

A természetben megtalálható deutérium biológiai jelentősége: a deutériumdepletio daganatellenes hatása

SOMLYAI GÁBOR DR.¹ ■ MOLNÁR MIKLÓS DR.² ■ LASKAY GÁBOR DR.³
SZABÓ MARIANN DR.⁴ ■ BERKÉNYI TAMÁS DR.⁵ ■ GULLER IMRE DR.⁶
KOVÁCS ANDRÁS DR.⁶

¹HYD Rákkutató és Gyógyszerfejlesztő Kft., Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kóréletani Intézet, Budapest

³Szegedi Tudományegyetem, Növénybiológiai Tanszék, Szeged

⁴Magán-állatorvosi rendelő, Budapest

⁵Alpha-Vet Állatkórház, Székesfehérvár

⁶Szent János Kórház, Urológiai Osztály, Budapest

A felszíni vizekben a deutérium (D) koncentrációja több mint 16 mmol/l (150 ppm), az élő szervezetekben 10 mmol/l fölötti. A csökkentett deutériumtartalmú (30±5 ppm) vízzel folyó kutatások során korábban azt tapasztalták, hogy a deutériummegvonás gátolta a sejtosztódást *in vitro* különböző tumoros sejtvonalakban (PC-3, humán prosztatatumor; MDA, humán emlőtumor; HT-29, humán vastagbél-tumor; M14, humán melanoma). A csökkentett deutériumtartalmú víz tumorregressziót idézett elő humán eredetű tumorral xenotranszplantált, immunszuppresszált egerekben (MDA és MCF-7 humán emlőtumor, PC-3 prosztatatumor), és apoptózist indukált *in vitro* és *in vivo*. A csökkentett deutériumtartalmú víz (25±5 ppm) részleges vagy teljes tumorregressziót idézett elő spontán tumoros kutyákban és macskákban. A készítményt 1999-ben daganatellenes állatgyógyszerként törzskönyvezték (Vetera-DDW-25 A.U.V., 13/99 FVM). Injekciós változatát klinikai vizsgálatban sikeresen tesztelték. Az Országos Gyógyszerészeti Intézet 5621/40/95 számú engedélye alapján, a GCP-elvek betartásával lefolytatott randomizált, kettős vak elrendezésű humán fázis II klinikai vizsgálat szignifikáns különbséget igazolt a kontroll- és a kezelt csoport között a vizsgált paraméterek vonatkozásában. Egyéves utánkövetés során a csökkentett deutériumtartalmú víz szignifikánsan csökkentette a prosztatatumoros betegek halálozási arányát, miközben a túlélés hosszát szignifikánsan növelte. Az eredmények azt igazolják, hogy a sejtek képesek szabályozni a deutérium/hidrogén (D/H) arányát és ennek változtatásával elindítani bizonyos molekuláris folyamatokat, amelyeknek kulcsszerepük van a sejtciklus szabályozásában. Feltételezzük, hogy nem az intracelluláris pH változása, hanem az azt kísérő D/H arány változása adja meg a sejteknek a jelet az S-fázisba lépéshez. A D-koncentráció csökkenése beavatkozik a szignáltranszdukciós folyamatokba, így idézve elő a tumor regresszióját. A D szerepének felismerése a sejtosztódás szabályozásában új lehetőségeket nyit meg a daganatterápia és a megelőzés területén, hozzájárulva ezzel a jelenlegi daganatellenes terápiák hatékonyságának növeléséhez.

Kulcsszavak: deutérium, deutériumdepletio, sejtosztódás, fázis II klinikai vizsgálat, daganatterápia

Biological significance of naturally occurring deuterium: the antitumor effect of deuterium depletion

The concentration of deuterium is about 150 ppm (over 16 mmol/L) in surface water and more than 10 mmol/L in living organisms. Experiments with deuterium depleted water (30±5 ppm) revealed that due to D-depletion 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*. Deuterium depleted water (25±5 ppm) induced complete or partial tumor regression in dogs and cats with spontaneous malignancies, it was registered as anticancer for veterinary use in 1999 (Vetera-DDW-25® A.U.V., 13/99 FVM). The hypodermic preparation of the registered veterinary drug was successfully tested in clinical investigations. Under the permission of the Hungarian Institute of Pharmacology (No. 5621/40/95) a randomized, double blind controlled, human Phase II clinical trial with prostate cancer was performed, in compliance with GCP principles, which exhibited a significant difference between the control and treated groups with respect to the examined parameters, median survival time and the extension of life-span. We suggest that 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 may open new perspectives in cancer treatment and prevention helping to increase the effectiveness of current oncotherapies.

