

Anhang

Wichtige Dokumentation

Danksagungen

Unser Dank geht an unser gesamtes Forschungsteam, das diesen medizinischen Durchbruch mit Einfallsreichtum und Beharrlichkeit bestätigt hat. In erster Linie gilt unser besonderer Dank Dr. Waheed Roomi, dem Leiter unserer Krebsforschungsabteilung, der diese wichtigen Experimente mehr als ein Jahrzehnt durchgeführt und beaufsichtigt hat. Wir danken auch Dr. Shrirang Netke, Dr. Vadim Ivanov, Dr. Raxit Jariwalla, Nusrath Roomi und Tatiana Kalinovsky für ihren Beitrag zu dieser bahnbrechenden Forschung.

Unser Dank geht an Verena Skaupy und Mirja Holtrop für die Mitarbeit an der deutschsprachigen Übersetzung, Thomas Wenn und seinem Team für die Gestaltung der deutschsprachigen Ausgabe dieses Buches sowie an Anke Wartenberg für das Korrekturlesen.

Wir danken Betsy Long, Christian Kammler und Paul Anthony Taylor für die besondere organisatorische Unterstützung dieser Arbeit.

Wir möchten auch allen Mitgliedern unseres Anwaltsteams Dank aussprechen, die seit mehr als einem Jahrzehnt diesen medizinischen Durchbruch gegen alle juristischen Angriffe der Pharma-Lobby verteidigt haben.

Wir danken Werner Pilniok, Barbara Saliger und allen anderen Patienten, die den Mut haben, öffentlich ihre Lebensgeschichte zu erzählen.

Unsere besondere Würdigung gilt all denjenigen Patienten, jung oder alt, für die dieser medizinische Durchbruch zu spät kommt, und die vielleicht eine Chance gehabt hätten, wenn sie nicht so viel Zeit in den Sackgassen der „Chemo“-Medizin verloren hätten.

Besonders dankbar sind wir Herrn August Kowalczyk, und Herrn Jerzy Ulatowski und anderen Überlebenden des Konzentrationslagers Auschwitz. Sie bleiben eine dauerhafte Inspiration für uns und unsere Arbeit. Wir sind mit ihnen in der Verpflichtung vereint: „Nie wieder!“

August Kowalczyks grafische Beiträge „Wissenschaft als Kunst“, die die Kapiteleingangsseiten dieses Buches zieren, bringen unsere gemeinsame Botschaft zum Ausdruck: globale Wirtschaftsinteressen stellen den Profit über das Leben – damals wie heute.

Besonderer Dank gilt den vielen tausend Mitgliedern unserer internationalen Gesundheits-Allianz, die unsere Forschung seit mehr als einem Jahrzehnt unterstützten. Ohne sie wäre dieser Durchbruch nicht möglich gewesen.

Wir danken unseren Familien für ihre Unterstützung und Geduld.

Und schließlich gilt unser Dank all denen, die mit ihrer Skepsis und ihrem Widerstand über Jahre hinweg eine unschätzbare Quelle für unsere Motivation geblieben sind.

Die folgende wissenschaftliche Publikation aus dem Jahr 1992 enthält die wissenschaftliche Grundlage für unsere Krebs-Forschung. Sie wurde von Dr. Rath verfasst und von dem Nobelpreisträger Linus Pauling unterstützt.

Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung und die Bedeutung von Apoprotein(a), Lysin und synthetischen Lysin-Ersatzstoffen

