

UKRAIN UND SEIN POTENTIAL

UKRAIN hat bereits das Leben vieler Krebspatienten gerettet.

Dies wird durch die Tatsache bewiesen, dass erste Patienten mit metastasierenden Karzinomen, welche mit UKRAIN als Monotherapie behandelt wurden, seit mehr als 20 Jahren ohne Rückfall leben (28)*.

UKRAIN kann die volle Regression des Haupttumors und auch der Metastasen verursachen. Bei der Therapie von fortgeschrittenen Tumoren kann UKRAIN die gesamte Lebensqualität verbessern und die Überlebenszeit verlängern. Viele klinische Studien beweisen dies, so wie die Studien der Arbeitsgruppen um Prof. Beger in Universität Ulm, Deutschland und von Prof. V. Zemskov in der Ukraine bei Bauchspeicheldrüsenkrebs (182, 185, 187, 247), sowie der Gruppen geführt von Prof. Bondar und Prof. Susak in der Ukraine bei Mast- und Dickdarmkrebs (67, 112) und Dr. Aschhoff (Deutschland) bei Prostatakrebs und anderen bösartigen Tumoren (144, 161, 201).

UKRAIN unterdrückt die Neubildung von Blutgefäßen, die einen Tumor versorgen. Dank dieser antiangiogenischen Eigenschaften bewirkt die präoperative Gabe von UKRAIN eine bessere Abgrenzung der Tumore vom gesunden Gewebe und die Tumorabkapselung. Dies erleichtert die chirurgische Entfernung des Tumors, was in den Universitätsstudien bei Brustkrebs belegt wurde (68-73, 114). Es wird empfohlen, die Tumorlast 7-10 Tage nach Therapiebeginn nach Möglichkeit chirurgisch zu reduzieren.

UKRAIN ist das erste und einzige Antikrebsmittel, welches sich nur wenige Minuten nach Verabreichung in Krebszellen ansammelt. Im Gegensatz zu konventionellen Krebsmedikamenten zerstört UKRAIN nur die Krebszellen und lässt die gesunden unbeschädigt.

In therapeutischer Dosis hat das Produkt keine schädlichen Nebenwirkungen, es schädigt keine blutbildenden Organe oder andere rasch proliferierenden Gewebe und greift nur bösartige Zellen an. Wegen seines sehr hohen therapeutischen Index von 1250 im Gegensatz zu allgemeinen Zytostatika, welche einen therapeutischen Index von 1,4 - 1,8 haben, besteht keine Gefahr einer Überdosierung bei der UKRAIN Therapie (therapeutischer Index ist das Verhältnis der toxischen Dosis zur therapeutischen Dosis). Dank des sehr hohen therapeutischen Index verursacht UKRAIN keine Nekrosen bei intramuskulärer Verabreichung, was in der Phase I Studie an gesunden Probanden bewiesen wurde (37).

Der Wirkungsmechanismus von UKRAIN ist bis jetzt an mehr als 100 Krebszelllinien getestet worden einschließlich cisplatin-resistenter Linien und auch an normalen Zelllinien. Es ist bewiesen worden, dass UKRAIN gegen alle Krebszelllinien effektiv ist, wohingegen normale Zelllinien unberührt bleiben. Im Gegensatz zu herkömmlichen Zytostatika, die sowohl gegen Krebs als auch gegen normale Zellen toxisch sind, wirkt UKRAIN nur auf Krebszellen toxisch und wird als ein malignotoxisches Medikament beschrieben.

