

Možnosti využití vysokodávkovaného vitamínu C v cílené onkologické léčbě

Moderní výzkum v oblasti onkologické léčby směřuje k co nej-přesnějšímu zásahu nádorového bujení na konkrétním místě metabolismu maligních buněk. Předcházelo tomu zjištění, že metabolismus maligní a zdravé buňky je rozdílný. Na základě identifikace rozdílů metabolických drah se soustředil farmaceutický výzkum na vývoj takových látek, které by ovlivnily konkrétní citlivá místa metabolismu maligních buněk, tzv. cílená léčiva. V renomovaném časopise Nature Reviews Cancer byl v roce 2019 publikován článek, který shrnuje výsledky dosavadního výzkumu, pokud jde o možnosti použití vysokodávkovaného vitamínu C jako cílené onkologické terapie.¹

Charakteristika cílené terapie

Jako cílená léčiva se označuje nová generace léků, které (na rozdíl od klasických cytostatik) nezasahují genetickou informací buňky, ale zasahují na jiné úrovni, v oblasti proteinů s regulačními a signálními účinky. Pro tento druh léčiv se užívá pojem cílená terapie (targeted therapy). Jde o látky s rozdílným mechanismem účinku, např. monoklonální protilátky, namířené proti některému metabolicky důležitému proteinu, nebo látky, které blokují některý pro metabolismus nádorové buňky regulačně důležitý enzym či receptor. Vývoj cílených léčiv přinesl řadu účinných látek, jejichž užívání však je často spojeno s problémem nežádoucích účinků, případně rezistence. Proto je stále aktuální hledání bezpečných léčiv použitelných v onkologii. Jedním z takových léčiv je vitamin C, látka s mimořádně vysokým bezpečnostním profilem, která podle současného výzkumu může cíleně ovlivnit kritická místa v metabolických cestách nádorového metabolismu.

Vitamin C, jeho formy a role v organismu

Autoři připomínají, že vitamin C v organismu existuje ve dvou formách v závislosti na biologických podmínkách: redukovaná a oxidovaná. Redukovaná forma (kyselina askorbová nebo askorbát) může být oxidována extracelulárně i intracelulárně reaktivními sloučeninami kyslíku (ROS). Extracelulárně tak vzniká přechodně askorbátový radikál (Asc.-), který je pak plně oxidován na dehydroaskorbovou kyselinu (DHA). DHA je pak transportována do buňky, kde je buď ireverzibilně hydrolyzována na 2,3-diketoglukonát (2,3-DKG), který je pak degradován na oxalát a kyselinu threonovou, nebo DHA je intracelulárním glutathionem redukována zpět na askorbát. Vzniklá oxidovaná forma glutathionu je pak recyklována pomocí NADPH na redukovanou formu (GSH).

Autoři dále připomínají řadu biologických funkcí, který vitamin C má v lidském organismu. Předně je to jeho role antioxidační, uplatňovaná při ochraně zdravých buněk. (Zdánlivým paradoxem je prooxidační účinek vitamínu C na některé typy maligních buněk, způsobený v patologicky změněném okolí nádorových buněk – viz níže). Kromě svých rolí



Využívání vitamínu C ve vysokých dávkách jako komplementární terapie, doplňující standardní onkologickou léčbu, je dobře snášeno.

v redoxním metabolismu vitamin C ovlivňuje pozitivně metabolismus železa (zvýšení vstřebávání ze střeva, zvýšení syntézy ferritinu), dále funguje jako kofaktor řady enzymů (rozdělují se do dvou skupin: v první jsou monooxygenázy obsahující měď a druhou tvoří Fe²⁺ dependentní a alfa-ketoglutarát dependentní dioxygenázy (důležité např. pro syntézu kolagenu, karnitinu a demetylaci DNA a RNA). Kromě těchto funkcí je zapojen ještě do dalších oblastí metabolismu včetně epigenetiky.¹