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

Zusammenfassung

Die meisten menschlichen Krankheiten breiten sich unabhängig von ihrem individuellen genetisch oder anderweitig verursachten Ursprung über ähnliche Krankheitsmechanismen aus. Einer dieser allgemeinen Mechanismen ist die Ausbreitung durch freie Sauerstoffradikale. Im Folgenden präsentieren wir einen weiteren universellen Krankheitsmechanismus: den Abbau des Bindegewebes durch das eiweißspaltende Enzym Plasmin. Dieser Mechanismus ist bereits für einige Erkrankungen beschrieben worden, sein universeller Charakter ist aber noch nicht ausreichend untersucht worden. Wir zeigen hier, dass die Ausbreitung von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Entzündungen und vieler anderer Krankheiten in unterschiedlichem Ausmaß auf diesem Krankheitsmechanismus basiert. Aktivierte Makrophagen (weiße Blutkörperchen), aber auch Krebszellen, von Viren veränderte Zellen und andere krankheitsauslösende Zellen bilden große Mengen an Plasmin-Aktivatoren. Dabei wird Plasminogen aktiviert, das in das eiweißspaltende Enzym Plasmin umgewandelt wird, welches wiederum die Prokollagenase aktiviert, die den Kollagenabbau durchführt. Der daraus resultierende Abbau der extrazellulären Bindegewebsmatrix ist eine Voraussetzung für die Ausbreitung und die Entwicklung einer Krankheit. Die meisten akuten und chronischen Erkrankungen breiten sich mithilfe dieses Mechanismus aus. Dieser Krankheitsmechanismus ist die Überreaktion eines Vorgangs, der bereits unter normalen physiologischen Bedingungen in einer Vielzahl von zellulären Systemen des menschlichen Körpers stattfindet. Diese Überreaktion unter Krankheits-Bedingungen ist das Ergebnis eines chronischen Ungleichgewichts zwischen den Aktivatoren und Inhibitoren (Hemmstoffen) dieses Mechanismus. Apoprotein(a), im Folgenden: Apo(a), kann aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Plasminogen als körpereigener Inhibitor das Plasmin verdrängen sowie die von diesem Enzym ausgelöste

Eiweißspaltung und den Abbau von Gewebe hemmen. Die essenzielle Aminosäure L-Lysin beeinflusst diesen Mechanismus als ein von außen zugeführter Inhibitor. Die therapeutische Anwendung von L-Lysin und synthetischen Lysin-Ersatzstoffen, wie z. B. Tranexamsäure, sollte zu einer wirksamen Kontrolle des Plasmin-ausgelösten Gewebeabbaus führen.

Die umfassende klinische Bestätigung dieser Forschung wird zur Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten bei fortgeschrittenen Formen von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, von Krebs, Entzündungen und von Infektionskrankheiten, einschließlich AIDS, führen.

Einführung

In den letzten Jahren hat ein einzigartiges Protein im menschlichen Körper die internationale Forschungsgemeinschaft immer stärker fasziniert: Apoprotein(a) [Apo(a)]. In den drei Jahrzehnten seit seiner Entdeckung wurde Apo(a) in erster Linie in Bezug auf seine schädlichen Wirkungen auf die menschliche Gesundheit, insbesondere auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, diskutiert. Wir konnten nicht akzeptieren, dass Apo(a) nur nachteilige Eigenschaften haben sollte. Nach den Gesetzen der Evolution muss Apo(a) über vorteilhafte Eigenschaften verfügen, die seine Nachteile bei weitem übertreffen. Daraufhin haben wir entdeckt, dass Apo(a) unter physiologischen Bedingungen als ein „Haftprotein“ bei der Entwicklung und dem Wachstum von Organsystemen unseres Körpers fungiert. Unter krankhaften Bedingungen stellt Apo(a) in erster Linie einen Ersatz für den Mangel an Vitamin C dar und erhöht die Gewebestabilität durch Kompensation des gestörten Kollagenstoffwechsels sowie durch die Förderung der Reparatur von Gewebe (1).

Darüber hinaus zeigen wir auf, dass Apo(a) als Inhibitor wichtiger Mechanismen fungiert, die an der Ausbreitung verschiedenster Krankheiten beteiligt sind. Diese Krankheitsmechanismen werden durch den Mangel an Vitamin C begünstigt. Einer dieser weit verbreiteten Krankheitsmechanismen ist die schädigende Wirkung von freien Sauerstoffradikalen, die durch die antioxidative Wirkung von Apo(a) als einem Proteinthiol (2) vermindert wird.

Apo(a) brachte uns auch dazu, die universelle Bedeutung eines anderen Krankheitsmechanismus zu untersuchen: Den enzymatischen Abbau des Bindegewebes durch die Protease Plasmin. Wir haben vor kurzem die Theorie aufgestellt, dass Apo(a) aufgrund seiner strukturellen Ähnlichkeit zu Plasminogen als kompetitiver Inhibitor der Plasmin-ausgelösten Eiweiß-

spaltung (3) wirkt. In dieser Arbeit beschreiben wir den universellen Charakter dieses Mechanismus und die Funktion von Apo(a) im Detail.

Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung ist als Krankheitsmechanismus für einige Erkrankungen, z.B. Krebs und bestimmte Viruserkrankungen (4,5) beschrieben worden. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen jedoch ist dieser Mechanismus bisher, wenn überhaupt, nur wenig beachtet worden. Das unzureichende Verständnis des universellen Charakters dieses Krankheitsmechanismus wird weiterhin durch das Fehlen eines breiten therapeutischen Einsatzes von L-Lysin und seiner synthetischen Ersatzstoffe unterstrichen, die von außen zugeführt werden können und als Inhibitoren dieses Mechanismus fungieren. Diese Wissenslücke hat weit reichende negative Folgen für die menschliche Gesundheit und verhindert, dass Millionen von Patienten eine optimale Behandlung erhalten. Es ist das Ziel dieser Veröffentlichung, diese Lücke zu schließen und die rationalen Gründe für eine umfassende Einführung von Lysin und seiner synthetischen Ersatzstoffe in der klinischen Behandlung darzulegen.

Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung unter normalen physiologischen Bedingungen

Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung ist ein physiologischer Mechanismus, der im menschlichen Körper allgegenwärtig ist. Die wichtigsten zellulären Abwehrsysteme (Monozyten, Makrophagen und neutrophile weiße Blutkörperchen) nutzen diesen Mechanismus für ihre Wanderung durch den Körper. Sie sondern Plasminogen-Aktivatoren ab, die dann wiederum Plasminogen zu Plasmin aktivieren. Dieser Mechanismus ist besonders wirksam bei hohen Blut- und Gewebekonzentrationen des Proenzym Plasminogen, welches ein riesiges Reservoir potenzieller eiweißspaltender Aktivität darstellt. Die aktivierte Protease Plasmin wandelt dann Prokollagenase in Kollagenasen (6) um, und es ist sehr wahrscheinlich, dass sie auch andere Enzyme aktiviert, was zu einem örtlich begrenzten Abbau des Bindegewebes führt. Dieser örtlich begrenzte Abbau des Bindegewebes ebnet den Weg für die Wanderung der Makrophagen durch den Körper. Die eiweißspaltende Wirkung von Plasmin ist auch an der Erhöhung der Gefäßdurchlässigkeit (7) beteiligt. Dieser Effekt ermöglicht das Eindringen von Monozyten und anderen Blutzellen aus dem Kreislauf in Gewebereiche mit erhöhtem Bedarf. Zu den normalen physiologischen Bedingungen, unter denen Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung stattfindet, gehören verschiedene Formen der Gewebekonstruktion und Neuorganisation wie die Bildung von Nervenzellen, die Neubildung von Blutgefäßen und sehr wahrscheinlich auch das Wachstum.

Von besonderer Bedeutung ist die Plasmin-angeföste Eiweißspaltung während der Neuorganisation in weiblichen Fortpflanzungsorganen. Durch hormonelle Stimulation sondern Milchdrüsen- und Gebärmutterzellen Plasminogenaktivatoren aus und initiieren dadurch die gewebestrukturellen Veränderungen des Organs während der Schwangerschaft und Stillzeit (4). Ein besonders markantes Beispiel für die Wirksamkeit dieses Mechanismus ist der Eisprung. Das luteinisierende Hormon (LH) sowie das Follikel-stimulierende Hormon (FSH) stimulieren die Absonderung von Plasminogen-Aktivatoren aus Granulosazellen (8). Der anschließende Abbau des Bindegewebes der Eierstockwand ist eine Voraussetzung für den Eisprung (Abbildung 1a). Ebenso verwenden Trophoblastzellen die Plasmin-angeföste Eiweißspaltung, um während der Einnistung des Embryos in der frühen Phase der Schwangerschaft in die Wand der Gebärmutter einzudringen. Bei all diesen Vorgängen ist die Enzymproduktion nur vorübergehend und wird exakt durch Hormone und andere Kontrollmechanismen geregelt.

Plasmin-angeföste Eiweißspaltung unter krankhaften physiologischen Bedingungen

Der Plasmin-angeföste Gewebeabbau trägt zum Fortschreiten der meisten Krankheiten bei. Von besonderem Interesse ist die Tatsache, dass bei Angriffen auf Krankheitserreger ähnliche Mechanismen ausgelöst werden, wie bei der Verteidigung der Wirtszellen, z. B. Makrophagen. Im Laufe der Entstehung verschiedenster Krankheiten werden Makrophagen „aktiviert“. Diese Aktivierung spiegelt einen besonderen Zustand wider, der durch die ausgiebige Freisetzung von Sekretionsprodukten geprägt ist. Zu diesen Produkten zählen Sauerstoffmetabolite, Kollagenasen, Elastasen und eine deutlich erhöhte Absonderung von Plasminogen-Aktivatoren.

