

Apéndice

Documentación importante

Agradecimientos

Agradecemos a todo nuestro equipo de investigación el haber confirmado este avance médico con ingenio y perseverancia. En primer lugar, debemos agradecer al Dr. Waheed Romi, jefe de nuestro departamento de investigación del cáncer, el haber realizado y supervisado estos importantes experimentos durante más de una década. También deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. Shirang Netke, al Dr. Vadim Ivanov, al Dr. Raxit Jarwalla, a Nusrath Roomi y a Tatiana Kalinovsky por su promoción de este avance de la investigación.

Queremos agradecer a Lisa Smith su ayuda en el diseño de este libro así como a Cathy Flowers y a John Journey por haber revisado y corregido el texto.

Agradecemos a Betsy Long, Earle Hall, Christian Kammler y Thomas Wenn, así como a Paul Anthony Taylor por su apoyo organizativo.

También queremos expresar nuestro agradecimiento a todos los miembros de nuestro equipo internacional, que han trabajado durante más de una década para proteger este avance contra los ataques legales del grupo de presión del statu quo.

Agradecemos a Werner Pilniok, Baerbel Saliger y a los demás enfermos que tuvieron el valor de hacer pública la historia de sus vidas.

Hacemos una referencia especial a esos enfermos, jóvenes o ancianos, que fracasaron en sus esfuerzos por luchar contra la enfermedad y que podrían haber tenido una oportunidad si no hubieran perdido tanto tiempo estancándose en la medicina convencional.

Queremos expresar un agradecimiento especial a August Kowalczyk, Jerzy Ulatowski y a otros supervivientes del campo de concentración de Auschwitz. Ellos siguen siendo para nosotros una eterna fuente de inspiración. Estamos unidos a ellos en nuestro compromiso: “¡Nunca más!”

También queremos agradecer especialmente a los miles de miembros de nuestra Health Alliance (Alianza pro salud) internacional el haber apoyado nuestra investigación durante más de una década. Sin ellos, este avance no habría sido posible.

Agradecemos a nuestras familias su apoyo y paciencia.

También agradecemos a Andy y a Jamie Kerr su entorno inspirador a la hora de escribir este libro.

Finalmente, nuestro agradecimiento a todos aquellos que con su escepticismo y oposición nos han motivado a escribir este libro.

La siguiente publicación científica de 1992 sentó las bases conceptuales de nuestra investigación sobre el cáncer. Su autor es el Dr. Rath que recibió el apoyo del premio Nobel Linus Pauling.

Proteólisis inducida por la plasmina y el papel de la Apoproteína(a), la Lisina y los análogos sintéticos de la Lisina

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

Resumen

La mayoría de las enfermedades humanas, independientemente de su origen genético individual o exógeno, proliferan mediante mecanismos patógenos similares. Una de esas vías universales se propaga por los radicales libres de oxígeno. Aquí presentamos otro mecanismo patógeno universal: la degradación del tejido conectivo por la proteasa plasmina. Este mecanismo se había descrito para algunas enfermedades, pero su carácter universal todavía no se ha comprendido del todo. Ahora proponemos que la proliferación del cáncer, de las enfermedades cardiovasculares (CVD) y también de las enfermedades inflamatorias y de muchas otras enfermedades depende, en distinto grado, de este mecanismo patógeno. Los macrófagos activados, pero también las células cancerígenas, las células transformadas viralmente y otras células patógenas secretan cantidades considerables de activadores del plasminógeno, que ocasionan una activación de plasminógeno a la proteasa plasmina, que activa procolagenasa a colagenasa. La degradación resultante de la matriz extracelular es una condición previa para la proliferación y la manifestación clínica de cualquier enfermedad. La mayoría de las enfermedades agudas y crónicas utilizan este mecanismo patógeno, que es la exacerbación de un mecanismo que varios sistemas celulares del cuerpo humano usan en condiciones fisiológicas. La exacerbación en condiciones patológicas es el resultado de un desequilibrio crónico entre activadores e inhibidores de esta vía. Por su parecido con el plasminógeno, proponemos la apoproteína(a), apo(a), como inhibidor de la proteólisis inducida por plasmina y la degradación tisular. El aminoácido esencial L-Lisina funciona como un inhibidor exógeno de la proteólisis inducida por plasmina. La administración terapéutica de L-Lisina y los análogos sintéticos de la Lisina, tales como el ácido tranexámico, debería inducir a un control eficaz de la degradación del tejido por la plasmina. La confirmación clínica exhausti-

va de este trabajo debe mejorar de manera significativa las opciones terapéuticas, en particular para las formas avanzadas de enfermedades cardiovasculares, el cáncer, las enfermedades infecciosas, entre ellas el SIDA y muchas otras enfermedades.

