

# Függelék

## Fontos dokumentáció

## Köszönetnyilvánítás

Köszönetünket fejezzük ki kutatócsapatunk minden tagjának, akik találékonyságukkal és kitartásukkal hozzájárultak ennek az orvostudományi áttörésnek a megszilárdításához. Először és elsősorban elismerésünket fejezzük ki Dr. Waheed Roomi, rákkutató osztályunk vezetője iránt, aki több mint egy évtizede irányítja és felügyeli ezeket a jelentős kísérleteket. Köszönjük Dr. Shirang Netke, Dr. Vadim Ivanov, Dr. Raxit Jariwalla, Nusrath Roomi és Tatiana Kalinovsky munkáját is, mellyel elősegítették ezt a tudományos áttörést.

Köszönetet mondunk Lisa Smith-nek a könyv szerkesztéséért és Cathy Flowers és John Journey korrektoroknak is.

Hálásak vagyunk Betsy Long, Earle Hall, Christian Kammler, Thomas Wenn és Paul Anthony Taylor szervezésben nyújtott támogatásáért.

Szeretnénk kifejezni hálánkat a nemzetközi jogi csoport minden tagjának, akik több mint egy évtizede dolgoznak azon, hogy megvédjék ezt az áttörést a status quo lobbi jogi támadásai ellen.

Köszönet Werner Pilnioknak, Baerbel Saligernek és minden betegnek akiknek volt bátorságuk nyilvánosan elmondani saját élettörténetüket.

Különleges tisztelettel adózunk azoknak a betegeknek, fiataloknak és időseknek egyaránt, akik számára túl későn jött már ez a felfedezés, és bár talán lehetett volna esélyük, de sajnos elvesztették idejüket a hagyományos orvoslás útvesztőjében kavarogva.

Különösen hálásak vagyunk August Kowalczyknak és Jerzy Ulatowskinak és az auschwitzzi koncentrációs tábor más túlélőinek. Ők adták a végső inspirációt nekünk és a munkánknak. Velük egységben állást foglalunk amellet, hogy: „Soha többé!”.

Különleges köszönet nemzetközi Egészség szövetségünk sok ezer tagjának, akik több mint egy évtizede támogatják kutatásunkat. Nélkülük nem valósulhatott volna meg ez az áttörés.

Köszönjük családunk támogatását és türelmét.

Köszönjük Andy és Jamie Kerrnek az inspiráló környezetet, ahol a könyvet megírhattuk.

Végül köszönet mindazoknak, akik továbbra is a motiváció felbecsülhetetlen értékű forrását jelentik számunkra a kételkedésük és szembenállásuk révén.

A most következő, 1992-ből származó publikáció fektette le rák-kutatásunk elvi alapjait. Dr. Rath írta a Nobel-díjas Linus Pauling támogatásával.

### **Plasmin-Induced Proteolysis and the Role of Apoprotein(a), Lysine, and Synthetic Lysine Analogs**

(A plazmin-indukált proteolízis és az apoprotein(a), a lizin és a szintetikus lizin-analógok szerepe)

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

### **Összegzés**

A legtöbb emberi betegség burjánzása, genetikai vagy külső eredetétől függetlenül, hasonló patológiai mechanizmust követ. Ezen univerzális biokémiai jelpályák egyike az oxigén eredetű szabad gyökök általi terjedés. Itt egy másik univerzális patológiai mechanizmust mutatunk be: a proteáz plazmin által előidézett kötőszövetlebomlást. Ezt a mechanizmust néhány betegségben már leírták, de univerzális jellegét még nem tisztázták kielégítően. Véleményünk szerint a rák, a szív- és érrendszeri betegségek, a gyulladós és más betegségek burjánzása ennek a patológiai mechanizmusnak a különböző fokozatai. Az aktivált makrofágok, de éppígy a rákos sejtek, a vírusok által módosított sejtek és más patogén sejtek is számottevő mennyiségben választanak ki plazminogén-aktivátorokat. Ezek proteáz plazminá aktiválják a plazminogént, mely a prokollagenázt kollagenázzá alakítja. Az eredmény a sejtközi állomány lebomlása, ami a sejtosztódás és bármely betegség klinikai megnyilvánulásának az előfeltétele. A legtöbb akut és krónikus betegség alkalmazza ezt a patológiai mechanizmust. Ez a patológiai mechanizmus egy olyan folyamat elfajulása, melyet az emberi test különböző sejtrendszerei normális élettani működésük keretében is alkalmaznak. A patológiás állapotban bekövetkező elfajulás a biokémiai jelpálya aktivátorai és inhibitorai közti krónikus egyensúlytalanság eredménye. Úgy véljük, hogy az apoprotein(a) [apo(a)] plazminogén homológia folytán a plazmin-indukált proteolízis és a szövetbomlás kompetitív endogén inhibitoraként szolgál. Az L-lizin esszenciális aminosav, a folyamat egy exogén inhibitoraként működik. Az L-lizin és a szintetikus lizin-analógok, mint a tranexamic sav terápiás alkalmazása a plazmin-indukált szövetbomlás hatékony kontrollálásához vezethet. Ennek a munkának a teljes körű klinikai megerősítése különösen a

