

REVIEW

Open Access

# Fermentuotas kviečių gemalų ekstraktas – maisto papildas ar priešvėžinis vaistas?

Thomas Mueller, Wieland Voigt\*

## Santrauka

**Įvadas:** Fermentuotas kviečių gemalų ekstraktas (FKGE), savo sudėtyje turintis 2-metoksi-benzokvinono ir 2,6 – dimetoksi-benzokvinono molekules, pasižymi specifiniu biologiniu poveikiu vėžinėms ląstelėms. FKGE sąveikauja su anaerobinės glikolizės, pentozų ciklo fermentais ir ribonukleotidų reduktaze. FKGE sukelia žymų antiproliferacinį poveikį ir skatina vėžinių ląstelių žūtį aktyvindamas apoptozę kaspazių-poli-(ADP ribozės)-polimerazės keliu. FKGE sinergetiškai veikia su įvairiais priešvėžiniais vaistais ir stiprina antimetastatinį priešvėžinių vaistų poveikį eksperimentiniuose modeliuose. Be to, FKGE moduliuoja imuninės sistemos atsaką, slopindamas MHC I komplekso ekspresiją ir aktyvindamas TNFα ir kitų citokinų gamybą. Tyrimų, atliktų naudojant F-344 žiurkių modelį, duomenys įrodo, kad FKGE slopina storosios žarnos vėžio išsivystimą. Duomenys gauti iš randomizuoto II fazės klinikinio tyrimo, į kurį buvo įtraukti melanoma sergantys pacientai, rodo, kad skiriant dakarbazino ir FKGE derinį, reikšmingai pailgėja gyvenimo trukmė iki ligos progresavimo (PFS) ir pagerėja bendras išgyvenamumas. Panašūs duomenys gauti ir tiriant FKGE poveikį kolorektalinio vėžio atveju. Be minėto poveikio, remiantis keletu tyrimų duomenimis, FKGE pagerina bendrą gyvenimo kokybę.

**Išvados:** Apibendrinant galima teigti, kad FKGE, kaip nereceptinio maisto papildas, skyrimas vėžiu sergantiems pacientams yra kliniškai pagrįstas. Tačiau, siekiant geriau įvertinti FKGE, kaip papildomo terapinio komponento, naudą chemoterapijos metu, būtini tolimesni randomizuoti, kontroliuojami ir didelės apimties klinikiniai tyrimai.

**Raktažodžiai:** Fermentuotas kviečių gemalų ekstraktas, in vitro poveikis, in vivo poveikis, klinikinis aktyvumas.

## Įvadas

Dauguma vėžiu sergančių pacientų ilgainiui patiria anoreksijos ir vėžinės kacheksijos sukeltus simptomus [1]. Vėžio sukeltos kacheksijos patogenezė dar nėra visiškai aiški. Manoma, kad ją lemia daugiaveiksnis procesas, susidedantis iš neuroendokrininių hormonų poveikio, priešūždegiminių citokinų (IL-6, TNF-α) aktyvinimo, IGF-1 ekspresijos slopinimo ir proteolizę sukeliančio veiksnio išskyrimo navikiniame audinyje [1,2]. Klinikiniai kacheksijos simptomai yra išsekimas, bendras silpnumas, nuovargis. Šie simptomai žymiai pablogina vėžiu sergančio paciento gyvenimo kokybę [1]. Ląstelės lygmenyje, be jau minėtų poveikių, kacheksija sukelia imuninio atsako slopinimą ir metabolinę disfunkciją [3]. Pagal naujausių tyrimų duomenis ji yra nepriklausomas prognostinis veiksnys, rodantis mažėjantį pacientų išgyvenamumą. Be to, žymus kūno masės netekimas yra susijęs su blogesniu atsaku į gydymą [2,3]. Todėl specifinių maisto papildų skyrimas turėtų būti pradėtas prieš atsirandant ryškiam kūno masės netekimui, ypaš

sergant tokiomis vėžio formomis, kurioms būdinga sunki kacheksija [3]. Vienas iš dabartinėje klinikinėje praktikoje naudojamų mitybos papildų, skirtų vėžiu sergantiems pacientams, yra fermentuotas kviečių gemalų ekstraktas (FKGE) (žinomas firminiu Avemar® pavadinimu), kurs prieinamas kai kuriose pasaulio šalyse, kaip nereceptinis maisto papildas. Kaip ir kiti maisto papildai, FKGE savo sudėtyje turi daug sudėtinių medžiagų. Tačiau, remiantis naujausių tyrimų, atliktų su įvairiais kviečių gemalų ekstraktais, duomenimis, manoma, kad pagrindines biologines FKGE savybes lemia dvi glikozidinės 2-metoksi-benzokvinono ir 2,6 – dimetoksi-benzokvinono molekules [3,4]. Patentuotas FKGE gamybos procesas susideda iš kviečių gemalų išgavimo, fermentacijos, vykdomos naudojant *Saccharomyces cerevisiae*, fermentuoto skysčio atskyrimo, sausinimo ir granuliuojimo [3]. Laboratorinius standartus atitinkantis junginys gaunamas, vykdant aiškiai