Introducción

En los últimos años, la comunidad científica internacional quedó fascinada por una proteína única del cuerpo humano: la apoproteína (a) [apo(a)]. En las tres décadas transcurridas desde su descubrimiento, se ha hablado principalmente de la apo(a) en relación con sus efectos deletéreos sobre la salud humana, en particular en las enfermedades cardiovasculares (ECV). Nosotros nunca aceptamos que la apo(a) tuviera sólo propiedades perjudiciales. Según las leyes de la evolución, la apo(a) debería tener propiedades beneficiosas que superaran con creces sus desventajas. En consecuencia, descubrimos que en condiciones fisiológicas, la apo(a) funciona como una proteína de adhesión, logrando la diferenciación de órganos y su crecimiento. En condiciones fisiopatológicas, la apo(a) actúa fundamentalmente como sustituto en la carencia de ascorbato y aumenta la estabilidad tisular compensando el metabolismo deteriorado del colágeno y favoreciendo la reparación tisular (1). Además, proponemos que la apo(a) funciona como un inhibidor de los importantes mecanismos patógenos que intervienen en la proliferación de muchas enfermedades. Estos mecanismos patógenos se ven favorecidos durante la carencia de ascorbato. Uno de esos mecanismos patógenos universales es el efecto dañino de los radicales libres de oxígeno, que se atenúa por la función antioxidante de la apo(a) como proteína tiol (2).

La apo(a) nos llevó también a determinar la importancia universal de otro mecanismo patógeno: la degradación enzimática del tejido conectivo por la proteasa plasmina. Recientemente hemos propuesto que la apo(a), en virtud de su parecido con el plasminógeno, funciona como un inhibidor competitivo de la proteólisis inducida por la plasmina (3). En esta publicación describimos con más detalle el carácter universal de este mecanismo y el papel de la apo(a). La proteólisis inducida por la plasmina se ha descrito como un mecanismo patógeno en algunas enfermedades, por ejemplo, en el cáncer y ciertas enfermedades víricas (4,5). Sin embargo, en las enfermedades cardiovasculares este mecanismo ha recibido poca o ninguna atención. La insuficiente comprensión acerca del carácter universal de este mecanismo patógeno se subraya aún más por la ausencia de un uso terapéutico amplio de la L-lisina y sus análogos sintéticos, que

son inhibidores exógenos de esta vía. La ausencia de este conocimiento sigue teniendo consecuencias nocivas para la salud humana e impide que millones de pacientes reciban el tratamiento óptimo. El objetivo de esta publicación es compensar esta deficiencia y fundamentar la amplia introducción de la Lisina y sus análogos sintéticos en las terapias clínicas.

Proteólisis inducida por plasmina bajo condiciones fisiológicas

La proteólisis inducida por plasmina es un mecanismo fisiológico que ocurre en todo el organismo humano. Los principales sistemas de defensa celular, monocitos, macrófagos y neutrófilos utilizan este mecanismo para su migración por los compartimentos del organismo. Segregan activadores del plasminógeno, que activan localmente el plasminógeno a plasmina. Este mecanismo hace un uso eficaz de las elevadas concentraciones de la proenzima plasminógeno presentes en la sangre y en los tejidos, lo que representa una enorme reserva de actividad proteolítica potencial. La proteasa activada plasmina convierte, entonces, las procollagenasas en collagenasas (6) y, muy posiblemente, también active otras enzimas, induciendo una degradación local del tejido conectivo. Esta degradación local del tejido conectivo prepara el camino para la migración de los macrófagos por el organismo. El efecto proteolítico de la plasmina también interviene aumentando la permeabilidad vascular (7). Este efecto facilita la infiltración de los monocitos y otras células sanguíneas desde la circulación a los lugares donde los tejidos más los necesiten. Entre las condiciones fisiológicas en las que se produce proteólisis inducida por plasmina, se encuentran las diferentes formas de formación y reorganización de los tejidos, como la neurogénesis, la vascularización y, con bastante probabilidad, la reparación y el crecimiento tisulares.

