

Annexe

Documentation importante

Remerciements

Nous remercions toute l'équipe de recherche qui a confirmé cette percée médicale avec ingéniosité et persévérance. En premier lieu, il convient de remercier le Dr Waheed Romi, responsable de notre département de recherche sur le cancer, qui a mené et supervisé ces expériences importantes pendant plus d'une décennie. Nous remercions également le Dr Shirang Netke, le Dr Vadim Ivanov, le Dr Raxit Jariwalla, Nusrath Roomi et Tatiana Kalinovsky pour leur contribution à ces découvertes capitales.

Nous sommes reconnaissants à Christian Kammler, Thomas Wenn et Paul Anthony Taylor pour leur concours logistique.

Nous souhaitons également exprimer tous nos remerciements aux membres de notre équipe juridique internationale qui ont travaillé pendant plus d'une décennie à la protection de cette percée et l'ont défendue contre les attaques juridiques du lobby pharmaceutique.

Nous adressons également tous nos remerciements à Barbara Saliger et à Werner Pilniok, ainsi qu'à tous les autres patients qui ont eu le courage de raconter leur vie publiquement.

Nous avons une pensée toute particulière pour les personnes, jeunes et moins jeunes, pour lesquelles cette percée scientifique est arrivée trop tard et qui auraient peut-être eu une chance s'ils n'avaient pas perdu autant de temps dans l'impasse de la "chimio"-thérapie.

Nous remercions tout particulièrement M. August Kowalczyk et M. Jerzy Ulatowski, ainsi que les autres survivants du camp de concentration d'Auschwitz. Ils sont une source d'inspiration permanente pour nous et pour notre travail. Nous les rejoignons dans leur engagement : "Plus jamais !"

Les titres donnés par M. August Kowalczyk aux pages d'introduction de chaque chapitre "La science en tant qu'art" sont l'expression de notre message commun : Les intérêts économiques globaux font passer le profit avant la vie – aujourd'hui comme autrefois.

Nous remercions tout particulièrement les milliers de membres de notre Alliance internationale pour la Santé qui ont soutenu nos recherches depuis plus d'une décennie. Sans vous, cette percée n'aurait pas été possible.

Nous remercions nos familles pour leur soutien et leur patience.

Enfin, nous adressons nos remerciements à tous ceux qui, du fait de leur scepticisme et de leur opposition, ont été une source d'inspiration inestimable.

La publication scientifique, qui est rapportée ci-dessous et qui date de 1992, a posé les bases conceptuelles de nos recherches sur le cancer. Elle a été rédigée par le Dr Rath et soutenue par Linus Pauling, lauréat du Prix Nobel.

Protéolyse induite par la plasmine et rôles de l'apoprotéine(a), de la lysine et des analogues synthétiques de la lysine

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

Résumé

La plupart des maladies humaines, indépendamment de leur origine génétique ou exogène individuelle, utilisent les mêmes mécanismes pathogéniques pour proliférer. L'un de ces mécanismes de base est la propagation de la maladie grâce aux radicaux libres de l'oxygène. Nous allons vous décrire ci-après un autre mécanisme pathogénique universel : la dégradation du tissu conjonctif par la protéase plasmine. Ce mécanisme a déjà été décrit dans le cadre de certaines maladies, mais son caractère universel n'a pas encore fait l'objet de recherches suffisamment approfondies. Nous allons montrer ici que la diffusion du cancer, des maladies cardio-vasculaires (MCV), mais aussi des maladies inflammatoires et de nombreuses autres affections dépendent à différents niveaux de ce mécanisme pathogénique. Les macrophages qui sont activés (globules blancs), mais également les cellules cancéreuses, celles qui sont modifiées par un virus, ainsi que de nombreuses autres cellules pathogènes sécrètent de grandes quantités d'activateurs du plasminogène. Ceci entraîne une activation du plasminogène qui est transformé en plasmine, une enzyme protéolytique, laquelle à son tour active la procollagénase en collagénase (qui induit la dégradation du collagène). La destruction de la matrice extracellulaire qui résulte de ces processus est une condition indispensable à la prolifération et au développement d'une maladie. La plupart des maladies aiguës et chroniques se servent de ce mécanisme pathogénique pour se développer. Ce mécanisme est une réaction excessive d'un processus qui a lieu dans une multitude de systèmes cellulaires de l'organisme humain dans des conditions physiologiques normales. Cette réaction excessive dans des conditions pathologiques est le résultat d'un déséquilibre chronique entre les activateurs et les inhibiteurs de ce mécanisme. L'apoprotéine(a), Apo(a) peut, en vertu de sa ressemblance structurelle avec le plasminogène, être un inhibiteur endogène concurrentiel de la protéolyse induite par la plasmine et inhiber la dégradation des tissus. L'acide aminé essentiel L-lysine,

inhibiteur exogène, influence ce mécanisme. L'administration thérapeutique de L-lysine et de dérivés de la lysine, tels que l'acide tranexamique, devrait permettre un contrôle efficace de la dégradation des tissus induite par la plasmine.

La confirmation clinique complète de cette recherche permettra d'améliorer notamment les options thérapeutiques des formes avancées de maladies cardio-vasculaires, d'un cancer et de maladies inflammatoires et infectieuses, y compris du SIDA.

Introduction

Au cours de ces dernières années, une protéine extraordinaire de l'organisme humain a de plus en plus fasciné la communauté internationale scientifique : l'apoprotéine(a) [Apo(a)]. Durant les trois dernières décennies qui ont suivi sa découverte, l'Apo(a) a occupé une place de choix dans le débat relatif à ses effets néfastes sur la santé des personnes, en particulier en ce qui concerne les maladies cardio-vasculaires (MCV). Nous ne pouvions pas accepter le fait que l'Apo(a) avait uniquement des propriétés négatives. Selon les lois de l'évolution, l'Apo(a) devait avoir des vertus bienfaitrices nettement supérieures à ses inconvénients. En conséquence, nous avons découvert que, dans des conditions physiologiques, l'Apo(a) fait fonction de "protéine adhésive" lors du développement et de la croissance de nos organes. Dans les états pathologiques, l'Apo(a) est principalement une substance qui pallie à une carence en vitamine C, compense un dysfonctionnement du métabolisme du collagène et augmente la stabilité des tissus en favorisant leur réparation (1).