Keywords: deuterium, deuterium depletion, cell proliferation, Phase II clinical trial, oncotherapy

(Beérkezett: 2010. március 1.; elfogadva: 2010. június 30.)

Rövidítések

D = deutérium; DDW = deuterium depleted water; ppm = parts per million; PSA = prosztataspecifikus antigén; CR = teljes remisszió; PR = részleges remisszió; NC = nincs változás; PD = a betegség progressiója

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 a hidrogén közötti kémiai különbség megnyilvánul biológiai rendszerekben is. Az elmúlt évtizedekben a vizsgálatok során elsősorban nehézvizet (D₂O) alkalmaztak nagy koncentrációban, és azt tapasztalták, hogy ez jelentősen befolyásolta az adott biológiai rendszerben lejátszódó folyamatokat [3, 4]. A nehézvíz élettani hatása nem meglepő, ha figyelembe vesszük, hogy az élő szervezetek jelentős része víz, és hogy a nehézvíz sok tulajdonságában különbözik a közösleges víztől (H₂O) [2]. Olvadáspontja közel 4 °C-kal, forráspontja 1,5 °C-kal magasabb, 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 hidrogénhidak deutériumhidak váltják fel, az így kialakult deutériumkötések viszont erősebbek, mint a hidrogénkötések; ezzel magyarázható, hogy a fehérjék miért stabilabbak nehézvízben, és ellenállóbbak a denaturálással és a konformációs változásokkal szemben [3]. 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.

Éghajlati övünkön a felszíni vizek deutériumtartalma minimális ingadozással 150 ppm, szemben az Egyenlítő mentén lehulló 155 ppm vagy a Kanada északi részén, a kontinens belsejében mért 135–140 ppm koncentrációértékekkel [5]. Ha a D-koncentráció 150 ppm értéket 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 körülbelül 60%-a víz, ennek ismeretében korrigálva a fenti értékeket, valamint figyelembe véve, hogy a vízen kívül szerves vegyületek is tartalmaznak deutériumot, szervezetünk deutériumkoncentrációja 12–14 mmol/l. Összehasonlításképpen megemlítjük, hogy az emberi vérben a kalcium körülbelül 2 mmol/l, a magnézium 1 mmol/l, a kálium 4 mmol/l koncentrációban van jelen.

A fenti értékeket figyelembe véve kézenfekvő megvizsgálni, hogy betölt-e valamilyen szerepet a deutérium biológiai rendszerekben, hiszen alacsonyabb koncentrációban lévő elemek (kalcium, magnézium, kálium) mennyisége is csak szűk koncentrációtartományon belül változhat, és e makroelemek létfontosságúak az életműködések szempontjából.

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. Megközelítésünk újszerűsége abban rejlik, hogy megvizsgáltuk, vajon a deutériummegvonás, a csökkentett deutériumtartalmú közeg indukál-e választ a különböző biológiai rendszerekben. A vizsgálatok során, amelyeket deutériumban különböző mértékben szegényített víz felhasználásával végeztünk (25–110 ppm D), azt tapasztaltuk, hogy a természetben jelen lévő deutérium kulcsszerepet játszik a sejtekben zajló folyamatok szabályozásában [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. A kísérletek során kapott eredmények alapján azt feltételezhetjük, hogy a sejtekben létezik egy D-H anyagcsere, amely szabályozza a D/H arányát és ezen keresztül számos biokémiai, élettani folyamatot.