Vitamin C v onkologii

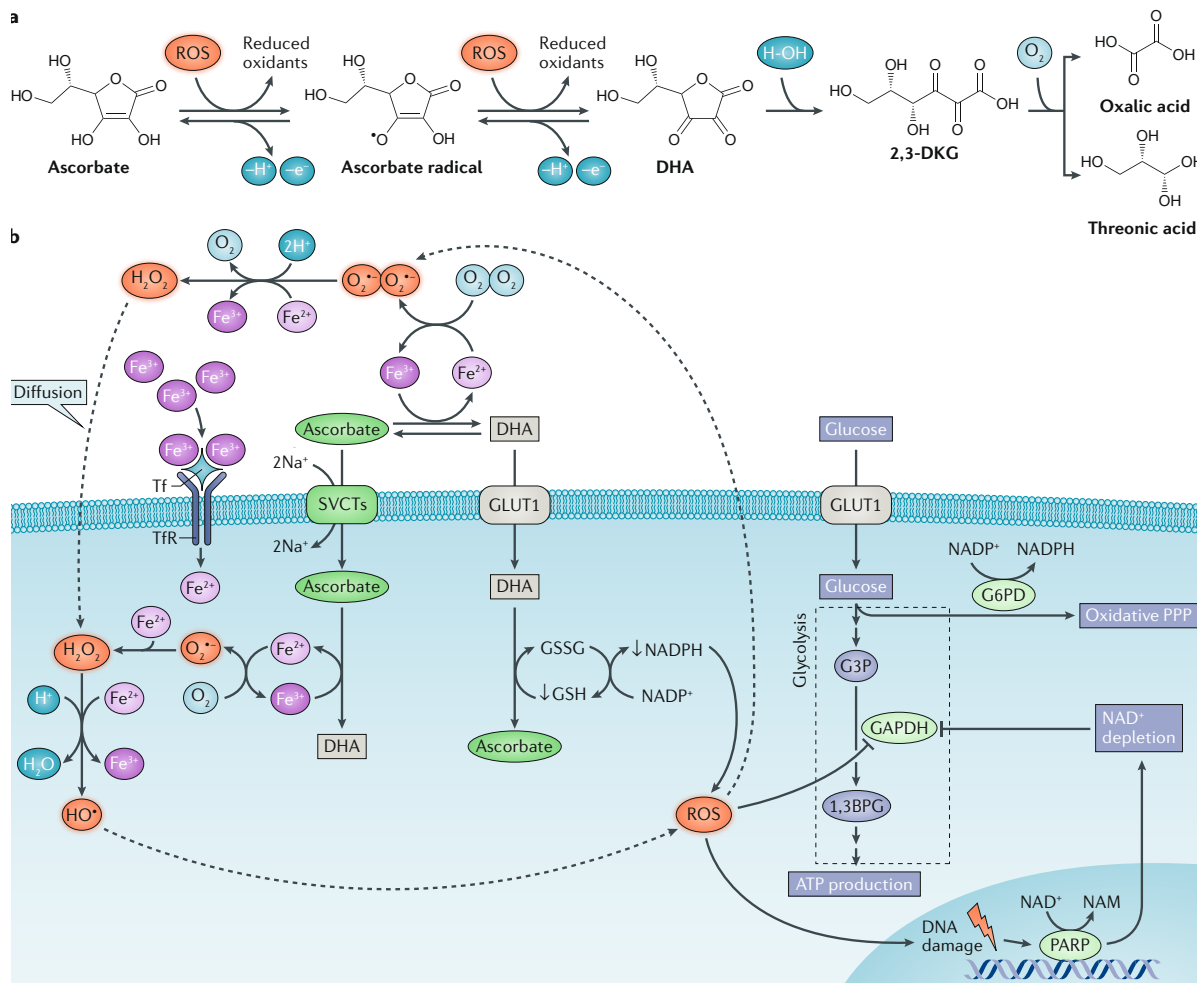
Ochrana zdravých tkání

Téma využití vitamínu C v onkologické léčbě má za sebou v současné době už relativně dlouhou historii. Výzkum ukázal, že k dostatečné účinnosti je třeba farmakologických hladin vitamínu C v řádu milimolů, dosažitelných intravenózním podáním (vstřebávání běžných perorálních forem má omezené vstřebávání, výhodnější je forma lipozomální, která se vstřebává podstatně lépe). Klinické studie ukázaly, že využívání vitamínu C ve vysokých dávkách jako komplementární antioxidační terapie, doplňující standardní onkologickou léčbu především o ochranu zdravých tkání před nežádoucími účinky základní onkologické léčby, je dobře snášeno a přináší zlepšení kvality života nemocných. Ukazují to přehledy dosavadních klinických studií, publikované v roce 2018.^{2,3} Podle autorů těchto souhrnů je vitamin C ve farmakologických koncentracích bezpečně léčivo, které zmírňuje symptomy spojené s onkologickými léčivy, chrání zdravé tkáně, a zlepšuje kvalitu života. Celá řada studií využití vysokých dávek vitamínu C v onkologii v současné době probíhá (viz tab.1).

