

Přínosy askorbátu jako ochrany zdravých buněk v rámci prevence a léčby onkologických onemocnění

Pro kvalitu zdravotního stavu je důležitá rovnováha oxidantů a antioxidantů, které chrání zdravé buňky před hrozbou vnitřních a vnějších rizikových faktorů. Antioxidanty, jako je askorbát (vitamin C, kyselina askorbová), mají v tomto ohledu zásadní význam. Askorbát neutralizuje potenciální poškození způsobené buněčným oxidačním stresem, které může být největším rizikem pro poškození zdravé tkáně. Buněčný oxidační stres je způsoben vnějšími faktory (např. psychickým stresem, fyzickou námahou, léčivými, různými chorobami, znečištěním životního prostředí, konzervačními látkami, kouřením a alkoholem) a vnitřními faktory (produkty buněčného metabolismu včetně reaktivních forem kyslíku).

Problém rekonvalescence po závažných onemocněních

Pokud produkty oxidačního stresu nejsou dostatečně neutralizovány, jsou zdravé buňky vystaveny riziku poškození mitochondrií i DNA. V krátkodobém horizontu se funkce buněk může zhoršit, zatímco zvýšená produkce prozánětlivých cytokinů v průběhu času může vést k rozvoji chronických zánětlivých změn a onemocnění, včetně onkologických. Přestože farmaceutický výzkum stále přináší na trh účinná protinádorová léčiva, častým limitujícím faktorem je toxicita těchto látek pro tkáň a orgány, což vede k oxidačnímu stresu ve zdravé tkáni. Roste zájem a potřeba chránit zdravé tkáně před negativními účinky radioterapie a protinádorové farmakoterapie. Účinnost askorbátu proti rozvoji oxidačního stresu jej předurčuje k použití nejen při prevenci karcinogeneze, ale i jako součásti podpůrné nebo komplementární terapie během základní onkologické léčby. Askorbát (zejména při parenterálním podávání ve vysokých dávkách) má antioxidantní účinky, které přispívají k ochraně zdravých buněk a zlepšují compliance pacienta u některých toxických radio-chemoterapeutických režimů. Kromě toho byl u askorbátu prokázán imunomodulační účinek zprostředkovaný podporou mechanismů nezbytných pro protinádorovou imunitu. Intravenózní podávání gramových dávek vitamínu C vede k rychlému nástupu vysokých hladin v plazmě, ale tyto hladiny rychle klesají. Po perorálním podání vitamínu C se plazmatická hladina zvyšuje pomalu na relativně nízké hodnoty a poté postupně klesá. Perorální lipozomální formou vitamínu C je možné dosáhnout výrazně vyšších hladin než standardními perorálními formami. Proto se perorální podávání lipozomálního vitamínu C jeví jako optimální doplněk k intravenóznímu podání. V tomto přehledu budou diskutovány základní mechanismy a klinické přínosy askorbátu jako antioxidantu, který může být užitečný jako komplementární terapie, doplňující chemoterapeutické režimy.

Klíčová slova: Kyselina askorbová; Onkologická onemocnění; Komplementární terapie; Intravenózní vitamin C; Lipozomální vitamin C; Oxidační stres; Vitamin C

