

A hidrogén/deutérium izotóppár biológiai jelentősége – a deutériumdepléció daganatellenes hatása

Deuterium, as a key element in cell growth regulation

Somlyai Gábor

HYD Kutató-Fejlesztő Kft.

1113 Budapest, Ábel Jenő u. 12.

Összefoglalás

A felszíni vizekben a deutérium (D) koncentrációja több mint 16 mM (150 ppm), az élő szervezetekben 10 mM fölötti. A csökkentett (30 ± 5 ppm) deutérium-tartalmú vízzel (Dd-víz, DDW) folyó kutatások során azt tapasztaltuk, hogy a deutériummegvonás gátolta a sejtosztódást *in vitro* különböző tumoros sejtvonalakban (PC-3, humán prosztata-tumor, MDA, humán emlőtumor, HT-29, humán vastagbél-tumor, M14, humán melanoma), a Dd-víz tumorregressziót idézett elő humán eredetű tumorral xenotranszplantált, immunszuppresszált egerekben (MDA és MCF-7 humán emlőtumor, PC-3 prosztata-tumor), valamint apoptózist indukált *in vitro* és *in vivo*. A napi normál folyadékbevitel helyettesítése Dd-vízzel részleges vagy teljes tumorregressziót idézett elő spontán tumoros kutyáknál és macskáknál. Az alacsony D-tartalmú készítmény állatgyógyászati célra 1999 óta elismert daganatellenes gyógyszer (Vetera-DDW-25® A.U.V., 13/99 FVM), a készítmény injekciós változatát is sikeresen tesztelték klinikai vizsgálatban. A humán klinikai tapasztalatok alapján a készítmény a prosztata-tumorral végzett fázis II, kettős vak elrendezésű klinikai vizsgálatban szignifikáns mértékben csökkentette a halálozási arányt az egyéves utánkövetés során, és szintén szignifikánsan megnyújtotta a túlélés hosszát. Az eredmények azt igazolják, hogy a természetben megtalálható D kulcsszerepet tölt be a sejtekben lejátszódó folyamatok szabályozásában, a deutérium koncentrációjának csökkenése befolyásolja a szignáltranszdukciós utakat, ez pedig tumorregressziót idéz elő. A deutériumdepléció gátolta a COX-2 gén expresszióját egészséges myometriális és HT-29 vastagbél-daganatos sejtvonalaknál, a COX-2 gén gátlásának mértéke korrelált a D-koncentrációval. A deutérium szerepének felismerése a sejtosztódás szabályozásában új célpontot kínál a daganatterápia számára, és jelentősen hozzájárulhat a daganatellenes terápiák hatékonyságának növeléséhez.

Somlyai, G.

HYD Ltd. for Research and Development

H-1113 Budapest, Ábel Jenő u. 12., Hungary

Summary

The concentration of deuterium is about 150 ppm (over 16 mM) in surface water and more than 10 mM in living organisms. The experiments with deuterium depleted water (DDW) containing 30 ± 5 ppm D revealed that due to the D depletion the various tumorous cell lines (PC-3, human prostate, MDA, human breast, HT-29, human colon, M14, human melanoma) required longer time to multiply *in vitro*. DDW caused tumor regression in xenotransplanted mice (MDA and MCF-7, human breast, PC-3) and induced apoptosis *in vitro* and *in vivo*. Replacement of the normal daily water intake with DDW induced complete or partial tumor regression in dogs and cats with different spontaneous tumors. The hypodermic preparation of the registered veterinary drug has been successfully tested in clinical investigations. The results were supported by pathological examinations. A double blind controlled, human Phase II clinical trial with prostate cancer, in compliance with GCP principles exhibited a significant difference between the control and treated groups with respect to the examined parameters and confirmed the anti-tumor effect of deuterium depleted water. We suggest that the cells are able to regulate the D/H ratio and the changes in the D/H ratio can trigger certain molecular mechanisms having a key role in cell cycle regulation. We suppose that not the shift in the intracellular pH, but the concomitant increase in the D/H ratio is the real trigger for the cells to enter into S phase. The decrease of D concentration can intervene in the signal transduction pathways, thus leading to tumor regression. Deuterium depletion inhibited COX-2 gene expression in healthy myometrial cell line and in HT-29 colon tumorous cell line; the COX-2 gene inhibition correlated with the D concentration. Deuterium depletion opens new perspectives in cancer treatment and prevention offering a completely safe and non-invasive treatment modality.

