

Časopis Science přináší nové informace k vitamínu C u některých typů nádorových buněk

Laboratorní studie prokázala protinádorový účinek vysokodávkovaného vitamínu C u buněk tumoru dosud rezistentního na léčbu.

Významným problémem snižujícím úspěšnost léčby onkologických pacientů je rezistence na používaná léčiva. Tato rezistence může mít různé příčiny. U pacientů s kolorektálním karcinomem hraje důležitou roli enzym označovaný zkratkou KRAS. Ten je součástí signální kaskády odvíjející se od receptoru EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor); účastní se přenosu signálu od aktivovaného receptoru do jádra. Syntézu enzymu KRAS řídí gen KRAS. Pokud není tento gen zmutovaný, je možno podáváním léčiva – protilátky proti receptoru EGFR – tento receptor inhibovat, blokovat tím uvedenou signální dráhu, zabránit tak proliferaci nádorových buněk a růstu tumoru. Pokud je však gen KRAS zmutovaný, celá situace se mění a dochází ke stimulaci uvedené signální dráhy a tím i k proliferaci nádorových buněk nezávisle na stavu receptoru EGFR. U nádorů z buněk s touto mutací je proto léčba monoklonální protilátkou proti receptoru EGFR neúčinná. Z toho vyplývá, že lze počítat s terapeutickým úspěchem pouze u pacientů s tumory, jejichž buňky obsahují nezmutovaný gen KRAS. Mutace genu KRAS se však vyskytuje asi u 35 % pacientů s kolorektálním karcinomem.

Obdobnou roli v buněčné signalizaci u buněk kolorektálního karcinomu hraje protein označovaný jako BRAF; analogický je i následek mutace genu BRAF. Buňky u více než poloviny lidských kolorektálních karcinomů jsou nositeli mutací genu KRAS nebo BRAF a tyto nádorové buňky jsou často rezistentní na používané cílené typy léčby. Důležitý je proto výzkum problému, jak zlepšit výsledky terapie u pacientů s kolorektálním karcinomem (případně s jinými typy tumorů), jehož buňky se vyznačují mutací genu pro KRAS či BRAF.

Použití vysokodávkovaného vitamínu C v onkologii je již řadu let předmětem výzkumu, nejen pokud jde o antioxidantní ochranu zdravých tkání před nežádoucími účinky chemoterapie a radioterapie u onkologických pacientů, ale je zkoumána i protinádorová účinnost vitamínu C. Významným příspěvkem k tomuto výzkumu je studie skupiny vědců z laboratoří newyorské Weill Cornell Medical College a dalších spolupracovníků, jejíž výsledky byly publikovány v roce 2015 v renomovaném časopise Science (Yun J, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. Science 2015;350:1391-6).¹

Autoři vystavili v laboratorní studii buňky lidského kolorektálního karcinomu působení vysokých dávek vitamínu C. Zjistili, že buňky, které jsou nositeli mutací genů KRAS či BRAF, jsou působením vysokých dávek vitamínu C selektivně destrouovány. Zjistili dále, že tento jev je způsoben tím, že buňky s uvedenými mutacemi mají schopnost ve zvýšené míře přijímat oxidovanou formu vitamínu C – dehydroaskorbát (DHA) – prostřednictvím glukózového transportéru GLUT¹. Při zvýšeném přísunu DHA dochází v těchto buňkách k redukci DHA na vitamin C za vzniku deplece hlavního buněčného antioxidantu glutathionu a vzniká tak intracelulární oxidativní stres; v nádorových buňkách se hromadí reaktivní sloučeniny kyslíku, které inaktivují glyceralddehyd-3-fosfát dehydrogenázu (GAPDH), enzym, který hraje významnou roli v glykolýze. Protože energetický metabolismus buněk s mutací KRAS či BRAF je vysoce zá-



vislý na glykolýze, inhibice tohoto enzymu vede k energetické krizi a buněčné smrti nádorových buněk. (Jde o jev specifický pro buňky s mutací genu KRAS nebo BRAF; u buněk bez této mutace k němu nedochází.)