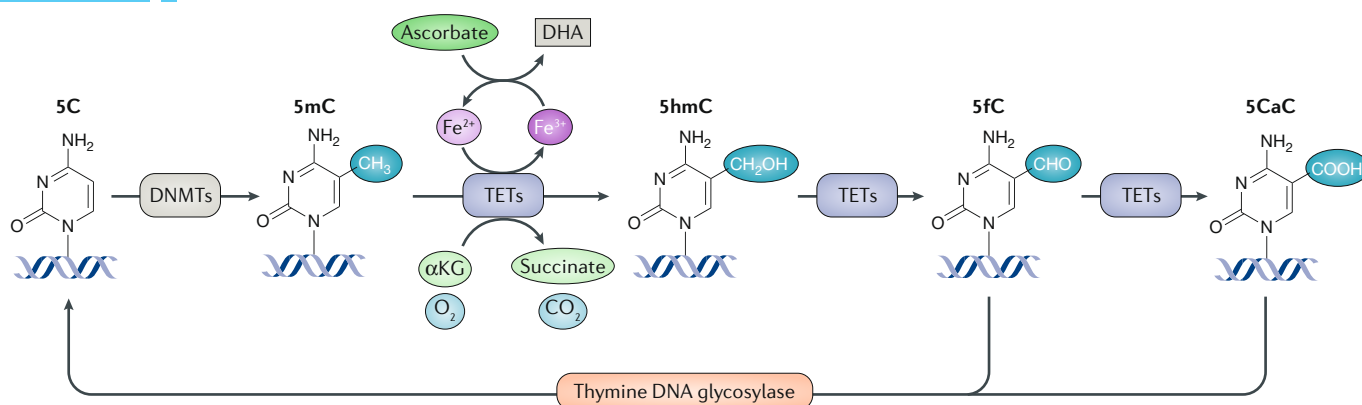
Protinádorové působení

Kromě antiooxidační ochrany zdravých tkání ověřené v klinických studiích však byly in vitro a in vivo prokázány i vysloveně protinádorové účinky vitamínu C. Narůstající množství studií ukázalo především během uplynulého desetiletí, že vitamin C v milimolárních (farmakologických) koncentracích má schopnosti in vitro zničit některé typy nádorových buněk a in vivo zpomalit růst nádorů. V souvislosti se současným trendem vývoje cílených protinádorových léčiv je zkoumán mechanismus senzitivity maligních buněk vůči vitamínu C a ukazuje se, že jeho účinn

ost závisí na řadě různých faktorů, včetně typu nádoru a závislosti jeho růstu na určitých patofyziologických procesech. Kromě toho je nápadné, že u onkologicky nemocných se často vyskytuje deficit vitamínu C. Navíc bylo doloženo, že nejnižší hladinu askorbátu mají nemocní s pokročilejším onkologickým onemocněním, a že pacienti se sníženou hladinou askorbátu přežívají kratší dobu.⁴ Uvedený článek v časopise Nature Reviews Cancer shrnuje výsledky dosavadního výzkumu, pokud jde o tři typy metabolických procesů, které jsou součástí onkogeneze a jsou ovlivnitelné vitamínem C. Jde tedy o tři typy zranitelných míst onkogeneze, na



Obr. 1 Integrovaný prooxidační mechanismus vitamínu C a jeho protinádorový účinek. a) Askorbát může být oxidován v extracelulárním prostoru reaktivními sloučeninami kyslíku (ROS), čímž vzniká askorbátový radikál, který může být oxidován na kyselinu dehydroaskorbovou (DHA). DHA může být absorbována buňkami nebo nevratně přeměněna na 2,3-diketoglutonát (2,3-DKG), který se rozkládá na kyselinu šťavelovou a threonovou. b) Farmakologický askorbát může zabít maligní buňky zvýšením oxidačního stresu prostřednictvím dvou možných mechanismů, které se vzájemně doplňují. Za prvé, extracelulární H₂O₂ může přímo zabít maligní buňky tvorbou hydroxylového radikálu prostřednictvím Fentonovy reakce. Zvýšené hladiny nestabilního iontu trojmocného železa (Fe³⁺) v mikroprostředí nádoru mohou usnadnit oxidaci askorbátu a vznik askorbátového radikálu, DHA a iontu dvojmocného železa, Fe²⁺. Jakmile vznikne Fe²⁺, může být oxidováno kyslíkem za vzniku superoxidových aniontů (O₂⁻). Superoxid dismutáza (SOD) katalyzuje přeměnu O₂⁻ na H₂O₂ a O₂. Ion Fe³⁺ může vstoupit do buňky, když je vázáno na transferrin (Tf), který se váže na Tf receptor (TfR) a je zpracováván a oxidován v endozomu, aby pak přispíval k intracelulárnímu poolu Fe²⁺. H₂O₂ může vstoupit do buňky difúzí zprostředkovanou akvaporiny. H₂O₂ reaguje s extracelulárním nebo intracelulárním nestabilním Fe²⁺ za vzniku vysoce reaktivních hydroxylových radikálů, které jsou pro tyto maligní buňky škodlivé. Tyto reakce jsou dále udržovány recyklací Fe³⁺ na Fe²⁺ pomocí askorbátu a askorbátového radikálu za vzniku plně oxidovaného vitamínu C, DHA. Za druhé, H₂O₂ může přispívat ke zvýšeným hladinám extracelulárního DHA vytvářením více oxidativního mikroprostředí maligních buněk. DHA pak může účinně vstoupit do buněk prostřednictvím glukózoového transportéru 1 (GLUT1) a spotřebovat intracelulární redukční potenciál redukováného glutathionu (GSH) a NADPH, což vyvolá zvýšené hladiny intracelulárních ROS. To vede k aktivaci poly(ADP-ribóza)-polymerázy (PARP), enzymu opravujícího DNA, čímž dochází k vyčerpání buněčných hladin NAD⁺, kofaktoru PARP. NAD⁺ je potřebný pro glyceraldehyd 3-fosfát dehydrogenázu (GAPDH) jako kofaktor. Následná inhibice aktivity GAPDH inhibuje glykolýzu v maligních buňkách, což vede k inhibici produkce ATP a buněčné smrti. Kromě toho mohou být buněčné ROS také uvolňovány z buněk, což vede k pozitivní zpětné vazbě. Protože u mnoha typů maligních buněk se často vyskytuje vysoká hladina nestabilního Fe²⁺, nadměrná exprese GLUT1 a závislost na glykolýze, některé maligní buňky mohou vykazovat všechny tři tyto vlastnosti a tyto buněčné populace mohou být citlivější na léčbu askorbátem. Vysvětlivky zkratk: 1,3BPG = kyselina 1,3-bisfosfoglycerová; G3P = glyceraldehyd 3-fosfát; G6PD = glukózo-6-fosfát dehydrogenáza; GSSG = glutathion disulfid; PPP = pentózofosfátový cyklus; SVCT = sodíkový transportér vitamínu C.¹