**szív- és érrendszeri betegségek előrehaladott formái, a rák és a gyulladós és fertőző betegségek, köztük az AIDS terápiás lehetőségeit fogja javítani.**

## **Bevezető**

Az elmúlt években a kutatók nemzetközi közösségét lenyűgözte az emberi test egy egyedülálló fehérjéje: az apoprotein(a) [apo(a)]. Az apo(a) három évtizeddel ezelőtti felfedezése óta elsősorban az emberi egészségre gyakorolt káros hatásait vitatták meg, különös tekintettel a szív- és érrendszeri betegségekre. Nem fogadjuk el, hogy az apo(a) csak hátrányos tulajdonságokkal rendelkezik. Az evolúció törvénye szerint az apo(a) előnyös tulajdonságai messze meghaladják a hátrányosakat. Következésképpen felfedeztük, hogy fiziológiás állapotban az apo(a) egy ragadós fehérjeként funkcionál és a szervek differenciálódása és növekedése során összekötőkapocsként szolgál. Kóros állapot kialakulásakor az apo(a) a C-vitamin elsődleges pótlójaként lép fel, növeli a kötőszövet stabilitását azáltal, hogy egyrészt egyensúlyba hozza a megborult kollagényanyagcserét, másrészt segíti a szövetek kijávitását (1). Ezen túlmenően azt állítjuk, hogy az apo(a) fontos patológiás mechanizmusok inhibitoraként működve részt vesz sok betegség burjánzásában. E patológiás mechanizmusoknak kedvez a C-vitamin hiánya. Az egyik ilyen gyakori patológiás mechanizmus a szabad oxigéngyökök károsító hatása, melyet enyhít az antioxidáns hatás, amit az apo(a) tiol jellegéből kifolyólag fejt ki (2).

Az apo(a) vezetett el minket egy másik patológiás mechanizmus univerzális jelentőségének meghatározásához is: a kötőszövet proteáz enzim által előidézett enzimatis bomlásához. Nemrégiben azt állítottuk, hogy az apo(a) – plazminogén homológja folytán – a plazmin-indukált proteolízis kompetitív inhibitoraként működik (3). Ebben a tanulmányban részletesebben leírtuk ennek a mechanizmusnak az egyetemes jellemzőjét és az apo(a) szerepét. A plazmin-indukált proteolízist már leírták, mint néhány betegség egyik patológiás mechanizmusát, pl. rák és bizonyos vírusos betegségek (4,5). Mégis a szív- és érrendszeri betegségben ez a mechanizmus kisebb figyelmet kapott, ha kapott egyáltalán. Az is mutatja, hogy nem egészen értik ennek a kóros mechanizmusnak az univerzális jellegét, hogy nem terjedt el széles körben az L-lizin és szintetikus analógjainak terápiás használata, melyek exogén inhibitorai ennek a biokémiai jelpályának. Ennek az ismeretnek a hiánya továbbra is káros következményekkel jár az emberi egészségre nézve, és betegek millióit fosztja meg az optimális kezelés alkalmazásától. Publikációnk célja, hogy

véget vessen ennek a hiányosságnak és a lizin és szintetikus analógjainak a klinikai terápiába való széles körű bevezetését ésszerű indokokkal alátámassza.