De especial importancia es la proteólisis inducida por plasmina durante la reestructuración de los órganos reproductores femeninos. Bajo estimulación hormonal, las células mamarias y uterinas segregan activador del plasminógeno y, de este modo, inician los cambios morfológicos del órgano durante el embarazo y la lactancia (4). Un ejemplo particularmente notable de la eficacia de este mecanismo es la ovulación. La hormona luteinizante (LH) y la hormona estimulante de los folículos (FSH) estimulan la segregación de los activadores del plasminógeno de las células de la granulosa (8). La degradación subsiguiente del tejido conectivo del ovario es una condición previa para la ovulación (Figura 1a). De igual forma, las células del trofoblasto utilizan la proteólisis inducida por plasmina para invadir la pared del útero durante la implantación del embrión

en las primeras etapas del embarazo. En todas estas situaciones, la producción enzimática es transitoria y está regulada con gran precisión por hormonas y otros mecanismos de control.

Proteólisis inducida por plasmina bajo condiciones fisiológicas

La degradación tisular inducida por plasmina contribuye a la proliferación de la mayoría de las enfermedades. Es de un interés particular el hecho de que los patógenos invasores y las células defensoras del huésped, por ejemplo, los macrófagos, utilizan mecanismos similares. En muchos estados patológicos, los macrófagos se “activan”. Esta activación refleja un estado particular de alerta que se caracteriza por una liberación abundante de productos de secreción. Entre estos se encuentran los metabolitos del oxígeno, las colagenasas, las elastasas y un aumento significativo de la secreción de los activadores del plasminógeno. Es obvio que este mecanismo requiere un control preciso. Por consiguiente, los macrófagos también segregan productos inhibidores, entre ellos los inhibidores de plasmina y de alfa2-macroglobulina, que son capaces de inactivar la plasmina y muchas otras proteasas. Cualquier desequilibrio en este sistema de control lleva a una exacerbación de este mecanismo y a una continua degradación del tejido. La activación crónica de los macrófagos y la ejecución de los mecanismos de control acaban induciendo una degradación continua del tejido conectivo y una aceleración en la proliferación de la enfermedad. Por consiguiente, no está exento de lógica proponer que la degradación tisular inducida por plasmina contribuye en un grado variable a la proliferación de todas las enfermedades.

Sin embargo, este mecanismo no se limita a los macrófagos y a otras células defensoras del cuerpo humano. En las siguientes secciones comentaremos con más detalle este mecanismo patógeno para la mayoría de las enfermedades.

El cáncer

La transformación maligna de muchas células del cuerpo humano ocasiona una secreción incontrolada de los activadores del plasminógeno. En esta situación, la secreción de los activadores del plasminógeno no es un acontecimiento transitorio, sino más bien se convierte en un rasgo característico de las células malignas. La magnitud del incremento de producción del activador del plasminógeno, entre 10 y 100 veces, hace

que esta enzima sea única entre los cambios bioquímicos asociados a la transformación cancerosa. Además, la secreción del activador del plasminógeno se produce con independencia del mecanismo de inducción y puede ser consecuencia tanto de virus cancerígenos como de los carcinógenos químicos. Aún más importante, la cantidad de activadores de plasminógeno segregados está asociada, en general, con el grado de malignidad (4,5). Los estudios inmunohistológicos han demostrado que la concentración de los activadores del plasminógeno en las proximidades de un tumor es mayor en los puntos donde su crecimiento es invasivo (9).

Debido al destacado papel de la proteólisis inducida por plasmina en los órganos reproductores femeninos bajo condiciones fisiológicas, no sorprende que la exacerbación de este mecanismo sea particularmente frecuente en las neoplasias malignas de estos órganos. Las células cancerosas de la mama, el útero, los ovarios y otros órganos segregan continuamente cantidades crecientes de activadores del plasminógeno, destruyen la matriz celular circundante y, así, preparan el camino para el crecimiento invasivo. Estos mecanismos intervienen también en la proliferación del cáncer prostático, una de las formas más frecuentes de cáncer en los varones.

