

RAPORT TEHNIC

NUMAI pentru UZUL MEDICILOR VETERINARI !

Robert J. Silver, DVM, MS

Formulator si Sef al Departamentului Medical Veterinar – *Rx Vitamins for Pets™*

Onco Support

DESCRIERE:

Onco Support este un supliment complex, nutraceutic si botanic, destinat sa asigure suport nutritional pentru situatii dificile ale sistemului imunitar. Pacientii suferinzi de afectiuni precum neoplasmale, infectiile cronice si tulburarile de raspuns al sistemului imunitar isi pot imbunatati starea generala prin administrarea acestei formule.

Prezentandu-se sub forma unei pulberi foarte palatabile, Onco Support se administreaza o data pe zi, amestecata in hrana uscata, umezita in prealabil, in hrana umeda sau in cea gatita. Anii de utilizare clinica a acestei combinatii unice de nutraceutice si extracte botanice sustin eficacitatea acestei formule, siguranta in utilizare si absenta reactiilor adverse, cand este administrata conform indicatiilor.

UTILIZARE:

Ca supliment nutritional recomandat in urmatoarele situatii:

- Orice deficiente ale sistemului imunitar
- Infectii cronice (virale, micotice, bacteriene)
- Inflamatii cronice
- Dezvoltari neoplasmice
- Concomitent cu chimioterapia, pentru a-i potentia efectele anti-canceroase
- Concomitent cu chimioterapia, pentru a-i reduce toxicitatea si efectele adverse la nivel gastro-intestinal
- Lipsa apetitului
- Vitalitate scazuta

STRATEGIA TERAPEUTICA:

- 1) Asigura toti nutrientii necesari sustinerii unui metabolism cu nevoi crescute, in cazul pacientilor cu afectiuni cronice
- 2) Sustine mecanismele de detoxifiere hepatica
- 3) Asigura refacerea si sustinerea functiilor de bariera selectiva a mucoasei intestinale
- 4) Imbunatateste reactivitatea sistemului imunitar, intervenind la diferitele mecanisme si stadii de raspuns
- 5) Furnizeaza anti-oxidanti pentru reducerea stress-ului oxidativ al organismului
- 6) Imbunatateste nivelul general de sanatate al organismului, prin stimularea citokinelor si a sistemului interleukin

LISTA INGREDIENTELOR:

Fiecare mensura rasa contine 10 grame si asigura:

L-glutamina (aminoacid in stare libera)	2500 mg.
Varec pulbere (<i>Fucus vesiculosus</i>)	760 mg.
Lecitina	760 mg.
Drojdie alimentara (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	760 mg.
Agaricus-Bio™ (<i>Agaricus blazeii</i>)	600 mg.
L-arginina (aminoacid in stare libera)	500 mg.
Extract de ceai verde (<i>Camilla sinensis</i> standardizat 34% EGCG)	500 mg.
Spirulina (<i>Spirulina platensis</i>)	500 mg.
Ascorbat de sodiu	250 mg.
Arabinogalactan	250 mg.
Silimarina (extract din seminte de armurariu)	150 mg.
Del-Immune V™ (<i>Lactobacillus rhamnosus</i> ssp. <i>Delbruekii</i> lysate)	25 mg.
Picolinat de zinc	15 mg.
Vitamina A (palmitat)	500 U.I.
Vitamina E (d-alfa tocoferol succinat)	200 U.I.
Vitamina D (calciferol)	75 U.I.
Seleniu (selenometionina)	25 mcg.

JUSTIFICAREA INGREDIENTELOR:

Agaricus blazeii (ABM)

ABM face parte din familia Basidiomycete si, totodata parte din alimentatia traditionala a populatiei din regiunea Piedade (Brazilia), unde este folosit ca remediu alimentar pentru prevenirea cancerului, diabetului, hiperlipidemiei, aterosclerozei si hepatitelor cronice.

Aceasta ciuperca se produce acum pentru comercializare, atat in Japonia cat si in Statele Unite. Oficial se produc intre 100.000 si 300.000 kg de ciuperci uscate ABM, anual in Japonia. Tot in Japonia, circa 300.000–500.000 persoane consuma in mod curent aceasta ciuperca, pentru prevenirea cazurilor de cancer si / sau ca adjuvant al chimioterapiei consecutive extirparii chirurgicale a nodulilor maligni (1).

Analiza constituentilor ABM arata ca ciuperca are umiditate 85-87%. Proteina reprezinta 40-45% din S.U.; carbohidratii 38-45% din S.U.; fibrele 6-8% din S.U.; acizii grasi 3-4% din S.U.; cenusa 5-7% din S.U.; Vitaminele B1, 2, 3 (niacina) sunt prezente, ca si ergosterolul, care se gaseste in concentratie relativ ridicata 0,1-0,2% din S.U. Ciupercile au putina vitamina A, in general. Potasiul este elementul cel mai abundent in ABM cu 6,647% din S.U.

Analizele au identificat si o seama de componente cu efecte anti-neoplazice constatate experimental (2):

1. Polizaharide: beta 1,3 si 1,6 glucani; alfa 1,6 si 1,4 glucani; beta galactoglucan; proteoglucani si xiloglucani. Toate aceste fractii au prezentat activitate semnificativa impotriva dezvoltarii celulelor de tip Sarcom 180, in experimente pe soarece.

2. Acizi nucleici: A fost izolat un complex proteina-ARN, care a prezentat activitate impotriva dezvoltarii Sarcomului 180, in experimente pe soarece.
3. Lectine: Aceasta clasa de glico-proteine a prezentat o activitate anti-neoplazica moderata, la nivel de celula-gazda.
4. Steroizi: Sase tipuri de steroizi au fost izolati din ABM. S-a demonstrat inhibarea proliferarii celulare in formele de cancer de col uterin (celule HeLa), in cazul a trei din aceste tipuri de steroizi. Un tip de steroid s-a observat a fi produsul oxidarii ergosterolului, prezent de asemenea in cantitate mare in ABM.
5. Componenta lipo-solubila din ABM este reprezentata in special de acid linoleic, acid oleic si acid stearic. Aceasta fractie lipidica a prezentat o activitate inhibitorie totala impotriva ascitei canceroase Ehrlich (EAC), la soarece.
6. Fractii anti-neoplazice nou identificate:
 - a. ABMK-22 & HACCP sunt componente cu masa moleculara redusa, extrase din ABM. Brevete japoneze de inventie au fost inaintate pentru aceste ingrediente unice. Se pare ca mecanismul lor de actiune este activarea genelor citokinilor din macrofage.
 - b. Fractiile ISY-16 sunt derivate din extractele hidrosolubile la temperaturi inalte din ABM. S-a constatat o inhibare de 80% a cresterii tumorilor sarcomatoase, intr-un studiu cu Sarcom 180 indus experimental la soarece.
 - c. AB-P este un polizaharid derivat din ABM, cu o activitate anti-tumorală semnificativa.
 - d. ATOM este un complex glucomanan-proteina, care prezinta o activitate anti-tumorală semnificativa, atat impotriva celulelor tumorale Sarcom 180, cat si asupra ascitei canceroase Ehrlich, atunci cand a fost administrat ca atare, sau impreuna cu 5-fluorouracil.
 - e. AB-FP, un polizaharid – complex manan-proteina, are aceeasi activitate inhibitorie anti-tumorală, ca si fractiile AB-P si ATOM.
 - f. Ergosterolul, izolat din Agaricus blazeii, inhiba cresterea tumorală prin blocarea neo-vascularizării induse tumoral. Alte substante anti-angiogenetice, precum A-1 si A-2 au fost de asemenea identificate in extractele din ABM.
 - g. Intr-un alt studiu, soarecii cu carcinom pulmonar indus au prezentat blocarea cresterii tumorale si prevenirea fenomenelor de metastazare, la administrarea unei dozei minime de 30mg/kg/zi si

maxime de 300 mg/kg/zi ABM, fara efecte adverse la doze ridicate (3).

