

# Anexă

## Documente importante

## Aprecieri

Adresăm mulțumirile noastre întregii echipe de cercetare care a confirmat această descoperire medicală cu ingeniozitate și perseverență. În primul rând datorăm aprecierile noastre Dr. Waheed Romi, directorul de cercetare al departamentului pentru cancer, care a condus și supravegheat aceste experimente importante timp de peste un deceniu. Mulțumim Dr. Shrirang Netke, Dr. Vadim Ivanov, Dr. Raxit Jariwalla, Nusrath Roomi și Tatiana Kalinovsky pentru promovarea acestei cercetări revoluționare.

Adresăm mulțumirile noastre Lisei Smith pentru ajutorul acordat la redactarea acestei cărți, ca și lui Cathy Flowers și John Journey pentru corectură.

Suntem recunoscători lui Betsy Long, Earle Hall, Christian Kammler, Thomas Wenn și Paul Anthony Taylor pentru suport organizațional.

Ne exprimăm recunoștința și față de membrii echipei noastre juridice internaționale care a lucrat timp de mai bine de un deceniu pentru a proteja această descoperire împotriva atacurilor din partea susținătorilor situației actuale.

Mulțumim lui Werner Pilniok, Baerbel Saliger și tuturor celorlalți pacienți care au avut curajul să spună public povestea vieții lor.

Pioasă amintire acelor pacienți, tineri sau bătrâni, care au pierdut lupta cu această boală și care ar fi putut avea o șansă dacă nu ar fi pierdut atât de mult timp pe drumurile fără ieșire ale medicinei convenționale.

Suntem deosebit de recunoscători lui August Kowalczyk, Jerzy Ulatowski și altor supraviețuitori ai lagărului de concentrare de la Auschwitz. Ei rămân o permanentă inspirație pentru noi și pentru munca noastră. Alături de ei ne luăm angajamentul "Niciodată din nou!"

Deosebite mulțumiri miilor de membri ai Alianței noastre internaționale de Sănătate care au susținut cercetările noastre timp de peste un deceniu. Fără voi, această descoperire revoluționară nu ar fi fost posibilă.

Mulțumim familiilor noastre pentru susținere și răbdare.

Mulțumim și și lui Andy și Jamie Kerr pentru mediul inspirator de care am avut parte la scrierea acestei cărți.

În final, mulțumirile noastre se adresează și tuturor celor care au constituit o neprețuită sursă de motivație pentru noi, prin scepticismul și opoziția lor.

Următoarea publicație științifică din 1992 a pus bazele conceptuale ale cercetărilor noastre în domeniul cancerului. A fost scrisă de Dr. Rath și susținută de laureatul Premiului Nobel, Linus Pauling

### **Proteoliza mediată de plasmină și rolul apoproteinei (a), lizinei și analogilor sintetici ai lizinei**

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

(Revista de medicină ortomoleculară)

#### **Rezumat**

Majoritatea bolilor umane, indiferent de originea lor individuală, genetică sau exogenă, proliferază prin mecanisme patologice similare. Una din aceste căi universale este propagată prin radicalii liberi de oxigen. Aici vă prezentăm un alt mecanism patologic universal: degradarea țesutului conjunctiv de către proteaza denumită plasmină. Acest mecanism a fost descris pentru unele boli, însă caracterul său universal nu a fost încă suficient înțeles. Noi spunem acum că proliferarea cancerului, a bolilor cardiovasculare (BCV) precum și a bolilor inflamatorii și multor alte boli depinde în diferite grade de acest mecanism patologic. Macrofagele activate, dar și celulele canceroase, celulele transformate viral și alte celule patogene secretă cantități considerabile de plasminogen către proteaza denumită plasmină care transformă procolagenaza în colagenază. Rezultatul acestui proces este degradarea matricei celulare, care reprezintă o condiție preliminară pentru proliferarea și manifestarea clinică a oricărei boli. Majoritatea bolilor acute și cronice utilizează acest mecanism patologic care reprezintă exacerbarea unui mecanism folosit în condiții fiziologice normale de către o mulțime de sisteme celulare ale corpului uman. Exacerbarea în condiții patologice este rezultatul unui dezechilibru cronic între activatorii și inhibitorii acestui mecanism. Se presupune că apoproteina (a), apo(a), ce prezintă o omologie structurală cu plasminogenul ar trebui să fie un inhibitor endogen competitiv al proteolizei mediate de plasmină și al degradării tisulare. Aminoacidul esențial L-lizină funcționează ca un inhibitor exogen al acestui mecanism. Administrarea terapeutică de L-lizină și analogi sintetici ai lizinei cum ar fi acidul tranexamic, ar trebui să ducă la un control eficient al degradării tisulare induse de plasmină. Confirmări clinice cuprinzătoare ale acestor lucrări vor îmbunătăți în mod deosebit opțiunile terapeutice pentru forme avansate de BCV, cancer, boli inflamatorii și infecțioase, inclusiv SIDA.

