

# Vysokodávkovaný vitamin C a jeho role v léčbě onkologických onemocnění

**Výzkum využití vysokodávkovaného vitaminu C v léčbě a prevenci onkologických onemocnění je předmětem výzkumu již celou řadu let, k dispozici jsou výsledky mnoha preklinických i klinických studií. V roce 2021 byl v časopise *Journal of experimental and clinical cancer research* publikován přehled výsledků dosavadního výzkumu na toto téma. Přinášíme souhrn hlavních údajů obsažených v tomto článku.<sup>1</sup>**

Vitamin C (VitC, kyselina askorbová), je látka, která hraje důležitou roli v lidské fyziologii. Většina jeho fyziologických funkcí vychází z jeho schopnosti působit jako antioxidant nebo jako kofaktor pro širokou škálu enzymatických reakcí. Data ukazují, že VitC je kofaktorem hydroxyláz z rodiny 2-oxoglutarát-dependentních dioxygenáz obsahujících železo (Fe), které regulují genovou transkripci a buněčné signální dráhy. Imunitní buňky akumulují vysoké koncentrace VitC, což podtrhuje jeho funkci v imunitním systému. Koncept využití VitC jako terapeutického prostředku pro léčbu onkologických onemocnění byl poprvé prezentován L. Paulingem, který získal Nobelovu cenu, a lékařem E. Cameronelem téměř před 50 lety. Jejich studie ukázaly, že onkologičtí pacienti v terminální fázi mají prodlouženou míru přežití, pokud byli léčeni farmakologickými dávkami VitC (10 g/den intravenózní infuzí po dobu přibližně 10 dnů a poté perorálně) v porovnání s literárními údaji o srovnatelných pacientech, kteří vitamin C nedostávali. Jak se ukázalo, rozhodující je aplikace vysokých dávek parenterálně (případně doplněná perorální aplikací; samotná perorální aplikace nestačí). V tomto rozdílu způsobu aplikace spočívá podstata sporů týkajících se implementace VitC v onkologii. Proto se rozlišuje perorálně podávaný VitC (POC), který umožňuje dosažení maximální plazmatické koncentrace v řádu mikromolů (do 220  $\mu\text{mol/l}$ ) a vysokodávkovaný (v dávkách řádu gramů) intravenózně podávaný VitC (IVC), jenž umožňuje dosažení plazmatické



**Vitamin C působí jako antioxidant a kofaktor široké škály enzymatických reakcí.**

koncentrace v řádu milimolů ( $\geq 15 \text{ mmol/l}$ ), kterých je třeba k eliminaci některých typů maligních buněk.

Ve světle nových dat se IVC znovu hodnotí jako léčivo s protinádorovým působením, přičemž v klinických studiích fáze I a II byla doložena jeho vysoká snášenlivost a bezpečnost, se slibnými závěry v léčbě různých typů malignit, jak v monoterapii, tak v rámci kombinované terapie. Kromě toho existují klinické důkazy o schopnosti IVC snižovat nežádoucí účinky (NŮ) související s chemoterapií (ChT). Cílem tohoto přehledu je přinést aktuální

data z výzkumů role IVC v oblasti onkologie. Nejprve jsou diskutovány výsledky preklinického a klinického výzkumu IVC, a poté následuje diskuse o molekulárních mechanismech protinádorového působení VitC.

## Vysokodávkovaný vitamin C v monoterapii

### Preklinické studie

V průkopnických klinických studiích, které vyvolaly zájem o VitC v onkologii, byl použit VitC v monoterapii. Řada studií prokázala protinádorovou aktivitu VitC v koncentracích přibližně v rozsahu 1–20 mM v preklinických modelech, přičemž nejvíce zkoumané bylo působení proti některým typům maligních buněk u onemocnění jako jsou určité druhy leukémie, kolorektální karcinom, melanom, karcinom pankreatu a prostaty. Podobné výsledky byly popsány u nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC), karcinomu prsu, vaječníků, hepatocelulárního karcinomu, maligního mezoteliomu, karcinomu štítné žlázy, spinocelulárního karcinomu ústní dutiny, neuroblastomu a gliomu včetně obtížně léčitelného multiformního glioblastomu (GBM). Většina in vivo studií prokázala inhibici růstu nádoru v rozmezí 40–60 % použitím vysokých dávek VitC (1–4 g/kg) aplikovaných intravenózně nebo intraperitoneálně (IP);<sup>2</sup> VitC v těchto dávkách snížil tvorbu metastáz o 50–90 %.<sup>3</sup>

