

# Orvosi Hetilap

1998. november 29.  
139. évfolyam 48. szám

220 Ft

Különlenyomat

48

98

KLINIKAI KUTATÁS

## Egy új, szubsztituált benzokinon tartalmú antimetasztatikus készítmény

Szende Béla dr., Rásó Erzsébet dr., Hidvégi Máté dr.,  
dr. Tömösköziné Farkas Rita, Paku Sándor dr., Prónai László dr.,  
Bocsi József dr., Lapis Károly dr.

2893



Springer

Markusovszky Alapítvány



# Egy új, szubsztituált benzokinon tartalmú antimetasztikus készítmény

Szende Béla dr.<sup>1</sup>, Rásó Erzsébet dr.<sup>1</sup>, Hidvégi Máté dr.<sup>2,3</sup>, dr. Tömösköziné Farkas Rita<sup>2,4</sup>,  
Paku Sándor dr.<sup>1</sup>, Prónai László dr.<sup>5</sup>, Bocsi József dr.<sup>1</sup> és Lapis Károly dr.<sup>1</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (igazgató: Szende Béla dr.)<sup>1</sup>  
Biomedicina Részvénytársaság, Budapest (igazgató: Resetar Ákos)<sup>2</sup>

Budapesti Műszaki Egyetem, Budapest, Biokémiai és Élelmiszertechnológiai Tanszék (igazgató: Salgó András dr.)<sup>3</sup>

Központi Élelmiszeripari Kutató Intézet, Budapest (igazgató: Biacs Péter dr.)<sup>4</sup>

Semmelweis Orvostudományi Egyetem, Budapest II. Belgyógyászati Klinika (igazgató: Tulassay Zsolt dr.)<sup>5</sup>

A búzacsíra fermentálása révén 0,04% szubsztituált benzokinon tartalmú, per os adagolható készítményt (MSC) állítottak elő magyar kémikusok. A szerzőknek a készítménnyel kapcsolatos biológiai vizsgálatai a következő eredménnyel jártak. Az MSC fokozza a per os kezelt (3 g/kg/nap) egerek lép lymphocytáinak blastos transzformációs készségét és megrövidíti a bőrgraftok lelekedési idejét ko-izogén bőrátültetési egérmódelben. Ez az MSC immunrestitútiót keltő hatására utal. Három metasztázis modell esetében (3LL-HH, B16 és HCR-25) tudtuk megfigyelni az MSC szignifikáns tumormetasztázis gátló hatását. Az áttétképzés gátlásában az *in vitro* kísérleteinkben megfigyelt sejtdhéziót csökkentő, antiproliferatív, apoptosist fokozó és antioxidáns hatása is szerepet játszhat az immunrestitútiót keltő hatás mellett. A fenti biológiai tulajdonságok alapján az MSC – mely szubakut toxicitási vizsgálatok szerint nem toxikus – adjuvánsként felhasználható lehet daganatok és más immunkárosodással járó, vagy azt követő kórképek kezelésében.

**Kulcsszavak:** szubsztituált benzokinon, MSC, metasztázis, immunrestitúció

Szent-Györgyi Albert munkásságának utolsó nagy periódusában a kinonok biokémiájával és azok biológiai hatásaiával foglalkozott (8, 9). Ezek a vegyületek, csakúgy mint az aszkorbinsav, életfontosságú metabolikus reakciók egész sorában vesznek részt, amelyek folyamán a molekuláris oxigén vízzé redukálódik. Kinonok számos növényben található, így az ubikinonok, plasztokinonok, menakinonok, amelyek pl. a fotoszintézisben játszanak szerepet, de a gerincesek és így az ember sejtlegzésében és a véralvadásban is van jelentőségük. Az élő szervezetekben kinonok fenolgyeületekből származhatnak, így pl. a dopakinon a tirozin származéka.