apibrėžtą ir chromatografijos būdu kontroliuojamą gamybos procesą. Nepaisant įvairaus FKGE aktyvumo, jokio reikšmingo toksinio, mutageninio ar genotoksinio poveikio tyrimų metu nebuvo nustatyta [5]. Be to, FKGE nedidina tradicinės chemoterapijos sukeliama toksiškumo ir neslopina jos terapinio poveikio [6,7].

Šio straipsnio tikslas yra aptarti ir apibendrinti Avemar® veikimo mechanizmo, klinikinio ir preklinikinio aktyvumo piktybinių ligų metu, tyrimų duomenis.

## **Veikimo mechanizmai**

### ***Metabolinis poveikis***

Lyginant su sveiku audiniu, vėžinėms ląstelėms būdinga hipermetabolinė būseną, kurios metu ypač padidėja gliukozės metabolizmas ir išskiriamas didelis laktatų kiekis [8]. Vykstant neoksidacinei ribozės sintezei, gliukozė naudojama kaip substratas. Tai būtina sąlyga intensyviai nukleorūgščių gamybai, kuri vyksta greitai besidauginančiose vėžinėse ląstelėse. FKGE slopina gliukozės pasisavinimą vėžinėse ląstelėse ir sąveikauja su anaerobinės glikolizės ir pentozų fosfatų kelio (PPP) fermentais, tokiais kaip transketolazė, gliukozės-6-fosfat-dehidrogenazė (G6PDH), laktat-dehidrogenazė ir heksokinazė, kurie būtini sintetinant RNR ir DNR pirmtakų molekules [9-11]. Be glikolizės ir PPP slopinimo, FKGE sąveikauja su ribonukleotidų reduktaze ir taip slopina DNR prekursorių gamybą. Ribonukleotidų reduktazė yra svarbiausias de novo DNR sintezės fermentas, nes dalyvauja verčiant ribonukleotidus deoksi-ribonukleotid-trifosfatais, kurie yra DNR sintezės prekursoriai [12]. Slopinamas gliukozės metabolizmas ir DNR sintezė, FKGE slopina vėžinių ląstelių proliferaciją. Žmogaus vėžinėse ląstelėse dažnai nustatomas padidėjęs ribonukleotidų reduktazės aktyvumas, kuris paverčia šį fermentą priešvėžinės terapijos taikiniu. Kaip ir kiti priešvėžiniai vaistai (gemcitabinas, fludarabinas, klofarabinas), FKGE ženkliai slopina ribonukleotidreduktazę HT29 žmogaus storosios žarnos vėžio ir HL-60 promielocitinės leukemijos ląstelių linijose [13,14].

FKGE slopina ciklooksigenazės I ir II aktyvumą. Ciklooksigenazė yra fermentas, dalyvaujantis sintetinant prostaglandinus iš arachidono rūgšties. Prostaglandinai reguliuoja uždegiminiuosius procesus, todėl, remiantis šia FKGE savybe, galima paaiškinti teigiamą gydomąjį poveikį sergant reumatoidiniu artritu [15].

### ***Antiproliferacinis poveikis***

Buvo atlikti tyrimai (įskaitant mūsų), kurių metu, naudojant in vivo ir in vitro modelius, buvo tirtas antiproliferacinis FKGE poveikis žmogaus navikinių ląstelių linijoms [8,10,13,16-22]. Atliekant didelės apimties priešvėžinių vaistų in vitro tyrimą, kurio

metu buvo naudojamos žmogaus storosios žarnos, sėklidžių, skydliaukės, galvos, kaklo, kiaušidžių, krūties, skrandžio, gimdos kaklelio vėžio, hepatomos, melanomos, glioblastomos, nesmulkių ląstelių plaučių vėžio (NSCLC) ir neuroblastomos ląstelių linijos, rastas priešnavikinis FKGE aktyvumas. Tyrimo metu nustatyta inhibitorinė koncentracija (IC50), kuri svyruoja nuo 0,04 iki 0,7 mg/ml, atitinka kitų tyrimų rezultatus [6,23]. Skirtingų žmogaus vėžinių ląstelių linijų arba ksenografiniuose modeliuose FKGE pasižymi nuo dozės priklausomu naviko augimą slopinančiu poveikiu [9,10,13,18-20,23,24]. Atrodo FKGE sukelia ląstelių žūtį, aktyvindamas apoptozę kaspazių-poli-(ADP ribozės)-polimerazės keliu [9,17].

