Wybrane aspekty przeciwnowotworowego wpływu produktu zawierającego 1-O-alkiloglicerole oraz kwasy eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA)

Dr. hab. n. med. **Przemysław Lewkowicz**
Katedra Neurologii
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

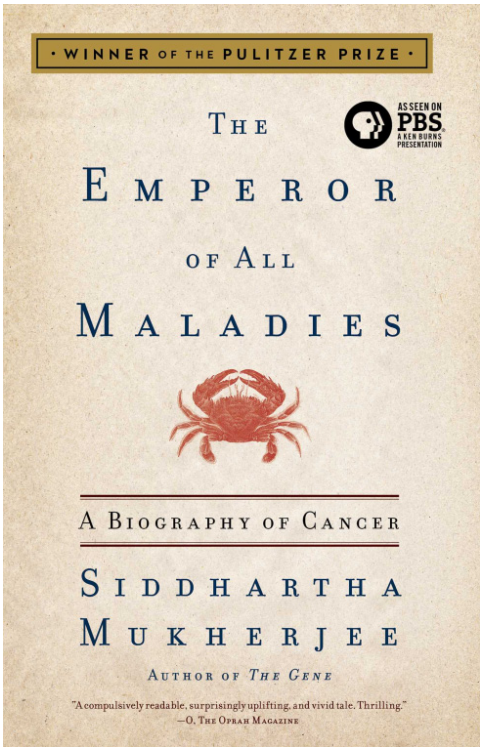
Prof. dr hab. n.med. **Janusz Szemraj**
BioNanopark Łódź

BioMarine®Medical
– patent nr **416768**
Marinex International

Oleje uzyskiwane z ryb zawierają szereg substancji czynnych, które działając na poziomie komórkowym wpływają na wiele funkcji organizmu. Oleje z wątroby rekina są bogate w alkiloglicerole i związki skwalenu - substancje zwiększające potencjał układu immunologicznego. Oleje te charakteryzuje niewielka ilość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3, które z kolei stanowią niebędny substrat do przemian zależnych od kwasu arachidonowego. Zarówno tłuszcze omega-3, jak i związki alkilogliceroli są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania komórek. Z tego też względu firma Marinex opracowała formułę opartą na mieszaninie oleju zawierającą tłuszcze EPA / DHA, alkiloglicerole oraz skwalenu. Dzięki określonym proporcjom alkilogliceroli i EPA / DHA produkt znalazł zastosowanie w żywieniu osób chorych z osłabioną odpowiedzią immunologiczną, szczególnie w trakcie leczenia nowotworów, oraz jako uzupełnienie diety ubogiej w tłuszcze rybie.

Trochę historii *„od czarnej żółci po onkogeny i profilaktykę"*

- Harvey AM. Early contributions to the surgery of cancer: William S. Halsted, Hugh H. Young and John G. Clark. Johns Hopkins Med J. 1974 Dec;135(6):399-417.
- Mukherjee S. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. Scribner, November 16, 2010 ISBN 978-1-4391-0795-9; 978-0-00-725092-9



„Lekarstwem jest profilaktyka: O ponad 30% można zmniejszyć ryzyko wystąpienia choroby nowotworowej poprzez stosowanie odpowiedniej diety"

- Contor. Introduction, Cancer control and prevention in the twentieth century. Bulletin of history of medicine. 2007 t.81 1-38

Proste obserwacje – skuteczne leczenie

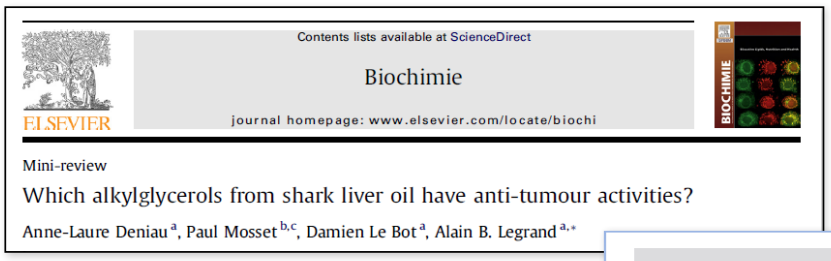
- Brohult A, Brohult J, Brohult S. Biochemical effects of alkoxyglycerols and their use in cancer therapy. Acta Chem Scand. 1970;24(2):730
- Brohult A, Brohult J, Brohult S, Joelsson I. Effect of alkoxyglycerols on the frequency of injuries following radiation therapy for carcinoma of the uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand. 1977;56(4):441-8

Aby zrozumieć dlaczego AKG są tak istotne w żywieniu w trakcie leczenia choroby nowotworowej należy zagłębić się trochę w historię zarówno badań nad nowotworami, rozwojem immunologii, jak i badaniami epidemiologicznymi, dzięki którym AKG zwróciły na siebie uwagę. Historia walki z chorobą nowotworową jest bardzo długa. W 1947 Sidney Fiber, na wzór projektu Manhatan (projekt bomby atomowej) postanowiono uruchomić ogólnokrajowy projekt walki z rakiem. Niestety Atos wojenny jak później przyznają sami twórcy nie przyniósł oczekiwanych skutków. Przebadano setki różnych syntetycznych i naturalnych zmodyfikowanych związków w tym np. antagonistę kwasu foliowego, których skuteczność opłacona była dużą cytotoksycznością (innymi słowy trucizna w dawkach pozwalających na przeżycie pacjenta, z nadzieją, iż komórki szybko dzielące się ulegną śmierci). Praktycznie wyglądało to tak, iż w kolbach elermajerkach hodowano komórki linii ustalonej, dodawano nowo syntetyzowany związek i sprawdzano, jak wpływa na

proliferację tychże komórek. Ale miliony dolarów, które w tym czasie Stany Zjednoczone wpompowały w nauki stosowane, a więc bezpośrednio w walkę z rakiem spowodowały rozwój nauk podstawowych, w tym badanie ludzkiego genomu komórek nowotworowych. Dużym krokiem do przodu była analiza porównawcza genomu komórek nowotworowych i odkrycie, iż przyczyną niekontrolowanej proliferacji jest aktywacja onkogenów, które z kolei odpowiedzialne są za patologiczne uruchomienie mechanizmów kontrolujących podziały komórek. Również odkryto, iż narażenie na związki egzogenne, takie jak dym papierosowy, czad, nawyki żywieniowe, korelują z danymi statystycznymi - odsetkiem zapadalności i śmiertelności na różne typy nowotworów. Dziś wiemy, iż niektóre związki egzogenne sprzyjają aktywacji onkogenów, natomiast proces proliferacji komórek gospodarza jest pod stałą kontrolą układu immunologicznego.

