

Vitamin C a funkce imunitního systému



Vitální důležitost vitaminu C pro lidský organismus je již dlouhou dobu prokázáným faktem. Přesto vědecký výzkum odhaluje stále nové detaily různorodých rolí, které vitamin C hraje v komplexu fyziologických funkcí, potřebných pro udržení homeostázy. Známé je jeho antioxidační působení v ochraně tkání a orgánů před oxidačním stresem a chronickým zánětem. S tím souvisí jeho role v prevenci řady onemocnění, v jejichž vzniku hraje roli chronický zánět. Vitamin C působí komplexně na funkci všech systémů, včetně imunitního, kde ovlivňuje celou řadu faktorů.

Důležitá je úloha kyseliny askorbové jako kofaktoru při biosyntéze kolagenu a řady látek ze skupiny hormonů, neurotransmiterů. Nověji byla odhalena úloha vitaminu C jako významného faktoru ovlivňujícího expresi genů a epigenetiku. Stále podrobněji je mapována úloha vitaminu C ve fungování imunitního systému, byly publikovány i přehledné souhrny k tomuto tématu.¹ V následujícím textu shrnujeme základní fakta k této problematice.

Vitamin C a antiinfekční imunita

Bariérová funkce

V bariérové funkci, která je základní, fylogeneticky velmi starou funkcí imunitního systému, hraje základní roli kůže a sliznice. Pokud jde o kůži, nejdůležitější imunitní funkcí je obrana před průnikem patogenních mikroorganismů. Základní buněčnou komponentu epidermis tvoří keratinocyty, zatímco dermis obsahuje fibroblasty, které produkují kolagen. Pro adekvátní funkci těchto buněk je nepostradatelná dostatečně vysoká koncentrace vitaminu C, který tyto buňky aktivně akumulují pomocí transportérů SVCT1 a 2. Deficit kyseliny askorbové v těchto buňkách vede nejen k poruchám bariérové funkce, ale může se projevit i symptomy skorbutu, které vznikají selháním produkce kolagenu v kůži (vitamin C je kofaktor enzymů, potřebný pro syntézu kolagenu). Dostatečná biosyntéza kolagenu ve fibroblastech je potřebná i pro procesy hojení, proto deficit vitaminu C vede ke zhoršení průběhu hojení. K fyziologickému průběhu tohoto procesu přispívá vitamin C také tím, že snižuje expresi prozánětlivých mediátorů a naopak podporuje expresi mediátorů, potřebných pro hojení.²

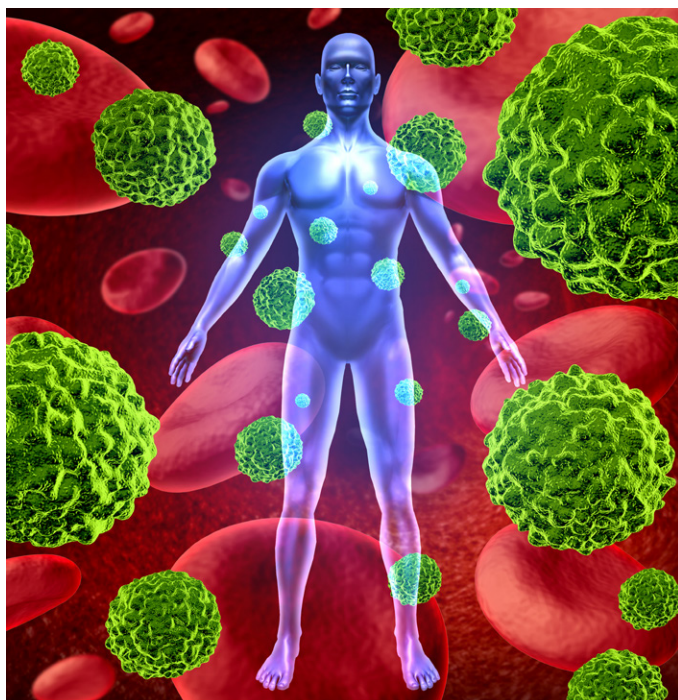
Pro tento proces je také potřebná správná funkce leukocytů, zvláště neutrofilů a makrofágů, které přispívají k antiseptickému průběhu; důležité je i odstranění vyčerpaných neutrofilů (viz níže). Dalším mechanismem, kterým vitamin C zlepšuje bariérovou funkci, je podpora syntézy kožních lipidů. Kromě kůže zajišťují bariérovou imunitní funkci sliznice. I v nich hraje vitamin C svou roli, jak ukázaly studie, ve kterých suplementace vitaminu C zlepšovala antiinfekční funkci epitelu dýchacích cest. K mechanismu tohoto účinku patří např. zvyšování exprese proteinů zajišťujících tzv. těsná spojení (tight junctions) buněk epitelu.¹