De plus, nous avons démontré que l'Apo(a) fait office d'inhibiteur de mécanismes importants qui sont impliqués dans la prolifération de nombreuses maladies. Ces mécanismes pathogéniques sont favorisés par une carence en vitamine C. L'un des plus largement répandus est l'effet nocif des radicaux libres de l'oxygène, qui est atténué par l'action antioxydante de l'Apo(a), celle-ci jouant un rôle de protéine thiol (2).

L'Apo(a) nous a également amené à déterminer l'importance globale d'un autre mécanisme pathogénique : la dégradation enzymatique du tissu conjonctif par la plasmine, une enzyme protéolytique (protéase). Nous avons récemment établi que l'Apo(a), en vertu de sa ressemblance structurale avec le plasminogène, fait office d'inhibiteur concurrentiel de la protéolyse induite par la plasmine (3).

Dans cette publication, nous décrivons le caractère universel de ce mécanisme et le rôle de l'Apo(a) de façon détaillée.

La protéolyse induite par la plasmine a déjà été décrite comme étant un mécanisme pathogénique pour certaines maladies, comme par ex. le cancer et certaines maladies virales (4,5). Cependant, en cas de maladies cardio-vasculaires, ce mécanisme a, jusqu'à présent, été peu, voire pas du tout, pris en considération. La compréhension incomplète du caractère de ce mécanisme pathogénique est encore soulignée par l'absence d'une large utilisation thérapeutique de la L-lysine et de ses analogues synthétiques qui sont des inhibiteurs exogènes de ce processus. Le manque de connaissances continue d'avoir des conséquences très néfastes pour la santé humaine et empêche que des millions de patients puissent subir un traitement optimal. Cette publication a pour objectif de combler ce vide et d'exposer les motifs rationnels d'une large utilisation de la lysine et de ses analogues synthétiques lors de traitements cliniques.

Protéolyse induite par la plasmine dans des conditions physiologiques normales

La protéolyse induite par la plasmine est un mécanisme physiologique qui se déroule partout dans l'organisme humain. Les principaux systèmes cellulaires de défense, les monocytes, les macrophages et les neutrophiles, emploient ce mécanisme pour migrer dans l'organisme. Ils sécrètent des activateurs du plasminogène qui, à leur tour, transforment le plasminogène en plasmine et activent cette dernière. Ce mécanisme est particulièrement efficace en cas de fortes concentrations de proenzyme plasminogène dans le sang et dans les tissus, ce qui représente un énorme potentiel d'activité protéolytique. La protéase plasmine une fois activée convertit alors des procollagénases en collagénases (6) et active très probablement aussi d'autres enzymes ; ce processus entraîne une dégradation locale du tissu conjonctif et prépare le terrain pour la migration des macrophages à travers l'organisme. L'action protéolytique de la plasmine est également impliquée dans l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins (7). Elle permet la sortie des monocytes et autres cellules sanguines du flux sanguin et leur infiltration dans les tissus qui en ont un besoin accru. Les conditions physiologiques, au cours desquelles se produit une protéolyse induite par la plasmine, incluent différentes formes de formation et de réorganisation des tissus, telles que celle des nerfs, des vaisseaux sanguins et joue très probablement un rôle dans la croissance.

La protéolyse induite par la plasmine pendant la transformation des organes reproducteurs chez la femme est d'une importance particulière. Grâce à une stimulation hormonale, les cellules des glandes mammaires et utérines sécrètent des activateurs de plasminogène et déclenchent ainsi des modifications morphologiques des organes pendant la grossesse et la lactation (4). L'ovulation est un exemple particulièrement marquant de l'efficacité de ce mécanisme. L'hormone lutéinisante (LH) et l'hormone folliculo-stimulante (FSH) activent la sécrétion d'activateurs du plasminogène dans les cellules de la granulosa (8). La dégradation du tissu conjonctif ovarien qui s'ensuit est une condition indispensable à l'ovulation (illustration 1a). De la même façon, les cellules trophoblastiques utilisent une protéolyse induite par la plasmine pour envahir la paroi de l'utérus au cours de la nidation de l'embryon au début de la grossesse. Dans tous les processus indiqués ci-dessus, cette production d'enzymes est passagère et réglée avec précision par des hormones et d'autres mécanismes de contrôle.

Protéolyse induite par la plasmine dans des conditions pathologiques

La dégradation des tissus induite par la plasmine contribue à la prolifération de la plupart des maladies. Le fait que de tels mécanismes soient déclenchés par des pathogènes revêt un intérêt particulier, comme c'est le cas pour la défense des cellules hôtes (par ex. les macrophages). Lors de la survenue de conditions pathologiques les plus diverses, les macrophages sont "activés". Cette activation est le reflet d'un état particulier d'alerte qui est caractérisé par une sécrétion abondante de substances. Celles-ci comprennent des métabolites de l'oxygène, des collagénases, des élastases et des activateurs du plasminogène en quantité sensiblement plus importante.

Il est évident que ce mécanisme doit être contrôlé avec précision. C'est pour cette raison que les macrophages sécrètent également des substances inhibitrices, telles que les inhibiteurs de plasmine et l'alpha-2- macroglobuline qui sont en mesure d'inactiver la plasmine et de nombreuses autres protéases. Tout déséquilibre dans ce système de contrôle conduit à une réaction excessive de ce mécanisme et, de ce fait, à une dégradation continue des tissus. L'activation chronique des macrophages et une surréaction des mécanismes de contrôle entraînent par la suite une dégradation persistante du tissu conjonctif et une accélération de la prolifération de la maladie. De ce fait, il est évident qu'une dégradation des tissus induite par la plasmine contribue, à divers niveaux, à la progression des maladies.

