

حق

نات موثقة مهمة

شكر وتقدير

نقدم جزيل شكرنا لكل أفراد فريقنا للأبحاث والذين أكدوا هذا الاختراق العلمي ببراعة وإصرار. أولاً وقبل كل شيء ندين بالتقدير للدكتور وحيد رومي، رئيس قسم أبحاث مرض السرطان لدينا والذي أجرى هذه الاختبارات المهمة وأشرف عليها طوال أكثر من عشرة أعوام. كما نشكر الدكتور شيرانج نيتكيه، والدكتور فاديم إيفانوف، والدكتور راكسيت جاريوالا، ونصرت رومي، وتاتيانا كاليونوفسكي لتسجيعهم هذا البحث الذي أدى إلى الاختراق الباهر.

كما نشكر ليزا سميت لمساعدتها لنا في إنجاز تصميم هذا الكتاب، إضافة إلى كاثي فلاورز وجون جورني لمراجعتهم اللغوية.

نمتن أيضاً لبتسي لونغ، وإيرل هول، وكريستيان كامر، وتوماس وين وبول أتوني تايلر لدعمهم التنظيمي.

كما نرغب في التعبير عن عرفاننا لجميع أعضاء فريقنا القانوني العالمي والذين عملوا لأكثر من عشر سنوات على حماية هذا الاكتشاف من الهجمات القضائية من قبل أصحاب السلطة والسطوة الحالية.

ونشكر أيضاً ويرنز بيلينوك، وبايريل ساليغر وجميع المرضى الآخرين اللذين كانت لهم الجرأة على سرد قصص حياتهم للملا.

نخص بالذكر أيضاً أولئك المرضى، صغاراً وكباراً، الذين لم ينجحوا في جهودهم بمصارعة هذا المرض والذين كان من الممكن أن يكون لهم فرصة لو أنهم لم يخسروا الكثير من الوقت في اخفاقات الطب التقليدي.

ونحن ممتنون بشكل خاص لأوغست كووالتشك، وجيرزي أولاتفسكي والناجين الآخرين من معسكر أوشفيتز للإعتقال والإبادة. فهم دائماً إلهام مستمر لنا ولعملنا. ونحن متحدون معهم بالعهد: 'لا لكرة أخرى أبداً!'

يذهب الشكر الاستثنائي إلى آلاف أعضاء إتحادنا الدولي للصحة والذين دعموا أبحاثنا لأكثر من عقد من الزمان. دونكم ما كان هذا الاكتشاف ليكون ممكناً.

ونشكر عائلتنا لدعمهم وصبرهم.

نشكر أيضاً أندي وجايمي كيرر لتوفيرهم بيئة ملهمة لنا خلال تأليفنا لهذا الكتاب.

أخيراً، نتوجه بالشكر إلى جميع من كانوا مصدر دعم وحافز لا غنى عنه بالنسبة لنا عبر تشكيكهم ومعارضتهم لنا.

وضعت النشرة العلمية التالية الصادرة عام 1992 أسس مفاهيم أبحاثنا حول مرض السرطان. وقد كتبه الدكتور راث بدعم من لاينوس بولنج الفائز بجائزة نوبل.

تفعيل التحلل البروتيني بالبلازمين ودور الصمير البروتيني (أ)، وحمض الليزين، والنظائر الاصطناعية لحمض الليزين

تأليف: م. راث، و. ل. بولنج

مجلة طب التصحيح الجزيئي 1992، 7: 17-23

ملخص

إن غالبية الأمراض التي يصاب بها الإنسان، بغض النظر عن مسببات كل منها الوراثية أو الخارجية، تتكاثر عبر آليات مرضية متشابهة. وإحدى هذه السبل العالمية تولده الشقائق الخالية من الأكسجين. كما نشرح هنا آلية مرضية عالمية أخرى: تحلل النسيج الضام بواسطة بروتين البلازمين للتحليل المائي. وقد وصفت هذه الآلية أنها المسبب لبعض الأمراض، بيد أن طبيعتها الشمولية لم تفهم بشكل كاف حتى الآن. ونحن نطرح الآن أن تولد مرض السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD)، وأيضاً أمراضاً التهاية والعديد غيرها تعتمد بدرجات متفاوتة على هذه الآلية المرضية. تفرز البلاعم النشطة، وأيضاً الخلايا السرطانية، والخلايا المتحولة فيروسياً، والخلايا المرضية الأخرى كميات معتبرة من محفزات البلازمين، والتي تؤدي إلى تفعيل منشط إنزيم البلازمين إلى بروتين البلازمين للتحليل المائي والذي بدوره يفعل إنزيم البروكولاجين ليصبح إنزيم الكولاجيناز المحفز للكولاجين. يعد تحلل تركيبة الخلية الخارجية الناتج عن ذلك عاملاً مهيئاً للإصابة بأي مرض وظهور أعراضه السريرية. تستخدم غالبية الأمراض الخطرة والمزمنة هذه الآلية المرضية. تنشأ هذه الآلية المرضية نتيجة لتفاقم آلية تستخدمها مختلف الأنظمة الخلوية في جسم الإنسان تحت وضعية وظائفية. وينتج هذا التفاقم تحت الوضعية الوظيفية الطبيعية عن اختلال مرزمن في التوازن بين المحفزات والمثبطات في هذا المسار. يعتقد أن الصمير البروتيني (أ)، وجزيئات البروتين الدهنية، وبسبب تآدها مع مولد البلازمين، مانعاً ذاتياً للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين وتحلل الأنسجة. كما يعمل الحمض الأميني الأساسي ل-ليزين كمانع خارجي لهذا السبيل. إن الإدارة العلاجية لحمض ل-ليزين والنظائر الاصطناعية لحمض الليزين، مثل حمض ترانكساميك، من شأنها أن تؤدي إلى تحكم فعال تحلل الأنسجة المحفز بإنزيم البلازمين. ستحسن التجارب التأكيديّة السريرية الشمولية لهذا العمل الخيارات العلاجية للمراحل المتقدمة من أمراض القلب والأوعية الدموية، ومرض السرطان، والأمراض الإتهابية والمعدية، بما فيها مرض نقص المناعة المكتسبة.

مقدمة

أصبح مجتمع الأبحاث الدولي مهووساً خلال السنوات الأخيرة ببروتين متميز في جسم الإنسان: وهو الصمير البروتيني (أ) (أيوأ) (أو: جزيئات البروتين الدهنية(أ))؛ أصبحت جزيئات البروتين الدهنية (أ) خلال ثلاثة عقود من اكتشافها محور حوار فيما يخص آثارها الضارة على صحة الإنسان، خاصة أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD). ولكننا لم نقبل أن يكون لجزيئات البروتين الدهنية (أ) خواصاً سلبية فقط. فبحسب قوانين التطور، يجب أن تكون لجزيئات البروتين الدهنية (أ) خواصاً مفيدة تفوق بقدر كبير الخواص السلبية. بناءً على ذلك، اكتشفنا أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) وتحت ظروف حيوية طبيعية تعمل كبروتين لاصق، لعبة الدور في تمايز العضو ونموه. أما تحت الظروف الحيوية المرضية، فإن جزيئات البروتين الدهنية (أ) تأخذ دور البديل عند نقص حمض الأسكوربيك وتزيد من استقرار النسيج عبر التعويض عن ضعف استقلاب بروتين الكولاجين، وعبر تحفيز إصلاح النسيج (1). من ناحية أخرى، أثرتنا افتراضاً أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) تعمل كمنشط لآليات مرضية أساسية لها علاقة في نمو العديد من الأمراض. فهذه الآليات المرضية تنشط خلال

نقص حمض الأسكوربيك. أحد هذه الآليات المرضية هو الأثر المتلف للشقائق الخالية من الأوكسجين، والذي تخفف منه الوظيفة المضادة للأكسدة لجزيئات البروتين الدهنية (أ) كتيولات بروتينية (2).