Sejtek szaporodása D-depletált tápfolyadékban

A sejtosztódás szabályozására vonatkozó első vizsgálatokat állati sejttenyészetekkel *in vitro* végeztük (L929, MDA-MB-231, MCF-7, A4) [6, 7, 8]. Megállapítottuk, hogy a természetesnél alacsonyabb deutériumtartalmú tápfolyadékban a sejtek szaporodása 5–10 óras késéssel indult be, de az osztódásra 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 rövid időn belül adaptálódnak is az új közeghez. Eredményeinket később megerősítették az Oncotech, Inc. (Irvine, Amerikai Egyesült Államok) laboratóriumaiban végzett vizsgálatok [7]. Az első kísérletsorozatban PC-3 (prosztatata-), MCF-7 (emlő-) és M14 (melanoma-) sejtvonalakon követték nyomon a ³H-timidin DNS-be történő beépülését a tápfolyadékcsere után. A deutériummegvonást követően valamilyeni sejtvonalnál tapasztalható volt a gátlóhatás. Fontos megemlíteni, hogy a sejtvonalak érzékenysége eltérő 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 gátlást tapasztaltak, amikor G₀/G₁ fázisban szinkronizált sejtek kerültek a D-depletált tápfolyadékba. A gátlás mértéke 20% körüli értéknek adódott.

A fenti kísérletben a sejtek a D-koncentráció egyszeri csökkenésének voltak kitéve. Azért, hogy modellezzük az emberi szervezetben lejátszódó folyamatot, ami a D-koncentráció több hónapon keresztül tartó, napról napra bekövetkező csökkenését jelenti, a továbbiakban olyan vizsgálatot végeztünk, amely során 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 petefészekdaganattal történtek *in vitro*. Az eredmények azt igazolták, hogy minél több lépcsőben ismétlődött meg a D-koncentráció csökkentése, annál erősebb volt a gátlóhatás, amely 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, hanem fokozható is [7].

Később kimutattuk, hogy HT-29 humán vastagbél-tumoros sejtvonal szaporodása szintén gátolható D-depletált tápfolyadékban. Külön hangsúlyozzuk, hogy az egyidejűleg vizsgált egészséges myometrialis sejtvonal esetében a csökkentett deutériumtartalmú közeg alig befolyásolta a sejtek szaporodási ütemét [14].

Kísérletek humán tumorról transzplantált egerekkel

Miután az *in vitro* kísérletek jelezték, hogy a D-depletált közegben a sejtek szaporodása később indul be, illetve a gátlóhatás a D-koncentráció többszöri csökkentésével fokozható is, a továbbiakban azt vizsgáltuk, hogy a DDW milyen hatással van egerekbe ültetett emberi tumorok növekedésére. Az első kísérletet két különböző emlősejtvonallal végeztük (MDA, MCF-7). Az állatok itatását a transzplantálást követő napon kezdtük el 30 ppm koncentrációjú DDW-vel. Három hónappal később a két kontrollcsoportban lévő 11 (5+6) tumoros állat közül csak 1 élt, benne a tumor spontán visszafejlődött, míg a kezelt csoportokban a 17 (9+8) tumoros

1. táblázat | A deutériumdepletio csökkenti a tumor növekedését humán prosztata-tumorsejtekkel (PC-3) xenotranszplantált CBA/CA egerekben

Napok	Átlagos tumortérfogat (cm ³)	
	Kontroll (22)	Kezelt (22)
32.	1,2	1,2
39.	3,5	1,8
53.	6,3	3,0
74.	11,0	4,3
88.	15,5	6,0

állat közül 11-ben megállt a kezdeti tumornövekedés, majd teljes tumorregresszió következett be [6].

Két további, független egérkísérletben a D-megvonás PC-3 humán prosztata-tumorra gyakorolt hatását vizsgáltuk. Az első, prosztata-tumorról végzett kísérletben az állatok (22 állat a kontroll-, 22 a kezelt csoportban) itatása (94 ppm D) a transzplantációt követő 32. napon kezdődött. Ekkor az átlagos tumortérfogat mindkét csoportban 1,2 cm³ volt, ami 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 [8] a DDW-t fogyasztó csoportban (1. táblázat).