- h. ABM s-a dovedit a avea si efecte anti-mutagenice, constatate prin cresterea numarului celulelor "ucigase" NK (Natural Killer).
7. Studiile mai-sus mentionate au fost efectuate atat in vitro, cat si in vivo. Studii clinice, mai intai pe soarece, apoi pe subiecti umani, au avut loc in Japonia (2).
- a. Un studiu, efectuat pe soarece, a observat ca numarul celulelor "ucigase" NK, a crescut cu 300%, la grupurile tratate cu ABM. Si numaratoarea celulelor CD4 si CD8 a relevat cresteri ale numarului acestor celule.
 - b. Un alt studiu a constatat ca celulele NK recoltate de la soareci care au primit ABM, au distrus 40-48% din celulele canceroase in vitro. Cand celulele NK au fost recoltate de la soareci care n-au primit ABM, ele au reusit sa distruga numai 1,5% din celulele canceroase, in vitro. Cercetatorii au ajuns astfel la concluzia ca ABM contine ceva care amplifica capacitatea "ucigasa" a celulelor NK asupra celulelor canceroase.
 - c. Intr-un studiu de caz care a investigat 36 de pacienti umani bolnavi de cancer, cu diverse tipuri de tumori, de la cancer de san, uterin, al vezicii urinare, rinichi, si pana la cancer de stomac si rect, 100% din acesti pacienti prezentau metastaze in diferite faze. Cu toate ca nu a putut fi inregistrat ca studiu experimental, observatiile medicilor oncologi au concluzionat o micorare a numarului tumorilor pulmonare si o crestere a perioadei de supravietuire cu 5 – 6 ani, consecutiv administrarii de ABM. Pacientii cu tumori circumscrise au avut rezultate mai bune decat cei cu neoplasme diseminate. Pacientii care au primit chimioterapie concomitent cu ABM, au avut o evolutie mai buna decat cei care au primit doar chimioterapie sau doar ABM.

Arabinogalactanii (ARA) sunt clasificati drept polizaharide, si se gasesc intr-o mare varietate de specii botanice. Diferitele varietati de pin (*Larix spp.*) asigura sursa primara de furnizare a arabinogalactanilor (Odonmazig, 1994).

Arabinogalactanii sunt polizaharide cu catene lungi si dens ramificate, incadrandu-se in dimensiuni de la 5.000 la 120.000 Daltoni (masa moleculara).

Arabinogalactanii se leaga de receptorii asialo-glicoproteici din ficat.

Arabinogalactanii sunt furnizati ficatului prin circulatia porta, si apoi sunt transferati rapid in interiorul hepatocitului, in citoplasma acestuia, prin mecanismul de endocitoza receptor-mediata.

Aceasta absorbție rapidă la nivelul celulei hepatice, face din molecula de arabinogalactan un vehicul foarte eficient de transport al medicamentelor în hepatocit (Groman, 1994).

Cercetările au demonstrat că arabinogalactanii accentuează cito-toxicitatea naturală a celulelor T "ucigase", dezvoltă parametrii de funcționare ai sistemului imunitar, și totodată inhibă metastazele hepatice. Studiile in vitro au demonstrat accelerarea funcțiilor celulelor T "ucigase" împotriva celulelor tumorale K562, atunci când celulele T li s-a administrat anterior arabinogalactan, timp de 48-72 ore. S-a constatat că arabinogalactanii mediază funcțiile celulelor T prin intermediul citokinelor. Arabinogalactanii au stimulat producerea de interferon gamma, factor de necroză tumorală alfa, Interleukin-1 beta, și Interleukin-6 (Hauer, 1993).

Moleculele de arabinogalactan de dimensiuni mici către medii (5.000 la 50.000 Daltoni) au proprietăți imunomodulatoare deosebite. Aceste molecule stimulează fagocitoza la nivelul globulelor albe circulante și potentează activitatea sistemului reticulo-endotelial în general (Odonmazig, 1994).

Arabinogalactanii inhibă reacțiile glicoproteinelor care se găsesc în celulele canceroase, în încercarea lor de a se lega de anumiți receptori hepatici lecitinoizi, care se găsesc în hepatocit. Ca urmare a acestui mecanism, arabinogalactanii reduc metastazarea ficatului.

Doi studii pe animale, cu privire la efectele arabinogalactanilor asupra metastazării hepatice induse experimental, au demonstrat reducerea fenomenului de metastază a ficatului și creșterea duratei de supraviețuire la subiecții tratați (Hagmar, 1991) (Uhlenbruck, 1987).

Beuth et al (1986) au observat că prin administrarea experimentală de arabinogalactani, au reușit să blocheze integral localizarea celulelor de tip sarcomatos L-1, la nivel hepatic. Studiile ulterioare au repetat aceste concluzii și au găsit rezultate similare când s-au folosit în experiment celule limfomatoase din tulpina Esb, cu un înalt potențial metastatic, în locul celor sarcomatoase (Beuth, 1988).

Del-Immune V™ este un lizat bacterian produs prin distrugerea peretelui celular, din bacteria producătoare de iaurt - *Lactobacillus rhamnosus* ssp. *delbruekii*. Este un produs similar altor imuno-modulatori care conțin fragmente de perete celular bacterian (9):

1. ImmunoRegulin™ produs prin liza bacteriei *Propionibacterium acnes* (10, 11, 12, 13)
2. SPA™ (Staphylococcus proteina A) derivat din *Staphylococcus aureus* Cowen I;
3. BCG (Bacille de Calmette-Guerin) – vaccin anti-tuberculos, original derivat din *Mycobacterium bovis*; utilizat ca adjuvant în chimioterapie, pentru proprietățile sale imuno-modulatoare.

Preparatele pe baza de fragmente de perete celular au fost utilizate ani de zile în Europa de Est, ca modulatori ai sistemului imunitar. Cercetătorii au constatat că aceste fracțiuni glicopeptidice din peretele celular îmbunătățesc atât răspunsul imun spontan, cât și funcțiile imunitare mediate celular și umoral (14).

Printre aceste fragmente de perete celular a fost identificată o clasă de glicoproteine - Muramyl dipeptide (MDP) – care s-a constatat a fi autorul

efectelor primare induse de administrarea acestor extracte liofilizate (15, 24, 25).

Del-Immune V™ nu contine nici un lactobacil viabil. Acest preparat liofilizat contine numai fragmente de perete celular si citozoli din bacterii producatoare de iaurt (16).

