

REVIEW

Open Access

Fermentált búzacsíra-kivonat – táplálékkiegészítő* vagy rákellenes gyógyszer?

Thomas Mueller és Wieland Voigt**

Absztrakt

Háttér: A fermentált búzacsíra-kivonat (Avemar; fermented wheat germ extract, FWGE) egy több összetevőből álló készítmény, amely többek között 2-metoxi-benzokinont és 2, 6-dimetoxi-benzokinont tartalmaz; ezek felelősek feltehetően a biológiai hatások egy részéért. Az FWGE befolyásolja az anaerob glikolízist, a pentóz ciklust és a ribonukleotid-reduktázt. Szignifikáns antiproliferatív hatású, és apoptózist okoz a kaszpáz-poli [ADP-ribóz] polimeráz-útvonal aktiválásán keresztül. Az FWGE szinergisztikus kölcsönhatásba lép számos rákellenes gyógyszerrel, és antimetasztatikus tulajdonságának bizonyult egérmodellekben. Az FWGE továbbá az MHC-I komplex down-regulációja, valamint a TNF- α és különböző interleukin indukálása útján befolyásolja az immunválaszt. Az F-344 patkánymodell adatai igazolják az FWGE vastagbélrák-megelőző hatékonyságát.

Melanómában szenvedő betegek bevonásával végzett, II. fázisú, randomizált vizsgálat klinikai adatai szignifikáns jótékony hatást mutattak a dakarbazin-FWGE kombinációval kezelt betegek esetében a progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) és a teljes túlélés (overall survival, OS) tekintetében. Hasonlóképp, a kolorektális rákra vonatkozóan végzett vizsgálatokból származó adatok az FWGE kezelés jótékony hatására utaltak. Az OS és a PFS megnyújtása mellett az Avemar számos vizsgálatban javította az életminőséget.

Következtetés: Következtetésként elmondható, hogy az eddig rendelkezésre álló adatok igazolják az Avemar vény nélküli speciális – gyógyászati célú – tápszerként való alkalmazását rákos betegek esetében. További randomizált, kontrollált és széleskörű klinikai vizsgálatok szükségesek az FWGE alkalmazási értékének felmérésére kemoterápiás protokollok összetevőjeként.

Kulcsszavak: Fermentált búzacsíra-kivonat, *in vitro* hatások, *in vivo* hatások, klinikai aktivitás

Háttér

A rákos betegek többsége jellemzően tumoros kachexiában és anorexiában szenved a betegség ideje alatt [1]. A tumoros kachexia patogenézise máig nem ismert teljesen, de feltételezhetően a következőkre kiterjedő, többtényezős folyamat áll a háttérben: gyulladáshoz vezető citokinek, például az IL-6 vagy a TNF- α , neuroendokrin hormonok, az IGF-1 down-regulációja és a tumor proteolízist indukáló faktor [1,2]. Klinikai szempontból a tumoros kachexia folyamata kóros soványasághoz, gyengeséghez, az immunválasz gyengüléséhez és az anyagcsere zavarához [3] és fáradtsághoz vezet, az életminőség szignifikáns befolyásolása mellett [1]. Ezen felül a közelmúltból származó adatok a tumoros kachexiát a rövidebb túlélés független prediktoraként azonosítják, és arra utalnak, hogy azon rákos betegek esetében, akik testsúlya szignifikáns mértékben csökkent, nagyobb a kockázata a kezelés sikertelenségének [2,3]. Ezek az

