

## No citoplasma das células malignas predomina a água desestruturada de alta mobilidade

outubro/2009

José de Felipe Junior

“Se a Medicina Convencional não surtiu os efeitos desejados temos o direito e o dever como médicos de utilizar todos recursos disponíveis”

Declaração de Helsinki

“Sonhamos com o dia que o Templo do Conhecimento onde ensinam Medicina não formará apenas simples repetidores de informações, mas verdadeiros médicos que aprenderam os fundamentos do livre pensar”

JFJ

“A verdadeira causa das doenças e a MEDICINA ainda não fizeram as pazes. É porque a MEDICINA ainda é muito jovem. E o que dizer dos tratamentos”

JFJ

“As enfermidades são muito antigas e nada a respeito delas mudou. Somos nós que mudamos ao aprender a reconhecer nelas o que antes não percebíamos”

Charcot

O objetivo desta revisão é mostrar que no câncer predomina a água desestruturada de alta mobilidade no intracelular o que permite lançarmos a hipótese de usar soluções hiperosmolares como estratégia de tratamento das neoplasias. O gradiente osmótico retira a água de alta mobilidade da célula maligna provocando a parada da proliferação celular mitótica ao predominar a água estruturada.

Há muito tempo sabe-se que nas células normais coexistem pelo menos dois tipos de estruturas físicas da água citoplasmática. Em 1965 Bratton já havia observado dois tipos de água no tecido normal por meio do tempo de relaxamento do spin-spin T2 da ressonância nuclear magnética (RNM). No músculo de sapo durante o repouso predomina um tipo de água com liberdade mais restrita, mais organizada e durante a contração predomina um tipo de água com maior liberdade, menos organizada. Freeman Cope em 1969 estudando a natureza física da água citoplasmática no músculo normal e no cérebro normal do rato concluiu que a diminuição do tempo de relaxamento da água citoplasmática em relação à água destilada deve-se a existência de uma fração da água intracelular altamente organizada. O autor mostrou ainda a presença de outro tipo de água menos estruturada que a fração acima concluindo que existem dois tipos de água no intracelular de diferentes estruturas. O tipo mais organizado da água intracelular está adsorvida na interface das macromoléculas ou como mostrou Ling está adsorvida nas proteínas celulares na forma de múltiplas camadas polarizadas (Ling-1967, 1994).

Philippa Wiggins, pesquisadora da Nova Zelândia que estudou a água durante 40 anos, cita os estudos de Henderson de 1913, os de Robinson e Vedamuthu de 1994 e os de Robinson e Cho de 1997 e 1999 que culminaram em descoberta fundamental para a compreensão de importante mecanismo da fisiologia celular. Esses autores também constataram que no citoplasma dos mamíferos coexistem dois tipos de água, isto é a vida das células depende de pelo menos dois tipos de água (Wiggins-1971, 1972, 1990 a-b-c, 1999, 2001).

Com finalidade didática vamos chamá-las de água A (HDW- High Density Water) e água B (LDW – Low Density Water):

Água A: alta densidade, osmoticamente ativa e fluida por apresentar pontes de hidrogênio fracas. É uma água sem estrutura (desestruturada), com “clusters” pequenos, isto é, com o “n” do (H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> muito baixo e densidade de 1,18 g/ml. Funciona como solvente.

Água B: baixa densidade, osmoticamente inativa e viscosa por apresentar pontes de hidrogênio fortes. É uma água estruturada, com “clusters” maiores, isto é, com o “n” do (H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub> elevado e de grande duração e densidade de 0,91 g/ml. Não funciona como solvente.

Na célula em proliferação predomina a água desestruturada de alta mobilidade

O método da ressonância nuclear magnética (RNM) permite a medida direta do tempo de relaxamento do spin-lattice (T1) e do spin-spin (T2) dos prótons da molécula de água o que torna possível a caracterização de tecidos biológicos com base nas propriedades da rádio-freqüência emitida pela água citoplasmática.