La proteólisis inducida por plasmina es también fundamental para la propagación metastásica del cáncer. Como se ha comentado antes, la plasmina induce un aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos y facilita, con ello, la diseminación sistémica de las células tumorales. Este mecanismo patógeno no está limitado, por supuesto, sólo a los órganos reproductores. También se ha informado de la degradación tisular inducida por plasmina para tumores de ovario, de endometrio, de cuello del útero, de mama, de colon, de pulmón y de piel (melanoma y muchos otros (4)), lo que sugiere que la mayoría de los cánceres hacen uso de este mecanismo para su proliferación.

Enfermedades infecciosas e inflamatorias

Igual que las células transformadas en las neoplasias malignas, también se encontró que las células transformadas por virus segregan activadores del plasminógeno (4,5). Estas células activan el plasminógeno en su proximidad, por ejemplo, en el tejido pulmonar, facilitando así la propagación local de la infección. A la vez, la plasmina incrementa la permeabilidad de los vasos sanguíneos locales, promoviendo así la propagación sistémica de la infección.

No es nada ilógico que propongamos que otros patógenos también pueden hacer uso de este mecanismo durante el proceso de la infección. Los activadores del plasminógeno desempeñan una función importante durante la inflamación en general. La producción de los activadores del plasminógeno por los macrófagos y los granulocitos muestra una estrecha correlación con los diversos moduladores de la inflamación. La secreción de la enzima se ve estimulada por el asbesto, las linfocinas y el interferón e inhibida por antiinflamatorios como los glucocorticoides. La proteólisis inducida por plasmina se ha descrito para enfermos con diversas enfermedades inflamatorias, entre ellas la artritis reumatoide crónica, la vasculitis alérgica, la enfermedad intestinal inflamatoria crónica, la sinusitis crónica, la enfermedad desmielinizante y muchas otras (4). Por consiguiente, es probable que la degradación tisular inducida por plasmina sea un mecanismo patógeno importante en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias crónicas.

Enfermedad cardiovascular

Los macrófagos activados desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. Los monocitos de la sangre entran en la pared vascular, donde se vuelven macrófagos. Su activación dentro de la pared vascular aumenta gracias a lipoproteínas modificadas por oxidación y a otros mecanismos que suponen un reto (3, 10). Una vez que se activan, tiene lugar una cascada similar de acontecimientos, como en cualquier otra enfermedad: aumento de la secreción de los activadores del plasminógeno, activación de las procólasas por la proteasa plasmina y degradación del tejido conectivo en la pared vascular. Simultáneamente la plasmina aumenta la permeabilidad de la pared vascular, lo que produce un mayor aumento de los monocitos en la infiltración de los constituyentes plasmáticos. La perpetuación de estos mecanismos patológicos contribuye al desarrollo de las lesiones arterioscleróticas. Este mecanismo es particularmente eficaz cuando la pared vascular ya está desestabilizada por una carencia de ascorbato. Como se ha descrito recientemente con detalle (3), esta inestabilidad se desenmascara fundamentalmente en los lugares donde las condiciones hemodinámicas están alteradas, como las regiones de ramificación de las arterias coronarias. Por tanto, no es sorprendente que se detectaran mayores cantidades de los activadores del plasminógeno en esas regiones de ramificación de las arterias humanas. Además, se encontró que las lesiones arterioscleróticas en general contienen cantidades significativamente mayores de activadores del plasminógeno que la pared arterial normal en general (11). Es un hecho llamativo que esas primeras observacio-

nes no se hayan seguido de manera sistemática. Esta negligencia sugiere que todavía no se ha entendido totalmente la naturaleza universal de la proteólisis no controlada inducida por plasmina para la proliferación de la enfermedad. El objetivo de este trabajo es llenar este vacío.

Apoproteína(a) - Un inhibidor de la proteólisis inducida por plasmina

En la identificación de la importancia universal de la proteólisis inducida por plasmina para la mayoría de las enfermedades una vez más nos guió la apo(a) y el aumento de su demanda, que viene reflejado por el aumento de las concentraciones plasmáticas en muchos estados patológicos. Como se comentó antes, la apo(a) ejerce una multitud de funciones bajo condiciones fisiológicas y fisiopatológicas. Aquí nos vamos a concentrar en el papel de la apo(a) como inhibidor competitivo endógeno de la proteólisis y la degradación tisular inducidas por plasmina.