eredmények a korai terápiás beavatkozás, például a speciális étrend fontosságát támasztják alá már a jelentős testsúlycsökkenés kialakulása előtt, különösen azon rákfajták esetében, amelyek köztudottan súlyos kachexiával járnak, mint például a hasnyálmirigyrák [3]. A rákban szenvedő betegek esetében klinikailag alkalmazott kiegészítő készítmények egyike a fermentált búzacsíra-kivonat (fermented wheat germ extract, FWGE), amelyet vény nélkül kapható speciális – gyógyászati célra szánt – tápszerként, Avemar® márkanévvel forgalmaznak a világ számos országában. Számos egyéb kiegészítő készítményhez hasonlóan, a fermentált búzacsíra-kivonat több száz vagy több ezer különféle molekulát tartalmaz, de a fermentált búzacsíra különféle kivonataival a közelmúltban végzett vizsgálatok alapján jelenleg úgy tűnik, hogy a búzacsírában glikozidként jelen lévő két kinon, a 2-metoxi-benzokinon és a 2, 6-dimetoxi-benzokinon felelhetnek az FWGE bizonyos biológiai tulajdonságaiért [3,4]. Az FWGE szabadalmaztatott gyártási folyamata a búzacsíra extrakciójából, *Saccharomyces cerevisiae*-vel való fermentálásából, a fermentációs folyadék szeparálásából, szárításból és granulálásból áll. E pontosan meghatározott és ujjenyomat-kromatográfiával kontrollált gyártási folyamat laboratóriumi

*Az Avemar Magyarországon speciális – gyógyászati célra szánt – tápszer daganatos betegek részére kategóriában szerepel az OÉTI nyilvántartásában.

**Correspondance: wieland.voigt@medizin.uni-halle.de
University of Halle, Department Internal Medicine, Oncology/Hematology and Hemostaseology, Ernst-Grube Str. 40, 06120 Halle/Saale, Germany

standardizált összetevőt eredményez [3]. A rendelkezésre álló búzacsíra-kivonat jelentős mennyisége fokozott preklinikai és klinikai kutatást tett lehetővé, ami számos hatásmechanizmus jellemzéséhez vezetett, és sokrétű, potenciális klinikai hatást igazolt. Szerteágazó hatásai ellenére jelentős toxicitás, mutagenitás vagy genotoxicitás nem volt megfigyelhető [5]. Önmagában való alkalmazása esetén kifejtett hatásai mellett a fermentált búzacsíra-kivonat nem növelte a hagyományos kemoterápia toxicitását és nem csökkentette annak aktivitását [6,7]

A jelen összefoglaló közlemény célja a rosszindulatú betegség esetében alkalmazott Avemar® hatásmechanizmusára, valamint preklinikai és klinikai aktivitására vonatkozóan rendelkezésre álló adatok összegzése és tárgyalása.

Hatásmechanizmusok

Metabolikus hatás

Az egészséges szövethez képest a rákos sejtek hipermetabolikus állapotúak, különösen felfokozott glükózfelhasználással és jelentős mennyiségű laktát termelésével [8]. A glükóz a gyorsan osztódó tumoros sejtek fokozott nukleinsav-termelése előfeltételének számít, nem oxidatív ribóz-szintézis útvonala szubsztrátuma. Az Avemar gátolja a rákos sejtek glükózfelvételét, és befolyásolja az anaerob glikolízis és a pentóz foszfát útvonala (PPP) enzimeit, például a transzketolázt, a glükóz-6-foszfát-dehidrogenázt, a laktát-dehidrogenázt és a hexokinázt, amelyek szükségesek az RNS és a DNS szintézis prekurzoraihoz. [9-11]. A glikolízis és a PPP gátlása mellett az FWGE a ribonukleotid-reduktáz gátlása útján a DNS-szintézist is zavarja. Ez a fehérje a de novo DNS-szintézis kulcsenzime, amely a ribonukleotidokat a DNS-szintézis prekurzorának számító dezoxiribonukleotid-trifoszfátá alakítja [12]. A cukoranyagcsere és a DNS-szintézis ezen kulcsfontosságú útvonalaik az ilyen jellegű gátlása hozzájárul az FWGE antiproliferatív tulajdonságához. A ribonukleotid-reduktáz gyakran up-regulált a humán rákos sejtekben, ezáltal az érintett sejteket a rákellenes kezelések vonzó célpontjává teszi. Számos más, rákellenes gyógyszerhez, például a gemcitabinhoz, a fludarabinhoz vagy a klorarabinhoz hasonlóan az FWGE esetében is kimutatták a ribonukleotid-reduktáznak a HT29 humán vastagbélrákos és a HL-60 humán promielocitózis leukémiás sejtvonalakban kifejtett, szignifikáns mértékű gátlását [13,14].

