



Kisállatpraxis



Fiatalkutyák és macskák belsőélőködők okozta fertőzöttségei I.



Kutya urolithiasis: Hogyan kezeljük? I.



Kutyák extrakardiális eredetű kamrai tachycardiái



Mi az Ön diagnózisa?



Macskák odontoclastok okozta reszorpciós elváltozása

2000/4 I. évfolyam 4. szám
2000. július

A DEUTÉRIUM-DEPLÉCIÓ ELVÉNEK ALKALMAZÁSA A DAGANATTERÁPIÁBAN

BERKÉNYI TAMÁS¹, SZABÓ MARIANNA², JÁKLI GYÖRGY³, JANCÓS GÁBOR³,
SOMLYAI GÁBOR⁴

¹ Alpha-Vet Állatgyógyászati Kft., 8000 Székesfehérvár, Homoksor u. 7.

² Caryon Kft., 1123 Budapest, Csörsz u. 3.

³ KFKI Atomenergia Kutató Intézet, 1525 Budapest, Pf.: 49.

⁴ HYD Kutató-Fejlesztő Kft., 1539 Budapest, Pf.: 695.

Néhány évvel ezelőtt jelent meg a nemzetközi szakirodalomban az első olyan publikáció, amely a természetben jelenlévő deutérium biológiai rendszerekben betöltött szerepét vizsgálta.⁵ A közölt eredmények igazolták, hogy humán daganattal transzplantált egerekkel csökkentett D-tartalmú vizet itatva, a daganatok teljes regresszióját lehet előidézni.

Az elmúlt három évben daganatos kutyákkal és macskákkal végzett vizsgálatok eredményei alapján megállapítottuk, hogy a szervezetben előidézett D-koncentráció-csökkenés hatására a daganatnövekedés megáll, a daganattérfogat csökken illetve a tumor teljes regressziója következhet be. A kutyákon és macskákon végzett vizsgálataink során különböző (emlő-, here-, rectum-, bőr-, nyirokszervi-) daganatos betegségben szenvedő 20 kutya és macska csökkentett deutérium-tartalmú vízzel folytatott kezelésének eredményeit az alábbiakban foglaljuk össze. Az összesen kezelt 20 állat közül 5 gyógyult, 11 állapota javult, 1 nem változott, 3 állat állapota pedig romlott a kezelés során.

Eredményeinkből kitűnik, hogy a Dd-víz nagy hatékonysággal tudtuk alkalmazni emlődaganatos, epitheliomás kutyák és lymphoid leucosisos macskák esetében. A Dd-víz javulást eredményezett rectum daganatos kutyánál és megállította a gyorsan növekvő heredaganat növekedését (diffúz seminoma).

A megfigyelések megerősítették, hogy a deutérium-megvonás nagy hatékonysággal alkalmazható a daganatos betegségek kezelésére és gyógyítására. Míg az 1993-ban elindított humán gyógyszer-engedélyeztetés jelenleg a Fázis II klinikai vizsgálatok szakaszában van, az állatgyógyászati készítmény törzskönyvezési folyamata lezárult, a készítmény Vetera-DDW-25 A.U.V. néven 1999 őszétől hozzáférhető az állatorvosok számára.

BEVEZETÉS

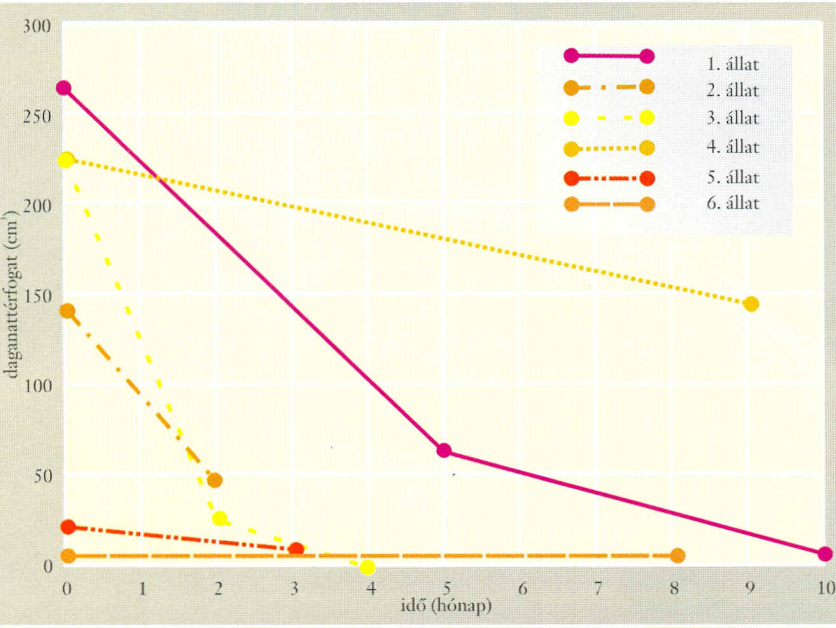
A deutérium a hidrogén stabil (nem sugárzó), kettes tömegszámú izotópja. A 100%-os tömegkülönbségből eredően a deutériumot tartalmazó molekulák kémiai reakciókban eltérő