### Klinické studie

Výsledky klinických studií, ve kterých

byl podáván IVC v monoterapii rozličných typů pokročilých malignit ukazují, že tato terapie je bez významné toxicity v dávkách do 3 g/kg. Z klinických důvodů je aplikace IVC v rámci onkologie hodnocena spíše v kombinovaných strategiích. Řada slibných kazuistik uvádí dlouhou dobu přežití a v některých případech dokonce úplnou regresi nádoru pokročilého nebo metastatického onemocnění.<sup>4</sup> V současné době probíhá studie fáze II, v níž je studován účinek vysoké dávky (1,25 g/kg) VitC u resekabilních nebo metastatických solidních nádorů (NCT03146962), střední dávky IVC u karcinomu močového měchýře (NCT04046094) a několik studií POC a/nebo monoterapie nízkou dávkou u hematologických onkologických onemocnění (NCT03682029, NCT03613727, NCT03964688).<sup>5</sup>

### Paliativní péče a kvalita života

V paliativní péči se VitC prosazuje nejen díky svému vysoce bezpečnému profilu, ale také díky analgetickému účinku.<sup>6</sup> Rozsáhlá klinická data naznačují, že vitamin C má významný pozitivní dopad na kvalitu života pacientů.<sup>7</sup> Retrospektivní, multicentrická, epidemiologická kohortová studie prokázala zlepšení chuti k jídlu, únavy, deprese a poruchy spánku u pacientů s karcinomem prsu v terminálním stadiu, kteří dostávali 7,5 g IVC společně se standardním režimem.<sup>8</sup>

## Vysokodávkovaný vitamin C v kombinované léčbě

### Preklinické studie

Komplexní přehled 71 preklinických studií od roku 1989 shrnul 59 kombinací IVC s chemoterapií a radioterapií (RT), s cílenými terapiemi, kombinacemi s imunoterapií a s dalšími látkami. Studie ukázaly, že vysoké koncentrace VitC (4 g/kg IP dvakrát denně) zvyšují účinnost karboplatiny, cisplatiny,<sup>9</sup> chlorambucilu,<sup>10</sup> 5-fluorouracilu,<sup>11</sup> gemcitabinu<sup>12</sup> a temozolomidu (TMZ)<sup>13</sup> u různých typů tumorů synergickým způsobem. Preklinické studie zkoumaly účinek VitC ve vysoké koncentraci v kombinaci s cílenou terapií jako jsou inhibitory kináz (sorafenib, gefitinib, vemurafenib),<sup>14</sup> mitochondriální inhibitory (doxycyklin, venetoklax, oligomycin A, metformin)<sup>15</sup> a další. Většina preklinických studií ukázala synergický účinek in vitro a/nebo in vivo, což potvrdily i klinické studie. Pokud jde o kombinaci s onkologickou imunoterapií, VitC vykazuje synergii s inhibitory imunitních kontrolních bodů (ICI) anti-PD-1 a anti-CTL-4 a také zvyšuje imunogenicitu efektorových T lymfocytů in vivo.<sup>16,17</sup> U protizánětlivých látek (sulindac, sulfasalazin) vykazoval VitC synergii a zvýšenou účinnost u onkologických onemocnění, například tlustého střeva, prostaty a jater.