Damadian em 1971 descobriu através da RNM que o “spin-lattice relaxation time” T1 e T2 dos prótons da água celular estão elevados nos tumores e inferiu que a mobilidade média da água livre citoplasmática está aumentada nas neoplasias malignas o que permite distinguir o tecido normal do tecido canceroso. Hazlewood em 1972 demonstrou que nos tumores benignos o valor de T1 apresenta valores entre os dois extremos.

Damadian e Goldsmith estudando 119 amostras de tecido mamário de 112 mulheres concluíram que a combinação de T1 e T2 da RNM conseguia distinguir 95% das amostras em malignas (3.137+/-0,667) ou normais (2.002+/-0,351), com p<0,01. A doença fibrocística de mama e a mastopatia fibrosa apresentaram índices de 2.263+/-0,503 e 2.151+/-0,505 ambas diferentes das amostras malignas (p<0,01) (Goldsmith e Damadian-1978). A distinção também foi válida no câncer colo-retal e pulmonar (Koutcher e Damadian-1978).

Nos anos seguintes surgiram trabalhos corroborando a pesquisa de Damadian. Eram tumores humanos transplantados em animais que podiam ser distinguidos dos tecidos normais correspondentes com a técnica da RNM: fibrossarcoma, linfosarcoma, melanoma, rabdomiosarcoma, tumor de células redondas e tumor de células fusiformes (Weisman-1971, Hollis-1973). Em humanos surgiram muitos trabalhos indicando que Damadian estava correto: mama (Eggleston-1975, Goldsmith-1978, Medina-1975), pulmão (Eggleston-1975), tireóide (De Certaines-1982, Shara-1974), e tumores cerebrais (Benoist-1981, Chatel-1986, Parrish-1973).

Frey em 1972 foi o primeiro a mostrar o efeito sistêmico do câncer: tecidos normais distantes do tecido canceroso do rato com tumor também apresentavam alterações físicas da água intracelular mostrada pelos valores de T1 mais elevados que o tecido normal correspondente do camundongo sem tumor. Os tecidos estudados foram: baço, rins e fígado.

Floyd em 1974 foi o primeiro a demonstrar o efeito sistêmico do câncer no soro.

Verificou aumento de 14 a 19% do T1 no 1º dia após a inoculação de células vivas do tumor de Ehrlich e aumento de 16 a 18% durante os 3 a 5 dias após a inoculação, período que se formou o líquido ascítico. Salientamos que o autor encontrou aumento de

10% do T1 no soro dos animais injetados com células mortas do tumor de Ehrlich, mostrando que o aumento precoce do T1 no primeiro dia foi motivado por um tipo de reação geral ao estresse da inoculação. O segundo pico de T1 entre os 3 a 5 dias foi motivado pelo efeito sistêmico do câncer em evolução.

Inch em 1974 foi o primeiro a mostrar que o efeito sistêmico do câncer também ocorria em seres humanos.

Beall e Hazlewood em 1977 mostraram que os efeitos sistêmicos também ocorrem nos tumores benignos. Demonstraram que o T1 estava 10,6% elevado no soro de camundongos com papiloma ductal benigno em relação ao soro de camundongos sem tumor. Entretanto, não houve alteração do T1 em outro tipo de tumor benigno a hiperplasia ductal mamária.

Estes estudos mostraram que o desenvolvimento do câncer induz perturbações sistêmicas à distância semelhantes ao que está ocorrendo na célula neoplásica, isto é, aumento da desorganização da água citoplasmática, com aumento da liberdade de movimento das moléculas de água.

Alguns autores sugeriram que o aumento de T1 observado nos tumores, órgãos distantes e soro eram devidos ao aumento da hidratação celular (Hollis-1974, Saryan-1974, Carver-1973), entretanto, Hazlewood e Medina em 1974 e outros autores mostraram que aumentos de T1 e T2 ocorrem independentemente das mudanças da hidratação celular, relacionando-se mais com a proliferação do que com o aumento da hidratação celular.