Ce mécanisme n'est cependant pas limité aux macrophages et autres cellules du système immunitaire de l'organisme. Dans les pages suivantes, nous allons aborder de façon plus détaillée ce mécanisme pathogénique relatif aux principales maladies.

Cancer

La transformation maligne de nombreuses cellules de l'organisme entraîne une production incontrôlée d'activateurs du plasminogène. Dans ce cas, la sécrétion de ces substances n'est pas un phénomène temporaire, mais plus exactement une caractéristique des cellules malignes. L'importance de l'augmentation de la production d'activateurs du plasminogène – de 10 à 100 fois plus – rend cette enzyme unique dans le cadre des modifications biochimiques qui sont liées à une mutation cancérogène. En outre, la sécrétion d'activateurs du plasminogène se produit indépendamment d'un mécanisme d'induction et peut être due à des agents infectieux, tels que des virus ou des substances chimiques cancérogènes.

Le fait que la quantité d'activateurs du plasminogène sécrétée est généralement liée au degré de malignité des cellules cancéreuses est déterminant (4,5). Des études histologiques du système immunitaire ont montré que la plus forte concentration d'activateurs du plasminogène se situait à proximité d'une tumeur, c.-à-d. à l'endroit où elle est la plus invasive (9).

Ne serait-ce qu'en raison du rôle important de la protéolyse induite par la plasmine dans les organes reproducteurs de la femme dans des conditions physiologiques normales, il n'est pas surprenant qu'un "dérèglement" incontrôlé de ce mécanisme entraîne très souvent la formation de tumeurs malignes à ce niveau. Les cellules d'un cancer du sein, de l'utérus, des ovaires, ainsi que celles d'autres organes sécrètent continuellement de grandes quantités d'activateurs du plasminogène, détruisent la matrice de tissu conjonctif environnante et préparent ainsi le terrain à la croissance de tumeurs invasives. Ces mécanismes sont également impliqués dans la prolifération du cancer de la prostate, une des formes de cancer les plus fréquentes chez l'homme.

La protéolyse induite par la plasmine est également déterminante dans l'évolution métastatique d'un cancer. Comme nous l'avons dit plus haut, la plasmine entraîne une plus grande perméabilité des vaisseaux sanguins et facilite, de ce fait, la propagation des cellules tumorales.

Bien entendu, ce mécanisme pathogénique n'est pas limité aux organes reproducteurs. La dégradation des tissus induite par la plasmine a été documentée dans le cas de tumeurs des ovaires, de l'endomètre, du col de l'utérus, du sein, du côlon, des poumons, de la peau (mélanome) et de bien d'autres formes (4), ce qui indique que la plupart des cancers se servent de ce mécanisme pour proliférer.

Les maladies infectieuses et inflammatoires

Tout comme pour les cellules tumorales, il s'est avéré que les cellules modifiées par des virus sécrètent également des activateurs du plasminogène (4,5). Ces cellules activent le plasminogène dans leur environnement immédiat, par ex. le tissu pulmonaire et facilitent ainsi le développement local de l'infection. Simultanément, la plasmine augmente la perméabilité des vaisseaux sanguins et favorise ainsi la propagation de l'infection.

Il y a de bonnes raisons de penser que d'autres agents pathogènes utilisent également ce mécanisme pendant le processus de l'infection. Les activateurs du plasminogène jouent un rôle important lors de tous processus inflammatoires en général. La production des activateurs du plasminogène par les macrophages et les granulocytes est étroitement liée à différents modulateurs de l'inflammation. La sécrétion de ces enzymes est stimulée par l'amiante, la lymphokine et l'interféron et elle est inhibée par des agents anti-inflammatoires, tels que les glucocorticoïdes. La protéolyse induite par la plasmine a été documentée chez des patients présentant une série de maladies inflammatoires, telles que des rhumatismes articulaires chroniques, une vascularite d'origine allergique, des colites spasmodiques, une sinusite chronique, une maladie démyélinisante et de nombreuses autres affections (4). Il est donc probable que la dégradation des tissus induite par la plasmine soit un mécanisme pathogénique important lors de maladies inflammatoires chroniques.

Les maladies cardio-vasculaires

Les macrophages activés jouent un rôle important dans le développement des maladies cardio-vasculaires. Les monocytes pénètrent dans la paroi des vaisseaux sanguins, où ils se transforment en macrophages. Leur activation à l'intérieur de la paroi vasculaire est favorisée par les lipoprotéines oxydantes modifiées et par d'autres mécanismes complexes (3,10). Dès qu'ils sont activés, une série de processus se produit, tels ceux

qui ont lieu lors de nombreuses autres maladies : une augmentation de la sécrétion d'activateurs du plasminogène, une activation des procollagénases par la protéase plasmine et la dégradation du tissu conjonctif dans les parois des vaisseaux sanguins. Simultanément, la plasmine augmente la perméabilité de celles-ci, ce qui entraîne un accroissement supplémentaire du potentiel invasif des constituants du plasma. La perpétuation de ces mécanismes pathogéniques entraîne la formation de lésions dans les vaisseaux et l'athérosclérose.

Ce mécanisme est particulièrement efficace lorsque les parois des vaisseaux sanguins sont déjà déstabilisées du fait d'une carence en vitamine C. Comme nous l'avons décrit récemment en détails (3), cette instabilité est apparente principalement aux endroits, où les conditions hémodynamiques sont altérées, comme au niveau des ramifications des artères coronaires. Il n'est donc pas surprenant que de grandes quantités d'activateurs du plasminogène aient été détectées chez l'homme au niveau de ces ramifications artérielles. En outre, des activateurs du plasminogène se sont formés en quantités généralement plus importantes près des dépôts d'athérome que sur les parois artérielles normales (11).

Il faut noter ici que ces observations faites il y a déjà longtemps n'ont pas été approfondies de façon systématique. Cette négligence laisse présumer que le caractère universel de la protéolyse non contrôlée induite par la plasmine dans le cadre de la prolifération des maladies n'a pas encore été complètement analysé. L'objectif de cette publication est précisément de combler ce vide.