Unter anderem ist UKRAIN in *in vitro*-Studien an National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) an 60 Zelllinien geprüft worden, welche acht wichtige menschliche bösartige Tumore vertreten: Hirntumor, Eierstockkrebs, kleinzelliges und nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom, Dickdarmkrebs, Nierenkrebs, Leukämie und Melanom. UKRAIN war gegen alle Zelllinien wirksam (190). Im Vergleich zu 5-Fluorouracil (5-FU) und Gemcitabine,

* Die Nummern in Klammern entsprechen den Publikationen in der Referenzliste unter <http://www.ukrain.ua/mainnew.html#bibliography>

zwei Standardzytostatika zur Behandlung von Karzinomen der Verdauungsorgane, erreichte UKRAIN bessere Ergebnisse. Es hat nicht nur das Zelllinienwachstum gehemmt sondern auch die Krebszellen abgetötet. 5-FU bewirkt nur die Hemmung der Krebszelllinien, so ist es nicht verwunderlich, dass dieses Präparat bei klinischer Anwendung nur das Tumorwachstum hemmt, wodurch es nur das Leben der Krebspatienten verlängern könnte. UKRAIN hingegen tötet die Krebszellen und dadurch ist es verständlich, dass die ersten Krebspatienten, die mit UKRAIN als Monotherapie behandelt worden waren, bereits mehr als 20 Jahre leben.

Dieser Vorteil von UKRAIN gegenüber 5-FU und Gemcitabine wurde in einigen randomisierten klinischen Studien bestätigt.

UKRAIN ist in Georgien (Zulassungsnummer 461/o), Mexiko (Zulassungsnummer 036M2005 SSA) und der Ukraine (Zulassungsnummer UA/9110/01/01) als Antikrebsmittel zugelassen. Zum Beispiel in der Ukraine wurde das Präparat erstmals am 18. Oktober 1998, #3641, zugelassen. Auf Grund der therapeutischen Erfolge wurde die Zulassung bereits zweimal - am 2. September 2003 und am 12. November 2008 verlängert. In Australien (004/009839) und in den USA (#03-1693) hat UKRAIN den Orphan Drug Status zur Behandlung von Bauchspeicheldrüsenkrebs.

DOSIERUNG

Die Zerstörung der Krebszellen mit UKRAIN ist dosisabhängig. Je höher die Dosis, desto mehr Krebszellen werden getötet. Tumorzerfallsprodukte wie Aminosäuren, Milchsäure und andere können freigesetzt werden und kurzzeitig lokalen Schmerz auslösen, der mit lokalen Speisesoda-Kompressen (Natron-Kompressen) behandelt werden kann oder mittels oraler Aufnahme von kleinen Mengen der Speisesodalösung (eine Messerspitze Speisesoda (Natron) - ca. 100-150 mg in 250 ml Wasser auflösen). Die Schmerzen können auch mittels Natriumbikarbonatlösung als Infusion behandelt werden, siehe z.B. http://www.orthopaedie-dr-woelffle.de/neuraltherapie_neu_ulm.html, <http://www.neuraltherapy.com>, <http://www.neuraltherapybook.com>.

In niedriger Dosierung hat UKRAIN einen immunmodulierenden Effekt und erhöht bedeutsam die malignotoxische Aktivität von Makrophagen, Lymphozyten und NK-Zellen gegen verschiedene Krebszellen. Durch diese Eigenschaft verbessert UKRAIN den Allgemeinzustand der Patienten und wird verwendet, um virale Krankheiten zu behandeln. Es wird empfohlen, kleine Dosen von Ukrain sofort nach der Operation (während 3-5 Tage, 5 mg pro Tag) zu verabreichen. Dies hilft das Immunsystem zu stärken, verbessert die Wundheilung und Rehabilitation und verhindert die Keloidbildung.

Zur erfolgreichen Behandlung mit UKRAIN sollte hochdosierte Therapie mit der niedrigdosierten abgewechselt werden. Große Dosen zerstören Tumore, niedrigdosierte Therapie hilft, Tumorzerfallsprodukte zu beseitigen. Deshalb werden abwechselnde Dosen im Laufe der UKRAIN Therapie angewendet. Z.B.: am Montag 5 mg, am Donnerstag 20 mg, oder 5-30 mg, 5-40 mg, zweimal pro Woche mit einer zweitägigen Unterbrechung nach einer kleinen Dosis und einer dreitägigen Pause nach einer hohen Dosierung. Es gibt Berichte über Tumorrückgänge nach einer 10-tägigen Therapie stationär behandelter Patienten mit einer täglichen Dosis von 20 mg intravenös.

