

Aneks

Ważna dokumentacja

## Podziękowania

Pragniemy wyrazić wdzięczność wszystkim członkom naszego zespołu badawczego, którego twórcze i wytrwałe działania potwierdziły przełomowość naszego odkrycia. Na szczególne podziękowania zasłużył zwłaszcza dr Waheed Romi, szef wydziału ds. badań nowotworowych, który od ponad dekady przeprowadza i nadzoruje najważniejsze eksperymenty. Wielkie zasługi dla postępu naszych przełomowych badań mają również dr Shirang Netke, dr Vadim Ivanov, dr Raxit Jariwalla, Nusrath Roomi oraz Tatiana Kalinovsky.

Chcielibyśmy podziękować Lisie Smith za pomoc w oprawie graficznej książki, a także Krzysztofowi Lewandowskiemu za korektę tekstu.

Dziękujemy Thomasowi Wennowi, za jego wielki wkład w technicznym opracowaniu książki, jak również Katarzynie Mittmann i Aleksandrze Dąbrowskiej za pomoc w ostatecznym przygotowaniu polskiego wydania.

Najwyższe wyrazy uznania należą się wszystkim członkom naszego międzynarodowego zespołu prawniczego, którzy współpracują z nami od ponad dekady, chroniąc przełomowe odkrycia przed atakami prawnymi lobby reprezentującego farmaceutyczne status quo.

Dziękujemy również Wernerowi Pilniokowi, Barbarze Saliger i wszystkim innym pacjentom, którzy odważnie podzielili się z nami swoimi historiami. Pamiętamy zwłaszcza o wszystkich tych, którzy przegrali swoją walkę z chorobą, a których szanse na powrót do zdrowia mogły być większe, gdyby nie skazano ich na tkwienie w okowach medycyny konwencjonalnej.

Szczególne wyrazy wdzięczności należą się Augustowi Kowalczykowi, Jerzemu Ulatowskiemu i wszystkim tym, którzy przeżyli pobyt w obozie koncentracyjnym Auschwitz.

Pragniemy podziękować także tysiącom członków Health Alliance, organizacji międzynarodowej, której działania od ponad dekady wspomagają nasze badania. Bez Was nasze przełomowe odkrycia nie miałyby miejsca.

Dziękujemy również Andy i Jamie Kerrom za stworzenie kreatywnej atmosfery podczas pisania tej książki.

Chcielibyśmy wreszcie wyrazić naszą wdzięczność wobec wszystkich osób, które poprzez swój sceptycyzm i sprzeciw pozostały bezcennym źródłem motywacji dla naszych działań.

Poniższa publikacja, pochodząca z 1992 roku, stanowi podstawę konceptualną naszych badań nad rakiem. Autorem artykułu jest dr Rath, który pisał go pod patronatem laureata Nagrody Nobla, Linusa Paulinga.

## Proteoliza wywoływana przez plazminę i rola apoproteiny, lizyny i syntetycznych analogów lizyny

M. Rath, L. Pauling

Journal of Orthomolecular Medicine 1992, 7: 17-23

### Streszczenie

Większość ludzkich chorób, niezależnie od tego, czy są to choroby pochodzenia genetycznego, czy egzogenicznego, rozprzestrzenia się dzięki podobnym patomechanizmom. Jednym z uniwersalnych sposobów powstawania chorób są procesy inicjowane przez wolne rodniki tlenowe. W niniejszym artykule koncentrujemy się na jeszcze jednym, uniwersalnym patomechanizmie: degradacji tkanki łącznej przez proteazę – plazminę. Mechanizm ten opisany został w badaniach nad niektórymi chorobami, jednak jego uniwersalny charakter nadal pozostaje niedostatecznie zrozumiały. Chcielibyśmy postawić tezę, zgodnie z którą rozwój raka, choroby sercowo-naczyniowej (CVD), stanów zapalnych i wielu innych chorób zależy w różnym stopniu od rzeczonoego patomechanizmu. Uaktywnione makrofagi - wraz z komórkami rakowymi, przekształcanymi wirusowo, oraz innymi patogenicznymi komórkami - wydzielają znaczne ilości aktywatorów plazminogenu, co prowadzi do przekształcenia plazminogenu w plazminę, przekształcającą z kolei prokolagenazę w kolagenazę. Następująca degradacja macierzy zewnątrzkomórkowej stanowi podstawowy warunek rozwoju i klinicznych objawów wszelkich chorób. Mechanizm ten jest wykorzystywany w najbardziej dokuczliwych i przewlekłych chorobach. Stanowi on zintensyfikowanie mechanizmu wykorzystywanego w warunkach fizjologicznych przez wiele systemów komórkowych ludzkiego organizmu. Wzmocnienie tego stanu w warunkach patologicznych jest wynikiem chronicznego braku równowagi między aktywatorami a inhibitorami tych przemian. Apoproteina, apolipoproteina, dzięki homologicznej strukturze plazminogenu, może

