

avemar

Deutschsprachiger Auszug

aus dem Avemar

Forschungsprogramm

1998-2016

Wissenschaftliche Forschungen

FÜR DEN MEDIZINISCHEN FACHKREIS

Inhalt

Laborversuche (<i>in vitro</i>)	Antiproliferative und antimetabolische Effekte hinter der Antikrebs-Eigenschaft von Fermentiertem Weizenkeimextrakt	4
	Fermentierter Weizenkeimextrakt hemmt die Enzyme der Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus und induziert Apoptose durch poly-(ADP-Ribose)-Polymerase Aktivierung in Jurkat T-Zell-Leukämie Tumorzellen.	5
	Eine metabolische Hypothese zum Zellwachstum und Zelltod bei Pankreaskrebs	6
	Das vielversprechende zytotoxische wirkungsprofil des fermentierten weizenkeimextrakts (avemar) bei menschlichen tumorzelllinien	7
	Ein medizinisches Nahrungsmittel steigert die Wirksamkeit von Tamoxifen auf östrogen positive Brustkrebszellen	8
Tierversuche (<i>in vivo</i>)	Die Wirkung von Avemar und Avemar in Kombination mit Vitamin C auf Tumorwachstum und Metastasierung im Tierversuch	9
	AVEMAR, ein neues benzochinonhaltiges Naturprodukt, beeinflusst die Th2-Antwort im SLE-Modell und verbessert Krankheitssymptome	10
Klinische Studien an Menschen	Der als adjuvante Therapie angewandte fermentierte Weizenkeimextrakt (Avemar) erhöht die Überlebenschancen bei Kranken, die an stark risikobelastetem Melanomen leiden: randomierte klinische Phase-II-Studien mit 7 jähriger Weiterbeobachtung	11
	Antimetastatische Wirkung von Avemar bei Hochrisiko-Melanom-Patienten	12
	Verwendung von Produkten mit Weizenkeimen fördert die Lebensqualität für Patienten mit Lungenkrebs	13
Zusammenfassender Artikel	Fermentierter Weizenextrakt –Lebensmittelergänzung oder Medikament gegen Krebs?	14
Originale Publikationen	Titel und Zugang zu der Publikation	15

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Antiproliferative and antimetabolic effects behind the anticancer property of fermented wheat germ extract

Christoph Otto^{1,5*}, Theresa Hahlbrock^{1,2†}, Kilian Eich^{1,3†}, Ferdi Karaaslan^{1,4†}, Constantin Jürgens¹, Christoph-Thomas Germer⁵, Armin Wiegner^{5,6} and Ulrike Kämmerer⁷

Zusammenfassung

Antiproliferative und antimetabolische Effekte hinter der Antikrebs-Eigenschaft von Fermentiertem Weizenkeimextrakt

Fermentierter Weizenkeimextrakt (FWGE), der unter dem Handelsnamen **Avemar** vertrieben wird, weist in vitro und in vivo eine **Antikrebswirkung** auf. Seine Wirkmechanismen sind in **antiproliferative** und **antimetabolische Effekte** unterteilt. Seine schon früher bekannte **Influenz auf Krebszellstoffwechsel** erforderte **weitere Untersuchungen**:

Das **erste Ziel** dieser Studie war die **antimetabolische Wirkung von FWGE** näher zu erläutern. Die Antikrebsverbindung 2,6-Dimethoxy-1,4-benzochinon (DMBQ) ist die **wichtigste bioaktive Verbindung in FWGE** und ist wahrscheinlich für ihre **Antikrebsaktivität** verantwortlich.

Das **zweite Ziel** dieser Studie war die **anti-proliferativen Eigenschaften von FWGE** und dem DMBQ in vitro zu **vergleichen**.

Die **Effekte von FWGE** bzw. **nur DMBQ-Verbindung** wurden in **neun menschlichen Krebszelllinien** untersucht.

(Die Lebensfähigkeit, der Zellzyklus, der zelluläre Redoxzustand, der Glucoseverbrauch, die Milchsäureherstellung, der zelluläre ATP-Spiegel und das NADH/NAD⁺-Verhältnis der Krebszellen wurden gemessen.)

Beide Behandlungen, FWGE und DMBQ-Verbindung verursachten **massive Zellschäden** und Veränderungen im **zellulären Redox-Zustand der Krebszellen**.

Die **DMBQ-Verbindung** war **nur zytotoxisch**.

FWGE zeigte sowohl **zytostatische**, als auch **Wachstumsverzögerungseffekte**, die mit einer **beeinträchtigten Glukoseverwertung** verbunden waren, die den **Zellzyklus**, die **zellulären ATP-Werte** und das **NADH/NAD⁺-Verhältnis der Krebszellen** beeinflusste.

Neben den oben erwähnten, die **FWGE** sorgt dafür, dass die **Milchsäureproduktion der Krebszellen heruntergedrückt** wird und dabei **ermöglicht den Immunzellen einen natürlichen Schutzeingriff**, den sonst die von den Krebszellen erzeugte Milchsäure hemmen würde.

