

AZ OPTIMÁLIS KÖRNYEZETI MAGNÉZIUM ELLÁTOTTSÁG DAGANATELLENES HATÁSA

Kiss Zoltán*, Ácsné Kecskeméti Beáta⁺

Dr. Diósszilágyi Sámuel Kórház-Rendelőintézet Belgyógyászati Osztály* és Központi
Klinikai Laboratórium⁺
H-6900 Makó, Kórház u. 2. Pf.: 72.
e-mail: kiss.zoltan@dioshosp.hu

BEVEZETÉS

A rosszindulatú daganatos betegségek Magyarországon és szerte Európában is komoly népegészségügyi gondot jelentenek (1). 2007-ben a KSH adatai szerint hazánkban összesen 132.938 fő (68.241 férfi és 64.697 nő) halt meg. Rosszindulatú daganatos betegségben 31.686 fő (17.760 férfi és 13.926 nő, az összhalálozás 23,83%-a) hunyt el. A 2005-öt megelőző évek halálozási arányának csökkenése csak látszólagos, statisztikai módszertani változások okozzák. A szakirodalom és saját közvetett adataink egyértelműen utalnak a környezeti magnézium ellátottság rákellenes, gyulladásellenes (2) és antiproliferatív, sejtosztódást gátló hatásaira (3, 4). Az L-típusú Ca-csatornában MgSO₄ gátolja az endotoxin- vagy egyéb úton indukált, a népbetegségek (magas vérnyomás, cukorbetegség, daganatok) kialakulásában szerepet játszó inflammatorikus molekulák (macrophage inflammatory protein-2, tumour necrosis factor- α , Interleukin (IL)-1 β , IL-6, nitric oxide/inducible nitric oxide synthase, prostaglandin E2/cyclo-oxygenase-2) felszaporodását, az NF κ B aktivitás-növekedést és DNS-kötődést egér makrofágokban. Ezt a hatást Ca vagy az L-típusú Ca-csatorna aktivátor BAY-K8644 visszafordította. Epidemiológiai tanulmányok a rák incidenciája szignifikáns csökkenését mutatják magas magnéziumtartalmú diéta, ill. extra magnéziumpótlás hatására (5). Minden daganatgátló lehetőség tárgyalása fontos, hiszen jelenleg számtalan lehetőségünk (citosztatikumok, tirozin-kináz-, neovascularisatio-gátlás, aminosav-depriváció, vaccina, nanomedicina) ellenére ideális rákellenes szerünk nincs. Vannak arra is adatok, hogy keringő emlőrák-sejtek 7-22 évvel a mastectomia, klinikai gyógyulás után is kimutathatók (6).

BETEGANYAG ÉS MÓDSZER

Anyagunkat a környezeti magnézium ellátottság, a C-reaktív protein és a daganatos betegségek összefüggése vonatkozásában korábban már ismertettük (7). A környezeti magnézium ellátottság fogalmát abban az értelemben használjuk, hogy a belgyógyászati szakrendelésre vagy osztályra beérkező betegek vérmintáit még a különböző kiegészítő, vagy módosító kezelések megkezdése előtt levettük, ill. meghatároztuk. Optimális magnézium ellátottságról a szakirodalommal egyetértésben 0,9 mmol/l serum magnézium-szint (se Mg) felett beszélünk. Laboratóriumilag természetesen a se Mg-szint 0,75 mmol/l felett normálisnak tekinthető és az is bizonyos, hogy a se Mg és ezen belül az ionizált magnézium (Mg⁺⁺)-szint sem pontos tükrözi a Mg-homeostasisnak (8), de csökkenése vagy emelkedése elfogadott paraméter a klinikai tanulmányokban. Nem nyújtott többet a vvt és lymphocyták Mg-tartalom meghatározása és egyéb módszerek sem. A se Mg-szinteket kolorimetriás, xilidilkék-komplex módszerrel határoztuk meg Bayer ADVIA 1650 kémiai automatával. 108 máj-, tüdő-, colorectalis-, emlő-, gastrooesophagealis-, hasnyálmirigy-, prosztatárakos, acut myeloid leukaemiában szenvedő betegből csak 29-nek volt a se Mg-szintje az optimális

érték felett. Egyiküknek sem volt az értéke 1,15 mmol/l, a felső se Mg határérték felett. Ezekkel az arányokkal összecseng az 5469 véletlenszerűen választott, mindkét nemű magyar népesség se Mg szűrővizsgálata, mely szerint a se Mg-szint csak 6,55%-ban volt optimális, 1,08%-ban volt 1 mmol/l felett, a fennmaradó 92,37%-ban a kívánatos alatt volt.