Pastebėta, kad, be minėtų poveikių, FKGE didina tamoksifeno aktyvumą nuo estrogenų priklausomo (ER teigiamo) krūties vėžio ląstelėse [23,25,26]. In vitro tyrimo metu, naudojant storosios žarnos vėžio ląstelių linijas, nustatytas sinergistinis FKGE ir 5-fluoruracilo (5-FU), oksiplatinos ir irinotekano poveikis [6]. In vivo tyrimų metu nustatyta sinergistinė FKGE sąveika su 5-FU ir dakarbazinu (DTIC) melanomos (pelių B16 ląstelių linijos) ir storosios žarnos vėžio (žmogaus HCR-25 ląstelių linijos) modeliuose. Tyrimo metu pastebėta, kad FKGE ir citotoksinių vaistų (5-FU, DTIC) derinys mažina naviko dydį storosios žarnos vėžio modelyje ir abiejuose modeliuose slopina metastazių atsiradimą [19,26]. Szende kartu su bendraautorais tyrė FKGE, 5-FU, DTIC ir adriablastino derinio poveikį MCF-7, HepG2 ir Vero ląstelių linijoms, bei vinorelbino, ciklofosfamido ir doksorubicino poveikį 3LL-HH linijai. Tyrimo metu nerasta jokio žymesnio FKGE ir priešvėžinių vaistų sinergistinio poveikio [7]. Taip pat nustatyta, kad FKGE skyrimas kartu su priešvėžiniais vaistais nedidina bendro chemoterapijos toksinio poveikio [7].

### ***Antimetastatinis poveikis***

Pirmą kartą antimetastatinį FKGE poveikį apibūdino Hidvegi su bendraautorais, naudodamas pelių blužnies-kepenų ir raumenų-plaučių metastazių modelius su 3LL-HH, B16 ir HCR-25 ląstelių linijomis [19]. Visuose vėžio modeliuose kasdieninė 3 g/kg FKGE dozė žymiai sumažino kepenų ir plaučių metastazių dažnį, lyginant su kontroline grupe [19]. Be to, FKGE sinergistiškai veikė derinyje su DTIC ir 5-FU ir sumažino melanomos (B16) bei storosios žarnos vėžio (C38) metastazių dažnį [19]. Kito tyrimo metu nustatyta, kad FKGE derinyje su vitaminu C sumažina 3LL-HH (Levis plaučių karcinomos), B16 (melanomos), RWT-M (žiurkių nefroblastomos), HCR25 (žmogaus storosios žarnos vėžio) metastazių dažnį

[20]. Pažymėtina, kad B16 modelyje skiriant FKGE ir vitamino C derinį pasiekiamas geresnis efektas, nei skiriant vieną FKGE [20].

### ***Imunologinis poveikis***

Dalis klinikinių ir preklinikinių FKGE poveikių priklauso nuo imuninių atsaką moduluojančio veikimo. Vienas iš būdų, kuriuo vėžinės ląstelės išvengia imuninės sistemos poveikio, yra padidėjusi pagrindinio audinių suderinamumo komplekso I (MHC-I) ekspresija. FKGE slopina šį procesą, skatindamas specifinių tirozino liekanų fosforilinimą ir intraląstelinio kalcio koncentracijos didėjimą [21]. FKGE selektyviai slopina MHC-I ekspresiją piktybinių T ir B limfocitų paviršiuje, o periferinio kraujo monomorfonuklearinės sistemos ląstelės išlieka nepažeistos [21].

Navikinės ląstelės slopina ICAM-1 baltymo ekspresiją navikinio audinio endotelio ląstelių paviršiuje ir taip blogina imuninių ląstelių gebėjimą prieiti prie naviko audinio [27]. Sumažėjusi ICAM-1 ekspresija mažina leukocitų migraciją per bazinę kraujagyslių membraną ir slopina naviko leukocitinę infiltraciją. FKGE veikia sinergistiškai su TNF- $\alpha$  ir skatina ICAM-1 ekspresiją endotelio ląstelių paviršiuje, bei citokinių gamybą. FKGE priklausomai nuo dozės skatina TNF- $\alpha$  sekreciją mieloidinės kilmės ląstelėse [16]. Telekes ir bendraautorių atlikto tyrimo metu nustatyta, kad FKGE sužadina IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-5 ir IL-6 gamybą [16].