Es ist sofort ersichtlich, dass dieser Mechanismus genau kontrolliert werden muss. Deshalb sondern Makrophagen auch Hemmstoffe wie Plasmin-Inhibitoren und alpha-2-Makroglobulin aus, die in der Lage sind, Plasmin und viele andere Proteasen zu deaktivieren. Ein Ungleichgewicht in diesem Kontrollsystem führt zu einer Überreaktion dieses Mechanismus und damit zu kontinuierlichem Gewebeabbau. Die chronische Aktivierung der Makrophagen und ein „Überschießen“ der Kontrollmechanismen führen schließlich zu einem anhaltenden Bindegewebsabbau und zu einer beschleunigten Ausbreitung der Krankheit. Es ist daher nahe liegend, dass ein durch Plasmin angefügter Gewebeabbau in unterschiedlichem Maße zum Fortschreiten von Krankheiten beiträgt.

Dieser Mechanismus ist jedoch nicht auf Makrophagen und andere Abwehrzellen des menschlichen Körpers beschränkt. In den folgenden Abschnitten werden wir diesen Krankheitsmechanismus für die meisten wichtigen Krankheiten detailliert erörtern.

Krebs

Die bösartige Veränderung vieler Zellen des menschlichen Körpers führt zu einer unkontrollierten Sekretion von Plasminogen-Aktivatoren. Hierbei ist die Absonderung von Plasminogen-Aktivatoren kein vorübergehendes Ereignis, sondern vielmehr ein charakteristisches Merkmal bösartiger Zellen. Das Ausmaß der Erhöhung der Produktion von Plasminogen-Aktivatoren – zwischen 10- und 100-fach – macht dieses Enzym einzigartig unter den biochemischen Veränderungen, die mit krebserregenden Veränderungen verbunden sind. Darüber hinaus findet die Absonderung von Plasminogen-Aktivatoren unabhängig vom Auslösemechanismus statt; sie kann auch durch Infektionen, z. B. mit krebserregenden Viren oder durch krebserregende chemische Stoffe verursacht werden.

Entscheidend ist, dass die Menge der abgesonderten Plasminogenaktivatoren im Allgemeinen mit dem Grad der Bösartigkeit der Krebszellen in Zusammenhang steht (4,5). Immunhistologische Studien haben gezeigt, dass die Konzentration von Plasminogen-Aktivatoren in der Nähe eines Tumors dort am höchsten ist, wo sein invasives Wachstum stattfindet (9).

Wegen der herausragenden Rolle der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung in weiblichen Fortpflanzungsorganen bereits unter normalen physiologischen Bedingungen, ist es nicht verwunderlich, dass eine unkontrollierte Entgleisung dieses Mechanismus besonders häufig zu bösartigen Tumoren in weiblichen Fortpflanzungsorganen führt. Krebszellen der Brust, der Gebärmutter, der Eierstöcke und anderer Organe sondern kontinuierlich erhöhte Mengen von Plasminogenaktivatoren ab, zerstören die umliegende Bindegewebe-Matrix und bahnen damit den Weg für infiltrierendes Wachstum. Diese Mechanismen sind auch bei der Ausbreitung von Prostatakrebs, eine der häufigsten Formen von Krebs bei Männern, beteiligt.

Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung ist auch entscheidend für den Prozess der Metastasierung von Krebszellen. Wie oben erörtert, führt Plasmin zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blutgefäße und erleichtert somit die Verbreitung von Tumorzellen im Körper.

Dieser Krankheitsmechanismus ist natürlich nicht auf die Fortpflanzungsorgane beschränkt. Der Mechanismus eines Plasmin-ausgelösten Gewe-

beabbaus ist bei Tumoren der Eierstöcke, der Gebärmutter Schleimhaut und des Gebärmutterhalses, der Brust, des Dickdarms, der Lunge, der Haut (Melanom) und vielen anderen Krebsarten (4) dokumentiert, was darauf hindeutet, dass die meisten Krebsarten sich bei ihrer Ausbreitung diesen Mechanismus zu Nutze machen.

Infektionskrankheiten und Entzündungen

Wie bei veränderten Zellen in Tumoren wurde auch bei durch Viren veränderten Zellen festgestellt, dass sie Plasminogen-Aktivatoren (4,5) absondern. Diese Zellen aktivieren Plasminogen in ihrer Umgebung, z.B. im Lungengewebe, und erleichtern dadurch die lokale Ausbreitung der Infektion. Gleichzeitig erhöht Plasmin die Durchlässigkeit der lokalen Blutgefäße und fördert dadurch die Ausbreitung der Infektion im Körper.