Kétségtelen, hogy összefüggés van a daganatsejtek kemoterápia okozta szétesése és a Mg-szintek között. Megfigyelték (9), hogy kemoterápia idején a vizelet Mg és Ca kiválasztása nő. Irradiatio kapcsán azt találták, hogy a vizelet Mg-kiválasztás növekedése 50%-kal is növekszik a tumormassza becsült felére csökkenésekor. A közben mért serum bikarbonát-szint ugyan csökkent, de a normál tartományban maradt és nagy valószínűséggel a fokozott vizelet Mg- és Ca-kiválasztás okozta (10). Túlsúlyos betegekben a folyékony protein-zsír diéta idején úgyszintén kisfokú serum bikarbonát-szint változást tapasztaltak az előbb jelzett ok miatt (11). A cukorbetegségben gyakoribb daganatelőfordulás oka lehet, hogy a human insulin-receptor praecursor sequentia nagy hasonlóságot mutat a tirozin-kináz csoportba tartozó src-onkogénnel (12).

EXPERIMENTALIS ÉS KLINIKAI TANULMÁNYOK

A már idézett hazai felmérés szerint feltételezhető, hogy a serum és a következményes interstitialis-intracellularis Mg-szint fiziológiást meghaladó értéke (1-, 0,4-0,6 mmol/l) megállíthatja a ráksejtek patológiás szaporodását azáltal, hogy a megváltozott mikrokörnyezet (13) programozott sejthalált indukál (14, 15). Emberi kromatinhoz kötött Ca^{++}/Mg^{++} -dependens endonuclease a chromaffin internucleosomalis DNS szétbontását okozza emberi emlőcarcinoma MCF7 sejttenyészetben. Ezt az endonuclease-t apoptoticus nuclease-nak is hívják, mivel ez a localisatio egyedülálló jelenség (16). A legtöbb rákellenes gyógyszer, mint pl. az etoposide, methotrexate, cisplatin, chlorambucil, 5-FdUrd és a radioterápia apoptosist képes indukálni a daganatsejtekben in vivo és in vitro egyaránt. Az apoptosist közvetítő caspase-3 túlzott aktivitása a phospholipase-A₂ révén azonban a sugárkezelést, kemoterápiát túlélő ráksejtek szaporodását növelő arachidonsav és prostaglandin E₂ felszabaduláshoz vezet (17). Az optimális Mg ellátottság-szint előnye, hogy – ellentétben a nanorészecskékbe csomagolt gyógyszerekkel – nem igényel felszívódásfokozó adjuvánst és mint a természet élettani Ca-csatorna blockolója az emberi szervezetben aktiválva vagy módosítva mintegy 350 enzimyományt és sejthártya-csatornát az intracellularis koncentrációja változásával (0,4-0,6-tól > 6,5 mmol/l) képes az ún. nyugvó, a filogenesis során korábban aktív daganatellenes enzimyományok reaktiválására (18), amelyek tumor-suppressorként hatnak, genome stabilizátorok. Megjegyzendő még, hogy a Mg-nak subcellularis hatásai mellett magasabb intracellularis koncentrációban farmakológiai hatása is van. Biztonságos és nem költséges kezelési mód. Hatását az újabb ismeretek szerint az ún. transiens receptor potential csatornák (TRPM6 és 7, melastatin alcsoport) növelik és közvetítik. A TRPM7 a tulajdonképpeni Mg-csatorna, a Mg homeostasis biztosítása mellett kifejezett szerepe van a sejtproliferációban és a programozott sejthalálban a leggyakoribb emberi rosszindulatú daganatokban. Egyébként a csatorna Ca-aktivált, kevésbé feszültségfüggő, aspecifikus környezeti csatorna (14, 15), amely jelen van az emberi test szinte mindegyik szövetében és sejttípusában. Sokféle, fizikai, kémiai, humoralis tényező és jelközvetítő molekula játszik szerepet pl. a környezeti mérgek okozta carcinogenesisben, így érthető ezeknek a csatornáknak a jelentősége. Emellett a daganatsejtek képződésének gátlásában az aquaporin-1-nek (AQP-1) is szerepe van. Kiderült, hogy deletio miatt egérben csökken a neoangiogenesis (19), túlsúly fokozza az endothel és egyéb sejtmigrációt (aquaporin-4) pl. embrióban (20). Oestrogenhatásra (21) a VEGF expresszióját növeli.