Kitas imuninę sistemą aktyvinantis FKGE poveikis buvo įrodytas Hidvegi ir bendraautorių atlikto tyrimo metu, naudojant odos transplantatą [19,28]. Eksperimento metu buvo naudojamos C57B1/10 pelės, kaip recipientai, ir B10 LP atmaina, kaip odos donoras. Vienai recipientų grupei buvo atlikta timektomija, kitai – ne. Pastebėta, kad FKGE žymiai pagreitina transplantato atmetimą toje recipientų grupėje, kurioje buvo atlikta timektomija. Tai rodo, kad FKGE mažina timektomijos sukeltą imuniteto nepakankamumą [19,28].

### ***Storosios žarnos vėžio prevencija***

Įrodyta, kad FKGE slopina storosios žarnos vėžio karcinogenezę. 83 proc. laboratorinių žiurkių (F-344) paskirtas azoksimetanas sukėlė storosios žarnos vėžį. Tačiau, azoksimetaną skiriant kartu su FKGE, vėžio atvejų dažnis sumažėjo iki 44,8 proc. Taip pat FKGE slopina pakitusios struktūros kriptų atsiradimą storosios žarnos gleivinėje [24]. Nors storosios žarnos vėžio karcinogenezę slopinantis FKGE poveikis, nustatytas šio tyrimo metu yra akivaizdus, tačiau tikslūs molekuliniai šio proceso mechanizmai dar nėra aiškūs.

### ***Klinikiniai tyrimai***

Preklinikinių tyrimų rezultatai rodo potencialų

priešvėžinį FKGE poveikį storosios žarnos vėžio ir melanomos atveju [19]. Atsižvelgiant į šiuos duomenis buvo organizuojami klinikiniai FKGE tyrimai. Buvo atliktas randomizuotas atviras II fazės tyrimas, į kurį įtraukti III-ios stadijos melanoma sergantys pacientai, gydomi adjuvantine chemoterapija. Vienai tiriamųjų grupei paskirtas 12 mėnesių DTIC kursas. Kita tiriamųjų grupė kartu su DTIC gavo ir kasdieninę 8,5 g FKGE dozę per os. Tiriamųjų grupę sudarantys 52 pacientai buvo stebėti 7 metus. Pirmoje grupėje nustatytas PFS yra 29,9 mėnesiai, o antroje grupėje, gaunančioje DTIC ir FKGE, PFS siekia 55,8 mėnesius. Atitinkamai OS pasiekia 44,7 mėnesius pirmoje ir 66,2 mėnesius antroje grupėje. Rezultatai laikyti reikšmingi, kai  $p < 0.05$ . Be to, naudojant DTIC ir FKGE derinį, mažėja nepageidaujamas chemoterapijos poveikis [29].

1998 metais atliktas vienas didelės apimties kohortinis III fazės klinikinis tyrimas ir du II fazės pilotiniai kolorektalinio vėžio klinikiniai tyrimai [30-32]. Pirmasis tyrimas, aprašytas Jakab ir bendraautorių, buvo multicentrinis ir atviras, t.y. priklausymas vienai arba kitai tiriamųjų grupei priklausė nuo paciento pasirinkimo. Tiriamųjų grupei, sudarytai iš 170 pacientų, buvo paskirtas standartinis radikalus chirurginis gydymas kartu su radioterapija ir/arba chemoterapija. Dėl atviro tyrimo dizaino tiriamosios grupės buvo neproporcingos. Daugiau pacientų, ypač III ir IV vėžio stadijos, pateko į FKGE grupę [32]. Vis dėlto, FKGE grupėje nustatyti aukštesni išgyvenamumo rodikliai. Mažiau kaip 10 proc. FKGE grupės pacientų pasireiškė nepagaidaujami poveikiai, iš kurių dažniausiai pasitaikė pykinimas, vėmimas, viduriavimas, meteorizmas, ankstyvas sotumo jausmas ir vidurių užkietėjimas [32].

Tiriant pacientus, sergančius krūties ir plaučių vėžiu, nustatyta, kad FKGE netik pagerina PFS ir OS rodiklius, bet ir pacientų gyvenimo kokybę [15]. Į tyrimą buvo įtrauta 16 plaučių vėžiu sergančių pacientų, kuriems buvo taikyta radioterapija arba chemoterapija, bei 8 mėnesius paskirtas FKGE. Gyvenimo kokybė vertinta, naudojant EORTC QLQ-C30 klausimyną. Praėjus 12 savaičių nuo FKGE skyrimo pradžios, nustatytas žymus gyvenimo kokybės rodiklių pagerėjimas. Ši tendencija stebima viso tyrimo metu [15]. Kitas multicentrinis gyvenimo kokybės tyrimas atliktas su krūties vėžiu sergančiais pacientais, kuriems papildomai buvo paskirtas FKGE. Į tyrimą įtraukti 55 pacientai, kurių gyvenimo kokybės pokyčiai vertinti pagal EORTC QLQ-C30 klausimyną. Vidutinis stebėjimo laikotarpis buvo 32 mėnesiai. Po 3 mėnesių gydymo laikotarpio, pastebėtas žymus fizinių ir emocinių funkcijų, bei bendros sveikatos būklės