Obr. 2 Regulace TET enzymů askorbátem. Methylace DNA se odehrává na pátém uhlíku cytosinu, je katalyzována DNA methyltransferázami (DNMTs). Intracelulární askorbát ovlivňuje methylační oblast DNA zvýšením enzymatické aktivity translokačních enzymů TET1/2, které aktivně odstraňují methylové skupiny cytosinu prostřednictvím řady oxidačních reakcí závislých na kyslíku, alfa-ketoglutarátu (alphaKG), Fe²⁺ a askorbátu na základě jejich funkce jakožto alfaKG-dependentní dioxygenázy (alfaKGDD). TET enzym nejprve převede 5-methylcytosin (5mC) na 5-hydroxymethylcytosin (5hmC). V dalších dvou krocích se 5hmC dále oxiduje na 5-formylcytosin (5fC) a 5-karboxycytosin (5CaC). Následně jsou 5fC a 5CaC převedeny na cytosin enzymem dráhy oprav excize bází, thymin DNA glykosylázou. Podporu recyklace Fe³⁺ na Fe²⁺ askorbát přispívá k tomu, že TET enzymy jsou neustále aktivní.¹

keré lze zacílit léčbu farmakologickými koncentracemi askorbátu.

1. cíl: redoxní nerovnováha (prooxidační účinek)

Obecně je přijímáno zjištění, že pro maligní buňky oproti zdravým buňkám, a to díky zvýšenému metabolickému obratu a defektní funkci mitochondrií. ROS mohou podporovat proliferaci maligních buněk, ale mohou v některých případech tyto buňky poškozovat (proto tyto buňky často vyvíjejí mechanismy, jak se tomuto působení ROS bránit). Z tohoto hlediska lze pochopit užitečnost látek, schopných působit prooxidačně, v protinádorové léčbě. Prooxidační postupy, které působí neselektivně na všechny tkáně (například radioterapie), jsou spojeny s nežádoucím dopadem na zdravé tkáně. Proto se hledají způsoby léčby, které by působily prooxidačně pouze na maligní buňky, aniž by poškodily zdravé buňky. Právě těmito vlastnostmi se vyznačuje vitamin C ve farmakologických dávkách. Předpokladem jeho prooxidačního působení na některé typy maligních buněk jsou tyto vlastnosti nádorových buněk: A/ zvýšená hladina iontů tzv. přechodných kovů, především železa a B/ zvýšená spotřeba glukózy a závislost na glykolýze jako zdroji energie. Obě tyto vlastnosti se u maligních buněk mohou projevit izolovaně nebo současně, což zvyšuje jejich citlivost vůči askorbátu. (Obr. 1b).

A/ Zvýšená koncentrace labilního železa

V přítomnosti tzv. přechodných kovů vykazuje vitamin C prooxidační účinky. K těmto kovům patří železo, které je základní součástí řady bílkovin (např. hemoglobinu, feritinu, transferinu). Kromě této vázané formy se v buňkách vyskytuje i ve volné, labilní formě dvojmocných (Fe²⁺) iontů a trojmocných iontů (Fe³⁺), které v sebe navzájem přecházejí v závislosti na změnách ligandů v dané oblasti vnitřního prostředí. Kromě vázané formy se v buňkách vyskytuje volné dvojmocné železo, jehož hladina v některých typech maligních buněk je zvýšená. Pokud toto labilní dvojmocné železo reaguje s peroxidem vodíku (H₂O₂), vzniká (v tzv. Fentonově reakci, obr.1b) hydroxylový radikál (OH). Vitamin C podporuje tuto reakci tím, že dodává elektrony iontům Fe³⁺ a tím dochází k regeneraci redox-aktivních iontů dvojmocného železa; vznikají tak reaktivní kyslíkové radikály (ROS), které působí na maligní buňku cytotoxiicky. Tento přímý cytotoxiický účinek farmakologických hladin askorbátu na nádorové buňky byl prokázán v řadě studií.⁵⁻⁷

Maligní buňky mají zvýšené nároky na dvojmocné železo, protože je obsaženo v řadě enzymů, které tyto buňky potřebují pro své přežití a růst (pro procesy jako je buněčné dýchání, buněčný cyklus a epigenetické

procesy. Proto se intracelulárně a/nebo extracelulárně v mikroprostředí nádorových buněk často vyskytuje zvýšená koncentrace dvojmocného železa. Například maligní buňky karcinomu mammy mají asi dvojnásobek intracelulárního labilního (Fe²⁺) železa než zdravé buňky odebrané z téže lokality. Tyto maligní buňky jsou se zvýšenou koncentrací labilního železa jsou citlivější na vysoké hladiny askorbátu, protože generují zvýšené hladiny H₂O₂ a hydroxylových radikálů než normální buňky (Obr. 1b). Tento jev byl prokázán v řadě typů maligních buněk, např. u karcinomu plic, glioblastomu, mnohočetného myelomu.