DICKDARM- UND MASTDARMKREBS

96 Patienten nahmen an einer kontrollierten randomisierten Studie über Dickdarmkrebs teil, die an der Nationalen Medizinischen Universität Kiew, Ukraine, durchgeführt wurde. 48 Patienten wurden mit UKRAIN behandelt, 15 von ihnen mit metastasierendem und 33 mit nichtmetastasierendem Dickdarmkrebs, und 48 Patienten wurden mit 5-FU und Strahlentherapie behandelt. In der mit UKRAIN behandelten Gruppe betrug die

Überlebensrate nach 21 Monaten 78,6%, in der mit 5-FU und Strahlentherapie behandelten Patienten nur 33,3% (67).

48 Patienten nahmen im Rahmen einer randomisierten Studie bei rektalen Karzinomen am Regionalkrebszentrum in Donetsk, Ukraine teil. 24 Patienten erhielten hochdosierte Strahlentherapie und 5-FU vor der Operation, weitere 24 Patienten erhielten vor der Operation eine UKRAIN Therapie (10 mg jeden zweiten Tag bis zu einer Gesamtdosis von 60 mg) und eine Therapieserie UKRAIN nach der Operation (bis zu einer Gesamtdosis von 40 mg). Während der folgenden 14 Monate hatten 6 Patienten (25%), die 5-FU und Strahlentherapie erhalten hatten, Rückfälle, aber nur 2 Patienten (8,3%) in der UKRAIN-Gruppe wurden rückfällig. Während der folgenden zwei Jahre hatten 8 Patienten (33,3%), die 5-FU und Strahlentherapie erhalten hatten, Rückfälle, aber nur 4 Patienten (16,7%), die mit UKRAIN behandelt worden waren (112). Jetzt, 11 Jahre nach der Publikation sind 18 von 24 Patienten (75%) in der UKRAIN-Gruppe am Leben.

BAUCHSPEICHELDRÜSENKREBS

90 Patienten mit histologisch nachgewiesenem nichtoperablem Bauchspeicheldrüsenkrebs wurden im Rahmen einer kontrollierten randomisierten Studie von Prof. Beger et al. im Uniklinikum Ulm in Deutschland behandelt. Patienten in der Gruppe A erhielten Gemcitabine 1000 mg/m², die in Gruppe B erhielten 20 mg UKRAIN und die Patienten in Gruppe C erhielten 1000 mg/m² Gemcitabine gefolgt von 20 mg UKRAIN pro Woche. Die Überlebensrate nach 6 Monaten war 26% in Gruppe A, 65% in Gruppe B und 74% in Gruppe C. Die Resultate zeigten, dass bei inoperablem fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs die Überlebensrate bei Anwendung von UKRAIN in Kombination mit Gemcitabine verdoppelt wurde (182). Die längste Überlebenszeit in der Gemcitabine-Gruppe war 19 Monate, in der Kombinationsgruppe - 26 Monate, und in der Ukrain-Gruppe waren zwei Patienten nach 28 Monaten am Leben.

Nach Abschluss der Studie wurden die Patienten weiterhin beobachtet und es wurde festgestellt, dass UKRAIN sehr gut vertragen wurde und allen Patienten problemlos auch ambulant verabreicht werden konnte. Die UKRAIN Therapie brachte eine bedeutende Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich zur Therapie mit Gemcitabine allein. Die Kombinationstherapie mit Gemcitabine und UKRAIN zeigte keinen Vorteil gegenüber der Monotherapie mit UKRAIN. Die Autoren der Studie schließen daraus: „Aufgrund dieser Studie empfehlen wir die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Bauchspeicheldrüsenkrebs mit UKRAIN“ (187).