pagerėjimas. Rezultatai laikyti reikšmingi, kai  $p < 0.05$ . Be to, pastebėta, kad sumažėjo pykinimas, nemiga ir vidurių užkietėjimas. Ši tendencija stebima viso tyrimo metu [15].

Į atvirą III fazės multicentrinį klinikinį tyrimą įtraukta 60 pacientų, sergančių III ir IV stadijos galvos ir kaklo srities vėžiu. Pacientai buvo suskirstyti į dvi tiriamąsias grupes. Pirmos grupės tiriamieji gavo standartinį priešvėžinį gydymą (SAT). Antroje grupėje tiriamiesiems kartu su SAT buvo paskirtas ir FKGE [33]. Naudojant SQOLI (Spitzer's Quality of Life Index) klausimyną, po 2 mėnesių gydymo antroje tiriamųjų grupėje buvo nustatyti aukštesni gyvenimo kokybės įverčiai, lyginant su pirma grupe [33].

Atliekant preklininius tyrimus su ciklofosfamido ir radioterapijos paveiktomis laboratorinėmis pelėmis, pastebėta, kad FKGE skatina trombocitų ir retikulocitų regeneraciją [34]. Remiantis tuo, buvo atliktas atviras pilotinis klinikinis tyrimas, į kurį buvo įtraukti vėžiu sergantys vaikai, siekiant nustatyti, ar FKGE, skiriamas kartu su citotoksinais vaistais, gali sumažinti gydymo sukeltos febrilios neutropenijos dažnį, lyginant su kontroline grupe [35]. Pirmoje tiriamųjų grupėje, kuriai buvo paskirtas gydymas citotoksinais vaistais ir FKGE, nustatytas 24,8 proc. febrilios neutropenijos dažnis (30 atvejų). Antroje grupėje febrilios neutropenijos dažnis siekė 43,4 proc. (46 atvejai). Rezultatai laikyti reikšmingi, kai  $p < 0.05$ . Viso tyrimo metu, abejose tiriamųjų grupėse nebuvo užfiksuoti priektybinio proceso progresavimo požymiai. Autoriai tyrimo išvadose teigia, kad FKGE turėtų būti skiriamas vėžiu sergantiems vaikams, siekiant sumažinti su gydymu susijusios febrilios neutropenijos dažnį [35].

### **Aptarimas**

Maisto papildai dažnai skiriami vėžiu sergantiems pacientams, siekiant sumažinti ligos sukeltus simptomus, sustiprinti priešvėžinės terapijos poveikį ir susilpninti jos sukeltus nepageidaujamus reiškinius. Dalis jų pasižymi specifiniu priešvėžiniu poveikiu. Vienas iš tokių maisto papildų yra FKGE (Avemar®).

Preklininiai in vivo ir in vitro tyrimų rezultatai patvirtina antiproliferacinį, antimetastatinį ir imunologinį FKGE poveikį [6,13,15,19,21]. Be to, nustatyta FKGE sąveika su tam tikrais viduląsteliniais metaboliniais keliais [9,10,13,15]. Atsižvelgiant į preklininių tyrimų duomenis, buvo organizuojami kolorektalinio vėžio ir melanomos klinikiniai tyrimai. Jų metu nustatyta, kad FKGE pagerina pacientų išgyvenamumo rodiklius ir atsaką į chemoterapiją [29-32]. Šie preklininių ir klinikinių tyrimų rezultatai verčia iškelti klausimą: ar FKGE yra tik maisto papildas, ar priešvėžinis vaistas?

Atsižvelgiant į tyrimų duomenis, turėtų būti atliekamas tolimesnis FKGE poveikio vėžiu

sergantiems pacientams vertinimas. FKGE pasižymi selektyviu poveikiu vėžinėms ląstelėms, nes sąveikaudamas su hipermetabolinės būsenos ląstelėmis, slopina jų DNR sintezės prekursorių gamybą. Šią išvadą patvirtina Comin-Anduix ir bendraautorių atlikto tyrimo duomenys [9]. Be to, FKGE būdingas platus terapinis langas ir žemas šalutinių poveikių dažnis, nustatytas in vivo tyrimų metu [19,29,32]. Klinikinių ir preklininių tyrimų rezultatai rodo, kad FKGE veikia ir sinergistiškai su citostatinais ir kitais priešvėžiniais vaistais [6,18,19,21,23,29,32]. G6PDH slopinimas sensibilizuoja vėžines ląsteles radiacijos poveikiui ir didina radioterapijos efektyvumą [36,37].