De fato, Beall e Hazlewood em 1976 verificaram em cultura de células de câncer mamário humano que o aumento de T1 se correlaciona com a divisão celular mitótica e não com a hidratação celular. Floyd em 1975 mostrou aumento gradativo de T1 no soro e no fígado à medida que aumenta a modulação hepática neoplásica após a injeção de carcinógeno. Fung no mesmo ano mostrou que no músculo normal predomina a água organizada e no músculo com tumor sólido a água desorganizada. Inch em 1974 mostrou que o T1 do fígado fetal e do fígado em franca regeneração é significativamente maior que no fígado controle com células quiescentes, sem proliferação. Hollis em 1972 mostrou que o tumor de Morris de crescimento rápido apresenta maior mobilidade da água citoplasmática que o tumor de Morris de crescimento lento. Hazlewood em 1969 mostrou que no músculo em crescimento e maturação de ratos recém nascidos a estrutura da água citoplasmática está diminuída em relação ao músculo estacionário.

Damadian já havia feito a hipótese que no tecido maligno em proliferação existe desestruturação da água citoplasmática o que permite a maior mobilidade da água intracelular. Este autor encontrou profunda diferença em T1 e T2 quando comparou o fígado normal com o hepatoma de Novikoff. No hepatoma encontrou T1:0,826seg e T2:0,118seg e no tecido normal T1: 0,293seg e T2: 0,050seg mostrando a significante desestruturação da água citoplasmática na célula tumoral. No sarcoma de Walker o T1 de 0,736seg foi muito diferente do T1 do tecido normal, 0,293seg mostrando a profunda diferença entre a água citoplasmática tumoral e do tecido normal.

Ling e Damadian em 1990 mostram que as alterações de T1 e T2 são devidas à baixa concentração dos ions paramagnéticos manganês e ferro no tecido neoplásico. Nos tecidos normais encontraram uma concentração de manganês 24 vezes maior que nos tecidos neoplásicos e de ferro 4 vezes maior.

Todos estes resultados estão de acordo com Albert Szent-Gyorgyi que escreveu que o tecido canceroso possui menor grau de organização e menor quantidade de água estruturada que o tecido normal(Szent-Gyorgyi-1966,1971,1972a,1972b,1973).

Em 1996 Wiggins mostrou com metodologia diferente (microscopia atômica, oscilação da resistência elétrica e valores anômalos de pH) que o tipo de água A de alta densidade e desestruturada predomina nas células em proliferação e a água do tipo B de baixa densidade e estruturada predomina nas células em repouso mitótico, estado quiescente. A água tipo B presente nas células em repouso mitótico é convertida em água tipo A quando elas passam a proliferar. A autora mostrou que a mudança de um estado para outro faz parte integral da função celular (Wiggins-1996).

Pouliquen em 2001 através da RNM-1H com relaxometria estudou a água citoplasmática no linfoma de camundongo, provocado por dieta pobre em fitoquímicos e rica em ácidos graxos saturados e carboidratos refinados. O autor encontrou a alteração que reputamos fundamental na carcinogênese, a diminuição da água estruturada nos tumores. Este disciplinado pesquisador francês também mostrou que havia diminuição da água estruturada no soro, no coração e principalmente no fígado, mostrando mais uma vez o efeito sistêmico do câncer, isto é, o organismo fica doente como um todo, a doença não é apenas o tumor visível.

Hazlewood e Medina em 1972 pesquisando a água do intracelular com a técnica da RNM dos prótons da água citoplasmática da glândula mamária do camundongo conseguiram a façanha de distinguir o estado pré neoplásico do estado neoplásico. Continuando seus estudos, agora em glândula mamária humana, eles conseguiram mostrar as diferenças entre tecido normal, doença não neoplásica e doença neoplásica: aumento progressivo da água desestruturada tipo A em relação à estruturada tipo B (Hazlewood e Medina-1975).

Estes achados corroboram a hipótese da carcinogênese de Felipe Jr onde o aumento progressivo da água desestruturada provoca em um primeiro estágio a disfunção celular (doença) e no estágio final com a progressão do aumento da água A desestruturada, surge a proliferação celular (neoplasia) que é desencadeada pelo grau máximo de alteração funcional, "estado de quase morte" (Felipe-fevereiro-2008).