A deutérium

A természetben a hidrogén három változata (izotópja) fordul elő: az egyes tömegszámú hidrogén (H), a kettes tömegszámú deutérium (D) és a hármas tömegszámú trícium (T). A D a hidrogén stabil, nem sugárzó izotópja. Évtizedek óta ismert, hogy a H és D közötti tömegkülönbségből eredően a deutériumot tartalmazó molekulák kémiai reakciókban eltérő módon viselkednek [1,2]. A deutérium és hidrogén közötti kémiai különbség megnyilvánul biológiai rendszerekben is. Az elmúlt évtizedekben a vizsgálatok során elsősorban nehézvizet alkalmaztak nagy koncentrációban, és ez jelentősen befolyásolta az adott biológiai rendszerben lejátszódó folyamatokat [3–5]. A nehézvíz élő szervezetre gyakorolt hatása nem meglepő, hiszen az élő szervezetek jelentős része víz, és a nehézvíz sok tulajdonságában különbözik a közönséges víztől [2]. Olvadáspontja közel 4 °C-kal, forráspontja 1,5 °C-kal, sűrűsége 10%-kal, viszkozitása 25%-kal nagyobb, mint a természetes vízé. Az élő szervezetben jelen lévő hidrogén egy része – az oxigénhez, kénhez, nitrogénhez kapcsolódó hidrogénatomok – nehézvízes közegben gyorsan lecserélődik deutériumra. Ily módon például a fehérjék stabilitásáért elsősorban felelős hidrogénhidakból deutériumhidak lesznek, az így kialakult deutériumkötések viszont erősebbek, mint a hidrogénkötések, s ezzel megmagyarázható, hogy a fehérjék miért stabilabbak nehézvízben a denaturálással és a konformációs változásokkal szemben [4]. A deutériumnak az élő szervezetre gyakorolt hatására vonatkozó korábbi vizsgálatok közös vonása, hogy nem tulajdonítottak jelentőséget a természetes mennyiségben jelen lévő deutériumnak, a nehézvizet 1000–6000-szeres feleslegben alkalmazták.

Milyen koncentrációban fordul elő a deutérium a természetben?

Éghajlati övünkön a felszíni vizek deutériumtartalma minimális ingadozással 150 ppm, szemben az Egyenlítő területén lehulló 155 ppm vagy Kanada északi részén, a kontinens belsejében mért 135–140 ppm koncentrációértékekkel [6]. Ha a D-koncentráció 150 ppm értékét átszámítjuk molaritásra, kiderül, hogy a természetes vizekben a D₂O koncentrációja 8,4 mmol/l, ami valójában – mivel a deutérium a természetes vizekben döntő részben HDO formájában van jelen – 16,8 mmol/l HDO-koncentrációnak felel meg. Egy felnőtt ember szervezetének mintegy 60%-a víz, ennek ismeretében korrigálva a fenti értékeket, valamint figyelembe véve, hogy a vízen kívül egyéb szerves vegyületek is tartalmaznak deutériumot, úgy kalkulálhatunk, hogy szervezetünk deutériumkoncentrációja kb. 12–14 mmol/l. Összehasonlításképpen: az emberi vérben a kalcium kb. 2 mmol/l, a magnézium 1 mmol/l, a kálium 4 mmol/l koncentráción van jelen. A fenti értékeket figyelembe véve kézenfekvő megvizsgálni, milyen szerepet tölt be a deutérium biológiai rendszerekben, hiszen jóval alacsonyabb koncentrációban lévő elemek (kalcium, magnézium, kálium) mennyisége is szűk koncentrációtartományon belül változhat, és e mikroelemek elengedhetetlenek az életműködések szempontjából.