KÖVETKEZTÉSEK

Szakirodalmi adatok és korábbi közlésünk (22) is arra utal, hogy a se Mg-szint és ennek következtében az interstitium és a citosol Mg-szintjének megváltoztatására-emelésére van terápiás lehetőség és ez az antiproliferatív, daganatos sejtosztódást mérsékli, a programozott sejthalált fokozza (2). Androgén-hormon-dependens prosztatákban a TRPM7 túlreprezentált, a daganat előrehaladásával, kiterjedtebbé válásával pedig alig mutatható ki (23, 24). Élettani körülmények között az extracellularis Mg a Ca-mal szinergizmusban aktiválja a T-sejteket (25), a mitogéneket (26) a B-sejteket azonban nem. A Mg-hiány rendkívül disruptív az embriogenesisre és a thymopoesisre egyaránt (27). A Mg-hiány hypoxiában gátolja az erythropoetin és VEGF-képződést, a sejtadhaesiot és az apoptosist, elindítva ezzel a carcinogenesisist (28).

A Mg daganatellenes hatásának alapja az is, hogy a gyorsan osztódó daganatsejtekben a citosol Na^+ -Cl⁻-tartalom nő, a Mg^{++} -K⁺-tartalom csökken még a gyorsan osztódó normális sejtekhez képest is. A folyamat megfordítása daganatgátló hatású (29). Kissejtes tüdőrákban és prosztatákban a feszültségfüggő, excitabilis szövetekre jellemző Na^+ - (30, 31), még méhnyakrák-sejttenyészetben a volumen-szenzitív Cl⁻-csatornák mutathatók ki nagy sűrűségben (32). A cAMP által szabályozott Cl⁻ csatornákat K562 emberi myeloid sejt vonal sejtjeiben Mg^{++} gátolja, befolyásolva a sejtproliferációt (33). A Mg-influx mint jelkövetítő („second messenger”) csökkenése T-sejt immundeficienciához, közvetve a T-sejt specifikus immunmoduláció megváltoztatásával a rosszindulatú daganatok szaporodásához vezet (34). Ismert, hogy túlzott T-sejt aktiváció, a citosol Mg^{++} -koncentráció emelkedése viszont autoimmun kórképeket (diabetes mellitus, SLE, RA, szervtranszplantátum kilökődés) okoz a fokozott Mg-transporter-1 (MAGT1) aktivitás miatt (35). Szerencsére a Mg-szint emelkedés okozta visszacsatolási mechanizmus ezt megakadályozza.

Az angiotensin-II szerepe is felmerül, mivel az angiotensin-receptor-1 és 2-nek (ATR1, 2) szerepe van a proinflammatorikus mediatorok szintézisében az erekben és a gyulladásos sejtekben egyaránt. A tumort körülvevő makrofagokban is fokozott az ATRa-expressziója és a VEGF képződése (36). Az ACE-inhibitorok és angiotensin-receptorgátlók antiproliferatív, neoangiogenesis, gyulladás és szöveti remodelling gátló hatásúak (37, 38). Egyébként a daganatok változó lumenű és alakú, hiányos érbelhártya és pericyta borítású, fokozott permeabilitású sejtek (39). A permeabilitás oestrogen-hatásra fokozódik, még tovább könnyítve a citosztatikumok bejutását a daganatsejtekbe (21). Az ATR1 a leukocita extravasációt az endothel és vascularis adhaesios molekulák (E- és P-selectin, ill. vascular cell adhesion molecule, VCAM-1) upregulációját okozza. A VCAM-1 szintézist az endothelben a H_2O_2 és NF κ B indukálja (40), a fibroblastokban az NF κ B, AP-1 és a PKC aktiválta VEGF. Gátlásuk Mg-mal rákellenes, metastasist akadályozó hatású lehet (41). Az ATR2 receptor értágító (42) és érképződés-gátló (43) hatása megmarad.