## Introducere

În decursul ultimilor ani, comunitatea internațională a cercetătorilor a fost fascinată de o proteină unică în organismul uman: apoproteina(a) [apo(a)]. În decursul celor trei decenii care au urmat descoperirii ei, s-a discutat despre apo(a) în primul rând din punct de vedere al efectelor sale vătămătoare asupra sănătății umane, în special în cadrul bolilor cardiovasculare (BCV). Noi nu am acceptat faptul că apo(a) ar avea numai dezavantaje. Conform legilor evoluției, apo(a) trebuie să aibă și proprietăți benefice, care să depășească dezavantajele. În consecință, am descoperit că în condiții fiziologice, apo(a) funcționează ca o proteină adezivă care mediază diferențierea și creșterea organelor. În condiții pato-fiziologice, apo(a) substituie în primul rând deficitul de ascorbat și mărește stabilitatea țesuturilor compensând metabolismul deteriorat al colagenului și susținând repararea țesuturilor (1). Mai mult, noi am spus că apo(a) funcționează ca inhibitor al unor mecanisme patologice importante implicate în proliferarea multor boli. Aceste mecanisme patologice sunt favorizate de deficitul de ascorbat. Unul din aceste mecanisme patologice universale este efectul deteriorant al radicalilor liberi de oxigen, care este atenuat de funcția antioxidantă a apo(a) sub formă de proteine cu grupări tiolice. (2)

Apo(a) ne-a ajutat să determinăm și importanța universală a unui alt mecanism patologic: degradarea enzimatică a țesutului conjunctiv de către proteaza denumită plasmină. Recent am sugerat că apo(a) în virtutea omologiei sale structurale cu plasminogenul, funcționează ca un inhibitor competitiv al proteolizei mediate de plasmină (3). În această publicație descriem mai în detaliu caracterul universal al acestui mecanism și rolul apo(a). Proteoliza mediată de plasmină a fost descrisă ca mecanism patologic pentru anumite boli precum cancerul și anumite boli virale (4, 5). Totuși, în boala cardiovasculară acestui mecanism i s-a acordat o atenție redusă, aproape inexistentă. Insuficientă înțelegere a caracterului universal al acestui mecanism patologic este subliniată și mai mult prin absența utilizării terapeutice extinse a L-lizinei și analogilor săi sintetici, care sunt inhibitori exogeni ai acestei căi. Lipsa acestei informații continuă să aibă consecințe dezastruoase asupra sănătății umane și împiedică milioane de pacienți să primească un tratament optim. Scopul acestei publicații este să umple acest gol și să ofere raționamentele care susțin introducerea pe scară largă a lizinei și analogilor săi sintetici în terapia clinică.

## Proteoliza mediată de plasmină în condiții fiziologice

Proteoliza mediată de plasmină este un mecanism fiziologic care se produce ubicu în organismul uman. Sistemele celulare principale de apărare, monocitele, macrofagele și neutrofilele, utilizează acest mecanism pentru a migra între diferitele părți ale corpului. Ele secretă activatori de plasminogen care activează apoi plasminogenul în plasmină. Acest mecanism utilizează în mod eficient concentrațiile mari ale proenzimei plasminogen în sânge și țesuturi, ceea ce reprezintă un mare rezervor de activitate proteolitică potențială. Apoi proteaza denumită plasmină activată transformă procologenazele în colagenaze (6) și este posibil să activeze și alte enzime, ceea ce duce la degradarea locală a țesutului conjunctiv. Această degradare locală a țesutului conjunctiv netezește calea pentru migrația macrofagelor prin corp. Efectul proteolitic al plasminei este implicat și în creșterea permeabilității vasculare (7). Acest efect facilitează infiltrarea monocitelor și altor celule ale sângelui, din fluxul sanguin către zonele tisulare cu necesități crescute. Condițiile fiziologice în care apare proteoliza mediată de plasmină includ diferite forme ale formării și reorganizării țesuturilor, precum neurogeneza, vascularizarea și foarte probabil, creșterea.