In Ergänzung dazu **FWGE zeigte einheitlich zytostatische und Wachstumsverzögerungseffekte** im Zusammenhang mit **gestörter Glukoseverwertung der Krebszellen**.

Die **antiproliferativen Eigenschaften von FWGE** sind **komplex** und **unterscheiden sich von denen der DMBQ-Verbindung**. Dies mag erklären, **warum der FWGE in den klinischen Studien im Gegensatz zu den klinisch angewendeten Chinonverbindungen keinen Hinweis auf toxische Nebenwirkungen geben**.

Die **antiproliferativen Eigenschaften von FWGE** zeigen eine **komplexe Wechselwirkung mit dem Krebszellstoffwechsel**. Besser kennengelernt die molekularen Mechanismen des FWGE können **neue und wirksame therapeutische Strategien für eine Tumorthherapie** erzielt werden.

Fermentierter Weizenkeimextrakt führt zur Apoptose und zur „down-regulation“ von MHC Klasse I Proteinen bei T- und B-Tumorzelllinien

ROBERTA FAJKA-BOJA¹, MÁTÉ HIDVÉGI³, YEHUDA SHOENFELD⁴,
GABRIELA ION¹, DMYTRO DEMYDENKO¹, RITA TÖMÖSKÖZI-FARKAS⁵,
CSABA VIZLER², ANDRÁS TELEKES⁶, ÁKOS RESETÁR⁷, ÉVA MONOSTORI¹

¹Lymphocyte Signal Transduction Laboratory, Institute of Genetics, and ²Cytokine Group, Institute of Biochemistry, Biological Research Center of the Hungarian Academy of Sciences, Szeged; ³Department of Biochemistry and Food Technology, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary; Department of Medicine 'B', Center for Autoimmune Diseases, Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Israel; ⁵Central Food Research Institute; ⁶National Institute of Oncology; ⁷Biomedicina Co., Budapest, Hungary

ABSTRAKT : Der fermentierte Extrakt aus Weizenkeimen (Codename MSC, Handelsname AVEMAR) mit seinem standardisierten Gehalt an Benzochinonen, zeigte sich bei der Hemmung der Tumorausbreitung und der Bildung von Metastasen in vivo wirksam. Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, die molekularen und zellulären Wirkmechanismen des antitumorösen Effektes von MSC zu untersuchen. Zu diesem Zweck haben wir in vitro-Experimente an T- und B-Lymphozyten entworfen. Untersucht wurden sowohl die Tyrosinphosphorylierung intrazellulärer Proteine als auch der Anstieg der intrazellulären Ca²⁺-Konzentration mit Hilfe eines Immunoblots durch anti-Phosphotyrosin-Antikörper und Zytofluorometrie mittels der

Ca²⁺-empfindlichen Fluoreszenzfarbstoffe Fluo-3AM sowie FuraRed-AM. Die Apoptose wurde mittels Zytofluorimetrie unter Anfärbung der DNA mit Propidiumiodid und folgender Zellbestimmung gemessen. Die Konzentration von MHC Klasse I-Molekülen an der Zelloberfläche wurde mittels indirekter Immunfluoreszenz im Zytofluorimeter gemessen, wobei ein monoklonaler Antikörper gegen die nicht polymorphe Region des menschlichen MHC Klasse I eingesetzt wurde.

MSC stimulierte die Tyrosinphosphorylierung intrazellulärer Proteine und führte auch zu einem Anstieg des intrazellulären Ca²⁺ über einen gesteigerten Einstrom der Ionen. Eine deutliche Apoptose von 20 – 40% war nach 24-stündiger Exposition der Zellen mit MSC zu verzeichnen. Als weitere Folge der Behandlung mit MSC wurden die MHC Klasse I-Proteine an der Zelloberfläche um 70 – 85% im Vergleich zu den nicht stimulierten Kontrollkulturen herunterreguliert. MSC führte nicht zu einer vergleichbaren Apoptose bei gesunden monozytären Zellen des peripheren Blutes. Die Hemmung der zellulären Tyrosinphosphataseaktivität oder des intrazellulären Ca²⁺-Einstroms resultierte in einer gegensätzlichen Wirkung, indem jeweils die AVEMAR-induzierte Apoptose ebenso wie die Herunterregulierung von MHC Klasse I – Molekülen erhöht bzw. vermindert wurde. Ein in MSC enthaltenes Benzochinon (das 2,6-dimethoxy-p-Benzochinon) verursacht in ähnlicher Weise Apoptose und eine Herunterregulierung von MHC Klasse I-Molekülen in den T- und B-Tumorzelllinien wie MSC selbst. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass MSC auf lymphoide Tumorzellen wirkt, indem es die Expression von MHC Klasse I-Molekülen vermindert und selektiv die Tumorzellapoptose über die Tyrosinphosphorylierung und den Ca²⁺-Einstrom begünstigt. Ein Bestandteil von MSC, das 2,6-dimethoxy-p-Benzochinon, zeigte sich als wichtiger Faktor für die durch MSC vermittelten Zellreaktionen.