Proteinele imuno-active derivate din fragmentele celulare se gasesc atat in citozol, cat si in elementele structurale ale peretelui bacterian. Glicoproteinele din peretele celular (precum MDP) sunt "eliberate" atat prin fenomenul de liza celulara produs de sistemul imunitar al organismului, cat si de digestia proteolitica la nivel gastrointestinal. Se considera ca aceasta glicoproteina (MDP), eliberata in momentul digestiei iaurtului (care contine lactobacili), este factorul responsabil pentru multiplele efecte benefice care apar in urma consumului de iaurt.

Studiile toxicologice au determinat LD50 pentru Del-Immune-V™, ca fiind de peste 1000 de ori mai mare decat doza terapeutica, care este de 25-100 mg/zi (pentru pacienti umani). LD50 = 10g/kg. Asadar, produsul este extrem de sigur in utilizare si nu exista contraindicatii in administrarea lui (18).

O forma injectabila de Del-Immune-V™ - Blastolen, a fost administrata parenteral (2 mg) la animale cu tumori transplantate (S180).

S-a constatat ca la 95% din animalele care au primit Blastolen s-a produs incetinirea cresterii tumorale, iar dupa 3 zile de tratament, tumorile au inceput sa se micsozeze la 100% din animalele incluse in experiment. Durata de supravietuire a acestora nu a diferit fata de lotul netratat, dar parametrii sanguini si ai maduvei osoase au ramas in limite normale la lotul tratat (19).

Intr-un studiu efectuat la Institutul de Patologie Experimentală, Oncologie si Radiologie al Academiei Nationale din Ucraina, s-au iradiat soareci cu o doza letala de radiatii gamma. Inainte de iradiere cu 20 de minute, s-a administrat Blastolen la lotul experimental. Lotul martor, iradiat si netratat, a manifestat mortalitate de 100% la doua saptamani de la expunere. Rata de supravietuire a lotului tratat a fost de 15%, la 30 de zile dupa expunere (20).

Intr-un alt studiu, la acelasi institut din Ucraina, prin utilizarea unor doze semi-letale de radiatii (mai scazute), rata de supravietuire a lotului martor (netratat) a fost de 35%, la 30 de zile post-expunere. Pe de alta parte, lotul tratat a prezentat o rata de supravietuire la 30 de zile, de 75% (20).

Intr-o publicatie a institutului mentionat mai sus, se precizeaza ca produsul injectabil derivat din Del-Immune-V - Blastolen, a avut efect de potentare a cito-supresiei induse de ciclo-fosfamida. S-a constatat o eficacitate terapeutica marita a ciclofosfamidei administrata la soareci cu carcinom Lewis. Cresterea tumorală a fost in mod semnificativ afectata prin utilizarea Blastolenului. De asemenea, fenomenul de metastazare a fost mai redus (21).

Intr-un studiu asupra utilizarii Del-Immune la pacientii umani cu cancer de sân, in combinatie cu chimioterapie, s-a observat imbunatatirea starii generale a pacientilor. S-au imbunatatit si parametrii de numarare a celulelor periferice, a crescut numarul de celule NK si fenomenul de fagocitoza, precum si productia de IL1, IL2 si TNF (22).

Ingredientul activ din matricea peretelui celular al *Lactobacillus rhamnosus spp delbruekeii*, glicoproteina MDP, a fost inclusa intr-un patent brevetat, alaturi de N acetil-D-glucozamina (NAG). Recomandarea acestui produs brevetat in Statele

Unite (USP#6, 281, 191) se adreseaza pacientilor suferinzi de hepatita C, SIDA sau neoplasme (23).

In continutul brevetului, autorii mentioneaza ca aceasta combinatie - MDP si NAG – are efecte sinergice imuno-stimulatoare, incluzand apoptoza FasL-mediata si stimularea TNF- α , concomitent cu inhibarea selectiva a receptorilor TNF- α p55 (TNFR1) (23).

Extractul de Ceai Verde (*Camilla sinensis* standardizat 34% EGCG) a fost promovat ani la rand pentru efectele sale benefice asupra sanatatii organismului. Studiile au constatat ca principalul ingredient activ din ceaiul verde este o molecula antioxidanta denumita "epigallocatechin-3 gallate" (EGCG). Ceaiul verde este o planta complexa si contine multe alte ingrediente active. Studiile efectuate au constatat ca aceasta planta este benefica in cazul multor afectiuni, printre care si neoplasmele.

Un studiu publicat in "The Lancet", in septembrie 2004, a ajuns la concluzia ca EGCG produce apoptoza si moartea celulelor canceroase. Aceasta se petrece datorita interferarii biochimice in functia VEGF, inhiband activitatea acestei proteine bioactive. VEGF (factorul de crestere endoteliala vasculara) este o citokina angiogenica foarte potentă, care se integreaza in procesul general de degradare celulara, care este simptomatic pentru evolutia acestor afectiuni (30).

Mecanismele de actiune ale polifenolilor din ceaiul verde asupra celulelor canceroase se efectueaza pe doua cai: promovarea apoptozei in celulele neoplazice si inhibarea angiogenezei (neo-vascularizarii). Prin promovarea apoptozei celulelor neoplazice (moarte celulara programata intracelular) si prin inhibarea dezvoltarii noilor vase sanguine la nivel tumoral (neo-vascularizare), polifenolii din ceaiul verde au un puternic efect impotriva cresterii celulelor neoplazice, respectiv a tumorilor (31).

Multe studii epidemiologice au constatat un nivel ridicat al starii de sanatate a populatiilor care consuma in mod traditional ceai verde, asa cum se intampla in Asia.

Administrarea orala de extract de ceai verde (1g/kg/zi, timp de 10 zile) a dus la cresterea eficacitatii doxorubicinei, de 2,5 ori la soareci cu carcinom pulmonar Lewis, indus experimental. S-a observat totodata ca, administrat concomitent cu Cisplatin, la pacienti umani cu cancer pulmonar, s-a redus incidenta aparitiei tumorilor secundare, care sunt un efect secundar in 1-10% din cazuri, in urma utilizarii Cisplatin-ului (35, 36).

Varecul (*Fucus vesiculosus*) este inclus in aceasta formula pentru marea sa palatabilitate si pentru continutul sau bogat in fito-nutrienti valorosi si saruri minerale de origine marina. Diferite studii au constatat un efect anti-neoplazic al ierburilor-de-mare in general, si al varecului in special.

Ierburile-de-mare sunt surse bogate de polizaharide sulfatate, care includ si heparina. Celulele tumorale folosesc enzime heparino-digestoare, pentru a invada si a se raspandi (metastazare). S-a observat ca polizaharidele sulfatate blocheaza metastazarea prin inhibarea degradarii tumoral-induse a heparin sulfatului, la nivelul membranei bazale (37).

Un studiu japonez a constatat ca suplimentarea ratiei femelelor de sobolan cu 2% varec uscat si maruntit a avut un efect "inhibitor remarcabil" asupra tumorigenezei mamare experimental-induse (DMBA) (38).

O analiza epidemiologica sugereaza ca includerea in alimentatie a ierbii-de-mare Laminaria poate fi in parte responsabila pentru rata scazuta a cancerului de sân în Japonia. S-a constatat ca ierburile-de-mare altereaza metabolismul post-hepatic al sterolilor. Ele contin totodata substante anti-microbiene care influenteaza ecologia intestinala. De asemenea, contin 1-3 beta glucan, care altereaza activitatea enzimatica a florei fecale si stimuleaza raspunsul imun al organismului gazda (52).