Jeśli chodzi o nawyki żywieniowe pionierskie badania rozpoczął jeszcze w latach 70 prof. Brohulc z Carolinska Intsitut w Sztokcholmie. Jako jeden z pierwszych naukowców zauważył, iż w obszarach nadmorskich, gdzie głównym źródłem mięsa są ryby rzadziej zapadają na choroby nowotworowe i postanowił włączyć dietę bogatą w tłuszcze rybie do wspomagania leczenia radiologicznego kobiet z rakiem piersi. Badania z początku lat 70 oczywiście nie były randomizowane. Przeprowadzone na niewielkiej, jak na badania kliniczne grupie pacjentów i opublikowane w czasopiśmie o niewielkim zasięgu, niemniej jednak obserwacje pacjentek *vs* grupa odniesienia były prowadzone jeszcze przez kilka lat, co pozwoliło na wykreślenie krzywej przeżycia, na podstawie której wniosek był oczywisty, iż **dieta bogata w tłuszcze rybie poprawia skuteczność leczenia konwencyjnego**. Oczywiście nie znano mechanizmów, które są odpowiedzialne za taka poprawę.

Założenia i cel badań


Contents lists available at ScienceDirect

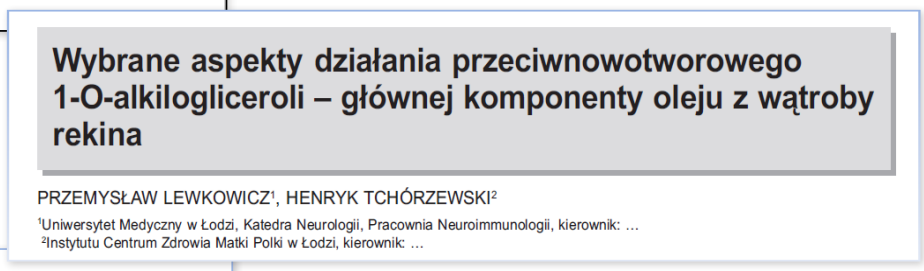
Biochimie

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biochi

Mini-review

Which alkylglycerols from shark liver oil have anti-tumour activities?

Anne-Laure Deniau [a], Paul Mosset [b,c], Damien Le Bot [a], Alain B. Legrand [a,*]


Wybrane aspekty działania przeciwnowotworowego 1-O-alkiloglicerolu – głównej komponenty oleju z wątroby rekina

PRZEMYSŁAW LEWKOWICZ[1], HENRYK TCHÓRZEWSKI[2]

[1]Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Katedra Neurologii, Pracownia Neuroimmunologii, kierownik: …
[2]Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, kierownik: …

Mar. Drugs **2010**, *8*, 2267-2300; doi:10.3390/md8082267

OPEN ACCESS

Marine Drugs

ISSN 1660-3397

www.mdpi.com/journal/marinedrugs

Review

An Update on the Therapeutic Role of Alkylglycerols

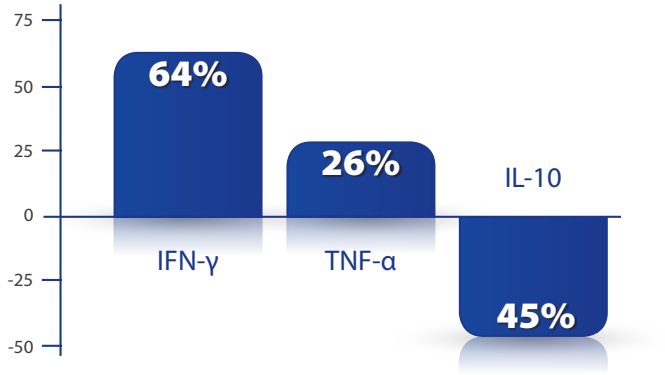
Tommaso Iannitti [1,*] and Beniamino Palmieri [2,*]

Celem naszych badań było sprawdzenie, czy produkt, którego skład, formuła proporcji określonych lipidów ma działanie prewencyjne i jest skuteczny w żywieniu osób z chorobą nowotworową. W oparciu o nasze pionierskie badania analizy wpływu alkiloglicerolu na poszczególne komponenty układu immunologicznego oraz dane literaturowe opracowaliśmy skład, który powinien charakteryzować się największą skutecznością w mobilizacji układu immunologicznego, przy jednoczesnym uwrażliwieniu komórek nowotworowych na naturalne mechanizmy je zwalczające.

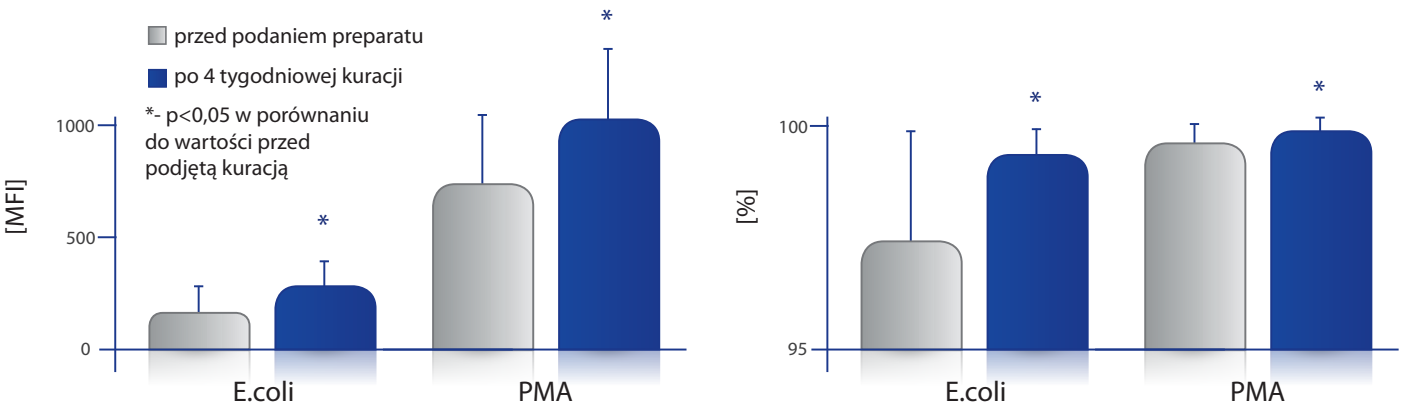
Dwie najważniejsze obserwacje, jakie dotowaliśmy w zmianie funkcjonowania układu odporności u osób przyjmujących alkyloglicerole to:

1. Zwiększony potencjał komórek jednojądrzastych do wydzielania Interferonu (alfa i gamma), TNF-alfa przy jednoczesnym obniżeniu przeciwazaplnej IL-10.
2. Wzrost uwalniania wolnych rodników przez neutrofile stymulowane via receptor TLR4 przez bakteryjny LPS oraz przez PMA drogą bezpośredniej stymulacji oksydazy NADPH.

Oba elementy należą do mechanizmów immunologicznych odpowiedzialnych za niszczenie komórek nowotworowych. **Co bardzo istotne, wykazaliśmy, iż preparat mobilizuje komórki - zwiększając ich potencjał, natomiast sam w sobie nie jest stymulatorem. Innym ważnym spostrzeżeniem było to, iż wzrost potencjału neutrofili do generacji RFT korelował ze wzrostem całkowitej pojemności antyoksydacyjnej surowicy, a więc pośrednio można wnioskować o protekcyjnym antyrodnikowym działaniu produktu.** Badania te potraktowane jako pilotażowe zostały opublikowane w Merkuriusz Lekarskim i przez kilka lat praktycznie niezauważone. Dopiero po kilku latach za sprawą Prof. Palmiery z Uniwerytetu w Veronie potwierdzał nasze obserwacje w badaniach epidemiologicznych i razem wskazaliśmy na potencjał działania przeciwnowotworowego AKG.



Średnie procentowe zmiany w syntezie IFN-γ, TNF-α oraz IL-10 przez PBMC u osób przyjmujących ALK przez okres 4 tygodni



Produkcja reaktywnych form tlenu przez neutrofile krwi obwodowej stymulowane E. coli i PMA osób zdrowych przyjmujących ALK przez okres 4 tygodni.

Badania wdrożeniowe BioMarine® Medical

(wyniki badań oraz skład produktu chronione prawem patentowym)

Badania przedkliniczne
Niedrobnokomórkowy rak płuca (NSCLC) oporny na chemioterapię

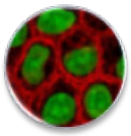
- ocena aktywności komórek NK
- ocena wartości bezwzględnej limfocytów CD8 oraz komórek NK
- ocena potencjału limfocytów do syntezy interferonów oraz TNF

Ocena wpływu AKL+EPA/DHA na aktywność komórek NK *in vitro*

- Analiza aktywności komórek NK suplementowanych AKL + EPA/DHA

Analiza wpływu na dojrzewanie komórek progenitorowych oraz analiza efektu cytopatycznego

- Badania na modelu dojrzewania i różnicowania ludzkich oligodendrocytów.



Analiza bezpośredniego wpływu przeciwnowotworowego na liniach komórkowych

- KYSE30 – human oesophageal cancer
- HCT116 - human colon carcinoma
- MCF-7 – human breast (adenocarcinoma)

Badania prowadzane są przez trzy niezależne ośrodki na dwóch poziomach:

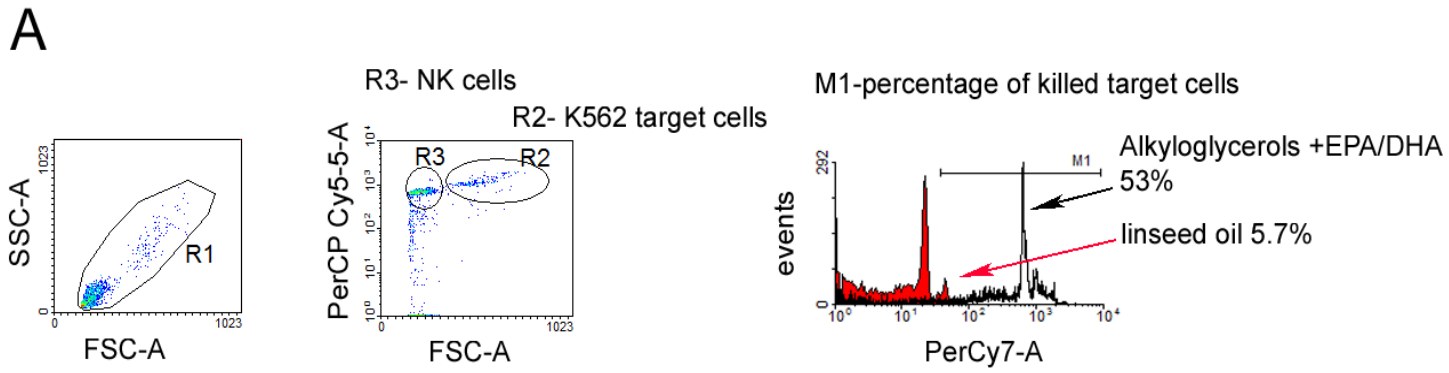
- Pierwszy kierunek to badania przedkliniczne prowadzone na pacjentach z nowotworem płuca (Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC) – oporny na chemioterapię) w tych badaniach ośrodkiem wiodącym jest Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi).
- Drugi kierunek to analiza bezpośredniego wpływu produktu w badaniach in vitro na zmiany aktywności komórek NK (etap badań zakończony).
- Trzeci element to wpływ olej na prawidłowe komórki, których podziały zachodzą fizjologicznie i są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania organizmu.