### **Plazmin-indukált proteolízis normális élettani körülmények között**

A plazmin-indukált proteolízis az emberi testben mindenhol előforduló fiziológiai mechanizmus. A fő celluláris védekezőrendszerek, monociták, makrofágok és neutrofilek ezt a mechanizmust alkalmazzák, miközben a test különböző részei között vándorolnak. Plazminogén-aktivátorokat választanak ki, melyek azután a plazminogént plazminná alakítják. Ez a mechanizmus teszi lehetővé a plazminogén proenzim magas vér- és szöveti koncentrációjának hatékony felhasználását, amely a proteolitikus aktivitás hatalmas tározó potenciálját képviseli. Az aktivált proteáz plazmin azután a prokollagenázokat kollagenázokká alakítja át (6). Más enzimek aktiválása is bekövetkezhet, ami a kötőszövet lokális lebomlásához vezet. A kötőszövet ilyen helyi bomlása megnyitja az utat a makrofágok testen belüli vándorlása előtt. A plazmin proteolitikus hatása magában foglalja az ér átjárhatóságának növekedését is (7). Ez a hatás elősegíti a monociták és más vérsejtek beszűrődését a keringésből a megnövekedett szükségletű szöveti területekre. Amikor normális élettani körülmények között megy végbe a plazmin-indukált proteolízis, akkor ez magában foglalja a szövetek képződésének és átszervezésének különböző formáit, mint amilyenek az idegek és erek képződése, és valószínűleg a növekedés is.

A plazmin-indukált proteolízis különösen jelentős a női szaporítószervek átalakulása során. Hormonális stimuláció alatt az emlő és a méh sejtjei plazminogén-aktivátorokat választanak ki és ezekkel a terhességhez és a szoptatáshoz kapcsolódó szervek morfológiai változását indítják be (4). E mechanizmus hatékonyságának egy különösen szembeszökő példája az ovuláció. A luteinizáló hormon (LH) és a tüsző sejtjeit stimuláló hormon (FSH) stimulálják a plazminogén-aktivátorok kiválasztását a granulosa sejtekben (8). A petefészek kötőszövetének ezt követő lebomlása az ovuláció előfeltétele (1a ábra). Hasonlóképpen a trophoblast sejtek plazmin-indukált proteolízist alkalmazva hatolnak be a méh falába a terhesség korai szakaszában az embrió beágyazódása során. Mindezekben az állapotokban az enzimek termelése ideiglenes és a hormonok és más ellenőrző mechanizmusok által szigorúan szabályozott.

## Plazmin-indukált proteolízis normális élettani körülmények között

A legtöbb betegség burjánzásában plazmin-indukált szövetbomlás működik közre. Különösen érdekes az a tény, hogy hasonló mechanizmusokat vált ki a kórokozók támadása. Az őket fogadó védekező sejtek, például a makrofágok is ezt alkalmazzák. A makrofágok sok patológiás állapotban aktiválódnak. Ez az aktivációs válasz egy különleges riasztási állapot, amelyet a szekréciós termékek bőséges kibocsátása jellemez. Ezek az anyagok pl: oxigén-metabolitok, kollagenázok, elasztázok és jelentős mennyiségben kiválasztott plazminogén-aktivátorok. Nyilvánvaló, hogy ezt a mechanizmust pontosan kell szabályozni. Ezért a makrofágok is kiválasztanak inhibitor anyagokat, köztük plazmin-inhibitorokat és alfa-2-makroglobulint, melyek a plazmin és más proteázok inaktíválására alkalmasak. Ennek az ellenőrző rendszernek bármilyen kiegyensúlyozatlansága a mechanizmus elfajulásához és folyamatos szöveti lebomláshoz vezet. A makrofágok krónikus aktivitása és az ellenőrzési mechanizmusok túlterhelése végül a kötőszövet tartós bomlásához és a betegség gyorsuló elterjedéséhez vezet. Ezért nem ésszerűtlen részünkről az a gondolat, hogy a plazmin által kiváltott szöveti leépülés, eltérő mértékben, de hozzájárul az összes betegség elburjánzásához.