FKGE sudėtyje yra daugybė veikliųjų medžiagų. Pagrindiniai FKGE komponentai, nuo kurių priklauso antiproliferacinis ir metabolinis FKGE poveikis, yra 2-metoksi-benzokvinono ir 2,6-dimetoksi-benzokvinono molekulės. Hidvegi ir bendraautorių atlikto tyrimo, naudojant odos transplantato modelį, duomenys rodo, kad kiti komponentai yra susiję su imunostimuliaciniu FKGE poveikiu [28]. Kita vertus, Fajka-Boja kartu su bendraautoriais savo tyrimo išvadose teigia, kad FKGE slopina MHC-I komplekso ekspresiją piktybinių T ir B limfocitų paviršiuje, nors šio proceso mechanizmas dar nėra visiškai aiškus. Tikėtina, kad su šiuo fenomenu bent iš dalies yra susijusi FKGE kvinonų frakcija. Pastebėta, kad Jurkat linijos T limfocitus paveikus vien kvinonų frakcija, MHC-I ekspresija sumažėja 70 proc. Po pilno FKGE eksprakto poveikio, MHC-I ekspresija ląstelių paviršiuje sumažėja iki 90 proc. [21] MHC-I ekspresijos slopinimas ląstelėje yra lydimas sumažėjusios intraląstelinio kalcio koncentracijos ir tirozino liekanų fosforilavimo [21]. Be minėto poveikio, FKGE skatina TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-4 ir INF- $\gamma$  išskyrimą [16,38]. Apibendrinant, galima teigti, kad priešvėžinis ir antimetastazinis FKGE poveikis priklauso nuo imunomoduliacijos ir tiesioginio citotoksinio veikimo.

FKGE, skiriant rekomenduojamomis dozėmis, yra gerai toleruojamas. FKGE būdingas paltus terapinis langas [26]. Skiriant FKGE, pasireiškia ne vien tik priešnavikinis poveikis, bet ir pagerėja vėžiu sergančių pacientų gyvenimo kokybė [15]. Tai susiję su metaboliniu FKGE poveikiu vėžinėms ląstelėms. FKGE sąveikauja su PPP fermentais, slopina nukleorūgščių sintezę, skatina gliukozės oksidaciją ir lipidų sintezę. Tai slopina vėžio proceso progresavimą, skatina svorio augimą ir gerina bendrą organizmo būklę [15, 39]. Pastebėta, kad FKGE pasižymi panašiu metaboliniu poveikiu kaip ir imatinibas (Glivec®) [40].

Tiriant FKGE poveikį skirtingoms vėžio rūšims, buvo atlikta keliolika klinikinių tyrimų.

Vertinant tyrimų duomenis, pastebėta, kad FKGE būdingas savitas preklinišinis ir klinišinis veikimo profilis, priklausantis nuo skirtingų veikimo mechanizmų derinio. Remiantis šiais duomenimis, FKGE galėtų būti skiriamas kaip nereceptinis maisto papildas vėžiu sergantiems pacientams, arba kaip papildomas chemoterapijos komponentas.

Received:29 June 2011 Accepted:5 September 2011  
Published:5 September 2011

\*Correspondence: University of Halle, Department of Internal Medicine, Oncology/Hematology and Hemostaseology, Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle/Saale, Germany