K odvození osvědčených postupů je třeba

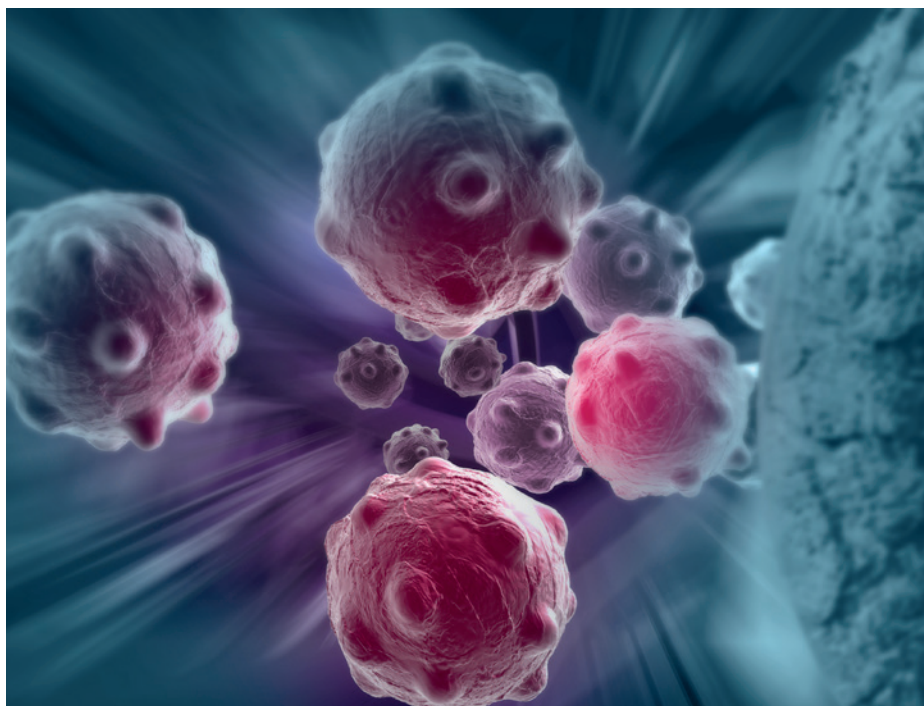
hodnotit dávkovací schémata, trvání léčby a použítá rozpouštědla. V preklinických studiích se osvědčovala dávka  $\geq 1$  g/kg VitC jak co do účinnosti, tak i nízké toxicity. Pokud jde o frekvenci podávání, bylo in vivo hodnoceno dávkování 1x denně, 2x denně a 2x týdně s podobným výsledkem. Efektivnější studie používaly in vivo dávku  $\geq 1$  g/kg IP VitC denně s délkou léčby v rozmezí 2 až 8,5 týdne a mediánem 3,5 týdne.

### Klinické studie

Řada klinických studií fáze I a II se zabývala použitím farmakologických dávek vitaminu C v kombinované terapii se standardní onkologickou terapií. Celkem bylo identifikováno 34 klinických studií tohoto typu. Studie se zaměřily na IVC u karcinomu pankreatu a nižších farmakologických dávek u non-solidních tumorů. Většina studií zahrnovala relativně malý počet pacientů. Autoři se snažili dosáhnout plazmatických koncentrací VitC  $\geq 20$  mM podáváním 75 g v infuzi alespoň 3x týdně<sup>8</sup>. V současnosti je zahájeno dalších 23 klinických studií, včetně jedné studie III. fáze, ve kterých je IVC kombinován s různými typy terapie u pacientů s různými druhy malignit.

Kombinace chemoterapie a radioterapie Nejvíce studovaná léčba s použitím IVC a režimy ChT a/nebo RT byla u karcinomu pankreatu. Studie ukázaly nízkou toxicitu VitC v dávce 75–100 g IVC 2x týdně po dobu 12 měsíců (prvních 6 měsíců s ChT) a 1–2x

**Rozsáhlá klinická data naznačují, že vitamin C má významný pozitivní dopad na kvalitu života pacientů.**



týdně. Ve srovnání s RT + TMZ u glioblastomu přineslo přidání IVC ochranný účinek, pokud jde o hematologické parametry. V randomizované studii u ovariálního karcinomu byl střední čas do progresu onemocnění o 8,75 měsíce delší při přidání IVC k ChT (karboplatina a paklitaxel).<sup>18</sup>

### Kombinace s cílenou terapií

Ve 3 studiích byla podávána ChT, IVC a cílená léčba. U pacientů s metastatickým karcinomem pankreatu, léčených gemcitabinem, erlotinibem a IVC byl pozorován účinek přidání IVC, přičemž 8/9 pacientů vykázalo zmenšení nádoru po 8 týdnech léčby. Kombinace IVC v dávce 1,5 g/kg 1x denně po 3 po sobě jdoucích dny s režimem mFOLFOX6 nebo FOLFIRI s/bez bevacizumabu ve 14denním cyklu u pacientů s pokročilým kolorektálním a karcinomem žaludku vedlo k pozitivním výsledkům. Veškeré nežádoucí účinky souvisely s progresí onemocnění a/nebo základní léčbou gemcitabinem a erlotinibem.<sup>19</sup>