Végül, de nem utolsó sorban fontos hangsúlyozni, hogy az alacsony és a magas Mg-szintek ugyan egyaránt gátolják a sejtosztódást éppen úgy, mint a deutériumtartalom hasonló változás, de az alacsony Mg-szintek hátrányos hatásai miatt az intracellularis milió megváltoztatására a Mg-pótlás célszerű. Természetesen a Mg mellett a kiegyensúlyozott nyomelemellátás is fontos a genome integráció megőrzése céljából (44). A redox homeostasis vonatkozásában Szentmihályi Klára és mtsai munkájára utalunk (45).

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők összefoglalják a magnézium különböző rosszindulatú daganatokra kifejtett antiproliferatív hatására vonatkozó szakirodalmi és saját adataikat. Epidemiológiai tanulmányok diétás és/vagy extra magnéziumpótlás eredményeként a rákhalálozás szignifikáns csökkenését bizonyították. Saját anyagukban 108 máj-, tüdő-, vastag-végbél-, emlő-, gyomor-, bélrendszeri-, prostata- és hasnyálmirigyrákban, ill. heveny fehérvérűségben szenvedő betegből csak 29-nek volt a serum magnézium szintje az optimálisnak tekintett 0,9 mmol/l felett és egyiküknek sem volt 1,15 mmol/l, az élettani felső határ felett. 5469 személyben végzett hazai szűrővizsgálat szerint a serum magnézium szint csak 1,08%-ban volt 1 mmol/l felett. 6,55%-ban optimális, a fennmaradó 92,37%-ban pedig a kívánatos alatt volt a serum magnézium-szint. Ezek alapján adódhat a feltételezés, hogy a serum és a következményes interstitialis-intracellularis Mg^{++} szint emelése a normális (1-, 0,4-0,6 mmol/l) fölé megállíthatja a kóros ráksejt proliferációt a daganat mikrokozonyzatának megváltoztatásával és programozott sejthalált indukálhat. Magnéziumot tartalmazó nanoparticulák felszívódásához felszívódást fokozó adjuváns is szükséges, míg a Mg önmagában mint a természet élettani Ca-csatorna blockolója az emberi szervezetben befolyásol és módosít számtalan enzimműködést és sejtfalcsatornát a külső hatásokra rendkívül változékony intracellularis koncentráció változtatása (0,4-0,6 mmol/l-től >6,5 mmol/l-ig) révén. A Mg-adagolás biztonságos és nem költséges a kóros sejtproliferáció mérséklésére.

SUMMARY

The author summarizes the literature data of magnesium (Mg) effect on different cancers based on its antiproliferative properties supported by indirect own data. Epidemiologic studies show a significant decrease of cancer mortality due to dietary and/or extra Mg supplementation. Own data demonstrate that in 108 cases of hepatic, lung, colorectal, mammary, gastroesophageal, prostate, pancreas cancer, acute myeloid leukaemia, only 29 patients' serum Mg level was above the „optimal” value, such as 0.9 mm/L. None of them had serum Mg level above 1.15 mm/L. In selected Hungarian population (5469 persons), serum Mg level was in 1.08 percent above 1.00 mm/L, while in 6.55% was optimal, in 92.37% was under the desirable level. One could hypothesize that elevation of serum and consequently interstitial-intracellular Mg^{++} level above the normal (1-, 0.4-0.6 mm/L, respectively), may stop pathologic proliferation of cancer cells via dissecting of tumour microenvironment and could induce programmed cell death in them. Mg encapsulating nanoparticles, permeation enhancers to intestinal mucosa are not necessary to the effect of Mg as a nature's physiologic calcium channel blocker in human body affecting and modulating many enzyme processes and cell membrane channels due to its highly variable intracellular concentration (from 0.4-0.6 mm/L to >6.5 mm/L). It's safe and inexpensive treatment against pathologic cell proliferation.