stanowiąc konkurencyjny, endogeniczny inhibitor proteolizy wywołanej plazminą oraz degradacji tkanki. L-lizyna (aminokwas) działa tu jako inhibitor egzogeniczny. Terapeutyczne aplikowanie L-lizyny oraz syntetycznych analogów lizynowych, takich jak kwas traneksamowy, powinny skutkować pełną kontrolą procesów degradacyjnych tkanki, inicjowanych plazminą. Wyczerpujące dowody kliniczne dla tez postawionych w tym artykule usprawnią zwłaszcza sposoby leczenia zaawansowanych form CVD, raka oraz chorób zapalnych i zakaźnych, łącznie z AIDS.

## Wstęp

W ostatnich latach międzynarodowe środowisko badawcze fascynował niezwykle rodzaj białka, występujący w ludzkim organizmie: apoproteina. Trzydzieści lat po jej odkryciu apoproteina nadal badana jest przede wszystkim w odniesieniu do szkodliwych dla zdrowia efektów, zwłaszcza jej wpływu na rozwój chorób wieńcowo-naczyniowych (CVD). Nie możemy zgodzić się na uznanie działania apoproteiny za wyłącznie negatywne. Zgodnie z prawami ewolucji, apoproteina musi posiadać korzystne właściwości, które przeważają nad jej wadami. Podążając tym tropem, odkryliśmy, że w warunkach fizjologicznych apoproteina działa jak białko adhezyjne, pośrednicząc w różnicowaniu i wzroście organów. W warunkach patofizjologicznych apoproteina przede wszystkim zastępuje kwas askorbinowy przy jego niedoborze oraz wzmacnia stabilność tkanki, rekompensując upośledzony metabolizm kolagenów i wspierając odbudowę tkanki (1).

Ponadto wysunęliśmy hipotezę, zgodnie z którą apoproteina działa jako inhibitor ważnych patomechanizmów, związanych z rozwojem wielu chorób. Patomechanizmy te występują w związku z niedoborem kwasu askorbinowego. Jednym z tych uniwersalnych patomechanizmów jest szkodliwy skutek działania wolnych rodników tlenowych, który osłabiony zostaje dzięki przeciwutleniającej funkcji apoproteiny, wykorzystywanej jako tiol białkowy (2).

Apoproteina pozwoliła nam także ustalić uniwersalne znaczenie kolejnego patomechanizmu: enzymatycznej degradacji tkanki łącznej przez plazminę. Zasugerowaliśmy ostatnio, że apoproteina, dzięki swojemu pod-

bieństwu do plazminogenu, działa jako konkurencyjny inhibitor proteolizy wywoływanej plazminą (3). W niniejszej publikacji opisujemy uniwersalny charakter tego mechanizmu i – bardziej szczegółowo – rolę apoproteiny. Proteoliza wywoływana przez plazminę kategoryzowana była jako patomechanizm w niektórych chorobach, np. nowotworach i pewnych chorobach wirusowych (4,5). Mechanizm ten nie został jednak zadowalająco przebadany w przypadku choroby sercowo-naczyniowej. Niewystarczające zrozumienie uniwersalnego charakteru tego patomechanizmu podkreśla nieobecność szerszego terapeutycznego zastosowania L-lizyny oraz jej analogów syntetycznych, które mogą w tym procesie odgrywać rolę inhibitorów egzogenicznych. Ten brak wiedzy nadal ma negatywne konsekwencje w leczeniu i uniemożliwia milionom pacjentów poddanie się optymalnej formie terapii. Celem niniejszej publikacji jest wypełnienie tej luki i dostarczenie racjonalnego uzasadnienia dla szerokiego zastosowania lizyny i jej syntetycznych analogów w terapii klinicznej.