Proteoliza mediată de plasmină are o importanță deosebită în timpul remodelării organelor reproductive feminine. Sub stimulare hormonală, celulele mamare și uterine secretă activatori de plasminogen, inițiind astfel modificări morfologice ale organelor în timpul sarcinii și lactației (4). Un exemplu deosebit de relevant pentru eficiența acestui mecanism este ovulația. Hormonul luteinizant (LH) și hormonul de stimulare a celulei folicul (FSH) stimulează secreția de activatori de plasminogen din celulele granulose (8). Degradarea țesutului conjunctiv ovarian care rezultă din proces este o condiție preliminară pentru ovulație (Figura 1a). În mod similar, celulele trofoblastice utilizează proteoliza mediată de plasmină pentru a invada peretele uterin în timpul implantării embrionului în sarcina incipientă. În aceste condiții, producția de enzime este tranzitorie și este reglată cu precizie de hormoni și alte mecanisme de control.

## Proteoliza mediată de plasmină în condiții fiziologice

Degradarea mediată de plasmină a țesuturilor contribuie la proliferarea majorității bolilor. Un interes deosebit prezintă faptul că agenții patogeni atacanți folosesc mecanisme similare cu cele folosite de celulele de apărare ale gazdei, cum ar fi macrofagele. În multe situații patologice macrofagele "se activează". Această activare reflectă o stare specială de

alertă, caracterizată printr-o eliberare abundentă de produse de secreție. Aceste produse includ metaboliți ai oxigenului, collagenaze, elastaze și o emisie considerabil crescută de activatori ai plasminogenului. Este evident deci că acest mecanism trebuie controlat cu precizie. De aceea macrofagele secretă și produși de inhibare, inclusiv inhibitori de plasmină și a2-macroglobulină care pot inactiva plasmina și multe alte proteaze. Orice dezechilibru în acest sistem de control duce la o exacerbare a acestui mecanism și la degradare tisulară constantă. Activarea cronică a macrofagelor și exercitarea mecanismelor de control duce eventual la o degradare constantă a țesutului conjunctiv și la o proliferare accelerată a bolii. De aceea, nu este rezonabil să spunem că degradarea mediată de plasmină a țesuturilor contribuie în diferite grade la proliferarea tuturor bolilor.

Totuși, acest mecanism nu se limitează la macrofage și alte celule de apărare ale organismului uman. În secțiunile următoare vom discuta mai în detaliu acest mecanism patologic în cazul celor mai importante boli.

## Cancer

Transformarea malignă a multor celule ale corpului uman duce la o secreție necontrolată de activatori de plasminogen. În această situație, secreția de activatori de plasminogen nu este un eveniment temporar, ci mai degrabă o trăsătură caracteristică a celulelor maligne. Magnitudinea creșterii producției de activatori de plasminogen între 10 și 100 de ori face ca această enzimă să fie unică printre schimbările biochimice asociate cu transformările oncogenice. Mai mult, secreția activatorilor de plasminogen apare independent de mecanismul de inducție și poate fi considerată ca un rezultat al virusurilor oncogenice sau a substanțelor chimice cancerigene. Cea mai importantă este asocierea dintre cantitatea de activatori de plasminogen secretată și gradul de malignitate (4,5). Studiile imunohistologice au arătat că în vecinătatea tumorii, concentrația de activatori de plasminogen este cea mai mare în zonele de creștere invazivă a acesteia, (9).

Datorită rolului important al proteolizei mediate de plasmină în cadrul organelor feminine de reproducere în condiții fiziologice, nu este surprinzător că exacerbarea acestui mecanism este deosebit de frecventă în cazurile de malignitate a acestor organe. Celulele canceroase ale sânelui, ale uterului, ovarelor și altor organe secretă încontinuu cantități crescute de activatori de plasminogen, distrug matricea extracelulară înconjurătoare netezind astfel drumul către creșterea infiltrativă. Aceste mecanis-

me sunt implicate și în proliferarea cancerului de prostată, una din cele mai frecvente forme de cancer la bărbați.