Fermentierter Weizenkeimextrakt hemmt die Enzyme der Glykolyse und des Pentosephosphatzyklus und induziert Apoptose durch poly-(ADP-Ribose)-Polymerase Aktivierung in Jurkat T-Zell-Leukämie Tumorzellen

Begona Comín-Anduix, László G. Boros§, Silvia Marin, Joan Boren Carles Callol-Massot, Josep J. Centelles, Josep L. Torres#, Neus Agell*, Sara Bassilian§, and Marta Cascante

From the Department of Biochemistry and Molecular Biology, CeRTQ-PCB at Barcelona Scientific Park, University of Barcelona, 1 martí I Franqués, Barcelona 08028, Spain,

the §Harbour-UCLA Research and Education Institute, University of California, Los Angeles, School of Medicine, Torrance, California 90502,

the #Department of Peptide and Protein Chemistry, Institute for Chemical and Environmental Research (IIQAB-CSIC), C/Jordi Girona 18-26, 08034-Barcelona, Spain,

*and the *Department of Cell Biology, IDIBAPS, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Casanova 143, E-08036, Barcelona, Spain*

ABSTRAKT : Der fermentierte Extrakt aus Weizenkeimen (Avemar) ist eine Mischung aus vielfältigen biologisch aktiven Molekülen mit starker antimetastatischer Aktivität bei verschiedenen malignen Erkrankungen des Menschen. Hier berichten wir über den Effekt von Avemar auf Zellviabilität, -vermehrung, -apoptose, Zellzyklusspektrum, und die Aktivität von Schlüsselenzymen von Glykolyse und Pentosephosphatzyklus, welche den Fluss von Kohlenstoff für die Nukleinsäurebiosynthese steuern, auf Jurkat T-Zell-Tumorzellen.

Die zytotoxische IC₅₀-Konzentration von Avemar auf Jurkat-Tumorzellen beträgt 0,2 mg/ml. Zunehmende Dosen des Rohpulvers inhibieren die Proliferation dieser Zellen in dosisabhängiger Weise. Bei Konzentration über 0,2 mg/ml hemmt Avemar das Zellwachstum um mehr als 50% (nach 72-stündiger Inkubation), wobei ein sub-G1 Peak auf Flusshistogrammen bei 48h vorausgeht. Die Laserzytometrie von Propidiumiodid- und annexin-V-gefärbten Jurkat-Zellen zeigte, dass der wachstumshemmende Effekt von Avemar mit einer starken Apoptoseinduktion vereinbar ist.

Die Hemmung der Z-VAD fmk der Apoptose, zusammen mit einer erhöhten Proteolyse der poly-(ADP-Ribose) weisen daraufhin, dass Caspasen die zellulären Effekte von Avemar vermitteln. Die Aktivität der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Transketolase wurden dosisabhängig vermindert, was mit verringerter ¹³C-Inkorporation und vermindertem Substratfluss im Pentosezyklus zur RNA-Ribose hin korreliert. Diese Abnahme der Aktivität von Enzymen des Pentosezyklus und des Kohlenstoffflusses hin zu Vorläufern der Nukleinsäurensynthese liefern ein mechanistisches Verständnis der Kontrolle von Zellwachstum und von apoptoseinduzierenden Wirkungen der komplexen natürlichen krebshemmenden Bestandteile, die in fermentiertem Weizenextrakt enthalten sind. Die IC₅₀ von Avemar für biologische Wirkungen an der peripheren Lymphozyten des Blutes ist mit 10,02 mg/ml 50mal höher (als bei Tumorzellen), was das weite therapeutische Fenster und fehlende toxische Nebenwirkungen dieses Ergänzungsmittels in der Krebstherapie begründet.

The Journal of Biological Chemistry

Vol. 277, No. 48, Issue of November 29, pp. 46408-46414, 2002

©2002 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc



Eine metabolische Hypothese zum Zellwachstum und Zelltod bei Pankreaskrebs

Laszlo G. Boros, Wai-Nang Paul Lee, and *Vay Liang W. Go

*Harbor–University of California Los Angeles (UCLA) Research and Education Institute, UCLA School of Medicine, Torrance, California; *UCLA Center for Human Nutrition, Los Angeles, California*

Einführung: Tumorzellen besitzen, wie jede andere lebende Zelle auch, die Fähigkeit zur Vermehrung, Differenzierung, zum Anhalten ihres Zellzyklus sowie zur Apoptose. Für jeden dieser Zustände existiert ein spezifischer metabolischer Phänotyp, der durch die Bereitstellung von Energie und speziellen Substraten gekennzeichnet ist, welche die Zellen benötigen, um in ihrer betreffenden Phase zu funktionieren. Im Gegensatz zu normalen Zellen unterstützt der metabolische Phänotyp von Tumorzellen den proliferativen Zustand.