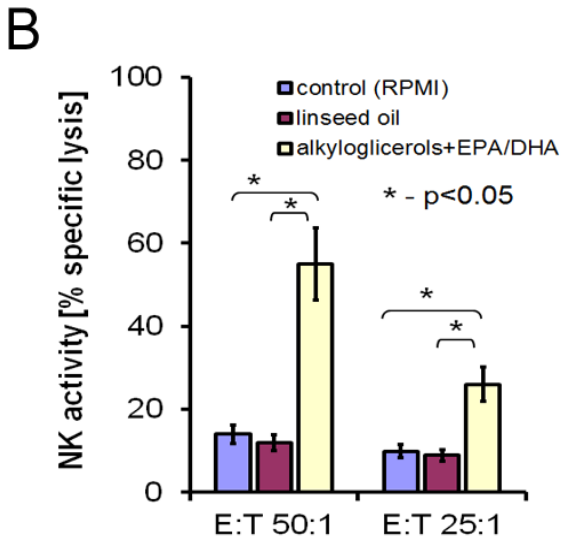
W tych badaniach użyliśmy model dojrzewania ludzkich progenitorowych komórek neuronalnych i model ich dojrzewania w kierunku oligodendrocytów – komórek glejowych produkujących mielinę niezbędną do prawidłowego funkcjonowania neuronów OUN. W serii eksperymentów poddaliśmy analizie: ocenę morfologii komórek suplementowanych, syntezę białek meliny (podstawowe zadanie tych komórek w warunkach fizjologicznego funkcjonowania OUN), wpływ na ich apoptozę oraz sprawdziliśmy, czy produktt nie ma wpływu cytopatycznego.

- Czwarty kierunek badań prowadzony pod kierunkiem prof. J Szemraja realizowany w Bionanoparku w Łodzi miał na celu sprawdzenie czy preparat ma właściwości bezpośredniego wpływania na komórki nowotworowe tak jak sugerują badania *Skopińska-Rozewska et.al. 1999; Sommer et al., 2003*.

Badania wykonano na trzech liniach komórek nowotworowych.

Alkyloglycerols + EPA/DHA improve NK activity against cancer cells *in vitro*

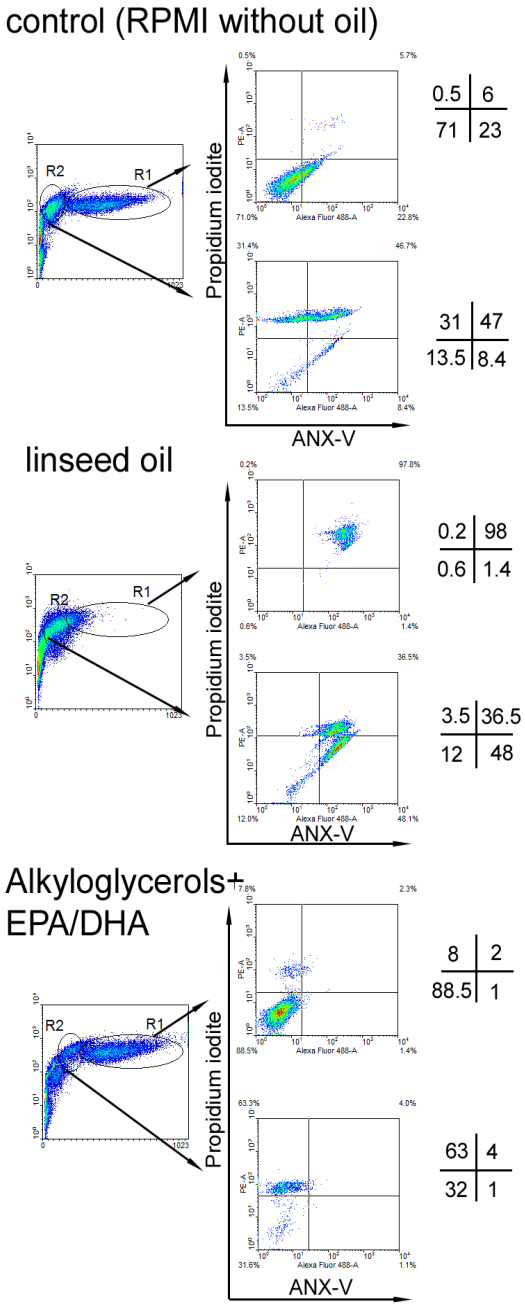




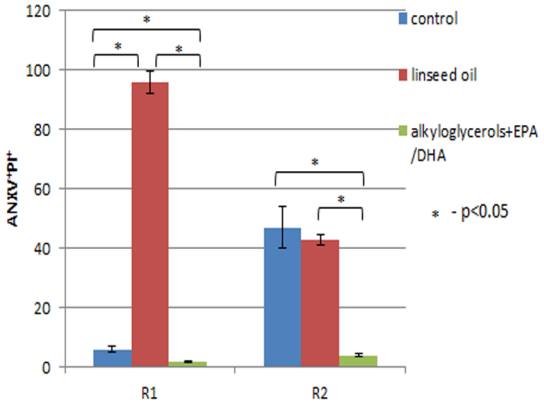
Jednym z najważniejszych elementów układu odporności odpowiedzialnym za neutralizację komórek zmienionych nowotworowo są komórki NK. Od ich aktywności zależy czy komórki po nieprawidłowym podziale zostaną rozpoznane i zniszczone. W swoich badaniach skonstruowałem model, w którym komórki jednojądrzaste izolowane z krwi obwodowej osoby zdrowej były hodowane i suplementowane naszym produktem żywieniowym. Jako kontrolę zastosowaliśmy olej lniany i komórki niesuplementowane. Po 21 h takiej hodowli poddaliśmy analizie aktywność komórek NK. Do oceny aktywności użyliśmy linii K562 - linia białaczki mieloidalnej, która stanowiła target dla komórek NK. Metoda bazuje na analizie cytometrycznej zabitych komórek nowotworowych, które charakteryzują się zwiększonym wychwytem barwnika fluorescyjnego widocznego w kanale 4 (PerCy7). Komórki NK zabijają komórki nowotworowe na zasadzie wydzielania do przestrzeni zewnątrzkomorkowej w okolicy błony komórkowej komórki nowotworowej perforym i Granzymu B. Powoduje to jej lizę. Jądro zabitej komórki wyłapuje barwnik florescencyjny. W ten sposób możemy bezpośrednio ocenić ilość żywych i martwych komórek nowotworowych po kontakcie z komórkami NK. **W badaniach wykazałem, iż nasz produkt w przeciwieństwie do oleju lnianego powoduje zwiększenie aktywności komórek NK i zdolności ich do neutralizacji komórek nowotworowych.**