Azonban ez a mechanizmus az emberi szervezetben nem korlátozódik a makrofágokra és más védelmi sejtekre. A következő részekben részletesen meg kell vitatnunk ezt a kóros mechanizmust a legfontosabb betegségek vonatkozásában.

### Rák

Az emberi testben, ha sok sejt alakul át rosszindulatúvá, az a plazminogén-aktivátorok ellenőrizetlen kiválasztását idézi elő. Ebben a helyzetben a plazminogén-aktivátorok kiválasztása nem egy időszakos esemény, hanem sokkal inkább a rosszindulatú sejtek jellegzetes tulajdonsága. A plazminogén-aktivátor termelésének mértéke a tízszeresére vagy akár a százszorosára növekedik, ami az onkogén átalakulásokkal kapcsolatos biokémiai változások vonatkozásában egyedülállóvá teszi ezt az enzimet. Azonfelül a plazminogén-aktivátor kiválasztása az indukciós mechanizmustól függetlenül történik és ugyanazt eredményezi, mint amit az onkogén vírusok vagy a karcinogén kemikáliák. Még jelentősebb, hogy a kiválasztott plazminogén-aktivátorok mennyisége általában összefügg a malignitás mértékével (4,5). Immun-szövettani tanulmányok mutatják, hogy a plazminogén-aktivátorok koncentrációja a tumor-nak azon az oldalán nagyobb, amerre invazív növekedése irányul (9).

Mivel a plazmin-indukált proteolízisnek fiziológias állapotban kiemelkedő szerepe van a női szaporítószervekben, nem meglepő, hogy ennek a mechanizmusnak az elfajulása különösen gyakori a női szaporítószervek rosszindulatú daganataiban. Az emlő, a méh, a petefészek és más szervek rákos sejtjei folytonosan növekvő mennyiségben választanak ki plazminogén-aktivátort, rombolják az extracelluláris mátrixot, és ily módon utat nyitnak az infiltratív növekedés számára. Ezek a mechanizmusok hasonlóképpen működnek a prosztaták burjánzása során is, amely a férfiaknál előforduló rákok egyik leggyakoribb formája.

A plazmin-indukált proteolízis kritikus a rák áttétképzése szempontjából is. Mint fentebb említettük, a plazmin gerjeszti az erek átjárhatóságának növekedését, és így elősegíti a tumorsejtek szisztematikus szétszóródását. Ez a patológiás mechanizmus természetesen nem korlátozódik a szaporítószervekre. Plazmin-indukált szövetbomlásról számoltak be petefészek, méhnyálkahártya, méhnyak, emlő, vastagbél, tüdő, bőr (melanóma), és sok más tumorról kapcsolatban is (4), azt sugallva, hogy a legtöbb rák ezt a mechanizmust használja burjánzása során.

### **Fertőzéses és gyulladós betegségek.**

Ahogy a rosszindulatúvá alakult sejteknél, úgy a vírussal transzformált sejteknél is találtak plazminogén-aktivátor kiválasztást (4,5). Ezek a sejtek a környezetükben, pl. a tüdőben, aktiválják a plazminogént, és ezáltal elősegítik a fertőzés helyi terjedését. Ezzel egyidejűleg a plazmin növeli a helyi erek átteresztő-képességét, és ezáltal a fertőzés általános terjedését mozdítja elő.

Nem ésszerűtlen részünkről az az állítás, hogy más kórokozók is igénybe veszik ezt a mechanizmust a fertőzéses folyamat során. A plazminogén-aktivátorok fontos szerepet játszanak általában a gyulladós folyamatban. A makrofágok és granulociták plazminogén-aktivátor termelése szorosan összefügg a gyulladás különböző modulátoraival. Az enzim kiválasztását stimulálja az azbeszt, a limfokinok, az interferon és gátolják a gyulladáscellenes ágensek, mint pl. a glukokortikoidok. A plazmin-indukált proteolízist leirták olyan pácienseknél, akik különféle gyulladós betegségekben, köztük krónikus rheumatoid arthritisben, allergiás vasculitisben, krónikus gyulladós bél-



betegségben, krónikus sinusitisben, demyelinisatióban és sok más betegségben szenvedtek (4). A plazmin-indukált szövetbomlás ezért valószínűsíthetően a krónikus gyulladásoos betegségek egy fontos patológiás mechanizmusa.