Cytotoxiický účinek askorbátu vůči nádorovým buňkám za účasti labilního železa je podle autorů článku zprostředkován dvěma mechanismy: 1/ pokud je zvýšený obsah labilních iontů železa v okolí nádorové buňky, dochází k reakci s askorbátem za vzniku peroxidu vodíku (H₂O₂) a hydroxylového radikálu (OH), tedy iontů, který působí na nádorovou buňku letálně. H₂O₂ může v okolí buněk vznikat i autoxidací askorbátu. 2/ Pokud je zvýšený obsah labilního železa v nádorové buňce, pak H₂O₂ (vzniklý extracelulárně díky autooxidaci askorbátu) může pronikat dovnitř maligních buněk a v přítomnosti iontů železa vzniká hydroxylový iont, který působí na tyto buňky cytotoxiicky.

B/ Zvýšený influx DHA při zvýšené expresi GLUT1

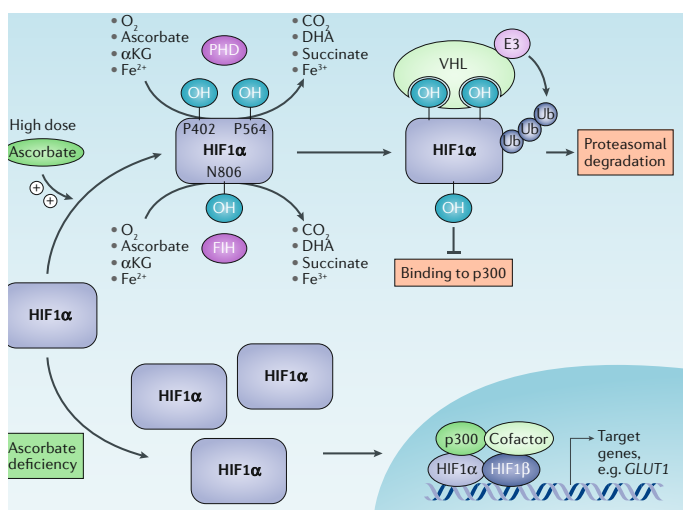
Extracelulární H₂O₂ (vzniklý díky působení askorbátu) v okolí nádorových buněk přispívá k oxidativnímu prostředí, vede ke zvýšené hladině DHA, DHA vstupuje do maligních buněk, které exprimují zvýšený počet glukózových transportérů GLUT1, tím vzniká v buňkách oxidativní stres. Nádorové buňky se vyznačují zvýšenou intenzitou glykolýzy i v přítomnosti kyslíku (tzv. Warburgův efekt). Jde o přeprogramování metabolismu buňky, které je součástí onkogeneze a je podstatné pro přežití a proliferaci maligních buněk. Onkogenní mutace KRAS a BRAF přispívají k up-regulaci transportéru GLUT1 a vedou ke zvýšenému influxu DHA. Za přítomnosti vysokých hladin askorbátu dochází u těchto maligních buněk k redukcí na DHA, který do buněk vstupuje, dochází k jeho oxidaci a následnému vzestupu intracelulárních ROS, jež inaktivují enzym glyceraldehyd 3-fosfádehydrogenázu (GAPDH). Inhibice tohoto enzymu v buňkách závislých na glykolýze vede k nedostatku energie a poškození buňky. I v pokusech in vivo se ukázalo, že u tohoto typu nádorů aplikace vysoké koncentrace vitamínu C vede k inhibici růstu tumoru. Lze předpokládat, že i u jiných maligních buněk s vysokou expresí GLUT1, závislých na glykolýze (anaerobním energetickém metabolismu) podávání vysokých koncentrací askorbátu bude působit inhibicí cytotoxiicky.

Oba zmíněné mechanismy (vznik cytotoxicky působícího H_2O_2 a OH na jedné straně a zvýšený influx DHA, který také poškozuje maligní buňky) se mohou kombinovat. Výsledné prooxidativní působení vitamínu C na maligní buňky je potvrzeno i nejen na animálních, ale i humánních maligních buňkách.¹

2. cíl: epigenetická regulace

Epigenetické přeprogramování u maligních buněk znamená především hypermethylaci DNA s následným potlačením supresorů maligního zvratu. K této hypermethylaci dochází mutací nebo alterovanou expresí dvou typů proteinů: DNA methyltransferáz (DNMT), které zajišťují methylaci cytosinu na 5-methylcytosin, 5mC) a ztrátu funkce tzv. TET proteinů (ten-eleven translokačních proteinů, TET1, TET2, TET3). TET proteiny patří mezi enzymy skupiny alfa-KGDD a katalyzují konverzi 5mC na 5-hydroxymethylcytosin (5hmC) a dále na cytosin (obr. 2). Enzym TET2 je často zmutovaný u leukémií, malignit myeloidních a lymfoidních buněk. Tím vzniká zvýšená methylace DNA a alterovaná genová exprese podporující onkogenezi.