AKG + EPA/DHA improve regeneration of central nervous system by polarization of progenitor cells to mature oligodendrocytes producing MBP/PLP/MOG

a



b

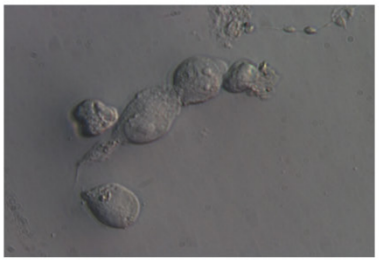


Drugi cykl eksperymentów polegał na sprawdzeniu, czy działanie preparatu nie powoduje zaburzeń w prawidłowym dojrzewaniu komórek progenitorowych. Większość produktów niszczących komórki nowotworowe jest cytopatyczna dla wszystkich komórek, a w szczególności takich, które są na etapie proliferacji i różnicowania. Stąd zachodziła konieczność sprawdzenie tej drogi oddziaływania preparatu na komóki prawidłowe.

Olej rybi zawierający alkiloglicerole oraz kwasy EPA/DHA hamuje proces spontanicznej apoptozy prekursorów OLs, zwiększając ich żywotność (analiza region R2 – komórek niezróżnicowanych). W przeciwieństwie do komórek nie suplementowanych czy suplementowanych olejem lnianym, olej rybi hamuje apoptozę komórek niezróżnicowanych (prekursorów oligodendrocytów). Analiza regionu R1 komórek morfologicznie zróżnicowanych (posiadających wypustki okalające neurony) wykazała również zwiększenie żywotności i wyhamowanie procesu apoptozy przez olej bogaty w AKG+EPA/DHA. Dodanie oleju lnianego nie tylko nie przyśpiesza dojrzewanie prekursorów Ols, lecz je hamuje (niewielki odsetek komórek w regionie R1 *vs* region R1 dla AKG+EPA/DHA. Komórki linii ustalonej MO3.13 po stymulacji estrem forbolu (PMA 1 mg/mL) użyto jako model dojrzewania ludzkich prekursorów oligodendrocytów w kierunku komórek dojrzałych - produkujących mielinę. Hodowlę prowadzono przez 72 h, 5% CO2, 37°C, suplementując hodowlę 7,5% olejami. Ze względu na tworzenie przez olej emulsji na powierzchni płynu hodowlanego oleje były wstępnie rozpuszczone w 0,5% etanolu i dodatkowo podczas inkubacji hodowla była prowadzona na mieszadle kołyskowym tak, aby emulsja omywała błonę komórkową oligodendrocytów. Apoptozę oszacowano metodą cytometrii przepływowej przy użyciu testu oceniającego ekspresję Anexyny V (wczesny marker komórek apoptotycznych) vs jodek propidyny (PI) - późny marker komórek apoptotycznych.

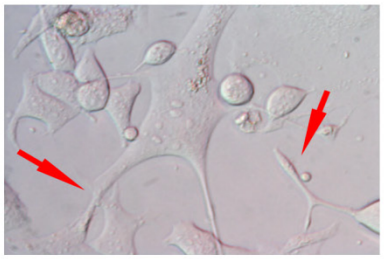
AKG + EPA/DHA improve regeneration of central nervous system by polarization of progenitor cells to mature oligodendrocytes producing MBP/PLP/MOG (lamellpodia morphology analysis)

control - MO3.13 before differentation to OLs



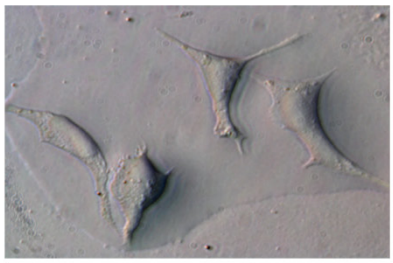
DIC microscopy analysis of mature OLs morphology after 42 hours of stimulation of immature cells with PMA

control - MO3.13 differentatd to mature OLs



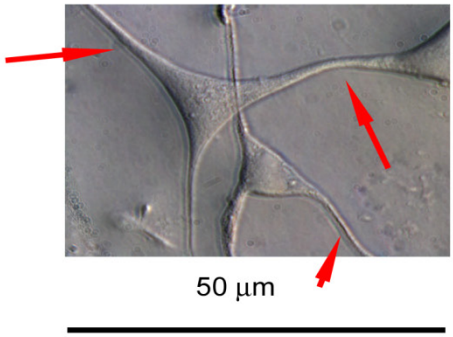
Red arrows point to formation of large lamellipodia and filipodia which create a branched network

linseed oil



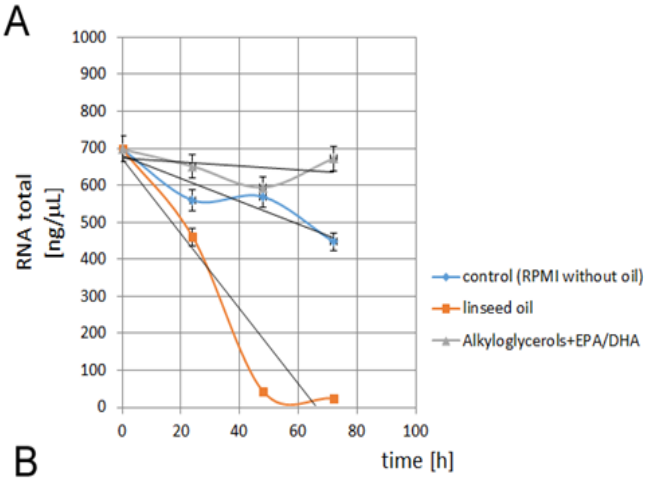
Images were acquired using Zeiss Axiovert 200 inverse microscope with a Zeiss Plan-apochromat 63x/1.43 differential interference contrast objective after 21 incubation

