

Jak czytać HAMLETA?

© Copyright by Hafija, 28 grudnia 2015.

HAMLET - mówi się o nim, że ma właściwości zabójcze dla nowotworów i głosi się w mediach, że to sprawia, że mleko kobiece jest wyjątkowe i jest nadzieją na znalezienie nietoksycznego leku na raka. Ale HAMLET nie jest składnikiem mleka matki. Na razie nikt nie podejmuje leczenia przy wykorzystaniu HAMLET, bo nie ma badań terapii tym związkiem.

Czym jest HAMLET?

HAMLET (*Human a-lactalbumin made lethal to tumor cells*) jest kompleksem składającym się z połączonych ze sobą *Alfa-Laktoalbuminy (Alfa-LA)* z mleka kobiecego i kwasu oleinowego. Kompleks ten ma cechy zabójcze dla komórek, ale co ciekawe - jedynie dla komórek nowotworowych. Żeby powstał taki związek *Alfa-LA* musi mieć częściowo rozwiniętą strukturę tak, żeby cząsteczki **kwasu oleinowego** mogły się do niej przyczepić.

HAMLET został odkryty przypadkiem, w czasie badań nad składem mleka kobiecego w latach 90. Komórki rakowe zmieniały się kiedy zostały poddane działaniu części mleka ludzkiego o niskim pH. W części tej zostało zidentyfikowane białko i była to *Alfa-LA*, potrzebna do produkcji laktozy. *Alfa-LA* znajduje się w mleku większości ssaków. W ludzkim mleku *Alfa-LA* to 20-25% wszystkich białek; w krowim - 2-5%. Podobieństwo struktury ludzkiej i krowiej *Alfa-LA* to 74%. Jest to drugie co do obecności w mleku matki białko serwatkowe. *Alfa-LA* jest zwinięta podwójnie - pierwsze skręcenie to helisa alfa (taki cylinder) drugie to harmonijka beta przypominająca pofałdowana kartkę papieru. obie struktury są oddzielone wgłębieniem ale razem trzymają je mostki disiarczków. Strukturę stabilizuje Ca^{2+} . Kiedy Ca^{2+} znika i panuje sprzyjające środowisko to struktura może się zmieniać i łączyć z innymi związkami. Łączenie się struktury jest zależne m.in. od temperatury czy pH.

W skrócie - okazało się, że w żołądku dziecka, na skutek **różnych** procesów, *alfa-LA* może odłączyć Ca^{2+} , dzięki czemu rozwija swoją cząsteczkę i może do niej przyłączyć cząstkę kwasu oleinowego, która stabilizuje jej budowę oraz nadaje jej nowe działanie biologiczne¹ i właśnie w takiej konfiguracji powstaje HAMLET. Od czasu odkrycia, HAMLET i jego składniki, są przedmiotem zainteresowania naukowców ponieważ mogą kryć potencjał do odnalezienia leku na raka.

Czy mleko ludzkie leczy raka?

Nie ma na to pytanie jednoznacznej odpowiedzi. Wiele razy czytając informacje i pytania o podawanie chorym na raka mleka ludzkiego jako leku mam mieszane uczucia. Nie natknęłam się na badania, które jednoznacznie mówiłyby - tak pójcie mleko ludzkie, ono leczy raka. A szkoda. Przede wszystkim zdolność zabijania komórek rakowych ma element, który nie jest *de facto* obecny w mleku mamy, tylko który tworzy się w brzuchu dziecka². Oznacza to, że może on dziecko wspierać np. w walce z nowotworem. Nadal badania przynoszą niejednoznaczne rezultaty i nie można pod żadnym pozorem powiedzieć, że mleko matki to lek na raka, natomiast można powiedzieć, że bezdyskusyjnie jest ono czynnikiem obniżającym ryzyko zachorowania i wspomagającym w przypadku zachorowania. Ja, po lekturze dziesiątek analiz naukowych, mam teraz poczucie, że samo w sobie mleko nie jest lekiem antynowotworowym. Jego właściwości i struktura zmieniają się w zależności od tego jak jest odciągane, jak przechowywane, jak podawane. Słyszałam, że podanie mieszanki dziecku sprawia, że HAMLET

1 Związek z grupy jednonienasyconych kwasów tłuszczowych typu omega-9. Jeden z najbardziej rozpowszechnionych w naturze. http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oleic_acid