أدت جزيئات البروتين الدهنية (أ) بنا إلى تحديد الأهمية الشمولية لآلية مرضية أخرى: التحليل الإنزيمي للنسيج الضام من قبل بورتيز البلازمين للتحليل المائي. لقد أثبتنا مؤخراً أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) وبسبب تآدها مع مولدات البلازمين، تعمل كمثبط منافس للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين (3). شرحنا في هذه النشرة الطبيعية الشمولية لهذه الآلية ودور جزيئات البروتين الدهنية (أ) بتفصيل أكبر. فتم شرح التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين على أساس كونه آية مرضية لبعض الأمراض، مثل مرض السرطان وأمراض فيروسية أخرى معينة (4 ، 5). بالنسبة لأمراض القلب والأوعية الدموية، على أي حال، لم تترك هذه الآلية الاهتمام الكافي، ذلك إن وجد. وما يزيد عدم كفاية فهم الشخصية الشمولية للآلية المرضية هذه هو غياب الاستخدام العلاجي لحمض ل-ليزين ونظائره الاصطناعية على نطاق واسع، والتي هي مثبطات خارجية لهذا السبيل. يستمر نقص هذه المعرفة بإملاء عواقبه الوخيمة على صحة الإنسان ويحول بين الملايين من المرضى وبين حصولهم على العلاج الأمثل. تهدف هذه النشرة إلى سد الفجوة هذه وتوفير الأساس المنطقي لإدخال حمض الليزين ونظائره الاصطناعية في العلاج السريري على نحو أكبر.

التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين تحت الظروف الوظيفية الطبيعية

إن التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين آلية حيوية تحدث تلقائياً في جسم الإنسان. وتستخدم أنظمة الدفاعات الخلوية الأساسية، مثل الوحيدات، والبلعيمات، والعدلات، هذه الآلية لكي تتقلع عبر حجرات الجسم. وهي تفرز منشطات مولدات البلازمين، والتي تحوّل مولّد البلازمين بدورها إلى إنزيم البلازمين. تستغل هذه الآلية وفعاليتها التركيز المرتفع لمولدات الإنزيمات ومولدات البلازمين في الدم والأنسجة، والتي تشكل خزاناً لنشاط تحلل البروتينات المحتمل. يحول بعد ذلك بروتيز البلازمين للتحلل المائي إنزيم البروكولاجين إلى إنزيمات الكولاجيناز المحفزة لبروتين الكولاجين (6)، ومن الممكن أيضاً أن تفسح إنزيمات أخرى، مؤدبة إلى تحلل موضعي للنسيج الضام. يهدم هذا التحلل الموضعي للنسيج الضام السبيل أمام إرتحال البلعيمات خلال الجسم. إن الأثر الناتج عن عملية التحلل البروتيني مرتبط أيضاً بزيادة نفاذية الأوعية الدموية (7). يسهل هذا الأثر ارتشاح (أو: تسرب) الوحيدات وخلايا الدم الأخرى من الدورة الدموية إلى مواقع النسيج التي تحتاجها أكثر. تتضمن الظروف الوظيفية الطبيعية التي يحدث فيها التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين مختلف أشكال التشكل النسيجي وإعادة تنظيمه مثل تكون الخلايا العصبية، وتكون الأوعية الدموية، وحتى، على الأغلب، النمو.

إن مما له أهمية خاصة هو التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين خلال إعادة تشكيل الأعضاء التناسلية لدى الإناث. حيث تقوم الخلايا التديية والرحمية تحت إثارة هرمونية بإفراز منشطات مولدات البلازمين وبالتالي تبدأ التغييرات التشكيلية للعضو خلال الحمل وإدرار الحليب (4). إن أكثر الأمثلة اللافتة للنظر حول فعالية هذه الآلية هي عملية الإباضة. إذ يحفز الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبع للجريب (FSH) إفراز منشطات مولدات البلازمين من الخلايا الجريبية الجسدية (8). فيكون التحلل الناشئ عن ذلك للنسيج الضام في الرحم سبباً في الإباضة (الرسم البياني 1أ). تستخدم خلايا الأرومة الغذائية وبشكل مشابه التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين لغزو جدار الرحم خلال غرس الجنين في المراحل الأولى من الحمل. إن إنتاج الإنزيم في جميع هذه الحالات يكون مؤقتاً ومنظماً بدقة من قبل الهرمونات وآليات التحكم الأخرى.

التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين تحت الظروف الوظيفية الطبيعية

يساهم تحلل النسيج المحفز بالبلازمين في تولد معظم الأمراض. والمهم على وجه الخصوص هو حقيقة أن آليات مشابهة يتم تحفيزها عبر مهاجمة العوامل المسببة للمرض لكونها تستخدم من قبل الخلايا الحاضنة المدافعة، على سبيل المثال البلعيمات، تصبح البلعيمات خلال العديد من الظروف المرضية..... 'نشطة'. ويعكس هذا التنشيط حالة خاصة من التنبه توصف بأنها إطلاق غزير لمواد إفرازية. من ضمن هذه المواد مستقلبات الأوكسجين، وإنزيمات الكولاجيناز المحفز للكولاجين، وإنزيم الإيلاستاز، وإفراز متزايد إلى حد ملحوظ لمنشطات مولدات البلازمين. فيتضح تلقائياً أنه يجب أن تخضع هذه الآلية لتحكم دقيق. لذلك فإن البلعيمات تفرز أيضاً مواداً مثبطة منها مثبطات البلازمين والغلوبيولين الكروي-2 القادرة على تثبيط إنزيم البلازمين وبروتينات التحلل المائي. يؤدي أي خلل في توازن نظام التحكم هذا إلى تفاقم هذه الآلية واستمرار تحلل النسيج. ويؤدي التنشيط المزمين للبلعيمات وتفعيل آلية التحكم في نهاية الأمر إلى تحلل مطرد للنسيج الضام وإلى تكاثر متسارع للمرض. ليس من غير المعقول، إذاً، أن نقترح أن تحلل الأنسجة المحفز بالبلازمين يساهم، إلى درجات مختلفة، بتولد جميع الأمراض.

إن هذه الآلية، على أي حال، ليست مقصورة على البلعيمات والخلايا الدفاعية الأخرى في جسم الإنسان. وسنناقش خلال الأقسام التالية الآليات المرضية لأهم الأمراض بتفصيل أكبر.

مرض السرطان

يؤدي تحول العديد من خلايا جسم الإنسان لخلايا مسرطنة إلى إفراز غير منضبط لمنشطات مولدات البلازمين. ولا يكون إفراز منشطات مولدات البلازمين في هذه الحالة حالة مؤقتة، بل بالأحرى صفة من صفات الخلايا المسرطنة. إن حجم زيادة إنتاج منشطات مولدات البلازمين، والذي يصل إلى ما بين 10 إلى 100 ضعف، يجعل هذا الإنزيم متميزاً وسط التغيرات البيوكيميائية المرتبطة بالتحول المكون للورم. علاوة على ذلك، يحصل إفراز منشطات مولدات البلازمين بمعزل عن آلية التخليق ويمكن أن يتواجد كنتيجة للفيروسات المكونة للورم السرطاني أو المواد الكيميائية المسرطنة. والأهم من ذلك، هو أن كمية منشطات مولدات البلازمين المفرزة كانت، بشكل عام، مرتبطة بمقدار خباثة الورم (4 ، 5). أظهرت دراسات الأنسجة المناعية أن تركيز منشطات مولدات البلازمين يكون عند أعلى حدوده في المناطق التي بدأ فيها نمو المرض (9).

بسبب الدور البارز للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين في الأعضاء التناسلية الأثنوية تحت الظروف الوظيفية الطبيعية، لا يكون مستغرباً أن تفاقم هذه الآلية أكثر شيوعاً في الأورام السرطانية التي تصيب الأعضاء التناسلية الأثنوية. تفرز الخلايا السرطانية في الثدي، والرحم، والمبيضين، والأعضاء الأخرى كميات متزايدة من منشطات مولدات البلازمين بشكل مستمر، وتدمر شبكة المحيط الخارجي للخلية..... وبالتالي تمهد الطريق أمام النمو الاختراقي. كما أن هذه الآليات لها علاقة بنشوء سرطان غدة البروستات، والذي هو أكثر أنواع مرض السرطان شيوعاً عند الذكور.