IRODALOM

1. Boncz, I., Sebestyen, A.: Economy and mortality in Eastern and Western Europe between 1945-1990: the largest medical trial of history. *Int. J. Epidemiol.* **35**, 796-797, 2006.
2. Lin, C. Y., Tsai, P.S., Hung, Y.C., Huang, C. J.: L-type calcium channels are involved in mediating the anti-inflammatory effects of magnesium sulphate. *Br. J. Anaesth.* **104**, 44-51, 2010.
3. Hartwig, A.: Role of magnesium in genomic stability. *Mutat. Res.* **475**, 113-121, 2001.
4. Mori, H., Morishita, Y., Shinoda, T., Tanaka, T.: Preventive effect of magnesium hydroxide on carcinogen-induced large bowel carcinogenesis in rats. *Basic Life Sci.* **61**, 111-118, 1993.
5. Larsson, S.C., Bergkvist, L., Wolk, A.: Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* **293**, 86-89, 2005.
6. Uhr, J., Pantel, K.: Controversies in clinical cancer dormancy. *PNAS* **108**, 12396-12400, 2011.
7. Kiss, Z., Ácsné, K.B.: A környezeti magnézium ellátottság, a C-reaktív protein és a daganatos betegségek összefüggése. *Proc. 16th Symposium in Analytical and Environmental Problems.* (Ed. Z. Galbács) pp. 424-429, Szeged, 28 September 2009.
8. Foley, C., Zaritsky, A.: Should we measure ionized magnesium? *Crit. Care Med.* **26**, 1949-1950, 1998.
9. Araszkievicz, Z., Derentowicz, P., Pirozynski, M., Radomyski, A.: Effect of vincristine, adriamycin and cyclophosphamide on selected indices of magnesium metabolism. *Magnesium Bull.* **9**, 40, 1987.
10. Licata, A.A., Bou, E., Bartter, F.C., Cox, J.: Effect of dietary protein on urinary calcium in normal subjects and in patients with nephrolithiasis. *Metabolism* **28**, 895, 1979.
11. Licata, A.A., Antigua, R., Amatruda, J., Lockwood, D.: Adverse effects of liquid protein fast on the handling of magnesium, calcium and phosphorus. *Am. J. Med.* **71**, 767, 1981.
12. Ullrich, A., Bell, J.R., Chen, E.Y. et al.: Human insulin receptor and its relationship to the tyrosine kinase family of oncogenes. *Nature* **313**, 756-761, 1985.
13. Anderson, A.R. et al.: Tumor morphology and phenotypic evolution driven by selective pressure from the microenvironment. *Cell* **127**, 905-915, 2006.
14. Abed, E., Moreau, R.: Importance of melastatin-like transient receptor potential 7 and cations (magnesium, calcium) in human osteoblast-like cell proliferation. *Cell. Prolif.* **40**, 849-865, 2007.
15. Jiang, J., Li, M.H., Inoue, K., Chu, X.P., Seeds, J., Xiong, Z.G.: Transient receptor potential melastatin 7-like current in human head and neck carcinoma cells: role in cell proliferation. *Cancer Res.* **67**, 10929-10938, 2007.
16. Sokolova, I.A., Cowan, K.H., Schneider, E.: Ca^{++}/Mg^{++} -dependent endonuclease activation is an early event in VP-16-induced apoptosis of human breast cancer MCF7 cells in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* **1266**, 135-142, 1995.
17. Connell, P.P., Weichselbaum, R.R.: A downside to apoptosis in cancer therapy? *Nature Med.* **17**, 780-782, 2011.
18. Blow, J.J., Ge, X.Q., Jackson, D.A.: How dormant origins promote complete genome replication. *Tr. Biochem. Sci.* **36**, 405-414, 2011.
19. Saadoun, S. et al.: Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption. *Nature* **434**, 786-792, 2005.
20. Verkman, A.S.: Aquaporin water channels and endothelial cell function. *J. Anat.* **200**, 617-627, 2002.
21. Richard, C. et al.: Aquaporin water channel genes are differentially expressed and regulated by ovarian steroids during the periimplantation period in the mouse. *Endocrinology* **144**, 1533-1541, 2003.
22. Kiss, Z.: Evidences of magnesium effect in clinical practice: metaanalyses and randomized clinical trials. *Magn. Res.* **16**, 331, 2003.
23. Zhang, L., Barritt, G.J.: TRPM8 in prostate cancer cells: a potential diagnostic and prognostic marker with a secretory function? *Endocr. Relat. Cancer* **13**, 27-38, 2006.