### **Szív- és érrendszeri betegségek**

Az aktivált makrofágok fontos szerepet játszanak a szív- és érrendszeri betegségek patogenezisében. A vérben lévő monociták behatolnak az érfalba, ahol makrofágokká válnak. Az érfalbeli aktivitásukat az oxidatív módon módosított lipoproteinek és más bonyolult mechanizmusok felerősítik (3,10). Miután aktiválódtak, egy lépcsőzetesen egymásra épülő esemény sorozat következik be, hasonlóan bármely más betegséghez: plazminogén-aktivátorok fokozott kiválasztása, prokollagenázok proteáz plazminok általi aktiválása és az érfalban lévő kötőszövet lebomlása. Ezzel egyidejűleg a plazmin növeli az érfal áteresztő-képességét, ami a plazma-összetevők beszűrődésének további fokozódásához vezet. E patológiás mechanizmus állandósulása ateroszklerotikus károsodások kifejlődéséhez vezet. Ez a mechanizmus különösen hatékony, amikor az érfal a C-vitamin hiányának következtében már destabilizálódott. Amint azt nemrégiben már részletesen leírtuk (3), ez az instabilitás elsősorban a megváltozott hemodinamikai feltételű helyeken érhető tetten, például a koszorúartériák elágazási régiójában. Ezért tehát nem meglepő, hogy az emberi artériák ilyen elágazási régióiban a plazminogén-aktivátorok mennyiségének növekedését mutatták ki. Azonfelül az ateroszklerotikus lerakódások általában szignifikánsan nagyobb mennyiségben tartalmaznak plazminogén-aktivátorokat, mint a javarészt ép artériafalak (11). Figyelemre méltó tény, hogy ezeket a korai megfigyeléseket nem követték újabb szisztematikus vizsgálatok. Ez a közömbösség azt sugallja, hogy az ellenőrizetlen plazmin-indukált proteolízis egyetemes jellegét a betegség terjedésében még nem teljesen fogták fel. Jelen publikáció célja ennek az úrnak a betöltése.

### **Az apoprotein(a) – a plazmin-indukált proteolízis egyik inhibitora**

Azonosítottuk, hogy a legtöbb betegségben univerzális jelentőségű plazmin-indukált proteolízist az apo(a) vezérli. Az apo(a) iránti megnövekedett igényt mutatja az emelkedett plazmakoncentráció sok patoló-

giás állapotban. Mint fentebb leírtuk, apo(a)-nak számos funkciója van élettani és kórélettani körülmények között. Itt nagy hangsúlyt fektetünk az apo(a) szerepére, mint ami a plazmin-indukált proteolízis és a szöveti bomlás egy kompetitív endogén inhibitora.

Az apo(a) egy egyedülálló szerkezetű glikoprotein. Esszenciális alkotóeleme a kringle-struktúrák ismétlődő szekvenciájának, nagy mértékben homológ a kringle-IV plazminogén molekulával. Az apo(a) gén a 6. kromoszómán található a plazminogén gén közvetlen közelében. Azt gondoljuk, hogy az apo(a) molekula a plazminogén molekulából eredeztethető vagy hogy a két gén egy közös ősi gén része (12). Mind a mai napig senki sem tudott magyarázatot adni arra, hogy a plazminogénben lévő az öt kringle közül miért szinte kizárólag a kringle-IV-et választotta a természet az apo(a) molekula összeállításához. Nem fogadjuk el, hogy a kringle-IV szelekciós előnye véletlen. Véleményünk az, hogy a kringle-IV apo(a)-beli ismétlődésének legalább az egyik oka szorosan kapcsolódik a kringle-IV struktúrájához / funkciójához a plazminogén molekulában.