2007 wurden die Ergebnisse einer weiteren klinischen Studie dieser Forschungsgruppe veröffentlicht. Diesmal wurde die Wirksamkeit der adjuvanten (nach der Operation) Anwendung von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs demonstriert. Patienten wurden mit einer Kombination aus UKRAIN und Gemcitabine behandelt. Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 33,8 Monate, die 5-Jahre-Überlebensrate – 23,3% (diese Patienten sind am Leben), was deutlich besser ist als Ergebnisse früherer Studien ohne UKRAIN, wo die durchschnittliche Überlebenszeit 20,1 Monate und die 5-Jahre-Überlebensrate 21% war (<http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/12/1200>). Außerdem hat UKRAIN in therapeutischer Dosis nur minimale Nebenwirkungen, verbessert die Lebensqualität der Patienten und kann auch ambulant verabreicht werden, was dieses Präparat günstig von den konventionellen Chemotherapeutika unterscheidet.

Wieder unterstützt die Veröffentlichung die Wirksamkeit und Sicherheit von UKRAIN, da es eine beträchtliche Verlängerung der Überlebenszeit im Vergleich mit anderen klinischen Studien zeigt (247).

Andere Forscher haben auch die Wirksamkeit von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs bestätigt (205, 208), wobei in einer Studie konnten partielle Remissionen bei 85,7% der Fälle erreicht werden (207). Die längste Überlebenszeit bei der palliativen Behandlung war mehr als 6 Jahre (185).

Der Wirkungsmechanismus von UKRAIN bei Bauchspeicheldrüsenkrebs wurde an den Zelllinien AsPC1, BxPC3, Capan1, MiaPaCa2 und Panc1 erforscht. Dabei zeigte sich, dass UKRAIN einen dosisabhängigen Zellzyklusstopp in der Phase G2M bewirkte. Serienversuche zeigten, dass die Wirkung von 10 mkg/ml UKRAIN auf die Zellzyklusphasen nach 8 Stunden Inkubation irreversibel war. Experimente mit Tubulinpolymerisation haben gezeigt, dass UKRAIN die Tubulinmonomere stabilisiert und infolgedessen die Bildung von Mikrotubulinröhrchen hemmt (143).

Bei Beurteilung der Zellproliferation nach der BrdU-Aufnahme in den Zelllinien AsPC1, BxPC3, MiaPaCa2, Jurkat und THP-1 und der Zellzyklusphasen – mithilfe von Giemsa-Färbung, haben die Autoren festgestellt, dass 10 mkg/ml UKRAIN nach 24 Stunden eine deutliche Ansammlung der Krebszellen in der Phase G2M bewirkt. Die Apoptoserate in den peripheren Mononuklearen war bei den ähnlich inkubierten und Kontrollzellen gleich. Außerdem zeigten mitogen-stimulierte Lymphozyten eine erhöhte blastogene Reaktion (181).

PROSTATAKREBS

Die malignozytolytische Wirkung von UKRAIN beim Prostatakrebs wurde klinisch bestätigt. 74 Prostatakrebspatienten waren in eine kontrollierte Studie in Deutschland involviert. Diese Patienten waren bereits durch konventionelle Therapieprotokolle voll durchtherapiert worden und es stand bei diesen infolge Rückfalls und/oder Fortschreitens der Erkrankung kein weiteres Therapieprotokoll mehr zur Verfügung. Die Patienten wurden mit UKRAIN und teilweise gleichzeitig mit lokaler Hyperthermie behandelt und folgende Ergebnisse wurden dabei erzielt: volle Remission bei 54 Patienten (73%), partielle Remission bei 16 Patienten (22%). Nur bei 4 Patienten (5%) konnte kein Einfluss auf den Krankheitsverlauf erzielt werden (201).

Interessanterweise kann es am Anfang der Therapie vom Prostatakrebs mit UKRAIN zur Erhöhung des PSA-Wertes kommen. Wahrscheinlich, wird dies durch die erhöhte Freisetzung von PSA infolge des Zerfalls von Tumorzellen verursacht. Später im Verlauf der Behandlung wird der Tumor kleiner und der PSA-Wert sinkt.

