

Geneeskrachtige paddenstoelen

Een literatuurstudie naar de niu-zhang zhi (antrodia camphorate) uit Taiwan

F. Russchen

Inleiding

Paddenstoelen zijn van oudsher als geneesmiddel bekend; ook is bekend dat sommige soorten zijn te eten, andere soorten zijn giftig. Dit heeft te maken met de stoffen die paddenstoelen bevatten, en hoe die inspelen op de metabole kringlopen in ons lichaam.

Complexe koolwaterstoffen, polysacchariden en terpenolen, hebben effect op het immuunsysteem. Van oudsher zijn de paddenstoelen vergeleken met een zenuwstelsel; en in de traditionele geneeskunde wordt de paddenstoelfamilie beschouwd als 'een gevoelige soort, die stoffen uit de omgeving verzamelt'. Dit artikel beschrijft waarop deze vergelijking is gebaseerd. Aandacht wordt gegeven aan een speciale paddenstoel uit Taiwan die tegenwoordig voor haar geneeskundige eigenschappen wordt gekweekt.

Paddenstoelen

"Scientists have only recently confirmed what ancient cultures have known for centuries: mushrooms have within them some of the most potent medicines found in nature. We know that their cellular constituents can profoundly improve the quality of human health..."

Paddenstoelen worden sinds lange tijd in vele gemeenschappen over de hele wereld gewaardeerd als een smakelijke en voedzame voedingsbron. De oude Romeinen beschouwden ze als het voedsel van de goden die door Jupiter tijdens een onweersbui als lichtflitsen naar de aarde werden gegooid. Volgens de Egyptenaren waren ze een gift van de god Osiris. De Chinezen beschouwden ze als le-

venselixer. Vroegere culturen hebben door trial and error een praktische kennis opgebouwd van eetbare en giftige of psychotrope soorten. Paddenstoelen werden veelal als voedingsmiddel gebruikt. Maar met name in het verre oosten was men er zich duizenden jaren geleden al van bewust dat veel eetbare en sommige niet eetbare paddenstoelen goed voor de gezondheid waren.

Volgens een Chinese legende zou Shen Nung, de vader van de landbouw en leider van een oude clan, zichzelf opgelegd hebben alle planten, een voor een, te testen om hun voeding- en medicinale eigenschappen te onderzoeken. Dit is de basis van de Chinese kruidengeneeskunde. De paddenstoelen spelen daarin een belangrijke rol doordat ze complexe organische koolstofverbindingen bevatten. Deze hebben ze nodig omdat ze geen eigen fotosynthese hebben. Ze hebben ook geen eigen 'spijsverteringssysteem': ze nemen hun nutriënten op in opgeloste vorm. Deze passeren de celwanden door absorptie. Dit is een kenmerk voor de hele groep van de fungi (schimmels of zwammen), waartoe de paddenstoelen behoren.

Een paddenstoel of carpofoor is het vruchtlichaam van een fungus. Paddenstoelen zijn door de bijzondere complexe organische koolstofverbindingen die ze bevatten potentiële geneesmiddelen, voedingsmiddel, of dodelijk, afhankelijk of de organische verbinding inpast in de metabole kringlopen van ons lichaam (voeding), of herstelt (geneesmiddel), of verstoort (gif) (*fungus*, Latijn: samentrekking van *funus ago*, vrij vertaald: ik maak een lijk, of ik ben dodelijk). Het is een middel om met zorg te gebruiken en goed te kennen.

Dit artikel geeft uitleg van diverse Chinese paddenstoelensoorten, en hun verschillen.

Geneeskracht van paddenstoelen

De geneeskracht van paddenstoelen is vooral gebaseerd op de bijzondere molecuulverbindingen die zij bevatten. Deze zijn nauw verbonden met de ondergrond waarop de paddenstoel groeit. Dit impliceert een bijzondere samenhang tussen de paddenstoelen en hun omgeving. Over de inhoud van paddenstoelen en de stoffen die zij bevatten is tegenwoordig veel bekend.

De cellen van alle fungi hebben celwanden. Deze zijn typisch opgebouwd uit fibrillair materiaal dat bij elkaar gehouden wordt door suikers, eiwitten, lipiden en een variëteit aan polysacchariden in een complexe gel-achtige matrix. Het fibrillaire materiaal is inert, terwijl de samenstelling van de tussen-gevoegde materialen met de tijd verandert. De functionele componenten zijn van belang voor het transport van nutriënten, voor het metabolisme van niet permeabele stoffen, voor de communicatie en voor aanpassingen van de celwand. Ongeveer 80% van de celwand bestaat uit polysaccharides. Bij de basidomycota bestaat de fibrillaire structuur uit chitine en beta-(1-3 & 1-6)-glucanen en een variëteit aan heteropolysaccharides. De fibrillen bevinden zich vooral daar waar de zwam hecht aan een oppervlakte. Ze zijn uitermate selectief in waar ze hechten, en men veronderstelt dan ook wel dat er zich op het oppervlak van de 'gastheer' een complementair eiwit moet bevinden om hechting mogelijk te maken. Er bestaat dus een uitgebreid herkenning en communicatiesysteem tussen de schimmel en het materiaal waarop hij parasiteert. Het eiwitgehalte van de celwand is zelden meer dan 20% en komt vooral voor als glycoproteïne. Niet alle celwand-eiwit heeft een structurele rol. Eiwitten zijn ook betrokken in herkenning, reproductie, wandaanpassingen en voeding. Samen met hydrofobines (amfotere proteïnes met een hydrofoob buitenoppervlak) zorgen vetten en wassen voor de controle over de beweging van water, met name voor het