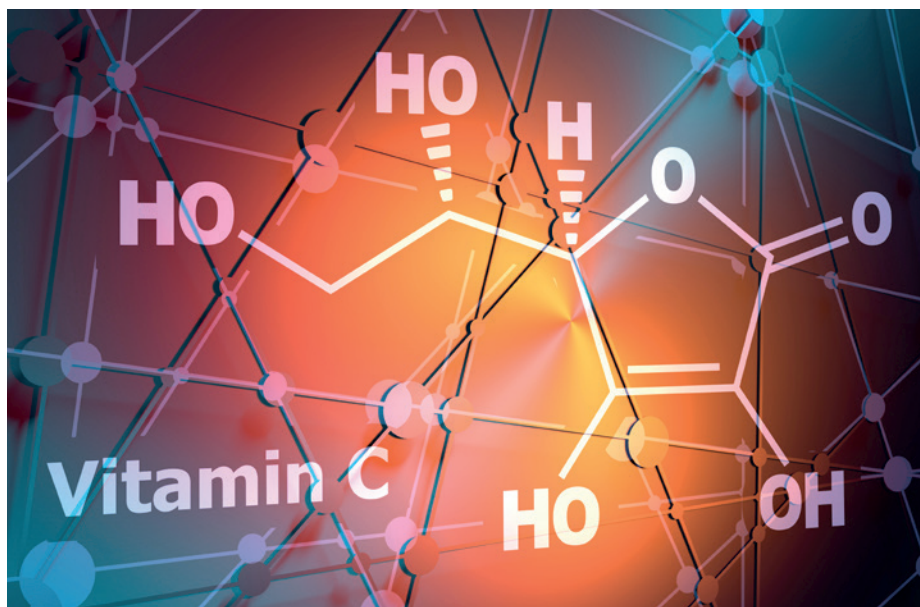
### Mechanismy protinádorových účinků vitamínu C

#### Prooxidační účinek

Nejvíce prozkoumaným mechanismem cytotoxického působení vitamínu C na maligní buňky je prooxidační efekt. Vysokodávkovaný VitC (v klinických studiích ve formě IVC) vyvolává cytotoxický efekt závislý na tvorbě peroxidu vodíku v nádoru, aniž by ovlivnil zdravé buňky. Nádor vykazuje zvýšenou expresi GLUT1, terapie VitC vyčerpá intracelulární antioxidanty a zvýší množství reaktivních forem kyslíku (ROS) v maligních buňkách. Proto je oxidační stres důležitou protinádorovou strategií, která podporuje účinnost ChT a RT. IVC tak vede k tvorbě ROS, vytváří redoxní nerovnováhu, která má za následek poškození DNA, proteinů a lipidů v maligních buňkách.<sup>20</sup>

#### Kofaktorová aktivita

Vitamin C působí jako redukční činidlo kovů včetně iontů železa, klíčových pro modulaci metabolismu, syntézy kolagenu a regulaci oxidačního stresu (kataláza, peroxidázy). Cytotoxicita VitC vůči maligním buňkám je zprostředkována regulací syntézy kolagenu, proteasomální degradací hypoxií indukovatelného faktoru (HIF) a regulací aktivity TET enzymů. V jedné studii fáze I/IIa autoři zjistili zvýšení syntézy



## Vitamin C je v imunitních buňkách udržován ve vysokých hladinách a může ovlivnit mnoho aspektů imunitní odpovědi.

kolagenu a možnost resektability tumoru po 100 g/infuze IVC a 9 cyklech gemcitabinu.<sup>9</sup>

#### Citlivost na kyslík

Mnoho solidních nádorů je hypoxických a aby si zajistily přežití, aktivují transkripční faktor HIF-1. VitC reguluje funkci HIF hydroxyláz, které deaktivují HIF-1 a potlačují růst nádoru. VitC snížil maligní potenciál melanomu a lidských leukemických buněk in vitro a in vivo.<sup>2</sup>

#### Epigenomika

Maligní buňky disponují metylací DNA pro přežití a progresi. Aktivní demethylaci DNA provádějí i enzymy TET, které patří do stejné rodiny jako HIF hydroxyláza a prolylhydroxyláza. Vysokodávkovaný vitamin C (v klinických podmínkách ve formě IVC) indukuje demethylaci DNA obnovením a regulací hladin TET. Tato role

VitC byla široce zkoumána v progresi leukémie a léčbě akutní myeloidní leukémie (AML).<sup>21</sup>