إن التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين ضروري أيضاً لانتشار مرض السرطان بالثقيلة. كما طرحنا فيما سبق، يحفز إنزيم البلازمين نفاذية الأوعية الدموية فيسهل بذلك انتشار خلايا الورم في الأعضاء. وليست هذه الآلية المرضية، بالطبع، محصورة بالأعضاء التناسلية وحدها. وردت تقارير حول حدوث تحلل الأنسجة المحفز بالبلازمين للأورام في المبيضين، وبطانة الرحم، وعنق الرحم، والصدر، والقولون، والرئتين، والجلد (سرطان الجلد، وأنواع أخرى (4))، مما يشير إلى أن غالبية أنواع السرطان تستخدم هذه الآلية لتنمو.

الأمراض المعدية والتهابية

كما هي حال الخلايا المتحولة في الأورام السرطانية، وجد أن الخلايا المتحولة فيروسياً أيضاً تفرز منشطات مولدات البلازمين (4 ، 5). تتسبب هذه الخلايا مولدات البلازمين في محيطها، مثل أنسجة الرئة، وبالتالي تسهل الانتشار المحلي

للعدوى. في الوقت نفسه، يزيد إنزيم البلازمين من نفاذية الأوعية الدموية وبالتالي تسهل انتشار العدوى في الأعضاء الأخرى.

لا يعد من غير المنطقي أن نعتبر أن العوامل المرضية الأخرى تستغل هذه الآلية خلال عملية الإصابة بالعدوى. تلعب منشطات مولدات البلازمين دوراً هاماً خلال الالتهابات بشكل عام. يرتبط إنتاج منشطات مولدات البلازمين من قبل البلعميات والخلايا المحببة بشدة من الناقلات المختلفة للالتهابات. يثار إفراز الإنزيمات بالابست، والليمفوكاين، وبروتينات الإنتروفيرين ويثبطه الأدوية المضادة للالتهابات مثل هرمونات الستيرويد السكرية. وصف التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين للمرضى المصابين بأنواع كثيرة من الأمراض الالتهابية، بما فيها التهاب المفاصل الروماتويدي المزمن، والتهاب الأوعية التحسسي، وداء الأمعاء الإلتهابي المزمن، والتهاب الجيوب الأنفية المزمن، ومرض فقد عمد الميالين، والكثير غيرها (4). فلا بد مع ذلك أن يكون تحلل الأنسجة المحفز بالبلازمين آلية مرضية مهمة بالنسبة للأمراض الالتهابية المزمنة.

أمراض القلب والأوعية الدموية

تلعب البلعميات النشطة دوراً هاماً في نشوء أمراض القلب والأوعية الدموية. تدخل الوحيدات الدموية جدار الأوعية الدموية، حيث..... تتحول إلى بلعميات، ويعزز من تنشيطها داخل جدار الأوعية الدموية البروتينات الدهنية المعدلة تأكسدياً وآليات صعبة أخرى (3، 10). ما إن تنشيط حتى تحدث سلسلة مماثلة من الأحداث، كما هي الحال بالنسبة لأي مرض آخر: إفراز زائد من منشطات مولدات البلازمين، وتنشيط إنزيم البروكولاجين من قبل بروتين البلازمين للتحلل المائي، وتحلل الأنسجة الضامة لجدار الأوعية الدموية. في الوقت ذاته، يزيد إنزيم البلازمين من نفاذية جدار الأوعية الدموية، مؤدياً لزيادة إضافية في اختراق العناصر المكونة لمصل الدم. يؤدي استمرار عمل هذه الآليات المرضية إلى نشوء آفات تصلب الشرايين. وتكون هذه الآلية فعالة على وجه الخصوص عندما يكون جدار الأوعية الدموية متزعزعا مسبقاً بسبب نقص حمض الأسكوربيك. وكما شرح بالتفصيل مسبقاً (3)، فإن عدم الاستقرار هذا يتكشف في المقام الأول في الأماكن التي حدث فيها تغيير في ظروف الدورة الدموية، مثل مناطق تفرع الشرايين التاجية. لذلك لا يكون مستغرباً أن يتم اكتشاف وجود كميات متزايدة من منشطات مولدات البلازمين في هذه المناطق التي تفرع فيها شرايين الإنسان. أضف إلى ذلك أنه وجد أن آفات تصلب الشرايين تحتوي بشكل عام على كميات ملحوظة أكثر من المعتاد من منشطات مولدات البلازمين تفوق ما يوجد في جدار الشرايين الطبيعية جداً (11). والمذهل هو عدم إتباع هذه الملاحظات قديمة العهد بشكل منهجي، يشير هذا الإهمال إلى أن الطبيعة الشمولية لتأثير التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين غير المنضبط في الإصابة بالمرض لم يتم فهمه جيداً حتى الآن. وهدف الدراسة هذه أن تعلق هذه الفجوة.

الصمير البروتيني (أ) - مثبت للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين

خلال محاولة تحديد الأهمية العامة للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين بالنسبة خلال محاولة تحديد الأهمية العامة للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين بالنسبة للعديد من الأمراض، لفتنا أنظارنا مرة أخرى جزيئات البروتين الدهنية (أ) والطلب المتزايد عليه كما يظهر في ارتفاع تركيز مصل الدم في العديد من الظروف المرضية. وكما شرحنا في ما سبق، فإن جزيئات البروتين الدهني تقوم بالعديد من الوظائف تحت الظروف الحيوية الطبيعية والمرضية على حد سواء. نصب تركيزنا هاهنا على دور جزيئات البروتين الدهنية (أ) كمثبط ذاتي منافس للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين وتهتك الأنسجة.

إن جزيئات البروتين الدهني (أ) هي بروتينات سكرية ذات هيكلية متميزة. فهي تتشكل مبدئياً من سلسلة متكررة من تركيبة كرينغل وتشابه كثيراً مع تركيبة كرينغل 4 لجزيء مولد البلازمين. توجد موروثه جزيئات البروتين الدهنية (أ) على قرب مباشر من موروثه مولد البلازمين على الكروموزوم 6. وقد اقترح مسبقاً كون جزيء البروتين الدهني (أ) مشتقاً من جزيء مولد البلازمين أو أن الموروثتان تشتركان جينة وراثية عمومية (12). لم يتم حتى هذا اليوم تقديم أي تفسير أنه ومن بين

خمس تركيبات كرينغل في مولد البلازمين تكاد تكون تركيبة كرينغل 4 قد اختارتها الطبيعة حصراً لتشكيل جزيء البروتين الدهني (أ). ولا نقبل أن تكون هذه الأفضلية الاختيارية..... لتركيبه كرينغل 4 صدفة. ونرى أن واحداً على الأقل من أسباب تكرر تركيبة كرينغل 4 في جزيئات البروتين الدهنية (أ) مرتبط جداً ببنية/وظيفة تركيبة كرينغل 4 في جزيء مولد البلازمين.

ليس أمراً غير منطقي لنا أن نقترح أن تكون جزيئات البروتين الدهنية (أ)، ونظراً لتعدد تركيبات كرينغل 4 فيها، مثبطاً منافساً للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين. إذ بإمكان جزيئات البروتين الدهنية (أ) أن تشارك في التحكم بهذا السبيل دون التدخل في الوظائف الحيوية لمولد البلازمين التي تتم بواسطة تركيبات كرينغل لجزيئات مولد البلازمين الأخرى. وبالتالي، كلما زاد تكرار تركيبة كرينغل 4 التي يحتويها جزيء واحد من جزيئات البروتين الدهني، زادت معه فعالية تشكيلة نظائر جزيئات البروتين الدهنية (أ) هذه كمثبطات. لا يفسر هذا المبدأ الأفضلية الاختيارية لتركيبه كرينغل 4 مقابل تركيبات كرينغل الأخرى وحسب، وإنما يفسر أيضاً الاختلاف الكبير بين تركيز البروتين الدهني (أ) لمصل الدم المحدد وراثياً، والتي تعكس إلى حد كبير علاقة التضاد بين عدد تكرار عامل الضم الجزئي ر تركيبة كرينغل 4 ومعدل توليف جزيئات البروتين الدهنية (أ).