Funkce leukocytů

Pro průběh fyziologického akutního zánětu (například při infekcích) je potřebná adekvátní funkce leukocytů, např. neutrofilů, které infiltrují místo infekce, odstraňují patogenní agens a poté v nich proběhne apoptóza a jsou z místa odstraněny. K tomu je zapotřebí vitamin C. Leukocyty, např. neutrofilů a monocytů, je aktivně akumulují pomocí transportéru SVCT2. Koncentrace askorbátu v těchto buňkách je významně vyšší než plazmatická (až stonásobně). Pokud se rozvine oxidační stres (příkladem mohou být onemocnění spojená s chronickým zánětem, kupř. respirační či kardiovaskulární), jsou schopny leukocyty ještě navýšit kapacitu pro vitamin C, především prostřednictvím zvýšeného influxu dehydroaskorbátu (DHA), který je v buňce redukován na askorbát. Vysoká hladina vitaminu C chrání leukocyty před poškozením oxidačním stresem. Význam nitro-buněčného askorbátu je také v tom, že pomáhá regenerovat i jiné intracelulární antioxidanty. Aktivity neutrofilů (například fagocytóza) spotřebovávají askorbát a zvyšují potřebu jeho doplňování. Dostatečná hladina askorbátu také snižuje aktivaci prozánětlivých látek jako je nukleární faktor kappa B (NF-kappa B) v imunitních buňkách, a chrání tak tkáň před vznikem chronického zánětu.²

Chemotaxe neutrofilů

Infiltrace neutrofilů do tkání postižených infekcí je předpokladem toho, aby mohly na potřebném místě plnit svoji funkci. Děje se tak prostřednictvím chemotaxe – influxem buněk na potřebná místa působením chemoatraktantů. Pohyb neutrofilů závisí na intracelulární hladině askorbátu. Jeho deficit vede k nedostatečné chemotaxi neutrofilů do infikovaných tkání. Pacienti se závažnými infekcemi mívají narušenou chemotaktickou aktivitu neutrofilů.³ Předpokládá se, že jedním z důvodů této poruchy je deplece vitaminu C, která obvykle doprovází závažné infekce. Jak ukázaly studie u pacientů s rekurentními infekcemi (které jsou obvykle doprovázeny deficitem askorbátu), narušenou chemotaxi neutrofilů je možno obnovit podáváním vysokých dávek vitaminu C. Jiná studie ukázala, že podávání vyšších dávek vitaminu C novorozencům se suspektní sepsí vede k významnému zlepšení chemotaxe neutrofilů. Význam vitaminu C pro funkci chemotaxe ukázala studie, ve které i u paci-



fyziologický zánět. Makrofágy tím zabráňují rozvoji chronického zánětu. Vitamin C má zásadní význam pro tento proces ukončování zánětlivé fáze. Deficit vitamínu C, který je častý například u pacientů se závažnými infekcemi, vede k oslabení procesu ukončení fáze akutního zánětu. Je narušen proces apoptózy neutrofilů, tyto buňky nekrotizují a uvolňují se z nich látky, které vedou k chronizaci zánětu a poškození okolní tkáně. Další možností je vznik tzv. NETózy. Tento proces souvisí se vznikem tzv. neutrofilových extracelulárních pastí (NET, neutrophil extracellular traps), což je síť sestávající z vláken DNA, histonů a enzymů, která za fyziologických okolností slouží k zachycení patogenů. Při deficitu askorbátu a silné infekci může tato síť poškodit tkáň a vést k orgánovému selhání. Jak ukázaly studie, tomuto škodlivému procesu může zabránit zvýšenou suplementací vitamínu C.¹

entů trpících geneticky podmíněnou imunodeficiencí s poruchou funkce neutrofilů – chronickou granulomatózní nemocí (chronic granulomatous disease, CGD), pomohlo ke zlepšení antiinfekční aktivity těchto buněk a vedlo ve výsledku ke zlepšení stavu pacientů s tímto onemocněním.¹

