

Vitamin C – nový hráč v regulaci epigenomu u onkologických onemocnění

Je známo, že vitamin C je potřebný pro regulaci genomu, neboť je kofaktorem enzymů zajišťujících hydroxylaci transkripčních faktorů, a tím i transkripci genů. Poměrně nedávno byla objasněna velmi významná úloha vitaminu C v procesu exprese genů, tedy v epigenetice. Epigenetická role vitaminu C se projevuje v celém fyziologickém vývoji organismu. Při vzniku řady onemocnění, včetně onkologických jsou přítomny patologické odchylky epigenomu. V jejich léčbě se využívají léčiva zaměřená na tyto poruchy a v rámci této terapie může mít svou roli i tak významný epigenetický regulátor, jakým je vitamin C. Touto problematikou se zabývá článek, publikovaný v roce 2018 v časopise *Seminars in Cancer Biology* (Gillberg L, Orskova AD, Liuc M, et al. *Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome*).¹ Přinášíme stručný referát o obsahu tohoto článku.

Základy epigenetiky

K pochopení role epigenetiky ve zdraví a nemoci je třeba si uvědomit skutečnost, která není známa příliš dlouho, a to, že geny člověka nejsou trvale v aktivním stavu (nejsou exprimovány). K jejich aktivaci (expresi) dochází v určitém stavu vývoje organismu. Tato regulace je zajišťována tzv. epigenomem - biochemickými změnami DNA a histonů, jež regulují expresi jednotlivých genů. Mechanismem epigenetické modifikace genomu jsou procesy methylace a demethylace bází DNA a histonů. Pro epigenetické procesy je potřebná aktivita tzv. TET enzymů (které působí demethylaci DNA) a tzv. histon demetyláz. Askorbát je kofaktorem těchto enzymů a ovlivňuje epigenom v prenatálním i postnatálním vývoji organismu. Pokud je dostupnost askorbátu snížena, mohou být epigenetické procesy narušeny, což může vést ke vzniku vrozených vad a řady různých chorob, včetně onkologických.²

Epigenetika nádorů a askorbát

V řadě studií bylo ukázáno, že u onkologických onemocnění je potlačena aktivní demethylace DNA zprostředkovaná

TET enzymy.³ Epigenetickým markerem je snížená hladina či úplná ztráta 5-hydroxymethyl cytosinu (5hmC).⁴ Tyto poruchy mohou vést k „uspání“ některých genů, včetně genů tumor-supresorových. K narušené genové expresi u onkologických onemocnění může přispívat i porucha methylace lysinových a argininových zbytků v histonu. Jedním z faktorů, které k tomu mohou přispívat, je snížená dostupnost askorbátu, který je kofaktorem těchto enzymů. Některé studie ukázaly zvýšenou incidenci skorbutických a preskorbutických hladin askorbátu u onkologicky nemocných. Skorbut se u onkologických pacientů vyskytuje častěji.⁵ Metaanalýzy studií ukázaly, že dostatečně vysoká plazmatická hladina askorbátu přispívá k ochraně před vznikem karcinomu mammy⁶ a prospěšný vliv complementárního podávání vitaminu C ke standardní protinádorové terapii u pacientek s karcinomem prsu.⁶ Toto podávání vede ke snížení mortality. Na těchto výsledcích se může podílet nejen vliv askorbátu na potlačení oxidativního stresu (který se na kancerogenezi výrazně podílí), ale i jeho zásadní vliv na epigenetické procesy. Dostatečná suplementace vitaminu C tak představuje faktor, který může významně

přispět k úspěšnosti onkologické léčby. Jak konkrétní typ epigenetických poruch u jednotlivých onkologických onemocnění, tak detaily mechanismu působení vitaminu C na epigenetiku nádorů jsou v poslední době objasňovány v řadě studií.

Vitamin C a inhibitory DNA methyltransferázy

Inhibitory enzymu DNA methyltransferázy (DNMT) jsou léčiva užívaná k terapii hematologických malignit jako je myelodysplastický syndrom (MDS) a akutní myeloidní leukémie (AML). Mechanismus účinku těchto léčiv (označovaných také jako hypomethylační léčiva) je založen na inkorporaci do vláken DNA a deaktivaci enzymu DNMT1, který je v dalším procesu degradován (detaily tohoto mechanismu jsou předmětem dalšího výzkumu). Deplece DNMT vede k pasivní demethylaci DNA, protože methylační „pattern“ není dále kopírován při dělení buněk do nově syntetizované DNA. Tento mechanismus umožňuje i zapojení vitaminu C, totiž TET dependentní konverzi 5mC na 5hmC, což by umožnilo dostatečnou aktivaci transkripce bez další demethylace. Nedávné studie in vitro ukázaly, že vitamin C potencuje účinnost inhibitorů DNMT. Tato



„Některé studie ukázaly zvýšenou incidenci skorbutických a preskorbutických hladin askorbátu u onkologicky nemocných.“

kombinovaná terapie významně inhibovala růst tumorů. Podle autorů by k tomuto zapojení vitamínu C mohlo postačovat perorální podání dostatečných dávek pacientům s myeloidními malignitami, kteří mají deficit askorbátu, jenž je u onkologických pacientů velmi častý.

Závěr

Jedním z významných faktorů vzniku onkologických onemocnění jsou epigenetické poruchy. Hrají roli například u některých hematologických maligních onemocnění. Proto v léčbě těchto chorob mají místo i léčiva zaměřená na epigenetické mechanismy, například inhibitory enzymu DNA methyltransferázy. Léčebná odezva na tato léčiva ale není vždy uspokojivá. Protože vitamín C je důležitým faktorem regulace

epigenetiky a vzhledem k tomu, že velká část onkologických pacientů má deficit askorbátu, představuje vitamín C podle autorů článku¹ vhodný doplněk léčby tohoto typu onkologických chorob. A protože aberrantní epigenetická regulace je běžná i u dalších maligních onemocnění, mohla by mít suplementace vitamínu C za účelem odstranění deficitu askorbátu význam racionálního doplňku terapie nejen uvedeného typu onkologických onemocnění. ■

Literatura

1. Gillberg L, Orskova AD, Liuc M, et al. Vitamin C – A new player in regulation of the cancer epigenome. *Semin Cancer Biol* 2018;51:59–67.
2. Camarena V, Wang G. The Epigenetic Role of Vitamin C in Health and Disease. *Cell Mol Life Sci* 2016;73:1645–1658.
3. Kroeze LI, van der Reijden BA, Jansen JH. 5-Hydroxymethylcytosine: An epigenetic mark frequently deregulated in cancer. *Biochim Biophys Acta* 2015;1855:144–154.
4. Lian CG, Xu Y, Ceol C, Wu F, Larson A, et al. Loss of 5-hydroxymethylcytosine is an epigenetic hallmark of melanoma. *Cell* 2012;150:1135–1146.
5. Fain O, Mathieu E, Thomas M. Scurvy in patients with cancer. *BMJ* 1998;316:1661–1662.
6. Hu F, Wu Z, Li G, Teng C, et al. The plasma level of retinol, vitamins A, C and alpha-tocopherol could reduce breast cancer risk? A meta-analysis and meta-regression. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:601–614.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.