### **Proteoliza wywoływana przez plazminę w normalnych warunkach fizjologicznych**

Proteoliza wywoływana działaniem plazminy stanowi mechanizm fizjologiczny występujący wszechobecnie w ludzkim organizmie. Główne komórkowe systemy obronne - monocyty, makrofagi i neutrofile - wykorzystują go w swoich migracjach pomiędzy różnymi częściami organizmu. Wydzielają one aktywatory plazminogenu, które następnie przekształcają plazminogen w plazminę. Ten mechanizm wykorzystuje efektywnie wysoką koncentrację w krwi oraz tkankach proenzymu - plazminogenu - będącą potężnym rezerwuarem potencjalnej aktywności proteolitycznej. Aktywowana plazmina przekształca następnie prokolagenazy w kolagenazy (6), prawdopodobnie aktywując także inne enzymy, co prowadzi do lokalnej degradacji tkanki łącznej. Ta lokalna degradacja tkanki łącznej umożliwia migracje makrofagów w ciele. Proteolityczny efekt działania plazminy jest także związany ze wzrastającą przepuszczalnością naczyń (7). Efekt ten usprawnia przenikanie monocytów i innych krwinek z krwiobiegu do tych miejsc w tkance, które wykazują na nie zwiększone zapotrzebowanie. Warunki fizjologiczne, w których występuje proteoliza wywoływana plazminą, obejmują różne rodzaje formacji tkanki i jej reorganizacji, takie jak neurogeneza, waskularyzacja oraz, prawdopodobnie, wzrost.

Proteoliza wywołana plazminą nabiera szczególnego znaczenia podczas remodelacji kobiecych organów rozrodczych. Stymulowane hormonalnie komórki sutkowe i maciczne wydzielają aktywator plazminogenu i tym samym inicjują zmiany morfologiczne w organach podczas ciąży i laktacji (4). Niezwykle uderzający przykład skuteczności tego mechanizmu stanowi owulacja. Hormon luteinizujący (LH) oraz hormon stymulujący pęcherzyki Graafa pobudzają wydzielanie aktywatorów plazminogenu z warstwy ziarnistej (8). Występująca następnie degradacja tkanki łącznej jajników stanowi warunek wstępny owulacji (rys. 1a). Trofoblasty również wykorzystują proteolizę wywołaną plazminą w celu osadzenia się na ścianie macicy podczas zagnieżdżania się zarodka we wczesnej fazie ciąży. We wszystkich tych przypadkach produkcja enzymu jest przejściowa i podlega regulacji hormonalnej oraz innym mechanizmom kontroli.

### **Proteoliza wywoływana przez plazminę w chorobowych warunkach fizjologicznych**

Degradacja tkanki wywoływana działaniem plazminy przyczynia się do rozprzestrzeniania się większości chorób. Szczególnie interesujące jest to, że podobne mechanizmy wywoływane są czynnikami patogenicznymi oraz wykorzystywane przez broniące się komórki żywiciela, np. makrofagi. W warunkach patologicznych makrofagi zostają uaktywnione. Aktywacja ta odzwierciedla szczególnie stan zagrożenia, charakteryzujący się obfitą produkcją czynników wydzielniczych – takich jak metabolity tlenowe, kolagenazy, elastazy – oraz znacznie zwiększonym wydzielaniem aktywatorów plazminogenu.

Niezbędną wydaje się potrzeba dokładnej kontroli tego mechanizmu. Dlatego też makrofagi również zaczynają wydzielać inhibitory, takie jak inhibitory plazminy oraz  $\alpha$ 2-makroglobuliny, które dezaktywują plazminę oraz wiele innych proteaz. Jakikolwiek brak równowagi w tym systemie kontroli prowadzi do zaostrzenia się owego mechanizmu oraz postępującej degradacji tkanki. Przewlekła aktywacja makrofagów i działanie mechanizmów kontrolnych prowadzą w ostatecznym rozrachunku do trwałej degradacji tkanki łącznej oraz przyspieszonego postępu choroby. Nie jest zatem nierozsądnym stwierdzenie, że degradacja tkanki łącznej wywołana plazminą przyczynia się, w różnym stopniu, do rozwoju wszystkich chorób.

Mechanizm ten nie ogranicza się jednak wyłącznie do makrofagów i innych komórek obronnych w ludzkim organizmie. W kolejnych częściach artykułu szczegółowo omówimy działanie tego patomechanizmu w najważniejszych chorobach.

## Nowotwór

Złośliwe zmiany zachodzące w wielu komórkach ludzkiego organizmu prowadzą do niekontrolowanego wydzielania się aktywatorów plazminogenu. W takim scenariuszu wydzielanie się aktywatorów plazminogenu nie jest zjawiskiem tymczasowym, lecz staje się charakterystycznym procesem, stale zachodzącym w złośliwych komórkach. Skala wzrostu produkcji plazminogenu, wahająca się pomiędzy wartościami 10-cio i 100-krotności, pokazuje wyjątkowość tego enzymu na tle zmian biochemicznych związanych z przemianami onkogennymi. Ponadto, wydzielanie się aktywatora plazminogenu ma miejsce niezależnie od działania mechanizmu indukcji i może występować w wyniku działania wirusów onkogennych lub czynników rakotwórczych. Co najważniejsze, ilość wydzielonych aktywatorów plazminogenu wiąże się ze stopniem złośliwości nowotworu (4,5). Badania immunohistologiczne wykazały najwyższe stężenie aktywatorów plazminogenów w pobliżu guza, w miejscach jego najwyższej inwazyjności (9).