Proteoliza mediată de plasmină este critică și pentru răspândirea metastatică a cancerului. După cum am explicat mai sus, plasmina determină o permeabilitate crescută a vaselor de sânge, facilitând astfel diseminarea sistemică a celulelor tumorale. Acest mecanism patologic nu este, desigur, limitat la organele de reproducere. Degradarea tisulară mediată de plasmină a fost observată la tumori de ovare, endometru, cervix, sân, colon, plămâni, piele (melanom și multe altele (4) ceea ce indică faptul că multe tipuri de cancer folosesc acest mecanism pentru a prolifera.

### **Boli infecțioase și inflamatorii**

Ca și în cazul celulelor transformate în cazurile maligne, s-a descoperit că și celulele transformate viral secretă activatori de plasminogen (4,5). Aceste celule activează plasminogenul în vecinătatea lor, de exemplu țesutul pulmonar și facilitează astfel răspândirea locală a infecției. Simultan, plasmina crește permeabilitatea vaselor locale de sânge susținând astfel răspândirea sistemică a infecției.

Nu este nerezonabil să presupunem că și alți agenți patogeni utilizează acest mecanism în procesul unei infecții. Activatorii de plasminogen joacă un rol important în timpul inflamațiilor în general. Producția de activatori de plasminogen de către macrofage și granulocite este strâns corelată cu diferiți modulatori ai inflamației. Secreția enzimei este stimulată de fibrele de azbest, limfokine iar interferonul este inhibat de agenții antiinflamatori precum glucocorticoizii. Proteoliza mediată de plasmină a fost descrisă în cazul pacienților care sufereau de o varietate de afecțiuni inflamatorii, inclusiv artrită reumatoidă cronică, vasculită alergică, inflamație cronică a intestinelor, sinuzită cronică, demielinizare și multe altele (4). Degradarea tisulară mediată de plasmină este deci susceptibilă de a fi un mecanism patologic important în bolile inflamatorii cronice.

### **Bolile cardiovasculare**

Macrofagele activate joacă un rol important în patogeneza bolii cardiovasculare. Monocitele din sânge intră în peretele vascular, unde devin macrofage. Activarea lor în interiorul peretelui vascular este amplificată de lipoproteinele modificate oxidativ și alte mecanisme provocatoare. (3,10). Odată ce au fost activate, se produce o cascadă similară de eveni-



mente, ca și în cazul altor boli: secreția crescută de activatori de plasminogen, activarea procolagenazelor de către proteaza denumită plasmină și degradarea țesutului conjunctiv din peretele vascular. Simultan, plasmina crește permeabilitatea peretelui vascular, ceea ce duce la o și mai mare creștere a infiltrației constituenților plasmei. Perpetuarea acestor mecanisme patologice duce la dezvoltarea leziunilor aterosclerotice. Acest mecanism este deosebit de eficient atunci când peretele vascular este deja destabilizat de deficitul de ascorbat. Așa cum am descris recent, în detaliu (3), această instabilitate este demascată în primul rând în zonele cu condiții hemodinamice alterate, precum zonele de ramificare ale arterelor coronare. De aceea nu este surprinzător că în aceste zone de ramificare a arterelor umane s-au descoperit cantități crescute de activatori de plasminogen. Mai mult, s-a descoperit că în general leziunile aterosclerotice conțin cantități mai mari de activatori de plasminogen decât cea mai mare parte a peretelui arterial (11). Merită remarcat faptul că aceste observații timpurii nu au fost urmărite în mod sistematic. Această neglijență sugerează faptul că proteoliza mediată de plasmină pentru proliferarea bolilor are un caracter universal care încă nu a fost pe deplin înțeles. Scopul acestei lucrări este să umple acest gol.

### **Apoprotein(a) – inhibitor al proteolizei mediate de plasmină**

În determinarea importanței universale a proteolizei mediate de plasmină pentru majoritatea bolilor, am fost din nou ghidați de apo(a) și creșterea crescândă pentru aceasta așa cum rezultă din concentrațiile ridicate din plasmă în multe situații patologice. Așa cum am discutat mai sus, apo(a) exercită o mulțime de funcții în condiții fiziologice și pato-fiziologice. Aici ne concentrăm pe rolul apo(a) ca inhibitor endogen competitiv al proteolizei mediate de plasmină și al degradării tisulare.