alkyloglycerols + EPA/DHA

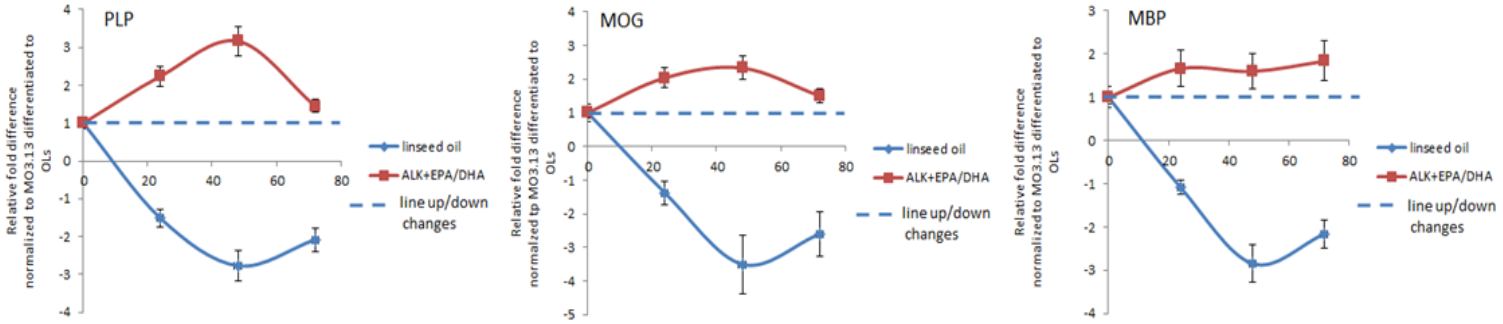


Analiza wpływu oleju zawierającego AKG+EPA/DHA na morfologię prekursorów ludzkich oligodendrocytów (Ols) podczas procesu ich dojrzewania w kierunku komórek dojrzałych - produkujących białka mieliny MBP/PLP/MOG. Olej rybi zawierający alkiloglicerole oraz kwasy EPA/DHA intensyfikuje proces tworzenia wypustek okalających neurony - lamellipodia i filipodia (strzałki czerwone). Dodanie oleju lnianego nie wpływa na tworzenie wypustek w trakcie dojrzewanie prekursorów OLs. Komórki linii ustalonej MO3.13 po stymulacji estrem forbolu (PMA 1 mg/mL) użyto jako model dojrzewania ludzkich prekursorów oligodendrocytów w kierunku komórek dojrzałych - produkujących mielinę. Hodowlę prowadzono przez 72 h, 5% CO_2, 37°C, w suplementując hodowlę 7,5% olejami. Ze względu na tworzenie przez olej emulsji na powierzchni płynu hodowlanego oleje były wstępnie rozpuszczone w 0,5% etanolu i dodatkowo podczas inkubacji hodowla była prowadzona na mieszadle kołyskowym tak, aby emulsja omywała błonę komórkową oligodendrocytów. Morfologii komórek poddano ocenie mikroskopowej z użyciem techniki kontrastowo interferencyjnej (DIC) Nomarsky'ego w 42 godzinie inkubacji dojrzewania OLs. Do obrazowania użyto mikroskopu Zeiss Axiovert 200 inverse microscope z obiektywem interferencyjnym Zeiss Plan-apochromat 63x/1.43.

AKG + EPA/DHA improve regeneration of central nervous system by polarization of progenitor cells to mature oligodendrocytes producing MBP/PLP/MOG



mRNA RT-PCR analysis of concentration of MOG/PLP/MBP in supernatants during polarization MO3.13 cells to mature OLs



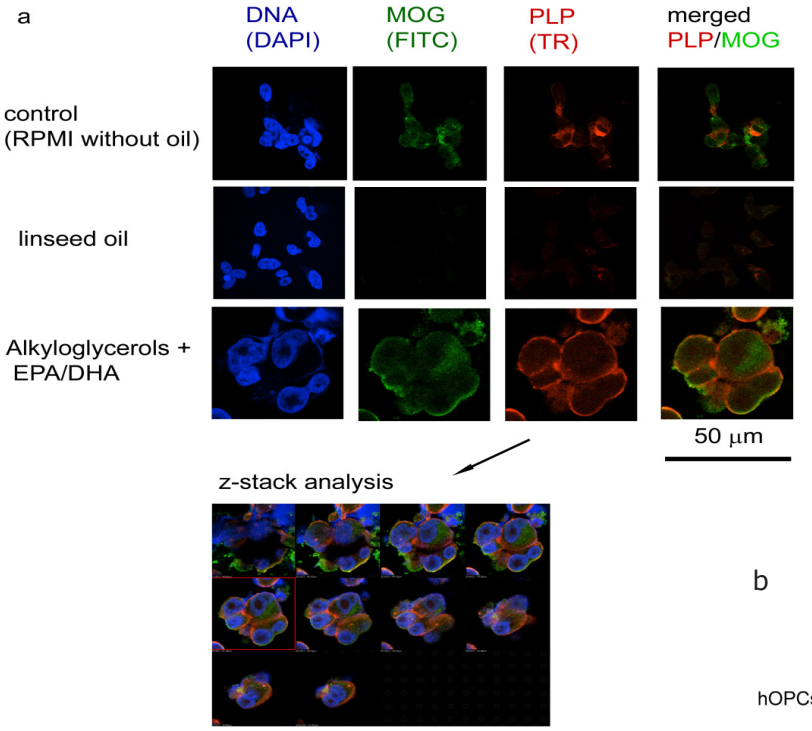
Analiza wpływu oleju zawierającego AKG+EPA/DHA na ekspresję genów białek mielinowych MBP, PLP oraz MOG dojrzałych ludzkich oligodendrocytów (Ols).

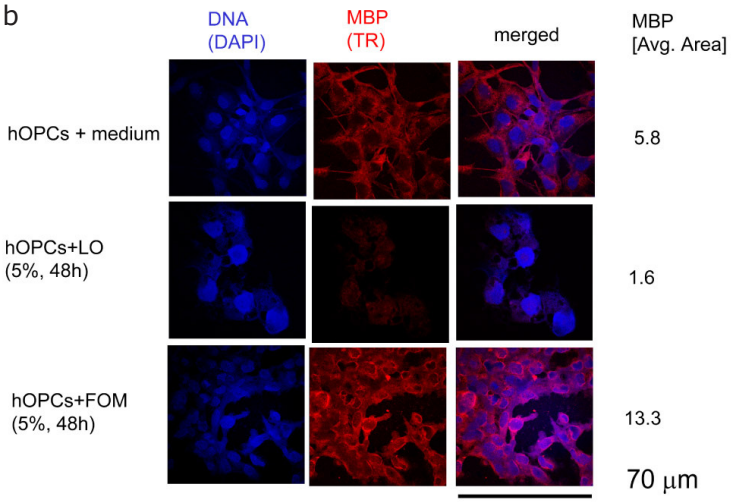
A Olej zawierający alkiloglycerole + EPA/DHA intensyfikuje proces translacji.