módon viselkednek.^{1,2} Mágneses rezonancia vizsgálatok egyértelműen megerősítik, hogy a deutérium jelenléte egy adott molekula távolabbi pontjaira is kihat, jelentősen befolyásolva annak viselkedését kémiai reakciókban.³

Figyelembe véve a természetes vizek deutérium-koncentrációját (0,015 atom%, azaz 150 ppm),⁴ kiszámítható, hogy az élő szervezetekben a deutérium koncentrációja kb. 12–14 mmol/l, melyet indokolatlan figyelmen kívül hagyni.

SOMLYAI és mtsai az első kísérleteket követően több *in vitro* és *in vivo* rendszerben is megerősítették a D-depléció antiproliferatív hatását. A kísérletek során bizonyítást nyert, hogy a D-depléció gátolja az L929 fibroblast sejtek szaporodását, a Dd-vízzel itatott MDA és MCF-7 humán emlődaganattal transzplantált immunszuppresszált egerek közel 60%-ánál teljes daganatregresszió következett be.^{5,6,7} A Dd-víz hatására lelassult a daganat növekedése PC-3 humán prosztata-daganattal transzplantált egerekben, az állatok túlélése 40%-kal nőtt a kezelt csoportban.⁸ A Dd-víz gátolta a DNS szintézist MCF-7 (humán emlő), PC-3 (humán prosztata), M14 (humán melanoma) sejtvonalaknál *in vitro*,⁹ valamint gátolta HT-29 humán colondaganatos sejtvonal szaporodását *in vitro*, míg csak minimális hatással volt egészséges myometriális sejtekre. Frissen operált betegekből reszekált petefészek és emlődaganat esetében a DNS-szintézis gátlását lehetővé kimutatni a Dd-víz hatására *in vitro*. A betegekből származó daganatokkal végzett vizsgálatok során a Dd-víz gátló hatása megkétszereződött a kísérleti rendszerben (40%-ra) és a gátlás ideje is megnyúlt, amikor a D-koncentráció csökkenése nem egy lépésben (150–20 ppm), ha-

1. ábra A daganattérfogat alakulása a kezelés hatására



nem 4-5 lépésben (150-60-55-51-46-42 ppm) következett be, 2-3 nap alatt. A legújabb eredmények szerint deutérium-megvonással befolyásolni lehet a daganatok kialakulásában szerepet játszó gének aktivitását.¹⁰ Az eddigi eredményekből arra lehet következtetni, hogy a természetben megtalálható deutérium fontos szerepet tölt be a sejtekben lejátszódó folyamatok szabályozásában. A deutérium-megvonással lehetőség kínálkozik, hogy beavatkozzunk a sejtek szabályozási rendszerébe, mely különösen a daganatos sejtek számára lehet végzetes, miközben az egészséges sejtek adekvát módon reagálnak a folyamatosan csökkenő D-koncentrációra.

ANYAG ÉS MÓDSZER

Csökkentett deutérium-tartalmú víz
Az állatok kezelése 90-95 ppm-es csökkentett deutérium-tartalmú vízzel történt, amit a 150 ppm-es normál víz frakcionált desztillálásával állítottunk elő. A hatóanyag deutérium-koncentrációját Foxboro Miran 1A CVF IR infravörös spektrofotométerrel ±3 ppm pontossággal határoztuk meg (0,4 µm hullámhossz, 0,2 mm-es CaF₂ cella).

Beteg kiválasztás szempontjai

A vizsgálathoz minden esetben szövettanilag igazolt daganatos betegséggel állatkórházba behozott állatokat választottunk. A beválogatás feltételei a következők voltak:

- szövettani vizsgálattal igazolt daganatos betegség;
- a daganat képalkotó eljárásokkal és/vagy tapintással, szemmel látható,
- a tulajdonos írásos beleegyező nyilatkozata és együttműködési hajlandósága;
- az állat nem szenved más súlyos betegségben;

- az állat várható élettartama 3 hétnél hosszabb.