Apo(a) este o glicoproteină cu o structură unică. Este compusă în principal dintr-o secvență repetitivă a structurilor kringler, foarte asemănătoare cu kringler IV din molecula de plasminogen. Gena apo(a) este localizată în vecinătatea directă a genei de plasminogen la cromozomul 6. S-a presupus că molecula de apo(a) derivă din molecula de plasminogen, sau că cele două împărtășesc o genă ancestrală comună (12). Până astăzi nu s-a dat nici o explicație asupra motivului pentru care, din toate cele cinci kringler ale plasminogenului, natura a ales să compună molecula apo(a) aproape exclusiv din kringler IV. Nu acceptăm ideea conform căreia acest avantaj selectiv al kringler IV ar fi doar o coincidență. Presupunem că cel puțin unul din motivele pentru repetarea kringler IV în apo(a) este strâns legat de structura/funcția kringler IV în molecula de plasminogen.

Nu mai este nerezonabil pentru noi să presupunem că apo(a), în virtutea multiplei sale structuri de tip kringle IV, este un inhibitor competitiv al proteolizei mediate de plasmină. Apo(a) poate fi implicată în controlul acestei căi fără să interfereze cu funcțiile critice ale plasminogenului, mediate de alte structuri kringle ale moleculei de plasminogen. În consecință, cu cât molecula apo(a) conține mai multe repetări ale kringle IV, cu atât acea izoformă de apo(a) va fi mai eficientă ca inhibitor. Acest concept ar putea explica nu doar avantajul selectiv al kringle IV față de celelalte structuri kringle, dar ar putea explica și marea variație a concentrațiilor de plasmă Lp(a) determinate genetic, care reflectă pe larg relația inversă între numărul de repetări kringle IV intramoleculare și viteza de sinteză a moleculelor apo(a).

Dovezi în sprijinul rolului apo(a) în controlul proteolizei mediate de plasmină se regăsesc într-un număr de observații. S-a dovedit că apo(a) atenuază fibrinoliza tisulară indusă de activatorii de plasminogen și interferează competitiv cu căile induse de plasminogen și plasmină (revizie în 14). Mai mult, studiile imunohistologice în diverse boli au arătat o depunere preferențială a apo(a) în zonele cu cerere mai mare pentru un control al proteolizei mediate de plasmină. În multe sute de specimene vasculare reprezentând diferite stadii ale bolii cardiovasculare, apo(a) a fost găsită în primul rând în subendoteliu, unde foarte posibil contracara permeabilitatea crescută a endoteliului. În leziunile aterosclerotice avansate, apo(a) a fost găsită preferențial în jurul nucleului leziunii, în special la marginile acesteia (15), zonele principale ale proceselor cronice de reparare. Într-un studiu morfologic comprehensiv asupra diferitelor forme de cancer, apo(a) a fost găsită depozitată în vecinătatea procesului canceroas (comunicare personală a Dr. A.Niendorf). Ambele studii au fost desfășurate cu aceiași anticorpi monoclonali, care nu aveau reacții încrucișate cu plasminogenul. Este de asemenea disponibil un raport preliminar privind depozitarea apo(a) în rețeaua microvasculară a proceselor inflamatorii (16). Prevedem că se va descoperi un rol important al apo(a) în limitarea bolilor infecțioase, inclusiv SIDA. Rolul apo(a) ca și inhibitor competitiv al proteolizei mediate de plasmină nu se limitează la situațiile patologice. S-a observat o cerere mai mare de apo(a) și în perioada de transformare a uterului, în sarcina incipientă (17).

În rezumat, se sugerează faptul că apo(a) este un element important în sistemul de control endogen al proteolizei mediate de plasmină. Apo(a) poate susține antiplasminul și alți inhibitori endogeni ai acestei căi, în special în timpul activării cronice a acestui mecanism. În afara inhibitorilor endogeni ai degradării tisulare mediate de plasmină, mai există și

inhibitori exogeni. Importanța universală a mecanismului patologic descris imediat în cele ce urmează sugerează valoarea importantă a acestor inhibitori exogeni în tratamentul multor boli.