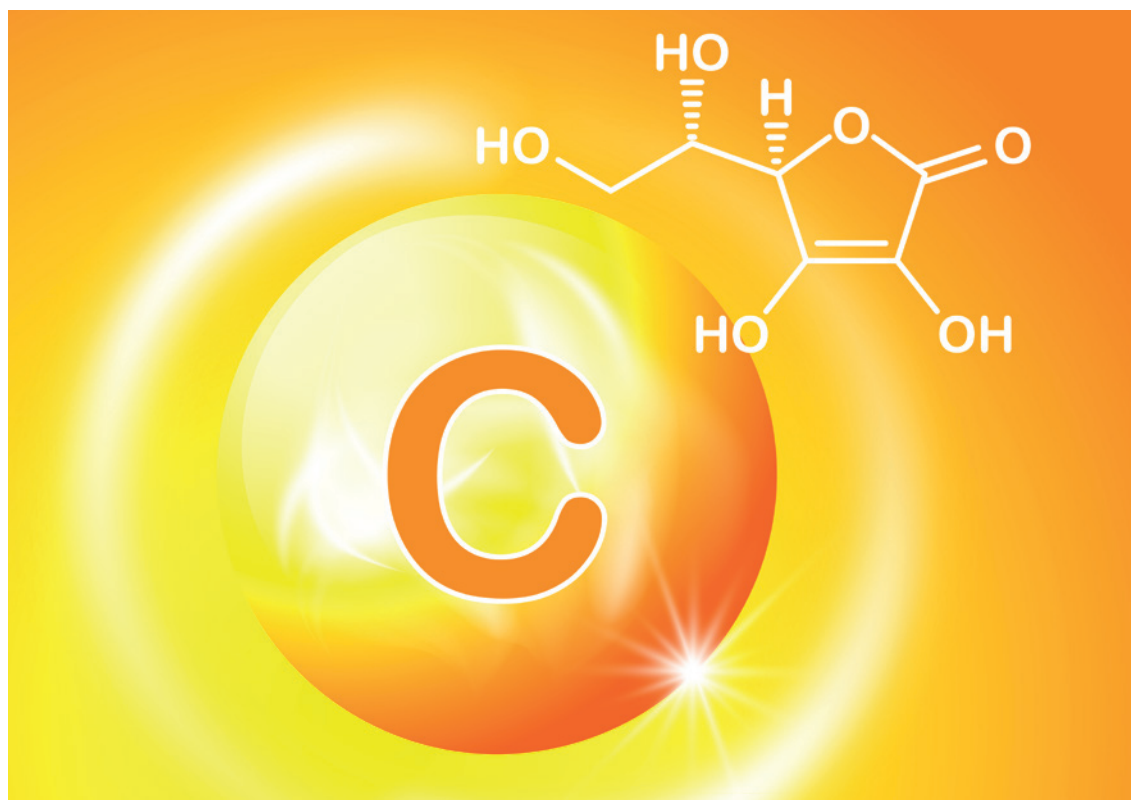
Hlavní teze:

- Zajištění dostatečných hladin antioxidantů je součástí prevence onkologických onemocnění.
- Askorbát neutralizuje potenciální poškození způsobené buněčným oxidačním stresem, které může být největším rizikem poškození zdravé tkáně.
- Askorbát chrání zdravé tkáně onkologických pacientů, zvyšuje snášenlivost onkologické léčby a zvyšuje kvalitu života.
- Askorbát vykazuje imunomodulační účinek, kterým podporuje mechanismy nezbytné pro protinádorovou imunitu.
- Askorbát ve farmakologické koncentraci se může stát vhodnou součástí podpůrné terapie pro onkologické pacienty.
- Z farmakokinetického hlediska se jeví perorální podání lipozomální formy vitamínu C jako optimální doplněk k intravenózní aplikaci.

Úvod

Nežádoucí účinky onkologické léčby

I přes pokrok dosažený rozsáhlým lékařským a farmakologickým výzkumem v léčbě široké škály onkologických onemocnění, zůstávají nepříznivé účinky protinádorové terapie významným omezením. Radioterapie například způsobuje oxidační stres a je známo, že má nepříznivé lokální a systémové účinky (např. myelosupresi). Nedostatek specifity četných léčebných metod, které vyvolávají oxidační stres v nádorových buňkách, ale zároveň způsobují podobné cytotoxické účinky ve zdravých tkáních, je právě tím, co vede k různým a často silně nepříznivým účinkům (např. zvracení, anémii, alopecii, nekróze zdravé tkáně). Dokonce i mnoho takzvaných cílených terapií vyvolává nepříznivé účinky v důsledku nedostatečné orgánové specifity. I když tyto látky mohou blokovat mechanismy důležité pro patologické procesy a kontrolovat onemocnění, často současně blokují normální fyziologické procesy, což může vést k četným toxickým účinkům na kůži a v gastrointestinálním traktu.



Publikované metaanalýzy nedávných klinických hodnocení nových protinádorových léčiv zdůraznily účinnost léčiv, ale již věnovaly mnohem menší pozornost toxicitě léčiv (Niraula a kol., 2012; 2014). V případě nově registrovaných léků nemusí zvýšená účinnost a lepší cílení léčby vždy vést ke zlepšení snášenlivosti pacientem; zatímco nová léčiva jsou často účinnější než stávající terapie, mohou mít také významnější toxicitu (Niraula a kol., 2012; 2014). Tyto zásady platí také pro některé cílené léky. Autoři těchto metaanalýz dospěli k závěru, že schvalování léčiv je stále určováno primárně účinností a tvrdí, že je třeba klást větší důraz na jejich bezpečnost (Niraula a kol., 2012; 2014). Účinné chemoterapeutické léky mohou zhoršovat kvalitu života pacientů, kteří již byli oslabeni, a tím přispívají k významné morbiditě a mortalitě.