A DNS-szintézisre vonatkozó gátló hatása mellett az Avemar hasonló potenciállal gátolja a ciklooxygenáz-1 és ciklooxygenáz-2 aktivitását. A ciklooxygenázok a prosztaglandinok arachidonsavból való előállításának kulcsenzimeit. A prosztaglandinok szabályozzák a gyulladási folyamatokat, ami magyarázhatja az Avemar reumatoid artritiszben megfigyelt aktivitását [15].

Antiproliferatív hatás

Számos kutatócsoport, köztük a miénk is, vizsgálta az FWGE antiproliferatív hatását humán tumoros modellekben in vitro és in vivo körülmények között [8,10,13,16-22]. Egy nagy, in vitro rákellenes gyógyszervizsgálatban azt találtuk, hogy az Avemar potenciális tumorelles hatással bír vastagbélrákos, hererákos, pajzsmirigyrákos, petefészekrákos, nem-kissejtes tüdőrákos

(NSCLC), emlőrákos, gyomorrákos, fej- és nyakrákos, hepatómás, glioblastómás, melanómás, méhnyakrákos és neuroblastómás humán rákos sejtvonalak esetében. Az ezen adatállomány esetében rögzített IC50 tartomány 0,04 és 0,7 mg/ml közötti volt, ami összhangban áll a más csoportok által jelentett értékekkel [6,23]. Különböző sejtvonal vagy xenograft modellekben az FWGE dózisfüggő módon csökkentette a tumornövekedést [9,10,13,18-20,23,24]. Úgy tűnik, hogy az FWGE a kaspáz-PARP útvonalon keresztül, apoptózis kiváltásával fejt ki sejtölő hatását [9,17].

Monoterápiás aktivitása mellett említésre méltó, hogy az FWGE növelte a tamoxifen aktivitását ösztrogénreceptor-pozitív emlőrákos sejtekben [23,25,26]. A csoportunk által vastagbélrákos sejtvonalak esetében végzett in vitro vizsgálatokban az FWGE-5-FU, illetve oxaliplatin vagy irinotekán kombinációk additív-szinergikus gyógyszer-kölcsönhatást eredményeztek [6]. In vivo vizsgálatokban az FWGE-5-FU vagy FWGE-DTIC kombinációk szinergikus gyógyszerkölcsönhatást fejtettek ki vastagbélrákos (humán HCR-25 sejtvonal) és melanómás (rágcsáló B16 sejtvonal) egér tumormodellekben, a vastagbélrákos modellben a tumor méretének csökkenése, illetve mindkét modell esetében az áttétképződés incidenciájának csökkenése mellett [19,26]. Szende és munkatársai az FWGE-dakarbazin, adriablastin vagy 5-FU kombinációs kezeléseket értékelték MCF-7, HepG2 vagy Vero sejtvonalakban, illetve a vinorelbint, ciklofoszfamidot és doxorubicint 3LL-HH tumoros egerekben, és nem találtak szignifikáns mértékű gyógyszerkölcsönhatást, különösen nem az FWGE- okozta antagonistá hatást a citosztatikus gyógyszerhatás tekintetében [7]. Ezen felül az FWGE és a kemoterápia kombinációja nem növelték egerekben a toxicitást [7].

Antimetasztatikus hatás

A 3LL-HH, B16 és HCR-25 sejtvonalakat felhasználó lép-máj vagy izom-tüdő egér metasztázis modellben az FWGE monoterápia és citosztatikumokkal való kombinált kezelés antimetasztatikus hatását is leírták [19]. Mindhárom egérmodellben a szájon át alkalmazott, napi 3 g/kg FWGE dózis a májba vagy tüdőbe adott áttét szignifikáns csökkenését eredményezte a kontroll egerekhez képest [19]. Továbbá a DTIC vagy 5-FU készítménnyel kombinált FWGE szinergista módon csökkentette az áttétek számát a melanómás (B16) és a vastagbélrákos (C38) modellben [19]. Az FWGE önmagában, illetve C-vitaminnal való kombinált kezelésben csökkentette a metasztázis incidenciáját 3LL-HH (a Lewis tüdőrák variánsa), B16 (rágcsáló melanóma), RWT-M (patkány nefroblastóma) és HCR25 (humán vastagbélrák) esetében egérmodellekben [20]. Érdemes megjegyezni, hogy az FWGE + C-vitamin kombinált kezelés hatékonysága a B16 melanóma modellben elmaradt az FWGE monoterápiában rögzítettétől [20].