A második kísérletet szintén PC-3 prosztata-tumorról végeztük, ezúttal sejt szinten vizsgálva a DDW daganatellenes hatását. A transzplantálást követően mindkét csoporttal normál D-tartalmú vizet itattunk 18 napig, amíg a tumor kifejlődött. Ezt követően a kezelt csoport két hétig DDW-t fogyasztott, majd az állatokat leöltük. A DDW gátlóhatása makroszkóposan is megnyilvánult, a kezelt csoportban az átlagos tumortérfogat 40%-kal volt kisebb. Fontos megemlíteni, hogy ebben a csoportban a tumor szinte szabályos gömb alakú volt, míg a kontrollcsoportban diffúzan, a környező szöveteket infiltrálva növekedett. Mikroszkóppal vizsgálva a kontroll- és kezelt csoportból származó tumorokban a mitózisban és apoptózisban lévő sejtek arányát, azt tapasztaltuk, hogy a kontrollcsoportban 3,6%:1,0%, míg a kezelt csoportban 1,5%:3,0% arányban fordultak elő, igazolva a D-megvonás apoptózist indukáló hatását [8, 9]. Orosz kutatók szintén igazolták, hogy az alacsony deutériumtartalmú víz gátolta sarcomatoid tumorról transzplantált egerekben a tumorok növekedését [10].

A csökkentett deutériumtartalmú daganatellenes állatgyógyszerrel szerzett tapasztalatok

Az engedélyeztetési eljárás lefolytatása után az ÁOGYTI 1999-ben 13/99 FVM számon törzskönyvezte az első, deutériumdepletio elvén működő gyógyszert kedvezelés-

2. táblázat | A deutériumdepletio hatása emlő- és végbéltumorra *in vivo*

Primer tumor lokalizációja	Kutya (esetszám)	Macska (esetszám)	Kezelés hossza	CR		PR		NC	PD
				Műtét + Vetera	Vetera	Műtét + Vetera	Vetera		
Emlő	81	14	2–6 hónap	40 (42%)	11 (11%)	9 (10%)	10 (11%)	12 (13%)	13 (13%)
Végbél	43	3	2–6 hónap	4 (9%)	19 (41%)	–	4 (9%)	15 (32%)	4 (9%)

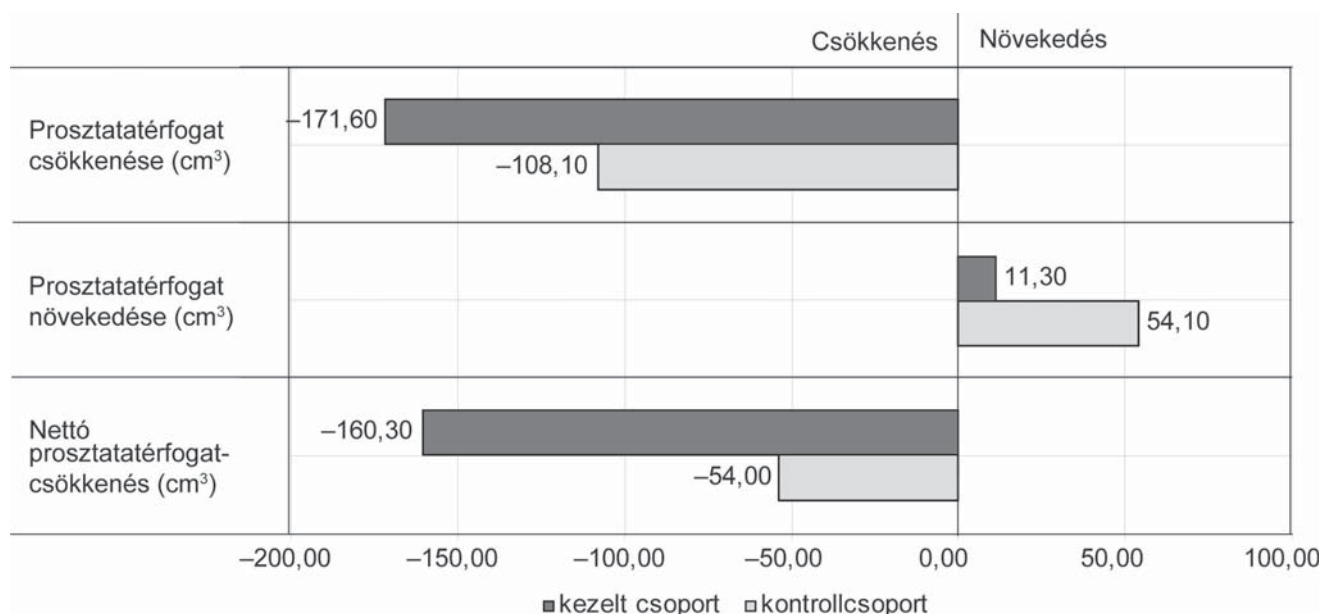
CR = teljes remisszió; PR = részleges remisszió; NC = nincs változás; PD = a betegség progressziója; Vetera = Vetera-DDW-25 A.U.V., 25 ppm D