L-arginina (aminoacid in stare libera) a fost identificata ca inhibitor de crestere a mai multor tipuri de tumori induse experimental. Arginina stimuleaza productia de celule T la nivelul timusului, acestea avand cea mai eficace actiune asupra tumorilor sistemului imunitar, precum limfoamele (26, 27).

Oxidul de azot (NO) este o molecula regulatoare foarte importanta pentru raspunsul imun si pentru citotoxicitate (cand se asociaza cu superoxidul pentru a produce peroxinitrit). Acesta este produs la nivel endogen din arginina prin intermediul NO-sintetazei (NOS). NOS-inductaza (iNOS) este un mediator al inflamatiei si un regulator al cresterii celulare epiteliale (83).

Arginina este un aminoacid esential conditionat. Actioneaza ca intermediar in ciclul ureii si este un precursor al biosintezei proteinelor, poliaminelor, creatinei si oxidului de azot. Arginina accelereaza fenomenele de cicatrizare, sta la baza producerii insulinei si prolactinei. Are de asemenea efecte imuno-modulatoare, cum ar fi stimularea activitatii celulelor "ucigase" T si NK, influentand totodata nivelul citokinelor pro-inflamatorii (27).

Lecitina furnizeaza fosfolipide valoroase, inclusiv fosfatidil-colina (20%), si fosfatidil-serina (2%), care sunt implicate in diferite procese, inclusiv ca precursor al acetil-colinei (neuro-transmitator). Are de asemenea efect hepato-protector, impotriva toxicitatii agentilor chimioterapici (39) si rol de mentinere a integritatii membranelor celulare si a fluxului trans-membranal, ca si in producerea de energie la nivel celular (40).

Fosfatidil-colina restaureaza functiile hepatice alterate de alcool sau infectii virale. Este utila de asemenea in tratamentul anumitor tulburari psihice si poate restaura functia cognitiva in anumite afectiuni (41, 42, 43).

L-glutamina este un aminoacid esential conditionat, fiind "combustibilul" preferat pentru o serie de procese metabolice la nivel tisular, precum mucoasa gastro-intestinala, sistem imunitar si tesut muscular. Recent s-a descoperit a avea efect inhibitor asupra initierii formarii tumorale la sobolani cu cancer mamar indus, datorita implicarii sale directe in sinteza endogena a glutationului, la nivelul mucoasei intestinale (44).

Agentii chimioterapici, precum factorul antraciclinic – doxorubicina – s-au dovedit a fi cardiotoxici. Suplimentarea glutaminei in alimentatie s-a demonstrat a fi una din numeroasele strategii nutraceutice de protejare a miocardului impotriva toxicitatii induse de doxorubicina. Reducerea stress-ului oxidativ cu antioxidanti este o alta metoda de protectie anti-cardiotoxica (45).

S-a constatat de asemenea ca suplimentarea alimentara de glutamina determina crestere ale concentratiei glutationului la nivel vascular, in tesutul mamar si la nivelul mucoasei intestinale, si reduce concentratia proteinelor – factori de crestere tumorala - IGF-I si TGF-beta 1 (46,47,48).

Glutamina asigura totodata un efect protector la nivelul mucoasei gastro-intestinale, agresata de chimioterapie, radioterapie si alte farmacoterapii precum

cea cu indometacin (49). De asemenea, glutamina intervine in combaterea stress-ului oxidativ la nivel mito-condrial (50), in mecanismele de aparitie a socului termic si in metabolismul taurinei (51).

Drojdia alimentara (*Saccharomyces cerevisiae*) a fost inclusa in aceasta formula datorita gustului ei placut "de branza" si pentru continutul ei extrem de bogat in complexul vitaminelor B si minerale, inclusiv GTF (factorul de toleranta la glucoza) – cromul – care normalizeaza nivelul concentratiei insulinei. Nivelul dezechilibrat al insulinei are efect cancerigen (52).

Seleniul (seleno-metionina) este o forma organica de legatura intre seleniu si metionina. Formele organice de seleniu sunt de preferat in tratamentul cancerului, intrucat sunt mult mai rapid metabolizate catre forma activa de seleniu in vivo, care este metil-selenolul. Metil-selenolul este responsabil pentru efectele anti-neoplazice ale seleniului in vivo (53, 54, 55).

Printre efectele anti-canceroase ale seleniului se numara: (56, 57, 58)

1. Inducerea apoptozei;
2. Inhibarea factorilor de crestere si a transductiei semnalului (PKC);
3. Inhibarea activitatii NF-kB/AP-1
4. Imbunatatirea comunicarii "gap junction"
5. Inhibarea angiogenezei
6. Inhibarea efectelor histaminei
7. Inhibarea efectelor TNF
8. Inhibarea efectelor VEGF
9. Inhibarea rezistentei la insulina
10. Inhibarea invaziei neoplazice
11. Inhibarea efectelor colagenazei
12. Inhibarea migratiei celulare
13. Inhibarea metastazarii
14. Sustinerea sistemului imunitar

Silimarina este un complex flavo-lignan derivat din extractul din seminte de armurariu (*Silybum marianum*). Aceasta are abilitatea de a proteja hepatocitul impotriva agresiunii toxinelor si de a imbunatati activitatea enzimelor hepatice detoxifiante. A fost inclusa in aceasta formula nu numai datorita efectelor ei hepato-protectoare, ci si datorita faptului ca cercetari recente au relevat efecte protectoare anticancerigene apartinand silimarinei.

In cercetari asupra celulelor canceroase de prostata, s-a constatat ca silibinina, unul din cei trei flavo-lignani care se gasesc in silimarina, inhiba activarea NF-kappaB din celulele DU145, din carcinomul avansat de prostata la om. Cercetatorii au concluzionat ca silibinina mareste eficienta chimioterapiei bazate pe TNFalpha, impotriva carcinomului avansat de prostata (59).

Alte studii au constatat ca efectul hepato-protector al silibininei se regaseste si la nivelul tesutului renal. In studiu s-au folosit celule renale in vitro, care au fost intoxicate cu acetaminofen, Cisplatin si Vincristine. S-a observat ca, administrand silibinina inainte sau dupa agresiunea chimica indusa, se reduce sau se evita complet fenomenul de nefro-toxicitate (60, 61, 62).

Ascorbatul de sodiu furnizeaza un sistem antioxidant hidrosolubil asociat cu vitamina C. Cresterea numarului de factori oxidativi maresc potentialul distructiv si carcinogenetic. Studiile au aratat ca, reducand stress-ul oxidativ prin utilizarea unor antioxidanti hidrosolubili – precum vitamina C, combinati cu

antioxidanti liposolubili – precum vitamina E, se reduce in mod semnificativ posibilitatea aparitiei anumitor tipuri de cancer.

Un astfel de studiu a demonstrat efectul benefic al utilizarii suplimentelor nutritionale cu antioxidanti in reducerea riscurilor de aparitie al cancerului ovarian la pacienti umani.

Studiul a utilizat chestionare cu intrebari referitoare la obisnuinta consumarii de suplimente vitaminice, in 168 de cazuri de cancer ovarian confirmat histologic, 159 de persoane consultate periodic si 92 de evolutii controlate intra-spitalicesc. Autorii au constatat ca ingestia de vitamina C in doze mai mari de 363 mg/zi si de vitamina E in doze mai mari de 75 mg/zi, se asociaza cu un risc redus de aparitie a cancerului (63, 64).