Vědci zjistili, že se tento efekt projevuje nejen na jednotlivých buňkách, ale i v „makro“ měřítku: na animálním modelu u myši s nádorem z buněk s mutací Apc/KRAS(G12D) došlo po aplikaci vysokých dávek vitamínu C k zastavení růstu nádoru. Autoři uvádějí, že výsledky jejich studie by měly být východiskem pro klinické studie terapeutického použití vysokodávkovaného vitamínu C u pacientů s kolorektálním karcinomem s mutací KRAS či BRAF.

V tomtéž čísle Science komentuje výsledky studie v samostatném článku Jocelyn Kaiserová.² Připomíná průkopníka využití vitamínu C v onkologii, nositele Nobelovy ceny Linuse Paulinga, a jeho studie provedené začátkem 70. let 20. století. Uvádí, že později se ukázalo, že k dosažení účinných hladin vitamínu C je třeba parenterální aplikace vysokých dávek. Připomíná, že pokud se výsledky nové laboratorní studie¹ potvrdí i v klinic-

kých studiích, zvyšovalo by to šance na léčbu onkologických pacientů s nádory dosud rezistentními na dosavadní léčbu. Podle autorky výsledky studie představují také významný argument pro řadu výzkumných pracovníků, kteří se zabývají vitamínem C jako protinádorovým léčivem. V článku je citován jeden z nich, Mark Levine z amerického National Institute of Health/National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Právě Levinova skupina před několika léty ukázala, že k dosažení vysokých systémových hladin vitamínu C a ovlivnění nádorových buněk je zapotřebí intravenózní aplikace velkých dávek v řádu gramů. J. Kaiserová připomíná, že v posledních 5 letech bylo publikováno několik studií, které prokázaly, že přidání vysokodávkovaného vitamínu C k chemoterapii může prodloužit přežití pacientů/pacientek s nádory pankreatu a ovaria.

Jak uvádí spoluautor výše uvedené studie¹ Lewis Cantley z Weill Cornell Medicine v New Yorku, již před několika lety J. Yun (hlavní autor studie) publikoval zjištění, že buňky kolorektálního karcinomu s mutací genu KRAS nebo BRAF se vyznačují mimořádně vysokou koncentrací glukózového transportéru GLUT¹.³ Tento transportér nádorovým buňkám zajišťuje vysoký přísun glukózy potřebné pro energetický metabolismus, ale také přísun velkého kvanta oxidované formy vitamínu C (dehydroaskorbové kyseliny – DHA), která snižuje nitrobuňčnou hladinu antioxidantu glutathionu. Na toto zjištění navázal Yun i v současné studii,¹ v níž prokázal, že tímto mechanismem vzniká v nádorových buňkách oxidativní stres, který tyto buňky ničí. Autoři doufají, že co nejdříve budou zahájeny klinické studie léčebného použití vysokých dávek vitamínu C u pacientů s kolorektálním karcinomem z buněk s mutacemi KRAS či BRAF (a vysokou hladinou transportéru GLUT¹). Právě tento typ pacientů má podle autorů studie největší naději na úspěšnost léčby vysokodávkovaným vitamínem C.

J. Kaiserová cituje dále ve svém komentáři odborníka na nádorovou genetiku Berta Vogelsteina z Johns Hopkins University, který uvádí, že vysokodávkovaný vitamin by mohl představovat účinnou léčbu nejen pro pacienty s kolorektálním karcinomem, ale i pro nemocné s karcinomem pankreatu, u nichž se také často vyskytuje mutace KRAS. Na závěr článku cituje J. Kaiserová cituje dalšího odborníka na onkologický výzkum, V. Stambolic z Torontské univerzity, jenž připomíná, že vitamin C představuje bezpečné léčivo a doporučuje jeho brzké zavedení do klinické praxe.

*Odborná redakce Edukafarm
Literatura k dispozici u autorů*