Hipótese da Carcinogênese: A inflamação crônica persistente evolui em meio hipotônico devido ao edema intersticial o que provoca leve "inchaço celular" e a conseqüente diminuição dos osmolitos cosmotropos citoplasmáticos os quais vagarosamente transformam a água B estruturada em água A desestruturada a qual gradativamente diminui o grau de ordem-informação do sistema termodinâmico celular que ao atingir o ponto máximo suportável de gradativa provoca na célula um "estado de quase morte". Neste ponto de baixa concentração de osmolitos, predomínio de água desestruturada e alta entropia celular as células se transformam e lutam para se manterem vivas e o único modo de sobreviverem é através da proliferação celular. Elas colocam em ação mecanismos milenares de sobrevivência, justamente aqueles que mantiveram as células normais vivas no Planeta durante a Evolução. Desta forma, ocorre ativação de fatores e vias de sinalização, alcalinização citoplasmática, predomínio do ciclo de Embden-Meyerhof, etc., os quais promovem a proliferação celular neoplásica, a diminuição da apoptose, a formação de novos vasos e o impedimento da diferenciação celular. O predomínio da água A no intracelular incrementa o aumento da hidratação e do volume celular provocado pela hipotonicidade do meio inflamatório. As estratégias que transformam a água A desestruturada em água B estruturada, hiperosmolaridade intersticial e osmolitos intracelulares, restauram a fisiologia e a bioenergética celular e as células neoplásicas se diferenciam em células normais e caminham para o processo fisiológico contínuo de morte celular programada (Felipe-maio-2008 e fev-2009)

## Conclusão

A maioria dos autores concorda que no tecido tumoral predomina a água desestruturada de alta mobilidade. Tal fato nos levou a desenhar um tipo de estratégia terapêutica que retirasse o excesso desta água desorganizada com o emprego de soluções hiperosmolares. De fato vários experimentos in vitro e in vivo em animais têm demonstrado o papel benéfico deste tipo de abordagem (Felipe-maio-2008). Recentemente, em paciente onde haviam cessado os recursos da medicina convencional e estava em grau avançado da doença o autor empregou solução hiperosmolar de cloreto de sódio e osmolitos estruturadores da água intracelular com reversão das imagens na RNM e melhoria clínica, em tempo de evolução que ainda não alcançou 5 anos.

Caso clínico: Paciente do sexo feminino com 63 anos de idade e história de febre a esclarecer há 3 meses. Foi tratada com antibióticos por 45 dias por suspeita de endocardite bacteriana, porém a febre persistiu. Foram extraídos todos os dentes do maxilar superior e mandíbula, porém a febre persistiu. Após 1 cp de naproxeno 250 mg a febre cedeu. A Ressonância Nuclear Magnética mostrou espessamento do peritônio e aumento de vários linfonodos principalmente pélvicos. A laparotomia com biopsia confirmou a carcinomatose peritoneal por mesotelioma. A paciente estava em mau estado geral, com extrema exaustão, sensação de peso no corpo com grande fraqueza, quase não podendo andar, com edema generalizado, derrame pleural, ascite, instabilidade da pressão arterial, anorexia e caquexia intensa (peso: 43 Kg). Nestas condições foi considerada pelo oncologista de um Hospital Universitário em estado terminal tendo alta hospitalar com analgésicos potentes e cuidados gerais.

Iniciou-se a administração de osmolitos cosmotropos orgânicos, água estruturada com solutos inorgânicos e solução hiperosmolar de

cloreto de sódio a 5,85%. Logo nas primeiras semanas a paciente apresentou sensível melhora do estado geral e não mais necessitou de analgésicos. Após infusões intravenosas e intraperitoneais alternadas do sódio hipertônico e a ingestão de ½ litro ao dia de água estruturada a paciente recuperou totalmente o apetite começou a engordar ½ Kg cada 15 dias e assumiu os deveres domésticos. Em 6 meses de evolução manteve o quadro estável com olhar brilhante, aumento do apetite e do peso e em ótimo estado geral. Nova Ressonância mostrou peritônio não espessado e pequena diminuição dos linfonodos abdominais quando comparado com o exame 6 meses antes sendo compatível com ausência da carcinomatose peritoneal. Atualmente quase 2 anos após o tratamento (outubro/2009) mantém-se em excelente estado geral e está com 58 kg.