Számos kinont használunk terápiás célra. Az adriamycin, daunorubicin, mitomycin C olyan kinonszármazékok, amelyek citosztatikus hatása azon alapul, hogy a DT-diaforáz enzim szabad gyökké alakítja át ezeket a vegyületeket. Más benzo-, ill. hidrokinnonoknak antimikrobiális hatásuk is van, és olyan antibiotikumok aktív komponensei, mint a Tetran-B, Doxycyclin, Metacyclin (2).

**A new benzoquinon-containing natural product with antimetastatic effect.** An orally applicable fermentation product of wheat germ containing 0.04% substituted benzoquinone (MSC) was invented by Hungarian chemists under the trade – name of AVEMAR. The following biological effects of this product were observed. Oral administration (3 g/kg body weight) of MSC enhances blast transformation of splenic lymphocytes of mice. The same treatment shortens the survival time of skin grafts in co-isogenic mouse skin transplantation model, which points to immune-reconstructive effect of MSC. Highly significant anti-metastatic effect of MSC was observed in three metastasis models (3LL-HH, B16, HCR-25). The antimetastatic activity of MSC – besides the immune reconstitution – may also due to the cell-adhesion inhibitory, cell proliferation inhibitory, apoptosis-enhancing and antioxidant effects, which were also observed in our *in vitro* experiments. Based on the biological effects of MSC – which is non-toxic, according to subacute toxicology studies – this product may be used as an adjuvant in the therapy of malignant neoplasia and other diseases caused by or following immunedeprivation.

**Key words:** substituted benzoquinone, MSC, metastasis, immune-reconstruction

A búzacsírában glükózid formában fordul elő a 2-metoxi-p-benzokinon (2-MBQ) és a 2,6-dimetoxi-p-benzokinon (2,6-DMBQ). A búzacsíra élesztővel történő fermentálása során az élesztőgomba glükozidáz enzimje felszabadítja a kinonokat. Szent-Györgyi eredeti felismerése szerint a fermentált búzacsírában a glükozidos kötésből felszabadult kinonok biológiai aktivitása révén a fermentált búzacsíra immunstimuláns hatású lehet (8, 9).

A kinonok biológiai hatása összefügg azzal a tulajdonságukkal, hogy szabad gyökös formájukban részt vesznek redoxi ciklusokban.

Szent-Györgyi elméletére alapozva, a búza (*Triticum vulgare*) csíráját *Saccharomyces cerevisiae*vel fermentálva magyar vegyészek olyan szárított, standardizált kivonatot állítottak elő, amelyben a 2,6-DMBQ 0,4 mg/g szárazanyag-koncentrációban található (10). Az MSC márkanevű készítményre vonatkozó toxikológiai és biológiai vizsgálatok eredményeit foglaljuk össze az alábbiakban, különös tekintettel annak immunrestitútiót keltő, valamint daganatnövekedést és áttétképzést gátló hatására.

## Daganatnövekedést és áttétképzést gátló hatás

*Pethig és mtsai* korábbi vizsgálatai szerint 2,6-DMBQ és aszkorbinsav együttes adagolásával az egerekre átoltott Ehrlich ascites tumor növekedése lassítható (4, 5).

Saját, állatkísérleti munkánk – figyelembe véve a kinontartalmú készítmény már Szent-Györgyi által is feltételezett immunrestitutiós hatását – elsősorban a daganatok áttétképzésének gátlására irányult (2). A kísérletekhez a következő, egereken vagy patkányokon növekedő, átoltatható daganatvonalakat használtuk: Lewis lung carcinoma magasan áttétképző variánsa (3LL-HH), B16 egérmelanoma, HCR-25 humán coloncarcinoma xenograft.

A 3LL-HH és B16 tumorokat C57B1/6 beltenyészett egereken tartottuk fenn. A HCR-25 xenograftot thymectomiával és egésztest-besugárzással immunszupprimált CBA/CA egerekre oltottuk.