Ziel: Präsentiert wird die metabolische Hypothese, dass (1) die Umwandlung von Zellen und das Tumorwachstum mit der Aktivierung metabolischer Enzyme verbunden sind, welche den Einbau von Kohlenstoff aus Glukose in Nukleinsäuren fördern, wohingegen Enzyme der Lipid- und Aminosäurebiosynthesewege bei der Hemmung von Tumorwachstum aktiviert werden, und dass (2) die Phosphorylierung und die allosterische und transkriptionale Regulation von intermediären metabolischen Enzymen und die Verfügbarkeit derer Substrate den Übergang der Zellen von einem Zustand in einen anderen vermitteln.

Schlussfolgerung: Die Autoren legen Anhaltspunkte vor, welche entgegengesetzte Veränderungen durch TGF-beta, ein zelltransformierendes Agens, sowie durch tumorwachstumshemmende pflanzliche Stoffe wie Genistein und AVEMAR, oder neuartige synthetische antileukämische Substanzen wie STI571 (Gleevec), in metabolischen Zellzuständen belegen. Intermediäre metabolische Enzyme, welche die Signalwege des Zellwachstums vermitteln und die bösartige Entartung von Zellen begünstigen, könnten als neue, nicht genetische Angriffspunkte von Krebstherapien bei hoher Wirksamkeit dienen.

Original title : A Metabolic Hypothesis of Cell Growth and Death in Pancreatic Cancer



RESEARCH

Open Access

DAS VIELVERSPRECHENDE ZYTOTOXISCHE WIRKUNGSPROFIL DES FERMENTIERTEN WEIZENKEIMEXTRAKTS (AVEMAR) BEI MENSCHLICHEN TUMORZELLINIEN

Thomas Mueller, Karin Jordan, Wieland Voigt

University of Halle, Department Internal Medicine, Oncology/Hematology and Hemostaseology

Abstrakt: Der fermentierte Weizenkeimextrakt (AveMar®, FWGE) wird momentan bei Tumorpatienten als ein spezielles Lebensmittel für den medizinischen Gebrauch verwendet. Auf Grund einiger vor Kurzem veröffentlichten Untersuchungsergebnisse verfügt der FWGE über antiproliferative, antimetastatische und immunologische Wirkungen, was wenigstens zum Teil zwei Kinonen, den Inhaltsstoffen 2- Metoxin-Benzokinon und 2,6 DimetoxinBenzokinon zugeschrieben wird. Auf Grund dieser, sich auf die Aktivität beziehenden Ergebnisse haben wir in vitro die antiproliferative Aktivität von FWGE isoliert und in Kombination mit mehreren, allgemein verwendeten zytostatischen Mitteln: mit 5-FU, Oxaliplatin oder Irinotecan an einem breiten Spektrum menschlicher Tumorzelllinien untersucht. Zur Untersuchung des Zusammenhangs Dosis-Reaktion verwendeten wir den Sulforhodamine B - Test und die IC₅₀-Werte wurden mit Hilfe der Hill-Gleichung berechnet. Die Interaktion von Medikamenten, die gleichzeitig und aufeinander folgend verabreicht wurden, wurde mit Hilfe des Modells von Drewinko geschätzt, während die potentielle klinische Aktivität mit dem Modell der relativen Antitumor-Aktivität (RAA) bestimmt wurde. Die Apoptose wurde mit der DNS-Gelelektrophorese untersucht.

Das AveMar zeigte bei einem bedeutenden Anteil von 32 menschlichen Tumor-Zelllinien Apoptose und eine signifikante Antitumor-Aktivität. Die höchste Aktivität wurde in der Neuroblastom - Zelllinie beobachtet, wo der durchschnittliche IC₅₀- Wert 0,042 mg/ml betrug. Außerdem lag bei 8 Dickdarmkrebs – Zelllinien der IC₅₀- Wert in einem sehr engen Bereich, zwischen 0.3 mg/ml und 0.54 mg/ml. In den Kombinationsversuchen wurde bei gleichzeitiger Anwendung von FWGE, 5-FU, Oxaliplatin oder Irinotecan eine additive bis synergistische Medikamenten-Interaktion beobachtet, die stärkste Wirkung zeigte die Kombination mit 5-FU. Bei aufeinander folgender Verabreichung von FWGE und 5-FU wurde der Synergismus aufgehoben.

Zusammenfassend kann auf Grund der Ergebnisse festgestellt werden, dass AveMar bei unserem Tumormodell eine signifikante Antitumor – Aktivität entwickelt hat. Bei gleichzeitiger Gabe von FWGE, 5-FU, Oxaliplatin oder Irinotecan wurde eine additive bis synergistische Medikamenten-Interaktion beobachtet. Die synergistische Wirkung von FWGE und 5-FU bei Dickdarmkrebs – Zelllinien hängt von der Reihenfolge der Anwendung ab, erfolgt die Behandlung mit 5-FU vor der Behandlung mit FWGE, kann eine Synergie beobachtet werden, im gegenteiligen Fall kam es zu einem nicht signifikanten Antagonismus. Diese Ergebnisse gerechtfertigen weitere Untersuchungen der Anwendung von FWGE in medizinischen Medikamentenkombinationen.