voorkomen van uitdroging en voor de hechting aan hydrofobe oppervlakken. Terpenoïden spelen veelal een rol in de bescherming tegen insecten, bacteriën en andere schimmels. Ze veroorzaken de bittere smaak van veel paddenstoelen. De zwaar toxische stoffen die in giftige paddenstoelen gevonden worden zijn veelal bijproducten van een van de metabolische processen. Ze kunnen variëren van peptiden tot alkaloiden. Psychedelische paddenstoelen bevatten alkaloiden die een psychoactief effect op het zenuwstelsel hebben.

Geneeskrachtige effecten

Heetwater-extracten van veel paddenstoelen die in de traditionele Chinese geneeskunde worden gebruikt worden al sinds lang als effectief beschouwd in de behandeling van vele ziekten waaronder verschillende vormen van kanker. Pas sinds een jaar of dertig zijn we in staat de relevante componenten te isoleren en te gebruiken in gecontroleerde experimenten. Veel paddenstoelen blijken immuunsysteem-versterkers. (Zie ook de boekbespreking van Selye in dit jaarboek. Ed.) Alle genoemde medicinale paddenstoelen bevatten polysacchariden, oligosacchariden (glucanen) en sterolen waaraan veelal een antitumor en immuunstimulerende werking wordt toegekend. Verder bevatten ze terpenoïden; sesquiterpenen, triterpenen, diterpenen, en nucleosiden, lignanen en mangaan-superoxide dismutase (Mn-SOD).

De polysacchariden en terpenolen worden in meer detail beschreven.

Polysaccharides

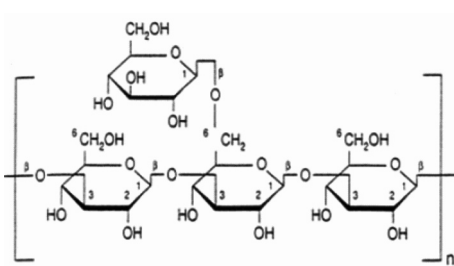
Dat polysaccharides invloed hebben op immuunfuncties is al lang bekend. Ze werden lang beschouwd als klassieke T-lymfocyten-afhankelijke antigenen die geen cel-gemedieerde immuunrespons oproepen. Toch blijken bepaalde polymeren een krachtige immunomodulerende werking te hebben. Of een immunomodulator de immuunrespons versterkt of onderdrukt kan afhangen van vele factoren zoals dosering, toedieningsroute, ti-

ming en frequentie van toediening en natuurlijk van het werkingsmechanisme. Waarschijnlijk bevatten alle basidomyceten biologisch actieve antitumor en immuunstimulerende polysaccharides. Ze komen zowel voor in het vruchtlichaam als in het mycelium. Polysaccharides zijn een structureel zeer diverse groep van biologische macromoleculen. Ze zijn samengesteld uit repeterende eenheden die polymeren zijn van verschillende monosacchariden die met elkaar verbonden zijn door een glycoside-brug. Omdat ze vertakkingen kunnen vormen, hebben polysacchariden een groter potentieel voor structurele variabiliteit dan eiwitten en nucleïnezuren (zie Figuur 1). Ze kunnen daardoor extreem veel biologische informatie bevatten en een belangrijke rol spelen in de precieze regulatiemechanismen van cel-cel interacties van hogere organismen. Het zijn veelal beta-D-glucanen, beta-D-glucanen met heterosaccharides van xylose, mannose, galactose en urinaat, of beta-D-glucaan-proteïne-complexen, de proteoglycanen. Proteoglycanen hebben in het algemeen een sterkere immuun-potentiërende werking dan de afzonderlijke glucanen. Krestin (PSK uit mycelium van *corioles versicolor*), lentinan (uit het vruchtlichaam van *shiitake*) en sonifilan (uit schizo-