Diese ungewöhnlich guten Ergebnisse, welche alle bisher angewandten Therapiemöglichkeiten beim Prostatakrebs übertreffen, wurden auch in Zelllinienversuchen bestätigt. In den Experimenten mit den Prostatakrebszelllinien sowie den Epidermoidkarzinomzellen, zeigte eine wissenschaftliche Gruppe der Rochester Universität, USA, dass UKRAIN die Anhäufung von Krebszellen in der G2M-Phase, aber nicht von normalen Zellen auslöste. Das bestätigt wiederum, dass Ukrain nur Krebszellen aber nicht gesunde Zellen angreift. Die Forscher beobachteten auch eine Upregulation des CDK-Hemmstoffs p27 in Krebszelllinien (147, 149).

HIRNTUMORE

UKRAIN wird erfolgreich in der Behandlung von Gehirntumoren angewendet (101, 102). Die chirurgische Entfernung bleibt nach wie vor die Hauptmethode bei der Behandlung von Gehirntumoren. In der Praxis hat sich gezeigt, dass dank der antiangiogenen Eigenschaften (Tumorabkapselung) von UKRAIN bei präoperativer 10-tägiger Anwendung der Tumor vom gesunden Gewebe abgegrenzt werden kann, wodurch dieser leichter operativ zu entfernen ist.

Die Verabreichung von UKRAIN nach der Operation beugt Rückfällen vor, verhindert Metastasenbildung und beschleunigt die Wundheilung

Eine italienische Forschungsgruppe von der Universität Mailand, verwendete RT-PCR, Westernblotmethode und SDS-Zymography, um die Wirkung von UKRAIN auf die Expression von Genen und Proteinen zu untersuchen, welche am Umbau der extrazellulären Matrix beteiligt sind (dieser Mechanismus ist mit der Tumor-Invasion in den menschlichen Glioblastomzellen verbunden). Es gab eine bedeutende dosisabhängige Abnahme in der Glioblastomzellproliferation und eine Tendenz zur Downregulation von SPARC („secreted protein acidic cystein-rich“). Diese Studie lieferte die theoretischen Gründe für die Anwendung von UKRAIN bei diesen Tumoren. Die Forscher folgerten: UKRAIN kann eine nützliche Therapie bei Gehirntumoren sein (245).

LUNGENKREBS

Die Wirksamkeit von UKRAIN beim Lungenkrebs wurde in einer klinischen Studie (25) sowie in zahlreichen klinischen Beobachtungen bewiesen. Letzten Beobachtungen zufolge sind Ultraschallinhalationen von UKRAIN sowohl bei primären Bronchialkarzinomen als auch Lungenmetastasen wirksam. Bei den Testversuchen des National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) war UKRAIN gegen beide wichtigste Lungenkrebsvarianten wirksam, nämlich die kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkrebszelllinien und hat ihr Absterben bewirkt (190).

BRUSTKREBS

75 Patientinnen mit Brustkrebs wurden im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie der Universität Grodno, Belarus, behandelt. Nach der Behandlung mit UKRAIN wurde eine Verhärtung des Tumors, leichtes Ansteigen der Tumorgröße (5-10%) und Proliferation (starke Vermehrung) der Bindegewebe beobachtet. Das Verhältnis der T4/T8 Lymphozyten (weiße Blutkörperchen) stieg um ca. 30% an. Die Tumore erschienen härter und leicht vergrößert nach der UKRAIN-Therapie und waren leichter zu erkennen durch Ultraschall- oder radiologische Untersuchung. Metastatische Lymphknoten waren ebenfalls verhärtet und sklerosiert. So waren die Tumore und die befallenen Lymphknoten deutlich abgegrenzt vom gesunden Gewebe und deshalb leichter zu entfernen. Komplikationen wie verlängerte Lymphorrhoe (Ausfluss von Lymphe aus krankhaft veränderten Lymphgefäßen), Hautnekrose (Hautabsterben), Wundeiterung und Lungenentzündung sind bei den Patienten von der UKRAIN-Gruppe um ca. 50% seltener aufgetreten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie empfehlen die Autoren den Einsatz von UKRAIN in höherer Dosis vor jeder Brustoperation (68-70).