W związku ze znaczącą rolą proteolizy wywołanej plazminą w żeńskich organach reprodukcyjnych, w warunkach fizjologicznych - nie powinna zaskakiwać szczególnie intensywne aktywacje tego mechanizmu w przypadkach złośliwych nowotworów żeńskich organów reprodukcyjnych. Komórki rakowe piersi, macicy, jajników i innych organów wydzielają nieustannie zwiększające się ilości aktywatorów plazminogenu, niszcząc otaczającą je macierz zewnątrzkomórkową i torując drogę dalszemu rozprzestrzenianiu się nowotworu. Mechanizmy te występują także w przypadku raka prostaty, jednego z najczęściej występujących nowotworów wśród mężczyzn. Proteoliza wywołana plazminą jest równie znacząca w procesach przerzutowych. Jak pisaliśmy wcześniej, plazmina powoduje zwiększoną przepuszczalność naczyń krwionośnych, która z kolei ułatwia systematyczne rozprzestrzenianie się komórek nowotworowych. Patomechanizm ten nie ogranicza się, rzecz jasna, do komórek organów reprodukcyjnych. Degradacja tkanki, wywoływana działaniem plazminy, odpowiada za rozwój



guzów jajników, błony śluzowej macicy i jej szyjki, piersi, okrężnicy, płuc, skóry (czerniak) i wielu innych organów (4), sugerując tym samym, że większość nowotworów wykorzystuje ten mechanizm w procesach rozwojowych.

## **Choroby zakaźne i zapalne**

Jeśli chodzi o komórki przekształcone w złośliwe, w wirusowo przekształconych komórkach stwierdzono także wydzielanie się aktywatorów plazminogenu (4,5). Komórki te uaktywniają plazminogen na otaczającym je obszarze, np. w tkance płucnej, tym samym umożliwiając miejscowy rozwój infekcji. Jednocześnie plazmina podnosi przepuszczalność miejscowych naczyń krwionośnych i wspomaga systematyczne rozprzestrzenianie się choroby. Możemy pokusić się o stwierdzenie, że inne czynniki patogeniczne również wykorzystują ten mechanizm w infekcjach. Aktywatory plazminogenu odgrywają ważną rolę podczas wszelkich procesów zapalnych. Produkcja aktywatorów plazminogenów przez makrofagi i granulocyty jest w znacznym stopniu związana z różnymi modulatorami zapalenia. Wydzielanie enzymu jest stymulowane azbestem, limfokinami i interferonem; ograniczają je czynniki przeciwzapalne, takie jak glukokortykoidy. Proteoliza wywołana plazminą opisywana jest przez pacjentów cierpiących na choroby zapalne, takie jak artretyzm reumatyczny, alergiczne zapalenie naczyń, przewlekłe choroby zapalne jelit, przewlekłe zapalenie zatok, choroby demielinizacyjne i wiele innych schorzeń (4). Degradacja tkanki wywołana plazminą wydaje się zatem stanowić ważny patomechanizm w rozwoju przewlekłych chorób zapalnych.

## **Choroba sercowo-naczyniowa**

Uaktywnione makrofagi odgrywają ważną rolę w patogenezie choroby sercowo-naczyniowej. Monocyty zajmują ścianę naczyniową, gdzie przekształcają się w makrofagi. Ich aktywacja wewnątrz ściany naczyniowej zintensyfikowana zostaje utleniająco zmodyfikowanymi lipoproteinami i innymi mechanizmami obronnymi (3,10). Po aktywacji makrofagów rozpoczyna się ciąg wydarzeń podobny do tego, zachodzącego w innych chorobach: zwiększone wydzielanie się aktywatorów plazminogenu, aktywacja prokolegenaz przez plazminę oraz degradacja tkanki łącznej w

ścianach naczyńiowych. Jednocześnie plazmina zwiększa przepuszczalność ścian naczyńiowych, prowadząc do dalszej infiltracji składników osocza. Ciągłość tych patomechanizmów prowadzi do rozwoju uszkodzeń arteriosklerotycznych.