Deixar de aprender é omitir socorro e esperar por maiores evidências científicas para tratar é ser cientista e não médico e médicos que somos sempre nos lembraremos: "Primum non nocere"

JFJ

#### Referências bibliográficas

1. Beall PT, Cailleau RM, Hazlewood CF: The relaxation times of water protons and division rate in human breast cancer cells: A possible relationship to survival. *Physiol Chem Phys* 8:281-284, 1976.
2. Beall, PT; Medina D; and Hazlewood, C.F. The systemic effect of elevated tissue and serum relaxation times for water in animals and humans with cancers. In: *NMR Basic Principles and Progress*. Diehl, P., Fluck, E. and Koshfield, R. (eds.), Springer Verlag, Berlin, vol 19, pp. 39-57; 1981.
3. Benoist L; Chatel M; Menault F & De Certaines J. Variation des temps de relaxation du proton dans des tumeurs humaines intra-crâniennes. *Premiers resultants. J. Biophys.Med. Nucl.* 1981;5:143-146.
4. Bratton CB, Hopkins AL, Weinberg JW. Nuclear magnetic resonance studies of living muscle. *Science*, 147:738-9, 1965.
5. Carver P: Cell water relaxation times and cancer. *Biophys Soc* 13:331, 1973.
6. Chaplin, M.F. A proposal for structuring of water. *Biophys. Chem.* 1999; 83: 211-221 .
7. Chaplin, Martin. Water – Structure – Science <http://lsci.sc.uk> ; 2008.
8. Chatel M; Darcel F; de Certaines J; Benoist L; Bernard AM. T1 and T2 proton nuclear magnetic resonance (N.M.R.) relaxation times in vitro and human intracranial tumours. Results From 98 patients. *J Neurooncol* 1986;3(4):315-21.
9. Cho, H.C., Singh, S. & Robinson, G.W. Understanding all of water's anomalies with a non-local potential. *J. Chem. Phys.* 1997; 107, 7979-7988.
10. Cope FW. Nuclear magnetic resonance evidence using D. O for structured water in muscle and brain. *Biophysical Journal*; volume 9, 1969.
11. Cope FW. Nuclear magnetic resonance studies of living muscle. *Biophys. J.* 9. 303, 1969.
12. Damadian R. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 1971;171:1151-1153.
13. Damadian R: Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science* 171:1151-1153, 1971.
14. Damadian R; Zaner K; Hor D; DiMaio T; Minkoff L; Goldsmith M. Nuclear magnetic resonance as a new tool in cancer research: human tumors by NMR. *Ann N Y Acad Sci* 1973;222:1048-76.
15. De Certaines J; Herry JY; Benoist L; Lancien G; Bernard AM & le Clech G. Proton NMR evaluation of human thyroid tumors. *J. Nucl. Med.* 1982;23(1):48-51.
16. De Certaines, JD. Measurement and meaning of relaxation times: specific and non-specific variations in cancer. *Ann. Ist. Super. Sanità* 1983;19:107-120.
17. Dunham L, Nichols S, Brunschwig A. *Cancer Res.* 6, 230; 1946.
18. Eggleston J; Saryan L & Hollis D. Nuclear magnetic investigations of human neoplastic and abnormal non neoplastic tissues. *Cancer Res.* 1975;35:1326-1330.
19. Felipe JJ. Água: vida-saúde-doença-envelhecimento-câncer :Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar. Revista Eletrônica da associação Brasileira de Medicina Complementar , [www.medicinacomplementar.com.br](http://www.medicinacomplementar.com.br); fevereiro de 2008.