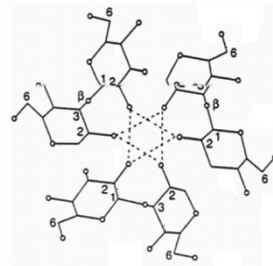
pyllum commune) zijn door Japan en China op de markt gebracht als polysaccharide-antitumor-middelen. Ze worden beschouwd als immunotherapeutische biologische responsmodifiërs die geïndiceerd blijken te zijn bij gastrointestinale-, long- en borstkanker, respectievelijk maagkanker en cervixkanker. De meest actieve polysaccharides blijken die met een (1-3)-beta-D-glucaan-ruggengraat te zijn met daaraan via 1-6-verbindingen gekoppelde beta-D-glucopyranosyl-eenheden. Hierdoor ontstaat een structuur die op een kam lijkt. De immuunpotentiërende werking lijkt af te hangen van een helixconformatie en van de aanwezigheid van hydroxylgroepen aan het buitenoppervlak van de helix. Lentinan is zo'n tripel helix-polysaccharide met vele immuun-potentiërende effecten. De beta-glucaanpolymeren richten specifieke macrofagen, neutrofielen en NK-cellen op tumoren die geopsoniseerd zijn met antistof en C₃. Beta-glucanen lijken daarmee dezelfde specificiteit te hebben als opsoniserende antistoffen. Ze binden aan complement-receptor₃ (CR₃) en bereiden de receptor voor op cytotoxische activering die alleen plaats vindt als CR₃ daarna in contact komt met een door iCR₃ geopsoniseerde doel-immuuncel. Grote b-glucanen blijken

Figuur 1

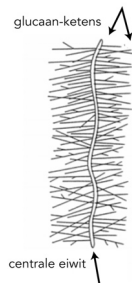
Stoffen die in de paddenstoelen worden gevonden.



A: Primair moleculair diagram van beta-D-glucan (Kidd, 2000).



B: Moleculair model van de rechts-draaiende tripel helix van het beta-D-glucan uit schizophyllum.



C: het bouwplan van paddenstoel-proteoglycaan.

daarnaast in staat om membraan CR₃ van neutrofielen en monocyten te crosslinken, waardoor respiratoire bursts, degranulatie en cytokinenproductie getriggerd worden. Meerdere polysacchariden hebben ook een antivirale, antibacteriële, antimycotische, antioxidante en ontstekingsremmende werking. Een ander belangrijke aloude toepassing is die van bescherming van de lever en behandeling van hepatitis. Recente studies suggereren dat mengsels van glucanen van verschillende paddenstoelen complementaire effecten op het immuunsysteem hebben en dus meer effect dan glucanen van een bron.

Terpenoïden

Polyporales bevatten bepaalde terpenoïden met cytotoxische kwaliteiten. Uit reishi-paddenstoelen en mycelium zijn minstens 100 verschillende terpenoïden geïsoleerd. Uit *ompalotus olearius* en *lampteromyces japonicus* heeft men het cytotoxische sesquiterpeen illudine geïsoleerd dat nu als een semisyn-

thetische variant, HMAF, getest wordt als antikankermiddel.

Chinese geneeskrachtige paddenstoelen

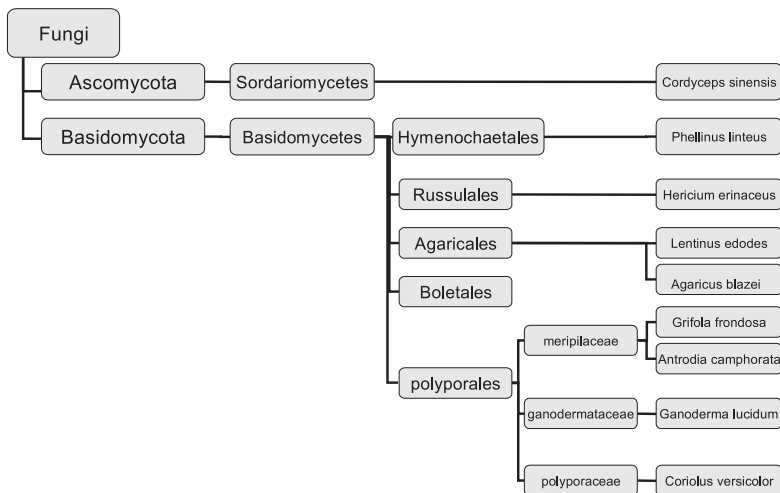
Figuur 2 vat een deel samen van de stamboom van de familie van de fungi, waarvan een aantal geneeskrachtige schimmels (ascomyceten) en paddenstoelen (basidomyceten) worden beschreven. Speciale aandacht wordt gegeven aan een zeer geneeskrachtige paddenstoel uit Taiwan, de antrodia camphorata. Doordat deze paddenstoel breed inzetbaar is, is deze duur en nauwelijks bekend in het westen. Ze worden tegenwoordig apart gekweekt vanwege hun geneeskundig gebruik. In 2004 werd er een symposium gehouden in Taipeh waar de resultaten van onderzoek naar het kweken en de mogelijke toepassingen van antrodia camphorata werden gepresenteerd.

Classificatie van paddenstoelen

Voor paddenstoelen is er een complexe classifica-

Figuur 2

Vereenvoudigd diagram van de taxonomie van een aantal bekende medicinale paddenstoelen.