Immunológiai hatás

Az Avemar számos, preklinikai és klinikai hatása nem a szer közvetlen antiproliferatív vagy metabolikus hatásával, hanem az immunválasz befolyásolásával magyarázható.

A tumoros sejtek az immunrendszer, különösen a természetes ölüsejt általi elpusztításukat általában az MHC-I komplex túlex-

presszálásával védik ki. Kimutatható, hogy az FWGE a sejtfelszíni MHC-I osztályú fehérjék szignifikáns mértékű down-regulációját eredményezi [21]. E folyamat inkább szelektív volt a rosszindulatú T- és B-sejtek esetében, mivel az egészséges perifériás vér mononukleáris sejtekre nem volt hatással. Az MHC-I osztályú fehérjék down-regulációját több intracelluláris fehérje specifikus tirozin-foszforilációja és az intracelluláris kalciumkoncentráció megemelkedése előzte meg [21].

A tumorok különféle stratégiákat követnek az immunválasz kivédése érdekében. Az MHC-I osztályú fehérje túlexpresszálásához hasonlóan, az ICAM-1 fehérje csökkent expressziója a szolid tumor ereiben az endoteliális sejteken csökkenti az immunrendszer hozzáférést a tumorhoz [27]. A csökkent ICAM-1 kifejeződés csökkenti az érmembránon keresztüli leukocita-vándorlást, és így gátolja a tumor leukocita-infiltrációját. Kimutatták, hogy az FWGE up-regulálja az ICAM-1 kifejeződését a tumor endoteliális sejtjein, és a tumornekrózis-faktor-alfa e hatásával szinergikus hatású [16]. Ugyanezen vizsgálatban az FWGE citokinek termelődését indukálta. A toxikus küszöb az FWGE dózisfüggő módon indukálta a TNF- α szekrécióját a mieloid sejtek esetében, a limfoid sejtekre azonban nem gyakorolt ilyen hatást [16]. Telekes és munkatársai továbbá az interleukinok, például az IL-1 α , IL-2, IL-5 és IL-6 indukcióját jelentették [16].

Az FWGE immunstimuláns hatására való további utalások bőrgraft kísérletekkel állnak összefüggésben. [19,28]. A kutató csoport C57B1/10 egeret használt recipiensként, és B10 LP altörzset bórdonorként. A recipiens csoportot timektomizált és nem timektomizált egerekre osztották. A bőrátültetést követően az egereket vagy kezelték FWGE-vel vagy nem, és a bőr kilökődéséig eltelt időt mérték. Legfontosabb eredményként az Avemar szignifikánsan lerövidítette a bőrkilökődés idejét a timektomizált egér esetében, ami arra utal, hogy az FWGE javíthatja a timektómia okozta csökkent immunműködést [19,28].

Vastagbélrák prevenciója

Az FWGE azoximetán által előidézett vastagbél karcinogenezisre gyakorolt hatását F-344 patkányokban vizsgálták. A csupán azoximetán kezelésben részesülő patkányok 83%-ának esetében alakult ki vastagbélrák. Az azoximetán-FWGE kombinációs kezelésben részesülő patkányok esetében azonban a vastagbél tumor incidenciája 44,8%-ra csökkent. E hatást az aberráns kripták számának közel azonos mértékű csökkenése kísérte [24]. A fenti, szignifikáns mértékű eredmények ellenére e megfigyelés pontos molekuláris mechanizmusának feltérképezése még hátravan.