Es gibt gute Gründe, anzunehmen, dass andere Krankheitserreger sich diesen Mechanismus während des Prozesses der Infektion auch zu Nutze machen. Plasminogen-Aktivatoren spielen eine wichtige Rolle bei allgemeinen Entzündungs-Prozessen. Die Produktion von Plasminogen-Aktivatoren durch Makrophagen und Granulozyten steht dabei in enger Beziehung zu verschiedenen Entzündungsmodulatoren. Die Absonderung des Enzyms wird durch Asbest, Lymphokine und Interferon angeregt und durch entzündungshemmende Mittel wie Glukokortikoide gehemmt. Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung ist bei Patienten mit einer Vielzahl entzündlicher Erkrankungen, wie chronischem Gelenkrheumatismus, allergischer Gefäßentzündung, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen, chronischer Nebenhöhlenentzündung, demyelinisierender Krankheit und vielen anderen (4) beschrieben worden. Plasmin-ausgelöster Gewebeabbau ist daher sehr wahrscheinlich ein wesentlicher Krankheitsmechanismus bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Aktivierte Makrophagen spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Blutmonozyten dringen in die Gefäßwand ein, wo sie zu Makrophagen werden. Ihre Aktivierung in der Gefäßwand wird durch oxidativ veränderte Lipoproteine und andere komplexe Mechanismen (3,10) unterstützt. Sobald sie aktiviert sind, findet eine ähnliche Abfolge der Ereignisse statt wie bei vielen anderen Krankheiten: erhöhte Absonderung von Plasminogen-Aktivatoren, Aktivierung von Prokollagenase durch die Protease Plasmin und Abbau des Bindegewebes in der Gefäßwand. Gleichzeitig erhöht Plasmin die Durchlässigkeit der Gefäßwand, was

zu einer weiteren Zunahme der Infiltration mit Plasmabestandteilen führt. Die Fortdauer dieser Krankheitsmechanismen führt zur Entwicklung von atherosklerotischen Läsionen.

Dieser Mechanismus ist besonders effektiv, wenn die Gefäßwand bereits durch einen Vitamin-C-Mangel destabilisiert ist. Wie wir kürzlich im Detail beschrieben haben (3), wird diese Instabilität in erster Linie an Stellen mit veränderten hämodynamischen Bedingungen, wie den Verzweigungen der Koronararterien, sichtbar. Es ist daher nicht verwunderlich, dass an diesen Verzweigungsstellen menschlicher Arterien erhöhte Mengen von Plasminogen-Aktivatoren nachgewiesen wurden. Darüber hinaus wurden im Bereich von atherosklerotischen Ablagerungen generell wesentlich höhere Mengen von Plasminogen-Aktivatoren gefunden als im Bereich von normalen Arterienwänden (11).

Es ist eine bemerkenswerte Tatsache, dass diese frühen Beobachtungen nicht systematisch weiterverfolgt wurden. Diese Vernachlässigung lässt vermuten, dass der universale Charakter der unkontrollierten Plasmin- ausgelösten Eiweißspaltung bei der Krankheitsausbreitung noch nicht vollständig verstanden worden ist. Es ist das Ziel dieser Arbeit, diese Lücke zu schließen.

Apoprotein (a) - Ein Inhibitor der Plasmin- ausgelösten Eiweißspaltung

Bei der Identifizierung der universellen Bedeutung der Plasmin- ausgelösten Eiweißspaltung für die meisten Krankheiten gingen wir wieder von Apo(a) und seinem gesteigerten Bedarf aus, die bei vielen Krankheiten durch eine erhöhte Plasmakonzentration von Apo(a) widerspiegelt wird. Wie weiter oben erörtert, übt Apo(a) eine Vielzahl von Funktionen unter normalen physiologischen und ebenso unter krankhaften pathologischen Bedingungen aus. In dieser Publikation beschränken wir uns auf die Funktion von Apo(a) als körpereigener kompetitiver Inhibitor von Plasmin- ausgelöster Eiweißspaltung und Gewebeabbau.

Apo(a) ist ein Glykoprotein mit einer einzigartigen Struktur. Es besteht im Wesentlichen aus einer sich wiederholenden Abfolge von Kringle-Strukturen, die dem Kringle IV des Plasminogen-Moleküls sehr ähnlich sind. Das Gen für Apo(a) befindet sich in unmittelbarer Nähe des Plasminogen-Gens auf dem Chromosom 6. Es ist die Theorie aufgestellt worden, dass das Apo(a)-Molekül aus dem Plasminogen-Molekül abstammt oder dass die beiden Gene von einem gemeinsamen Ur-Gen (12) abstammen.