Az élő szervezet különbséget tud tenni a D és H között

A fizikai frakcionáláson túl az is ismert már mintegy húsz éve, hogy különböző biológiai rendszerekben, illetve azokon belül bizonyos molekulákban jelentősen módosulhat a deutérium/hidrogénarány a környező vizek D/H-arányához képest. Attól függően például, hogy egy növény C3 vagy



Somlyai Gábor 1982-ben végzett a szegedi József Attila Tudományegyetem biológus szakán. 1982 és 1990 között az MTA Növényvédelmi Kutatóintézetének munkatársa, ezen időszakon belül 1983–1986-ig a Magyar Tudományos Akadémia Tudományos Minősítő Bizottságának ösztöndíjasa volt. Kandidátusi disszertációját 1988-ban védte meg molekuláris biológiai témában. 1988-ban 6 hónapig a göttingeni Georg August Egyetemen DFG ösztöndíjas, majd 1988–1989-ben a Missouri Egyetemen (Columbia, Missouri, USA) folytat molekuláris genetikai vizsgálatokat. 1990-től az Országos Onkológiai Intézet tudományos főmunkatársa. Ekkor kezdi vizsgálni a természetben és az élő szervezetekben jelen lévő

deutérium biológiai hatásait. 1993-ban alapítja meg a HYD Kutató-Fejlesztő Kft.-t a deutériummegvonáson alapuló daganatellenes kutatás, gyógyszerfejlesztés és gyógyszer-engedélyeztetés lefolytatására. 1993 és 1997 között a cég tudományos igazgatója, majd 1997-től ügyvezető igazgatója. 2000-ben látott napvilágot „Győzzük le a rákot!” című könyve, melyet angol nyelven is kiadott az Akadémiai Kiadó, további idegen nyelvű kiadásai pedig Romániában, Japánban és az Amerikai Egyesült Államokban jelentek meg.

C4 úton fixálja a levegő szén-dioxidját, különböző lehet a D-koncentráció csökkenésének mértéke, illetve az ún. CAM-csoportba tartozó növényeknél bizonyos körülmények között deutériumdúsulás következik be [7]. Az élettani folyamatok kifinomultságát, nagyfokú érzékenységét mutatja az is, hogy algáknál a fényben lejátszódó folyamatok során a sejt különbséget tesz a hidrogén két izotópja között, míg ez a diszkrimináció sötétben nem következik be [8]. Munkánk szempontjából nagy jelentősége van annak a felismerésnek, mely szerint az élesztő ATP-áz enzimje szintén képes különbséget tenni a hidrogén két izotópja között, ami abban nyilvánul meg, hogy az enzim nem fogadja el szubsztátumként a deutériumot, csak a hidrogént [9].

Látható, hogy az elmúlt évtizedekben a D biológiai hatását intenzíven kutatták, azonban mindig magas koncentrációban adva, figyelmen kívül hagyva a természetben eleve jelen lévő deutérium mennyiségét. Megközelítésünkben az az újszerű, hogy megvizsgáltuk, vajon a deutériummegvonás, a csökkentett deutériumtartalmú közeg is indukál-e választ a különböző biológiai rendszerekben. A vizsgálatok során, amelyeket deutériumban különböző mértékben szegényített víz felhasználásával végeztünk, azt tapasztaltuk, hogy a természetben jelen lévő deutérium kulcsszerepet játszik a sejtekben zajló folyamatok szabályozásában [10–17]. A kísérletek során kapott eredmények alapján azt feltételezhetjük, hogy a sejtekben létezik egy D-H anyagcsere, mely szabályozza a D/H arányát a sejtben, és ezen keresztül számos egyéb folyamatot is.

Eredmények

Sejtek szaporodása D-depletált tápfolyadékban

A sejtosztódás szabályozására vonatkozó első vizsgálatokat állati sejtenyészetekkel (*in vitro*) végeztük (L929, MCF-7, A4, 416B) [11]. Megállapítottuk, hogy a természetesnél alacsonyabb deutériumtartalmú tápfolyadékban a sejtek szaporodása 5–10 órás késéssel indult be (1. ábra, A), de a növekedésre ezt követően már csak minimális hatással volt a csökkentett D-tartalmú közeg. Az eredményekből arra lehetett következtetni, hogy a sejtek érzékelik a D hiányát, de gyorsan adaptálódnak is az új közeghez. Eredményeinket később megerősítették az Oncotech, Inc. (Irvine, USA) laboratóriumaiban végzett vizsgálatok is. Az első kísérletsorozatban