3LL-HH és HCR-25 tumor esetében a daganatsejtek oltása a lépbe, B16 melanoma esetében a bal alsó végtag izomzatába történt. Az állatok egy kezelt és egy kontroll csoportjánál HCR-25 tumor esetében splenectomiát végeztünk, 21 nappal a tumor lépbe történő oltását követően.

Az MSC kezelést a daganat implantációja után 24 órával kezdtük meg. Per os, gyomorszondán át vittünk be naponta 3 g/tesztömegkg-nak megfelelő mennyiséget.

3LL-HH tumor esetében 14, B16 tumor esetében 21, HCR-25 tumor esetében 51 nappal a daganat beoltása után fejeztük be a kísérletet, az állatok altatásban történő elvéreztetésével.

A kísérletek eredményeit az 1., 2. és 3. táblázatban foglaltuk össze.

Az MSC kezelés szignifikánsan, 71%-kal csökkentette a lépbe oltott 3LL-HH tumor tüdőáttéteinek számát (1. táblázat). HCR-25 humán coloncarcinoma esetében az 50 napig tartó MSC kezelés mind a tumoros lép súlyát, mind a májáttétek számát csökkentette (2. táblázat). Az áttétek száma a kontrollhoz képest mind a lépirtott, mind a nem lépirtott MSC-vel kezelt állatokban 50% körüli volt.

**1. táblázat:** MSC kezelés hatása a májáttétek számára lépbe oltott 3LL-HH egér tüdőrák esetében

Csoport	Implantált sejtszám	Májáttétek száma (átlag) ±SD
Kontroll	3 × 10 <sup>3</sup>	104±28,2
MSC	3 × 10 <sup>3</sup>	29,8±16,4*

\*p<0,001 (Student-féle t-teszt)

**2. táblázat:** MSC kezelés hatása a tumoros lép súlyára és a májáttétek számára 51 nappal a HCR-25 humán coloncarcinoma immunszupprimált CBA/CA egerek lépébe történő oltása után

Csoport	Tumoros lép tömege (g) (átlag) ±SD	Májáttétek száma (átlag) ±SD
Kontroll – nem lépirtott	1,02±0,59	42,0±25,8
MSC – nem lépirtott	0,62±0,47	19,5±19,0
Kontroll – lépirtott*	0,10±0,02	19,1±13,5
MSC – lépirtott*	0,08±0,02	10,6±11,6

\* A splenectomiát 21 nappal a tumor lépbe oltása után végeztük

**3. táblázat:** MSC kezelés hatása a tumorral oltott végtag súlyára és a tüdőáttétek számára végtagizomba oltott B16 melanoma esetében, 21 nappal a tumor oltása után

Csoport	A tumoros végtag súlya (átlag) ±SD	Tüdőáttétek száma (átlag) ±SD
Kontroll	7,6±0,43	42,4±10,2
MSC	7,2±0,38	6,2±3,7*

\*p<0,01 (Student-féle t-teszt)

Az izomba oltott B16 melanoma esetében MSC kezelés hatására az izomban növekedő tumor tömege nem változott, viszont az áttétek száma szignifikánsan, 85%-ban csökkent a kontrollhoz viszonyítva (3. táblázat).

## Citosztatikummal kombinált MSC kezelés hatása B16 melanoma tüdőáttéteire

Az izomzatba oltott B16 melanoma esetében a recipiens C57B1/6 egerek egy csoportja 3 g/kg MSC kezelésben részesült, naponta, per os, a tumoroltást követő 21 napon át. Egy másik csoport 60 mg/kg i. p. DTIC (Dacarbazin, Lachema, Brno, Cseh Köztársaság) kezelésben részesült, szintén naponta. A harmadik kezelt csoport mind MSC, mind DTIC kezelést kapott.

A kísérlet befejezésekor a tüdőáttétek száma a DTIC-vel kezelt csoportban a kontroll 20-hoz képest 7-re, az MSC-vel kezelt csoportban 4-re, míg a kombináltan kezelt csoportban 0,1-re csökkent (4. táblázat).