Vitamina C a fost administrata simultan cu doxorubicina la soareci si porcusori de Guineea inoculati cu leucemie. Nu s-a constatat ca vitamina C ar inhiba activitatea agentului chimioterapic. In schimb s-a constatat ca utilizarea acestei vitamine a determinat prelungirea semnificativa a duratei de viata la grupul experimental (65).

Vitamina C a fost administrata oral in doza unica de 1,6 mg ascorbat de sodiu, si s-a constatat ca a redus in mod semnificativ peroxidarea lipidica si nefrotoxicitatea la sobolanii la care s-a administrat o singura doza intraperitoneala de Cisplatin. Dozajele la jumatatea cantitatii administrate nu s-au observat a fi eficiente, iar dozajele crescute fata de cantitatea initiala nu s-au observat a fi mai eficiente decat aceasta (66).

Spirulina platensis este o specie de alga albastra-verde care a fost identificata ca avand proprietati imuno-stimulatoare care au fost subiectul cercetarilor in ultimii 25 de ani.

Un studiu japonez a constatat ca spirulina potenteaza functiile celulelor NK reprezentate de productia de gamma interferon si de fenomenul de citoliza. Cand au fost expusi la imuno-modulatorul BCG, pacientii care au primit spirulina au dezvoltat un raspuns imun mult mai pregnant decat cei ce nu au primit spirulina (67).

Polizaharide cu masa moleculara ridicata au fost izolate din spirulina si au fost identificate drept stimulatori ai sistemului imunitar (68).

Un alt component al spirulinei este C-Phycocianina (C-PC), un pigment proteic hidrosolubil si non-toxic, care posedea proprietati antioxidante, anti-inflamatorii si anticancerigene. Un studiu a constatat ca C-PC induce apoptoza in linia celulara (K562) de leucemie mieloida cronica umana (69).

S-a observat totodata si o activitate antivirala a spirulinei. Printr-un studiu s-a ajuns la concluzia ca C-PC posedea activitate citopatica impotriva Enterovirus-ului 71, atat in celulele renale de maimuta verde africana (*Cercopithecus aethiops sabaeus*), cat si in celulele rabdo-miosarcomului uman. Efectele sale antivirale au fost mult mai pregnante cand spirulina a fost administrata culturilor celulare inainte de infectarea virala dirijata (70).

Vitamina A este notiunea generala care se refera la un grup de molecule care posedea activitatea biologica a trans-retinolilor – forma alimentara de vitamina A. Sunt doua categorii de metaboliti ai retinolului. Metabolitii de tip retinal, care sunt implicati in mecanismele vederii si reproductie si, pe de alta parte, combinatii ale acidului retinoic, care intervin major in multe alte functii ale

organismului, inclusiv proliferarea si diferentierea celulara si fiziologia sistemului imunitar (71).

Un mare numar de cercetari au fost efectuate pentru relevarea impactului vitaminei A asupra pacientilor cancerosi. In domeniul uman, conform raportului unor cercetatori, 5 din 6 studii clinice au constatat ca administrarea orala de retinol a inhibat dezvoltarea leucemiei acute non-limfocitare, sau a prelungit durata de viata a pacientilor care fusesera in prealabil tratati pentru cancer pulmonar (72).

Vitamina D este un hormon care este produs la nivelul pielii printr-o conversie catalizata de lumina solara. Astfel, vitamina D3 este convertita in metabolitul sau activ 1,25-dihidroxi-vitamina D3 (1,25-D3). Acest metabolit este responsabil pentru activitatea generic atribuita vitaminei D, si anume stimularea re-absorbției calciului. El are de asemenea si proprietati antitumorale, foarte asemanatoare cu ale vitaminei A, prin legarea la receptorii din nucleii celulari pentru a determina diferentierea celulara, proliferarea si "demararea" functiei imune. Efectele antitumorale au fost bine studiate, atat in vitro, cat si in vivo. Rezultatele folosirii sale au fost foarte favorabile, dar potentialul sau toxic ridicat a stavilit intrucatva folosirea sa ca unic agent terapeutic. Ca urmare, s-a mers pe ideea utilizarii vitaminei D in doze mai mici (si mai sigure), dar cu efect sinergic in combinatii cu alti factori anti-cancerigeni (73).

Administrarea intraperitoneala a 0,5–1,0 mcg/kg de 1,25-D3, de trei ori pe saptamana, a redus cresterea celulelor canceroase de prostata transplantate la sobolani (74).

Administrarea orala a 0,5 mcg/kg de 1,25-D3, de trei ori pe saptamana, a inhibat dezvoltarea cancerului chimic indus la sobolani (75). Administrarea subcutana a 1–2 mcg/kg of 1,25-D3 sau vitamina D3, de trei ori pe saptamana, a inhibat angiogeneza celulelor renale canceroase transplantate la soareci (76).

Vitamina E sau d-alfa-tocoferol este un antioxidant de faza lipidica, care intervine in re-incarcarea ascorbatului dupa ce acesta a "devorat" si neutralizat radicalii liberi in faza apoasa. Antioxidantii liposolubili sunt de ajutor in mod special impotriva peroxidarii lipidice si sunt foarte valorosi pentru protejarea acizilor grasi cu molecula delicata, precum EPA/DHA si acidul alfa linolenic, in vederea reducerii peroxidarii lipidice inerente a acestora.

Studiile au constatat ca vitamina E succinat poate inhiba cresterea celulelor melanomatoase in vitro. Intr-un studiu pe soareci s-au investigat efectele vitaminei E asupra proliferarii si apoptozei liniei celulare melanomatoase murine B16F10. S-a constatat ca vitamina E nu numai ca inhiba cresterea celulelor melanomatoase in vitro, dar a avut si efect semnificativ in dezvoltarea fenomenului de apoptoza a celulelor melanomatoase. Autorii au concluzionat astfel ca vitamina E are efect anti-melanomatos care include promovarea apoptozei celulelor tumorale, recomandand vitamina E drept micronutrient terapeutic impotriva melanomului (77).

Vitamina E a fost de asemenea identificata ca avand efect radio-protector pentru pacientii in curs de radio-terapie. Intr-un studiu efectuat de armata S.U.A., s-a constatat ca vitamina E administrata in doza de 400 UI/kg a avut efect protector impotriva dozelor letale de radiatie cu cobalt. S-a observat totodata ca eficienta a fost mult crescuta cand s-a administrat subcutan vis-à-vis de calea orala (78,79).

Zincul, un mineral care este esential pentru multe procese biochimice, metabolice si imunologice din organism, a fost identificat ca deosebit de valoros si pentru functionarea sistemului imunitar. Zincul functioneaza ca metalo-catalizator in numeroase sisteme enzimatice.

Gena "p53", care functioneaza ca protectoare pentru ADN, jucand astfel un rol important impotriva carcinogenezei, utilizeaza zincul intr-un proces cheie. Din aceasta cauza, deficienta in zinc a fost considerata carcinogena (80).

Colagenazele sunt enzime de care este nevoie pentru a "perfora" tesutul conjunctiv in vederea perimterii invaziei noilor capilare, care se vor dezvolta pentru a sustine cresterea unei tumori. Metaloproteazele matriceale (MMPs) sunt o familie de 15 enzime dependente de zinc, care in mod colectiv degradeaza toate componentele matricei extracelulare (ECM), in cadrul fenomenului de apoptoza. Zincul (ca si cuprul) joaca un rol important in functionarea multor enzime necesare functionarii celulare (81, 82).