Die Wirkung von UKRAIN auf Brustkrebs wurde in vitro an der Zelllinie MDA-MB-231 erforscht (184). In den Tierversuchen an BALB/C-Mäusen haben die Wissenschaftler der Miami University (USA) festgestellt, dass UKRAIN das Wachstum der transplantierten Mammakarzinomen deutlich hemmte (26).

Wie bereits erwähnt, leben die ersten Patienten mit metastasierendem Brustkrebs nach der Monotherapie mit UKRAIN seit mehr als 25 Jahren. Dies bestätigt, dass UKRAIN in dieser Patientengruppe lang andauernde Remissionen bewirken kann.

BÖSARTIGE GYNEKOLOGISCHE TUMORE

Bereits früher wurde über erfolgreiche Anwendung von UKRAIN bei Eierstockkrebs berichtet (97). Auch in den Testversuchen von National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) war UKRAIN toxisch gegen alle getesteten Eierstockkrebszelllinien (190). Andere

Autoren berichteten auch von guten Ergebnissen bei der Behandlung von Zervixkarzinomen (27, 96).

MALIGNES MELANOM

Die erste Publikation über die Anwendung von UKRAIN bei malignem Melanom beschreibt das Erreichen einer vollen Remission bei einer Patientin mit Lungenmetastasen (91). Später haben klinische Beobachtungen die hohe Wirksamkeit von UKRAIN in der Behandlung des malignen Melanoms bestätigt.

So lebt z.B. ein Patient mit nodulärer Form des Melanoms, bei welchem bereits distante Metastasen und Melaninausscheidung im Urin aufgetreten waren, nach der Therapie mit UKRAIN mehr als 10 Jahre ohne Rückfall (92).

Bei den Zelllinienversuchen hat sich UKRAIN vermehrt in Melanomzellen angereichert, hingegen war es in den normalen Zellen viel weniger präsent (36).

Bei Tierversuchen an Mäusen hat UKRAIN das Wachstum des primären Tumors B-16 sowie deren Metastasen (107) gehemmt.

Wie es 2005 beim 6. Weltkongress für Melanom in Vancouver, Kanada, bestätigt wurde, bleibt metastasierendes Melanom ein unlösbares Problem in der Onkologie. Die klinischen Erfahrungen einer Reihe von Ärzten deuten darauf hin, dass die Anwendung von UKRAIN bei solchen Patienten andauernde Remissionen bewirken kann, auch beim Vorhandensein mehrerer Metastasen. In den Versuchen des National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA) waren die Melanomlinien gegenüber UKRAIN am meisten sensitiv unter allen 60 getesteten Zelllinien.

WIRKUNGSMECHANISMUS

Erste Hinweise auf die selektive Wirkung von UKRAIN auf die Krebszellen lieferte eine frühe Studie aus dem Jahre 1976, welche einen unterschiedlichen Sauerstoffverbrauch durch normale und bösartige Zellen nach der Inkubation mit UKRAIN feststellte (38). Damals waren diese Ergebnisse derart revolutionär, dass die Autoren es nicht gewagt haben, ihre Schlussfolgerungen in der Publikation zu zitieren. Spätere Untersuchungen haben jedoch diese interessante Hypothese bekräftigt.

