontrollwertes  
Milde lokale Entzündung  
NORMAL nach kleinem Infekt
- **Moderat** – 30-50% des Kontrollwertes  
Deutliche, aber begrenzte Entzündung  
NORMAL bei Infekt
- **Laut** – 50-80% des Kontrollwertes  
Starke systemische Entzündung  
Zu viel? Bei RA, IBD
- **Sehr laut** – 80-95% des Kontrollwertes  
Massive systemische Entzündung  
Sepsis, Schock
- **Maximum** – 95-100%+ des Kontrollwertes  
Zytokin-Sturm, Organversagen  
Tödlich (COVID-19, Sepsis)

## Beispiel für zu niedrige Expression

- TNF- $\alpha$  bei 90% statt 40% des Kontrollwertes  
Autoimmun-Entzündung
- IL-17 bei 85% statt 30% des Kontrollwertes  
Überproduktion von Th17 führt zu überschießenden Entzündungsreaktionen
- IL-6 bei 95% statt 45% des Kontrollwertes  
Chronische Arthritis

## Beispiel für zu hohe Expression

- TNF- $\alpha$  bei 10% statt 40% des Kontrollwertes  
Tuberkulose-Risiko
- IL-10 bei 8% statt 35% des Kontrollwertes  
Entzündung unkontrolliert
- IFN- $\gamma$  bei 12% statt 50% des Kontrollwertes  
Virale Anfälligkeit

## Messmethoden

Die Regulation von Genen erfolgt auf mehreren biologischen Ebenen. Um diese Ebenen zu verstehen, gibt es vier Hauptmessmethoden, die verschiedene Aspekte der Gen-Expression quantifizieren:

1. Ebene 1: Transkription (DNA  $\rightarrow$  mRNA)  
Messmethode: **qRT-PCR**
2. Ebene 2: Proteinproduktion (mRNA  $\rightarrow$  Protein in der Zelle)  
Messmethode: **Western Blotting**
3. Ebene 3: Sekretion/Zirkulation (Protein im Serum/Plasma)  
Messmethode: **ELISA**
4. Ebene 4: Zelluläre Expression auf Einzelzell-Ebene  
Messmethode: **Flow Cytometry**

### 1. qRT-PCR (Quantitative Reverse Transcription PCR)

qRT-PCR misst die **Menge der mRNA** in Zellen oder Geweben in der Messgröße „Vielfaches“

- **Fold-Change (Vielfaches):** Beispiel: TNF- $\alpha$  mRNA ist 2.5-fold erhöht
  - Bedeutung: 2.5 $\times$  höher als die Kontroll-Gruppe
  - Ein Wert von 0.45 bedeutet: 45% der Kontrolle (also herunterreguliert)
- **Cycle Threshold (Ct):** Rohwert, wie viele PCR-Zyklen bis zur Detektion nötig sind
  - Niedrigere Ct = mehr mRNA vorhanden
  - Höhere Ct = weniger mRNA vorhanden

Was qRT-PCR NICHT misst:

- die absolute Menge des Proteins
- die Aktivität des Proteins
- ob das Protein sekretiert wurde
- die Konzentration im Serum

## Klinische Interpretation

qRT-PCR:  $\text{TNF-}\alpha = 2.5\text{-fold}$

Bedeutet: "TNF- $\alpha$  mRNA ist 2.5× höher als normal"

"Der Gen-'Lautstärkeregler' ist lauter gestellt"

ABER: Das sagt NICHTS über die tatsächliche TNF- $\alpha$ -Proteinmenge im Serum aus!

Flow Cytometry zeigt, dass auch bei hoher mRNA nicht automatisch viel Protein pro Zelle entsteht, und selbst wenn, muss es noch sekretiert werden. Die 8.3-fold mRNA-Erhöhung im folgenden Beispiel kann also zu viel oder wenig Protein in den Zellen führen.

## Praktisches Beispiel

Patient mit bakterieller Infektion:

qRT-PCR (Blut-Leukozyten):  $\text{TNF-}\alpha = 8.3\text{-fold}$  erhöht

→ Die Zellen produzieren viel mRNA

→ die aber nicht sofort im Serum messbar ist

→ denn das Protein kommt erst nach etwa 30 Minuten bis Stunden im Serum an.

## 2. Western Blot

Der Western Blot **misst die Menge von Protein** innerhalb von Zellen oder Geweben in der Messgröße „Bandintensität“, den Phosphorylierungsstatus (aktiviertes vs. inaktives Protein) und verschiedene Protein-Isoformen.

- **Relative Bandintensität:** 0-100% oder als Vielfaches zur Kontrolle
- Beispiel: IL-6 Protein = 65% der Kontroll-Intensität
  - Bedeutung: Das Protein ist zu 65% so stark exprimiert wie in der Kontrolle

### Was Western Blotting NICHT misst:

- ob das Protein aktiv ist (nur Präsenz)
- ob das Protein sekretiert wurde
- die Konzentration im Serum/Blut
- auf Einzelzell-Ebene

### Klinische Interpretation:

Western Blot: TNF- $\alpha$  Protein = 72% der Kontroll-Intensität

Bedeutet: "TNF- $\alpha$  Protein ist zu 72% im Zell-Lysat vorhanden"  
"72% so viel Protein wie in der Kontroll-Zellkultur"

ABER: Das sagt NICHTS über:

- Wie viel TNF- $\alpha$  tatsächlich sekretiert wurde
- Wie viel TNF- $\alpha$  im Serum ist
- Ob das Protein aktiv ist oder nicht

### Praktisches Beispiel:

Makrophagen-Kultur mit LPS-Stimulation:

Western Blotting (Zelllysate): TNF- $\alpha$  = 85% der Kontrolle

ELISA (Kulturüberstand): TNF- $\alpha$  = 2,800 pg/mL

Fazit: Es wurde viel TNF- $\alpha$  Protein hergestellt UND sekretiert

## 3. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

ELISA misst die absolute Konzentration von Protein im Serum, Plasma, Zellkultur-Überstand oder anderen Körperflüssigkeiten in absoluter Konzentration.