ből tartott daganatos kisállatok kiegészítő kezelésére. A 2. táblázat emlő- és végbéldaganattal kezelt állatokkal kapott eredményeinket foglalja össze. A táblázatból kitűnik, hogy az állatok felénél teljes gyógyulást lehetett elérni, 10–20%-uknál részleges regresszió történt, 13–32% esetében nem történt érdemi változás, és mindössze 9–13%-nál progrediált a betegség. Megjegyezzük, hogy leukosisos kutyáknál nem tapasztaltunk javulást, míg macskaleukosis esetében 75%-os hatékonyságot igazolt a csökkentett deutériumtartalmú gyógyszer. Szintén általános tapasztalat volt, hogy sarcomatoid tumorok esetében a készítmény *per os* alkalmazása az esetek mintegy felénél meg tudta állítani a betegség progresszióját, míg másik felénél nem bizonyult elég hatékonynak [15].

Humán fázis II klinikai vizsgálat

Az OGYI 5621/40/95 számú engedélye alapján randomizált, kettős vak elrendezésű humán fázis II klinikai

vizsgálatot folytattunk le prosztatatumoron. A vizsgálatba bevont betegek közül 44 beteg adatai kerültek végső értékelésre. A placebocsoportban 22 beteg 150 ppm-es, normál D-tartalmú vizet, a kezelt csoportba sorolt 22 beteg 85 ppm-es, csökkentett deutériumtartalmú vizet fogyasztott. A vizsgálat két karja homogén volt a betegek stádium szerinti megoszlása és a konvencionális kezelés típusa szerint. A szövettani besorolás szerint a két csoport között nem szignifikáns heterogenitás volt kimutatható, mert a kezelt csoportba csak 1, míg a kontrollcsoportba 3 anaplasticus adenocarcinómával kezelt beteg került. A klinikai vizsgálat folyamán a hatóanyagkaron 8 betegnek megszűntek a vizeleti panaszai, miközben ilyen esemény nem történt a placebocsoportban (egzakt Armitage-teszt: $p = 0,0014$; egzakt Fisher-teszt: $p = 0,0041$). Ez a megfigyelés összhangban volt a rectalis ultrahangvizsgálat során kapott prosztataterfogat-értékekkel (1. ábra), mert a kezelt csoportban (22 beteg) összességében nettó 160 cm³ prosztataterfogat-csökkenés következett be, míg a



1. ábra | A prosztataterfogat változása a humán fázis II klinikai vizsgálat kezelt és kontrollcsoportjában

placebocsoportban (21 beteg, 1 beteget kizártunk az értékelésből a beteg korai halála miatt) ez az érték mindössze 54 cm³ volt (Wilcoxon-féle signed-rank: p = 0,0019). Ezen eredmények összhangban voltak a PSA-mérés eredményeivel is, mert a hatóanyagkaron 15 betegnél csökkent a PSA értéke 50%-ot meghaladó mértékben, miközben a placebo csoportban csak 9 beteg esetében.

A kezelt csoportban 7 beteg esetében állapítottak meg részleges remissziót (PR), míg a placebokaron csak 1 esetben (egzakt Armitage-teszt: p = 0,027; egzakt Fisher-teszt: p = 0,046). A négy hónapig tartó vizsgálat után a betegek egyéves túlélését értékelve, 22 betegből 20 beteg volt életben a hatóanyagkaron, míg 22-ből 13 a placebokaron (Logrank-teszt: p = 0,029). Ez azt jelenti, hogy 2 beteg halt meg a hatóanyagkaron, míg 9 a placebokaron (Fisher-teszt: p = 0,034) [11, 16].