20. Felipe JJ. Desvendando os segredos do câncer: a água tipo A desestruturada promove a carcinogênese e a água tipo B estruturada restaura a fisiologia e a bioenergética celular transformando as células cancerosas em células normais. Hipótese da carcinogênese. Revista Eletrônica da Associação Brasileira de Medicina Complementar. [www.medicinacomplementar.com.br](http://www.medicinacomplementar.com.br) , maio de 2008.
21. Floyd RA, Leigh JS, Chance B: Time course of tissue water proton spin-lattice relaxation in mice developing ascites tumor. *Cancer Res* 34:89-91, 1974.
22. Floyd RA, Yoshida T, Leigh JS: Changes in tissue water proton relaxation rates during early phases of chemical carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 72:56-58, 1975.
23. Foster MA, Pocklington T, Miller JD, et al: A study of electron spin resonance spectra of whole blood from normal and tumour bearing patients. *Br J Cancer* 28: 340-348, 1973.
24. Frey HE, Knispel RR, Kruuv J, et al: Proton spin-lattice relaxation studies of nonmalignant tissues of tumorous mice. *J Natl Cancer Inst* 49:903-906, 1972.
25. Fung, BM; Wassil DA; Durham DL; Chesnut EW; Durhan NN and Berlin KD. Water in normal muscle and muscle with tumor. *Biochim. Biophys. Acta* 1975;385:180-187.
26. Goldsmith, M; Koutcher JA & Damadian R. NMR in cancer: application of NMR malignancy index to human mammary tumours. *Br. J. Cancer.* 1978;38:547-554.
27. Goldsmith M, Koutcher J.A, Damadian R. NMR in cancer, XIII: application of the NMR malignancy index to human mammary tumours. *Br.J. Cancer* 38, 547; 1978.
28. Hazlewood CF, Chang DC, Medina D, et al: Distinction between the preneoplastic and neoplastic state of murine mammary glands. *Proc Natl Acad Sci USA* 69:1478-1480, 1972.
29. Hazlewood CF, Cleveland G, Medina D: Relationship between hydration and proton nuclear magnetic resonance relaxation times in tissues of tumor-bearing and non-tumor-bearing mice: Implications for cancer detection. *J Natl Cancer Inst* 52: 1849-1853, 1974.
30. Hazlewood CF, Nichols BL. *Physiologist* 12, 251, 1969.
31. Hazlewood CF; Nichols BL; Chang DC; et al: On the state of water in developing muscle: A study of the major phase of ordered water in skeletal muscle and its relationship to sodium concentration. *Johns Hopkins Med J* 1971;128:117-131.
32. Hollis DP, Economou JS, Parks LC, et al: Nuclear magnetic resonance studies of several experimental and human malignant tumors. *Cancer Res* 1973;33:2156-2160.
33. Hollis DP, Saryan LA, Economou JS, et al: Nuclear magnetic systemic effect in serum and tissues. *J Natl Cancer Inst* 53:807-815, 1974.
34. Hollis DP, Saryan LA, Morris HP. A nuclear magnetic resonance study of water in two morris hepatomas. *Johns Hopkins Med. J.*, 131: 441-444, 1972.
35. Inch WR, McCredie JA, Knispel RR, Thompson RT, Pintar MM : Water content and proton spin relaxation time for neoplastic and non-neoplastic tissues from mice and humans. *J Natl Cancer Inst* 52:353-356, 1974.
36. Koutcher J.A, Goldsmith M and Damadian R. NMR in cancer.X. A malignancy index to discriminate normal and cancerous tissue.