Mechanizm ten jest szczególnie skuteczny w przypadku, kiedy ściana naczyńiowa uległa już destabilizacji w wyniku niedoboru kwasu askorbinowego. Jak wynika z przedstawionych ostatnio, szczegółowych badań (3), niestabilność ta występuje głównie w miejscach charakteryzujących się zmienionymi warunkami hemodynamicznymi, takich jak np. rejon rozgałęziania się arterii wieńcowych. Nie jest zatem niespodzianką zwiększona ilość aktywatorów plazminogenów na tych odcinkach arterii. Okazało się ponadto, że arteriosklerotyczne uszkodzenia zawierają znacznie wyższe wartości aktywatorów plazminogenu, niż ściany arterii w warunkach normalnych (11).

Niezwykłym jest fakt, że po tych wstępnych obserwacjach nie nastąpiły szczegółowe badania systematyzujące. Podobne zaniedbania sugerują brak pełnego zrozumienia uniwersalnego charakteru niekontrolowanej proteolizy, wywoływanej działaniem plazminy, w rozwoju chorób. Celem niniejszego artykułu jest wypełnienie tej luki.

### **Apoprotein(a) – inhibitor proteolizy wywoływanej plazminą**

Określając uniwersalne znaczenie proteolizy wywoływanej działaniem plazminy, raz jeszcze wykorzystaliśmy apoproteinę i zwiększone na nią zapotrzebowanie, odzwierciedlone podwyższonym stężeniem osocza w różnego rodzaju warunkach patologicznych. Zgodnie z omówionymi powyżej zależnościami, apoproteina pełni złożone funkcje w warunkach fizjologicznych i patofizjologicznych. Obecnie skupimy się na roli apoproteiny jako konkurencyjnego inhibitora endogenicznego dla proteolizy wywołanej plazminą oraz dla degradacji tkanki.

Apoproteina jest glikoproteiną o unikalnej strukturze. Zbudowana jest z powtarzalnych sekwencji struktur domeny Kringle, zgodnych z modulem Kringle IV molekuł plazminogenu. Gen apoproteiny znajduje się bezpośrednio obok genu plazminogenu w chromosomie 6. Pojawiły się sugestie, zgodnie z którymi oba te geny posiadają ten sam gen dziedziczny (12).

Do chwili obecnej nie wyjaśniono, dlaczego spośród wszystkich pięciu modułów Kringle to właśnie Kringle IV stał się naturalnym składnikiem molekuł apoproteiny. Nie możemy zgodzić się z tezą o przypadkowości selektywnej przewagi modułu Kringle IV. Można zaryzykować stwierdzenie, że przynajmniej jeden z powodów powtarzalności modułu Kringle IV w apoproteinie związany jest ze strukturą/funkcją modułu Kringle IV w molekułach plazminogenu.

Rozsądnym byłoby założenie, że apoproteina, dzięki równoległym strukturom Kringle IV, stanowi konkurencyjny inhibitor proteolizy wywoływanej działaniem plazminy. Apoproteina może mieć udział w kontrolowaniu tych przemian bez zakłócania krytycznych funkcji plazminogenu przekazywanego przez inne moduły Kringle molekuł plazminogenu. W rezultacie, im więcej powtórzeń w zakresie struktur Kringle IV posiada pojedyncza molekula apoproteiny, tym skuteczniejszy będzie jej polimorfizm jako inhibitora.

Koncepcja ta wyjaśniałaby nie tylko selektywną przewagę struktur Kringle IV nad innymi strukturami typu Kringle, lecz objaśniałaby też wielkie zróżnicowanie genetycznie zdeterminowanej koncentracji osocza (Lp(a)), która w znacznym stopniu odzwierciedla odwrotnie proporcjonalną relację liczby międzymolekułowych powtórzeń Kringle IV i stopnia syntezy molekuł apoproteiny. Dodatkowe dowody na rolę apoproteiny w kontrolowaniu proteolizy wywoływanej plazminą dostarczone zostały w drodze licznych obserwacji. Apoproteina tłumiała w nich fibrylizację wywoływana aktywatorami plazminogenu tkankowego i działała w sposób konkurencyjny dla przemian wywoływanych działaniem plazminogenu i plazminy (patrz recenzja w pozycji bibl. nr 14). Ponadto, badania immunohistologiczne różnych chorób wykazały preferencyjne rozmieszczenie apoproteiny w miejscach zwiększonego zapotrzebowania na kontrolę proteolizy wywoływanej plazminą. W kilkuset próbkach naczyń, reprezentujących różne stadia zaawansowania choroby wieńcowo-naczyniowej, zapasy apoproteiny gromadzone były pod śródbłonkiem naczyń, prawdopodobnie przeciwdziałając zwiększającej się przepuszczalności śródbłonka.