PC-3 (prosztata), MCF-7 (emlő) és M14 (melanoma) sejtvonalakon követték nyomon a ^3H -timidin DNS-be történő beépülését a tápfolyadékcseré után. A deutériummegvonást követően valamennyi sejtvonalnál tapasztalható volt a gátló hatás. Fontosnak tartjuk megemlíteni, hogy a sejtvonalak érzékenysége különböző volt, ami abban nyilvánult meg, hogy a melanoma-sejtvonalnál csak 6 órán keresztül maradt fenn a gátlás, a prosztata-sejtvonal esetében már 24 óráig, míg az emlősejtvonalnál 48 órán keresztül volt kimutatható. Minden esetben erősebb volt a gátlás, amikor G_0/G_1 fázisban szinkronizált sejtek kerültek a Dd-vizes tápfolyadékba. A gátlás mértéke 20% körüli értéknek adódott.

A fenti esetben a sejtek a D-koncentráció egyszeri csökkenésének voltak kitéve. Azért, hogy modellezhessük az emberi szervezetben lejátszódó folyamatot, ami a D-koncentráció több hónapon keresztül tartó, napról napra bekövetkező csökkenését jelenti, a továbbiakban olyan vizsgálatot végeztünk, ahol a tápfolyadék D-koncentrációját nem egy lépésben, hanem 2–5 lépésben (150–60–55–51–46–42 ppm) csökkentettük 24–72 óra alatt. Ezek a vizsgálatok frissen kiemelt humán emlő- és petefészekdumorral történtek *in vitro*. Az eredmények azt igazolták, hogy minél több lépcsőben ismétlődött meg a D-koncentráció csökkentése, annál jobban növekedett a gátló hatás, ami a harmadik nap végére elérte a 40%-ot. Ez a modellkísérlet jól demonstrálja, hogy a D-szint folyamatos csökkentésével a sejtosztódás gátlása nemcsak fenntartható hosszabb időn keresztül, de fokozható is.

Később kimutattuk, hogy HT-29 humán vastagbél-tumoros sejtvonal szaporodása szintén gátlható Dd-vizes tápfolyadékban (1. ábra, B). Külön hangsúlyozzuk, hogy az egyidejűleg vizsgált egészséges myometriális sejtvonal esetében a Dd-vizes közeg alig befolyásolta a sejtek szaporodási ütemét.

1. ábra (lásd a címlapon) *Vizsgálati protokoll a deutériummegvonás preventív hatásának igazolására kémiai karcinogénnel (DMBA) vagy tumorátvitellel (humán vastagbél-tumor, HT-29-sejtek) kezelt egerekben, Dd-vizes kezelést követően. Biokémiai vizsgálatok: a D-megvonás hatása A4-sejtek osztódási rátájára in vitro szövettenyészetben (A); a Dd-víz hatása HT-29 sejtvonal osztódási rátájára (B); a D-koncentráció hatása a COX-2 gén expressziójára HT-29 sejtekben (C); a Dd-víz hatása HT-29-sejtek prosztata-landinszintézisére (D); a D-koncentráció hatása a MAP-kináz (ERK) szérumindukált foszforilációjára HT-29-sejtekben (E); túlélési vizsgálat egyéves utánkövetéssel (F).*

Kísérletek humán tumoral transzplantált egerekkel

Miután az *in vitro* kísérletek jelezték, hogy a Dd-vizes közegben a sejtek szaporodása késik, illetve a gátló hatás a D-koncentráció többszöri csökkenésével fokozható is, a továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a Dd-víz milyen hatással van egerekbe ültetett emberi tumorok növekedésére. Az első kísérletet két különböző emlőssejtvonallal végeztük (MDA, MCF-7). Az állatok itatását a transzplantálást követő napon kezdtük el 30 ppm koncentrációjú Dd-vízzel. Három hónappal később a két kontrollcsoportban lévő 11 (5 + 6) tumoros állat közül csak egy élt, benne a tumor spontán visszafejlődött, míg a kezelt csoportokban a 17 (9 + 8) tumoros állat közül 11-ben megállt a kezdeti tumornövekedés, majd teljes tumorregresszió következett be [10].