Ez a kísérlet azt jelzi, hogy az MSC több mint additív módon potenciálta a melanoma kezelésben a klinikumban alkalmazott DTIC áttétképzést csökkentő hatását.

**4. táblázat:** MSC és DTIC, ill. MSC + DTIC kezelés hatása izomba oltott B16 melanoma tüdőáttéteinek számára

Csoport	Tüdőáttétek száma (átlag) ±SD
Kontroll	20,0±6,0
MSC	4,0±2,1*
DTIC	7,0±4,3*
MSC+DTIC	0,1±0,1**

\*p<0,01; \*\*p<0,001 (Student-féle t-teszt)

DTIC = dacarbazin

## Az MSC hatásmódjára vonatkozó vizsgálatok

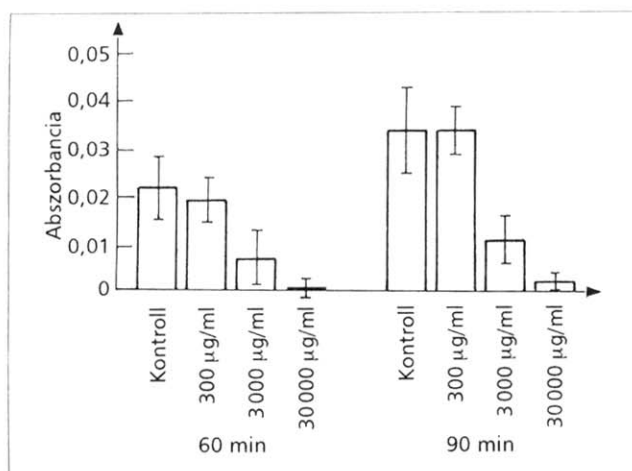
Miután a fenti kísérletek mind arra utalnak, hogy az MSC a rosszindulatú daganatok áttétképzését jelentős mértékben csökkenti, a hatásmód tisztázására végzett vizsgálatainkban az áttétképzésben fontos szerepet játszó néhány mozzanatra koncentráltunk. Az áttétképzés többlépcsős folyamat, melyben a primer tumor sejtei-

nek proliferációs és apoptotikus aktivitása, a daganatsejtek adhéziós készsége és a szervezetnek a daganatsejtekkel szembeni defenzív mechanizmusai egyaránt szerepet játszanak. *In vitro* vizsgálatainkban az MSC sejtproliferációra és apoptózisra, valamint az adhézióra kifejtett hatását tanulmányoztuk.

Mivel *in vivo* kísérleteink jelentős hányadát B16 egérmelanoma sejteken végeztük, első kísérleteinkben ezt a tumort használtuk a vegyület tesztelésére.

A sejtek letapadását 96 lyukú plate-en a megfelelő MSC-dózis jelenlétében szérumentes és szérumot tartalmazó médiumban egyaránt, 10, 30, 60, 90 és 120 perccel a szokványos szövettenyésztési környezetben történő inkubálás után vizsgáltuk. A kiértékelés kolorimetriás eljárással SRB teszt alapján történt (a teszt a tenyésztés összfehérje-tartalmának szulforhodamin B-festésén alapszik, az abszorbanciát 570 nm-en spektrofotométerrel olvassuk le).

Az 1. ábrán csak két időpontot ábrázoltunk, amely azonban jól reprezentálja az MSC-hatás lényegét, nevezetesen az *in vivo* dózisnak megfelelő 3000 µg/ml és természetesen ennek tízszeres töménysége egyaránt drámaian csökkenti a tumorsejtek letapadását szérumentes és szérumot tartalmazó környezetben egyaránt; 300 µg/ml-nél ez a hatás már nem figyelhető meg.