#### Imunomodulace

Vitamin C je udržován na vysokých hladinách ve většině imunitních buněk a může ovlivnit mnoho aspektů imunitní odpovědi. Jeho vliv jako antioxidantu v imunitních buňkách je dobře prokázán, a jeho kofaktorová aktivita pro oxygenázy obsahující železo (Fe) nebo měď (Cu) se ukazuje jako klíčový faktor ve funkčních účincích vrozené i adaptivní imunitní odpovědi včetně diferenciací myeloidních progenitorových buněk a T lymfocytů, zrání a aktivaci T i B lymfocytů, chemotaxe, produkce cytokinů a podpory protinádorové cytotoxické funkce NK buněk.<sup>22</sup>

#### Proteomické studie

Proteomické studie zachycují fenotypové projevy genetických změn, které napomáhají porozumět protinádorovým vlastnostem VitC, i když jsou dosavadní studie exprese RNA a proteinů zatím omezeny na několik linií maligních buněk. Na základě proteomické analýzy buněk kolorektálního karcinomu léčených cetuximabem, VitC nebo kombinací došli autoři k návrhu, že cetuximab činí buňky náchylnější k oxidativnímu stresu vyvolaného VitC, což vede k poškození membránových lipidů a buněčné smrti. Studie s buňkami karcinomu prsu ukázala, že kombinace doxorubicinu s vitamínem C vede ke snížení regulace ribozomálních, transkripčních a translačních proteinů.<sup>23</sup>

#### Transkriptomické studie

Se závěry proteomických studií o změ-



nách indukovaných vitamínem C jsou transkriptomické studie ve shodě. Studie identifikovaly aspekty působení VitC při ničení maligních buněk včetně apoptotických, redoxních a metabolických mechanismů, nicméně odhalily i méně známé role VitC jako je regulace přestavby cytoskeletu, inhibice translace, replikace a opravy DNA. Analýzy odhalily deregulaci apoptotického genu a genů zapojených do remodelace extracelulární matrix v buněčných liniích melanomu a karcinomu prsu.<sup>24</sup>

### Metabolomické studie

V řadě studií byly zmapovány metabolické změny vyvolané vysokodávkovaným VitC v modelech karcinomu prsu, kolorektálního a hepatocelulárního karcinomu; v těchto studiích byl pozorován pokles hladin ATP a depleci NAD po expozici VitC.<sup>25</sup>

### Závěr

V současné době roste počet dobře navržených preklinických i klinických studií, které přispívají k posunu zařazení vysokodávkovaného vitamínu C do kontextu onkologické terapie. S vývojem analytických metod dochází k dalšímu zpřesnění mechanismů účinku VitC a stále více se například ukazuje, že podskupiny pacientů s určitým genetickým vybavením mohou být citlivé na benefity mono- a kombinační terapie zahrnující VitC (potvrzeno u mutací KRAS). VitC selektivně zabíjí buňky mutovaného kolorektálního karcinomu KRAS a BRAF, což mimo jiné podtrhuje data v léčbě karcinomu pankreatu, kde více než 90 % případů obsahuje mutace KRAS.

Nezbytností ve snaze zpřístupnit vysokodávkovaný IVC pacientům s nádorovým onemocněním je provedení randomizovaných klinických studií fáze III na velkých skupinách pacientů s cílem posoudit účinnost VitC (a jeho kombinací se základní onkologickou léčbou) ve srovnání se standardními postupy léčby. V současné době probíhá klinická studie fáze III, jejímž cílem je vyhodnotit účinnost vysokodávkovaného IVC (v dávce 1,5 g/kg) s/bez režimu FOLFOX +/- bevacizumab u pacientů s recidivujícím nebo pokročilým kolorektálním karcinomem (NCT02969681).<sup>5</sup> Jak ukazují klinické studie, ačkoliv je bezpečnost IVC vysoká, určité stavy je třeba monitorovat. Pro některé typy pacientů tato léčba vhodná není, například pro nemoc-

né s renální insuficiencí a deficitem glukózo-6-fosfátdehydrogenázy v erytrocytech. Doporučené účinné dávky IVC v monoterapii se ve studiích pohybují od 1,5 g/kg do 1,9–2,2 g/kg, zatímco v kombinované terapii se IVC podával kumulativně od 75 do 87,5 g alespoň 2x týdně. V téměř všech studiích, ve kterých se projevil benefit vitamínu C, byl podáván IVC 2–3x týdně po dobu alespoň 8 týdnů.<sup>8</sup>