Verbesserte Wirksamkeit von Tamoxifen bei östrogenrezeptor-positiven Brustkrebszellen durch ein Nahrungsergänzungsmittel

Zoltán Marcsek, Zsuzsanna Kocsis, Mátyás Jakab, Béla Szende, and Anna Tompa

National Institute of Chemical Safety,
“József Fodor” National Center for Public Health, Budapest, Hungary

Zusammenfassung

Avemar, ein fermentierter Weizenkeimextrakt, wurde als Ergänzungstherapie bei menschlichen Krebszellen angewendet. Da Tamoxifen gewöhnlich bei der Therapie für ER+ Brustkrebs eingesetzt wird, wurde in dieser Studie die kombinierte Wirkung der Behandlung mit Tamoxifen und Avemar für MCF-7 Brustkrebszellen untersucht, um eine mögliche agonistische oder antagonistische Wirkung zu entdecken. Die Zytotoxizität wurde mit einem MTT-Test gemessen, der Anteil an Mitosen und apoptotischen Zellen wurde morphologisch festgestellt, Apoptose und S-Phase wurden mittels Durchflusszytometrie ermittelt, und die Östrogenrezeptoraktivität wurde durch eine semiquantitative Messung der östrogen-responsiven pS2 Gen-mRNA Produktion festgestellt.

Tamoxifen (1 nM) allein hatte keine Auswirkung auf den Anteil der apoptotischen Zellen und verringerte deutlich den Anteil der S-Phase im Vergleich zu unbehandelten Zellen. Avemar (625 µg/mL) steigerte nach 48 Stunden Behandlung die Apoptose deutlich. Tamoxifen zusammen mit Avemar steigerte die Apoptose schon 24 Stunden nach Behandlungsbeginn deutlich, hatte aber nur eine leichte (keine signifikante) Wirkung auf Mitose und S-Phase. Die Östrogenrezeptor-Aktivität von MCF-7-Zellen wurde durch Avemar verbessert, durch Tamoxifen reduziert und durch die kombinierte Behandlung mit Tamoxifen und Avemar weiter gesenkt. Da die Apoptose durch die Gabe von Avemar zusätzlich zur Behandlung mit Tamoxifen gesteigert wurde, kann eine Ergänzungstherapie mit Avemar bei ER+ Brusttumoren die therapeutische Wirkung von Tamoxifen verbessern.

Schlüsselwörter: Avemar, Tamoxifen, MCF-7, Apoptose, Proliferation, Östrogenrezeptor

Die Wirkung von Avemar und Avemar in Kombination mit Vitamin C auf Tumorwachstum und Metastasierung im Tierversuch

MÁTÉ HIDVÉGI¹, ERZSÉBET RÁSÓ², RITA TÖMÖSKÖZI-FARKAS³, SÁNDOR PAKU²,
KÁROLY LAPIS² and BÉLA SZENDE²

¹*Birochem Ltd., Budapest, Hungary and Department of Biochemistry and Food Technology, Technical University of Budapest, Múegytem rkp. 3, H-1111;*

²*First Institute of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University of Medicine, Budapest, Üllői út 26, H-1085;*

³*Birochem Ltd, Budapest, Hungary and Central Food Research Institute, Budapest, Herman Ottó út 15, h-1022, Hungary*

ABSTRAKT : Aufgrund der beobachteten immunstimulierenden Wirkungen des neuartigen fermentierten Extraktes aus Weizenkeimen mit standardisiertem Gehalt an Benzochinonen, haben wir mögliche inhibierende Effekte dieses Präparates (Avemar) auf Tumorwachstum und Metastasierung alleine oder in Kombination mit Vitamin C angewendet, untersucht. Zur Anwendung gelangten Tumormodelle unterschiedlicher Herkunft [eine stark metastasierende Variante des Lewis`Lungenkrebses (3LL-HH), das B16- Melanom, ein Rattennephroblastom (RWT-M) sowie ein menschliches Kolonkarzinom (HCR25)] in künstlich immundefizienten Mäusen.