Fagocytóza a likvidace patogenů

Další fází aktivity neutrofilů v místě infekce je fagocytóza patogenních mikrobů. V neutrofilech se tvoří fagosom, který patogeny izoluje a zničí za účasti kyslíkových radikálů (ROS) a dalších intracelulárních oxidantů vznikajících za přispění enzymu superoxidodismutázy. Průběh fagocytózy závisí na dostatečné intracelulární hladině vitamínu C. Tato souvislost bylo prokázána v klinických studiích u osob s deficitem askorbátu a sníženou schopností fagocytózy; po suplementaci dávek vitamínu C v řádu gramů se u nich funkce fagocytózy zlepšila až o 20 %, což se projevilo i ve zlepšení jejich klinického stavu. I u pacientů s recidivujícími infekcemi, pro které je charakteristická porucha fagocytózy (tato porucha je spojena se zvýšenou mortalitou), se v klinické studii po podávání vysokých dávek vitamínu C fagocytóza výrazně zlepšila.¹

Apoptóza a odklizení neutrofilů

Jakmile neutrofil, přitážený chemotaxí do infikovaných tkání, dokončí proces fagocytózy a likvidace patogenů, je třeba, aby zanikl apoptózou a byl z postižené tkáně odklizen. Apoptóza probíhá za účasti kaspáz, enzymů, k jejichž ochraně přispívá vitamin C. Makrofágy vyčerpané neutrofilu fagocytují. Tím je ukončen akutní

Funkce lymfocytů

Obdobně jako fagocyty, i B-lymfocyty, T-lymfocyty a NK buňky (natural killers) akumulují za fyziologických podmínek vysoké koncentrace vitamínu C. Akumulace probíhá aktivně, prostřednictvím buněčných transportérů SVCT. Vitamin C hraje ve funkci lymfocytů důležitou roli, a to v několika směrech, například svým ochranným, antioxidačním účinkem, zvyšujícím odolnost vůči vnějším destruktivním vlivům a podporou jejich proliferace. Askorbát tím přispívá ke zlepšení jejich funkce, která se např. u B-lymfocytů projevuje adekvátní produkcí protilátek. I u NK buněk přispívá askorbát k zajištění jejich proliferace, diferenciaci a adekvátní funkce, která spočívá především v cytotoxickém působení na virem napadené (ale i nádorové) buňky. Uvádí se, že v mechanismu působení vitamínu C na lymfocyty se uplatňují také epigenetické mechanismy, například procesu demetylace DNA a histonu.^{1,4,5}

Mediátory zánětu

Cytokiny patří k hlavním mediátorům produkovaným buňkami vrozené i adaptivní imunity v reakci na infekci. Některé cytokiny mají prozánětlivé působení, jiné protizánětlivé účinky. Vitamin C hraje v regulaci exprese a působení různých cytokinů komplexní roli, obecně potlačuje produkci prozánětlivých cytokinů a podporuje tvorbu protizánětlivých cytokinů v různých buňkách (včetně např. mikroglíi v CNS). Například přidání vitamínu C k monocytům pacientů s bronchopneumonií snížilo produkci prozánětlivých cytokinů, např. IL-6. Vitamin C má prospěšný vliv i na další mediátory imunitního systému, například

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
 Edukafarm, Praha

LITERATURA

1. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
2. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J* 2016;13:572–584.
3. Demaret J, Venet F, Friggeri A, et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *J Leukoc Biol* 2015;98:1081–1090.
4. Tanaka M, Muto N, Gohda E, et al. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood. *Jpn J Pharmacol* 1994;66:451–456.
5. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal* 2013;19:2054–2067.
6. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of Interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune Netw* 2013;13:70–4.
7. Bakaev VV, Duntua AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:263–266.
8. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:212–219.
9. Lee WJ. The prospect of vitamin C in cancer therapy. *Immune Netw* 2009;9:147–152.
10. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012;10:189.
11. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17–20.
12. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010;5:e11414.
13. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:137–142.
14. Vollbracht C, Raithe M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res* 2018;300060518777044.
15. Cahill L, Corey PN, El-Sohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 2009;170:464–471.
16. Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59:84–95.