- **pg/mL** (Pikogramm pro Milliliter)  
für Zytokine wie TNF- $\alpha$ , IL-6
- **ng/mL** (Nanogramm pro Milliliter)  
für konzentriertere Proteine
- **$\mu$ g/mL** (Mikrogramm pro Milliliter)  
für sehr hohe Konzentrationen

**Normalwerte für TNF- $\alpha$  (Beispiel):**

Gesund: < 5-20 pg/mL  
Leichte Infektion: 20-100 pg/mL  
Moderate Infektion: 100-500 pg/mL  
Schwere Infektion: 500-5,000 pg/mL  
Sepsis/Cytokine-Storm: > 5,000 pg/mL (kann tödlich sein)

**Was ELISA misst:**

- absolute Menge des sekretierten/zirkulierenden Proteins
- ob das Protein tatsächlich im Blut/Serum angekommen ist
- die systemische Auswirkung (nicht nur lokal in der Zelle)

**Was ELISA NICHT misst:**

- wie viel mRNA vorhanden ist
- wie viel Protein in den Zellen ist
- ob das Protein aktiv ist
- auf Einzelzell-Ebene

**Klinische Interpretation:**

ELISA: TNF- $\alpha$  im Serum = 65 pg/mL

Bedeutet: "Es sind 65 Pikogramm TNF- $\alpha$  pro Milliliter Serum vorhanden"

"Das ist 3-13 $\times$  über dem Normalwert"

"Es liegt moderate Entzündung vor"

Dies ist eine ABSOLUTE Konzentration, nicht relativ!

**Praktisches Beispiel:**

Patient mit rheumatoider Arthritis:

ELISA: TNF- $\alpha$  = 85 pg/mL (normal: < 20 pg/mL)

qRT-PCR (Blut): TNF- $\alpha$  mRNA = 3.2-fold erhöht

Western Blotting (Gelenksynovia): TNF- $\alpha$  = 95% (sehr hoch lokal)

Fazit: Überall zu viel TNF- $\alpha$ , von der mRNA über zelluläres Protein bis zum Serum

## 4. Flow Cytometry

Flow Cytometry misst die Expression von Proteinen oder Markern auf der Oberfläche oder im Inneren einzelner Zellen in Prozent und Fluoreszenz-Intensität.

- **% positive Zellen:** Beispiel: 78% von CD4+ T-Zellen exprimieren IL-2
  - Bedeutung: 78% dieser Zellpopulation hat das Merkmal
- **Mean Fluorescence Intensity (MFI):** 0-10,000+ (je nach Instrument)
  - Beispiel: IL-2 Expression MFI = 450 in CD4+ T-Zellen
  - Höhere MFI = mehr Protein pro Zelle

### Was Flow Cytometry misst:

- Wie viele Zellen einer bestimmten Population ein Antigen exprimieren (%)
- Wie viel Antigen pro Zelle vorhanden ist (MFI)
- Zelluläre Heterogenität (nicht alle Zellen sind gleich!)
- Zelloberflächen-Marker und intrazelluläre Proteine

### Was Flow Cytometry NICHT misst:

- Die Serum-Konzentration (misst Zellen, nicht Serum)
- Die mRNA-Menge – Wie viel insgesamt im Körper insgesamt ist –  
Mit zusätzlichen Daten (Zellzahl, Gewicht, etc.) kann man indirekt hochrechnen:  
Diese Hochrechnung ist jedoch nur eine Schätzung, nicht so exakt wie ELISA und sie erfasst nur die gemessenen Zellen (z.B. Blut-Makrophagen), nicht Gewebe-Makrophagen!

### Klinische Interpretation:

Flow Cytometry: 73% von CD8+ T-Zellen exprimieren IFN- $\gamma$   
MFI = 520

Bedeutet: "73% der cytotoxischen T-Zellen haben IFN- $\gamma$  Protein"  
"Der durchschnittliche IFN- $\gamma$ -Gehalt pro Zelle ist 520 (MFI)"  
"Die T-Zell-Antwort ist aktiv"

ABER: Das sagt NICHTS über:

- Wie viel IFN- $\gamma$  insgesamt im Serum ist
- Wie viel IFN- $\gamma$  mRNA vorhanden ist

**Praktisches Beispiel:**

COVID-19 Patient (Tag 3 nach Infektion):

Flow Cytometry:

- 91% CD8+ T-Zellen exprimieren IFN- $\gamma$  (high!)
- MFI = 1,250 (sehr hoch)

ELISA: IFN- $\gamma$  im Serum = 180 pg/mL (normal: < 50)

Fazit: Starke T-Zell-aktivierte IFN- $\gamma$ -Produktion, systemisch messbar