Klinikai vizsgálatok

Preklinikai adatok az FWGE potenciális aktivitására utaltak vastagbélrákban és melanómában [19]. Ennek következtében a klinikai kutatás e két ráktípusra fókuszált. Randomizált, nyílt, II. fázisú vizsgálatot végeztek III. stádiumú melanómában szenvedő betegek körében a 12 hónapig alkalmazott DTIC adjuváns kezelés és a DTIC-ből, valamint napi egyszer, szájon át alkalmazott, 8,5 g FWGE-ből álló kombinált kezelés összeha-

sonlítására [29]. 52 beteg vett részt a kezelésben és a legfeljebb hét évig tartó utánkövetésben. Statisztikai különbség nem volt a két csoport kiindulási paramétereiben. A vizsgálat elsődleges végpontja a progressziómentes túlélés volt. Az eredmények összességében biztatóak voltak, a kombinációs csoport esetében rögzített PFS 55,8 hónap volt a DTIC monoterápia esetében rögzített 29,9 hónaphoz képest, míg a kombinációs csoport esetében az OS 66,2 hónap volt a DTIC monoterápia 44,7 hónapjával szemben. Az eredmények statisztikailag szignifikánsnak bizonyultak, mivel a p érték <0,05 volt. A jobb túlélési adatok mellett a rákellenes kezeléssel összefüggő nemkívánatos események incidenciája is alacsonyabb volt a kombinációs kezelésben [29].

1998-ban két, II. fázisú, pilot vizsgálat és egy széleskörű, III. fázisú vizsgálat indult kolorektális rákban szenvedő betegek részvételével [30-32]. Minden vizsgálati eredmény az FWGE-t tartalmazó kombinációs kezelés mellett szólt. A Jakob és munkatársai által végzett III. fázisú vizsgálati elrendezésbe 170 beteget vontak be. A vizsgálat többközpontú, nyílt, kohort vizsgálat volt. Az egyes kezelési karokba a betegek saját döntésük alapján kerültek. A standard kezelés radikális műtéttől, sugárkezeléstől és/vagy kemoterápiától (Mayo Clinic protokoll) állt. Az elsődleges végpont a progressziómentes túlélés volt. A besorolási mód miatt a két kezelési csoport kiegyensúlyozatlan volt; az FWGE csoportban több előrehaladott tumor stádiumú (beleértve a IV. stádiumot is) beteg vett részt [32]. A PFS és OS értékek kedvezőbbek voltak az FWGE csoportban [32]. Egy többváltozós elemzésben kizárólag a tumor stádiuma és az FWGE kezelés voltak a túlélés szignifikáns prediktorai [32]. A Jakob és munkatársai által jelentett, összességében enyhe mellékhatások a következők voltak: hasmenés, hányinger és hányás, flatulencia, telítettség-érzés, lágy széklet és székrekedés a betegek kevesebb mint 10%-ának esetében [32].

A PFS és az OS időszakainak a kemoterápiás protokollok FWGE-vel való kiegészítése általi potenciális kitolódása mellett a készítmény rákos betegek életminőségére gyakorolt hatását is vizsgálták többek között tüdő- és emlőrák esetében [15].

A tüdőrák esetében 16, kemoterápiában és/vagy sugárkezelésben részesülő beteg bevonásával végeztek vizsgálatot. Az FWGE-t 8 hónapon át alkalmazták, az életminőséget EORTC QLQ-C30 kérdőív segítségével értékelték.

Összesen 12 hétnyi Avemar kezelés után az általános egészségi állapot és fáradtság tekintetében az életminőség javulását jelentették. E javulás az obszervációs időszak teljes időtartama alatt megmaradt [15]. Az emlőrák esetében többközpontú vizsgálatot indítottak az életminőség vizsgálata céljából. A vizsgálatba 55 beteget vontak be, és az életminőség alakulását EORTC QLQ-C30 kérdőívvel mérték. Az obszervációs időszak átlagos időtartama 32 hónap volt. Az életminőség számos eleme szignifikáns javulást mutatott Avemar-ral történő szupportív kezelés mellett. A kezelés megkezdését követően 3 hónappal a javulás szignifikáns mértékűvé (p<0,05) vált a fizikális funkciók és érzelmi folyamatok, valamint az általános egészségi állapot, a hányinger, hányás, álmatlanság és székrekedés vonatkozásában. Az e tekintetben rögzített javulás a kezelés teljes időtartama alatt stabil maradt [15].