L'apoprotéine(a) - Un inhibiteur de la protéolyse induite par la plasmine

En identifiant l'importance globale de la protéolyse induite par la plasmine dans le cas de la plupart des maladies, nous avons à nouveau pris comme point de départ l'Apo(a) et l'augmentation des besoins en celle-ci, qui se reflète par sa concentration élevée dans le plasma lors de nombreuses pathologies. Comme nous l'avons signalé plus haut, l'Apo(a) a une multitude de fonctions dans des conditions physiologiques (normales) et pathologiques. Ici nous nous concentrons sur le rôle de l'Apo(a) en tant qu'inhibiteur concurrentiel endogène de la protéolyse induite par la plasmine et de la dégradation des tissus.

L'Apo(a) est une glycoprotéine avec une structure unique. Elle se compose essentiellement d'une séquence répétitive de structures de kringles, qui

ressemblent fortement au kringle IV de la molécule de plasminogène. Le gène de l'Apo(a) est situé à proximité directe du gène du plasminogène sur le chromosome 6. Il y a une théorie qui consiste à dire que la molécule d'Apo(a) dérive de la molécule de plasminogène ou bien que les deux gènes proviennent d'un ancien gène commun (12).

Jusqu'à ce jour, il n'y a aucune explication quant à la raison pour laquelle, parmi les cinq structures de kringles de plasminogène, c'est presque exclusivement le kringle IV qui a été choisi par la nature pour composer la molécule d'Apo(a). Nous pensons que ce choix du kringle IV n'est pas une pure coïncidence, mais plutôt que sa structure ou sa fonction dans la molécule de plasminogène sont au moins une des raisons pour lesquelles il se retrouve sans arrêt dans l'Apo(a).

Partant de là, nous pensons que l'Apo(a), en vertu de ses multiples structures du kringle IV, est un inhibiteur concurrentiel de la protéolyse induite par la plasmine. L'Apo(a) pourrait être impliquée dans le contrôle de ce mécanisme sans altérer les fonctions importantes du plasminogène qui sont régies par d'autres kringles de la molécule de plasminogène.

En conséquence, plus une molécule d'Apo(a) contient de séquences kringle IV, plus l'action inhibitrice de cette isoforme d'Apo(a) serait efficace. Ce concept pourrait non seulement expliquer le choix préférentiel du kringle IV par rapport aux autres structures, mais il pourrait également expliquer la grande variation de concentrations plasmiqes de Lp(a) génétiquement déterminées qui est en grande partie le reflet de la relation inverse entre le nombre de séquences intramoléculaires de kringle IV et le taux de synthèse de molécules d'Apo(a).

Une preuve supplémentaire du rôle de l'Apo(a) dans le contrôle de la protéolyse induite par la plasmine est fournie par un certain nombre d'observations. Il a été montré que l'Apo(a) atténue la fibrinolyse induite par les activateurs tissulaires du plasminogène et intervient de façon concurrentielle dans les mécanismes d'induction du plasminogène et de la plasmine (14). De plus, les études immunohistologiques faites dans le cadre de diverses maladies ont montré que l'Apo(a) se dépose de préférence aux endroits, où les besoins d'un contrôle de la protéolyse induite par la plasmine sont accrus. Dans plusieurs centaines d'échantillons de vaisseaux sanguins représentant divers stades de maladies cardio-vasculaires, l'Apo(a) a été localisée principalement dans le sous-endothélium, très probablement là où il s'oppose à une augmentation de la perméabilité endothéliale.

Lors d'une athérosclérose avancée, l'Apo(a) a été localisée autour du noyau de la lésion et, en particulier, en bordure de celle-ci (15), c.-à-d. aux principaux endroits où des processus de réparation ont lieu en permanence. Dans une étude morphologique complète portant sur différentes formes de cancer, des dépôts d'Apo(a) ont été trouvés à proximité du processus cancéreux (Dr. A. Niendorf, communication personnelle). Les deux études ont été faites avec les mêmes anticorps monoclonaux qui n'interagissaient pas avec le plasminogène. De plus, il existe également un rapport concernant le dépôt d'Apo(a) dans les vaisseaux capillaires lors de processus inflammatoires (16).

Nous partons du principe qu'il sera prouvé que l'Apo(a) joue également un rôle important dans la lutte contre les maladies infectieuses, y compris le SIDA. Le rôle de l'Apo(a) en tant qu'inhibiteur concurrentiel de la protéolyse induite par la plasmine ne se limite pas aux situations pathologiques. Une augmentation des besoins en Apo(a) a également été observée au cours de la période de transformation de l'utérus en début de grossesse (17).

En résumé, on peut penser que l'Apo(a) est un élément important du système de contrôle endogène de la protéolyse induite par la plasmine. L'Apo(a) pourrait soutenir l'antiplasmine et les autres inhibiteurs endogènes de ce mécanisme, en particulier pendant l'activation chronique au cours de l'évolution de maladies chroniques. Outre les inhibiteurs endogènes de la dégradation du tissu induite par la plasmine, il existe également des inhibiteurs exogènes. L'importance particulière du mécanisme pathologique décrit ici montre immédiatement la grande valeur de ces derniers pour la thérapie de nombreuses maladies.

L'utilisation thérapeutique de la lysine et d'analogues synthétiques de la lysine

La lysine, un acide aminé essentiel, est l'inhibiteur naturel le plus important de ce mécanisme. Contrairement à l'inhibition concurrentielle par l'Apo(a), la lysine empêche la protéolyse induite par la plasmine d'une manière directe. Cet acide aminé atténue, au moins en partie, l'activation excessive de la plasmine en occupant les récepteurs de cette substance sur la molécule de plasminogène. Étant donné que cet acide aminé est essentiel, sa disponibilité ne peut pas être réglée de manière endogène. Un apport insuffisant de lysine par l'alimentation entraîne inévitablement une carence en celle-ci et affaiblit ainsi les défenses naturelles qui permettent de lutter contre ce méca-

nisme pathologique. En outre, l'activation permanente du plasminogène par des macrophages, par des cellules cancéreuses ou par des cellules transformées par des virus a comme conséquence une augmentation supplémentaire de cette déficience relative en lysine et, de ce fait, une accélération du développement de la maladie. Les bienfaits thérapeutiques de la lysine, lorsqu'elle est prise en combinaison avec de la vitamine C, ont été documentés dans le cadre de nombreuses maladies, parmi lesquelles les maladies virales (18) et, récemment, les maladies cardio-vasculaires (19).