2 <https://www.breastfeeding.asn.au/digested-artificial-baby-milk-not-breastmilk-kills-normal-cells>; Structure and function of human a-lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET)-type complexes, Ann-Kristin Mossberg¹, Kenneth Hun Mok^{1,2}, Ludmilla A. Morozova-Roche³ and Catharina Svanborg^{1,4}; The cytotoxicity of fatty acid/a-lactalbumin complexes depends on the amount and type of fatty acid, Christel Rothe Brinkmann¹, Andre' Brodkorb², Steffen Thiel¹ and Joseph J. Kehoe²; Effect of Breast and Formula Feeding on Gut Microbiota Shaping in Newborns Federica Guaraldi¹ and Guglielmo Salvaroli^{2,*}; Developmental microbial ecology of the neonatal gastrointestinal tract, Mackie RI¹, Sghir A, Gaskins HR; "Just One Bottle Won't Hurt" - or Will It? Supplementation of the Breastfed Baby an article by Marsha Walker, RN, IBCLC.

nie powstaje w brzuchu dziecka, ale na ile to prawda – nie wiem - nie dokopałam się do takich analiz. Wiadomo, że zarówno pH jak i flory bakteryjne jelit dzieci karmionych naturalnie, sztucznie czy mieszanie znacznie się od siebie różnią, a podanie jednorazowe mleka sztucznego może zaburzać tą florę na długi czas. Obserwowane przez naukowców działanie HAMLET miało miejsce w obniżonym pH, a dzieci karmione piersią mają niższe pH niż dzieci karmione sztucznie ale w jelitach. Jednak **HAMLET powstaje w żołądku**, a w nim pH nie ma aż takiej różnicy w zależności od sposobu karmienia. Bywa że pH jelit dzieci dokarmianych w ciągu pierwszych siedmiu dni życia, nigdy nie będzie już takie samo jak dzieci karmionych wyłącznie piersią nawet jeżeli dokarmianie już się nie powtórzyło³ i będzie ono wyższe. Jednak żadne znane mi badania nie pokazały, że u tych dzieci nie wytworzy się HAMLET lub będzie go mniej czy więcej.

Jako osoba bez medycznego wykształcenia przyjmuję, że logiczne jest, że inne procesy zachodzą w brzuchach dzieci różnie karmionych, a więc i zmiany w mleku i jego trawieniu mogą być różne, ale nie uważam, że można na podstawie tego wyciągać wnioski, że dokarmianie wyklucza tworzenie HAMLET.

HAMLET w terapii nowotworów - co do tej pory wiemy

Prace nad analizą działania HAMLET na komórki nowotworów już się rozpoczęły. Przeprowadzone zostały na przypadkach raka pęcherza, **ludzkich komórek raka mózgu** u szczurów i zmian powodowanych przez HPV na ludzkiej skórze. Próby były stosunkowo małe, a badanie nie służyło opracowaniu leku czy terapii, a sprawdzeniu funkcji i działania HAMLET. Mówienie, że HAMLET jest lekiem - jest jeszcze dalekie od prawdy.

To, co łączy te badania to fakt, że **w badaniach działano bezpośrednio na komórki rakowe HAMLETEM pozyskany laboratoryjnie z kobiecego mleka**, a nie mlekiem kobiecym. Jest to istotne ponieważ w odciągniętym mleku matki nie występuje HAMLET. Nie podawano też pacjentom mleka doustnie ani HAMLET doustnie.

W przypadku pacjentów z rakiem pęcherza podawano roztwór zawierający HAMLET miejscowo kilkukrotnie przed planowaną operacją, **bezpośrednio na komórki nowotworowe**. Po każdym podaniu, w moczu pacjentów wykrywalne były znaczne ilości martwych komórek nowotworowych. W trakcie operacji zaobserwowano znaczne zmniejszenie wielkości nowotworu ale także zmiany w jego strukturze sugerujące rozpad komórek rakowych. Oprócz podrażnień powodowanych podaniem miejscowym HAMLET, zdrowe komórki nie ucierpiały w procesie badania.

Działanie HAMLET na komórki glejaka wielopostaciowego. Badania zostały przeprowadzone na modelu szczura. Pozyskane z operacji komórki nowotworowe zostały wszczepione szczurom laboratoryjnym, a po pewnym czasie zostały poddane działaniu HAMLET. Okazało się, że HAMLET zmniejszał rozmiary guza, spowalniał progresję choroby i symptomy bez efektu ubocznego dla zdrowych komórek.

W przypadku zmian wywołanych wirusem brodawczaka HPV osoby z agresywną formą zmian na dłoniach zostały poddane działaniu HAMLET. Zmniejszyła się wielkość i ilość zmian o 75%, a w przeciągu dwóch lat od próby większość problemów skórnych została rozwiązana.