#### Literatūra:

1. Tisdale MJ: **Mechanisms of cancer cachexia.** *Physiol Rev* 2009, 89(2):381-410.
2. Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, Reddy K, Hastings S, Exterman M, Balducci L, et al: **Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment.** *Curr Treat Options Oncol* 11(3-4):107-117.
3. Telekes A, Hegedus M, Chae CH, Vekey K: **Avemar (wheat germ extract) in cancer prevention and treatment.** *Nutr Cancer* 2009, 61(6):891-899.
4. Szent-Györgyi A: **Biological oxidation and cancer.** *Int J Quant Chem: Quant Biol Symp* 1982, 9:27-30.
5. Heimbach JT, Sebestyen G, Semjen G, Kennepohl E: **Safety studies regarding a standardized extract of fermented wheat germ.** *Int J Toxicol* 2007, 26(3):253-259.
6. Mueller T, Jordan K, Voigt W: **Promising cytotoxic activity profile of fermented wheat germ extract (Avemar) in human cancer cell lines.** *J Exp Clin Cancer Res* 2011, 30:42.
7. Szende B, Marcsek Z, Kocsis Z, Tompa A: **Effect of simultaneous administration of Avemar and cytostatic drugs on viability of cell cultures, growth of experimental tumors, and survival tumor-bearing mice.** *Cancer Biother Radiopharm* 2004, 19(3):343-349.
8. Boros LG, Cascante M, Lee WN: **Metabolic profiling of cell growth and death in cancer: applications in drug discovery.** *Drug Discov Today* 2002, 7(6):364-372.
9. Comin-Anduix B, Boros LG, Marin S, Boren J, Callol-Massot C, Centelles JJ, Torres JL, Agell N, Bassilian S, Cascante M: **Fermented wheat germ extract inhibits glycolysis/pentose cycle enzymes and induces apoptosis through poly(ADP-ribose) polymerase activation in Jurkat T-cell leukemia tumor cells.** *J Biol Chem* 2002, 277(48):46408-46414.
10. Boros LG, Lapis K, Szende B, Tomoskozi-Farkas R, Balogh A, Boren J, Marin S, Cascante M, Hidvegi M: **Wheat germ extract decreases glucose uptake and RNA ribose formation but increases fatty acid synthesis in MIA pancreatic adenocarcinoma cells.** *Pancreas* 2001, 23(2):141-147.
11. Reddy BS, Hirose Y, Cohen LA, Simi B, Cooma I, Rao CV: **Preventive potential of wheat bran fractions against experimental colon carcinogenesis: implications for human colon cancer prevention.** *Cancer Res* 2000, 60(17):4792-4797.
12. Takeda E, Weber G: **Role of ribonucleotide reductase in expression in the neoplastic program.** *Life Sci* 1981, 28(9):1007-1014.
13. Illmer C, Madlener S, Horvath Z, Saiko P, Losert A, Herbacek I, Grusch M, Krupitza G, Fritzer-Szekeres M, Szekeres T: **Immunologic and biochemical effects of the fermented wheat germ extract Avemar.** *Exp Biol Med* (Maywood) 2005, 230(2):144-149.
14. Shao J, Zhou B, Chu B, Yen Y: **Ribonucleotide reductase inhibitors and future drug design.** *Curr Cancer Drug Targets* 2006, 6(5):409-431.
15. Boros LG, Nichelatti M, Shoenfeld Y: **Fermented wheat germ extract (Avemar) in the treatment of cancer and autoimmune diseases.** *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1051:529-542.
16. Telekes A, Kiss-Toth E, Nagy T, Qwarnstrom EE, Kusz E, Polgar T, Resetar A, Dower SK, Duda E: **Synergistic effect of Avemar on proinflammatory cytokine production and Ras-mediated cell activation.** *Ann N Y Acad Sci* 2005, 1051:515-528.
17. Saiko P, Ozsvar-Kozma M, Graser G, Lackner A, Grusch M, Madlener S, Krupitza G, Jaeger W, Hidvegi M, Agarwal RP, et al: **Avemar, a nontoxic fermented wheat germ extract, attenuates the growth of sensitive and 5-FdUrd/Ara-C cross-resistant H9 human lymphoma cells through induction of apoptosis.** *Oncol Rep* 2009, 21(3):787-791.
18. Saiko P, Ozsvar-Kozma M, Madlener S, Bernhaus A, Lackner A, Grusch M, Horvath Z, Krupitza G, Jaeger W, Ammer K, et al: **Avemar, a nontoxic fermented wheat germ extract, induces apoptosis and inhibits ribonucleotide reductase in human HL-60 promyelocytic leukemia cells.** *Cancer Lett* 2007, 250(2):323-328.
19. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi-Farkas R, Szende B, Paku S, Pronai L, Bocsi J, Lapis K: **MSC, a new benzoquinone-containing natural product with antimetastatic effect.** *Cancer Biother Radiopharm* 1999, 14(4):277-289.
20. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi-Farkas R, Paku S, Lapis K, Szende B: **Effect of Avemar and Avemar + vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals.** *Anticancer Res* 1998, 18(4A):2353-2358.
21. Fajka-Boja R, Hidvegi M, Shoenfeld Y, Ion G, Demydenko D, Tomoskozi-Farkas R, Vizler C, Telekes A, Resetar A, Monostori E: **Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines.** *Int J Oncol* 2002, 20(3):563-570.
22. Tejeda M, Gaal D, Szucs I, Telekes A: **Avemar inhibits the growth of mouse and human xenograft mammary carcinomas comparable to endocrine treatments.** *J Clin Oncol* 2007, 25:#21132.
23. Marcsek Z, Kocsis Z, Jakab M, Szende B, Tompa A: **The efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells is enhanced by a medical nutriment.** *Cancer Biother Radiopharm* 2004, 19(6):746-753.
24. Zalatnai A, Lapis K, Szende B, Raso E, Telekes A, Resetar A, Hidvegi M: **Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis**