Les analogues synthétiques de la lysine, tels que l'acide epsilon-aminocaproïque, l'acide p-aminométhylbenzoïque et l'acide trans-aminocyclohexanoïque (acide tranexamique), sont des inhibiteurs efficaces de la protéolyse induite par la plasmine. Ces substances, en particulier l'acide tranexamique, ont été employées avec succès dans le traitement de nombreuses maladies, telles que l'angio-œdème, la colite ulcéreuse et bien d'autres encore. Les résultats les plus remarquables ont été obtenus dans le traitement de patientes présentant un cancer du sein (20) et des ovaires (21) à un stade avancé, de même que d'un cancer d'autres organes (22). Nous avons récemment proposé l'utilisation thérapeutique des analogues synthétiques de la lysine pour réduire les plaques d'athérome (3).

Sur la base du travail présenté ici, des études cliniques complètes devraient être lancées sans plus tarder pour établir le rôle important de la lysine en matière de prévention et de traitement de diverses maladies. Une prise quotidienne de 5 grammes de lysine et plus (19, 23) a été documentée comme étant sans effets secondaires. Sur la base des résultats thérapeutiques encourageants obtenus avec l'acide tranexamique, en particulier dans l'inhibition et la réduction de l'évolution de cancers à un stade avancé, ces substances devraient être dès à présent testées de façon intensive pour être largement utilisées comme thérapie clinique, principalement pour les formes avancées de cancer, de maladies cardio-vasculaires et du SIDA.

Une explication possible de la raison pour laquelle cela ne s'est pas encore produit tient peut-être au fait que ces substances peuvent être à l'origine de problèmes de coagulation. Cependant, étant donné qu'il s'agit d'inhibiteurs de la protéase, ces substances empêchent non seulement la fibrinolyse, mais inhibent également la coagulation (24). En outre, l'acide tranexamique a été utilisé pendant plus de 10 ans sans complications cliniques (25). Nous pensons que le risque de tout problème de coagulation sanguine est encore réduit grâce à une combinaison de ces composés avec de la vitamine C et d'autres vitamines qui ont des propriétés anticoagulantes (3).

Toutefois, cette considération médicale n'est pas le seul facteur qui explique la raison pour laquelle ces composés ne sont pas employés plus souvent et pourquoi des milliers de patients sont encore privés d'une thérapie optimale. Il y a également un facteur économique. La protection des brevets est la ligne directrice de toute entreprise pharmaceutique en matière de développement et de lancement d'un médicament. La lysine - comme beaucoup d'autres substances nutritives - n'est pas brevetable et les brevets qui avaient été délivrés pour les analogues synthétiques de la lysine, y compris l'acide tranexamique, sont arrivés à expiration. Le fait que ces substances soient négligées peut s'expliquer d'un point de vue économique. Mais, vu sur le plan de la santé humaine, il n'y a aucune justification à cette perte de temps.

Conclusion

Nous avons décrit ici la protéolyse induite par la plasmine comme étant un mécanisme pathogénique universel qui contribue à la propagation du cancer, des maladies cardio-vasculaires, des maladies inflammatoires et à celle de nombreuses autres affections. La dégradation des tissus induite par la plasmine dans des conditions pathologiques est le résultat d'une réaction exagérée d'un mécanisme physiologique. Nous pensons que l'Apo(a) agit en tant qu'inhibiteur endogène concurrentiel de ce mécanisme. Sur la base du choix préférentiel de l'Apo(a) au cours de l'évolution de l'homme, il n'est pas surprenant que cette protéine nous permette d'identifier l'importance capitale de ces mécanismes pathogéniques.

La confirmation clinique de la valeur thérapeutique de la lysine et de ses analogues synthétiques ouvrira de nouvelles possibilités pour traiter efficacement des millions de personnes. Nous pensons que l'utilisation de la lysine et de ses dérivés synthétiques, en particulier en combinaison avec la vitamine C, sera un tournant décisif en matière de contrôle de différents types de cancer, de maladies infectieuses, y compris le SIDA, ainsi que de nombreuses autres affections.