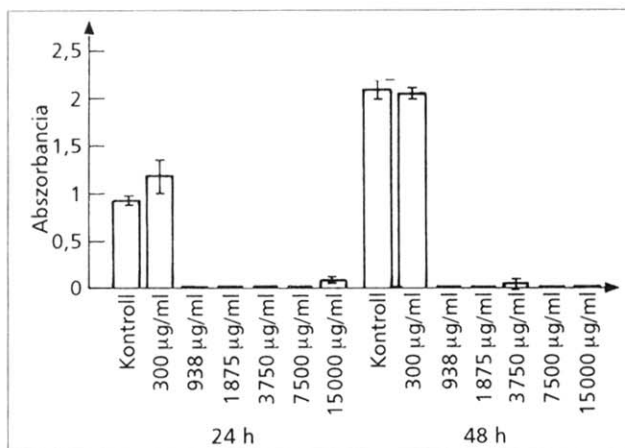


1. ábra: B16 sejtek letapadása különböző dózisu MSC jelenlétében a kirakástól számított 60. és 90. percben (minden érték 8 párhuzamos mérés átlagát reprezentálja ± SD. A kiértékelés spektrofotometriás mérésel történt)

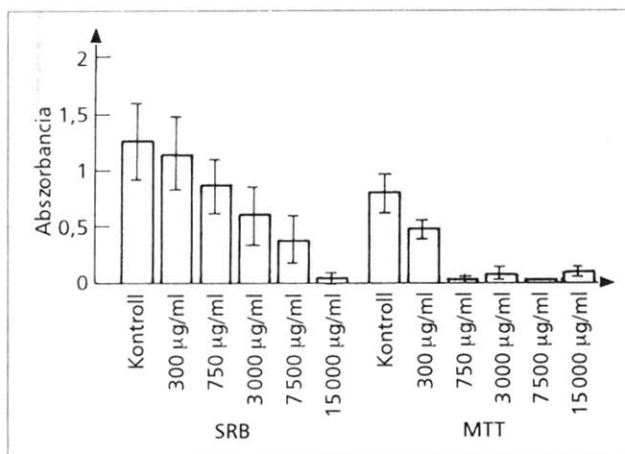
A proliferációs tesztben az MSC-vel történő kezelés előtt 24 órával tettük ki a sejteket 96 lyukú plate-re. A kezelést követő 24, 48 és 72 óra múlva ugyancsak SRB teszt segítségével határoztuk meg a sejtek proliferációs aktivitását.

Eredményeink szerint (és ezt ismételt kísérletek is bizonyították) az MSC hatására a 15 000–900 µg/ml-es tartományban a tumorsejtek a monolayerből felúsznak, és tripánkékk festékkizárásos módszerrel bizonyítottuk, hogy a felúszott sejtek elpusztultak (2. ábra).

Vizsgálataink humán amelanotikus melanómán (A2058) az egér melanotikus melanomához hasonló eredményt mutattak (3. ábra). Ezen tumor esetén az SRB-teszttel párhuzamosan a sejt metabolikus aktivitását reprezentáló MTT-tesztet is elvégeztük.



2. ábra: Az MSC különböző dózisuinak hatása a B16 sejtek proliferációjára a kezelés kezdetétől számított 24 és 48 óra múlva (minden érték 8 párhuzamos mérés átlagát reprezentálja ± SD. A kiértékelés spektrofotometriás mérésel történt)