Figuur 3

De taxonomie van de *antrodia camphorata*. *Antrodia camphorata* is een paddenstoel uit de familie der Fungi.

fungi

> phylum: basidiomycota > klasse: basidiomycetes

> subklasse: agaricomycetidae > orde: polyporales

> familie: meripilaceae > subfamilie: antrodia

tie; Figuur 2 toont daar een deel van. Figuur 3 toont de plaats van de *antrodia camphorata* uit Taiwan binnen deze classificatie.

Schimmels (ascomyceten)

Ascomyceten zijn schimmels met karakteristieke voortplantingsstructuren, de sporenzakjes. Veel gisten en schimmels, maar ook eetbare paddenstoelen zoals morieljes en truffels worden tot deze klasse gerekend. In deze groep vinden we veel schimmels waaruit medicinale stoffen worden gewonnen. Ze produceren biologisch actieve moleculen zoals penicilline (*penicillium chrysogenum*), cyclosporine A, (*beauveria nivea*), een immunosuppressivum dat gebruikt wordt bij orgaantransplantaties, en het cholesterolverlagende middel lovastatine (*aspergillus terreus*). Een in de fytotherapie zeer bekende medicinale schimmel uit de groep van de ascomyceten is *cordyceps sinensis* (rupsendoder) die parasiteert op een rups (lepidoptera), deze doodt en dan achter de kop van de rups uitgroeit. In 1993 werd nog een nieuw ontdekte schimmel beschreven die groeit op de *taxus brevifolius*-boom, en het middel taxol produceert dat een belangrijk medicijn is tegen onder andere borstkanker.

Paddenstoelen (basidiomyceten)

Deze klasse omvat bijna alle schimmels die een vruchtlichaam ontwikkelen, de paddenstoel.

De polyporales vormen een belangrijke orde binnen de basidiomyceten. Zij leven van dood hout, en staan bekend als 'houtrotters'. Ze dragen hun sporen in buisjes. ('polyp-achtig'). De meesten hebben geen steel en groeien als een plank of korst op hout.

In de geneeskunst van het verre oosten zijn bekende polyporales: reishi (*ganoderma lucidum*), maitake (hen van de bossen; *grifola frondosa*), zhu ling (*polyporus umbellatus*; *coriolus umbellatus*), *coriolus versicolor* (kalkoenstaart; *trametes versicolor*), *hericium erinaceus* (leeuwenmanen; *yamabushitake*), *agaricus* (*agaricus blazei*; koninklijke zon; *himematsutake*), *enoki* (*flammulina velutipes*), *shiitake* (*lentinula edodes*).

Binnen de polyporales vormen de *meripilaceae* een aparte familie. Ze worden gekenmerkt door het feit dat ze geen vaste vorm hebben. De bovengenoemde maitake wordt gerekend tot deze familie, evenals het onderwerp van deze literatuurstudie, *antrodia camphorata*, die in Taiwan bekend staat als 'deur tussen het leven en de dood'.

Voordat de *antrodia camphorata* in meer detail wordt beschreven, met de stoffen die deze paddenstoelen bevatten, worden een aantal 'familieleden' uit deze paddenstoelenfamilie gepresenteerd, met eigenschappen waardoor ze bekend zijn.

Antrodia-paddenstoelen

In de *Index Fungorum* worden bijna honderd *antrodia*-species genoemd. *Antrodia camphorata* en *antrodia cinnamomea* zouden dezelfde zijn. De naam is ooit veranderd van *ganoderma camphorata* naar *antrodia cinnamomea* (1995) en vervolgens naar *antrodia camphorata* (1997). Er groeit nog een andere *antrodia*-soort op Taiwan, *antrodia salmonea*. Deze komt voor in hartrotholtes van de *Cunninghamia kohnishi*, een conifeer. Morfologisch lijken beide Taiwanese *antrodia* op elkaar. Een belangrijke mogelijke medicinale toepassing van *antrodia salmonea* zou de behandeling van neuropatische pijn zijn.