B Olej rybi zawierający alkiloglicerole oraz kwasy EPA/DHA zwiększa proces transkrypcji mRNA dla trzech podstawowych białek mieliny.

Hodowlę ludzkich dojrzałych oligodendrocytów prowadzono przez 72 h, 5% CO_2, 37°C, w suplementując hodowlę 7,5% olejami. Ze względu na tworzenie przez olej emulsji na powierzchni płynu hodowlanego oleje były wstępnie rozpuszczone w 0,5% etanolu i dodatkowo podczas inkubacji hodowla była prowadzona na mieszadle kołyskowym tak, aby emulsja omywała błonę komórkową oligodendrocytów. Analizę całkowitego poziomy mRNA wykonano przy użyciu analizy mikroelektroforetycznej (Agilent small RNA kit, 2100 Bioanalyzer). Analizę ekspresji mRNA dla poszczególnych czynników wykonano techniką real-time RT-PCR (Applied Biosystem).

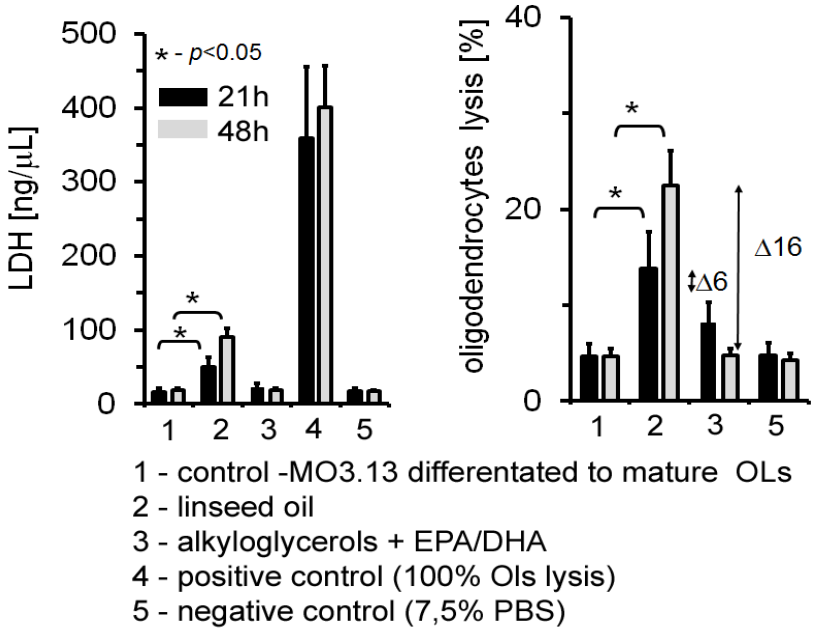
AKG + EPA/DHA improve regeneration of central nervous system by polarization of progenitor cells to mature oligodendrocytes producing MBP/PLP/MOG -immunocytochemical analysis





Olej rybi zawierający alkiloglicerole oraz kwasy EPA/DHA zwiększa proces syntezy trzech podstawowych białek mieliny PLP, MOG (rysunek a) oraz MBP (rysunek b), w porównaniu do hodowli bez suplementacji olejem, czy też suplementacji olejem lnianym. Analiza z-stack wykazała, iż białka MOG i PLP kolokalizują w obszarze błony komórkowej, co może świadczyć o gotowości komórki do transportu białek na dendryty neuronów. Warto odnotować, iż oligodendrocyty suplementowane alkiloglicerolami + EPA/DHA są komórkami większymi w porównaniu do pozostałych układów badawczych. Hodowlę ludzkich dojrzałych oligodendrocytów prowadzono przez 72 h, 5% CO_2, 37°C, w suplementując hodowlę 7,5% olejami. Ze względu na tworzenie przez olej emulsji na powierzchni płynu hodowlanego oleje były wstępnie rozpuszczone w 0,5% etanolu i dodatkowo podczas inkubacji hodowla była prowadzona na mieszadle kołyskowym tak, aby emulsja omywała błonę komórkową oligodendrocytów. Obrazowanie komórek utrwalonych (4% PFA) wykonano przy użyciu mikroskopu konfokalnego BD PathwayTM Bioimager 850 wykorzystując oprogramowanie AttoVision 1.5.3.

AKG + EPA/DHA contrary to linseed oil do not affect cell death during phisiological polarization of progenitor cells to mature oligodendrocytes producing MBP/PLP/MOG