Két további független egérkísérletben a D-megvonás PC-3 humán prosztatatumorra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Az első, prosztatatumoral végzett kísérletben az állatok (22 kontroll, 22 kezelt) itatása a transzplantációt követő 32. napon kezdődött. Ekkor az átlagos tumortérfogat mindkét csoportban 1,2 cm³ volt, mely előrehaladott állapotnak felel meg. A növekedés gátlását jól tükrözi, hogy a kontrollcsoportban a tumortérfogat átlagos értéke 11 cm³ volt a kezelés 74. napján, míg mindössze 4,3 cm³ a Dd-víz fogyasztó csoportban [12].

A második kísérletben megismételtük a PC-3 prosztatatumoral végzett kísérletet, ezúttal sejt szinten vizsgálva a Dd-víz daganatellenes hatását. A transzplantálást követően mindkét csoporttal normál vizet itattunk 18 napig, hogy a tumor kifejlődjön. Ezt követően a kezelt csoport két hétig Dd-víz fogyasztott, majd az állatokat leöltük. A Dd-víz gátló hatása ezúttal is megnyilvánult makroszkóposan, az átlagos tumortérfogat 40%-kal volt kisebb a kezelt csoportban, de ennél is fontosabb volt, hogy ebben a csoportban a tumor szinte szabályos gömb alakú volt, míg a kontrollcsoportban diffúz módon növekedett. Mikroszkóppal megvizsgálva azt, hogy a tumort alkotó sejtek között milyen gyakorisággal fordulnak elő osztódó (mitózis) és elhaló (apoptózis) sejtek, azt találtuk, hogy a D-megvonás hatására a tumoros sejtek elhalnak, a D-megvonás indukálja a programozott sejthalált [11,12].

A deutériumdepláció hatása gének expressziójára

Az elmúlt évek kísérleti eredményei arra világítottak rá, hogy a ciklooxygenáz enzimek és az általuk

szintetizált prosztaglandinok lényeges szerepet játszanak a tumorok növekedésének és áttétképzésének szabályozásában [16–17]. A ciklooxygenáz enzimnek két izoformája létezik: a ciklooxygenáz-1 (COX-1 vagy PGH-1) és a ciklooxygenáz-2 (COX-2 vagy PGH-2). A COX-2 a nyugvó sejtekben nem, vagy nagyon kis mennyiségben található. Növekedési faktorok, endotoxin és citokinek hatására expressziója ugrásszerűen megnő. Az osztódás és az egyéb indukálódó folyamatok általában a COX-2 aktivitásával és expressziójával függenek össze. Számos kísérlet igazolta, hogy a tumorok több prosztaglandint szintetizálnak, mint az egészséges szövetek [18–20]. Az eredmények alapján feltételezhető, hogy a prosztaglandinoknak lényeges szerepük van a tumorok kialakulásában, növekedésük szabályozásában és az áttétképzésben.

Molekuláris biológiai vizsgálatok szerint a D-megvonás (20 ppm) gátolta a COX-2 gén expresszióját myometriális egészséges sejtvonalon, a 20 és 60 ppm D-koncentráció gátolta a COX-2 gén expresszióját HT-29 vastagbél tumoros sejtvonal esetében (1. ábra, C). A COX-2 gén gátlásának mértéke korrelált a víz D-koncentrációjával: minél alacsonyabb volt a víz D-koncentrációja, annál jelentősebb volt a gátlás. A D-megvonás COX-2-re kifejtett gátló hatása korrelált a sejtekben mért prosztaglandinkoncentrációval is: minél jelentősebb volt a COX-2 expressziójának gátlása, annál alacsonyabb prosztaglandinkoncentrációt lehetett kimutatni a sejtekben (1. ábra, D) [17]. Hasonló módon gátolt volt a MAP-kináz foszforilációja csökkentett (20 ppm) deutériumtartalmú vízben (1. ábra, E), ami arra utal, hogy a H/D-arány változása jelentős hatást gyakorolhat a sejtosztódás szabályozásában kulcsszerepet betöltő szignálutakra.