لقد وفرت العديد من الملاحظات العلمية الأخرى دليلاً داعماً لدور جزيئات البروتين الدهنية (أ) في التحكم بالتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين. وأثبت أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) تضعف إنحلال الفبرين في النسيج المحفز بمنشطات مولدات البلازمين ويتعارض بشكل تنافسي مع سبل المرض المحفزة بمولدات البلازمين وإنزيم البلازمين (راجع 14). علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات النسيجية المناعية لعدة أمراض ترسباً تفضيلاً لجزيئات البروتين الدهنية (أ) في مواقع تزداد فيها الحاجة للتحكم في التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين. وجدنا في عدة مئات من عينات لأوعية دموية تمثل درجات حدة مختلفة من مرض القلب والأوعية الدموية أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) تتركز بشكل أساسي في شغاف البطانة الغشائية، والإحتمال الأكبر أنها تعاكس زيادة نفاذية البطانة الغشائية. وقد وجدت جزيئات البروتين الدهنية (أ) خلال المراحل المتقدمة من تلف الشرايين العصيدي تفضيلاً حول لب التلف، وبالتحديد عند أطراف التلف (15)، والتي هي المواقع الأساسية لعمليات الإصلاح المزمنة. خلال دراسة تشكّل شاملة على عدة أشكال من مرض السرطان وجدت جزيئات البروتين الدهنية (أ) مترسبة في محيط عملية تولد مرض السرطان (عن الدكتور أ. نيندورف، خلال تواصل شخصي). أجريت كلا الدراستين باستخدام نفس الأجسام المضادة وحيدة النسيلة دون تفاعل متبادل مع مولدات البلازمين. كما يوجد أيضاً تقرير أولي حول ترسب جزيئات البروتين الدهنية (أ) في الأوعية الدموية الدقيقة التي يتولد فيها التهاب (16). نتوقع أن يكتشف لعب جزيئات البروتين الدهنية (أ) دوراً مهماً في احتواء الأمراض المعدية، بما فيها متلازمة العوز المناعي المكتسب (الايدز). إن دور الجزيئات البروتينية الدهنية (أ) ليس محصوراً بالظروف المرضية. حيث تمت ملاحظة طلباً متزايداً على جزيئات البروتين الدهنية (أ) خلال مرحلة تحول الرحم في بدايات الحمل (17).

باختصار، يعتقد أن هناك دور هام لجزيئات البروتين الدهنية (أ) في التحكم الذاتي بالتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين. وقد تدعم جزيئات البروتين الدهنية (أ) مضادات إنزيم البلازمين والمثبطات الذاتية الأخرى لهذه السبل خصوصاً خلال التفعيل المزمّن لهذه الآلية. إلى جانب المثبطات الداخلية لتحلل الأنسجة المحفز بالبلازمين هناك أيضاً مثبطات خارجية. تشير الأهمية الشمولية للكافية المرضية المشروحة هنا مباشرة إلى الفائدة الكبيرة لهذه المثبطات الخارجية في علاج العديد من الأمراض.

الاستخدام العلاجي لحمض الليزين ونظائر الليزين الاصطناعية

إن حمض الليزين، والذي هو من الأحماض الأمينية الأساسية، هو أكثر المثبطات الحاصلة طبيعياً أهمية لهذا المسار. يقوم حمض الليزين، وعلى العكس من التثبيط المنافس لجزيئات البروتين الدهنية، بتثبيط التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين وذلك بشكل مباشر. يقلل حمض الليزين من التنشيط المبالغ فيه لإنزيم البلازمين، على الأقل جزئياً، من خلال احتلال مواقع ارتباط حمض الليزين في جزيء مولدات البلازمين. وبما أن حمض الليزين هو حمض أميني أساسي، فإن تنظيم وجوده لا يتم ذاتياً ويؤدي تناول مكمل حمض الليزين الغذائي بكميات ثابتة إلى نقص هذا الحمض الأميني

وبالتالي تضعف الدفاعات الطبيعية ضد هذه الآلية المرضية. بالإضافة إلى أن التنشيط المزمّن مولدات البلازمين من قبل الخلايا السرطانية، أو الخلايا المحولة فيروسياً، أو البلعميات يؤدي إلى نقص إضافي لحمض الليزين المرتبط بهذه الحالة وبالتالي إلى تسارع في نمو المرض موضوع الحالة. لقد تم توثيق القيمة العلاجية لحمض الليزين بالنسبة للعديد من الأمراض، بما فيها الأمراض الفيروسية (18)، ومؤخراً بالتزامن مع حمض الأسكوربيك بالنسبة لأمراض القلب والأوعية الدموية (19).

تعتبر نظائر الليزين الاصطناعية مثل حمض إيسيلون-الكبروك الأميني، وحمض شبه ميثيل البنزوك الأميني، وحمض سايلوكوهيكسانول التقابلي الأميني (حمض التران اكساميك) مثبطات قوية للتحلل البروتيني المحفز بالبلازمين. استخدمت هذه المواد، خاصة حمض التران اكساميك، وبنجاح في علاج العديد من الحالات المرضية، مثل الورم الدموي الوريدي، والتهاب القولون التقرحي، وغيرها. وقد وردت أبرز النتائج في علاج مرضى مصابين بحالات متقدمة من سرطان الثدي (20) وسرطان المبيضين (21) وأيضاً أوراماً سرطانية من أصول أخرى (22). فطرحنا مؤخراً فكرة الاستخدام العلاجي لنظائر الليزين الاصطناعية لتقليل لويحات تصلب الشرايين (3).

بناءً على نتائج العمل المقدم هنا، يجب الشروع في دراسات سريرية لإثبات الدور المهم لحمض الليزين في منع الإصابة بالعديد من الأمراض وعلاجها وذلك دون أي تأخير. وصف تناول 5 جرامات يومياً...من حمض الليزين وما يزيد عن ذلك (19، 23) بعدم تسببها أعراض جانبية. بناءً على النتائج العلاجية المشجعة باستخدام حمض التران اكساميك، خصوصاً في تثبيط وتقليل ورم سرطاني متقدم المرحلة، يجب أن يتم التوسع في اختبار هذه المواد لاستخدامها على نطاق كبير في العلاج السريري، خاصة للأورام السرطانية المتقدمة، وأمراض القلب والأوعية الدموية، ومرض متلازمة العوز المناعي المكتسب. إن التفسير المحتمل لعدم حدوث هذا الأمر منذ زمن قد يكون الاحتجاج بأن هذه المواد قد تحفز حدوث مضاعفات تجلطية. ولكنها، على أي حال، مثبطات بروتين التحلل المائي ولا تثبط تحلل الفيبرين فحسب بل والتجلط كذلك (24). أضف إلى ذلك، أن حمض التران اكساميك يوصف للمرضى منذ أكثر من 10 سنوات دون أن تسجل مضاعفات سريرية (25). لقد طرحنا أن خطر المضاعفات الموقفة لتدفق الدم ستقل أكثر باستخدام خليط من هذه المركبات مع حمض الإسكوربيك والفيتامينات الأخرى ذات الخواص المضادة للتجلط (3). هذا الرأي الطبي، على أي حال، ليس العامل الوحيد في سبب عدم شيوع استخدام هذه المركبات وسبب حرمان الآلاف من المرضى من العلاج الأمثل. فهناك أيضاً عامل اقتصادي. لأن حماية حق الامتياز هو المبدأ الموجه لأي شركة صناعة عقاقير عند تطوير أو تسويق عقار ما. وذلك لكون حمض الليزين، كغيره من المغذيات الطبيعية الأخرى، لا يمكن تسجيله ضمن حق امتياز وكون حقوق الامتياز لنظائر الليزين الاصطناعية، بما فيها حمض التران اكساميك، المجربة سريرياً، قد انتهت صلاحيتها. وربما يمكن تفسير إهمال هذه المواد من وجهة نظر اقتصادية؛ ولكن من وجهة نظر إنسانية فلا مبرر لهذا التأخير.