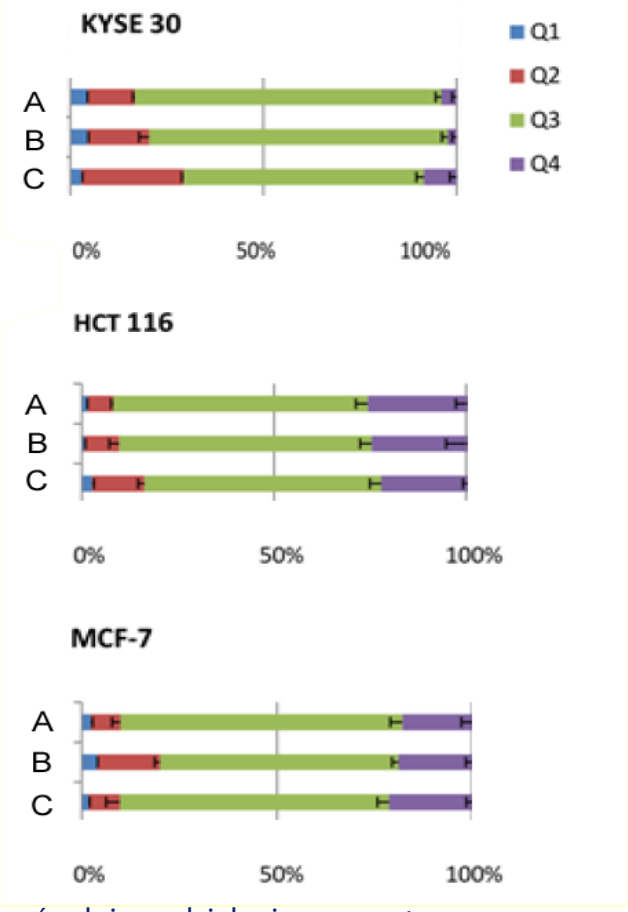


Kolejnym krokiem w naszych badaniach było sprawdzenie, czy preparat jest bezpieczny dla komórek charakteryzujących się prawidłowym podziałem i czy nie wywiera efektu cytopatycznego. W tym celu wykonaliśmy analizę LDH uwalnianego do supernatantów przez komórki martwe. **Wykazaliśmy iż 7,5% suplementacja hodowli prekursorów oligodendrocytów naszym produktem w przeciwieństwie do suplementacji olejem lnianym nie ma efektu cytopatycznego.**

Alkylglycerols + EPA/DHA directly induce cancer cells apoptosis

16:1n-7 (1-O-(Z)-9')-heksadecynylo-sn-glicerol
AKG z dodatkowym wiązaniem podwójnym w pozycji 7
(1-O-(Z)-9'-oktadecynylo-sn-glicerol
AKG z dodatkowym wiązaniem podwójnym w pozycji 9

A - kontrola - komórki bez suplementacji
B - 5% AKG + EPA/DHA
C - 10% AKG + EPA/DHA
Q1 - komórki nekrotyczne
Q2 - komórki późnoapoptyczne
Q3 - komórki żywe
Q4 - komórki wczesnoapoptyczne
KYSE30 - human oesophageal cancer
HCT116 - human colon carcinoma
MCF-7 - human breast (adenocarcinoma)



Ważnym aspektem naszych badań wdrożeniowych jest ocena bezpośredniego działania preparatu na komórki nowotworowe. Ścieżka jest uruchamiana dzięki obecności w preparacie dwóch z alkiloglicerolі z dodatkowym wiązaniem podwójnym. Zespół profesora J. Szemraja zastosował trzy nowotworowe linie komórkowe wykazując, iż **suplementacja hodowli powoduje indukcję apoptozy tych komórek**. Dalsze badania mają na celu analizę cyklu komórkowego i wykazanie, na jakim etapie różnicowania ma najwyższy wpływ nasz produkt.

Wnioski

- **AKG+ EPA/DHA mobilizują układ immunologiczny do zwalczania komórek nowotworowych m.in. poprzez zwiększenie aktywności komórek NK (badania na hodowli mieszanej PBMC z nowotworową linią ustaloną przewlekłej białaczki mieloidalnej (K562)**
- **AKG+ EPA/DHA wzmacniają regenerację komórek nerwowych poprzez polaryzację dojrzewających komórek progenitorowych (badania na modelu prekursorów oligodendrocytów linii ustalonej MO3.13)**
- **AKG+ EPA/DHA zwiększają spontaniczną apoptozę komórek o nieprawidłowym podziale**

  badania na liniach ustalonych:

  - KYSE30 - human oesophageal cancer
  - HCT116- human colon carcinoma
  - MCF-7 - human breast (adenocarcinoma)

Pozostaje ostanie pytanie co zrobić z naszą wiedzą? Jak wykorzystać właściwości AKG w walce, czy też profilaktyce choroby nowotworowej? Przyjęliśmy dwie strategie komercjalizacji.

Pierwszą jest udowodnienie w badaniach klinicznych, iż suplementarna dieta produktem BioMarine®Medical może wydłużyć życie pacjentów z choroba nowotworową. W badaniach tych będziemy chcieli w okresie kliku lat sprawdzić, jak ulegnie zmianie krzywa przeżycia pacjentów. Dodatkowe badania laboratoryjne, a w szczególności analiza aktywności i bezwzględna liczba komórek NK, liczba limfocytów CD8 cytotoksycznych, aktywność neutrofili nie tylko może potwierdzić skuteczność i celowość suplementowania diety u chorych.

Drugi kierunek to próba zastosowania syntetycznych AKG. Najsilniejszą aktywność przeciwnowotworową posiadają AKG z dodatkowym wiązaniem podwójnym w pozycji 7 grupy funkcyjnej 16:1n-7 (1-O-(Z)-9'-heksadecynylo-sn-glicerol) oraz w pozycji 9-18:1n-9 (alkohol selachylowy; (1-O-(Z)-9'-oktadecynylo-sn-glicerol). Ważną cechą AKG jest to, iż są to związki występujące naturalnie w organizmie i nawet w dużych ilościach nie są toksyczne dla komórek prawidłowo dzielących się. Jednym z problemów, który nie pozwolił nam na wykorzystanie praktyczne naszej wiedzy jest brak tych związków w wystarczającej ilości. A drugi problem z otrzymaniem odpowiedniego izomeru. W warunkach laboratoryjnych opracowaliśmy dwa najbardziej aktywne przeciwnowotworowe syntetyczne AKG. Udało nam się również w mieszanych hodowlach wykazać zwiększoną aktywność komórek NK po 21 h inkubacji z AKG.

Kolejnym etapem prawdopodobnie będzie próba pozyskania środków na dalsze badania w oparciu o NCBR i pozyskanie sponsora strategicznego. Moim zdaniem oba podejścia nie wykluczają się i mogą być rozwijane równolegle.

Naturalnie pozyskane AKG są z pewnością znakomitym suplementem i wspomagają organizm w trakcie leczenia choroby nowotworowej u osób, których stan kliniczny pozwoli na przyjmowanie oleju. Z kolei syntetyczne pochodne mogłyby stanowić źródło AKG w leczeniu pozajelitowym. Dalsze badania kliniczne wraz z oceną laboratoryjną podstawowych parametrów zapalenia, jak i stanu układu immunologicznego wśród osób z chorobą nowotworową wydają się w pełni uzasadnione.

Badania finansowane przez firmę **Marinex International**

Zgoda na badania kliniczne: UM w Łodzi RNN/105/16KE

Skład testowanego preparatu **BioMarine®Medical**

Marinex International jest chroniony prawem patentowym nr **416768**

MARINEX
24 LATA BADAŃ NAUKOWYCH

BIONANOPARK