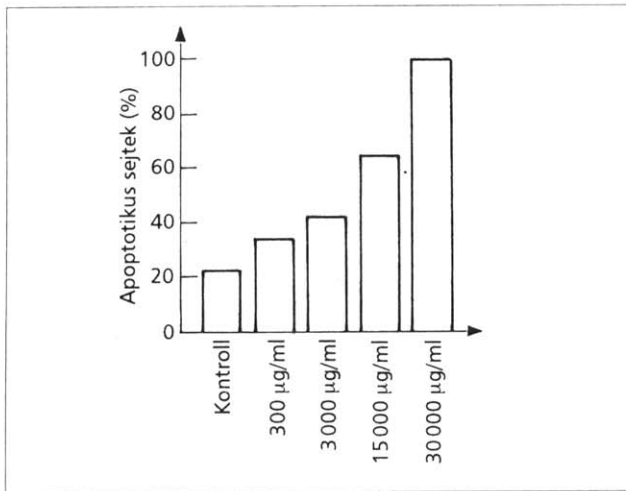
3. ábra: Az A2058 jelű humán melanoma viselkedése különböző dózisu MSC jelenlétében a kezelés kezdetétől számított 24 óra elteltével. A tenyésztetek kiértékelése fehérjetartalom (SRB) és dehidrogenáz-aktivitás (MTT) alapján párhuzamosan spektrofotometriás mérésel történt. (Minden érték 8 párhuzamos mérés átlagát reprezentálja ± SD)

A teszt alapja, hogy a metabolikusan aktív sejt, elsősorban dehidrogenáz aktivitása révén a tetrazolium sötét színes formazánná alakítja át. A színreakciót, amely az aktivitással arányos, spektrofotométerrel, 570 nm-en olvastatjuk le.

Az MTT-teszt világosan bizonyította, hogy a tumorsejtek funkcionális aktivitása még 300 µg dózis esetén is csökkent (3. ábra). A felúszott sejtek esetén a „halál oka” ismeretlen volt, ezért áramlásos citometriás (FACS) analízissel megvizsgáltuk a teljes sejtpopuláció apoptotikus aktivitását (4. ábra). Az eredmény szerint a sejtek az alkalmazott dózistól függően szokatlanul nagy arányban voltak apoptózisban.

Érdekes és további vizsgálatot igénylő eredményünk az, hogy egészséges humán fibroblastokon 24 óra után egyetlen alkalmazott dózis esetén sem mutatott csökkenést az SRB teszt (sőt, számos esetben növekedés volt megfigyelhető), ugyanakkor MTT-teszttel 3000 µg/ml és nagyobb dózisok esetén szignifikáns metabolikus aktivitáscsökkenést, míg 300 µg/ml alatt szignifikáns növekedést tapasztaltunk.





4. ábra: Az A2058 jelű humán melanoma in vitro tenyésztésében különböző dózisu MSC kezelést követően megjelenő apoptotikus sejtek aránya (FACS-analízis)

## Az MSC immunválaszra kifejtett hatásának kísérletes vizsgálata

Az immunválaszban fontos szerepet játszó T-lymphocyták blastos transzformációjának mértékét az MSC kezelés szignifikánsan emeli. Ezt a következő kísérlettel igazoltuk.

C57B1/6 egereket 6 héten át heti 5 alkalommal kezeltünk per os, gyomorszájon át 3 g/kg MSC-vel. A kezelés befejezése után az állatok lépéből perfúzió útján nyert lymphocytákat sejtenyésztésbe vittük, ahol azok 1 µg/ml concanavalin A (Con-A) kezelésben részesültek, majd 48 óra múlva 0,4 µCi 3H-timidinnel jelöltük meg a DNS-szintézist folytató sejteket. A jelölődés mértékét liquid szcintillációs számláló (Beckman) segítségével határoztuk meg.

Amint azt az 5. táblázat mutatja, a Con-A szignifikánsan emelte a kezeletlen kontrollal szemben a 3H-TdR beépülést, tehát a blastos transzformációt.