Vitamin C má schopnost aktivovat enzymy TET jako jejich kofaktor, je-li přítomnost je pro optimální funkci TET nutná. Prostředníkem jsou



Obr. 3 Ascorbát a regulace HIF1alfa. Ascorbát je životně důležitý kofaktor pro hydroxylázy HIF (transkripční faktor indukovaný hypoxií), doménové proteiny prolinové hydroxylázy (PHD) a asparaginhydroxylázy (faktor inhibující HIF (FIH)), které také patří do řady dioxygenáz závislých na alfa-ketoglutarátu (alfaKG) (alfaKGDD). HIF1, heterodimerní transkripční faktor, se skládá ze dvou podjednotek: HIF1alfa, regulovaného pomocí O_2 a HIF1beta. Za normálních podmínek s dostatečnou dostupností kyslíku a ascorbátu je funkční kapacita HIF1alfa inhibována hydroxylázou HIF. HIF1alfa je hydroxylován na prolinových zbytcích pomocí PHD. Prolylhydroxylovaný HIF1alfa se poté váže na VHL protein (von Hippel-Lindau (VHL) tumor supresorový protein), který rekrutuje E3-ubikvitin liguázu, jejímž „terčem“ je HIF1alfa (pro proteazomální degradaci), a tak omezuje množství jednotek HIF1alfa v buňce. Aktivita HIF1alfa je regulována uvnitř jádra a může být inhibována. FIH hydroxyluje asparaginové zbytky, N806, na HIF1alfa. Tato hydroxylová skupina brání p300, koaktivátorovému proteinu, v asociaci s komplexem HIF, což má za následek inhibiční transkripční aktivitu HIF1 a aktivaci jakýchkoli sestupných drah. Léčba vysokými dávkami ascorbátu v nádorových tkáních s normoxickou stabilizací HIF1alfa může potenciálně zvýšit aktivitu PHD a FIH a degradovat protein HIF1, čímž se zpomalí růst nádoru. V podmínkách deficitu ascorbátu, například u některých typů rakoviny nebo v nádorové tkáni u myši Gulo - / -, je aktivita PHD a FIH snížena, i když je k dispozici kyslík, což vede ke stabilizaci a aktivaci HIF1alfa a jeho translokaci do jádra. HIF1alfa asociuje s HIF1β, p300 a dalšími kofaktory v jádru, aby indukoval cílové geny, jako je GLUT1, které společně mohou podporovat nádorový růst.¹

opět labilní ionty železa: askorbát dodává elektron iontu trojmocného železa za vzniku Fe^{2+} , které je potřebné pro aktivitu TET (Obr.2). Podávání askorbátu tedy podporuje funkci TET a působí proti abnormální methylaci DNA, charakteristické pro maligní buňky. Tento mechanismus je potvrzen v řadě studií: např. vysokodávkovaný askorbát působí takto u leukemických buněk myeloidní řady a u lymfomů, kde dochází díky askorbátu ke zvýšené expresi tumor supresorových genů a zvýšené chemosenzitivě. Obdobné důkazy jsou k dispozici u buněk melanomu a karcinomu močového měchýře, kde podávání vysokodávkovaného askorbátu vedlo k normalizaci methylace DNA a inhibici onkogeneze, což naznačuje, že tento mechanismus účinku vitamínu C se může uplatnit nejen u krevních malignit, ale i u solidních tumorů se zvýšenou methylací DNA, tj. u malignit se sníženými hladinami 5hmC a/nebo sníženou aktivitou TET. Z jedné z animálních studií vyplývá, že perorálně podávaný vitamin C se může uplatnit v prevenci rozvoje leukémií.⁸ Svědčí pro to i některé observační humánní studie.