La apo(a) es una glucoproteína con una estructura única. Está compuesta esencialmente de una secuencia repetitiva de estructuras kringle de gran parecido con la kringle IV de la molécula del plasminógeno. El gen para la apo(a) está localizado al lado del gen del plasminógeno en el cromosoma 6. Se ha propuesto que la molécula apo(a) deriva de la molécula del plasminógeno o que los dos genes comparten un gen ancestral común (12). Hasta la fecha no se ha ofrecido explicación alguna de por qué, entre los cinco kringles del plasminógeno, es casi exclusivamente el IV el elegido por la naturaleza para componer la molécula de apo(a). Nosotros no aceptamos que esta ventaja selectiva del kringle IV sea una coincidencia. Proponemos que al menos uno de los motivos para la repetición de la estructura kringle IV en la apo(a) está estrechamente relacionada con la estructura/función del kringle en la molécula del plasminógeno.

No es ilógico que propongamos que la apo(a), en virtud de sus múltiples estructuras kringle IV, es un inhibidor competitivo de la proteólisis inducida por plasmina. Apo(a) podría intervenir en el control de esta vía sin interferir en las funciones cruciales del plasminógeno mediada por otras estructuras kringle de la molécula de plasminógeno. En consecuencia, cuantas más repeticiones kringle IV contenga una molécula de apo(a), tanto más eficaz será esa isoforma de la apo(a) como inhibidor. Este concepto no sólo podría explicar la ventaja selectiva del kringle IV frente a las otras estructuras kringle del plasminógeno, sino que también podría explicar la gran variación en las concentraciones plasmáticas de Lp(a)

determinadas genéticamente, que en gran medida reflejan la relación inversa entre el número de repeticiones kringle IV intramoleculares y la velocidad de síntesis de las moléculas de apo(a).

Una serie de observaciones también proporcionan pruebas de la necesidad de un papel para la apo(a) en el control de la proteólisis inducida por plasmina. Se ha demostrado que la apo(a) atenúa la fibrinólisis inducida por el activador del plasminógeno tisular e interfiere de manera competitiva en las vías inducidas por la plasmina y por el plasminógeno (revisión en 14). Además, los estudios inmunohistológicos realizados en varias enfermedades mostraron un depósito preferente de la apo(a) donde hubiera mayor necesidad de control de la proteólisis inducida por plasmina. En varios centenares de muestras vasculares que representaban diversos grados de enfermedad cardiovascular, se encontró que la apo(a) estaba localizada en el subendotelio, muy posiblemente contrarrestando el aumento de la permeabilidad endotelial. En las lesiones ateroscleróticas avanzadas, la apo(a) se encontraba principalmente alrededor del núcleo de la lesión, en particular en sus bordes (15), los lugares donde suelen tener lugar los procesos de reparación crónica. En un estudio morfológico exhaustivo realizado en diferentes formas de cáncer, se descubrió que la apo(a) estaba depositada en la proximidad del proceso canceroso (Dr. A. Niendorf, comunicación personal). Los dos estudios se llevaron a cabo con los mismos anticuerpos monoclonales, que no mostraban reacción cruzada con el plasminógeno. También hay otra publicación previa donde se indica el depósito de la apo(a) en la microvasculatura de los procesos inflamatorios (16). Prevedemos que también se descubrirá que la apo(a) desempeña un importante papel en la contención de las enfermedades infecciosas, entre ellas el SIDA. El papel de la apo(a) como inhibidor competitivo de la proteólisis inducida por plasmina no se limita a los estados patológicos. También se observó un aumento de la demanda de apo(a) durante el período de transformación del útero en las primeras etapas del embarazo (17).

En resumen, se sugiere que la apo(a) es un elemento importante en el sistema de control endógeno de la proteólisis inducida por plasmina. La apo(a) puede respaldar a la antiplasmina y a otros inhibidores endógenos de esta vía, en particular durante la activación crónica de este mecanismo. Además de los inhibidores endógenos de la degradación tisular inducida por plasmina, también hay inhibidores exógenos. La importancia universal del mecanismo patógeno aquí descrito sugiere, inmediatamente, el gran valor de esos inhibidores exógenos en el tratamiento de muchas enfermedades.