Nem megalapozatlan részünkről az az állítás, hogy az apo(a) a kringle-IV struktúrák sokszorozódása folytán, a plazmin-indukált proteolízis kompetitív inhibitora. Az apo(a) részt vehet ennek a folyamatnak a szabályozásában anélkül, hogy zavarná a plazminogén molekulában lévő többi kringle által összekapcsolt plazminogén kritikus funkcióit. Következésképpen, minél több kringle-IV ismétlődés van egy apo(a) molekula szerkezetében, annál hatékonyabb lesz ez az apo(a)-izoform mint inhibitor. Ez a koncepció nemcsak a kringle-IV szelekciós előnyét indokolja más kringle szerkezetekkel szemben, de magyarázatot ad a genetikailag meghatározott plazma Lp(a) koncentráció nagy változatosságára is, amit jól tükröz az intramolekuláris kringle-IV ismétlődések száma és az apo(a) molekulák szintézisének aránya közti fordított reláció.

Az apo(a) plazmin-indukált proteolízisben betöltött szerepére vonatkozó bizonyítékot további megfigyelések is alátámasztják. Kimutatták, hogy az Apo(a) gyengíti a szöveti plazminogén-aktivátor által indukált fibrinolízist és kompetitíven akadályozza a plazminogén- és a plazmin-indukált biokémiai folyamatokat (14). Továbbá különböző betegségek immunhisztológiai vizsgálatai az apo(a) preferált lerakódását mutatják azokon a területeken ahol fokozott igény van a plazmin-indukált proteolízis kontrolljára. A különböző mértékű szív-és érrendszeri betegségeket reprezentáló több száz érminta vizsgálata során az apo(a) elsősorban a subendotheliumban volt fellelhető, nagy valószínűséggel azért, hogy

ellensúlyozza a fokozott endoteliális permeabilitást. Az előrehaladott ateroszklerotikus elváltozásokban az apo(a)-t leginkább a lézió magja körül találták ill. gyakran a lézió szélein (15), ahol gyakran zajlanak krónikus javítási folyamatok. Egy átfogó morfológiai tanulmány szerint a rák különböző formáinál apo(a) lerakódását találták a rákos folyamat környékén (Dr. A. Niendorf, személyes kommunikáció). Két, azonos monoklonális antitestekkel végzett vizsgálat egyike sem mutatott keresztreakciót plazminogénnel. Egy előzetes jelentés szerint a gyulladásos folyamatok mikro-vaszkulaturájában is található apo(a) lerakódás (16). Előrejelzésünk szerint az apo(a)-ról beigazolódik majd az is, hogy fontos szerepet játszik a fertőző betegségek, köztük az AIDS megfékezésében. Az apo(a) szerepe, mint a plazmin-indukált proteolízis kompetitív inhibitora, nem korlátozódik a patológiás állapotokra. Az apo(a) iránti megnövekedett igényt megfigyelték a méh átalakulása során a terhesség korai szakaszában (17).

Összegzésképpen azt állítjuk, hogy az apo(a) a plazmin-indukált proteolízis endogén ellenőrző rendszerének fontos eleme. Az apo(a) segítheti e folyamat antiplazmin és más endogén inhibitorait, különösen ennek a mechanizmusnak krónikus aktiválódása idején. A plazmin-indukált szövetbomlás endogén inhibitorai mellett vannak exogén inhibitorok is. Az itt leírt patológiai mechanizmus egyetemes jelentősége azonnal felveti azt a gondolatot, hogy ezek az exogén inhibitorok nagyon értékesek sok betegség terápiájában.

### **A lizin és a szintetikus lizin-analógok terápiás alkalmazása**

A lizin egy esszenciális aminosav, e biokémiai jelpálya legjelentősebb természetben előforduló inhibitora. Ellentétben az apo(a) kompetitív gátlásával, a lizin közvetlen módon gátolja a plazmin-indukált proteolízist. A lizin gyengíti a plazmin túlzott aktiválását – legalábbis részben – azáltal, hogy elfoglalja a lizin kötőhelyeket a plazminogén molekulában. Mivel a lizin egy esszenciális aminosav, hozzáférhetősége nem endogén módon szabályozott. A lizin elégtelen étrendi bevétele mindig ennek az aminosavnak a hiányához vezet és így gyengíti a tárgyalt patológiai mechanizmus elleni természetes védekezést. Azonfelül a rákos sejtek, a vírus által transzformált sejtek vagy a makrofágok által előidézett krónikus plazmi-

nogén aktiválás további relatív lizinhiányhoz és ezáltal az alapbetegség felgyorsulásához vezet. A lizin terápiás értékét dokumentálták különböző betegségekben, köztük vírusos betegségekben (18), a közelmúltban pedig C-vitaminnal kombinálva kardiovaszkuláris betegségekben is (19).