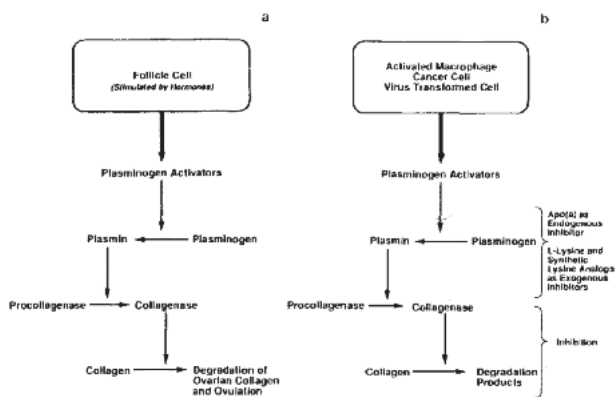
Bibliographie

1. Rath M, Pauling L. Apoprotein(a) is an adhesive protein. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:139-143.
2. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990; 87:6204-6207.
3. Rath M, Pauling L. Solution of the puzzle of human cardiovascular disease: Its primary cause is ascorbate deficiency, leading to the deposition of lipoprotein(a) and fibrinogen/fibrin in the vascular wall. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:125-134.
4. Danø K, Andreassen PA, Grøndahl-Hansen J, Kristensen P, Nielsen LS and Skriver L: Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Advances in Cancer Research* 1985; Vol 44, Academic Press.
5. Reich E: Activation of plasminogen: a general mechanism for producing localized extracellular proteolysis. *Molecular Basis of Biological Degradative Processes*. Berlin RD, Herrmann H, Lepow TH, Tanzov T (eds), 1978, Academic Press Inc., New York.
6. Werb Z, Mainardi CL, Vater CA, and Harris Jr ED: Endogenous activation of latent collagenase by rheumatoid synovial cells. *N.Engl.J.Med.* 1977 #18; 296:
7. Ratnoff OD. Increased vascular permeability induced by human plasmin. In: *Vascular Permeability and Plasmin*. 1965.
8. Strickland S & Beers WH. Studies on the role of plasminogen activator in ovulation. *J.Biol.Chem.* 1976; 251:5694-5702.
9. Skriver L, Larsson L-I, Kielberg V, Nielsen LS, Andresen PB, Kristensen P, & Danø K. Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J.Cell Biol.* 1984; 99:752-757.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, & Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924.
11. Smokovitis A: A new hypothesis: possible mechanisms in the involvement of the increased plasminogen activator activity in branching regions of the aorta in the initiation of atherosclerosis. *Thromb-Haemost.* 1980; 43(2):141-148.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, and Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-137.
13. Trexler M, Vali Z. & Patthy L. Structure of the w-aminocarboxylic acid-binding sites of human plasminogen. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:7401-7406.
14. Edelberg JM, Pizzo SV: Lipoprotein(a): The link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991;5:135-143.
15. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U and Diétel M: Morphological detection and quantification of lipoprotein(a) deposition in atherosclerotic lesions of human aorta and coronary arteries. *Virchow's Archiv A Pathol. Anat.* 1990;417:105-111.
16. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC & Nachman RL. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *J.Biol.Chem.* 1991; 266:2459-2465.

17. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP & Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein-a concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism* 1986; 35:333-336.
18. Griffith RS, Walsh DE, Myrnel KH, Thompson RW, Behforooz A. Success of L-lysine therapy in frequently recurrent herpes simplex infection. *Dermatologica* 1987; 130:183-190.
19. Pauling L. Case report: Lysine/ascorbate-related amelioration of angina pectoris. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:144-146.
20. Astedt B, Mattsson W, Tropé C. Treatment of advanced breast cancer with chemotherapeutics and inhibition of coagulation and fibrinolysis. *Acta Med. Scand.* 1977;201:491-493.
21. Astedt B, Glifberg I, Mattsson W, Tropé C. Arrest of growth of ovarian tumor by tranexamic acid. *JAMA* 1977; 238:154.
22. Markus G. The role of hemostasis and fibrinolysis in the metastatic spread of cancer. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1984; 10:61-70.
23. Rose WC, Johnson JE & Haines W. The amino acid requirement of man. *J Biol Chem* 1950;182:541-556.
24. Aoki N, Naito K, & Yoshida N. Inhibition of platelet aggregation by protease inhibitors. Possible involvement of proteases in platelet aggregation. *Blood* 1978; 52:1-12.
25. Munch EP & Weeke B. Non-hereditary angioedema treated with tranexamic acid. *Allergy* 1985; 40: 92-97.

Plasmin-Induced Proteolysis, Apoprotein(a) and Lysine

Figure 1.
Plasmin-induced proteolysis under physiological and pathophysiological conditions.



(a): Plasmin-induced proteolysis and ovulation. During the female cycle hormones induce the secretion of plasminogen activators from granulosa cells in the follicle. The activation of plasminogen to plasmin is followed by the activation of procollagenase to collagenase, leading to the proteolytic degradation of the ovarian stroma. This precisely regulated proteolytic cascade is the precondition for ovulation.

(b): Plasmin-induced proteolysis under pathological conditions. Similar mechanisms take place under pathophysiological conditions. In virtually all pathological conditions plasminogen activators are secreted by different cell systems including cancer cells, virally transformed cells, as well as by defending host cells such as activated macrophages. Any imbalance between activating and inhibiting mechanisms leads to continuous proteolytic degradation of the connective tissue thereby facilitating disease proliferation. Apo(a), by virtue of its homology to plasminogen, is proposed to be an endogenous competitive inhibitor of this pathway under physiological and particularly under pathophysiological conditions. The essential amino acid L-lysine and synthetic lysine analogs are effective therapeutic inhibitors of this pathway.

↓ secretion; ↓ catalysis

La reproduction ci-dessus est la copie d'une page
de la version originale publiée en 1992.

PUBLICATIONS DE NOS TRAVAUX

CANCER DE LA PROSTATE

In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Prostate PC-3 Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *In Vivo*, 2005, 19(1), 179-184.

Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine and Epigallocatechin Gallate in Prostate Cancer Cell Lines PC-3, NCaP, and DU145. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 2004, 115:1-6

CANCER DES TESTICULES

Inhibitory Effects of a Nutrient Mixture on Human Testicular Cancer cell Line NT 2/DT Matrigel Invasion and MMP Activity. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007 24(2): 183-188

CANCER DU SEIN

In Vitro and In Vivo Antitumorigenic Activity of a Mixture of Lysine, Proline, Ascorbic Acid and Green Tea Extract on Human Breast Cancer Lines MDA MB-231 and MCF-7. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Medical Oncology* 2005, 22(2) 129-38

Modulation of N-Methyl –N-Nitrosourea-Induced Mammary Tumors in Sprague-Dawley Rats by Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Green Tea Extract. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Breast Cancer Research*, 2005, 7:R291-R295

A combination of green tea extract, specific nutrient mixture and quercetin: An effective intervention treatment for the regression of N-Methyl –N-Nitrosourea (MNU)-Induced mammary tumors in Wistar rats. Anup Kale, Sonia Gawande, Swati Kotwal, Shrirang Netke, M.W. Roomi, V. Ivanov, A. Niedzwiecki, M. Rath *Oncology Letters*, 2010, 1:313-317

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Suppression of Human Cervical Cancer Cell Lines HeLa and oTc2 4510 MMP Expression and Matrigel Invasion by a Mixture of Lysine, Proline, Ascorbic Acid, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16:1241-1247