Uso terapéutico de la Lisina y de los análogos sintéticos de la Lisina

La Lisina, un aminoácido esencial, es el inhibidor natural más importante de esta vía. Al contrario de la inhibición competitiva de la apo(a), la Lisina inhibe la proteólisis inducida por plasmina de una manera directa. La Lisina atenúa una activación excesiva de plasmina, al menos en parte, al ocupar los sitios de unión a la Lisina de la molécula del plasminógeno. Dado que la Lisina es un aminoácido esencial, su disponibilidad no está regulada de modo endógeno. Una ingestión insuficiente de Lisina en la dieta produce déficit de este aminoácido y, con ello, debilita las defensas naturales contra este mecanismo patológico. Además, la activación crónica del plasminógeno por las células cancerosas, las células transformadas víricamente o los macrófagos, induce un déficit relativo de Lisina añadido y, por ello, una aceleración de la enfermedad subyacente. Se ha demostrado el valor terapéutico de la Lisina para varias enfermedades, entre ellas las enfermedades víricas (18), y recientemente en combinación con el ascorbato para las enfermedades cardiovasculares (19).

Los análogos sintéticos de la Lisina, como el ácido epsilon-aminocaproico, el ácido para-aminometilbenzoico y el ácido trans-aminociclohexanoico (ácido tranexámico) son potentes inhibidores de la proteólisis inducida por plasmina. Estas sustancias, en concreto el ácido tranexámico, se han utilizado de manera satisfactoria en el tratamiento de una variedad de estados patológicos, como el angiohematoma, la colitis ulcerosa y otros. Los resultados más notables publicados procedieron del tratamiento del cáncer de mama (20) y de ovarios (21) en etapas tardías, y también del cáncer de otros orígenes (22). Recientemente hemos sugerido el uso terapéutico de los análogos sintéticos de la Lisina para la reducción de las placas de ateroma (3).

Sobre la base del trabajo presentado aquí, deben iniciarse sin demora estudios clínicos exhaustivos para establecer el papel fundamental de la Lisina en la prevención y el tratamiento de diversas enfermedades. Se ha descrito que una ingestión diaria de 5 gramos de Lisina y más (19,23) carecen de efectos secundarios. En función de estos alentadores resultados terapéuticos con ácido tranexámico, en particular en la inhibición y la reducción del cáncer en etapas tardías, estas sustancias deberían someterse a un estudio extensivo para introducir las ampliamente en la terapéutica clínica, sobre todo para las formas avanzadas de cáncer, la ECV y el SIDA. Una posible explicación de porqué esto no ha ocurrido antes puede deberse a que esas sustancias pueden inducir complicaciones de la coagulación. Sin embargo, se trata de inhibidores de proteasa e

inhiben no sólo la fibrinólisis, sino también la coagulación (24). Además, el ácido tranexámico se ha estado administrando durante muchos años sin complicaciones clínicas (25). Hemos propuesto que el riesgo de complicaciones hemostáticas se reducirá aún más si se combinan estos compuestos con el ascorbato y otras vitaminas con propiedades anticoagulantes (3). Esta consideración médica no es, sin embargo, solo el motivo de por qué estos compuestos no se utilizan con mucha más frecuencia y por qué millares de pacientes siguen todavía sin recibir un tratamiento óptimo. También hay un factor económico. La protección mediante patente es un principio por el que cualquier compañía farmacéutica se guía en el desarrollo y la comercialización de un fármaco. La Lisina, como muchos otros nutrientes, no es patentable y las patentes para los análogos sintéticos de la Lisina aprobados clínicamente, entre ellas la del ácido tranexámico, han vencido. La negligencia en la utilización de esas sustancias puede explicarse desde el punto de vista económico; desde la perspectiva de la salud humana no hay justificación para este retraso.

Conclusión

Hemos descrito aquí la proteólisis inducida por plasmina como un mecanismo patógeno propagador del cáncer y las enfermedades cardiovasculares, inflamatorias y de muchos otros tipos. La degradación tisular inducida por plasmina bajo condiciones patológicas constituye la exacerbación de un mecanismo fisiológico. Se sugiere que la apo(a) funciona como un inhibidor endógeno competitivo de esta vía. En función de la ventaja selectiva de la apo(a) en la evolución del ser humano, no resulta sorprendente que ésta nos guiara hasta reconocer la importancia universal de estos mecanismos patógenos. La confirmación clínica posterior del valor terapéutico de la Lisina y sus análogos sintéticos puede proporcionar nuevas opciones de tratamiento eficaz para millones de personas. Predecimos que el uso de la Lisina y sus análogos sintéticos, especialmente en combinación con el ascorbato, producirá avances fundamentales en el control de muchas formas de cáncer y de enfermedades infecciosas, entre ellas el SIDA, así como otras muchas enfermedades.