A szintetikus lizin-analógok, mint az epszilon-aminokapronsav, para-amino-metilbenzoesav és transz-amino-ciklohexánsav (tranexámsav) a plazmin-indukált proteolízis lehetséges inhibitorai. Ezeket az anyagokat, különösen a tranexámsavat, sikeresen alkalmazzák sokféle patológiás állapot, például angiohematoma, colitis ulcerosa és egyébek kezelésére. A legfigyelemreméltóbb eredményeket késői stádiumú emlőrákos (20), petefészekrákos (21), valamint egyéb eredetű rákos (22) betegek kezelésében érték el. Nemrég javasoltuk a szintetikus lizin-analógok ateroszklerotikus plakkok csökkentésére irányuló terápiás alkalmazását (3).

Az itt bemutatott munka alapján haladéktalanul átfogó klinikai vizsgálatokat kell indítani annak megállapítására, hogy milyen fontos szerepet kaphat a lizin a különböző betegségek megelőzésében és kezelésében. Napi 5 g vagy még több lizin bevitele (19,23) a leírtak szerint nem jár mellékhatásokkal. A tranexámsav a biztató terápiás eredmények szerint különösen hatékony gátló és redukáló a rák késői stádiumában. Ezeket az anyagokat kell most alaposan tesztelni a széles klinikai terápiás bevezetésük érdekében, különösen a rák, a szív- és érrendszeri betegségek és az AIDS előrehaladott stádiumaiban. Arra, hogy ez miért nem történt meg már régen, egy lehetséges magyarázat lehet az az érv, hogy ezek az anyagok esetleg véralvadási problémákat okozhatnak.

Ezek a proteáz inhibitorok azonban nemcsak a fibrinolízist, hanem a véralvadást is gátolják (24). Pedig a tranexámsavat több mint 10 éve alkalmazzák klinikai komplikációk nélkül (25). Azt javasoltuk, hogy az esetleges hemosztatikus kockázat további csökkentésére ezeket az összetevőket C-vitaminnal és más antikoagulatív tulajdonságú vitaminokkal érdemes kombinálni (3). Ez az orvosi elővigyázatosság azonban nem az egyetlen oka annak, amiért ezeket a vegyületeket nem használják sokkal gyakrabban, és amiért betegek ezreit továbbra is megfosztják az optimális kezeléstől. Van egy gazdasági tényező is. A szabadalmi oltalom az irányadó elv bármilyen gyógyszeripari cég fejlesztéseiben illetve gyógyszer-értékesítésében. A lizin, mint sok más tápanyag, nem szabadalmaztatható, és a klinikailag engedélyezett szintetikus lizin-analógok, köztük

a tranexámsav szabadalma lejárt. Ezeknek az anyagoknak az elhanyagolása gazdasági szempontból indokolt lehet; az emberi egészség távlatait tekintve azonban nem igazolható ez a késedelem.

## **Következtetés**

Úgy írtuk le a plazmin-indukált proteolízist mint a rák, a szív- és érrendszeri, a gyulladásos, és sok más betegség terjedésének egyetemes patológiai mechanizmusát. A patológiás körülmények közötti plazmin-indukált szöveti bomlás egy élettani mechanizmus elfajulása. Feltételezhető, hogy az apo(a) e biokémiai jelpálya kompetitív endogén inhibitoraként lép fel. Az apo(a) emberi evolúcióban szerzett szelekciós előnye alapján nem meglepő, hogy az apo(a) vezethet minket a patológiai mechanizmus egyetemes jelentőségének megismeréséhez. A lizin és szintetikus analógjai terápiás értékének további klinikai megerősítése emberek milliói számára nyithatja meg a hatékony terápiák új lehetőségét. Előrejelzésünk szerint a lizin és a szintetikus lizin-analógok alkalmazása, különösen C-vitaminnal kombinálva, áttöréshez fog vezetni a rák számos formája és a fertőző betegségek, köztük az AIDS, valamint számos más betegség kontrollálásában.