CANCER DES OVAIRES

In vitro modulation of MMP-2 and MMP-9 in human cervical and ovarian cancer cell lines by cytokines, inducers and inhibitors. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2010; 23(3):605-614

Inhibition of MMP-2 Secretion and Invasion by Human Ovarian Cancer Cell Line SKOV-3 with lysine, proline, arginine, ascorbic acid, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath
Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2006; 32(2): 148-154

CANCER DU CÔLON

In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Colon Cancer Cell HCT 116 Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports*, 2005, 12 (3), 421-425

Synergistic Effect of Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Epigallocatechin Gallate on Colon Cancer Cell Line HCT 116. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath
Journal of the American Nutraceutical Association, 2004, 7 (2): 40-43

CANCER DES OS

Naturally Produced Extracellular Matrix Inhibits Growth Rate and Invasiveness of Human Osteosarcoma Cancer Cells. V. Ivanov, S. Ivanova, M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(2): 209-217

Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Tea Extract on Human Osteosarcoma Cell Line MNNG-HOS Xenografts in Nude Mice: Evaluation of Tumor Growth and Immunohistochemistry. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2006; 23(3): 411-417

Antitumor Effect of Nutrient Synergy on Human Osteosarcoma Cells U2OS, MNNGHOS, and Ewing's Sarcoma SK-ES.1. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports*, 2005, 13(2), 253-257

In Vivo and In Vitro Antitumor Effect of Nutrient Synergy on Human Osteosarcoma Cell Line MNNG-HOS. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Annals of Cancer Research and Therapy*, 2004, 12: 137-148

CANCER DU PANCRÉAS

Antitumor Effect of a Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid, and Green Tea Extract on Pancreatic Cancer Cell Line MIA PaCa-2. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath
International Journal of Gastrointestinal Cancer 2005, 35 (2), 97-102

FIBROSARCOMES

In Vivo and in Vitro Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract on Human Fibrosarcoma Cells HT-1080. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath
Medical Oncology 2006; 23(1): 105-112

Synergistic Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Epigallocatechin Gallate on Human Fibrosarcoma Cells HT-1080. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath
Annals of Cancer Research and Therapy, 2004 12:148-157

CANCER DES REINS ET DE LA VESSIE

Pleiotropic effects of a micronutrient mixture on critical parameters of bladder cancer. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. In *Bladder Cancer: Etymology, Diagnosis and Treatments*, edited by William Nilsson, Nova Science Publishers, Inc, 2010.

Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract on Bladder Cancer Cell Line T-24. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *International Journal of Urology* 2006; 13: 415-419

Modulation of Human Renal Cell Carcinoma 786-0 MMP-2 and MMP-9 Activity by Inhibitors and Inducers in Vitro. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2006; 23(2): 245-250

Anticancer Effect of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Green Tea Extract on Human Renal Adenocarcinoma Line 786-0. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Oncology Reports* 2006; 16(5):943-7

CANCER DE LA PEAU

Inhibition of 7, 12-Dimethylbenzanthracene-Induced Skin tumors by a Nutrient Mixture. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Medical Oncology* 2008; 25(3): 330-340

Suppression of growth and hepatic metastasis of murine B16FO melanoma cells by a novel nutrient mixture. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, N.W. Roomi, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2008; 20:809-817

In Vitro and In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, And Green Tea Extract On Human Melanoma Cell Line A2058. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *In Vivo* 2006;20(1): 25-32

CANCER DES POUMONS

Chemopreventive effect of a novel nutrient mixture on lung tumorigenesis induced by urethane in male A/J mice. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Tumori* 2009; 95: 508-513

Modulation of MMP-2 and MMP-9 by cytokines, mitogens, and inhibitors in lung cancer and mesothelioma cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2009; 22: 1283-1291

Inhibition of Malignant Mesothelioma Cell Matrix Metalloproteinase Production and Invasion by a Novel Nutrient mixture. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32:69-79

In Vivo and in Vitro Anti-tumor Effect of a Unique Nutrient Mixture on Lung Cancer Cell Line A-549. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32:441-453

Inhibition of Pulmonary Metastasis of Melanoma B16FO Cells in C57BL/6 Mice by a Nutrient Mixture Consisting of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32(10):517-30

CANCER DU SANG

Antineoplastic effect of nutrient mixture on Raji and Jurkat T cells: the two highly aggressive non-Hodgkin's lymphoma cell lines. M.W. Roomi, BA Bhanap, N.W. Roomi, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Experimental Oncology* 2009; 31(3): 149-155

Epigallocatechin -3-Gallate induces apoptosis and cell cycle arrest in HTLV-1 positive and negative leukemia cells. S. Harakeh, K. Abu-El-Ardat, M. Diab-Assaf, A. Niedzwiecki, M. El-Sabban, M. Rath. *Medical Oncology* 2008; 25: 30-39

Ascorbic acid induces apoptosis in Adult T-cell Leukemia. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, J. Khalife, K. Abu-El-Ardat, E. Baydoun, A. Niedzwiecki, M. El-Sabban, M. Rath. *Anticancer Research* 2007; 27: 289-298

Mechanistic aspects of apoptosis induction by L-Lysine in both HTLV-1 positive and negative cell lines. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, K. Abu-El-Ardat, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Chem. Biol. Interactions* 2006; 164: 102-114

Apoptosis Induction by Epican Forte in HTLV-1 Positive and Negative Malignant TCells. S. Harakeh, M. Diab-Assaf, A. Niedzwiecki, J. Khalife, K. Abu-El-Ardat, M. Rath. *Leukemia Research* –2006; 30: 869-881

AUTRES TYPES DE CANCER

Comparative effects of EGCG, green tea and a nutrient mixture on the patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* – 2010; 24:747-757

Inhibition of invasion and MMPs by a nutrient mixture in human cancer cell lines: a correlation study. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Oncology*- 2010; 32:243-248