Význam podpůrné terapie

Snížená kvalita života pacientů s onkologickým onemocněním může být dále narušena toxicitou běžných protinádorových terapií. Proto může být žádoucí doplnit tuto léčbu přírodními látkami, které snižují toxicitu a zlepšují kvalitu života pacienta. V tomto ohledu podpůrná nebo komplementární léčba v posledním desetiletí značně pokročila a mělo by být zvažováno její použití. Účelem podpůrné léčby je zmírnit příznaky samotné nemoci a zlepšit symptomy způsobené nepříznivými účinky léčby nemoci. Z tohoto pohledu může být podpůrná léčba podána před radio/chemoterapií jako premedikace před nepříznivými účinky, ale i po podání léčby nebo jako reakce na léčbu vedlejších účinků poté, co se

objeví (Klener, 2011).

Například jedním z velmi častých nepříznivých účinků chemoterapie je nevolnost a zvracení, které se mohou objevit přímým ovlivněním centra zvracení v nervovém systému. Emetogenní potenciál chemoterapeutického režimu závisí na emetogenním potenciálu jednotlivých léků, které léčebný režim zahrnuje, a též na jednotlivých rizikových faktorech pacienta. Emetogenní léčba může být často doplněna kombinovanou podpůrnou antiemetickou profylaxií. Obvykle se používají blokátory dopaminových receptorů (např. metoklopramid) a antagonisté serotoninových receptorů (např. ondansetron). Nicméně, stejně jako u všech ostatních farmaceutických přípravků, má antiemetická terapie vlastní soubor rizik. Blokátory dopaminových receptorů mohou způsobit extrapyramidové symptomy a antagonisté serotoninových receptorů mají potenciál způsobit vážné arytmie. Výsledkem je, že kliničtí lékaři musí pochopit příčiny běžných vedlejších účinků způsobených protinádorovou terapií na normální tkáň a vyvážit používání těchto léků s přihlédnutím k celkovému zdravotnímu stavu a komorbiditám každého pacienta. Správné porozumění může také pomoci lékařům a vědcům vyvinout léčebné strategie ke snížení toxicity na zdravé tkáň způsobené systémovou zátěží vyvolanou onkologickou léčbou.

Úloha oxidačního stresu v onkologii

Oxidační stres je zásadně důležitým mechanismem poškození zdravých buněk během onkologické terapie. Klasickým příkladem je městnavé srdeční selhání doprovázené kardiomyopatií způsobenou vlivem interkalačních látek

Pavel Klener¹, Matthew Scott Alexander², Joseph John Cullen², Věra Stejskal³, Jiří Slíva⁴, Lucie Kotlářová⁵, Pavel Kostiuk⁶, Zdeněk Procházka⁶, Marta Kučerová⁷

¹ Karlova univerzita, Praha, Česká republika, ² Chirurgické oddělení, University of Iowa, Carver College of Medicine, Iowa City, Iowa, USA

³ University of Stockholm, oddělení imunologie, Wenner Gren Center, Stockholm, Švédsko; Výzkumné centrum toxických látek v prostředí, Masarykova univerzita, Brno, Česká republika, ⁴ Karlova univerzita, Farmakologický ústav, 3. lékařská fakulta, Praha, Česká republika

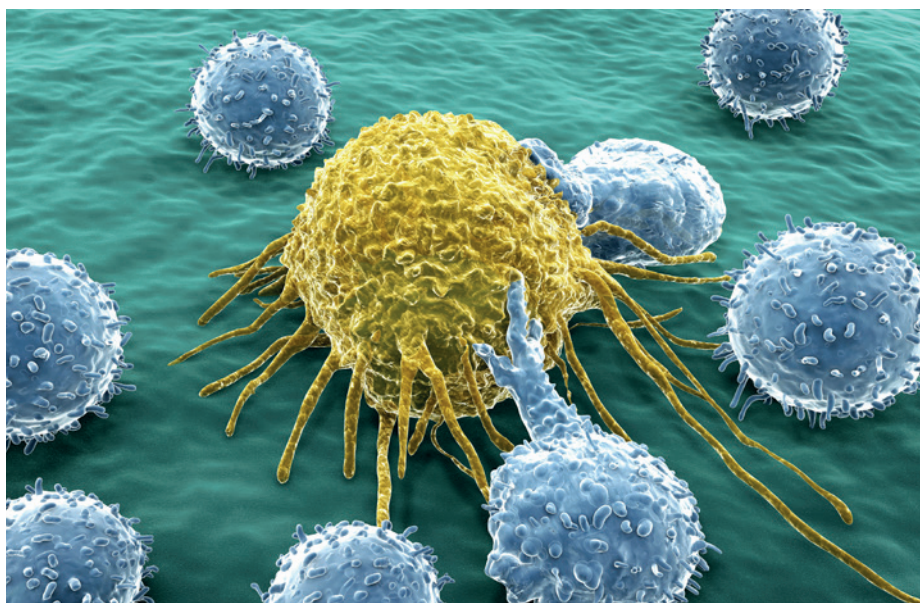
⁵ InPharmClinic, Oddělení farmakologie, Praha, Česká republika