Reishi: bekendere neef uit hetzelfde huis

Reishi (*ganoderma lucidum*) behoort tot de familie van de ganodermataceae. Deze groeien als houtachtige planken tegen een boom. Reishi groeit op dezelfde boom als *antrodia camphorata*, maar komt daarnaast op andere boomsoorten voor en kent dus een veel wijdere verspreiding. Reishi is, in tegenstelling tot *antrodia camphorata*, uitgebreid beschreven in de Chinese geneeskunde. De reishi-paddenstoel heeft in het oosten de reputatie van 'ultiem kruid', de 'paddenstoel van de onsterfelijkheid', verworven. Het was meer dan 3000 jaren populair onder heersers in oosterse landen. In de eerste Chinese kruidentekst, *Shennong's Pharmacopeia*, wordt het genoemd als een superieur kruid dat het leven in stand houdt, een stralende gezondheid en een lang leven bevordert door z'n normaliserende werking, en dat geen bijwerkingen heeft, ook niet bij continu gebruik. Volgens dit boek maakt langdurig gebruik van reishi het lichaam licht en jong, verlengt het leven en maakt je tot een onsterfelijke. Het drijft hitte af, detoxificeert, versterkt het hart en de darmfuncties, activeert de stroom van de vitaliteit, tonificeert de nier en lever, verbetert het totale functioneren van het lichaam en frist de huidkleur op. Reishi verwijdert de bloedvaten en verbetert de zuurstofopname-capaciteit in de longen. Omdat het werkt op meerdere orgaansystemen en de werking ervan in balans houdt, wordt reishi wel een *regulator* of adaptogeen genoemd. Gebaseerd op modern onderzoek blijkt reishi anti-tumor-, immuunversterkende, antivirale, cholesterol-verlagende en anti-vermoeidheidseigenschappen te hebben. Er zijn meer dan honderd polysacchariden gevonden in deze zwam. Waaronder beta-D-glucaan, xyloglucaan, unannoglucaan, xylomanoglucaan en andere heteroglucaanen en eiwitcomplexen, die een antitumor werking blijken te hebben door tumor necrose factoren (TNF), interleukine-1 en -6 en T-lymfocyten in het lichaam te verhogen. Mogelijk hebben ze deze effecten door te binden aan membraancomplement-receptoren onder andere op macrofagen en NK-cellen waardoor

de werking van het complementsysteem tegen tumorcellen geactiveerd wordt. Verder stimuleren ze T-lymfocyten in het produceren van meerdere cytokines; interferon-gamma, TNF-alfa en interleukines (1-beta, 2, 6 en 10). Reishi-extract werkt gunstig bij hepatitis B. Voor steroïde-achtige stoffen; ganoderinezuren en ganoderminezuren zijn antivirale (HIV), antihypertensieve, cytotoxische, hepatoprotectieve, histamine release-remmende, plaatjes-aggregatie-remmende en hypocholesterolemische werkingen aangetoond. Reishi bevat verder minstens honderd verschillende terpenoïden waaronder sterk geoxideerde lanostaan triterpenoïden. Sommigen hebben een immuunmodulerende werking. Men heeft ook immunomodulerende proteïnen gevonden met een activiteit die lijkt op die van lectines. Organisch germanium zou ook een rol spelen in de immuunmodulatie.

Coriolus versicolor, nog een verre neef

Coriolus versicolor is een polyporales van de familie van de polyporaceae. Uit mycelium-kweek van *coriolus versicolor* worden PSK (polysaccharide-K) en PSP (polysaccharide-peptide) geïsoleerd in een heetwater-extract. Het glucaan-deel van PSK bestaat uit een beta1-4-hoofdketen met beta1-3-zijketens en beta1-6-ketens die verbonden zijn aan een polypeptide. PSP en PSK verschillen wat betreft samenstellende monosacchariden.

Ze verhogen de aantallen witte bloedcellen, IFN-gamma- en IL-2-productie en de vertraagde overgevoeligheidsreacties. Ze versterken zowel de cellulaire als de humorale componenten van het immuunsysteem. PSK schijnt geen effect te hebben op een normaal functionerend immuunsysteem, maar kan wel het immuun potentieel herstellen wanneer het onderdrukt is door een tumor of door chemotherapie.

Er zijn aanwijzingen dat de effecten van PSK afhankelijk zijn van HLA-typering. Zo zou het beter werken bij patiënten met borstkanker die het HLA B40-antigeen dragen. Verder hebben ze een antitumor-activiteit. Er zijn nog minstens tien andere proteo-

glycanen gevonden in *coriolus versicolor*, waaronder coriolan I en II.

Maitake, de bekende zus

Maitake behoort, evenals *antrodia*, tot de familie van de *meripilaceae*. Het is een zeer smakelijke paddenstoel die toenemende aandacht krijgt van de Japanse en Koreaanse farmaceutische industrie vanwege de antitumor, antidiabetes en antivirale eigenschappen. Maitake heeft ook een cholesterol- en triglyceriden-verlagende invloed. Het vermindert hyperglycemie en hyperinsulinemie.

Maitake bevat grote proteoglycanen waaruit de D-fractie geïsoleerd wordt. Deze D-fractie bevat voornamelijk beta-D-glucaan 1-6-hoofdketens en 1-4-vertakkingen naast de 1-3- en 1-6-vertakkingen die in grotere mate voorkomen. Grifolan is het best onderzochte (1-3)-beta-glucan uit maitake. Het activeert macrofagen en verhoogt de IL-6-, IL-1- en TNF-alfa-productie. Naast deze immunomodulerende en responsmodificerende effecten die leiden tot een antitumor-werking, zijn er in maitake ook glucanen gevonden met een directe cytotoxische werking. Grifon-D veroorzaakte in prostaat-kankercellen *in vitro* oxidatieve membraanschade die leidt tot apoptose. Dit effect werd versterkt door vitamine C. Grifon-D kan oraal worden ingenomen. Het lijkt succesvol in kankertherapie, in het verminderen van de bijwerkingen van chemotherapie in het tegengaan

van met name levermetastases en het werkt immuunstimulerend.