Die Metastasierungshemmung durch die Behandlungen wurde sowohl in Anwesenheit des transplantierten Primärtumors als auch nach chirurgischer Entfernung desselben untersucht. Die kombinierten Behandlungen mittels Avemar und Vitamin C verringerten bei deren gleichzeitiger Applikation die Metastasenbildung in allen Tumormodellen nachhaltig, wohingegen die alleinige Behandlung mit Vitamin C keine derartige Inhibierung der Metastasierung bewirken konnte. Das Ausmaß der beobachteten Hemmung der Metastasierung war bei bestimmten Tumoren signifikant, bei anderen hingegen wurde trotz bedeutsamer Größenordnung des Effektes keine Signifikanz erreicht. Bemerkenswerterweise wurde durch die Behandlung mit Avemar alleine in bestimmten Situationen eine stärkere Inhibierung der Metastasierung erzielt als durch eine Kombination mit Vitamin C. Ferner verminderte Vitamin C die metastasierungshemmende Wirkung von Avemar, wenn das Zeitraster verändert wurde, z.B. wenn Vitamin C eine Stunde nach Avemar verabfolgt wurde anstelle gleichzeitig. Anders war es im Falle des Rattennephroblastomes: bei gleichzeitiger kombinierter Anwendung kam es zur signifikanten Reduktion der Metastasierung, nicht jedoch unter Avemar alleine. Es ist weiter anzumerken, dass hier der metastasierungshemmende Effekt sogar noch ausgeprägter war wenn Avemar 100-mal niedriger als in der regulären Anwendung dosiert wurde. Die Behandlungen mittels Avemar und Vitamin C – kombiniert oder auch einzeln – führten in der Mehrzahl der Fälle (Ausnahme: Rattennephroblastom) nicht zu einer Wachstumshemmung des Primärtumors. Deshalb muss man davon ausgehen, dass für die beobachteten metastasierungshemmenden Effekte eine mögliche Proliferationshemmung keine nennenswerte Rolle spielt. Gemäß den Ergebnissen aus anderen Versuchen, die wir parallel zu den hier beschriebenen in unserem Labor durchführten, stellte Avemar bedeutende immunstimulierende Wirkungen unter Beweis. Deshalb kann angenommen werden, dass die beobachteten metastasierungshemmenden Effekte des Präparates hauptsächlich durch erstere begründet sind. Der mögliche therapeutische Nutzen von Avemar und Avemar plus Vitamin C wird ebenfalls erörtert.

Original title: Effect of Avemar and Vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals

**Der als adjuvante Therapie angewandte fermentierte
Weizenkeimextrakt (Avemar) erhöht die Überlebenschancen bei
Kranken, die an stark risikobelastetem Melanomen leiden:
randomierte klinische Phase-II-Studien mit 7 jähriger
Weiterbeobachtung**

Lev V. Demidov,¹ Ljudmila V. Manziuk,¹ Galina Y. Kharkevitch,² Nina A. Pirogova,³
and Elena V. Artamonova²

¹Melanoma Unit, Department of General Surgery

²Department of New Anticancer Drug Investigation

³Department of Medical Statistics, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical
Sciences, Moscow, Russian Federation

ABSTRAKT:

Das ernährungspharmazeutische Produkt fermentierter Weizenkeimextrakt (FWGE) (Avemar) wurde unter den Bedingungen „guter Herstellungspraxis“ produziert, erfüllt in den USA den selbstbestätigten Status „Generally Recognized As Safe“ und wurde in Europa als „diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke für Krebspatienten“ zugelassen. In diesem Papier berichten wir über die adjuvante Anwendung dieses ernährungspharmazeutischen Produkts bei der Behandlung von hochgradig melanomgefährdeten Patienten.

METHODEN: In einer randomisierten Phase II Pilotstudie wurde die Wirksamkeit Dacabazin (DTIC)-basierter adjuvanter Chemotherapie auf die Überlebensparameter von Melanom-Patienten mit der Wirksamkeit derselben Behandlung mit ergänzender Gabe von FWGE über ein Jahr hinweg verglichen.

ERGEBNISSE: Am Ende einer zusätzlichen 7-jährigen Nachbeobachtungszeit zeigten Log-Rank-Analysen (Kaplan-Meier-Schätzungen) deutliche Unterschiede sowohl bei progressionsfreier (PFS) als auch bei der Gesamtüberlebenszeit (OS) zugunsten der FWGE-Gruppe. Mittlere PFS: 55,8 Monate (FWGE-Gruppe) gegenüber 29,9 Monaten (Kontrollgruppe), $p = 0,0137$. Mittlere OS: 66,2 Monate (FWGE-Gruppe) gegenüber 44,7 Monaten (Kontrollgruppe), $p = 0,0298$.

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Die Einbeziehung von Avemar in die adjuvanten Therapieprotokolle hochgradig melanomgefährdeter Patienten wird dringend empfohlen.

Schlüsselwörter: Fermentierter Weizenkeimextrakt, Nutraceutical, Dacabazin (DTIC), Melanom

**AVEMAR, ein neues benzochinonhaltiges Naturprodukt,
beeinflusst die Th2-Antwort im SLE-Modell und verbessert
Krankheitssymptome**

M Ehrenfeld¹, M Blank¹, Y Shoenfeld¹, M Hidvegi²

¹*Center for Autoimmune Diseases, The Chaim Sheba Medical Center, The Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Israel;*

²*The Department of Biochemistry and Food Technology, Budapest University of Technology and Economics, Budapest, Hungary*

ABSTRAKT:

Untersucht wurde die mögliche Rolle einer oralen Behandlung mit AVEMAR, einem neuen benzochinonhaltigen Fermentationsprodukt aus Weizenkeimen, auf verschiedene Parameter in einem Mausmodell für systemischen Lupus erythematoses (SLE), in welchem die Erkrankung durch Manipulation von Idiotypen erzeugt wird. Die Autoren prüften die Wirkung von AVEMAR auf das Profil der Autoantikörperproduktion und die Veränderung von TH 1/2- bezogenen Zytokinen sowie auf das klinische Bild des experimentellen SLE bei den Versuchstieren.