Egy III. fázisú, nyílt, többközpontú vizsgálatban 60, (III-IV. stádiumú) fej- és nyakrákban szenvedő beteg vett részt két csoportra osztva: az egyik csoport monoterápiaként alkalmazott hagyományos rákellenes kezelésben (standard anticancer therapy, SAT), a másik csoport FWGE-vel kombinált SAT kezelésben részesült [33]. Két hónap elteltével a Spitzer-féle életminőség-index (Spitzer's Quality of Life Index, SQOLI) szignifikánsan javult, míg a keringő hidroperoxidok szintje szignifikánsan csökkent az Avemar csoportban [33].

Egy preklinikai vizsgálatban az FWGE felgyorsította a trombociták és retikulociták regenerálódását szubletális besugárzásnak alávetett vagy ciklofoszfamiddal kezelt egerek esetében [34]. Ezért egy nyílt, illesztett páros, pilot klinikai vizsgálatot végeztek annak értékelése céljából, hogy az FWGE citotoxikus készítményekkel való egyidejű alkalmazása, illetve az FWGE önmagában való, folyamatos alkalmazása csökkent-e a kezeléssel összefüggő lázas neutropénia incidenciáját szolid rákban szenvedő gyermekek esetében az azonos kezelésben FWGE alkalmazása nélkül részesülő betegekhez képest [35]. A kezelési és utánkövetési időszak alatt a rosszindulatú betegség nem mutatott progressziót, míg a végpont értékelésének idejében a lázas neutropéniás események száma és gyakorisága szignifikánsan eltért a két csoport esetében: az FWGE-vel kombinált citotoxikus kezelés esetében 30 lázas neutropéniás esemény fordult elő (24,8%), míg a csak citotoxikus kezelésben részesített csoportban 46 (43,4%) eseményt jelentettek (Wilcoxon-féle előjeles rangpróba, $p < 0,05$). A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az FWGE használata javasolható a szolid rákban szenvedő gyermekek esetében a kezeléssel összefüggő lázas neutropénia incidenciájának csökkentésére [35].

Diszkusszió

A rákban szenvedő betegek jelentős része használ kiegészítő készítményeket a hagyományos rákkezelés javítása vagy a betegséggel, illetve a kezeléssel összefüggő tünetek enyhítése érdekében. E készítmények némelyikét rákbetegek részére szánt speciális, gyógyászati célú tápszerként hagyták jóvá. Ebbe a csoportba tartozik az FWGE (Avemar®).

Preklinikai *in vitro* és *in vivo* adatok az FWGE antiproliferatív, antimetasztatikus és immunológiai hatására utalnak [6,13,15,19,21]. Ezen kívül leírták az FWGE számos metabolikus útvonalra kifejtett hatását is [9,10,13,15]. A preklinikai adatok klinikai vizsgálatok végzését tették sürgetővé, például melanóma és vastagbélrák esetében. E vizsgálatok összességében arra utaltak, hogy az Avemar javíthatja a kemoterápiás választ, ez által pedig a rákos betegek progressziómentes és teljes túlélését, még előrehaladott stádiumban is [29-32]. A fenti, érdeklődésre számot tartó preklinikai és klinikai adatok az Avemar státuszára vonatkozóan felvetik azt a kérdést, hogy valójában nem rákellenes szerrel van-e valójában szó?

Az Avemar preklinikai és klinikai hatásprofiljára vonatkozó, összesített adatokat vizsgálva a szer ígéretesnek tűnik a rákos betegek kezelésének további, klinikai értékelése szempontjából. A rákos sejtek felfokozott anyagcseréjének csökkentésével, ami a DNS-szintézis prekursorainak előállításához szükséges útvonalak gátlásához vezet, a szer hatása némiképp szelektív a