Alkalmazott vizsgálo módszerek

Az állatok a vizsgálatba történt beválasztáskor klinikai vizsgálaton estek át. Olyan betegeket választottunk a vizsgálathoz, amelyek esetében a daganat tapintható és látható (mérőszalaggal mérhető) volt. A klinikai vizsgálat során részletes protokollban rögzítettük az állatok általános állapotát, adatait, a kórelőzményt, a laboratóriumi alapértékeket, a tüneteket, a daganat jellemzőit (méret, lokalizáció, szám, metastasis). A műtéti úton nyert mintából kórszövettani vizsgálattal megállapításra került a daganat típusa, és szükség szerint laboratóriumi vérvizsgálatot (leucosis) és RTG vizsgálatot is végeztünk.

Betegkövetés

A vizsgálatba beválasztott állatoknál – a vizsgálatok elvégzése és a diagnózis felállítása után – meghatároztuk a Dd-víz adagot (*első vizsgálat*). Az állatok állapotát *havi kontroll vizsgálatok* során követtük. Vizsgáltuk az állat általános állapotában illetve a daganat vonatkozásában bekövetkezett változásokat (méret, metastasis, nyirokcsomók, klinikai tünetek), valamint rögzítettük a tulajdonos által észlelt változásokat, tapasztalatokat. A kezelés hatékonyságának illetve a

1. táblázat Dd-víz hatása kutya és macska daganataira

Daganat helyeződése/típusa	Gyógyult	Javul	Nem változik	Romlik
Kutyák				
Emlő	2	7	-	-
Epithelioma	2	-	-	-
Diffúz seminoma	-	-	1	-
Rectum	-	1	-	-
Malignus melanoma	-	-	-	3
Macskák				
Lymphoid leucosis	1	3	-	-
Összesen	5	11	1	1

betegség stádiumának definiálására az alábbi kategóriákat használtuk:

- CR (complete response): gyógyult (daganatmentes);
- PR (partial response): javult (a daganat mérete legalább 20%-kal csökkent);
- NC (no change): nincs változás (a daganat mérete nem változott);
- PD (progression of disease): romlott (a daganat mérete és/vagy száma nőtt).

A kezeléseket általában 6 hónapig folytattuk, majd a *végző vizsgálat* során értékeltük az eredményeket.

EREDMÉNYEK

Daganatos kutyák és macskák bevonásával vizsgáltuk a deutérium-megvonás daganatellenes hatását, valamint a testtömeg, tumortömeg és a szükséges Dd-víz dózis közötti összefüggést.^{6,7,8,9} A protokollba bevont hús állat kezelése során kapott eredményeket az **1. táblázat**ban mutatjuk be. A daganat szövettani besorolása minden esetben megtörtént.

A táblázatból kitűnik, hogy a Dd-víz nagy hatékonysággal alkalmaztuk emlődaganatos, epitheliomás kutyák és lymphoid leucosisos macskák esetében. A Dd-víz javulást eredményezett rectumdaganatos kutyánál, és megállította egy gyorsan növekvő heredaganat (diffúz seminoma) növekedését.

Korábbi közleményünkben⁷ bemutattuk egy lymphoid leucosisos

macska esetét, amit két további esetleírással kívánunk kiegészíteni.

Egy kutya emlő daganatának mérete 10 x 6 cm, amely mellett számos 2-3 cm-es, kisebb tumor is tapintható volt. A patológusok a daganatot szövettanilag adenocarcinomának diagnosztizálták. A Dd-víz alkalmazását követően a kisebb daganatok teljes regressziója következett be 1-2 hónapon belül, a nagyobb daganat térfogatcsökkenésével párhuzamosan. Öt hónappal később a daganat mérete 6 x 4 cm, majd további négy hónap elteltével 3 x 2 cm volt, amit műtétilag eltávolítottak (**1. ábra, 1. állat**).

Hat emlődaganatos kutya tumortérfogatának alakulását mutatja be az **1. ábra**. Az ábráról kitűnik, hogy két esetben (**1. és 3. állat**) sikerült daganatmentességet elérni, három állatnál (**2., 4. és 5. állat**) 35-67%-os daganattérfogatcsökkenés következett be. A 6. jelzésű állatnál a daganattérfogatcsökkenését nem tapasztaltuk a vizsgálat nyolc hónapja alatt, de az áttétek száma csökkent.

II. Kiemeljük egy heredaganatos kutya esetét, diffúz seminoma szövettani diagnózissal (**1. kép**). 90 ppm D-tartalmú Dd-víz hatására a daganat növekedése megállt, és bár nem következett be regresszió, a többhónapos kezelés ideje alatt a daganat mérete stagnált. A kezelés felüggesztését követően a betegség progrediált, a daganat növekedésnek indult, majd mérete ismét stagnált a készítmény újbóli adását követően.