W zaawansowanych uszkodzeniach arteriosklerotycznych apoproteina występowała przede wszystkim wokół centralnego obszaru uszkodzeń, zwłaszcza na jego obrzeżach (15), tzn. na głównym obszarze długotrwa-

łych procesów regenerujących. Z rozległych badań morfologicznych różnych typów raka wynika, że apoproteina przechowywana była w pobliżu miejsc, w których zachodziły procesy nowotworowe (dr A. Niendorf, informacja osobista). Oba badania przeprowadzone zostały przy zachowaniu tej samej wartości przeciwciał monoklonalnych, które nie wchodziły w reakcję z plazminogenem. Dostępny jest także wstępny raport dotyczący składowania apoproteiny w mikronaczyniach dotkniętych procesami zapalnymi (16). Możemy przypuszczać, że apoproteina odgrywa równie ważną rolę w opanowywaniu chorób zakaźnych, łącznie z AIDS. Rola apoproteiny jako konkurencyjnego inhibitora proteolizy wywoływanej działaniem plazminy nie ogranicza się do warunków patologicznych. Wzrastające zapotrzebowanie na apoproteinę zostało także zaobserwowane w procesach transformacyjnych we wczesnej fazie ciąży (17).

Podsumowując, możemy stwierdzić, że apoproteina stanowi ważny element w systemie endogenicznej kontroli proteolizy wywoływanej przez plazminę. Apoproteina może wspierać w tym procesie antyplazminę i inne inhibitory endogeniczne, szczególnie w okresie przewlekłego działania tego mechanizmu. Oprócz inhibitorów endogenicznych degradacji tkanki w wyniku działania plazminy, istnieją także inhibitory egzogeniczne. Uniwersalne znaczenie opisywanego tu patomechanizmu sugeruje, jak znacząca jest waga tychże inhibitorów w leczeniu wielu chorób

### **Terapeutyczne zastosowanie lizyny i syntetycznych analogów lizynowych**

Lizyna, podstawowy aminokwas, jest najważniejszym, naturalnie występującym inhibitorem w opisywanych przemianach. W przeciwieństwie do konkurencyjnego inhibitora apoproteinowego, lizyna blokuje proteolizę wywołaną plazminą w sposób bezpośredni. Lizyna tłumie nadmierne wydzielanie plazminy, przynajmniej częściowo, poprzez zajęcie wiązań lizynowych w molekułach plazminogenu. Ponieważ lizyna jest podstawowym aminokwasem, jej dostępność nie jest regulowana endogenicznie. Niewystarczające spożywanie lizyny w diecie nieuchronnie prowadzi do niedoboru tego aminokwasu i jednocześnie osłabia naturalny system obrony przed patomechanizmem. Ponadto, chroniczna aktywacja plazminogenu przez komórki rakowe, komórki przenoszone wirusowo, czy makrofagi, prowadzi do dodatkowego, relatywnego niedoboru lizyny,

tym samym przyspieszając rozwój choroby. Wartość terapeutyczna lizyny została udokumentowana w przypadku wielu chorób, łącznie z chorobami wirusowymi (18) oraz, ostatnio, w połączeniu z kwasem askorbinowym, w przypadkach choroby sercowo-naczyniowej (19).

Syntetyczne analogi lizyny, takie jak kwas  $\gamma$ -aminokapronowy, paraaminometylobenzoowy i trans-aminocykloheksanowy (kwas traneksamowy), stanowią silne inhibitory proteolizy wywołanej działaniem plazminy. Substancje te, zwłaszcza kwas traneksamowy, są z powodzeniem wykorzystywane w leczeniu pacjentek w zaawansowanym stadium raka piersi (20), jajników (21) oraz innych rodzajów raka (22). Zasugerowaliśmy ostatnio wykorzystanie syntetycznych analogów lizyny w rozbijaniu płytek miażdżycowych (3).

Prezentowane tu wyniki powinny zaowocować uruchomieniem kompleksowych badań, określających krytyczną rolę lizyny w zapobieganiu i natychmiastowo podejmowanym leczeniu różnych chorób. Dzielne spożycie 5 lub więcej gram lizyny (19, 23) nie powoduje efektów ubocznych. Na podstawie zachęcających wyników leczenia kwasem traneksamowym, zwłaszcza zapobiegania nowotworom i blokowania ich rozwoju w zaawansowanym stadium choroby, możemy stwierdzić, że substancje te mogłyby zostać obecnie poddane kompleksowym testom, poprzedzającym ich szerokie zastosowanie w terapii klinicznej, szczególnie w leczeniu zaawansowanych form raka, CVD i AIDS.