rosszindulatú sejtekre vonatkozóan. Ezt a Comin-Anduix és munkatársaitól származó adatok is alátámasztják, hiszen e csoport az FWGE nagyjából 50-szer magasabb IC50 értékét jelentette perifériás vér limfociták esetében a Jurkat-sejtekhez képest [9]. E viszonylag tág terápiás ablak mellett fontos az FWGE esetében a jelentős mellékhatások hiánya *in vivo* és klinikai vizsgálatokban [19,29,32]. A klinikai és preklinikai adatok arra utalnak, hogy az FWGE önmagában hatásos, és befolyásolja (szinergista módon erősíti) a szokásosan használt citosztatikumok és egyéb, rákellenes szerek hatását [6,18,19,21,23,29,32]. A G6PDH gátlása vagy hiánya érzékenyíti a sejteket a besugárzás okozta apoptózisra [36,37]. Ezért a számos PPP enzim, köztük a G6PDH potens inhibitoraként számon tartott FWGE és a sugárkezelés kombinációja vizsgálatra érdemesnek tűnik. Az FWGE másik célja a DNS-szintézisben részt vevő ribonukleotid-reduktáz, amely számos rákfajtában up-regulált, ezért a kemoterápiák fontos célmolekulája [14]. Az olyan, klinikailag aktív gyógyszerek, mint a fludarabin, a citarabin és a gemcitabin citotoxikus hatásukat legalább részben a ribonukleotid-reduktáz gátlása útján fejtik ki [14].

Az FWGE specifikus HPLC ujjlenyomat spektruma alapján egy több összetevőből álló készítmény, amelynek pontos kémiai összetétele nem ismert. Két főbb összetevője a 2-metoxi-benzokinon és a 2, 6-dimetoxi-benzokinon. E két összetevő feltehetően főként az FWGE antiproliferatív és metabolikus hatásában érintett, de a bőrgraft modellből származó adatok arra utalnak, hogy a két benzokinontól eltérő összetevők felelnek az FWGE immunstimuláns hatásáért [28]. Másrészt, Fajka-Boja és munkatársai az MHC-I jelenleg nem teljesen ismert mechanizmusú down-regulálását mutatták ki rosszindulatú B- és T-sejtek esetében. Ehhez hasonlóan, az FWGE kinon frakciója legalább részben felel e jelenségért, hiszen a Jurkat-sejtek esetében végzett összehasonlító vizsgálat kinon monoterápia mellett 70%-os, teljes kivonat alkalmazása mellett 90%-os MHC-I csökkenést eredményezett [21]. E megfigyelések alapján csábító amellet érvelni, hogy az észlelt bőrgraft-kilökődés az FWGE egyéb, ismert immunmódosító hatásainak, például a TNF- α , IL-2 és IL-4 vagy INF- γ indukálásnak tudható be [16,38]. Ezen kívül az MHC-I fehérje-kifejeződés down-regulációját az intracelluláris kalciumkoncentráció és néhány beazonosítatlan fehérje tirozinfoszforilációjának megemelkedése kísérte [21]. Összességében úgy tűnik, hogy az Avemar citotoxikus és antimetasztatikus hatását a közvetlen citotoxicitás és az immunműködés befolyásolásának kombinálásával fejtik ki.

Klinikai használatban az Avemar a javasolt dózisban nagyon jól tolerált és tág terápiás ablakú [26]. Tumorelles hatásán kívül úgy tűnik, hogy az Avemar további, az életminőség javulásával járó hatást is kifejt [15]. Ezt részben magyarázhatják az Avemar által a rákos betegekben előidézett metabolikus változások. A PPP folyamatainak nem oxidatívról oxidatív folyamatokra váltó váltása a glükózból történő nukleinsav-szintézis csökkenéséhez, fokozott közvetlen glükózoxidációhoz és lipid-szintézishez vezet. Ez pedig a beteg testsúlyának növekedésével, és így javuló alkattal járhat [15,39]. Érdemes megjegyezni, hogy az Avemar metabolikus hatásai és PPP célmolekulái hasonlóak az imatinib (Glivec®) ismert készítményével [40].