zvyšuje produkci interferonu při virových infekcích.^{1,6}

Vitamin C a infekční onemocnění

Díky významnému vlivu askorbátu na imunitní systém vede deficit vitamínu C k oslabení obranyschopnosti a zvýšené náchylnosti k infekčním onemocněním. Jak ukázaly studie, pacienti s akutními respiračními chorobami jako je např. bronchopneumonie, trpí často deficitem vitamínu C.⁶ Suplementace tohoto vitamínu pacientům s respiračními infekcemi vede k odstranění tohoto deficitu a zlepšení klinického obrazu.⁷ Deficit vitamínu C, který často předchází vzniku infekčních onemocnění, je samotným průběhem onemocnění dále prohlubován díky zvýšené spotřebě vitamínu doprovázející intenzivnější metabolismus v průběhu zánětu. To je i důvodem, proč jsou požadavky na jeho suplementaci jako součásti léčby infekčních onemocnění podstatně větší než dávky preventivní.¹

Vitamin C a protinádorová imunita

Kromě mechanismů posilování protiinfekční imunity podporuje vitamin C také protinádorovou imunitu. Některé mechanismy se překrývají. Jak bylo uvedeno, vitamin C podporuje aktivitu NK buněk, které hrají významnou roli nejen v protivirové, ale i v protinádorové imunitě (cytotoxické působení). Dále vitamin C tím, že působí antioxidantně a snižuje aktivitu některých prozánětlivých cytokinů, omezuje celkovou zánětlivou aktivitu, která hraje v etiologii maligních onemocnění

významnou roli. Některé mechanismy působení vitamínu C jsou specificky protinádorové. Jedním z nich je vliv na zvyšování exprese MHC class I na maligních buňkách. Tím vitamin C zvyšuje rozpoznatelnost těchto buněk T-lymfocyty, které pak na nádorové buňky působí cytotoxicky a likvidují je.^{9,10} Vitamin C tím omezuje tzv. immune escape, tj. únik maligních buněk imunitnímu systému. Dalším mechanismem, kterým vitamin C brání immune escape, je down-regulace cytokinu IL-18, jenž hraje důležitou roli v úniku maligních buněk imunitnímu systému. Kromě toho může vitamin C působit na šíření maligního procesu prostřednictvím inhibice angiogeneze, ovlivněním transkripčního faktoru NF- κ B a dalšími mechanismy. U onkologicky nemocných má velký význam i antioxidantní ochrana zdravých tkání vitamínem C. Použití vysokodávkovaného, infuzně podávaného vitamínu C (IVC) jako komplementárního léčiva u onkologických pacientů je založeno na ověřeném předpokladu, že tyto pacienti trpí často deficitem vitamínu C, který dosahuje preskorbutické až skorbutické úrovně.¹¹ Následkem tohoto deficitu je pacient zvýšeně vystaven oxidativnímu stresu, který podporuje maligní transformaci buněk, navíc onkologická léčiva často prohlubují oxidativní stres. Proto má podávání vysokých dávek vitamínu C své místo v komplementární léčbě onkologicky nemocných.¹²

Vitamin C a alergie

V souvislosti s imunitním systémem a rolí vitamínu C je třeba zmínit i alergická onemocnění. Alergie lze souhrnně charakteri-

zovat jako patologické reakce imunitního systému na zevní noxy. Také u těchto onemocnění má význam vitamin C nejen svým přímým působením na imunitu, ale především na oxidativní stres. Jak ukázal například výzkum molekulárních redoxních mechanismů u pacientů s bronchiálním astmatem, oxidativní stres a s ním spojený zánětlivý proces hraje v etiologii alergických onemocnění významnou roli, a je proto logické jej považovat za jeden z procesů, na který by se léčba těchto onemocnění měla zaměřit.¹³ Během exacerbace alergického zánětu se zvyšuje produkce ROS díky aktivitě NADPH-oxidázy v membráně neutrofilů, makrofágů a eozinofilů, a rozvíjí se oxidativní stres. (V této souvislosti je zajímavé, že NADPH-oxidáza je obsažena i v pylech, což pravděpodobně hraje roli ve vzniku zánětu dýchacích cest u alergiků po kontaktu s pyly.) K rozvoji alergických příznaků přispívá i produkce histaminu následkem degranulace žírných buněk a indukce histidin dekarboxylázy působením ROS během alergického zánětu. Intenzitu obou uvedených pochodů lze snížit antioxidantním působením vitamínu C. Protože alergická onemocnění často doprovází deficit askorbátu, vitamin C (ve vyšších dávkách a přiměřené formě, která zajistí dostatečnou biologickou dostupnost) díky svému antioxidantnímu a protizánětlivému působení může přispět k léčbě exacerbací alergických onemocnění.¹⁴