Wurde das Mittel vor der Immunisierung verabreicht, wurde eine Herunterregulierung der Antikörperproduktion (anti-ds DNA, Maus 16/6 Id sowie Anti-Histone: z.B. Reduktion der anti-ds DNA von 0.898 +/- 0.097 OD bei 405nm auf 0.519 +/- 0.103 OD) verzeichnet. Dieser Effekt hielt über mindestens 4 Wochen nach Absetzen der Therapie an. Veränderungen im Serum betrafen eine Verzögerung der Th2-Antwort (IL-4 und IL-10: z.B. Abfall von IL-4 von 91.7 +/- 8.11 auf 59.55 +/- 7.8 ng/ml im Splenozytenmedium). Die Mäuse zeigten normale BSG, Gesamtleukozytenzahlen und eine Proteinurie von weniger als 100 mg/dl Eiweiss im Vergleich zu den unbehandelten SLE-Mäusen (300 mg/dl).

Zusammenfassend konnten durch eine orale Verabreichung von AVEMAR die Krankheitserscheinungen in einem SLE-Modell, über die Beeinflussung des Th1/2 Netzwerkes mit Unterdrückung der Th2- Antwort verbessert werden.

Antimetastatische Wirkung von Avemar bei Hochrisiko-Melanom-Patienten

LV Demodov¹, L V Manzjuk², G Y Kharkevitch², E V Artamonova², N A Pirogova³

¹ *Department of General Surgery, N.N Blokhin Cancer Research Center Moscow, Russia Federation;*

² *Department of New Anticancer Drug Investigation, N.N Blokhin Cancer Research Center Moscow, Russia Federation;*

³ *Department of medical statistics, N.N Blokhin Cancer Research Center Moscow, Russia Federation;*

Der fermentierte Weizenkeimextrakt (MSC, Avemar) ist ein diätetisches Lebensmittel für besondere medizinische Zwecke - auch bei Kolorektalkrebspatienten

METHODE: In einer offenen klinischen Pilotstudie wurde die Wirkung von Dacarbazin mit Avemar oder alleine in einer adjuvanter Therapie nach der Operation verglichen. In der Forschung wurde die progressionsfreie Überlebenszeit in III. Stadium bei Melanompatienten untersucht. 22 Patienten haben neben den Behandlungen Avemar verabreicht, und die Kontrollgruppe bestand aus 24 Personen.

ERGEBNISSE: Nach der Forschung wurde beobachtet, dass die progressive Erkrankung in der Kontrollgruppe häufiger war (MSC 36 %, Kontrollgruppe 75%, $P < 0.01$). Nach einer Log-Rankanalyse (Kaplan-Meier) kann ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (MSC ca. 399, Kontrollgruppe 231; $P = 0.004$)

SCHLUSSFOLGERUNG: Die kontinuierliche Anwendung von Avemar als Ergänzungstherapie wird für Melanompatienten in III. Stadium zur Dacarbazin-Behandlung aus dem Zweck des progressionsfreien Überlebens empfohlen

Schlüsselwörter: Dacarbazin (DTIC), Melanom im Stadium III, Avemar, DTIC, Melanom

Verwendung von Produkten mit Weizenkeimen fördert die Lebensqualität für Patienten mit Lungenkrebs

M. HIDVÉGI¹, J. MOLDVAY², K. LAPIS³, Z. AJKAY^{2,4}

¹*Department of Biochemistry and Food Technology, Technical University of Budapest*

²*Koranyi National Institute for Tuberculosis and Pulmonology*

³*1st Institute of Pathology and Experimental Cancer Research, Semmelweis University Budapest, Hungary*

⁴*Dr. Ajkay Zoltán, Director, Koranyi National Institute for Tuberculosis and Pulmonology*

Zusammenfassung

Die Lebensqualität von Patienten, bei denen metastasierende Lungenkrebs festgestellt wurde, ist sehr gesunken und eingeschränkt, wodurch die Wirksamkeit der Behandlung und die Überlebenszeit der Patienten negativ beeinflusst wird. Deswegen die Verbesserung der Lebensqualität bei solchen Patienten besonders wichtig ist.

Klinische Forschungen erwiesen, dass ein Präparat aus fermentierten Weizenkeime über eine sehr starke immunmodulierende und metastasierungshemmende Wirkung verfügt.

Aus diesem Grund wurde eine offene klinische Pilotstudie durchgeführt, ob dieses Präparat für Supportivbehandlung von Lungenkrebspatienten geeignet ist.

In der Forschung wurden sechzehn Lungenkrebspatienten einbezogen, die neben den konventionellen Therapien einmal täglich auch Avemar im Verlauf der ganzen Therapie verabreichten.