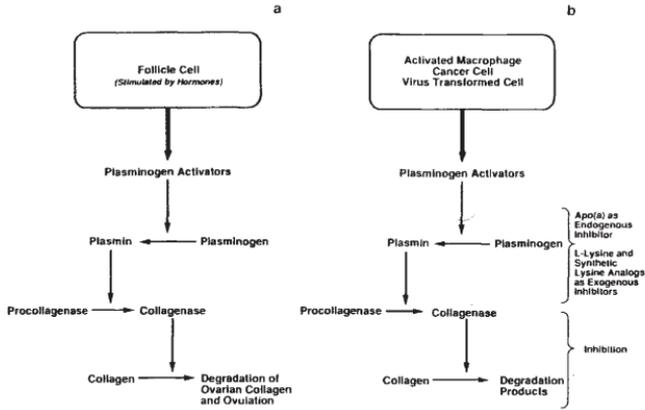
Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Alexandra Niedzwiecki sus útiles comentarios, a Rosemary Babcock sus servicios bibliográficos, a Jolanta Walechiewicz su ayuda gráfica y a Martha Best y Dorothy Munro su ayuda en secretaría.

Bibliografía de referencia:

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. Danz K, Andreasen 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, & Danz 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. Trefler M, Veli & 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 atheromatous 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.

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

Esta imagen muestra una copia de la publicación original de 1992.

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, Myrmet 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, Tropž 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, Tropž 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.

PUBLICACIONES DE NUESTRO TRABAJO

CÁNCER DE PRÓSTATA

In Vivo Antitumor Effect of Ascorbic Acid, Lysine, Proline and Green Teat 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

CÁNCER TESTICULAR

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

CÁNCER DE MAMA

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. 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, Shirang Netke, M.W. Roomi, V. Ivanov, A. Niedzwiecki, M. Rath *Oncology Letters*, 2010, 1:313-317

CÁNCER CERVICAL

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

CÁNCER DE OVARIO

In vitro modulation of MMP-2 and MMP-9 in human cervical and ovarian cancer cell lines by cytokines, inducers and inhibitors. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. *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

CÁNCER DE COLON

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

CÁNCER DE HUESOS (OSTEOSARCOMA)

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

CÁNCER DE PÁNCREAS

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

FIBROSARCOMA

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

CÁNCER DE RIÑÓN Y CÁNCER DE VEJIGA

Pleiotropic effects of a micronutrient mixture on critical parameters of bladder cancer Roomi MW, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M. 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

CÁNCER DE PIEL

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

CÁNCER DE PULMÓN

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

Modulation of MMP-2 and MMP-9 by cytokines, mitogens, and inhibitors in lung cancer and mesothelioma cell lines. Roomi MW, Monterrey JC, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. *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

CÁNCER EN LA SANGRE

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, NV 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

OTROS TIPOS DE CÁNCER

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

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

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

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

Marked inhibition of growth and invasive parameters of head and neck squamous carcinoma FADU by a nutrient mixture. Roomi MW, Roomi N, Kalinovsky T, Rath M, Niedzwiecki A. *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. *JANA* 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.*

METÁSTASIS

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. Roomi MW, Kalinovsky T, Roomi NW, Monterrey J, Rath M, and Niedzwiecki A. *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

ANGIOGÉNESIS

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

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

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

A novel nutrient mixture containing ascorbic acid, lysine, proline and green tea extract inhibits critical parameters in angiogenesis . Roomi MW, Ivanov V, Kalinovsky T, Niedzwiecki A, Rath M 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. 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. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Oncology Reports 2005;14(6):1399-404*

Referencias extras

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.*

Páginas web importantes

A través de este libro, puede que se haya encontrado algunas cuestiones sobre las que desearía profundizar más. A continuación, le presentamos una selección de páginas web que hemos ayudado a crear. Podemos garantizar la independencia y objetividad de sus contenidos:

- www.drrathresearch.org
Página web oficial de nuestro Instituto de Investigación de California
- www.wha-www.org
Curso gratuito en línea de formación sobre la salud para todos
- www.wha-www.org/en/library/index.html
Biblioteca en línea sobre salud natural para profesionales de la salud y enfermos
- www.hpcm.org (**Health Professionals for Cellular Medicine**)
Página web oficial de profesionales de la salud que se encuentran activos en el campo de la salud natural