Policiklusos aromás szénhidrogének hatására gén-expresszió-emelkedést tapasztaltak állatkísérletekben a *c-myc*, *Ha-ras* és *p53* génnél 48 órával a kezelés után. A kísérletek során azt vizsgáltuk, hogy a Dd-víz befolyásolja-e kémiai karcinogénnel kezelt állatokban a *c-myc*, *Ha-ras* és *p53* gének expresszióját. A fenti protoonkogének és a tumorsuppresszor gén expresszióját mértük mRNS szinten 7,12-dimetilbenz-[a]-antracénnel történt indukció után. Eredményeink szerint a Dd-víz fogyasztó csoportban az egerek különböző szerveiben (lép, tüdő, timusz, vese, máj és nyirokcsomók) mindhárom gén expressziója jelentősen csökkent, a D-koncentráció vál-

toztatásával befolyásolni tudjuk a tumorkialakulásban szerepet játszó gének expresszióját [21].

Az eljárás preventív hatását hosszú távú állatkísérletben vizsgálva 48 egeret kezeltünk olyan kémiai rákkeltő ágenssel (5,9-dimetil-dibenzo-[c,g]-karbazol, DMBC), melynek hatására fél éven belül megjelennek a daganatok, és ezzel párhuzamosan megindul az állatok elhullása. A daganat indukcióját követően az állatokat két, 24–24 egyedet tartalmazó csoportra osztottuk, az egyiket normál (kontrollcsoport), a másikat Dd-vízzel (kezelt csoport) kezdték itatni (1. ábra, F). A kontrollcsoportban az állatok elhullása az első félét követően folyamatos volt, az állatok 75%-a (18 állat) 270 napon belül elpusztult az indukció nyomán spontán megjelenő tüdő-, vese-, májdaganatban, illetve leukémiában. Ezzel szemben a kezelt csoportban a kezelést követő 150 és 330 nap között csak 2 állat hullott el (8%), és a kísérlet lezárásáig (370 nap) is csak 12 állat pusztult el daganatos betegség miatt. A kezelt csoportban jelentősebb elhullás több mint 200 nappal később következett be, mint a kontrollcsoportban, ami emberre vetítve azt jelentheti, hogy csökkentett D-tartalmú víz segítségével 15–20 évvel lehet késleltetni a daganatok megjelenését.

Következtetések

Az elmúlt évek során különböző biológiai rendszerekben változtattuk meg a közeg D-tartalmát. Minden esetben azt tapasztaltuk, hogy a D-koncentráció csökkenése jelentős változásokat idézett elő, azt bizonyítva, hogy az élő rendszerek, melyek az évmilliók során a 150 ppm körüli D-koncentrációhoz adaptálódtak, érzékelik a deutérium hiányát. Figyelembe véve a deutériumra vonatkozó ismereteinket, a molekuláris biológia elmúlt évtizedekben elért eredményeit, és ezt összevetve a D-megvonás során tapasztalt megfigyelésekkel, az alábbi hipotézist állítottuk fel a természetben található deutérium szabályozásban betöltött szerepével kapcsolatban. A magasabb rendű élőlényekben az évmilliók során kialakult egy szabályozási rendszer, mely érzékeny a D/H-arány sejtekben bekövetkező változására. A D/H-arány akkor emelkedhet a sejtekben, ha a membránban aktiválódik valamelyik H^+ -transzportrendszer (H^+ -ATP-áz, Na^+ / H^+ -antiport rendszer stb.), mely folyamat a H^+ iont preferálja, ezáltal a H^+ - és a D^+ -onok nem előfordulási arányuknak megfelelően lépnek ki a