3. cíl: signalizace HIF1

Během růstu maligních tumorů se může projevit hypoxie, způsobená kompresí okolních cév masou samotného tumoru. Řada nádorů je schopna reagovat na tuto hypoxii aktivací transkripčního faktoru HIF1 (hypoxia inducible factor 1), který aktivuje geny a procesy, umožňující buňkám existovat i za hypoxických podmínek. HIF1 je důležitým cílem protinádorové terapie. Hlavním mechanismem, kterým hladina kyslíku reguluje aktivitu HIF1, jsou tzv. prolyl hydroxylázy (PHD1, PHD2, PHD3) a asparagin hydroxylázy, souhrnně označovaných jako HIF hydroxylázy. Procesy, v kterých jsou tyto enzymy zapojeny, včetně role růstového faktoru VEGF (vascular endothelial growth factor), který podporuje novotvorbu cév, jsou znázorněny na obr.3. HIF hydroxylázy, obdobně jako enzymy TET, patří do výše zmíněné skupiny enzymů alfa-KGDD které obsahují dvojmocné železo a jejich substrátem je kyslík a alfa-ketoglutarát. Proto maligní buňky s nízkou hladinou askorbátu mají zvýšenou funkci HIF1alfa, což přispívá k jejich progresi. Z toho vyplývá, že podávání askorbátu může vést k aktivaci HIF hydroxyláz, inhibici aktivity HIF1alfa a potlačení růstu tumoru. Tento předpoklad je dosavadním výzkumem (včetně retrospektivních humánních studií) potvrzován: HIF1alfa dependentní růst nádorů (např. tumorů thyreoidy) může být blokován podáváním askorbátu. Např. pacienti s kolorektálním karcinomem s vysokou hladinou intracelulárního askorbátu měli delší přežití po operaci než pacienti s nízkou hladinou askorbátu. Např. na buňky karcinomu ledvin (renal cell carcinoma, RCC) s inaktivací tumorsupresorového genu VHL, působí vitamin C cytotoxicky. Předpokládá to ovšem dostatečně vysokou expresi transportéru GLUT1, který zajišťuje vstup askorbátu do buňky. Zprostředkující funkci v tomto účinku má faktor HIF1.¹

Závěr

Autoři článku¹ konstatují, že vysokodávkovaný vitamin C působí na řadu typů maligních buněk cytotoxicky, nejedná se však o univerzální léčebnou modalitu, ani o uniformní mechanismus účinku. Důležitá je dostatečně vysoká plazmatická hladina askorbátu. Nejvyšších hladin lze dosáhnout infuzním podáním dávek v řádu gramů. V průběhu poslední dekády proběhla řada klinických studií, které ukázaly bezpečnost použití vysokodávkovaného vitamínu C v léčbě různých onkologických onemocnění, např. karcinomu ovaria, mozku, prostaty, plic a to jak v kombinaci s chemoterapií, radiační léčbou, tak i v monoterapii.^{2,3} Vysokodávkovaný vitamin C se v těchto studiích ukázal jako dobře tolerovaný, zlepšoval

kvalitu života nemocných, vykazoval synergický účinek se standardními protinádorovými léčivými a radioterapií a snižoval jejich nežádoucí účinky.

V článku je prezentován na základě dosavadních studií vitamin C jako výborný příklad přirozeně se vyskytující látky, která působí několika mechanismy protinádorově, zasahuje metabolické dráhy onkogeneze na několika zranitelných místech a tím může inhibovat růst nádorů. Jednotlivé uvedené protinádorové mechanismy askorbátu se mohou podle typu maligních buněk uplatnit samostatně nebo ve vzájemné kombinaci. Například subpopulace buněk kolorektálního karcinomu s mutacemi KRAS nebo BRAF nebyly ve studii in vivo zcela zničeny prooxidačním typem účinku (pravděpodobně následkem nízké perfuze nebo rezistence na ROS), ale zato na ně působil účinek askorbátu na signalizaci HIF1 a aktivaci TET enzymů.^{9,10} Důležitým tématem je výběr pacientů, kteří mohou profitovat z léčby vitaminem C. Na základě preklinických studií, lze říci, že tato léčba bude účinnější např. u pacientů s mutacemi KRAS, BRAF, TET2. Právě u tohoto typu pacientů by podle autorů měly být přednostně prováděny budoucí klinické studie. Vhodné by bylo také pokračovat ve výzkumu významu vitaminu C v onkologické prevenci. Dále je třeba upřesňovat identifikaci onkologických léčiv, která jsou optimální pro kombinaci s vitaminem C, a to na základě jednotlivých mechanismů účinku. Jako příklad autoři uvádějí kombinaci demetylačních účinků askorbátu (prostřednictvím aktivace TET enzymů) s decitabinem, léčivem, které selektivně inhibuje DNA metyltransferázy DNA, což vede k hypomethylaci genových promotorů a k reaktivaci genů potlačujících růst tumoru. Dalším příkladem je využití účinku vitaminu C na protinádorovou imunitu v kombinaci s onkologickými imunoterapeutickými látkami, jako jsou monoklonální protilátky namířené proti antigenu CTLA4 a inhibiční molekule PD-1 na T-lymfocytech. Vzhledem k mimořádnému významu vitaminu C pro imunitní buňky, které pro svou funkci

potřebují vysokou koncentraci vitaminu C, lze podle autorů předpokládat synergické protinádorové působení těchto léčiv s vitaminem C. Na tyto typy kombinací by se měly zaměřit další studie.