Zum ersten Mal wurde UKRAIN 1983 beim 13. Internationalen Kongress für Chemotherapie in Wien präsentiert. Etwa 15000 Wissenschaftler aus der ganzen Welt haben an diesem Kongress teilgenommen. Präsentiert wurden: die Daten zum unterschiedlichen Sauerstoffverbrauch durch normale und bösartige Zellen nach der Inkubation mit UKRAIN; eine Arbeit über selektive Anreicherung von UKRAIN in Krebszellen, was durch Autofluoreszenz im UV-Licht nachweisbar war; toxikologische Daten, welche gezeigt haben, dass die toxische Dosis mehr als 300mal größer war als die therapeutische Dosis (was seine Unbedenklichkeit in der klinischen Anwendung bestätigt); erste Berichte über erfolgreiche Anwendung des Präparates in der Behandlung von Krebspatienten im Endstadium, bei welchen alle Möglichkeiten der Standardtherapie bereits ausgeschöpft waren. Trotz der tristen Prognose hat UKRAIN bei einem Teil der Patienten eine volle Remission bewirkt und einige von ihnen leben bis heute. Viele Forscher haben großes Interesse für dieses ungewöhnliche Präparat gezeigt. In ihren Versuchen wurde eine Reihe eigenartiger und sehr wichtiger Eigenschaften von UKRAIN entdeckt. Das Interesse an UKRAIN wächst noch immer, 230 Wissenschaftler an 60 Universitäten und Forschungsinstitutionen aus 23 Ländern waren bis jetzt an der Forschung mit UKRAIN beteiligt. Und jede neue Arbeit bringt uns einen Schritt

näher, die therapeutische Wirkung von UKRAIN zu erklären sowie auch die Frage zu beantworten, was Krebs tatsächlich ist.

Alle verschiedenen Krebsarten müssen eine Gemeinsamkeit aufweisen, und offensichtlich „sieht“ UKRAIN diese „Gemeinsamkeit“ und tötet nur Krebszellen (wie bereits erwähnt war UKRAIN bei den Versuchen *in vitro* toxisch gegen alle mehr als 100 getesteten Krebszelllinien) während es die gesunden verschont.

In einer Studie der österreichischer Forscher wurde die hemmende Wirkung von UKRAIN auf bösartige und normale Zellen verglichen. Um eine 50%-Wachstumshemmung zu erreichen, musste bei normalen endothelialen Zellen eine zehnfache Konzentration im Vergleich zu einer menschlichen Osteosarkomzelllinie verwendet werden. Laserabtastungsmikroskopie zeigte ein hohes Aufnahmevermögen von UKRAIN in bösartigen Zellen, während die Aufnahme in normalen Zellen unter denselben experimentellen Bedingungen wesentlich niedriger war (36).

Wissenschaftler der Eberhard-Karls-Universität (Tübingen, Deutschland) untersuchten den Effekt von UKRAIN auf das Zellüberleben, die Modifizierung des Zellzyklus und die Induktion der Apoptose ohne und in der Kombination mit der Bestrahlung. UKRAIN modulierte die Schädlichkeit der Bestrahlung auf menschliche Tumorzelllinien und schützte normale Zellen vor den Strahlen. Die Kombination von UKRAIN mit ionisierenden Strahlen verstärkte die Toxizität gegenüber den Zelllinien CCL-221 und U-138MG, aber nicht gegenüber den MDA-MB-231 und PA-TU-8902. Eine strahlenschützende Wirkung wurde gegenüber den normalen menschlichen Haut- und Lungenfibroblasten gefunden (184).

Forscher am Institut Nacional de Cancerologia, Mexiko City, Mexiko stellten fest, dass UKRAIN die Apoptose in einer Reihe von Krebszelllinien auslöst, indem es den inneren Zelltodweg aktiviert. Interessanterweise war die nichttransformierte Fibroblastenzelllinie (hTERT) zu diesem Medikament unempfindlich (255).

Beim 89. jährlichen Treffen der Amerikanischen Gesellschaft für Krebsforschung (American Association for Cancer Research) in New Orleans, USA im Jahre 1998 präsentierten die Wissenschaftler der University of Pretoria, Südafrika die Ergebnisse ihrer Arbeit über selektive Wirkung von UKRAIN an verschiedenen Krebszelllinien. Die Autoren stellten fest, „dass UKRAIN für Krebszellen selektiv toxisch ist, indem es einen Metaphaseblock verursacht, der durch eine anomale Chromosomenverteilung charakterisiert wird und auf die Bildung von Mikrokernen und in Apoptose hinausläuft“ (139).