5. táblázat: 3H timidin beépülés kontroll és MSC kezelt egerek lépelymphocytáiba

Csoport	1 µg/ml Con-A	
	átlag (cpm)	SEM
Kontroll	3760,6	583,3
MSC	8041,8	857,1

A károsított immunválasz restitúcióját legjobban thymectomiával részlegesen immundeficienssé tett egereken végzett ko-izogen bőrátültetési kísérletben modellezhetjük. A C57B1/10 és a B<sub>10</sub>LP egértörzsek csak a H-3 locusban különböznek egymástól, így az egyik törzsről a másikra oltott bőr nem 7 napon belül, hanem mintegy 3 héten belül lökődik le. Ha a recipiens thymectomián esett át, a leködési idő 50 nap körüli lesz átlagosan. Minden olyan szer, amely a csontvelői lymphocyták érését, differenciálódását a thymus hor-

monjaihoz hasonlóan elősegíti, lerövidíti a bőrgraft kilökődéséhez szükséges időt (7). Ez következett be MSC kezelés hatására a következő kísérletünkben (3).

Recipiensként C57B1/10 egereket, donorként B<sub>10</sub>LP egereket használtunk. A recipiens egerek thymectomián estek át, majd 7 hét múlva végeztük a bőrátültetést, donorként B<sub>10</sub>LP egereket használva. Az MSC kezelést egy héttel a thymectomia után kezdtük meg, és per os adagoltunk naponta, gyomorszájon át 30 mg/kg MSC-t, heti 5 alkalommal. A kezelést 70 nappal a bőrátültetés után fejeztük be. A bőrleködést naponta végzett megfigyeléssel regisztráltuk.

A 6. táblázatból kitűnik, hogy a nem thymectomisált egerek esetében a bőr leködése 21 (hímek), ill. 28,7 (nőstények) nap volt, ez thymectomia hatására 52,4, ill. 41,6 napra nyúlt meg. MSC kezelés szignifikánsan megrövidítette a thymectomián átesett és kezelt egerek esetében a bőrgraftok túlélését. Ez arra utal, hogy a kezelés hatására a thymectomia után bekövetkezett immundeficiencia jelentősen mérséklődött.

6. táblázat: MSC kezelés hatása bőrgraftok kilökődésére (recipiens: C57B110, donor: B10LP egér)

Kezelés	Kilökődés ideje			
	hím		nőstény	
	átlag (napok)	SEM	átlag (napok)	SEM
Kontroll (thymectomia nélkül)	21,0	3,1	28,7	4,5
Kontroll (thymectomián átesett)	52,4	5,0	41,6	5,5
MSC (30 mg/kg)	28,8*	8,6	32,6**	4,5

\* 0,001 < p < 0,01 vs thymectomián átesett kontroll

\*\* 0,01 < p < 0,05 vs thymectomián átesett kontroll

## Az MSC szabadgyök-fogó aktivitása

A szabad gyökök biológiai és patológiai jelentőségét széles körben tárták fel az utóbbi évtized kutatásai (8). Tekintettel a benzokinonok ismertetett, a szabad gyökök képződésére kifejtett hatására, szükségesnek láttuk, hogy az MSC szabadgyök-fogó aktivitását tanulmányozzuk. Mind a szuperoxid gyökfogó (SSA), mind a hidroxil gyökfogó (OH-SA) aktivitást mértük, elektron spin rezonancia spin trapping (6) módszerrel. Az MSC-nek jelentős SSA-a van, számszerűen kifejezve az MSC 1 mg-jának tiszta gyökfogó aktivitása megfelel 5,64 µg szuperoxid dizmutáz (SOD) aktivitásának. Az MSC-nek OH-SA aktivitása nincs, viszont zavarja a hidrogén-peroxid/Fe hidroxilgyök-képző rendszert, tehát lehetséges, hogy ún. non-kelátor aktivitású. Erre vonatkozóan további vizsgálatok szükségesek.

Az MSC-vel végzett in vitro és in vivo vizsgálataink arra utalnak, hogy ez a készítmény igen jelentős antimitotikus hatású több állatkísérleti modellben. Ez a hatás nagy valószínűséggel összefügg az in vivo és in vitro egyaránt észlelt immunstimuláns hatással, de az antiproliferatív, apoptosist előidéző és az adhézióra kifejtett, valamint szabadgyök-fogó effektusok is hozzájárulnak az áttétek számának csökkentéséhez.