Unele studii referitoare la zinc au demonstrat ca: 1) Bolnavii de cancer sunt de obicei deficitari in zinc; 2) Administrarea suplimentara de zinc imbunatateste raspunsul imun; 3) Deficientele in zinc sunt asociate cu o crestere tumorala accentuata si dezvoltarea stadiala a unor tipuri de cancer; si 4) Administrarea suplimentara de zinc poate imbunatati eficacitatea unor agenti chimioterapici (83, 84, 85).

Zincul a fost identificat ca avand oarecare efect preventiv anticancerigen, atunci cand a fost administrat ca supliment alimentar. Intr-un studiu de masa petrecut in Franta, 13.017 barbati si femei au fost supravegheati pe parcursul a 7,5 ani, timp in care unora dintre subiecti li s-a administrat zinc (20 mg/zi), in combinatie cu alti antioxidanti precum beta-caroten, vitamina E si vitamina C. S-a constatat un efect protector anticancerigen pentru cei 541 de barbati care au primit suplimentele nutritionale, dar si o diminuare a ratei mortalitatii in acest grup, fata de grupul netratat. Atunci cand s-au analizat datele referitoare la grupurile de femei, rezultatele au fost ne-concludente (86).

APLICATII CLINICE:

"Onco Support pentru caini si pisici™" a fost formulat pentru sustinerea asociativa terapeutica in cazul:

- ❖ Oricarui pacient diagnosticat cu cancer sau afectiuni cronice ale sistemului imunitar, precum imuno-deficienta virala felina sau leucemia virala felina (FELV sau FIV), etc.
- ❖ Pacientilor cu afectiuni oncologice, care au fost supusi interventiilor chirurgicale, chimio- sau / si radio-terapiei.
- ❖ Pacientilor cu sistemul imunitar debilitat, care necesita "fortificarea" raspunsului imun.
- ❖ Pacientilor care sufera de efecte adverse gastro-intestinale, consecutiv chimioterapiei.

DOZE RECOMANDATE (fiecare mensura contine 10 grame):

Intretinere: 1 (una) mensura pentru fiecare **20 kg** greutate corporala, o data pe zi, in hrana. Pentru **potentarea raspunsului** terapeutic: **2-4 mensuri** pentru fiecare **20 kg** greutate corporala, o data pe zi, in hrana.

BIBLIOGRAFIE:

AGARICUS-BIO™

1. Halpern GH, Miller AH. Medicinal Mushrooms: Ancient Remedies Modern Ailments: M. Evans and Company, Sept, 2002 pp 77-82. ISBN: 0871319810
2. Mizuno, T. Medicinal Properties and Clinical Effects of Culinary-Medicinal Mushroom *Agaricus blazei* Murill (*Agaricomycetideae*) (Review). *Int J Med Mushrooms*, Vol 4 pp299-312.
3. Kimura Y, Tadashi K, et al. Isolation of an anti-angiogenic substance from *Agaricus blazei* Murill: Its antitumor and antimetastatic actions. *Cancer Sci* 2004 Sep;95(9): p758-764.
- Takaku T, Yoshiyuki K, Okuda H. Isolation of an antitumor compound from *Agaricus blazei* Murill and its mechanism of action. *J Nutr*. 2001 May;131(5):1409-13.
- Kuo YC, Huang YL et al. Cell cycle progression and cytokine gene expression of human peripheral blood mononuclear cells modulated by *Agaricus blazei*. *J Lab Clin Med* 2002 Sep;140(3):176-87.
- Shimizu S, Kitada H et al. Activation of the alternate complement pathway by *Agaricus blazei* Murill. *Phytomedicine* 2002 Sep;9(6):536-45.
- Nakajima A, Ishida T et al. *Int Immunopharmacol*. 2002 Jul;2(8):1205-11.
- Oshiman K, Fujimiya Y et al. Orally administered beta-1,6-D-polyglucose extracted from *Agaricus blazei* results in tumor regression in tumor-bearing mice. *Planta Med* 2002 Jul;68(7):610-4.
- Delmanto RD, de Lima PL et al. Antimutagenic effect of *Agaricus blazei* Murill mushroom on the genotoxicity induced by cyclophosphamide. *Mutat Res* 2001 Sep 20;496(1-2):15-21.
- Ohno, N, Furukawa M et al. Antitumor β -glucan from the cultured fruit body of *Agaricus blazei*. *Biol. Pharm. Bull* 2001;24(7)820-828.

ARABINOGALACTAN

4. Tsao D, Shi Z et al. Effect of sodium butyrate on carcinoembryonic antigen production by human colonic adenocarcinoma cells in culture. *Cancer Res*. 1983;43:1217-1222.
5. Vince AJ, McNeil NI, et al. The effect of lactulose, pectin, arabinogalactan and cellulose on the production of organic acids and metabolism of ammonia by intestinal bacteria in a fecal incubation system. *Br J Nutr* 1990;63:17-26.
6. Hauer J, Anderer FA. Mechanism of stimulation of human natural killer cytotoxicity by arabinogalactan from *Larix occidentalis*. *Cancer Immunol Immunother* 1993;36:237-244.
7. Beuth J, Ko HL, Oette K, et al. Inhibition of liver metastasis in mice by blocking hepatocyte lectins with arabinogalactan infusions and D-galactose. *J Cancer Res Clin Oncol* 1987;113:51-55.
8. Hagmar B, Ryd W, Skomedal H. Arabinogalactan blockade of experimental metastases to liver by murine hepatomas. *Invasion Metastasis* 1991;11:348-355.

ARGININA

26. Hu DE, Dyke SO, Moore AM, Thomsen LL, Brindle KM. Tumor cell-derived nitric oxide is involved in the immune-rejection of an immunogenic murine lymphoma. *Cancer Res*. 2004 Jan 1;64(1):152-61.
27. Lind DS. Arginine and Cancer. *J. Nutr*. 2004 Oct;134(10 Suppl):2837S-2841S.
28. Fukatsu K, Ueno C et al. L-arginine-enriched parenteral nutrition affects lymphocyte phenotypes of gut-associated lymphoid tissue. *J Parenter Enteral Nutr*. 2004 Jul-Aug;28(4):246-50.
29. Caso G, McNurlan MA, McMillan ND, Eremin O, Garlick, PJ. Tumor cell growth in culture: dependence on arginine. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Oct;107(4):371-9.
83. Cehn T, Stoner GD. Inducible nitric oxide synthase expression in N-nitrosomethylbenzylamine (NMBA)-induced rat esophageal tumorigenesis. *Mol. Carcinog*. 2004 Aug;40(4):232-40.