Závěrem lze shrnout, že v současné době je k dispozici již značné množství důkazů, které naznačují, že IVC ve vysokých dávkách má silné cytotoxické vlastnosti vůči některým typům maligních buněk, často zvyšuje citlivost vůči základní onkologické léčbě a snižuje její toxicitu. ■

### Literatura

1. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn A, et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40:343.
2. Chen P, Stone J, Sullivan G, et al. Anti-cancer effect of pharmacologic ascorbate and its interaction with supplementary par enteral glutathione in preclinical cancer models. *Free Radic Biol Med* 2011;51(3):681–7.
3. Zeng L-H, Wang Q-M, Feng L-Y, et al. High-dose vitamin C suppresses the invasion and metastasis of breast cancer cells via inhibiting epithelial-mesenchymal transition. *Oncotargets Ther* 2019;12:7405–13.
4. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, et al. Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C. *Anti-Cancer Drugs* 2018;29(4):373–9.
5. ClinicalTrials.gov Identifier. Home - ClinicalTrials.gov. [online]. Dostupné z: <https://clinicaltrials.gov/>
6. Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights. *J Transl Med* 2017;15(1):77.
7. Klimant E, Wright H, Rubin D, et al. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol* 2018;25(2):139–48.
8. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo* 2011;25(6):983–90.
9. Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. High dose parenteral Ascorbate inhibited pancreatic Cancer growth and metastasis: mechanisms and a phase I/IIa study. *Sci Rep* 2017;7(1):17188.
10. Kalita S, Verma AK, Prasad SB. Chlorambucil and ascorbic acid-mediated anticancer activity and hematological toxicity in Dalton's ascites lymphoma-bearing mice. *Indian J Exp Biol*

2014;52(2):112–24.

11. Frömberg A, Gutsch D, Schulze D, et al. Ascorbate exerts anti-proliferative effects through cell cycle inhibition and sensitizes tumor cells towards cytostatic drugs. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67(5):1157–66.
12. Martinotti S, Ranzato E, Burlando B. In vitro screening of synergistic ascorbate-drug combinations for the treatment of malignant mesothelioma. *Toxicol Vitro* 2011;25(8):1568–74.
13. Gokturk D, Kelebek H, Ceylan S, et al. The effect of ascorbic acid over the Etoposide- and Temozolomide-mediated cytotoxicity in Glioblastoma cell culture: a molecular study. *Turk Neurosurg* 2018;28(1):13–8.
14. Yang G, Yan Y, Ma Y, et al. Vitamin C at high concentrations induces cytotoxicity in malignant melanoma but promotes tumor growth at low concentrations. *Mol Carcinog* 2017;56(8):1965–76.
15. Darwiche W, Gomila C, Ouled-Haddou H, et al. Ascorbic acid (vitamin C) synergistically enhances the therapeutic effect of targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):228.
16. Luchtel RA, Bhagat T, Pradhan K, et al. High-dose ascorbic acid synergizes with anti-PD1 in a lymphoma mouse model. *Proc Natl Acad Sci* 2020;117(3):1666–77.
17. Magri A, Germano G, Lorenzato A, et al. High-dose vitamin C enhances cancer immunotherapy. *Sci Transl Med* 2020;12(532):eaay8707.
18. Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6(222):222ra18.
19. Wang F, He M-M, Wang Z-X, et al. Phase I study of highdose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with meta static colorectal cancer or gastric cancer. *BMC Cancer* 2019;19(1):460.
20. Pires AS, Marques CR, Encarnacao JC, et al. Ascorbic acid and colon cancer: an oxidative stimulus to cell death depending on cell profile. *Eur J Cell Biol* 2016;95(6–7):208–18.
21. Mingay M, Chaturvedi A, Bilenky M, et al. Vitamin C-induced epigenomic remodelling in IDH1 mutant acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2018;32(1):11–20.
22. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, et al. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* 2018;46(5):1147–59.
23. Bober P, Alexovic M, Talian I, et al. Proteomic analysis of the vitamin C effect on the doxorubicin cytotoxicity in the MCF-7 breast cancer cell line. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017;143(1):35–42.
24. Peng D, Ge G, Gong Y, et al. Vitamin C increases 5-hydroxymethylcytosine level and inhibits the growth of bladder cancer. *Clin Epigenetics* 2018;10(1):94.
25. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 2015;350(6266):1391–6.

PharmDr. Marek Lapka,  
MUDr. Pavel Kostiuk, CSC.