الخلاصة

شرحنا هنا التحلل البروتيني المحفز بالبلازمين ودوره كآلية مرضية تشر مرض السرطان، وأمراض القلب والأوعية الدموية، والأمراض الانتهازية، والعديد من الأمراض الأخرى. ويعد تحلل الأسجة المحفز بالبلازمين تحت ظروف مرضية على أنه استئصال لآلية وظيفية. يعتقد أن جزيئات البروتين الدهنية (أ) تعمل كمثبط ذاتي تنافسي لهذه السبل المرضية. وبناءً على الميزة الانتقائية لجزيئات البروتين الدهنية (أ) في تطور الإنسان لا يكون مستغرباً وجوب أن تقودنا جزيئات البروتين الدهنية (أ) في سبيل إدراك الأهمية الشمولية للآليات المرضية هذه. ستوفر تأكيدات التجارب السريرية الإضافية القيمة العلاجية لحمض الليزين ونظائره الاصطناعية خيارات جديدة لعلاج فعال للملايين من الناس. وتتوقع أن استخدام حمض الليزين ونظائر الليزين الاصطناعية، خاصة عند ترافقها مع حمض الإسكوربيك، ستؤدي إلى تقدم رائد في مجال التحكم بالعديد من أنواع مرض السرطان والأمراض المعدية، بما في ذلك متلازمة العوز المناعي المكتسب (الايذز)، إضافة إلى العديد من الأمراض الأخرى.

شكر وتقدير

نشكر الدكتورة ألكساندرا نيدزويسكي على مناقشاتنا المفيدة، وروزماري بابوك على خدمات المكتبة، ويولانتا والتشيويسز على المساعدة في الرسومات، ومارثا بست ودوروي مونرو على المساعدة في أعمال السكرتارية.

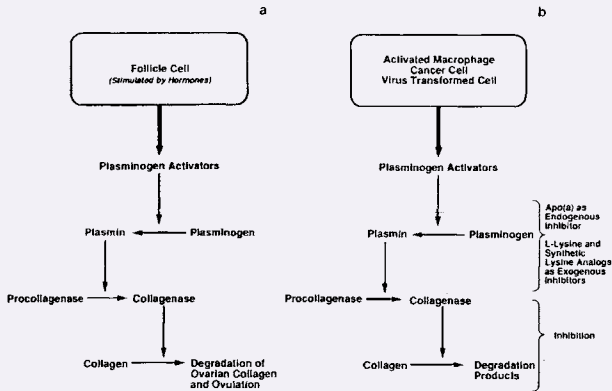
المراجع

1. راث م، باولنج ل، الصميم البروتيني (أ) هو بروتين لاصق. مجلة طب التصحيح الجزيئي 139-143:1991;6.
2. راث م، باولنج ل. فرضية: البروتين الدهني (أ) بديل لحمض الاسكوريك. مجلة أعمال الأكاديمية الوطنية الأمريكية للعلوم. الولايات المتحدة الأمريكية 1990; 87: 6207-6204.
3. راث م، باولنج ل. حل أحجية أمراض القلب والأوعية الدموية: مسبها الأول نقص حمض الاسكوريك، مؤدياً إلى ترسب البروتين الدهني (أ) و بروتين الفيرينوجين/بروتين اللبغين في جدار الأوعية الدموية. مجلة طب التصحيح الجزيئي. 1991; 6: 125-134.
4. دانو ك،، أندريسين با، جرونډال هانسن جي، كريستينسن ب،، نيلسين إل إس. وسكرايفر ل: تشييط مولدات البلازمن، تحلل النسيج، ومرض السرطان. تطورات في بحوث مرض السرطان. 1985؛ النسخة 44، المطبعة الأكاديمية (أو: أكاديميك برس).
5. رايج إي: تشييط مولدات البلازمن: آلية عامة لحدوث تحلل بروتيني محدود خارج الخلية. الأسس الجزيئية لعمليات التحلل الحيوية. بيرلين آر دي، هيرمان ه، لياو ث، تانزوف ت. (محررون)، 1978، المطبعة الأكاديمية (أو: أكاديميك برس)، نيويورك.
6. ويرب و، ماينارد سي إل، فيتز كا، وهاريس الإين إڊ: التنشيط الذاتي لإنزيم الكولاجيناز الكامن من قبل خلايا التهاب المفاصل الزلبي. مجلة نيو إنغلند الطبية. 1977 #18؛ 296:
7. راتوف أود: زيادة نفاذية الأوعية الدموية المحفز من إنزيم البلازمن عند الإنسان. في: نفاذية الأوعية الدموية وإنزيم البلازمن. 1965.
8. ستريكلانڊ س. ويرز وه دراسات عن دور منشطات مولدات البلازمن في عملية الإباضة. مجلة الكيمياء الحيوية. 1976؛ 251: 5702-5694.
9. سكرايفر ل، لارسون ل-1، كيلبيرغ ف، نيلسين إل إس، أندريسين بي ب، كريستينسن ب، ودانو ك. حصر الكيمياء الخلوية المناعية لمنشط مولدات البلازمن من نوع أوركيناز في مرض سرطان لويس للرتة. مجلة طب الأحياء الخلوية. 1984؛ 99: 757-752.
10. ستانبرغ د، بارثاساراثي س، كارو تي، وويتزتر جل. ما وراء الكولسترول. التعديلات على البروتين الدهني منخفض الكثافة والتي تزيد من تصلب الشرايين. مجلة نيو إنغلند الطبية. 1989؛ 320: 924-912.
11. سموكوفاتيس أ؛ فرضية جديدة: الأليات المحتملة ضمن تدخل النشاط الزائد لمنشطات مولدات البلازمن في المناطق المتفرعة من الشريان الأورطي في بدء الإصابة بتصلب الشرايين. مجلة تجلطات وتخثرات الدم. 1980؛ 2(43): 141-148.
12. ماكلين جي و، توملمينسون جي إي، كوانغ و-جي، إيتون د. ل، تشين إي واي، فليس جرم، سكانو أمر، ولاون آر إمر. سلسلة الحمض النووي الريبي منقوص الأوكسجين المتمم في الجزيئات البروتينية للبروتينات الدهنية البشرية (أ) تماثل مولدات البلازمن. مجلة الطبعة 1987؛ 330: 137-132.
13. تريكلسر م، فالز ز وياتني ل. تركيبة مواقع الربط الحمضي للحمض الأميني الكاربوكسيلي-وفي مولدات البلازمن البشري. مجلة الكيمياء الحيوية. 1982؛ 257: 7406-7401.
14. إيديلبيرغ جي م، بيزو س. ف: البروتين الدهني (أ): الرابط بين ضعف إنحلال الفيرين وتصلب الشرايين. مجلة إنحلال الفيرين 1991؛ 5: 143-135.
15. نيندورف أ، راث م، وولف ك، بيتيرز س، آريس ه، سيسغل يو وديتيل م: اكتشاف وقياس تشكل ترسب البروتين الدهني (أ) في آفات تصلب الشرايين في الشريان الأورطي والشرايين التاجية. أرشيف فيرتشاوا للتحليل المرضي 1990؛ 417: 111-105.
16. إيتينجن أور، حجار دي ب، حجار ك، أ، هاريل بي. سي وناخمان ر. ل. البروتين الدهني (أ) ينظم استخراج الشبثا- لمنشطات مولدات البلازمن في الخلايا البطانية. مجلة الكيمياء الحيوية 1991؛ 266: 2465-2459
17. زخنر ر، ديسوي ج، شويدتسش م. أو، نفايفر ك. بي وكوستر ج. م. تقلبات تركيز مصطلح البروتين الدهني (أ) خلال الحمل وبعد الوضع. مجلة الأيض 1986؛ 35: 336-333.
18. غريفيتز ر. س، والش د. إي، ميرمبل ك. ه، تومسون ر. و، بيهفورز أ نجاح علاج حمض الليزئين-ل المتكرر المستمر لعدوى مرض الحلا البسيط. مجلة طب الأمراض الجلدية 1987؛ 130: 190-183.
19. باول ل. تقرير حالة: تحسن الذبحة الصدرية المرتبطة بحمض الليزئين/حمض الاسكوريك. مجلة طب الأحياء الخلوية. 1991؛ 6: 146-144.
20. أستيد ب، ماتسون و، ترويز س. علاج سرطان الثدي المتطور بطرق العلاج الكيميائي وتشبيط التخثر وإنحلال الفيرين. مجلة السجل الطبي الإسكندنافي 1977؛ 201: 493-491.