⁶ EdukaFarm, Oddělení farmakologie, Praha, Česká republika

⁷ Nemocnice Jablonec nad Nisou, Onkologické oddělení, Jablonec nad Nisou, Česká republika

LITERATURA

- Antunes F, Cadenas E (2000). Estimation of H2O2 gradients across biomembranes. *FEBS Lett* 475: 121-126. DOI: 10.1016/S0014-5793(00)01638-0.
- Bahls NJ, McCafferty-Grad J, Jordan-McMurry I, Neil J, Reis I, Kharfan-Dabaja M, et al. (2002). Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 8: 3658-3668.
- Benfeitas R, Selvaaggio G, Antunes F, Coelho P M, Salvador A (2014). Hydrogen peroxide metabolism and sensing in human erythrocytes: A validated kinetic model and reappraisal of the role of peroxidoxin II. *Free Radic Biol Med* 74: 35-49. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.06.007.
- Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS (2010). Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 115: 155-162. DOI: 10.1159/000265166.
- Chen Q, Espey MG, Krishna MC, Mitchell JB, Corpe CP, Buettner GR, et al. (2005). Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: Action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 102: 13604-13609. DOI: 10.1073/pnas.0506390102.
- Chen Q, Espey MG, Sun AY, Lee JH, Krishna MC, Shacter E, et al. (2007). Ascorbate in pharmacologic concentrations: a pro-drug for selective delivery of ascorbate radical and hydrogen peroxide to extracellular fluid in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 8749-8754. DOI: 10.1073/pnas.0702854104.
- Chiang CD, Song EJ, Yang VC, Chao CC (1994). Ascorbic acid increases drug accumulation and reverses vincristine resistance of human non-small-cell lung-cancer cells. *Biochem J* 301(Pt 3): 759-764. DOI: 10.1042/bj3010759.
- Cieslak JA, Cullen JJ (2015). Treatment of pancreatic cancer with pharmacological ascorbate. *Curr Pharm Biotechnol* 16: 759-770. DOI: 10.2174/138920101609150715135921.
- Grethkovic RS, Scott LJ (2005). Dexamethasone: a review of its use for cardioprotection during anthracycline chemotherapy. *Drugs* 65: 1005-1024. DOI: 10.2165/00003495-200565070-00008.
- Dahl H, Degré M (1976). The effect of ascorbic acid on human interferon and the antiviral activity in vitro. *Acta Pathol Microbiol Scand B* 84B: 280-284. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1976.tb01938.x.



na DNA, antracyklinem, doxorubicinem (Shakir a Rasul, 2009). Skupina antracyklinových léčiv způsobuje tvorbu volných radikálů (reaktivních forem kyslíku, ROS, reactive oxygen species) a je zodpovědná za poškození různých buněčných struktur. Tkáň myokardu může být zvláště citlivá na oxidační stres (Chatterjee a kol., 2010). Ke snížení kardiotoxicity antracyklinových cytostatik doxorubicinu a epirubicinu u pacientů s karcinomem prsu se používá dexrazoxan (Cvetkovic a Scott, 2005; Swain a kol., 1997). Nicméně musí být zváženy nežádoucí účinky tohoto léčiva s ohledem na rizika, zejména na riziko myeloidní leukémie a myelodysplastického syndromu. Vzhledem k těmto rizikům byly indikace dexrazoxanu významně omezeny a v mnoha ohledech slouží jako varovný příběh pro zvažování strategií komplementární terapie.