DEL-IMMUNE-V™

9. Tanaka A, Nagao D et al. Stimulation of the reticuloendothelial system of mice by muramyl dipeptide. *Infection and Immunity* 1979. May pp302-307.
10. Levy, JK. Antivirals in the treatment of FELV and FIV. Proceedings of the 16th ACVIM Forum, San Diego, 1998 pp410-413.
11. Magid J, Kaneno R. Natural killer activity in mice infected with rabies virus and submitted to *P. acnes* (*Propionibacterium acnes*) as immunomodulator. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2000 Mar 23(2):91-7.
12. Davis EG, Rush BR, Blecha F. Increases in cytokine and antimicrobial peptide gene expression in horses by immunomodulation with *Propionibacterium acnes*. *Vet Ther* 4(1):5-11 Spring 2003.
13. NCI Clinical Trials: Phase III study of long term vs short term maintenance with intravesicular BCG at either standard dose or 1/3 dose in patients with intermediate and high risk Ta or T1 papillary carcinoma of the urinary bladder. <http://cancer.gov/clinicaltrials/EORTC-30962>.
14. Bogdanov IG, Dalev PG, Gurevich AI, Kolosov MN, Malekova VP, Plemyannikova LA, Sorokina IB. Antitumor glycopeptides from *Lactobacillus bulgaricus* cell wall. *FEBS Lett*. 1975 Oct 1;57(3):259-61.
15. Bogdanov IG, Velichov VT, Gurevich AI, Dalev PG, Kosolov MN. Antitumor effect of glycopeptides from the cell wall of *Lactobacillus bulgaricus*. *Biull Eksp Biol Med* 1977 Dec;84(12):709-12. Russian.
16. Kang OJ, Laberge S, Simard RE. Detection and localization of a peptidoglycan hydrolase in *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*. *J Dairy Sci*. 2003 Jan;86(1):96-104
17. Shpylevaya SI, Tarutunov VI, Mosienko VS, Ponomarev IO, Shynkarenko LN, Chekhun VF. Correction of leucopenia by a new probiotic immunomodulator (*Lactobacillus delbrueckii*) in a combined treatment of breast cancer. *Oncology* 2000;2 (1-2):83-6.
18. Martinjuk NB, Boločovskaja BA, Scheglova NA, Vospjakov VG. Blasten—the preparation with immunomodulating properties. Presented at the conference “Actual Problems of New Drug Development.” St Petersburg, Russia, 21-23 November 1996.
19. Vospjakov VG, Kravets VN, Gonchar VA, Rugal VI. Effect of Blastolen on hemopoietic cells. *HIV/AIDS and Related Problems*, Volume 5, Issue 1, 2001 p.96.
20. Research Reports, Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Science, Kiev, Ukraine., 1999.
21. Meniok TA, Voyejkova IM, Yudina OY, Mosienko VS, Shynkarenko LN, Savtsova ZD. Effect of immunomodulator from *Lactobacillus delbrueckii* on therapeutic efficacy of cyclophosphamide in mice with Lewis carcinoma. *Experimental Oncology* 2000;22:211-14.

22. Savtsova ZD, Shpylevaya SI et al. Immunocorrection by an immunomodulator from *Lactobacillus delbrueckii* in a combined therapy of breast cancer at stages II to IV. *Oncology* 2000;2(4):267-71.
23. United States Patent #6,281,191; Compositions and methods for treating hepatitis-C. Slesarev, V and Dimitrov, T. August 28, 2001.]
24. Kitazawa H, Harata T, Uemura J, Saito T, Kaneko T, Itoh T. Phosphate group requirement for mitogenic activation of lymphocytes by an extracellular phosphopolysaccharide from *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *bulgaricus* Int J. Food Microbiol. 1998 Apr 14;40(3):169-75.
25. Azuma I, Seya T. Development of immunoadjuvants for immunotherapy of cancer. *Int Immunopharmacol.* 2001 Jul;1(7):1249-59.

GLUTAMINA

44. Kaufman Y, Luo S et al. timing of oral glutamine on DMBA-induced tumorigenesis. *J Surg Res* May 1;111(1):158-65.
45. Nelson MA, Frishman WH, et al. Cardiovascular considerations with anthracycline use in patients with cancer. *Heart Dis.* 2001 May-Jun;3(3)157-68.
46. Fukatsu K, Ueno C et al. L-arginine-enriched parenteral nutrition affects lymphocyte phenotypes of gut-associated lymphoid tissue. *J Parenter Enteral Nutr.* 2004 Jul-aug;28(4):246-50.
47. Todorova VK, Harms SA et al. Effect of dietary glutamine on tumor glutathione levels and apoptosis-related proteins in DMBA-induced breast cancer of rats. *Beast Cancer Res. Treat.* 2004 Dec;88(3):247-56.
48. Johnson AT, Kaufman YC et al. Effect of glutamine on glutathione, IGF-I and TGF-beta 1. *J Surg Res.* 2003 May 15;111(2):222-8.
49. Decker-Baumann C, Buhl K, et al. Reduction of chemotherapy-induced side-effects by parenteral glutamine supplementation in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 1999 Feb;35(2):202-7.
50. Basiveddy J, Jacob M, Balasubramanian KA. Oral glutamine attenuates indomethacine-induced small intestinal damage. *Clin Sci (Lond).* 2004 Sep;107(3):281-9.
51. Melis GC, ter Wengel N, Boelens PG, van Leeuwen PA. Glutamine: recent developments in research in the clinical significance of glutamine. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004 Jan;7(1):59-70.

CEAI VERDE

30. Beliveau R, Gingras D. Green tea: prevention and treatment of cancer by nutraceuticals. *Lancet.* 2004 Sep 18;364(9439):1021-2.
31. Leone, M, Zhai D, et al. Cancer prevention by tea polyphenols is linked to their direct inhibition of antiapoptotic Bcl-2-Family proteins. *Cancer Res* Dec1, 2003 (63)8118-8121.
32. Ji BT, Chow WH et al. Green tea consumption and the risk of pancreatic and colorectal cancers. *Int J. Cancer.* 1997 Jan 27;70(3):255-8.
33. Gao YT, McLaughlin JK et al. Reduced risk of esophageal cancer associated with green tea consumption. *J Nat'l Cancer Inst* 1994 Jun 1;86(11):855-8
34. Nakachi K, Suemasu K et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res.* 1998 March 89, 254-261.
35. Liao J, Yang, GW, Park, ES, et al. Inhibition of lung carcinogenesis and effects on angiogenesis and apoptosis in A/J mice by oral administration of green tea. *Nutr Cancer,* 2004;(1):44-53.
36. Mimoto J, Kiura K, Matsuo K et al. (-)-Epigallocatechin gallate can prevent cisplatin-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Carcinogenesis* 2000 May;21(5):915-9.

VAREC

37. Koyanagi S, Tanigawa N et al. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and anti-tumor properties. *Biochem Pharmacol.* 2003 Jan 15;65(2):173-9.
38. Maruyama H, Watanabe K Yamamoto I. Effect of dietary kelp on lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in livers of rats given breast carcinogen DMBA. *Nutr. Cancer* 1991;15(3-4):221-8.
52. Teas J. The dietary intake of *Laminaria*, a brown seaweed, and breast cancer prevention. *Nutr Cancer.* 1983;4(3):217-22.

LECITINA

39. Hanin I, Ansell GB, eds. Lecithin. Technological, biological and Therapeutic Aspects. New York and London; Plenum Press;1987.
40. Canty DJ and Zeisel SH. Lecithin and choline in human health and disease. *Nutr Rev* 1994;(52):327-339.
41. Cohen, BM, Lipinski JF, Altesman RI. Lecithin in the treatment of mania: double blind, placebo controlled trials. *Am J. Psychiatry.* 1982;(139):1162-1164.
42. Gelenberg AJ, Dorer DJ et al. A crossover study of lecithin treatment of tardive dyskinesia. *J. Clin Psychiatry.* 1990;(51)149-153.
43. Lieber CS, De Carl LM, Mak KM et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin. *Hepatology.* 1990;(12)1390-1398.