21. أستيد ب، غليفيرج آي، ماتسون و، تروبيه سي. وقف نمو ورم الرحم السرطاني بحمض الترنا ايكساميك. مجلة
 جاما 1977؛ 238: 154.
22. ماركوس جي. دور الإرقاء وإنحلال الفيبرين في انتشار مرض السرطان بالنقيلة. ندوة عن التخثر والإرقاء 1984؛
 61-70: 10.
23. روز و. سي، جونسون جي إي وهاينز و. حاجة الإنسان للأحماض النووية. مجلة الكيمياء الحيوية 1950؛ 182:
 541-556.
24. آوي ن، نايتو ك. تثبيط تجمع الصفائح من قبل مثبط البروتيز. احتمال وجود دور للإنزيمات البروتيز في تجمع
 الصفائح. مجلة الدم 1978؛ 52: 12-1.
25. منش إي بي وويكي ب. علاج الوذمة الوعائية غير الوراثةية بحمض الترنا ايكساميك. مجلة الحساسية 1985؛ 40:
 92-97.

Plasmin-Induced Proteolysis, Apoprotein(a) and Lysine

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



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

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

↓ secretion; ↓ catalysis

تظهر هذه الصورة نسخة من الرسوم البيانية
مأخوذة من النشرة الأصلية في عام 1992.

إصدارات من عملنا

سرطان البروستات

الأثر المضاد للورم السرطاني في الكائن الحي لحمض الأسكوربيك، وحمض اللبزين، وحمض البرولين، وخلصه الشاي الأخضر على ورم غدة البروستات في الإنسان PC-3 والمستزرعة في فئران ناقصة المناعة: تقييم نمو الورم السرطاني وتقنية الكيمياء النسيجية، تأليف: م. و. رومي، و. ف. إيفانوف، و. ت. كالينوفسكي، و. أ. نيدزويسكي، و. م. راث. تجربة على كائن حي، 2005، (1)19، 184-179.

الأثر المضاد للورم السرطاني لحمض الإسكوربيك، وحمض اللبزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين وخلصه الشاي الأخضر إبيغالوكاتشين غالاتي على سلاسل سرطان غدة البروستات PC-3، NCaP، و PC-3، DU145. تأليف: م. و. رومي، و. ف. إيفانوف، و. ت. كالينوفسكي، و. أ. نيدزويسكي، و. م. راث.
صادر في دورية إنصالات البحوث في علم الأمراض وعلم الأدوية، 2004، 115: 1-6.

سرطان الخصيتين

الأثر المضاد لمزيج المغذيات على سلسلة خلايا سرطان الخصيتين لدى الإنسان NT 2/DT غزو بروتين ماتريغل ونشاط إنزيم البروتين المعدني. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام 2007، (2)24: 183-188.

سرطان الثدي

النشاط المضاد لتكون الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حبة لمزيج من حمض اللبزين، وحمض البرولين، وحمض الأسكوربيك وخلصه الشاي الأخضر على سلاسل خلايا سرطان الثدي لدى الإنسان MDA، MB-231، و MCF-7. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام 2005، (2)22: 129-38.

تحول أورام الغدة الثديية المحفزة بميثيل الإسترونولون لدى فئران تجارب سراغ داوولي باستخدام مزيج من حمض اللبزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وحمض الأسكوربيك، وخلصه الشاي الأخضر. م. و. رومي، ن. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. أبحاث سرطان الثدي، 2005، 7: آر-192 آر295.

مزيج من خلاصة الشاي الأخضر، وخليط محدد من المغذيات وفلافون الكيرسيتين: علاج اعتراضي فعال لانحسار أورام الغدة الثديية المحفزة بميثيل الإسترونولون (MNU) لدى فئران تجارب ويستار. أنوب كيل، سونيا غاواندي، سواتي كوتوال، شريرانغ نيكيه، م. و. رومي، ف. إيفانوف، أ. نيدزويسكي، م. راث رسائل في علم الأورام، 2010، 1: 313-317.

سرطان عنق الرحم

كبح سلاسل خلايا سرطان عنق الرحم هبلا و 4510 OTC جذر نشاط إنزيم البروتين المعدني وغزو بروتين ماتريغل بواسطة مزيج من حمض اللبزين، وحمض البرولين، وحمض الأسكوربيك وخلصه الشاي الأخضر. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. المجلة الدولية لسرطانات طب التوليد والأمراض النسائية. 2006، 16: 1247-1241.

سرطان المبيض

تحول إنزيم البروتين المعدني-2 وإنزيم البروتين المعدني-9 في سلسلة خلايا سرطان عنق الرحم والمبيض بواسطة بروتين السيتوكين السكري، المحفزات والمثبطات. م. و. رومي، جي سي مونتيري، ت. كالينوفسكي، م. راث، أ. نيدزويسكي. تقارير علم الأورام. 2010، (3)23: 605-614.

تثبيط إفراز وإيقاف غزو إنزيم البروتين المعدني-2 في سلسلة خلايا سرطان المبيض SKOV-3 لدى الإنسان بواسطة حمض اللبزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وحمض الأسكوربيك، وخلصه الشاي الأخضر. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث

مجلة أبحاث التوليد وطب التوليد والأمراض النسائية. 2006، (2)32: 148-154.

سرطان القولون

الأثر المضاد للورم السرطاني مجرباً في أنبوب اختبار لحمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، وخلصا الشاي الأخضر على زرة غيرية خلية سرطان القولون البشري من نوع HCT 116 في فترات ناقصة المناعة: تقييم نمو الورم والكيمياء النسيجية. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2005؛ 3(12): 421-425.

الأثر التآزري لمزيج حمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وحمض الأسكوربيك والإبيغالوكاتيشين غالاتي على سلسلة خلية سرطان القولون من نوع HCT 116. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة الاتحاد الأمريكي للمكملات الغذائية، 2004؛ 2(17): 40-43.

سرطان العظام

النسج خارج الخلية المنتج طبيعياً يبط معدل نمو وشدة خلايا سرطان الورم الغرني العظمي لدى الإنسان. ف. إيفانوف، س. إيفانوف، م. و. رومي، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2007؛ 2(24): 209-217.

أثر حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين وخلصا الشاي الأخضر على زرة غيرية لسلسلة خلية سرطان الورم الغرني العظمي البشري من نوع MNNG-HOS في فترات ناقصة المناعة: تقييم نمو الورم والكيمياء النسيجية. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2006؛ 3(23): 411-417.

أثر تأزر المغذيات المضاد للأورام على خلايا سرطان الورم الغرني العظمي البشري من نوع MNNGHOS، U2OS، وسارقومة إيونينغ-SK-ES.1. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2005؛ 2(13): 253-257.

الأثر المضاد لتكون الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية لتأزر المغذيات على سلسلة خلية سرطان الورم الغرني العظمي من نوع MNNGHOS. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. سجلات أبحاث وعلاجات مرض السرطان، 2004؛ 12: 137-148.