Literatura

1. Ngo B, Van Riper JM, Cantley CL, et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nature Reviews Cancer* 2019;19:271-282.
2. Klimant, E., Wright, H., Rubin, D. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol* 2018;25:39-148.
3. Nauman, G., Gray, J.C., Parkinson, et al. Systematic review of intravenous ascorbate in cancer clinical trials. *Antioxidants* 2018;7:89.
4. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
5. Du J, Cullen JJ, Buettner GR. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:443-457.
6. Chen Q, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:13604-13609.
7. Du J, et al. Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2010;16:509-520.
8. Agathocleous M, Meacham CE, Burgess RJ, et al. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature* 2017;549:476-481.
9. Cao, D. et al. Expression of HIF-1alpha and VEGF in colorectal cancer: association with clinical outcomes and prognostic implications. *BMC Cancer* 2009;9:432.
10. Tian, Y. et al. Association of TET1 expression with colorectal cancer progression. *Scand J Gastroenterol* 2017;52:312-320.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.

Tab.1: Přehled probíhajících studií aplikace vitaminu C v onkologii. Podle Ngo et al.¹ (iv = intravenózní aplikace).

Phase	Trial name	Institution	Trial design	Cancer type	Drugs
Phase I	Gemcitabine, ascorbate, radiation therapy for pancreatic cancer	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Single arm	Pancreatic neoplasms	Gemcitabine; radiation + IV ascorbate
Phase I	High-dose ascorbate in glioblastoma multiforme	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Single arm	Glioblastoma	Radiation + temozolomide+ IV ascorbate
Phase I/II	High-dose ascorbate + nanoparticle paclitaxel protein bound + cisplatin + gemcitabine in patients who have had no prior therapy for their metastatic pancreatic cancer	Piedmont Cancer Institute (USA)	Single arm	Metastatic pancreatic cancer	Paclitaxel, cisplatin, gemcitabine+ IV ascorbate
Phase I/II	High-dose ascorbate + nanoparticle paclitaxel protein bound + cisplatin + gemcitabine in patients who have no prior therapy for their metastatic pancreatic cancer	HonorHealth Research Institute, University of California–San Diego Moores Cancer Center and Piedmont Cancer Institute (USA)	Single arm	Pancreatic cancer	Paclitaxel protein-bound, cisplatin + IV ascorbate
Phase II	High-dose ascorbate in stage IV non-small-cell lung cancer	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Single arm	Non-small-cell lung cancer	Paclitaxel; carboplatin+ IV ascorbate
Phase II	Therapeutic use of IV vitamin C in allogeneic stem cell transplant recipients	Virginia Commonwealth University–Massey Cancer Center (USA)	Single arm	Hodgkin lymphoma, lymphoid leukaemia and multiple myeloma	IV and oral vitamin C
Phase II	Pharmacological ascorbate combined with radiation and temozolomide in glioblastoma multiforme: a phase II trial	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Single arm	Glioblastoma multiforme	Radiation + temozolomide+ IV ascorbate

Phase II	High-dose vitamin C IV infusion in patients with resectable or metastatic solid tumor malignancies	Weill Cornell Medicine (USA)	Single arm	Colorectal, pancreatic and lung cancer with KRAS or BRAF mutation	IV ascorbate
Phase II	Pharmacological ascorbate with concurrent chemotherapy and radiation therapy for non-small-cell lung cancer	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Single arm	Non-small-cell lung cancer	Radiation, paclitaxel, carboplatin + IV ascorbate
Phase II	Pharmacological ascorbate, gemcitabine, nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer	Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Randomized two-arm	Pancreatic neoplasms	Paclitaxel, gemcitabine + IV ascorbate
Phase II	Ascorbic acid in combination with docetaxel in men with metastatic prostate cancer	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (USA)	Randomized two-arm	Hormone-resistant prostate cancer, metastatic prostate carcinoma and stage IV prostate cancer	IV ascorbate + docetaxel
Phase II	IV ascorbic acid as an adjunct to pazopanib in the first-line setting for metastatic or unresectable clear cell renal cell carcinoma (ccRCC)	Mayo Clinic in Florida and Minnesota, Illinois CancerCare-Peoria, Iowa-Wide Oncology Research Coalition NCORP and Sanford Medical Center Fargo (USA)	Randomized two-arm	Clear cell renal cell carcinoma	Pazopanib hydrochloride + IV ascorbate
Phase II	Ascorbic acid and combination chemotherapy in treating patients with relapsed or refractory lymphoma	Mayo Clinic in Arizona, Minnesota and Florida and Holden Comprehensive Cancer Center at the University of Iowa (USA)	Randomized two-arm	B cell lymphoma with MYC and BCL2/BCL6 rearrangement, and recurrent Hodgkin lymphoma	Carboplatin, cisplatin + IV ascorbate
Phase III	IV ascorbic acid in advanced gastric cancer	Sun Yat-Sen University Cancer Center (China)	Randomized two-arm	Gastric cancer	mFOLFOX6 + IV ascorbate
Phase III	IV ascorbic acid in combination with FOLFOX [±] bevacizumab versus treatment with FOLFOX [±] bevacizumab alone as first-line therapy for advanced colorectal cancer	Sun Yat-Sen University Cancer Center (China)	Randomized two-arm	Colorectal neoplasms	mFOLFOX6, bevacizumab + IV ascorbate

inzerce

ZMĚŘTE SI SAMI VITAMIN C V TĚLE! ZDARMA

LIPO C ASKOR



více informací na www.lipocaskor.cz