sejtből vagy a sejtorganellumból (pl. mitokondrium). A bekövetkező D/H-arányváltozást a sejtekben „érzékelik” bizonyos enzimek, mert az arány eltolódása révén a D^+ nagyobb valószínűséggel kapcsolódhat a fehérjék egy adott pontjához. A D^+ kötődése stabilizálhatja a fehérje konformációját, mely ettől lehet aktívabb, vagy veszít aktivitásából, és ez végső soron kihat működésére. Ettől a ponttól a szignál a már ismert és ezután felfedezésre kerülő molekuláris rendszereken megy tovább, és előidézi a már jól ismert sejtelettani jelenségeket, például a sejtosztódást. A hipotézis helyességét támogatják az irodalmi hivatkozások, és igazolják a Dd-vízzel végzett vizsgálatok. Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a Dd-víz alkalmazása új terápiás lehetőséget kínál a klinikusok számára – a már meglévő tumorelles kezelések mellett, azokat kiegészítve – a daganatos megbetegedések hatékonyabb kezelésére, és az eljárás jelentős szerepet tölthet be a megelőzésben is.

Köszönetnyilvánítás

A szerző köszönetét fejezi ki Dr. Molnár Miklósnak (SOTE Kórélettani Intézete, Budapest) a COX-2- és MAP-kináz-vizsgálatok elvégzéséért.

Irodalmi hivatkozások

- [1] Collins, C. J., Bowman, N. S. (Eds.) (1971) *Isotope Effects in Chemical Reactions* (Van Nostrand Reinhold, New York).
- [2] Jancsó, G., Van Hook, W. A. (1974) *Chem. Rev.*, **74**: 689–750.
- [3] Thompson, J. F. (1960) *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **84**: 573–781.
- [4] Rundel, P. W., Ehleringer, J. R., Nagy, K. A. (1988) In: *Stable Isotopes in Ecological Research* (Springer, New York) pp. 230–251.
- [5] Katz, J. J., Crespi, H. L. (1971) In: *Isotope Effects in Chemical Reactions* (Collins, C. J., Bowman, C. J., Eds.) (Van Nostrand Reinhold, New York) pp. 286–363.
- [6] Yurtever, Y., Gat, J. R. (1981) In: *Stable Isotope Hydrology* (Gat J. R. and Gonfiantini R., Eds.) (International Atomic Energy Agency, Vienna) pp. 103–142.
- [7] Ziegler, H., Osmond, C. B., Stichler, W., Trimborn, P. (1976) *Planta*, **128**: 85–92.
- [8] Estep, M. F., Hoering, T. C. (1981) *Plant Physiol.*, **67**: 474–477.
- [9] Kotyk, A., Dvoráková, M., Koryta, J. (1990) *FEBS Lett.*, **264**: 203–205.
- [10] Somlyai, G., Jancsó, G., Jákl, Gy., Vass, K., Barna, B., Lakics, V., Gaál, T. (1993) *FEBS Lett.*, **317**: 1–4.
- [11] Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Jákl, Gy., Jancsó, G. (1997) In: *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds* (Heys, J. R., Melillo, D. G., Eds.) (John Wiley and Sons Ltd.) p. 137.
- [12] Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T., Galbács, Z., Galbács, G., Kiss, A. S., Jákl, Gy., Jancsó, G. (1998) *J. Oncol.*, **30**: 91.
- [13] Somlyai, G. (1998) *Komplementer Medicina*, **II**: 6–9.
- [14] Somlyai, G., Jancsó, G., Jákl, Gy., Berkényi, T., Gyöngyi, Z., Ember, I. (2001) *Anticancer Research*, **21**: 1617.
- [15] Laskay, G., Somlyai, G., Jancsó, G., Jákl, Gy. (2001) *J. Deuterium Sci.*, **10**: 17–23.
- [16] Somlyai, G. (2004) *Komplementer Medicina*, **VIII**: 30–35.
- [17] Somlyai, G. (2000) *Győzzük le a rákot!* (AKGA Kiadó, Budapest)
- [18] Levy, G. (1997) *FASEB J.*, **11**: 234–247.
- [19] Smalley, W., DuBois, R. (1997) *Adv. Pharmacol.*, **39**: 1–20.
- [20] Subbaramajah, K., Zakim, D., Weksler, B. B., Dannenberg, A. J. (1997) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **216**: 201–210.
- [21] Gyöngyi, Z., Somlyai, G. (2000) *In vivo*, **14**: 437–444.