3. táblázat A Vetera-DDW-25 A.U.V. adagolási sémája az állat testtömegének függvényében

Testtömeg kg	Napi dózis
1-5 ttkg	25-75 cm ³
6-10 ttkg	75-150 cm ³
11-15 ttkg	150-300 cm ³
16-20 ttkg	300-400 cm ³
21-30 ttkg	400-500 cm ³
31-40 ttkg	500-600 cm ³
41-50 ttkg	600-750 cm ³
51-60 ttkg	750-1000 cm ³
61 ttkg felett	1000-1500 cm ³

MEGBESZÉLÉS

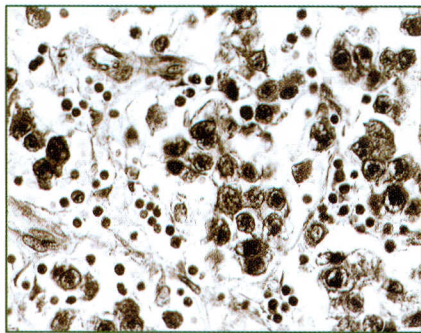
Már az *in vitro* kísérletek során nyilvánvaló volt, hogy a deutérium-megvonásra a különböző sejtvonalak eltérő módon reagálnak. Ez elsősorban a deutérium-megvonás következtében fellépő gátlás hosszában volt nyilvánvaló, ami prosztatata- és emlődaganat esetében 24-48 órára is képes volt gátolni a sejtosztódást, miközben melanoma sejtvonalnál a gátlás mindössze 6 órán keresztül érvényesült. Ez a megfigyelésünk összhangban van a kutyáknál megfigyelttel, mert míg emlődaganat esetében különösen jó eredményt sikerült elérni, addig melanomás kutyák esetében hatástalannak bizonyult a 90 ppm-es Dd-víz alkalmazása. A különböző érzékenység feltételezhetően a sejtosztódás szignálrendszerében meglévő genetikai különbségekkel magyarázható, ezek felderítése további intenzív kutatást igényel.

A kezelés célja, hogy a Dd-víz alkalmazásával csökkentjük a deutérium koncentrációját a beteg állat szervezetében. A Dd-víz olyan mennyiségben és minőségben (a megfelelő D-koncentráció alkalmazásával) kell biztosítani az állatok számára, mely a megfelelő adagolás révén maximális hatást fejt ki. Mivel a Vetera-DDW-25 deutérium tartalma alacsony (25

2. táblázat

A Vetera-DDW-25 A.U.V. adagolási sémája a kezelési idő függvényében

Kezelési idő	Vetera-DDW-25 és ivóvíz keverési arány	Végző D-koncentráció
1-2. hónap	0,5 l Vetera-DDW-25 + 0,5 l ivóvíz	87,5 ± 10 ppm
2-4. hónap	0,6 l Vetera-DDW-25 + 0,4 l ivóvíz	75,0 ± 10 ppm
5-6. hónap	0,7 l Vetera-DDW-25 + 0,3 l ivóvíz	62,5 ± 10 ppm
7-10. hónap	0,8 l Vetera-DDW-25 + 0,2 l ivóvíz	50,0 ± 10 ppm
11-14. hónap	0,9 l Vetera-DDW-25 + 0,1 l ivóvíz	37,5 ± 10 ppm



1. kép: Diffúz seminoma szövettani képe. Nagy atípusos tumorsejtek között kis lymphoid sejtek láthatók. (HEx200)
Histological picture of a diffuse seminoma. Lymphoid cells are visible between the big atypical tumor cells.

ppm), a gyógyszert ivóvízzel kell hígítani a kezelési idő függvényében (2. táblázat). A megfelelő D-tartalmú Dd-vízből elfogyasztásra javasolt mennyiség napi dózisa 25-1500 cm³ között változhat, figyelembe véve a beteg állat testtömegét (3. táblázat). A Vetera-DDW-25 készítményt az állatok szívesen fogyasztották, a kezelést jól tolerálták.