Problém deficitu

V rámci imunitního systému je dostatečná hladina vitamínu C nutná pro veškeré aspek-

ty obranyschopnosti organismu, nejen protiinfekční, ale i protinádorové, a pro prevenci alergií. Fyziologická plasmatická koncentrace vitamínu C odpovídá hodnotám vyšším než 50 mikromolů/l, pásmo suboptimálních hodnot se nachází mezi 10 a 50 mikromolů/l a jako deficit se označují hodnoty pod 10 mikromolů/l.¹⁵ Řada studií ukázala, že deficit vitamínu C je velmi častý i v rozvinutých zemích. Jak ukázal jeden z průzkumů, až pětina Evropanů nemá dostatečný příjem vitamínu C.¹⁶ Hlavními faktory vzniku snížené hladiny vitamínu C je strava chudá na vitaminy, životní prostředí znečištěné oxidanty, kouření a nárůst výskytu chronických onemocnění, doprovázených oxidativním stresem a chronickým zánětem (tzv. low-grade inflammation), které přispívají ke zvýšené spotřebě vitamínu C. K těmto onemocněním patří např. obezita či diabetes; nápadný je např. častější výskyt infekčních onemocnění u diabetiků, ke kterému přispívají imunitní poruchy spojené s deficitem askorbátu. Tato onemocnění dále prohlubují deficit vitamínu C. K orientačnímu zjištění deficitu je vhodné použít např. proužky pro detekci askorbátu v moči, které jsou dostupné na našem trhu (Uro-C-Kontro, INPHARM).

Formy suplementace vitamínu C

Zatímco k preventivní suplementaci vitamínu C stačí běžné perorální formy, je pro kompenzaci deficitu vhodná lipozomální forma, která se díky ochranné vrstvě lipozomů výrazně lépe vstřebává (není vázána na střevní transportéry s omezenou kapacitou, vstřebává se prostřednictvím lymfatického systému) a umožňuje dosažení podstatně vyšší plasmatické hladiny. Pro výrazný deficit a onemocnění spojená s oxidativním stresem, tam, kde chceme dosáhnout několikanásobně vyšších plasmatických hladin, je možno intravenózně podat řádově gramové dávky vitamínu C.

Závěr

Vitamin C je potřebný pro adekvátní funkci vrozené i získané imunity. Pokud jde o protiinfekční imunitu, podporuje řadu jejích složek. Zlepšuje kožní a epitelální bariérovou funkci, tvoří základ obrany před patogenními mikroorganismy. Akumuluje se ve fagocytujících buňkách a zvyšuje jejich schopnost chemotaxe a likvidace patogenních mikrobů. Je též potřebný pro apoptózu a odklizení vyčerpaných neutrofilů z míst infekce. Vitamin

C dále podporuje diferenciaci a proliferaci a funkci B- a T-lymfocytů a NK buněk. Deficit vitamínu C má za následek oslabení imunity a zvýšený sklon k infekcím. Navíc samotná infekční onemocnění zvyšují nároky organismu na přísun tohoto vitamínu. Vitamin C podporuje i některé mechanismy protinádorové imunity, a protože onkologická onemocnění jsou spojena s deficitem askorbátu, je vhodná jeho zvýšená suplementace i u těchto pacientů. Mezi onemocněními spojená s oxidačním stresem patří také alergie, spojená také velmi často s deficitem askorbátu, proto je zvýšená suplementace vitamínu C vhodná i u alergických onemocnění. Vzhledem k častému výskytu deficitu vitamínu C nejen u všech typů uvedených onemocnění, ale v populaci vůbec, je vhodné po tomto deficitu pátrat a v indikovaných případech podávat vitamin C jak v rámci prevence, tak i léčby uvedených onemocnění (např. v prevenci a léčbě infekčních chorob). Léčebné použití vyžaduje podstatně vyšší dávkování než použití preventivní. Důležité je i zvolení takové lékové formy, která umožňuje optimální biologickou dostupnost kyseliny askorbové v organismu.

inzerce

ZMĚŘTE SI SAMI VITAMIN C V TĚLE LIPO C ASKOR

Testovací proužky URO-C-Kontrol v každém balení Lipo-C-Askor