Brak wcześniejszego odkrycia tych właściwości można tłumaczyć prawdopodobnymi komplikacjami koagulacyjnymi. Substancje te są jednakże inhibitorami proteazy i – jako takie – ograniczają nie tylko fibrylizę, lecz również procesy koagulacyjne (24). Ponadto, kwas traneksamowy aplikowany jest od ponad dziesięciu lat bez jakichkolwiek komplikacji klinicznych (25). Zasugerowaliśmy, że ryzyko jakichkolwiek komplikacji hemostatycznych można obniżyć poprzez zastosowanie kombinacji tych związków z kwasem askorbinowym i innymi witaminami o właściwościach antykoagulacyjnych (3). Względy medyczne nie są jednak jedynym powodem, dla którego owe związki nie są wykorzystywane częściej, przez co tysiące pacjentów nadal zostaje pozbawionych optymalnej terapii. Ważnym powodem są względy ekonomiczne. Zastosowanie prawa patentowego stanowi główną zasadę działania koncernów farmaceutycznych opracowujących bądź sprzedających nowe leki. Lizyna, jak wiele

innych składników odżywczych, nie podlega opatentowaniu, natomiast patenty na klinicznie zaaprobowane, syntetyczne analogi lizynowe, wygasły. Brak wykorzystania tych substancji jest zrozumiałe z ekonomicznego punktu widzenia. Postrzegane przez pryzmat ludzkiego zdrowia, dalsze opóźnianie ich zastosowania wydaje się całkowicie niewłaściwe.

## Podsumowanie

Ukazaliśmy powyżej proteolizę wywołaną przez plazminę, jako kluczową dla występowania uniwersalnego patomechanizmu, umożliwiającego rozprzestrzenianie się nowotworu, chorób naczyniowo-wieńcowych, zapalnych oraz innych schorzeń. Degradacja tkanki, wywołwana przez plazminę, w warunkach patologicznych polega na intensyfikacji działania mechanizmu fizjologicznego. Pojawia się sugestia uznania apoproteiny, uczestniczącej w tym procesie, za konkurencyjny inhibitor endogeniczny. Na podstawie konkretnych korzyści płynących z działania apoproteiny w procesach ewolucyjnych ludzkiego organizmu, możemy stwierdzić, że apoproteina powinna doprowadzić nas do uznania znaczenia tego patomechanizmu. Dalsze badania kliniczne, potwierdzające wartość terapeutyczną lizyny i jej analogów syntetycznych, mogą dostarczyć nowych sposobów skutecznego leczenia milionów pacjentów. Sądzymy, że wykorzystanie lizyny i syntetycznych analogów lizynowych, zwłaszcza w połączeniu z kwasem askorbinowym, może doprowadzić do przełomu w leczeniu wielu odmian nowotworów i chorób zakaźnych, włącznie z AIDS oraz innymi schorzeniami.

## Podziękowania

Chciałbym podziękować dr Aleksandrze Niedzwiecki za wartościowe dyskusje, Rosemary Babcock – za pomoc w pracy ze źródłami, Jolancie Walechiewicz – za pomoc w zakresie graficznym, Marcie Best i Dorothy Munro za ich pracę sekretarską.

## Bibliografia

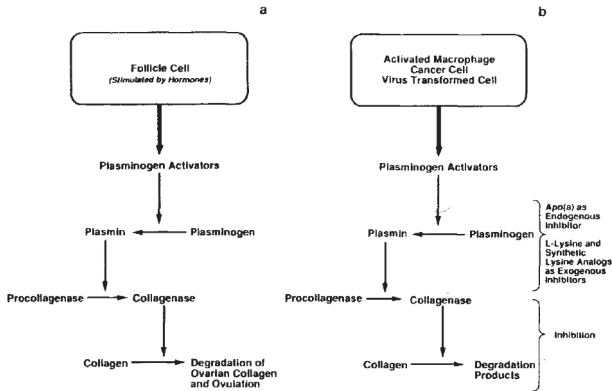
1. Rath M, Pauling L. Apoprotein(a) is an adhesive protein. *J. Orthomolecular Med.*1991;6:139-143.
2. Rath M, Pauling L. Hypothesis: Lipoprotein(a) is a surrogate for ascorbate. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA* 1990; 87:6204-6207.
3. Rath M, Pauling L. Solution of the puzzle of human cardiovascular disease: 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, Scam 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 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. 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, Tropč C. Treatment of advanced breast cancer with chemotherapeutics and inhibition of coagulation and fibrinolysis. *Acta Med. Scand.* 1977;201:491-493.
21. Astedt B, Glibberg 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

Zdjęcie przedstawia kopię rysunku z oryginalnej  
publikacji z 1992 roku.