A Dd-víz alkalmazásakor legáltalánosabban jelentkező mellékhatás a levertség, bágyadtság, aluszékonyság volt. Állatoknál a kísérő tünetek általában 1-2 héttel a kezelés megkezdése után jelentkeztek és néhány hétig tartottak. A jelenség a Dd-víz által kiváltott tumornekrozisnak tulajdonítható, mely jól indikálja a Dd-víz hatását is. Az adagolás szempontjából fontos a kísérő tünetek alakulásának követése, mert a Dd-víz keverési arányának változtatása, alacsonyabb értékre történő beállítása akkor indokolt, amikor az állatnál már megszűnik az aktuális dózis mellett jelentkező bágyadtság, aluszékonyság. Szintén fontosnak tartjuk kiemelni, hogy a bágyadtság, aluszékonyság elsősorban akkor jelentkezik, amikor a daganattömeg viszonylag nagy és a készítmény által kiváltott reakció gyors. Ez a

D-deplációra érzékeny daganattípusoknál következhet be. Az állatok hosszú távú követésével kidolgozható, optimalizálható, hogy milyen utókezelési stratégia révén lehet a teljes gyógyulást elérni, megelőzve a kiújulást. A humán tapasztalatokból kiindulva javasoljuk a készítményt műtétek után is alkalmazni, ezzel is csökkentve a visszaesés valószínűségét, illetve alkalmazása a műtétek előtt javíthatja az állat operabilitását. A deutérium-depláció elvén működő Vetera-DDW-25 A.U.V. alkalmas az állati daganatok széles spektrumának hatékony kezelésére.

BERKÉNYI, T. DVM, SZABÓ, M., JÁKLI, GY., JANCsó, G., SOMLYAI, G.: DEUTERIUM DEPLETION IN TUMOUR THERAPY

The first publications about the role of deuterium in biological systems appeared only recently. Results showed that mice transplanted with human tumour cells presented partial or full regression of neoplasms after drinking deuterium depleted water. The authors of this article investigated the effects of deuterium depleted water in dogs and cats and found that decreased deuterium concentration leads to stopping the growth of tumours, decrease in their volume and size or even full regression of the neoplasm. 20 dogs and cats were treated with Dd water from which 5 recovered fully, 11 showed partial response to the treatment, 1 showed no change, and in 3 cases progression of the disease was observed. Dd water was effectively in mammary tumours, epitheliomas and lymphoid leucosis. It stopped the growth of diffuse seminoma and induced partial regression of rectal tumours. A product containing deuterium depleted water was

IRODALOMJEGYZÉK

1. Collins, C.J.; Bowman, N.S. at al.: *Isotope Effects in Chemical Reactions*. Van Nostrand Reinhold, New York, 1971.
2. Wiberg, K. B.: *The deuterium isotope effect*. Chem. Rev. 1955; 55: 713-43.
3. Jameson, C.J.: *The dynamic and electronic factors in isotope effects on NMR parameters*. In: Buncl, E.; Jones, J.R. at al.: *Isotopes in the physical and Biomedical Sciences Vol. 2* Elsevier, Amsterdam, 1991. 2-54.
4. Yurtsever, Y.; Gat, J.R.: *Stable isotopes in precipitation: data from the IAEA network*. In: Gat, C.J.; Gonfiantini, R. at al.: *Stable Isotope Hydrology* International Atomic Energy Agency, Vienna, 1981. 103-114.
5. Somlyai G.; Jancsó G.; Jákli Gy.; Vass K.; Barna B.; Lakics V.; Gaál, T.: *Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells*. FEBS Lett. 1993. 317: 1-4.
6. Somlyai G.; Jancsó G.; Jákli Gy.; Laskay G.; Galbács Z.; Galbács G.; Kiss A.S.; Berkényi T.: *A csökkentett deutérium-tartalmú víz biológiai hatása*. Természet-gyógyászat 1996. 10: 29-32.
7. Berkényi T.; Somlyai G.; Jákli Gy.; Jancsó G.: *Csökkentett deutérium-tartalmú (Dd) víz alkalmazása az állatgyógyászatban*. Kisállatorvoslás 1996. 3: 114-5.
8. Somlyai G.; Laskay G.; Berkényi T.; Galbács Z.; Galbács G.; Kiss S.A.; Jákli Gy.; Jancsó G.: *Z. Onkologie/Journal of Oncology*, 1998. 30: 4, 91-94.
9. Somlyai, G.; Laskay, G.; Berkényi, T.; Jákli, Gy.; Jancsó, G.: *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds 1997*. Edited by J.R. Heys and D.G. Melillo a 1998 John Wiley & Sons Ltd. Paper 24, 137-141.
10. Gyöngyi, Z.; Somlyai, G.: *Deuterium depletion can decrease the expression of c-myc, Ha-ras and p53 gene in carcinoma-treated mice*. In *Vivo*. (közlésre elfogadva)

recently registered under the name Vetera-DDW-25. The product for human use is in the 2nd phase of clinical examinations.