De *antrodia camphorata*

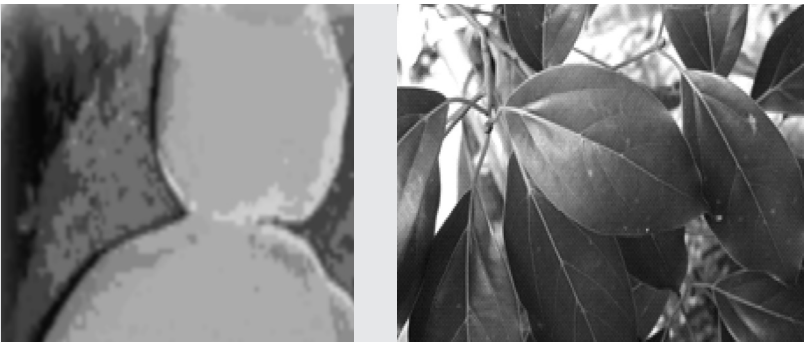
De *Antrodia camphorata* is een zeldzame zwam die alleen voorkomt op Taiwan en daar alleen maar groeit in holtes, rotsspleten, in een zeldzame soort kamferbomen, de *cinnamomum kanehirai*, die ook alleen op Taiwan voorkomt (zie Figuur 4). *Antrodia camphorata* wordt daar wel 'rode robijn in de bossen' genoemd of 'deur tussen het leven en de dood' en 'bloem van de doods-kist'. Door de bewoners van Taiwan werd *antrodia* van origine gebruikt tegen de gevolgen van overmatig alcoholgebruik en bij uitputting. Het blijkt verder z'n diensten te bewijzen als middel tegen voedsel- en medicijnenvergiftiging, diarree, buikpijn, jeuk, allergie, hoge bloeddruk en kanker.

De kamferboom en *antrodia camphorata* zijn sinds enige jaren beschermd op Taiwan, en de wilde paddenstoel is dan ook niet in de handel. Het is verboden om de zeldzame *antrodia* te plukken.

Daartegenover heeft de regering wel onderzoek gestimuleerd naar de mogelijkheden om deze zwam te kweken.

Antrodia camphorata in de natuur

Wilde *antrodia camphorata* groeit in een kamferboom en heeft daardoor een onmiskenbare kamfer-



Figuur 4
De paddenstoel *antrodia camphorata* uit Taiwan met (rechts) de kamferboom (*cinnamomum kanehirai*) waarop deze groeit.

geur. Kamferhout wordt gebruikt om kasten voor zeelieden te maken omdat het hout bestand is tegen de zoute zeelucht. Insecten, vooral motten, worden afgeweerd door de kamfergeur. Denk aan de mottenballen in de kast van oma. Kamfer wordt traditioneel gebruikt in rituelen rond sterven en dood, vooral om de overledene te bevrijden van negatieve energieën. 'Het zuivert de omgeving van negativiteit en kwaadaardigheid'. Op Borneo wordt kamfer verbonden met trouw. Mannen bestudeerden de noesten in de boom om er achter te komen of hun vrouw ze trouw is. Ook wordt de olie wel gesnoven om de seksuele lust te verminderen. Marco Polo noemt kamfer in zijn geschriften: 'de balsam van ziekte'. Gedragen in een zakje om de hals zou het griep en verkoudheden voorkomen. Ook nu gebruiken wij het. We smeren het, bijvoorbeeld als 'dampo', op de borst van kinderen die 'vol zitten'. Men heeft onderzocht of er in de gastheer-boom stoffen voorkomen die de groei van de *antrodia camphorata* stimuleren. Deze groeibevorderende factoren bleken polysacchariden te zijn. In vloeibare mycelia-culturen bevorderden ze met name de vorming van lanostaanproducten die van nature in de vruchtlichamen voorkomen.

Antrodia camphorata in cultuur

Antrodia groeit langzaam. Het feit dat deze schimmel slechts in een boomsoort groeit geeft wel aan dat hij kieskeurig is en niet makkelijk te kweken zal zijn. Omdat ook het hout van dode *cinnamomum kanehirai* niet legaal beschikbaar is, heeft men gezocht naar een manier om *antrodia* mycelium in een vloeibare gefermenteerde cultuur te kweken. Helaas levert deze methode nog nauwelijks triperpenoïden. Men zoekt wel naar aanpassingen van de kweek-media om de terpenoïden-opbrengst te vergroten. Polysaccharides zijn wel aanwezig zoals in mycelia van de wilde variant. Onlangs is het een aantal Taiwanese onderzoekers gelukt om *antrodia camphorata*-carpofoor in een vaste cultuur te kweken. De groeitijd is drie maanden (tegen zeven dagen in de vloeibare kweek). Dit levert een triter-

penoïden-gehalte op dat lager is, maar wat betreft typen terpenoïden wel vergelijkbaar met die van de wilde variant. De polysacchariden-samenstelling in mycelium en carpofoor zou ook verschillen.