In vivo and in vitro effect of a nutrient mixture on human hepatocarcinoma cell line SK-Hep-1. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Oncology* –2010;32:84-91

Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrey, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Oncology Reports* – 2009; 21:1323-1333

Marked inhibition of growth and invasive parameters of head and neck squamous carcinoma FADU by a nutrient mixture. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Integrative Cancer Therapies* 2009; 8(2):168-176

Inhibition of Glioma Cell Line A-172 MMP Activity and Cell Invasion in Vitro by a Nutrient Mixture. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(2): 231-238

Inhibitory of Cell Invasion and MMP Production by a Nutrient Mixture in Malignant Liposarcoma Cell Line SW-872. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007; 24(4):394-401

In Vitro Anticarcinogenic Effect of a Nutrient Mixture on Human Rhabdomyosarcoma Cells. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Gene Therapy and Molecular Biology* 2007; 11(B):133-144

In Vivo and in Vitro Anti-tumor Effect of a Nutrient Mixture Containing Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Green Tea Extract on Human Synovial Sarcoma Cancer Cells. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki and M. Rath. *JAMA* 2006; 9(2): 30-34

A Specific Combination of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Epigallocatechin Gallate Inhibits Proliferation and Extracellular Matrix Invasion of Various Human Cancer Cell Lines. S.P. Netke, M.W. Roomi, V. Ivanov, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Research Communications in Pharmacology and Toxicology, Emerging Drugs*, 2003; Vol. II, IV37-IV50.

FORMATION DE MÉTASTASES

Micronutrient synergy – a new tool in effective control of metastasis and other key mechanisms of cancer. A. Niedzwiecki, M.W. Roomi, T. Kalinovsky, M. Rath. *Cancer Metastasis Review* 2010; 29; 529-542

Suppression of growth and hepatic metastasis of murine B16FO melanoma cells by a novel nutrient mixture. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, N.W. Roomi, V. Ivanov, M. Rath, A. Niedzwiecki. *Oncology Reports* 2008; 20:809-817

A nutrient mixture suppresses hepatic metastasis in athymic nude mice injected with murine B16FO melanoma cells. M.W. Roomi, N.W. Roomi, T. Kalinovsky, J.C. Monterrery, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *BioFactors* 2008; 33; 85-97

Inhibition of Pulmonary Metastasis of Melanoma B16FO Cells in C57BL/6 Mice by a Nutrient Mixture Consisting of Ascorbic Acid, Lysine, Proline, Arginine, and Green Tea Extract. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Experimental Lung Research* 2006; 32(10):517-30

ANGEIOGENÈSE

Distinct patterns of matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in normal human cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrery, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Oncology Reports – 2009; 21: 821-826*

Patterns of MMP-2 and MMP-9 expression in human cancer cell lines. M.W. Roomi, J.C. Monterrery, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Oncology Reports – 2009; 21:1323-1333*

Antiangiogenic properties of a nutrient mixture in a model of hemangioma. M.W. Roomi, T. Kalinovsky, M. Rath, and A. Niedzwiecki. *Experimental Oncology – Accepted 10/26/09*

A novel nutrient mixture containing ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract inhibits critical parameters in angiogenesis . M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath in *Anti-Angiogenic. Functional and Medicinal Foods*, edited by Losso JN, Shahidi F, Bagchi D, *CRC Press, Taylor& Francis Group, Boca Raton, London, New York, 2007, pages 561-580.*

Inhibitory Effect of a Mixture Containing Ascorbic Acid, Lysine, Proline, and Green Tea Extract on Critical Parameters in Angiogenesis. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2005, 14(4), 807-815.

Antiangiogenic Effects of a Nutrient Mixture on Human Umbilical Vein Endothelial Cells. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports* 2005;14(6):1399-404

Autres références bibliographiques

De Prithwish et al., Breast cancer incidence and hormone replacement therapy in Canada. *J. Natl. Cancer Inst.* 2010; 102: 1-7

Jemal A. et al., Global cancer statistics, *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.

Jemal A et al., Trends in the Leading Causes of Death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005, 294: 1255-1259

Hirsh J, An Anniversary for Cancer Chemotherapy. *JAMA* 2006; 296; 1518-1520.

Phang J.M. et al., The metabolism of proline, a stress substance, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids*, 2008; 35; 681-690

Duffy M.J., The urokinase plasminogen activator system: role in malignancy. *Curr. Pharm. Des.*, 2004; 10; 39-49

Henriet P et al., Contact with fibrillar collagen inhibits melanoma cell proliferation by up-regulating p27 KIP1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97; 10026-10031.

K. Almholt et al., Reduced metastasis of transgenic mammary cancer in urokinase deficient mice. *Int. J. Cancer* 2005; 113: 525-532

Ruhul Amin A.R.M. et al., Perspectives for Cancer Prevention with Natural Compounds. *J. Clin. Oncol.* 2009; 27: 2712-2725

Oak Min-Ho et al., Antiangiogenic properties of natural polyphenols from red wine and green tea. *J. Nutr. Biochem.* 2005; 16, 1-8

Morgan G et al., The Contribution of Cytotoxic Chemotherapy to 5-year Survival in Adult Malignancies. *Clin. Oncol.* 2004; 16: 549-560.

Sites Internet importants

Dans ce livre, vous avez peut-être rencontré des points sur lesquels vous souhaiteriez en savoir davantage. Vous trouverez ci-dessous une sélection de sites Internet à la création desquels nous avons apporté notre concours et dont nous pouvons vous garantir l'indépendance de leur contenu.

- **www.drrathresearch.org**
Site Internet officiel de notre Institut de Recherches en Californie
- **www.wha-www.org**
Site Internet pour formations relatives à la santé, gratuites et pour tous
- **www.wha-www.org/en/library/index.html**
Bibliothèque en ligne sur la santé naturelle pour les professionnels de la santé et les patients
- **www.hpcm.org (Health Professionals for Cellular Medicine)**
Site Internet officiel des professionnels de la santé qui sont actifs dans le domaine de la santé naturelle