Bis heute gibt es keine Erklärung dafür, warum unter allen fünf Kringle-Strukturen von Plasminogen es fast ausschließlich Kringle IV ist, der von der Natur ausgewählt worden ist, um das Apo(a)-Molekül zu bilden. Wir akzeptieren nicht, dass dieser selektive Vorteil von Kringle IV ein Zufall ist. Wir behaupten, dass mindestens einer der Gründe für die Wiederholung von Kringle IV in Apo(a) in engem Zusammenhang mit der Struktur/Funktion von Kringle IV im Plasminogen-Molekül steht.

Es ist daher plausibel, anzunehmen, dass Apo(a) kraft seiner mehrfachen Kringle IV-Strukturen ein kompetitiver Inhibitor der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung ist. Apo(a) könnte an der Kontrolle dieses Mechanismus beteiligt sein, ohne die wichtigen Funktionen von Plasminogen, die durch andere Kringle des Plasminogen-Molekül vermittelt werden, zu beeinträchtigen.

Daraus folgt: Je mehr Kringle-IV-Wiederholungen ein Apo(a)-Molekül enthält, desto effektiver wäre diese Apo(a)-Isoform als Inhibitor. Dieses Konzept könnte nicht nur den selektiven Vorteil von Kringle IV im Vergleich zu den anderen Kringle-Strukturen erklären, sondern auch die große Variation der genetisch determinierten Plasma-Lp(a)-Konzentrationen, die weitgehend die umgekehrte Beziehung zwischen der Anzahl intramolekularer Kringle-IV-Wiederholungen sowie der Syntheserate von Apo(a)-Molekülen widerspiegelt.

Ein zusätzlicher Beweis für die Funktion von Apo(a) bei der Kontrolle der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung wird durch eine Reihe von Beobachtungen geliefert. Es konnte gezeigt werden, dass Apo(a) die von Gewebe-Plasminogenaktivatoren ausgelöste Fibrinolyse abschwächt und kompetitiv in die Plasminogen- und Plasmin-ausgelösten Mechanismen (14) eingreift. Darüber hinaus zeigten immunhistologische Studien bei verschiedenen Erkrankungen eine bevorzugte Ablagerung von Apo(a) an Stellen mit erhöhtem Bedarf einer Kontrolle der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung. In mehreren hundert Gefäßproben, die verschiedene Stadien von Herz-Kreislauf-Erkrankungen repräsentierten, wurde Apo(a) in erster Linie im Subendothel lokalisiert, wo es möglicherweise der erhöhten endothelialen Durchlässigkeit entgegenwirkt.

Bei fortgeschrittenen atherosklerotischen Läsionen wurde Apo(a) rund um den Kern der Läsion und vor allem an den Rändern der Läsion (15), den hauptsächlichen Stellen der chronischen Reparaturprozesse, nachgewiesen. In einer umfassenden morphologischen Studie an verschiedenen For-

men von Krebs wurden Apo(a)-Ablagerungen in der Nähe des Krebsprozesses gefunden (Dr. A. Niendorf, persönliche Kommunikation). Beide Studien wurden mit den gleichen monoklonalen Antikörpern, die nicht mit Plasminogen kreuzreagierten, durchgeführt. Darüber hinaus gibt es auch Berichte über die Ablagerung von Apo(a) in den Kapillargefäßen bei entzündlichen Prozessen (16).

Wir gehen auch davon aus, dass festgestellt werden wird, dass Apo(a) eine wichtige Rolle bei der Eindämmung von Infektionskrankheiten, einschließlich AIDS, spielt. Die Funktion von Apo(a) als kompetitiver Inhibitor der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung ist nicht auf krankhafte Situationen beschränkt. Ein erhöhter Bedarf an Apo(a) ist auch während der Periode der Gebärmutter-Umbildung in der frühen Schwangerschaft (17) beobachtet worden.

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass Apo(a) ein wichtiges Element im körpereigenen Kontrollsystem der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung ist. Apo(a) kann Antiplasmin und andere körpereigene Inhibitoren dieses Mechanismus unterstützen, insbesondere bei langanhaltender Aktivierung im Verlauf chronischer Krankheiten. Neben den körpereigenen Inhibitoren des Plasmin-ausgelösten Gewebeabbaus gibt es auch von außen zugeführte Inhibitoren. Die universelle Bedeutung des hier beschriebenen Krankheitsmechanismus zeigt unmittelbar die große Bedeutung dieser von außen zugeführten Inhibitoren bei der Behandlung vieler Krankheiten.