- Cancer, 41(1):174-82, 1978.
37. Ling GN, Ochsenfeld MM, Karreman G. Is the cell membrane a universal rate-limiting barrier to the movement of water between the living cell and its surrounding medium? *The Journal of General Physiology*, volume 50, 1967.
  38. Ling GN. *The New Cell Physiology: An outline, presented against its full historical background, beginning from the beginning.* *Physiol Chem Phys & Med. NMR*, 26:121-203,1994.
  39. Ling GN, Kolebic T and Damadian R. Low paramagnetic-ion content in cancer cells: its significance in cancer detection by magnetic resonance imaging. *Physio Chem Phys Med NMR*, 22(1):1-14,1990.
  40. Medina D. Mammary tumorigenesis in chemical carcinogen-treated mice. VI. Tumor-producing capabilities of mammary dysplasias in BALB/cCrgl mice. *J Natl Cancer Inst* 57: 1185-1189, 1976.
  41. Medina D; Hazlewood, CR; Cleveland GC; Chang DC; Spjut HJ & Mayers R. NMR studies on human breast dysplasias and neoplasms. *J.Natl. Cancer Inst.* 1975;54(4): 813-818.
  42. Parrish RG; Kurland RJ; Janese WW & Bakay L. Proton relaxation rates of water in brain and brain tumors. *Science.* 1973;183:438-45
  43. Pouliquen D, Foussard F, Tanguy G, Roux J, Malthiery Y. Total and structured water in cancer: an NMR experimental study of serum and tissues in DMBA-induced OF1 mice. *Cell Mol Biol* 2001; 47(5):947-57.
  44. Ratkovic S, Rusov C: Magnetic relaxation of water protons in the detection of tissue changes induced by erythroleukosis. *Period Biol* 76:19-23, 1974.
  45. Robinson, G.W. & Cho, C.H. Role of hydration water in protein unfolding. *Biophys.J.* 1999; 77, 3311-3318 .
  46. Saryan LA, Hollis DP, Economou JS, et al: Nuclear magnetic resonance studies of cancer. IV. Correlation of water content with tissue relaxation times. *J Natl Cancer Inst* 52: 599-602, 1974.
  47. Shara M; Sentjurc M; Auersperg M & Golouh R. Characterization of malignant thyroid gland tissue by magnetic resonance methods.*Br.J.Cancer.* 1974;29:483-486
  48. Szent-Gyorgy,A.Growth and Organization. *Biochem J.*, 98:641-44,1966.
  49. Szent-Gyorgy,A. Biology and pathology of water. *Perspect Biol Med*, 14(2):239-49,1971
  50. Szent-Gyorgy,A *The Living State - With observations on cancer.* Academic Press. New York and London - 1972a.
  51. Szent-Gyorgy,A. The development of bioenergetics. *Bioenergetics*, 3:1-4,1972b.
  52. Szent-Gyorgy,A. Bioelectronics and cancer. *Bioenergetics*, 4:533-62,1973.
  53. Vedamuthu, M., Singh, S. & Robinson, G.W. Properties of liquid water: origin of the density anomalies. *J.Phys. Chem.* 1994;98 2222-2230 .
  54. Watterson J.G. the role of water in cell architecture. *Molecular and Cellular Biochemistry* 1988;79:101-105.
  55. Weisman I, Bennett L, Maxwell L, et al: Recognition of cancer in vitro by nuclear magnetic resonance. *Science* 1972;178:1288-1290.
  56. Wiggins P. M. Role of water in some biological processes. *Microbiol Rev.* 1990;54: 432-449
  57. Wiggins P.M. High and low density intracellular water. *Cellular and Molecular Biology* 2001;47 (5), 735-744.
  58. Wiggins P.M. Intracellular pH and the structure of cell water. *J. Theor. Biol.* 1972;37, 363-371.
  59. Wiggins P.M. Rowlandson J. Ferguson A.B. Preservation of murine embryos in a state of dormancy at 4°C. *AM. J. Physiol* 1999; 276(2 pt 1) C291-9.
  60. Wiggins P.M. Water structure as a determinant of ion distribution in living tissue. *J. theor.* 1971; *Biol.* 32,131-146 .
  61. Wiggins, P.M. and van Ryan, R.T. Changes in ionic selectivity with changes in density of water. *Biophys. J.* 1990;58: 585-596.
  62. Wiggins, P.M. High and low density water and resting, active and transformed cells. *Cell Biol. Inm.* 1996;20: 429-435.