Je důležité si uvědomit, že tvorba ROS představuje u zdravých buněk normální fyziologický jev. Jako hlavní zdroj ROS slouží mitochondrie, ale ROS jsou též produkovány jinými buněčnými strukturami (Murphy, 2009). Normálně se ROS uplatňují v různých buněčných funkcích, jako je signální transdukce a fagocytóza. Nicméně tvorba ROS musí být vyvážena mechanismy eliminujícími přebytek ROS, včetně enzymatických antioxidantních enzymů (např. katalázy, superoxid dismutázy, peroxidázy) a neenzymatických antioxidantů, jako je kyselina askorbová (vitamin C). Redoxní prostředí buňky je ovlivněno dostupností antioxidantů a úrovní oxidačního stresu. To znamená, pokud v buňce existuje přebytek ROS, buď zvýšenou produkcí ROS, nebo sníženou koncentrací antioxidantních enzymů, dochází k oxidačnímu stresu. Pokud není oxidační stres dostatečně

neutralizován antioxidanty, zdravé buňky mohou být ohroženy. Nadbytek ROS způsobuje poškození buněčných proteinů a DNA a vede ke zhoršení buněčných funkcí a následně k onemocnění. Oxidační stres imunitních buněk oslabuje protinádorové obranné mechanismy, způsobuje chronické zánětlivé změny a má potenciál vyvolat onkologické onemocnění (Klaunig a Kamendulis, 2004).

K antioxidantům, které jsou nezbytné pro udržení celkového zdravotního stavu lidského těla, patří vitamin C. Vzhledem k tomu, že oxidační stres hraje roli jak při vzniku, tak i rozvoji onkologických onemocnění, ale také u nežádoucích účinků způsobených toxicitou protinádorové léčby, má tento antioxidant důležité místo v podpurné léčbě, která chrání zdravé buňky před onemocněním, zabraňuje vedlejším účinkům toxické onkologické léčby a zlepšuje celkovou kvalitu života pacientů.

Vysokodávkovaný vitamin C

Nedostatek askorbátu, kancerogeneze, tolerance chemoterapie

Asorbát (vitamin C, kyselina askorbová) je nezbytný pro lidský organizmus a plní několik významných fyziologických rolí. Je to nezbytný kofaktor v řadě enzymatických komplexů, potřebných pro syntézu různé základní molekuly, jako je kolagen a katecholaminy. Kromě toho je důležitým antioxidantem používaným k ochraně zdravých tkání před oxidačním stresem, což je zásadní úloha zejména u pacientů s onkologickým onemocněním, u kterých se kyslíkové radikály snadno vytvářejí jako vedlejší produkt protinádorové léčby. Ve skutečnosti se odhaduje, že 30 %

onkologických pacientů trpí deficitem vitamínu C již při stanovení diagnózy, což pravděpodobně pramení z kombinace nízkého příjmu vitamínu C z potravy a zvýšené spotřeby při uvolňování ROS, která roste s tíží onkologického onemocnění (Mayland a kol., 2005). Nadměrný oxidační stres může potenciálně přispět k další kancerogenezi a k nežádoucím účinkům radio/chemoterapeutické léčby. Onkologičtí pacienti jsou stále více vystaveni koloběhu oxidačního stresu, který podporuje maligní transformaci a vystavuje zdravou tkáň neselektivní toxicitě, kterou představují ROS (Gupta a kol., 2012). Není proto překvapivé zjištění, že nízký příjem askorbátu zvyšuje výskyt nežádoucích účinků spojených s chemoterapií; takový účinek může být zvrácen suplementací askorbátu (Kennedy a kol., 2004).

Farmakologický askorbát: pouze pro intravenózní podání

Použití farmakologického askorbátu (P-AsCH; vysokodávkový intravenózní vitamin C) jako doplňku k protinádorové léčbě může být prospěšné (Padayatty a kol., 2010). Askorbát funguje jako klasický antioxidant tím, že snadno daruje elektron potenciálně škodlivému ROS. Obecně jsou koncentrace intracelulárního askorbátu vyšší než extracelulární koncentrace a mohou dokonce dosáhnout milimolárních koncentrací v cirkulujících neutrofilech, lymfocytech, monocitech a krevních destičkách (Levine a kol., 1996; Lloyd a kol., 1972). Předpokládá se, že vyšší hladiny intracelulárního askorbátu jsou nutné pro udržení nitrobuňčného redukčního prostředí, které chrání buňky před poškozením způsobeným ROS vytvořených metabolismem, nemocí a ionizačními stimuly (Evans a kol., 1982; Lane and Lawen, 2009; Li a kol., 2012). Askorbát je nezbytnou živinou a lidé jsou tedy zcela závislí na jeho absorpci z potravy a na absorpci kyseliny dehydroaskorbové (DHA) enterocyty v tenkém střevě. Askorbát závisí na transportérech vitamínu C, které jsou závislé na Na⁺ (SCVTs), zatímco DHA je absorbována glukózovými transportéry na Na⁺ nezávislými (Diliberto a kol., 1983; Savini a kol., 2008; Vera a kol., 1995; Welch a kol., 1993). Koncentrace askorbátu jsou přísně regulovány prostřednictvím negativní zpětné vazby, která vede k down-regulaci SVCTs na povrchích enterocytů v přítomnosti vysokých intracelulárních hladin (MacDonald a kol., 2002; Padayatty a kol., 2004; Savini a kol., 2007). SVCTs jsou také přítomny v renálních tubulárních buňkách k regulaci re-absorpce a sekrece. V důsledku toho je biologická dostupnost perorálně podávaného askorbátu dobře regulována na mikromolární úrovni (Du a kol., 2012; Graumlich a kol., 1997; Parrow a