Die therapeutische Anwendung von Lysin und synthetischen Lysin-Ersatzstoffen

Lysin, eine essentielle Aminosäure, ist der wichtigste natürlich vorkommende Inhibitor dieses Mechanismus. Im Gegensatz zur verdrängenden Hemmung durch Apo(a) hemmt Lysin die Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung auf direkte Weise. Lysin dämpft eine überschießende Aktivierung von Plasmin, zumindest teilweise, durch die Besetzung der Lysin-Bindungsstellen im Plasminogen-Molekül. Da Lysin eine essentielle Aminosäure ist, wird ihre Verfügbarkeit nicht im Inneren des Körpers geregelt. Eine unzureichende Zufuhr von Lysin mit der Nahrung führt unweigerlich zu einem Mangel an dieser Aminosäure und schwächt damit die natürliche Abwehr gegen diesen Krankheitsmechanismus. Darüber hinaus führt die chronische Aktivierung von Plasminogen durch Krebszellen, durch von Viren infizierte Zellen oder Makrophagen zu einem zusätzlichen relativen Lysin-Mangel und damit zu einer Verstärkung der Grunderkrankung. Der therapeutische Nutzen von Lysin ist für eine Vielzahl von Krankheiten

dokumentiert worden, darunter Viruserkrankungen (18), und vor kurzem in Kombination mit Vitamin C für Herz-Kreislauf-Erkrankungen (19).

Synthetische Lysin-Ersatzstoffe, wie z. B. Epsilon-Aminocapronsäure, para-Aminomethylbenzoesäure und trans-Aminocyclohexansäure (Tranexamsäure), sind wirksame Inhibitoren der Plasmin-ausgelösten Eiweißspaltung. Diese Substanzen, insbesondere Tranexamsäure, wurden erfolgreich in der Behandlung einer Vielzahl von Krankheiten, wie Angiohämatom, Colitis Ulcerosa und anderen, eingesetzt. Die bemerkenswertesten Resultate wurden über die Behandlung von Patienten mit Brust- (20) und Eierstockkrebs (21) im Spätstadium sowie Krebs anderen Ursprungs (22) berichtet. Wir haben kürzlich die therapeutische Anwendung von synthetischen Lysin-Ersatzstoffen zur Reduktion atherosklerotischer Plaques (3) vorgeschlagen.

Auf der Grundlage der hier vorliegenden Arbeit sollten unverzüglich umfassende klinische Studien eingeleitet werden, um die wichtige Funktion von Lysin zur Prävention und Behandlung verschiedener Krankheiten nachzuweisen. Es ist beschrieben worden, dass die tägliche Einnahme von 5 Gramm Lysin oder mehr (19, 23) keinerlei Nebenwirkungen hat. Auf der Grundlage der ermutigenden therapeutischen Ergebnisse mit Tranexamsäure, insbesondere bei der Hemmung und der Reduzierung von Krebs im Spätstadium, sollten diese Stoffe jetzt umfassend für eine breite Einführung in der klinischen Behandlung getestet werden, vor allem bei fortgeschrittenen Stadien von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und AIDS.

Eine mögliche Erklärung dafür, warum dies nicht schon lange geschehen ist, kann das Argument sein, dass diese Substanzen möglicherweise Komplikationen bei der Blutgerinnung auslösen könnten. Das es sich dabei jedoch um Protease-Inhibitoren handelt, hemmen sie nicht nur die Fibrinolyse, sondern auch die Blutgerinnung (24). Darüber hinaus wurde Tranexamsäure mehr als 10 Jahre ohne klinische Komplikationen (25) angewendet. Wir nehmen an, dass das Risiko von Blutgerinnungskomplikationen weiterhin durch eine Kombination dieser Verbindungen mit Vitamin C und anderen Vitaminen mit gerinnungshemmenden Eigenschaften (3) reduziert wird.

Diese medizinische Überlegung ist jedoch nicht der einzige Faktor, warum diese Verbindungen nicht häufiger verwendet werden und warum Tausenden von Patienten die optimale Therapie immer noch vorenthalten wird. Es gibt auch einen wirtschaftlichen Faktor. Der Patentschutz ist ein Leitprinzip jedes Pharmaunternehmens bei der Entwicklung und Vermark-

tung eines Arzneimittels. Lysin ist – wie viele andere Nährstoffe – nicht patentierbar, und die Patente für die klinisch zugelassenen synthetischen Lysin-Ersatzstoffe, einschließlich der Tranexamsäure, sind abgelaufen. Die Vernachlässigung dieser Stoffe ist damit aus wirtschaftlicher Sicht erklärbar, aber aus der Perspektive der menschlichen Gesundheit gibt es keine Rechtfertigung für diese Verzögerung.