SELENIU

53. Schrauzer GN. Selenomethionine: A review of its nutritional significance, metabolism and toxicity. *J Nutr* 2000 Jul;130(7):1653-1656.
54. Ip C, Hayes C, Budnick RM, Ganther HE. Chemical form of selenium, critical metabolites and cancer prevention. *Cancer Res.* 1991 Jann15;51(2):595-600.
55. Ip C, Thompson HJ, Zhu Z, Ganther HE. In vitro and in vivo studies of methylselenic acid: Evidence that a monomethylated selenium metabolite is critical for cancer chemoprevention. *Cancer Res.* 2000 Jun1;60(11):2882-6.
56. Popova NV. Perinatal selenium exposure decreases spontaneous liver tumorigenesis in CBA mice. *Cancer Lett* 2002 May 8;179(1):39-42.
57. Baldew GS, van den Hamer CJ et al. Selenium-induced protection against cis-diamminedichloroplatinum(II) nephrotoxicity in mice and rats. *Cancer Res* 1989 Jun1; 49(11):3020-3.
58. Ohkawa K, Tsukada Y et al. The effects of co-administration of selenium and cis-platin (CDDP) on CDDP-induced toxicity and antitumour activity. *Br J Cancer* 1988. Jul;58(1):38-41.

SILIMARINA

59. Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin inhibits constitutive and TNF α -induced activation of NF- κ B and sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to TNF α -induced apoptosis. *Oncogene*. 2002 Mar 7;21(11):1759-67.

60. Sonnenbichler J, Scalera F, et al. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle *Silybum marianum* on kidney cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1999 Sep;290(3):1375-83.

61. Zhao J, Agarwal R. Tissue distribution of silibinin the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: Implications in cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*. 1999 Nov;20(11):2101-8.

ASCORBAT DE SODIU (Vitamina C)

62. McMillan DC, Talwar D, Sattar N, et al. The relationship between reduced vitamin antioxidant concentrations and the systemic inflammatory response in patients with common solid tumors. *Clin Nutr*. 2002 Apr;21(2):161-164.

63. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized placebo-controlled trial of the health benefits of anti-oxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004 Nov 22;164(21):2335-2342.

64. Zhang W, Negro T, Satoh K, et al. Synergistic cytotoxic action of vitamin C and vitamin K3. *Anticancer Res*. 2001 Sep-Oct;21(5):3439-44.

65. Fujita K, Shinpo K, Yamada K, et al. Reduction of Adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Res* 1982 Jan;42(1):309-16.

66. Greggi Antunes LM, Darin JD, Bianchi MD. Protective effects of vitamin c against Cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats: A dose dependent study. *Pharmacol Res* 2000 Apr;41(4):405-11.

SPIRULINA PLATENSIS

67. Hirahashi T, Matsumoto M et al. Activation of the human innate immune system by *Spirulina*: augmentation of interferon production and NK cytotoxicity by oral administration of hot water extract of *Spirulina platensis*. *Int Immunopharmacol*. 2002 Mar;2(4):423-34.

68. Pugh N, Ross SA et al. Isolation of three high molecular weight polysaccharide preparations with potent immunostimulatory activity from *Spirulina platensis*, aphanizomenon flow-aquae and *Chlorella pyrenoidosa*. *Planta Med*. 2001 Nov;67(8):737-42.

69. Subhashini J, Mahipal SV et al. Molecular mechanisms in C-Phycocyanin induced apoptosis in human chronic myeloid leukemia cell line-K562. *Biochem Pharmacol*. 2004 Aug 1;68(3):454-62.

70. Shih SR, Tsai KN, Li YS, Chueh CC, Chan EC. Inhibition of Enterovirus 71-induced apoptosis by allophycocyanin isolated from a blue-green alga *Spirulina platensis*. *J Med Virol*. 2003 May;70(1):119-25.

VITAMINA A

71. Clarke N, Germain P, Altrucci L, Gronemeyer H. Retinoids: potential in cancer prevention and therapy. *Expert Rev Mol Med*. 2004 Nov 30;6(25):1-23.

72. Boik, John. Natural Compounds in Cancer Therapy: Promising Nontoxic Antitumor Agents from Plants and other Natural Sources. 2001. Oregon Medical Press, Princeton, MN. p 316.

VITAMINA D

73. Boik, John. Natural Compounds in Cancer Therapy: Promising Antitumor Agents from Plants and other Natural Sources. 2001. Oregon Medical Press, Princeton, MN. p323.

74. Lokeshwar BL, Schwartz GG, Selzer MG et al. Inhibition of prostate cancer metastasis in vivo: A comparison of 1,25-dihydroxyvitamin D (calcitriol) and EB1089. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Mar; 8(3):241-8.

75. Iino Y, Yoshida M, Sugamata N, et al. 1 α -hydroxyvitamin D₃, hypercalcemia, and growth suppression of 7,12-dimethylbenz[*a*]anthracene-induced rat mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat* 1992;22(2):133-40.

76. Fujioka T, Hasegawa M, Ishikura K, et al. Inhibition of tumor growth and angiogenesis by vitamin D₃ agents in murine renal cell carcinoma. *J Urol* 1998; 160:247-251.

VITAMINA E

77. Malafa MP, Fokum FD, et al. Vitamin E inhibits melanoma growth in mice. *Surgery*. 2002 Jan;131(1):85-91.

78. Kumar KS, Srinivasan V et al. *Mil Med*. Nutritional approaches to radioprotection: vitamin E. 2002 Feb;167(2 Suppl):75-9.

79. Fleischauer AT, Olson SH, Mignone L et al. Dietary antioxidants, supplements, and risk of epithelial ovarian cancer. *Nutr. Cancer*. 2001;40(2):92-8.

ZINC

80. Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *J Nutr Biochem*. 2004 Oct;15(10):572-8.

81. Skiles JW, Gonnella NC, Jeng AY. The design, structure, and clinical update of small molecular weight matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Med Chem*, 2004 Nov;11(22):2911-77.

82. Meplan C, Verhaegh G et al. Metal ions as regulators of the conformation and function of the tumour suppressor protein p53: Implications for carcinogenesis. *Proc. Nutr Soc* 1999 Aug;58(3):564-71.

83. Milne L, Nicotera P et al. Effects of glutathione and chelating agents on copper-mediated DNA oxidation: Pro-oxidant and anti-oxidant properties of glutathione. *Arch Biochem Biophys* 1993 Jul;304(1):1`02-9.

84. Oikawa S, Kawanishi S. Distinct mechanisms of site-specific DNA damage induced by endogenous reductants in the presence of Iron(III) and copper(II). *Biochim Biophys Acta*. 1998 Jul 30;1399(1):19-30.

85. Yamashita N, Tanemura H, Kawanishi S. Mechanism of oxidative DNA damage induced by quercetin in the presence of Cu(II). *Mutat Res* 1999 Mar 10;425(1):107-15.

86. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX Study: a randomized placebo-controlled trial of the health benefits of anti-oxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med*. 2004 Nov 22;164(21):2335-2342.

Sursa:

www.schmidt-essen.ro
info@schmidt-essen.ro