### **Utilizarea terapeutică a lizinei și a analogilor sintetici ai acesteia**

Lizina, un aminoacid esențial, este cel mai important inhibitor natural al acestei căi. Spre deosebire de inhibarea competitivă de către apo(a), lizina inhibă proteoliza mediată de plasmină în mod direct. Lizina atenuează activarea exagerată a plasminei, cel puțin parțial, ocupând locurile de fixare a lizinei în molecula de plasminogen. Întrucât lizina este un aminoacid esențial, disponibilitatea sa nu este reglată endogen. Aportul insuficient de lizină din regimul alimentar duce în mod invariabil la un deficit al acestui aminoacid, slăbind astfel sistemul natural de apărare împotriva acestui mecanism patologic. Mai mult, activarea cronică a plasminogenului de către celulele canceroase, celulele transformate viral sau macrofage, duce la un deficit suplimentar relativ de lizină și astfel la o accelerare a evoluției bolii. Valoarea terapeutică a lizinei a fost documentată pentru o varietate de boli inclusiv bolile virale (18) și recent în combinație cu ascorbatul, pentru bolile cardiovasculare (19).

Analogii sintetici ai lizinei, precum acidul epsilon-aminocaproic, acidul paraaminometilbenzoic și acidul trans-aminociclohexanoic (acidul tranexamic) sunt inhibitori puternici ai proteolizei mediate de plasmină. Aceste substanțe, în special acidul tranexamic, au fost utilizate cu succes în tratamentul unei varietăți de condiții patologice precum angiohematomul, colita ulceroasă și altele. Cele mai remarcabile rezultate s-au raportat în cazul tratamentului pacienților cu stadii avansate de cancer mamar (20) și ovarian (21) ca și de alte forme (22). Recent am sugerat utilizarea terapeutică a analogilor sintetici ai lizinei pentru reducerea plachetelor aterosclerotice (3).

Pe baza lucrărilor prezentate aici, trebuie inițiate fără întârziere studii clinice cuprinzătoare pentru a determina rolul critic al lizinei în prevenirea și tratamentul diferitelor boli. S-a demonstrat că un aport zilnic de 5 grame de lizină și chiar mai mult (19, 23) nu are nici un fel de efecte secundare. Pe baza încurajării rezultatelor terapeutice cu acid tranexamic, mai ales în inhibarea și reducerea cancerului în stadii avansate, aceste substanțe trebuie acum testate extensiv în vederea introducerii lor pe scară largă în terapia clinică, mai ales pentru forme avansate de cancer, BCV și SIDA. O posibilă explicație a faptului că acest lucru nu s-a întâmplat cu mult timp în urmă ar putea fi argumentul că aceste substanțe pot crea complicații de coagulare.

Ele sunt totuși inhibitori de protează și nu inhibă doar fibrinoliza ci și coagularea (24). Mai mult, acidul tranexamic a fost administrat timp de peste 10 ani fără complicații clinice (25). Am presupus că riscul oricăror complicații hemostatice va fi redus și mai mult de o combinație a acestor componente cu ascorbat și alte vitamine cu proprietăți anticoagulante (3). Totuși aceste considerații medicale nu sunt singurul motiv pentru care acești compuși nu sunt utilizați mai des și pentru care mii de pacienți sunt încă privați de terapia optimă. Mai există și un factor economic. Protecția brevetelor este un principiu conducător al oricărei companii farmaceutice în dezvoltarea și comercială a oricărui medicament. Lizina, ca și mulți alți nutrienți, nu este patentabilă, iar patentele pentru analogii sintetici ai lizinei aprobați clinic, inclusiv acidul tranexamic, au expirat. Neglijarea acestor substanțe poate fi explicabilă doar din punct de vedere economic; din punct de vedere al sănătății umane, nu există nici o justificare a acestei amânări.

## Concluzie

Aici am descris proteoliza mediată de plasmină ca un mecanism patologic universal care propagă cancerul, bolile cardiovasculare, inflamatorii și multe altele. Degradarea tisulară mediată de plasmină în condiții patologice este o exacerbare a mecanismului fiziologic. Se sugerează că apo(a) funcționează ca un inhibitor endogen competitiv al acestei căi. Pe baza avantajelor selective ale apo(a) în evoluția umană, nu este o surpriză că apo(a) ar trebui să ne conducă pe calea spre recunoașterea importanței universale a acestor mecanisme patologice. Confirmări clinice ulterioare ale valorii terapeutice a lizinei și a analogilor săi sintetici poate oferi noi opțiuni de terapie eficientă pentru milioane de oameni. Prevedem că utilizarea lizinei și a analogilor sintetici ai lizinei, în special în combinație cu ascorbatul, va duce la o descoperire revoluționară în ceea ce privește controlul multor forme de cancer și boli infecțioase, inclusiv SIDA și multe alte boli.