## PUBLIKACJE DOTYCZĄCE NASZYCH BADAŃ

### RAK PROSTATY

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

### RAK JĄDER

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

### RAK PIERSI

In Vitro and In Vivo Antitumorigenic Activity of a Mixture of Lysine, Proline, Ascorbic Acid and Green Tea Extract on Human Breast Cancer Lines MDA MB-231 and MCF-7. M.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath *Medical Oncology* 2005, 22(2) 129-38

Modulation of N-Methyl -N-Nitrosourea-Induced Mammary Tumors in Sprague-Dawley Rats by Combination of Lysine, Proline, Arginine, Ascorbic Acid and Green Tea Extract. M.W. Roomi, N.W. Roomi, V. Ivanov, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki, M. Rath. *Breast Cancer Research*, 2005, 7:R291-R295

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

## **RAK SZYJKI MACICY**

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

## **RAK JAJNIKA**

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

## **RAK OKRĘŻNICY**

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

## **RAK KOŚCI**

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

## **RAK TRZUSTKI**

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

## **WŁÓKNIAKOMIĘŚAK**

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

## **RAK NEREK I PEČHERZA**

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

## RAK SKÓRY

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

## RAK PŁUC

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

## NOWOTWORY KRWI

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*

## INNE TYPY NOWOTWORÓW

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.*

## PRZERZUTY

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

## ANGIOGENEZA

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

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

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

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

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

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



## Dalsza bibliografia

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.

## Ważne strony internetowe

Podczas lektury niniejszej książki mogliście natrafić na pewne tematy, o których chcielibyście dowiedzieć się więcej. Oto adresy kilku stron internetowych, które pomogliśmy stworzyć. Wszelkie zamieszczone tam informacje są w pełni obiektywne.

- [www.drrathresearch.org](http://www.drrathresearch.org)  
oficjalna strona internetowa naszego instytutu badawczego w Kalifornii
- [www.wha-www.org](http://www.wha-www.org)  
darmowy kurs edukacji zdrowotnej dla każdego
- [www.wha-www.org/en/library/index.html](http://www.wha-www.org/en/library/index.html)  
biblioteka online z bazą tekstów dotyczących medycyny naturalnej, kierowanych do specjalistów i pacjentów
- [www.hpcm.org](http://www.hpcm.org)  
(**Health Professionals for Cellular Medicine**)  
oficjalna strona internetowa zrzeszająca specjalistów w dziedzinie medycyny naturalnej



Dr med. Matthias  
Rath

Od zarania dziejów ludzkość zmagą się z chorobą, która w większości przypadków okazuje się nieuleczalna – jest nią rak. Od niemal stu lat choroba ta wyznacza kierunek inwestycji przemysłu farmaceutycznego, który przekształcił epidemię raka w biznes wart wiele miliardów dolarów.

Wynik tego postępowania był łatwy do przewidzenia. Dziś, na początku XXI wieku, rak rozprzestrzenił się na skalę globalną; liczba śmiertelnych przypadków zachorowań na większość nowotworów zwiększa się z roku na rok, a rosnące w zawrotnym tempie koszty leczenia rujnują miliony pacjentów i budżety wielu krajów.



Dr Aleksandra  
Niedzwiecki

Niniejsza książka zwiastuje schyłek tej tragicznej epoki. Prezentowane w niej metody leczenia, wykorzystujące medycynę naturalną, wykazały się skutecznością w blokowaniu wszystkich kluczowych mechanizmów, czyniących raka tak śmiertelnym.

Wraz z publikacją tej książki, „wiek zatruwania” ludzi chemio- i radioterapią ustąpi miejsca „wiekowi regulacji komórkowej”.

Nie twierdzimy w tej książce, że w pełni osiągnęliśmy już cel, jakim jest zwycięstwo nad rakiem, jednak z pewnością utoruje ona drogę procesom, które zmieniają raka w chorobę uleczalną.

ISBN 978-90-76332-78-9



Wszelkie dochody ze sprzedaży niniejszej książki przekazane zostaną na rzecz fundacji **Dr. Rath Health Foundation**, organizacji non-profit zajmującej się badaniami i edukacją w zakresie medycyny naturalnej.  
[www.dr-rath-health-foundation.org](http://www.dr-rath-health-foundation.org)