## Toxikológiai vizsgálatok

A 77 napos toxikológiai vizsgálatokat a Registry of Industrial Toxicology Animal-data (RITA) ajánlásai alapján végeztük (1), F344 patkányokon és C57B1/6 egereken. Az állatokat naponta kezeltük, 3 g/kg dózisban (0,6 g/ml hígításban). A kezelési periódusban figyelemmel voltunk az állatok spontán elhullására, a testtömeg változására. A kísérlet végén a szív, tüdő, thymus, lép, máj, vese és here tömegét mértük meg, majd kórszövet-tani vizsgálatnak vetettük alá a RITA által előírt 34 szervet. Spontán elhullást nem észleltünk, az állatok testtömege a kontrollnak megfelelően alakult. A kísérlet befejezésekor a szervtömegek nem mutattak a kontrollhoz viszonyított eltérést. A kezelt állatok szerveinek kórszövet-tani feldolgozása során semmi olyan jelet nem észleltünk, ami a szer által okozott károsító hatásra utalt volna.

Az MSC nem toxikus táplálékkiegészítőként kerül forgalomba. Immun reconstitutiót létrehozó hatása miatt minden, az immunstátus károsodásával járó állapotban ajánlható. Hatékonysága felhasználható lehet a rosszindulatú daganatok gyógyszeres kezelésének kiegészítésében. *In vivo* és *in vitro* kísérleti adataink alapján a készítménynek napi 5–15 g mennyiségben történő adagolása javasolható.

**IRODALOM:** 1. *Bahnemann, R., Jacobs, M., Karbe, E. és mtsai:* RITA – Registry of Industrial Toxicology Animal-data – Guides for organ sampling and trimming procedures in rats. *Exp. Toxic. Pathol.*, 1995, 47, 247–266. – 2. *Hidvégi, M., Rásó, E., Tömösközi-Farkas, R. és mtsai:* Effect of Avemar and Avemar + Vitamin C on tumor growth and metastasis in experimental animals. *Anticancer Res.*, 1998 18, 2353–2358. – 3. *Hidvégi, M., Rásó, E., Lapis, K. és mtsai:* Effect of MSC and MSC + Vitamin C on the immune response of mice. *Immunopharmacol.*, 1998 (Közlésre benyújtva). – 4. *Pethig, R., Gascoyne, P. R. C., McLaughlin, J. A. és mtsai:* Interaction of the 2,6-dimethoxysemiquinone and ascorbyl free radicals with Erlich ascites cells: A probe of cell-surface charge. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1984, 81, 2088–2091. – 5. *Pethig, R., Gascoyne, P. R. C., McLaughlin, J. A. és mtsai:* Enzyme-controlled scavenging of ascorbyl and 2,6-dimethoxysemiquinone free radicals in Erlich ascites tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1985, 82, 1439–1442. – 6. *Prónai, L., Blázovics, A., Horváth, M. és mtsai:* Superoxide scavenging activity of dihydroquinoline type derivate (CH402 and MTDQ-DA). *Free Rad Res Commun*, 1993, 19, 287–296. – 7. *Szende, B., Kisfaludy, L., Lapis, K. és mtsai:* The effect of TP-5 and its analogs on skin grafts in mice. *J. Immunopharmacology*, 1985, 7, 67–78. – 8. *Szent-Györgyi, A.:* The living state. With observations on cancer. Academic Press, New York, London, 1972, 71, old. – 9. *Szent-Györgyi, A.:* Biological oxidation and cancer. *Int. J. Quant. Chem. Quant. Biol. Symp.*, 1982, 9, 27–30. – 10. *Tömösközi-Farkas R., Hidvégi M.:* Szubsztituált p-benzo és hidrokinonok folyadékkromatográfiás meghatározása famin-tákban. *Magy. Kém. Folyóirat.*, 1996, 102, 320–325.

(Szende Béla dr., Budapest, Üllői út 26. 1085)