Következtetések

Az elmúlt évek során különböző biológiai rendszerekben változtattuk meg a közeg deutériumtartalmát, vizsgáltuk a deutériumdepletio hatását. Minden esetben azt tapasztaltuk, hogy a deutériumkoncentráció csökkentése jelentős változásokat idézett elő, azt bizonyítva, hogy az élő rendszerek, amelyek az évmilliók során a 150 ppm körüli értékhez adaptálódtak, érzékelik a deutérium hiányát, és reagálnak a deutériumkoncentráció változására. Figyelembe véve a deutériumra vonatkozó ismereteinket, a molekuláris biológia elmúlt évtizedekben elért eredményeit, feltételezhető, hogy az eukaryotákban az évmilliók során kialakult egy olyan szabályozási rendszer, amely érzékeny a D/H arány sejtekben bekövetkező változására. Ezt támaszthatják alá azok a kísérleti eredmények, amelyek szerint a DDW gátolta a tumorképződésben kitüntetett szerepet játszó gének expresszióját (pl. *c-myc*, *Ha-ras*, *p53*) [17]. Tüdőrákos betegek esetei is támogatják a prosztata tumoron folytatott fázis II klinikai vizsgálat eredményeit; négy agyi áttételes beteg esetében 26,6, 54,6, 21,9 és 33,4 hónapos túlélést tapasztaltunk a feldolgozás során, közülük egy beteg az inoperábilis agyi áttétel diagnosztizálása után kilenc évvel is életben van [18].

Külföldi kutatók eredményei is megerősítik a deutériumdepletio biológiai, élettani hatását. Űrkutatással foglalkozó orosz szaklapokban a csökkentett deutériumtartalmú víz alkalmazását javasolták a Mars-expedíció legénysége számára [19], hogy csökkentsék a daganatos betegségek kialakulásának a magas háttérsugárzás miatt megemelkedett kockázatát. A csökkentett deutériumtartalmú víz tartós fogyasztása fokozta az immunrendszer működését, lassította a kísérleti emlősállatok öregedési folyamatait, a gamma-besugárzásnak kitett, DDW-vel itatott kísérleti állatok szemlencséje nem károsodott a sugárzás hatására, megőrizte átlátszóságát [20]. Más kutatások a DDW immunrendszert stimu-

láló és radioprotektív hatását igazolták [21]. A D eukaryotákban játszott kitüntetett szerepét erősíti az is, hogy a D-hiány gátolta a csíranövények hajtásainak növekedését [22] és aktiválta a membrán hidrogén-transzport-folyamatait [12].

A kísérletes eredmények alapján feltételezhető, hogy a sejtekben létezik egy olyan szubmolekuláris szabályozási rendszer (SMRS), amely a D/H arány változtatásán keresztül egyidejűleg képes befolyásolni a gének és fehérjék aktivitását. Ez a felismerés új célpontként szolgálhat a daganatterápia számára. A jövőben további fázis II–III klinikai vizsgálatoknak kell kijelölniük a deutériumdepletio helyét az onkoterápiában.