Az FWGE klinikai jellemzőit rákos betegek esetében korlátozott számú, szűk körű és kiterjedt vizsgálatok értékelték különféle rákfajtáknál. A Demidov és munkatársai által végzett vizsgálat kivételével azonban a vizsgálatok nem voltak randomizáltak, és nem feleltek meg a gyógyszer-törzskönyvezési klinikai vizsgálatok szabványainak. Ezért az FWGE potenciális rákellenes gyógyszerként kifejtett hatása nem minősül klinikailag bizonyítottnak. További, megfelelően levezetett, randomizált, széles körű vizsgálatok szükségesek az FWGE feltételezett hatásainak igazolásához.

Konklúzióként elmondható, hogy a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy az Avemar érdekes, toxicitás nélküli, preklínikai és klinikai aktivitásprofilal bír. Úgy tűnik, hogy hatását különféle mechanizmusokon keresztül fejtí ki, valószínűleg több összetevős felépítésének köszönhetően. Az Avemar nem vényköteles speciális – gyógyászati célra szánt – tápszerként való használata rákos betegek esetében fenntarthatónak, kemoterápiával való kombinált alkalmazása pedig ésszerűnek tűnik. A jelenleg rendelkezésre álló adatok azonban nem igazolják az FWGE rákellenes gyógyszerként való alkalmazását. További, randomizált, megfelelően kontrollált, széles körű és a gyógyszer-törzskönyvezési klinikai vizsgálatok követelményeit kielégítő, klinikai vizsgálatok elvégzése szükséges és indokolt annak érdekében, hogy meghatározhassuk az FWGE jövőbeni kemoterápiás protokollok gyógyszerösszetevőjeként való alkalmazásának potenciális értékét.

Rövidítések

DTIC (Dacarbazine): dakarbazin; DNS: dezoxiribonukleinsav; EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer): Európai Rákkutatás és Terápiás Szervezet; FDA (Food and Drug Administration): az Amerikai Egyesült Államok élelmiszer- és gyógyszerbiztonsági hatósága; 5-FU (5-Fluorouracil): 5-fluorouracil; FWGE (Fermented wheat germ extract): fermentált búzacsíra-kivonat; HPLC (High Pressure Liquid Chromatography): nagyhatékonyságú folyadékkromatográfia; ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1): intracelluláris adhéziós molekula-1; IGF-1 (insulin-like growth factor 1): inzulinszerű növekedési faktor-1; MHC (Major histocompatibility complex): fő hisztokompatibilitási komplex; NSCLC (Non small cell lung cancer): nem-kissejtes tüdőrák; OS (Overall survival): teljes túlélés; PARP (Poly (ADP-ribose) polymerase): Poli(ADP-ribóz) polimeráz; PFS (Progression-free survival): progressziómentes túlélés; PPP (Pentose phosphate pathway): pentóz-foszfát út; TNF- α (tumor necrosis factor α): tumornekrózis-faktor- α .

A szerzők részvétele

TM és WV egyenlő mértékben vettek részt a kézirat elkészítésében. A végleges kéziratot mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

A szerzőkkel kapcsolatos tudnivalók

Thomas Mueller, PhD biokémikus és a belgyógyászati, onkológiai/hematológiai és hemostazeológiai osztály tumorbiológiai vezetője.

Dr. Wieland Voigt orvosi onkológus és docens. Vezető orvosként és a kísérleti onkológia vezetőjeként dolgozik a belgyógyászati, onkológiai/hematológiai és hemostazeológiai osztályon.

Konkurens érdekeltség

A szerzők kijelentik, hogy esetükben nem áll fenn konkurens érdekeltség.

Beérkezés dátuma: 2011. június 29.

Elfogadás dátuma: 2011. szeptember 5.

Publikálás dátuma: 2011. szeptember 5.

Referenciák:

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(R)) 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 of 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, Callo-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. 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(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 postoperative chemotherapy with Avemar.** *Magy Seb* 2004, **57**:168.
31. Jakab F, Mayer A, Hoffmann A, Hidvegi M: **First clinical data of a natural immunomodulator 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.

doi:10.1186/1475-2891-10-89

Cite this article as: Mueller and Voigt: Fermented wheat germ extract - nutritional supplement or anticancer drug? *Nutrition Journal* 2011 **10**:89.