سرطان البنكرياس

الأثر المضاد لتكون الأورام لمزيج حمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وحمض الأسكوربيك، وخلصا الشاي الأخضر على سلسلة خلية سرطان البنكرياس من نوع MIAPaCa-2. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. المجلة الدولية لسرطانات الجهاز الهضمي، 2005؛ 2(35): 97-102.

الساكومة الليفية

الأثر المضاد لتكون الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية لحمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وخلصا الشاي الأخضر على خلايا الساكومة الليفية البشرية من نوع HT-1080. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2006؛ 1(12): 105-112.

الأثر التآزري لحمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، والإبيغالوكاتيشين غالاتي على خلايا الساكومة الليفية البشرية من نوع HT-1080. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. سجلات أبحاث وعلاجات مرض السرطان، 2004؛ 12: 148-157.

سرطانات الكلية والمثانة

الآثار المظهرية المتعددة لمزيج المغذيات الدقيقة على المتغيرات الحساسة لسرطان المثانة. م. و. رومي، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. في دراسة سرطان المثانة: العلة، التشخيص والعلاجات، حرره ويديار نيلسون، دار نوبا للنشر العلمي المتحدة، 2010.

أثر حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وخلاصة الشاي الأخضر المضاد لتكون الورم على سلسلة خلية سرطان الكلبة من نوع T-24. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. المجلة الدولية لطب المسالك البولية، 2006؛ 13: 415-419

تحول نشاط إنزيم البروتيز المعدني-2 وإنزيم البروتيز المعدني-9 في خلية سرطان الخلايا الكلوية البشري من نوع 786-0. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2006؛ 2(2): 245-250

أثر حمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وحمض الأسكوربيك، وخلاصة الشاي الأخضر المضاد لمرض السرطان على سلسلة ورم الكلية السرطاني الغدي الكيسي البشري من نوع 786-0. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2006؛ 7(5): 943-7

سرطان الجلد

تبييط 7 أورام جلد، محفزة بشائئ ميثيل نزناتراسين-12 بواسطة مزيج من المغذيات. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2008؛ 3(25): 330-340

إيقاف نمو خلايا الورم السحامي لدى الفئران من نوع B16FO وانتشاره إلى الكبد بالنقيلة بواسطة مزيج فريد من المغذيات. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2008؛ 20: 809-817

الأثر المضاد لتكون الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية لحمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، وخلاصة الشاي الأخضر على سلسلة خلية الورم السحامي البشري من نوع A2058. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة إن فيفو، 2006؛ 1(1): 25-32

سرطان الرئة

الأثر الوقائي الكيميائي لمزيج فريد من المغذيات على نمو ورم الرئة المحفز باليورثان في ذكور فئران A/J الهجينة. م. و. رومي، ن. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة تيموري، 2009؛ 95: 508-513

تحول إنزيم البروتيز المعدني-2 وإنزيم البروتيز المعدني-9 بواسطة الستوكين، ومولد الانقسام القتلبي، والمثبطات في سلسلة خلايا سرطان الرئة

وسرطان ورم المتوسطة. م. و. رومي، جي سي موتيري، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2009؛ 22: 1283-1291

تبييط إنتاج وإيقاف غزو مصفوفة إنزيم البروتيز المعدني لخلية ورم المتوسطة الخبيثة باستخدام مزيج مغذيات فريد. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة بحوث الرئة الاختبارية، 2006؛ 32: 69-79

الأثر المضاد لتكون الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية لمزيج مغذيات مميز على سلسلة خلية سرطان رئة من نوع A-549. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. بحوث الرئة الاختبارية، 2006؛ 32: 441-453

تبييط الانتشار الرئوي بالنقيلة لخلايا الورم السحامي من نوع B16FO في فئران التجارب C57BL/6 بواسطة مزيج مغذيات يتكون من حمض الأسكوربيك، حمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وخلاصة الشاي الأخضر. م. و. رومي، فد إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة بحوث الرئة الاختبارية، 2006؛ 32(10): 517-30

سرطانات الدم

الأدرك المضاد للأورام لمزيج من المغذيات على خلايا مزراعي راجي وجوكارت الفيروستين للخلايا الناتية: أخطر سلسلتين لخلايا سرطان لمفومة لاهودجكينية. م. و. رومي، با بهاناب، ن. و. رومي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة علم الأورام الاختباري، 2009؛ 155-149 (3):31

تحفيز الأبيغالكاتشين-3-غالاتي لاستماتة الخلايا وإيقاف دورة الخلايا لخلايا اللوكيميا من نوع HTLV-1 الموجبة والسالبة. س. حراكة، ك. أبو العرضات، م. دياب عساف، أ. نيدزويسكي، م. الصبان، م. راث. مجلة طب الأورام، 2008؛ 25: 30-39

تحفيز حمض الأسكوربيك استماتة خلايا اللوكيميا الناتية الناضجة. س. حراكة، م. دياب عساف، جي. خليفة، ك. أبو العرضات، إ. بيضون، أ. نيدزويسكي، م. الصبان، م. راث. مجلة البحوث المضادة للسرطان، 2007؛ 27: 289-298

298

الجوانب الميكانيكية لتحفيز الاستماتة بواسطة حمض الليز-ل في كل من سلسلتين خلايا سرطان HTLV-1 الموجبة والسالبة. س. حراكة، ك. أبو العرضات، م. دياب عساف، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة التفاعلات الكيميائية الحيوية، 2006؛ 164: 102-114

تحفيز الاستماتة بواسطة إيبكان فورتيه في الخلايا الناتية الخبيثة الموجبة والسالبة من نوع HTLV-1. س. حراكة، م. دياب عساف، أ. نيدزويسكي، جي. خليفة، ك. أبو العرضات، م. راث. أبحاث اللوكيميا، 2006؛ 30: 869-881

سرطانات أخرى

مقارنة تأثيرات الإبيغالكاتشين غالاتي، والشاي الأخضر ومزيج من المغذيات أنماط إفراز إنزيم البروتيز المعدي 2 وإنزيم البروتيز المعدي 9 في سلسلة خلايا سرطانية. م. و. رومي، جي سي موتيري، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2010؛ 24: 747-757

تثبيط الغزو السرطاني وإفراز إنزيمات البروتيز المعدي بواسطة مزيج من المغذيات في سلاسل خلايا سرطانية بشرية: دراسة ربط. م. و. رومي، جي سي موتيري، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة علم الأورام الاختباري، 2010؛ 32: 243-248

أثر مزيج من المغذيات مجرب مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية على سلسلة خلايا سرطانة الخلية الكبدية البشرية من نوع SK-HEP-1. م. و. رومي، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة علم الأورام التجريبي، 2010؛ 32: 84-91

أنماط إفراز إنزيم البروتيز المعدي 2 وإنزيم البروتيز المعدي 9 في سلاسل خلايا سرطانية بشرية. م. و. رومي، جي سي موتيري، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. علم الأورام، 2009؛ 21: 1323-1323

التثبيط الملحوظ للنمو ومتغيرات الإصابة لسرطان الرأس والعنق من نوع FADU بواسطة مزيج من المغذيات. م. و. رومي، ن. و. رومي، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة العلاجات البديلة لمرض السرطان، 2009؛ 2(8): 168-176

تثبيط نشاط إنزيم البروتيز المعدي وغزو الخلية في سلسلة خلية سرطان الورم البديقي من نوع A-172 مجرب مخبرياً في أنبوب بواسطة مزيج من المغذيات. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2007؛ 2(24): 231-238

تثبيط الغزو السرطاني وإفراز إنزيمات البروتيز المعدي بواسطة مزيج من المغذيات في سلاسل خلايا ساركومة دهنية خبيثة من نوع SW-872. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة طب الأورام، 2007؛ 4(24): 394-401

الأدرك المضاد للورم السرطاني مجرباً في أنبوب اختبار لمزيج من المغذيات على خلايا الساركومة العضلية المخططة البشرية. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث

مجلة العلاج الجيني والأحياء الجزيئية، 2007؛ (B111) 144133-

الأثر المضاد لتكوّن الأورام مجرباً مخبرياً في أنبوب وفي خلية حية مزيج من المغذيات يحتوي على حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، وخلصا الشاي الأخضر على خلايا ساركومة زليلية سرطانية بشرية. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث.
مجلة جاما، 2006؛ (2)9: 30-34

تبييط خليط محدد من حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين، والإبيغالوكاتيشين غالباً لتكاثر أنواع مختلفة من سلاسل خلايا سرطانية بشرية وغزوها لمصفوفة نسيج خارج الخلية. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث.
نشرة إحصالات البحوث في علم الصيدلة وعلم السموم، العقاقير البارزة، 2003؛ العدد 2: IV50IV35-

انتشار الأورام بالنقيلة

تأزر المغذيات الدقيقة - أداة جديدة للتحكم الفعال بالانتشار بالنقيلة
وأليات هامة أخرى لمرض السرطان. أ. نيدزويسكي، م. و. رومي، ت. كالينوفسكي، م. راث.
مجلة نقيلة مرض السرطان، 2010؛ 29: 528-542

إيقاف نمو خلايا الورم السحامي لدى الفئران من نوع B16FO وانتشاره إلى الكبد بالنقيلة بواسطة مزيج فريد من المغذيات. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2008؛ 20: 809-817

كبح مزيج من المغذيات لانتشار الورم بالنقيلة إلى الكبد في فئران ناقصة المناعة بلا غدة صغرى محقونة بخلايا ورم سحامي فئري من نوع B16FO. م. و. رومي، ن. و. رومي، ت. كالينوفسكين جي سي مونثريري، م. راث، أ. نيدزويسكي. مجلة العوامل الحيوية، 2008؛ 33: 85-97

تبييط الانتشار الرئوي بالنقيلة لخلايا الورم السحامي من نوع B16FO في فئران التجارب C57BL/6 بواسطة مزيج مغذيات يتكون من حمض الأسكوربيك، حمض الليزين، وحمض البرولين، وحمض الأرجينين، وخلصا الشاي الأخضر. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. مجلة بحوث الرئة الاختبارية، 2006؛ 10(10): 30-517

تكون أوعية دموية جديدة

الأنماط المميزة لإفراز مصفوفات إنزيم البروتيز المعدني 2 وإنزيم البروتيز المعدني 9 في السلاسل الخلوية البشرية الطبيعية. م. و. رومي، جي سي مونثريري، ت. كالينوفسكي، م. راث، أ. نيدزويسكي. تقارير علم الأورام، 2009؛ 21: 826-821

أنماط إفراز إنزيم البروتيز المعدني 2 وإنزيم البروتيز المعدني 9 في سلاسل خلايا سرطانية بشرية. م. و. رومي، جي سي مونثريري، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث.
تقارير علم الأورام، 2009؛ 21: 1323-1323

خصائص مزيج من المغذيات المضادة لتكون أوعية دموية جديدة في نموذج ورم وعائي دموي. م. و. رومي، ت. كالينوفسكي، م. راث، أ. نيدزويسكي.
مجلة علم الأورام التجريبي - قبلت بتاريخ 26/10/2009

تبييط مزيج فريد من المغذيات يحتوي على حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين وخلصا الشاي الأخضر
تبييط مزيج فريد من المغذيات يحتوي على حمض الأسكوربيك، وحمض الليزين، وحمض البرولين وخلصا الشاي الأخضر لمتغيرات حرجة في عملية تكون أوعية دموية جديدة. م. و. رومي، ف. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. صادر في مجلة الأغذية

الفعالة والعلاجية، حرره كل من لوسو جي.ن.ن وشهيدى ف.د. باغشي د. طباعة مطبعة سي آر سي، مجموعة تابلور وفرانسيس، نشر في بوكا راتون، ولندن، ونيويورك، 2007: الصفحات من 561 إلى 580.

الأثر المثبط لمزيج يحتوي على حمض الأسكوربيك، وحمض اللبزين، وحمض البرولين وخلصا الشاي الأخضر على متغيرات حرجة في عملية تكون أوعية دموية جديدة. م. و. رومي، ن. و. رومي، ف.د. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2005: (4)14: 807-815.

الأثار لمزيج من المغذيات المضادة لتكون أوعية دموية جديدة على خلايا البطانة الغشائية لوريد سري بشري. م. و. رومي، ن. و. رومي، ف.د. إيفانوف، ت. كالينوفسكي، أ. نيدزويسكي، م. راث. تقارير علم الأورام، 2005: (6)14: 1399-404.

مراجع إضافية

و برينوثين وآخرين، الإصابة بسرطان الثدي وعلاج إستبدال الهرمون في كندا. مجلة المعهد الوطني لمرض السرطان، 2010: 102: 1-7.

جمال أ. وآخرين، إحصائيات عالمية عن مرض السرطان، سي. اي. مجلة السرطان للمعالجين. 2011: 61: 69-90.

جمال أ. وآخرين، محدثات أكثر مسببات الوفاة في الولايات المتحدة، 1970-2002. مجلة جاما، 2005: 294: 1259-1255.

هيرش جي، ذكرى سنوية للعلاج الكيميائي. مجلة جاما، 2006: 296: 1518-1520.

فانغ جي. م. وآخرين، إستقلاب حمض البرولين، مادة مجهددة، يعدل السبل المسرطنة. مجلة الإخماض الأينية، 2008: 35: 681-690.

دفي. م. جي، نظام الأوركيناز المنشط لمولدات البلازمين: دوره في السرطنة. مجلة تصميم العقاقير الحي، 2004: 10: 39-49.

هنرييت ب. وآخرين، التماس مع بروتين الكولاجين الليفي يبط تكون خلية الورم السحامي عبر تنظيم الوحدة الوراثة p27KIP1. مجلة سجلات الأكاديمية الوطنية الأمريكية للعلوم، 2000: 97: 10031-10026.

ك. ألمهولت وآخرين، إنخفاض الانتشار بالنقيلة لسرطان الغدة الثديية المعدل وراثياً لدى لدى الفئران ناقصة الأوركيناز. المجلة الدولية لمرض السرطان، 2005: 113: 525-532.

روهول أمين أ. ر. م. وآخرين، وجهات نظر حول الوقاية من مرض السرطان باستخدام مركبات طبيعية. مجلة طب الأورام السريري، 2009: 27: 2725-2712.

أوك مين-هو وآخرين، الخواص المضادة لتكون أوعية دموية جديدة لإنزيمات البوليفينول الطبيعية المستخلصة من النبيذ والشاي الأخضر. مجلة الكيمياء الحيوية الطبيعية، 2005: 16: 1-8.

مورغن ج. وآخرين، دور العلاج الكيميائي السام للخلايا في معدل البقاء على قيد الحياة لخمس سنوات في سرطانات البالغين. مجلة طب الأورام السريري، 2004: 16: 549-560.

مواقع إلكترونية مهمة

لا بد من أنك مررت على مدى هذا الكتاب بمواضيع ترغب في أن تعرف عنها معلومات أكثر. فإليك مجموعة مختارة من المواقع الإلكترونية ساعدنا نحن في إنشائها. ويمكننا أن نؤكد إستقلالية محتويات هذه المواقع عن أي مؤثر.

• www.drrathresearch.org

الموقع الرسمي لمركزنا للأبحاث في ولاية كاليفورنيا

• www.wha-www.org

موقع إلكتروني صحي تعليمي مجاني للجميع

• www.wha-www.org/en/library/index.html

مكتبة إلكترونية عن الصحة الطبيعية للإختصاصيين الصحيين والمرضى

• www.hpcm.org (إختصاصي الصحة حول الطب الخلوي)

الموقع الإلكتروني الرسمي لاختصاصي الصحة الناشطين في مجال الصحة الطبيعية