Schlussfolgerung

Wir haben in dieser Arbeit die Plasmin-ausgelöste Eiweißspaltung als einen universellen Krankheitsmechanismus beschreiben, der zur Ausbreitung von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Entzündungen und vieler anderer Krankheiten beiträgt. Der Plasmin-ausgelöste Gewebeabbau unter krankhaften Bedingungen stellt die Entgleisung eines normalen physiologischen Mechanismus dar. Es ist anzunehmen, dass Apo(a) als kompetitiver körpereigener Hemmstoff für diesen Mechanismus fungiert. Auf der Grundlage des selektiven Vorteils von Apo(a) in der Evolution des Menschen ist es nicht verwunderlich, dass Apo(a) uns einen Weg aufzeigen sollte, die universelle Bedeutung dieses Krankheitsmechanismus zu erkennen.

Die weitere klinische Bestätigung des therapeutischen Wertes von Lysin und seiner synthetischen Ersatzstoffe kann neue Möglichkeiten für eine wirksame Behandlung für Millionen von Menschen schaffen. Wir gehen davon aus, dass der Einsatz von Lysin und synthetischen Lysin-Ersatzstoffen, insbesondere in Kombination mit Vitamin C, zu einem Durchbruch bei der Kontrolle vieler Formen von Krebs, Infektionskrankheiten, wie AIDS, sowie vieler anderer Krankheiten führen wird.

Literaturhinweise

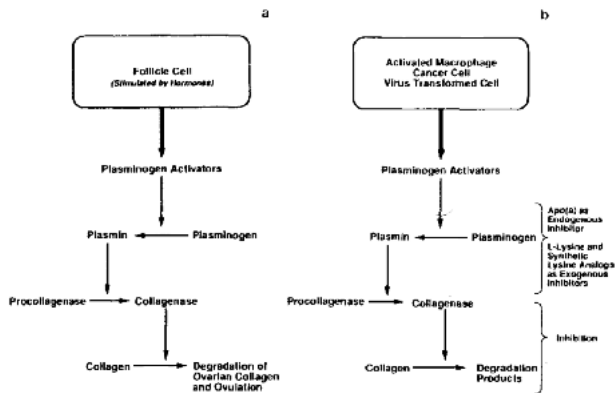
1. Rath M, Pauling L. Apoprotein(a) is an adhesive protein. *J. Orthomolecular Med.* 1991;6:139-143.
2. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990; 87:6204-6207.
3. Rath M, Pauling L. Solution of the puzzle of human cardiovascular disease: 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 Dietel 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, Tropč 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

Dieses Bild zeigt eine Kopie der Abbildung aus der Original-Veröffentlichung im Jahr 1992.

PUBLIKATIONEN UNSERER ARBEIT

PROSTATAKREBS

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

HODENKREBS

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

BRUSTKREBS

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

GEBÄRMUTTERHALSKREBS

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

EIERSTOCKKREBS

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

DARMKREBS

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

KNOCHENKREBS

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

BAUCHSPEICHELDRÜSENKREBS

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

FIBROSARKOM

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

NIEREN- UND BLASENKREBS

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*

HAUTKREBS

Inhibition of 7, 12-Dimethylbenzathracene-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*

LUNGENKREBS

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

BLUTKREBS

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

ANDERE KREBSARTEN

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.

METASTASIERUNG

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

ANGIOGENESE

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

Weitere Literaturhinweise

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.

Wichtige Internetseiten

Im Laufe dieses Buch werden Sie vielleicht auf einige Themen stoßen, über die Sie gerne mehr erfahren würden. Hier ist eine Auswahl von Internetseiten, bei deren Aufbau wir mitgewirkt haben. Wir können Ihnen die Unabhängigkeit ihrer Inhalte versichern:

- **www.drrathresearch.org**
Die offizielle Webseite unseres Forschungsinstitutes in Kalifornien.
- **www.wha-www.org**
Kostenloser Online-Gesundheitserziehungskurs für jedermann.
- **www.wha-www.org/en/library/index.html**
Online-Bibliothek für Angehörige von Gesundheitsberufen, die im Bereich der Naturheilverfahren tätig sind und Patienten.
- **www.hpcm.org (Health Professionals for Cellular Medicine)**
Offizielle Website für Angehörige von Gesundheitsberufen, die im Bereich der Naturheilverfahren tätig sind.