## **Köszönetnyilvánítások**

Köszönjük Alexandra Niedzwieckinek az építő beszélgetéseket, Rosemary Babcocknak a könyvtárosi tevékenységét, Jolanta Walechiewicznek a grafikai támogatást, Martha Bestnek és Dorothy Munronak a titkári segítségét.



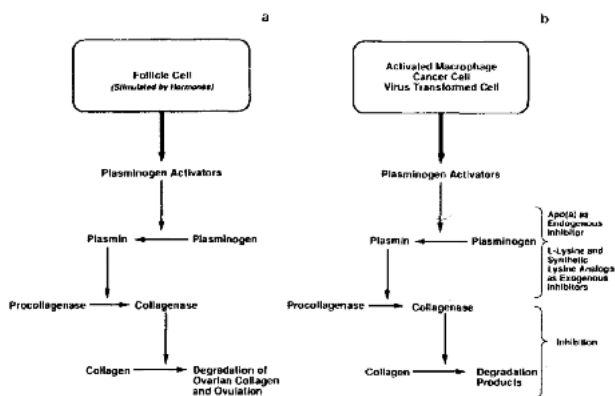
## Referenciák

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, 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, & Danø K. Immunocytochemical localization of urokinase-type plasminogen activator in Lewis lung carcinoma. *J.Cell Biol.* 1984; 99:752-757.
10. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, & Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320:915-924.
11. Smokovitis A: A new hypothesis: possible mechanisms in the involvement of the increased plasminogen activator activity in branching regions of the aorta in the initiation of atherosclerosis. *Thromb-Haemost.* 1980; 43(2):141-148.
12. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang W-J, Eaton DL, Chen EY, Fless GM, Scanu AM, and Lawn RM. cDNA sequence of human apolipoprotein(a) is homologous to plasminogen. *Nature* 1987;330:132-137.
13. Trexler M, Vali Z. & Patthy L. Structure of the w-aminocarboxylic acid-binding sites of human plasminogen. *J.Biol.Chem.* 1982; 257:7401-7406.
14. Edelberg JM, Pizzo SV: Lipoprotein(a): The link between impaired fibrinolysis and atherosclerosis. *Fibrinolysis* 1991;5:135-143.
15. Niendorf A, Rath M, Wolf K, Peters S, Arps H, Beisiegel U and Diétel M: Morphological detection and quantification of lipoprotein(a) deposition in 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.
17. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP & Kostner GM. Fluctuati-

- ons 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, 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.



**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

**A képen az 1992-es eredeti publikáció egyik ábrájának másolata látható.**

## KUTATÁSAINK PUBLIKÁCIÓI

### PROSZTATARÁK

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

### HERERÁK

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

### EMLŐRÁK

In Vitro and In Vivo Antitumorogenic 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

### MÉHNYAKRÁK

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

## PETEFÉSZEKRÁK

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

## VASTAGBÉLRÁK

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

## CSONTRÁK

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

## HASNYÁLMIRIGYRÁK

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

## FIBROSZARKÓMA

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*

## VESE- ÉS HÓLYAGRÁK

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*

## BŐRRÁK

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*

## TÜDŐRÁK

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

## VÉRRÁKOK

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

## MÁS RÁKTÍPUSOK

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.*

## METASZTÁZIS

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

## ANGIOGENEZIS

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 Lusso 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

## További hivatkozások

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.



## Fontos honlapok

A könyv olvasása során találkozhatott néhány olyan témával amelyről szeretne többet megtudni. Íme néhány honlap, amely segíthet ebben. Biztos lehet benne, hogy a honlapok tartalma független:

- [www.drrathresearch.org](http://www.drrathresearch.org)  
kaliforniai Kutatóintézetünk hivatalos honlapja
- [www.wha-www.org](http://www.wha-www.org)  
ingyenes online egészségi oktatás mindenkinek
- [www.wha-www.org/en/library/index.html](http://www.wha-www.org/en/library/index.html)  
a természetes egészség online könyvtára egészségi szakemberek és páciensek számára
- [www.hpcm.org](http://www.hpcm.org) (**Health Professionals for Cellular Medicine**)  
a természetes egészség területén tevékenykedő egészségi szakemberek hivatalos honlapja