Die Therapie dauerte ca. 8 Monate lang. Die Ergebnisse der Forschung sind folgende: in Bezug auf die allgemeine Gesundheitslage und die soziale Funktionen war eine signifikante Verbesserung und eine deutliche Verringerung der Müdigkeit zu beobachten.

Medicus Anonymus/Pulmono - 2003(1):13-14

REVIEW

Open Access

Fermentierter Weizenextrakt –Lebensmittelergänzung oder Medikament gegen Krebs?

Thomas Mueller, Wieland Voigt

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

ABSTRAKT

Hintergrund: Der fermentierte Weizenkeimextrakt (Avemar; fermented wheat germ extract, FWGE) ist ein aus mehreren Stoffen bestehendes Mittel, das unter anderem 2-Metoxin-Benzokinon und 2,6 Dimetoxin-Benzokinon enthält; diese sind wahrscheinlich für einen Teil der biologischen Wirkungen verantwortlich. Der fermentierte Weizenkeimextrakt FWGE beeinflusst die anaerobische Glykolyse, den Pentosezyklus und die Ribonukleotidreduktase. Es besteht eine nachweisbare signifikante antiproliferative Wirkung, über die Aktivierung des Caspase-Poly(ADP-Ribose) Polymerase-Weges verursacht er Apoptose. Der Weizenkeimextrakt FWGE und zahlreiche Medikamente gegen Krebs weisen eine synergetische Wechselwirkung auf, bei Mäusemodellen wurden antimetastatische Eigenschaften nachgewiesen. Des weiteren beeinflusst der fermentierte Weizenkeimextrakt FWGE über die Downregulation des MHC-Komplexes sowie über die Induzierung von TNF- α und verschiedene Interleukine die Immunreaktion. Die Daten des Rattenmodells F-344 bestätigen die Wirksamkeit des Weizenkeimextraktes FWGE bei der Vorbeugung von Dickdarmkrebs.

Die klinischen Daten, die unter Einbeziehung

von an Melanoma leidenden Patienten, sich in der 2. Phase befindlichen, randomierten Untersuchungen gewonnen wurden, zeigten eine signifikante positive Wirkung im Falle von mit einer Dekarbasin-Weizenkeimextrakt-Kombination behandelten Patienten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (progression free survival PFS) und des vollständigen Überlebens (overall survival OS). In ähnlicher Weise deuten die Daten, die aus bei kolorektalem Krebs vorgenommenen Untersuchungen gewonnen wurden auf die positive Wirkung der Behandlung mit Weizenkeimextrakt FWGE hin. Neben der Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des vollständigen Überlebens (OS) hat Avemar in zahlreichen Untersuchungen die Lebensqualität verbessert. **Schlussfolgerungen:** Als Schlussfolgerung lässt sich feststellen, dass die bis jetzt zur Verfügung stehenden Daten die Anwendung des rezeptfreien, speziell zu heilenden Zwecken eingesetzten Lebensmittels Avemar im Falle von krebserkrankten Patienten zweckdienlich erscheinen lässt. Weitere randomierte, kontrollierte klinische Untersuchungen mit breitem Spektrum sind erforderlich, um den Wert der Anwendung von Weizenkeimextrakt FWGE als Bestandteil von chemotherapeutischen Protokollen zu messen.

Schlüsselwörter: fermentierter Weizenkeimextrakt, in vitro Wirkung, in vivo Wirkung, klinische Aktivierung

Originale Publikationen

Titel und Zugang zu der Publikation

Laborversuche (<i>in vitro</i>)	<u>Antiproliferative und antimetabolische Effekte hinter der Antikrebs-Eigenschaft von Fermentiertem Weizenkeimextrakt</u>	3
	<u>Fermented wheat germ extract induces apoptosis and downregulation of major histocompatibility complex class I proteins in tumor T and B cell lines</u>	4
	<u>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</u>	5
	<u>A metabolic hypothesis of cell growth and death in pancreatic cancer</u>	6
	<u>Promising cytotoxic activity profile of fermented wheat germ extract (Avemar) in human cancer cell lines</u>	7
	<u>The efficacy of tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer cells is enhanced by a medical nutriment</u>	8
Tierenversuche (<i>in vivo</i>)	<u>Effect of Avemar and Avemar + Vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals</u>	9
	<u>AVEMAR (a new benzoquinone-containing natural product) administration interferes with the Th2 response in experimental SLE and promotes amelioration of the disease</u>	10
Klinische Studien am Menschen	<u>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</u>	11
	<u>Antimetastatic effect of Avemar in high-risk melanoma patients</u>	12
	<u>The fermented wheat germ containing product enhances quality of life for patients with lung cancer</u>	13
Zusammenfassender Artikel	<u>Fermented wheat germ extract - nutritional supplement or anticancer drug?</u>	14

Um mehr Informationen über Avemar und das Avemar Forschungsprogramm zu erhalten, besuchen Sie bitte die offizielle Webseite: www.avemar.com und <http://research.avemar.com>