Polysacchariden

Door Taiwanese onderzoekers werd uit *antrodia camphorata*-mycelia een polysaccharide-component geïsoleerd, AC-PS, dat antitumor-effecten blijkt te hebben. Het heeft geen directe cytotoxische effecten, maar remt de proliferatie van leukemische cellen door mononucleaire cellen te activeren. Verder werden IL-12-niveaus verhoogd door behandeling met AC-PS (muis). De antitumor-werking van AC-PS wordt dus waarschijnlijk veroorzaakt door de stimulering van een Th1-dominante toestand en killer-activiteiten. Anderen vonden een leverbeschermend effect dat vergelijkbaar zou zijn met dat van mariadistel door een polysaccharide-fractie die ACN-2alpha genoemd is. Het zou de ASAT- en ALAT-stijging die veroorzaakt wordt door propioni-bacteriën LPS voorkomen. Ook is een anti-hepatitis B opervlakte-antigeen-effect gevonden. Polysacchariden van *antrodia camphorata* hebben ook een zekere mate van anti-angionese activiteit. Deze werking zou sterker zijn voor polysaccharides uit *antrodia xantha*. Een polysacchariden-fractie, AC-2, maar niet AC-1, remt dosis-afhankelijk de LPS-geïnduceerde stikstofoxide-productie. De opbrengst van polysacchariden in een vloeibare mycelium-kweek is te beïnvloeden met modificaties van het kweek-medium (Lin et al).

Terpenoïden

Diterpenen: men heeft een aantal -olides en andrographolides gevonden in de vruchtlichamen van *antrodia camphorata*. Een deel bleek *in vitro* een neuroprotectieve werking te hebben tegen abeta. Drie belangrijke triterpenoïden (antcin A, antcin B, en antcin C) werden geëxtraheerd van het vruchtlichaam van *antrodia camphorata*. Later vond men er nog drie waaronder antrocine. In 1996 werden hieraan nog toegevoegd antcin E en F en methylantci-

naat. Vloeiende mycelium-kweken bevatten nauwelijks triterpenen. Er wordt wel gezocht naar kweekmedia die de productie van deze belangrijke stoffen kunnen verhogen (Chang et al).

Sterolen

In 1996 werden twee nieuwe stoffen in *antrodia camphorata* gevonden, waaronder zhankuine-zuur D. Ze hebben de ruggegraat-structuur van ergostaan. Deze werken als antioxidant en remmen de adhesie van neutrofielen. Daarnaast vond men drie componenten met een lanostaan-ruggegraat, stoffen die waarschijnlijk een anti-inflammatoir effect hebben door de vrije radicalen-productie in leucocyten te remmen.

Lipopolysaccharides

Antrodia camphorata bevat een lipopolysaccharide (LPS) dat een anti-inflammatoir effect blijkt te hebben, waarschijnlijk door de preventie van monocytien-adhesie. Terwijl bacteriële lipopolysacchariden veelal proinflammatoir werken, bleek *Antrodia* LPS, dit effect juist tegen te kunnen gaan. Het zou dus ontstekingsremmend kunnen werken bij een *E. coli* infectie. *Antrodia* LPS is opgebouwd uit andere suiker-units dan bacterie LPS. Zo bevat het, in tegenstelling tot *E. coli* LPS, geen galactosamine en glucosamine.

Andere inhoudsstoffen van *antrodia camphorata*

- *Antrodia camphorata* bevat een 1-cysteine-peroxyredoxine, een antioxidant enzym.
- Adenosine, geeft vasorelaxatie.
- Malaat- en succinaat-derivaten (maleimide derivaten), cytotoxische effecten op tumorcellen.

Effectonderzoek

Hoewel *antrodia camphorata* een lange geschiedenis van folkloristisch medicinaal gebruik kent, zijn er nog geen publikaties van klinische onderzoeken. Wel is er de laatste jaren een flinke stroom van publicaties over *in vitro*-onderzoeken en enkele dier-

studies vrijgekomen. De meeste zijn afkomstig van Taiwanese onderzoeksinstituten. Een enkele komt uit Japan. Vooral de anti-inflammatoire effecten, beschermende effecten op de lever en effecten bij verschillende vormen van kanker staan in de belangstelling.