Diese Forschungsgruppe hat 2000 entdeckt, dass UKRAIN die Polymerisation von Tubulin hemmt. Gleichzeitig hat sie die selektiv toxische Wirkung von UKRAIN auf Krebszellen verneint (140). Die Wirkung dieses Präparates auf Tubulin wurde tatsächlich später bestätigt (143), die These über nichtselektive Wirkung jedoch bis heute nicht. Im Gegenteil, wie aus den hier präsentierten Arbeiten ersichtlich ist, haben alle anderen Forschungsteams die selektiven Effekte von UKRAIN gegenüber den Krebszellen hervorgehoben.

Somit ist diese selektive Wirkung von UKRAIN auf Krebszellen nicht nur mit der Autofluoreszenz unter dem UV-Licht (4) und in den pharmakokinetischen Studien (152, 153) sondern auch in vielen anderen Experimenten *in vitro* und einigen klinischen Studien bewiesen worden. In den Vergleichsstudien wurden 16 bösartige und 9 normale Zelllinien verwendet. Wie bereits erwähnt, erwies sich UKRAIN gegen alle getesteten Krebszelllinien toxisch, aber wie oben beschrieben nicht gegen normale Zelllinien. Bis heute wurden mehr als

100 Krebszelllinien untersucht und UKRAIN war toxisch gegen alle von ihnen, aber die normalen Zellen blieben unbeschädigt.

Untersuchungen an gesunden Probanden haben keine Nebenwirkungen von UKRAIN gezeigt. In therapeutischer Dosis hat UKRAIN minimale Nebenwirkungen. Die auftretenden Symptome bei Krebspatienten können als Begleiterscheinungen der Therapie bezeichnet werden, die durch Tumorabbauprodukte verursacht werden. Sie klingen ab, wenn sich der Tumor zurückbildet.

Die selektive Wirkung von UKRAIN auf die Krebszellen deutet darauf hin, dass dieses Medikament die gestörten feinen Molekularmechanismen in der Zelle, welche schließlich zur bösartigen Umwandlung führen, normalisiert. Immer mehr Wissenschaftler begeistern sich für diese ungewöhnlichen Eigenschaften von UKRAIN und schließen die Studien mit UKRAIN in ihre Forschungsprogramme ein. So versuchen sie die wichtigsten Merkmale, welche eine Krebszelle von einer gesunden unterscheidet, zu entziffern.

Für die Krebsbehandlung wurde eine ganze Reihe von zytostatischen Arzneimitteln entwickelt, welche die Vermehrung der Krebszellen hemmt. Die Zytostatika schädigen gleichzeitig aber auch die gesunden Zellen, was ihre berüchtigten und zum Teil schweren Nebenwirkungen erklärt wodurch die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigt wird.

Der größte Wunsch aller Onkologen ist es schon immer gewesen, ein Präparat zu entwickeln, das nur gegen Krebszellen toxisch ist. Stets wurde dieses Ziel als unmöglich betrachtet. UKRAIN macht diesen alten Traum zur Wirklichkeit und hat den ersten großen Schritt zur Lösung dieses Problems gemacht.

Das breite Spektrum von Krebszelllinien, bei denen UKRAIN wirksam ist, erklärt seine klinische Anwendung in der Behandlung von verschiedenen bösartigen Tumoren.

Dank der einzigartigen Eigenschaften des Präparates UKRAIN wurde sein Erfinder für den Nobelpreis 2005 (http://www.ukrin.com/docs/nobel_letter.pdf) und für den Alternativen Nobelpreis 2007 (<http://www.ukrin.com/docs/livelihood-award.pdf>) nominiert.