Irodalom

- [1] Collins, C. J. A., Bowman, N. S.: Isotope effects in chemical reactions. Van Nostrand Reinhold, New York, 1971.
- [2] Jancsó, G.: Isotope effects. In: Handbook of Nuclear Chemistry, Volume 2. Eds: Vértes, A., Nagy, S., Klencsár, Z., Dordrecht, Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2003, 85–116.
- [3] Rundel, P. W., Ehleringer, J. R., Nagy, K. A.: Stable isotopes in ecological research. New York, Springer, 1988.
- [4] Katz, J. J., Crespi, H. L.: Isotope effects in biological systems. In: Isotope effects in chemical reactions. Eds: Collins, C. J., Bowman, N. S. New York, Van Nostrand Reinhold, 1971, 286–363.
- [5] Yurtsever, Y., Gat, J. R.: Stable isotope hydrology. In: International atomic energy agency. Eds: Gat, J. R., Gonfiantini, R., Vienna, Austria, 1981, 103–142.
- [6] Somlyai, G., Jancsó, G., Jákló, G., és mtsai: Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells. FEBS Letters. 1993, 317, 1–4.
- [7] Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T. és mtsai: Naturally occurring deuterium may have a central role in cell signalling. In: Synthesis and Application of Isotopically Labelled Compounds. Eds: Heys, J. R., Mellilo, D. G. John Wiley & Sons Ltd., 1998, 137–141.
- [8] Somlyai, G., Laskay, G., Berkényi, T. és mtsai: The biological effects of deuterium-depleted water, a possible new tool in cancer therapy. Z. Onkol./J. of Oncol., 1998, 30, 91–94.
- [9] Somlyai G.: Csökkentett deutérium-tartalmú víz, új lehetőség a daganatterápiában. Komplementer Medicina, 1998, 2, 6–9.
- [10] Turusov, V. S., Siniak, I. E., Grigor'ev, A. I. és mtsai: Low-deuterium water effect on transplantable tumors. Vopr. Onkol., 2005, 51, 99–102.
- [11] Somlyai, G., Jancsó, G., Jákló, Gy. és mtsai: The biological effect of deuterium depleted water, a possible new tool in cancer therapy. Anticancer Res., 2001, 21, 1617.
- [12] Laskay, G., Somlyai, G., Jancsó, G.: Reduced deuterium concentration of water stimulates O₂-uptake and electrogenic H⁺-efflux in the aquatic macrophyte *Elodea Canadensis*. Journal of Deuterium Sciences, 2001, 10, 17–23.
- [13] Somlyai G.: A deutérium depletio hatása IV. stádiumban lévő, emlőtumoros betegek várható túlélésére. Komplementer Medicina, 2004, 8, 30–35.
- [14] Somlyai G.: Győzzük le a rákot! AKGA Kiadó, Budapest, 2000.
- [15] Szabó M., Sági Z., Berkényi T. és mtsai: A deutérium-megvonás hatása állati tumorokra és azok patológiás képére. Az Állatorvos, 2003, 3, 22–23., 26–27.
- [16] Kovács, A., Guller, I., Krempels, K. és mtsai: Statistical Evaluation of the Consumption of Deuterium-Depleted Water as an Effective Treatment Option for Prostate Cancer, a Double Blind, Randomized Phase II Clinical Trial. Integrative Cancer Therapy 2009. (sent for publication)

- [17] Gyöngyi, Z., Somlyai, G.: Deuterium depletion can decrease the expression of c-myc, Ha-ras and p53 gene in carcinogen-treated mice. *In Vivo*, 2000, 14, 437–439.
- [18] Krempels, K., Somlyai, I., Somlyai, G.: A retrospective evaluation of the effects of deuterium depleted water consumption on four patients with brain metastases from lung cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 2008, 7, 172–181.
- [19] Siniak, I. E., Turusov, V. S., Grigoriev, A. I. és mtsai: Consideration of the deuterium-free water supply to an expedition to Mars. *Aviakosmicheskaia i Ekologicheskaia Meditsina/Aerospace and Environmental Medicine*, 2003, 37, 60–63.
- [20] Abrosimova, A. N., Rakov, D. V., Siniak, I. E.: The “light” water effect on lenticular opacity development in mice after repeated low dose gamma-irradiation. *Aviakosm Ekolog. Med.*, 2009, 43, 29–32.
- [21] Bild, W., Stefanescu, I., Haulica, I. és mtsai: Research concerning the radioprotective and immunostimulating effects of deuterium-depleted water. *Rom. J. Physiol.*, 1999, 36, 205–218.
- [22] Kíss S. A.: Deutérium az új mikroelem és annak a biokémiai hatásai. *Magyar Kémikusok Lapja*, 2003, 58, 41–45. és 2003, 58, 135.

(Somlyai Gábor PhD,
Budapest, Pf. 695, 1539
e-mail: gsomlyai@hyd.hu)

Deutériummegvonás Preventa[®] termékcsalád



A **Preventa[®]** csökkentett deutériumtartalmú termékcsalád a HYD Rákkutató és Gyógyszerfejlesztő Kft. szabadalma alapján kapható a magyar piacon. A Preventa kúraszerű fogyasztásával lecsökkenthető a szervezet deutériumtartalma. A több mint 10 éve forgalomban lévő termékek megvásárolhatók gyógynövényboltokban, egyes gyógyszertárakban.

A HYD Rákkutató és Gyógyszerfejlesztő Kft. a közelmúltban megnyitotta első **Preventa[®] szaküzletét** a Budapest **XII. kerület, Kék Golyó utca 20.** szám alatt (az Országos Onkológiai Intézettel szemben). Nyitva tartás: hétköznap 8-17, szombaton 9-13 óra.

A szaküzlettel megegyező címen található a **Kék Golyó 20. választó klub**, ahol havi rendszerességgel tartanak felvilágosító előadásokat.



További információ: +36-1-365-1660