## Recunoștință

Mulțumirile noastre se îndreaptă către Dr. Aleksandra Niedzwiecki pentru discuțiile utile, Rosemary Babcock pentru servicii de bibliotecă, Jolanta Walechiewicz pentru asistență grafică, Martha Best and Dorothy Munro pentru asistență de secretariat.





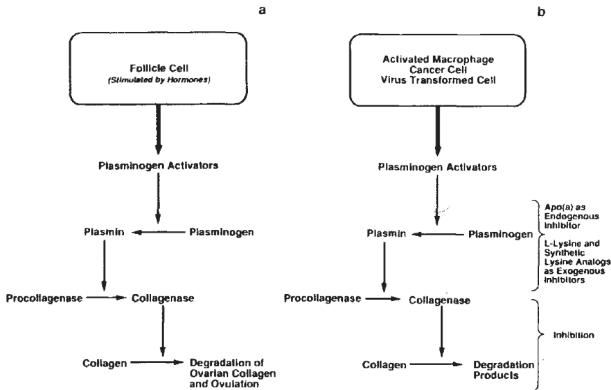
## Bibliografie

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 Dietel M: Morphological detection and quantification of lipoprotein(a) deposition in atherosclerotic lesions of human aorta and coronary arteries. *Virchow's Archiv A Pathol. Anat.* 1990;417:105-111.
16. Etingin OR, Hajjar DP, Hajjar KA, Harpel PC & Nachman RL. Lipoprotein(a) regulates plasminogen activator inhibitor-1 expression in endothelial cells. *J.Biol.Chem.* 1991; 266:2459-2465.

17. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP & Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein-a concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism* 1986; 35:333-336.
18. Griffith RS, Walsh DE, Myrmel 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

**Această imagine prezintă o copie a cifrelor  
din publicația originală din 1992.**

## PUBLICAREA LUCRĂRILOR NOASTRE

### CANCER DE PROSTATĂ

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. Kalinovskiy, 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. Kalinovskiy, A. Niedzwiecki, M. Rath  
*Research Communications in Molecular Pathology and Pharmacology*, 2004, 115:1-6

### CANCER 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. Kalinovskiy, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Medical Oncology* 2007 24(2): 183-188

### CANCER MAMAR

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. Kalinovskiy, 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. Kalinovskiy, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Breast Cancer Research*, 2005, 7:R291-R295

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

### CANCER 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. Kalinovskiy, A. Niedzwiecki, M. Rath *International Journal of Gynecological Cancer* 2006; 16:1241-1247

## CANCER OVARIAN

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

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

## CANCER 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

## CANCER OSOS

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

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

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

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

## CANCER PANCREATIC

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

## FIBROSARCOM

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

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

## CANCER DE RINICHI ȘI VEZICĂ

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

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

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

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

## CANCER DE PIELE

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

## CANCER PULMONAR

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

## CANCERUL SÂNGELUI

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

## ALTE TIPURI DE CANCER

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## METASTAZĂ

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. Monterrey, 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

## ANGIOGENEZĂ

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

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

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

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

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

**Bibliografie suplimentară**

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.



## Site-uri web importante

Pe parcursul acestei cărți, poate că ați întâlnit anumite subiecte despre care ați dori să aflați mai multe. Iată o selecție de site-uri web la a căror creare am contribuit. Vă putem asigura de independența conținutului acestora.

- [www.drrathresearch.org](http://www.drrathresearch.org)  
Site web oficial al Institutului de Cercetare din California
- [www.wha-www.org](http://www.wha-www.org)  
Curs online gratuit de instruire în domeniul sănătății, disponibil oricui
- [www.wha-www.org/en/library/index.html](http://www.wha-www.org/en/library/index.html)  
Bibliotecă online de sănătate naturală adresată profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților
- [www.hpcm.org](http://www.hpcm.org) (**Health Professionals for Cellular Medicine**)  
Site web oficial al profesioniștilor din sănătate care activează în domeniul sănătății naturale.