24. Henshall, S.M., Afar, D.E., Hiller, J., Horvath, L.G., Quinn, D.I., Rasiah, K.K., Gish, K., Willhite, D., Kench, J.G., Gardiner-Garden, M., Stricker, P.D., Scher, H.I., Grygiel, J.J., Agus, D.B., Mack, D.H., Sutherland, R.L.: Survival analysis of genome-wide gene expression profiles of prostate cancers identifies new prognostic targets of disease relapse. *Cancer Res.* **63**, 4196-4203, 2003.
25. Abboud, C.N., Scully, S.P., Lichtman, A.H., Brennan, J.K., Segel, G.B.: The requirements for ionized calcium and magnesium in lymphocyte proliferation. *J. Cell. Physiol.* **122**, 64-72, 1985.
26. Modiano, J.F., Kelepouris, E., Kern, J.A., Nowell, P.C.: Requirement for extracellular calcium or magnesium in mitogen-induced activation of human peripheral blood lymphocytes. *J. Cell. Physiol.* **135**, 451-458, 1988.
27. Jin, J. et al.: Deletion of TRPM7 disrupts embryonic development and thymopoiesis without altering Mg^{++} homeostasis. *Science* **322**, 756-760, 2008.
28. Torii, S., Kobayashi, K., Takahashi, M., Katahira, K., Goryo, K., Matsushita, N., Yasumoto, K., Fujii-Kuriyama, Y., Sogawa, K.: Magnesium deficiency causes loss of response to intermittent hypoxia in paraganglion cells. *J. Biol. Chem.* **284**, 19077-19089, 2009.
29. Cameron, I.L., Smith, N.K.R.: Cellular concentration of magnesium and other ions in relation to protein synthesis, cell proliferation and cancer. *Magnesium* **8**, 31-44, 1989.
30. Blandino, J.K., Viglione, M.P., Bradley, W.A., Oie, H.K., Kim, Y.I.: Voltage-dependent sodium channels in human small-cell lung cancer cells: role in action potentials and inhibition by Lambert-Eaton syndrome IgG. *J. Membr. Bio.* **143**, 153-163, 1995.
31. Laniado, M.E., Lalani, E., Fraser, S.P., Grimes, J.A., Bhangal, G., Djamgos, M.B.A., et al.: Expression and functional analysis of voltage-activated Na^{+} channels in human prostate cancer cell lines and their contribution to invasion in vitro. *Am. J. Pathol.* **150**, 1213-1221, 1997.
32. Chou, C.Y., Shen, M.R., Wu, S.N.: Volume-sensitive chloride channels associated with human cervical carcinogenesis. *Cancer Res.* **55**, 6077-6083, 1995.
33. Assef, Y.A., Cavarra, S.M., Damiano, E., Ibarra, C., Kotsias, B.A.: Ionic currents in multidrug resistant K562 human leukemic cells. *Leukemia Res.* **29**, 1039-1047, 2005.
34. Li, F.Y., Chaigne-Delalande, B., Kanellopoulou, C., Davis, J.C., Matthews, H.F., Douek, D.C., Cohen, J.I., Uzel, G., Su, H.C., Lenardo, M.J.: Second messenger role for Mg^{++} revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* **475**, 471-476, 2011.
35. Wu, N., Veillette, A.: Magnesium in a signalling role. *Nature* **475**, 462-463, 2011.
36. Egami, K. et al.: Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. *J. Clin. Invest.* **112**, 67-75, 2003.
37. Deshayes, F., Nahmias, C.: Angiotensin receptors: a new role in cancer? *Tr. Endocrinol. Metab.* **16**, 293-299, 2005.
38. Lever, A. et al.: Do inhibitors of angiotensin-I-converting enzyme protect against risk of cancer? *Lancet* **352**, 179-184, 1998.
39. Baluk, P. et al.: Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **15**, 102-111, 2005.
40. Pueyo, M. et al.: Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **20**, 645-651, 2000.
41. Fujita, M. et al.: Blockade of angiotensin AT1a receptor signaling reduces tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **294**, 441-447, 2002.
42. Widdop, R. et al.: AT2 receptor-mediated relaxation is preserved after long-term AT1 receptor blockade. *Hypertension* **40**, 516-520, 2002.
43. Silvestre, J. et al.: Antiangiogenic effect of angiotensin II type 2 receptor in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circ. Res.* **90**, 1072-1079, 2002.
44. Zhang, Y., Gladyshev, V.N.: Comparative genomics of trace element dependence in biology. *J. Biol. Chem.* **286**, 23623-23629, 2011.
45. Virág, V., May, Z., Kocsis, I., Blázovics, A., Szentmihályi, K.: Magnéziumpótlás hatása a kalcium- és magnéziumszintekre, valamint a redox-homeosztázisra normolipidaemiás és alimentárisan előidézett hyperlipidaemiás patkányokban. *Orv. Hetil.* **152**, 1075-1081, 2011.