³ https://www.wvl.nhs.uk/Library/All_New_Pl_Docs/Audio_Leaflets/Obstetrics/breastfed_baby_supp/obs046_giving_formula_breastfed_baby316v1.pdf; Structure and function of human α -lactalbumin made lethal to tumor cells (HAMLET)-type complexes, Ann-Kristin Mossberg¹, Kenneth Hun Mok^{1,2}, Ludmilla A. Morozova-Roche³ and Catharina Svanborg^{1,4}; HAMLET (human α -lactalbumin made lethal to tumor cells) triggers autophagic tumor cell death, Sonja Aits¹, Lotta Gustafsson¹, Oskar Hallgren^{1,2}, Patrick Brest^{1,3}, Mattias Gustafsson¹, Maria Trulsson¹, Ann-Kristin Mossberg¹, Hans-Uwe Simon⁴, Baharia Mograbi³ and Catharina Svanborg¹; Bladder cancers respond to intravesical instillation of HAMLET (human α -lactalbumin made lethal to tumor cells), Ann-Kristin Mossberg¹, Bjeorn Wullt^{1,2}, Lotta Gustafsson¹, Wiking Maⁿsson¹, Eva Ljunggren², and Catharina Svanborg¹; Protein-fatty acid complexes: biochemistry, biophysics and function, Christel R. Brinkmann^{1,*}, Steffen Thiel¹ and Daniel E. Otzen²; http://www.med.lu.se/english/department_of_laboratory_medicine/mig/research_groups/the_svanborg_group/the_hamlet_project

Jak działa HAMLET?

Cząsteczka HAMLET przyczepia się do komórki nowotworowej, przenika do niej przez błonę komórkową, atakuje organelle komórki nowotworu i powoduje obumieranie komórki różnymi drogami, trochę jak hydra, której każda głowa dysponuje inną bronią. Ważne jest to, że zdrowe komórki pozostają nieczułe na działania HAMLET. Cząsteczka następnie kumuluje się w jądrze komórki rakowej.

Niepołączone składowe HAMLETA nie mają takiego działania. Żeby atak na zmienioną komórkę miał miejsce, połączenie między *Alfa-LA* i kwasem oleinowym jest niezbędne.

W jądrze komórki rakowej HAMLET działa na *histony* (białka, które wiążą nić DNA i umożliwiają jej upakowanie w jądrze komórkowym) i zaburza ich strukturę. HAMLET uderza też w mitochondria i początkuje śmierć komórki na podobnej zasadzie jak obumieranie komórek zużytych lub uszkodzonych w organizmie ludzkim (u komórek nowotworowych brak takiego obumierania jest przyczyną powstania guza). To coś jak zaplanowane samobójstwo po okresie przydatności. HAMLET może też dawać początek autofagii komórki (zjadaniu się samej). Ponadto HAMLET uszkadza błonę komórkową i błony wewnątrz komórek i powoduje przeciekanie struktur.

HAMLET zaburza aktywność kinazy *mTOR* komórek rakowych - czyli wpływa bezpośrednio na regulację jej wzrostu, ruchu i zachowania.

Mimo tego, że te działania są obserwowane, pełen obraz funkcji i zdolności Hamleta jest nadal niejasny.

HAMLET zabija ponad czterdzieści rodzajów komórek nowotworowych przy czym zostawia nienaruszone komórki zdrowe i robi to w sposób całkowicie nietoksyczny. Mam nadzieję, że ten potencjał mleka kobiecego zostanie jeszcze za mojego życia wykorzystany przez medycynę w ratowaniu chorych i cierpiących z powodu nowotworów, ale jednocześnie wiem, że wykorzystanie kliniczne HAMLET jest nadal daleko, daleko przed nami. Autorzy badań nad działaniem HAMLET tak napisali w swoich opracowaniach:

„Badania sprawdzają czy nowotwór pęcherza reaguje na podanie HAMLET miejscowo in vivo, ale nie stanowi próby opracowania terapii antynowotworowej” - i podkreślili to dwukrotnie. Leczenie przy wykorzystaniu funkcji HAMLET dopiero przed nami, a na razie jednoznacznych badań klinicznych terapii brak.

- - - -

Konsultacja merytoryczna: mgr inż Monika Zielińska, doktorantka w Katedrze Żywienia Człowieka na Wydziale Nauk o Żywieniu Człowieka i Konsumpcji SGGW.