- **Hepatoprotectie en verminderen lever-fibrose** —Het filtraat van gefermenteerde mycelia van *antrodia camphorata* vertraagt bij ratten het ontstaan van lever-fibrose na blootstelling aan CCl₄. Een neutraal polysaccharide (ACN2a) uit mycelia van *antrodia camphorata* bleek de lever van muizen te kunnen beschermen tegen schade door P acnes en LPS.
- **Antihypertensief** —*Antrodia camphorata* vaste toestand-kweken hebben een antihypertensief effect in spontaan hypertensieve ratten.
- **Preventie LDL-oxidatie** —Waterig mycelia-extract van *antrodia camphorata* beschermt LDL tegen oxidatie en beschermt ApoB tegen fragmentatie.
- **Anti-inflammatoir** —Gefermenteerde *culture broth* van *antrodia camphorata* remt LPS-inductie van cytokines, iNOS- en COX-2-expressie door NF-kappaB-activering te blokkeren. Zhankuine-zuren uit *antrodia camphorata* vruchtlichamen verminderen de vrije radicalen-productie door neutrofielen. Twee lanostaan-achtige stoffen uit een mycelium-kweek zouden ook een remmend effect hebben op de vrije radicalen-productie. Polysaccharides van *antrodia camphorata*-mycelium kunnen LPS-geïnduceerde iNOS-, IL6-, IL10-, MCP5- en RANTES-expressie in muizen-macrofagen remmen.
- **Neuroprotectie** —Diterpenen geïsoleerd uit de vruchtlichamen van *antrodia camphorata* bleken *in vitro* een beschermende werking te hebben op neuronen tegen schade door abeta. Adenosine in *antrodia camphorata*-extract heeft een beschermende werking tegen apoptose van PC12-cellen (neuronachtige cellen), geïnduceerd door serumdeprivatie. Een vergelijkbaar effect werd gevonden bij pheochromocytoomcellen.
- **Blaascarcinoom** —*Antrodia camphorata*-extract

remt de groei en proliferatie van overgangscel carcinoma-cel-lijnen, inclusief de metastase-cel-lijnen. Het induceert een fase G(2)M-arrest.

- *Niet kleincellige longkanker* —Een ethanolextract van antrodia camphorata van een solid state fermentatie-cultuur kan de proliferatie van humane kleincellig longcarcinoom A549-cellen remmen, maar niet van de humane foetale long-fibroblast MRC-5. De apoptose lijkt getriggerd te worden door endoplasmatisch reticulum-stress. Een aantal proteïnes bleken gedereguleerd.
- *Borstkanker* —Gefermenteerde *culture broth* van antrodia camphorata induceerde apoptose in MCF-7 borstkankercellen.
- *Leverkanker* —Een methanolextract van vloeibare kweek van antrodia camphorata-mycelia induceerden apoptose en rem van de celgroei in HepG2-cellen door upregulatie van Fas, met activering van de caspase-3- en -8-cascades, en downregulatie van een aantal andere factoren. Ook een extract van de vruchtlichamen had vergelijkbare effecten waarbij de rem van de activiteit van NF-kappaB een rol speelde (Hsu et al). Anderen vonden bij Hep3B-cellen dat onder andere het triggeren van de Ca²⁺/calpaine-route een rol speelde.
- *Leukemiecellen* —De polysaccharide-component, AC-PS, uit antrodia camphorata-mycelia bleek de proliferatie van U937-cellen via activering van mononucleaire cellen te remmen. Dit werd bevestigd in een *in vivo*-studie in muizen met een sarcoom. In deze muizen bleek de cytolytische activiteit van miltcellen te stijgen evenals de productie van IL12. Dit wijst op het bevorderen van een Th1-dominante toestand. HL-60-leukemiecellen werden in een ander onderzoek ook tot apoptose gedwongen.
- *Antiangiogenese* —Anti-angiogenese-effecten van polysacchariden-extracten van verschillende medicinale paddenstoelen werden vergeleken met betrekking tot hun effecten op de inductie van tube-vorming in vasculaire endotheelcellen door vasculaire endotheliale groeifactor. Polysaccharides van antrodia camphorata bleken een matige remmer van de angiogenese. Antrodia xantha-extract deed het beter. Antrodia camphorata-polysacchariden remmen cycline D1-expressie door inhibitie van VEGF-receptorsignaling.

> **Samenvatting**Geneeskrachtige paddenstoelen

In Taiwan wordt momenteel gezocht naar mogelijkheden om de antrodia camphorate-paddenstoel kunstmatig te kweken. Dit is een zeldzame paddenstoel die groeit op een beschermde kamferboom, De paddenstoel staat bekend om haar genees-

krachtige eigenschappen, waarvan resultaten van farmacologisch onderzoek worden beschreven. Ook een aantal andere leden uit deze paddenstoelenfamilie wordt beschreven met de werkzame eigenschappen die zij hebben.

> **Summary**Therapeutic mushrooms

In Taiwan studies are done into the possibilities for cultivating the rare antrodia camphorate mushroom which grows on a protected camphor tree. It is famous for its healing properties, of which the phar-

macological studies are described. Some of the relative species of mushrooms, and their therapeutic properties, are also described.

Bron

Nutramin produceert kruidenproducten volgens wetenschappelijke modellen, op gecontroleerde wijze. Therapeutische planten worden getest op onder

meer zuiverheid en eventuele verontreiniging. Alle gebruikte grondstoffen voldoen aan de eisen van de Europese Farmacopea.