- in **F-344 rats**. *Carcinogenesis* 2001, 22(10):1649-1652.
25. Tejada M, Gaal D, Szucs I, Telekes A: **Avemar inhibits the growth of mouse and human xenograft mammary carcinomas comparable to endocrine treatments**. *J Clin Oncol* 2007, 25(20):#21132.
  26. Johanning GL, Wang-Johanning F: **Efficacy of a medical nutriment in the treatment of cancer**. *Altern Ther Health Med* 2007, 13(2):56-63, quiz 64-55.
  27. Griffioen AW, Damen CA, Martinotti S, Blijham GH, Groenewegen G: **Endothelial intercellular adhesion molecule-1 expression is suppressed in human malignancies: the role of angiogenic factors**. *Cancer Res* 1996, 56(5):1111-1117.
  28. Hidvegi M, Raso E, Tomoskozi Farkas R, Lapis K, Szende B: **Effect of MSC on the immune response of mice**. *Immunopharmacology* 1999, 41(3):183-186.
  29. Demidov LV, Manziuk LV, Kharkevitch GY, Pirogova NA, Artamonova EV: **Adjuvant fermented wheat germ extract (Avemar) nutraceutical improves survival of high-risk skin melanoma patients: a randomized, pilot, phase II clinical study with a 7-year follow-up**. *Cancer Biother Radiopharm* 2008, 23(4):477-482.
  30. Koti C, Lengyel L: **Tumours of the sigma and rectum: the completion of post-operative chemotherapy with Avemar**. *Magy Seb* 2004, 57:168.
  31. Jakab F, Mayer A, Hoffmann A, Hidvegi M: **First clinical data of a natural immuno-modulator in colorectal cancer**. *Hepatogastroenterology* 2000, 47(32):393-395.
  32. Jakab F, Shoenfeld Y, Balogh A, Nichelatti M, Hoffmann A, Kahan Z, Lapis K, Mayer A, Sapy P, Szentpetery F, et al: **A medical nutriment has supportive value in the treatment of colorectal cancer**. *Br J Cancer* 2003, 89(3):465-469.
  33. Sukkar SG, Cella F, Rovera GM, Nichelatti M, Ragni G, Chiavenna G, Giannoni A, Ronzani G, Ferrari CA: **A multicentric prospective open trial on the quality of life and oxidative stress in patients affected by advanced head and neck cancer treated with a new benzoquinone-rich product derived from fermented wheat germ (Avemar)**. *J Nutr Metab* 2008, 1:37-42.
  34. Gidali J, Hidvegi M, Feher I, Lapis K: **The effect of Avemar treatment on the regeneration of leukocytes, thrombocytes and reticulocytes in sublethally irradiated or cyclophosphamide treated mice**. *First Congress of the Hungarian Society of Clinical Oncology*, Budapest 2000.
  35. Garami M, Schuler D, Babosa M, Borgulya G, Hauser P, Muller J, Paksy A, Szabo E, Hidvegi M, Fekete G: **Fermented wheat germ extract reduces chemotherapy-induced febrile neutropenia in pediatric cancer patients**. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004, 26(10):631-635.
  36. Tian WN, Braunstein LD, Apse K, Pang J, Rose M, Tian X, Stanton RC: **Importance of glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in cell death**. *Am J Physiol* 1999, 276(5 Pt 1):C1121-1131.
  37. Tuttle S, Stamato T, Perez ML, Biaglow J: **Glucose-6-phosphate dehydrogenase and the oxidative pentose phosphate cycle protect cells against apoptosis induced by low doses of ionizing radiation**. *Radiat Res* 2000, 153(6):781-787.
  38. Pfeiffer B, Preiß J, Unger C: **Avemar**. *Onkologie integrativ, Urban & Fischer Verlag München* 2006, 226-229.
  39. Cascante M, Boros LG, Comin-Anduix B, de Atauri P, Centelles JJ, Lee PW: **Metabolic control analysis in drug discovery and disease**. *Nat Biotechnol* 2002, 20(3):243-249.
  40. Boren J, Cascante M, Marin S, Comin-Anduix B, Centelles JJ, Lim S, Bassilian S, Ahmed S, Lee WN, Boros LG: **Gleevec (STI571) influences metabolic enzyme activities and glucose carbon flow toward nucleic acid and fatty acid synthesis in myeloid tumor cells**. *J Biol Chem* 2001, 276(41):37747-37753.