kol., 2013). Systémových plazmatických milimolárních hladin lze dosáhnout pouze intravenózním podáním (Parrow a kol., 2013). Z farmakokinetického hlediska má podávání intravenózního vitamínu C své nevýhody. Dávky na úrovni gramu mohou produkovat okamžité plazmatické hladiny v milimolární úrovni, ale díky poločas rozpadu pouze 0,5 hodiny hladiny rychle klesají. Při perorálním podání vysokých dávek vitamínu C je absorpce neúplná a postupná; plazmatické hladiny se zvyšují jednu až dvě hodiny na hladinu přibližně 250 $\mu\text{mol/l}$, pak se postupně snižují a přibližně po šesti hodinách se vracejí k základní hodnotě. Lipozomální forma vitamínu C výrazně zvyšuje absorpci vitamínu C, přibližně 90 % perorální dávky se vstřebává. Z tohoto důvodu se perorální podávání lipozomálního vitamínu C jeví jako optimální doplněk k intravenóznímu podání (Hickey a Roberts, 2013).

Vysoká dávka askorbátu a kvalita života onkologických pacientů

Začínají se hromadit důkazy prokazující zlepšení kvality života díky komplementární léčbě P-AscH. V Německu byla provedena multicentrická retrospektivní studie ke zhodnocení bezpečnosti a účinnosti P-AscH u pacientek s karcinomem prsu. Pacientkám s diagnózou karcinomu prsu ve stadiu IIa-IIIb byla ke standardní léčbě (tzn. chemoterapie, hormonální terapie a/nebo ozařování) navíc podána intravenózní dávka P-AscH 7,5 gramu týdně po dobu minimálně 4 týdnů. Studie zjistila, že během léčby a i během následné péče byly u pacientů léčených i P-AscH zmírněny stěvní a neurodegenerativní symptomy. Autoři studie předpokládají, že tento účinek přímo souvisí s ochrannou antioxidační schopností askorbátu v gastrointestinálním a nervovém systému, které jsou obzvláště citlivé k oxidačnímu stresu (Vollbracht et al., 2011).

Kvalita života (QOL) byla také studována u pacientů s pokročilými metastazujícími nádory, kterým byly podávány každé dva týdny infuze P-AscH během čtyřtýdenního období studie s cílem dosažení koncentrace v krvi 350–400 mg/dl bezprostředně po infuzi (Takahashi a kol., 2012). QOL včetně měření emočních, kognitivních a sociálních funkcí byla sledována před léčbou a po dvou a čtyřech týdnech terapie. Po dvou i čtyřech týdnech bylo zaznamenáno významné zvýšení hodnot QOL. Další paliativní parametry se též výrazně zlepšily a to včetně únavy, bolesti, nespavosti, obostipace i skóre finančních problémů.

P-AscH může též hrát důležitou roli v paliativní terapii. Měření QOL byla hodnocena v prospektivní studii 39 terminálně nemocných onkologických pacientů, kteří byli léčeni jak intravenózní, tak dodatečnou perorální suplementací P-AscH (Yeom a kol., 2007). Bylo zjištěno, že funkční skóre pacientů je výrazně vyšší, pokud jde o fyzickou, emoční a kognitivní schopnost. Rovněž se významně zlepšily příznaky související s únavou, nevolností, zvracením, bolestí a ztrátou chuti k jídlu.

Askorbát a protinádorová imunita

Kromě antioxidačního účinku, který je důležitý pro ochra-

nu zdravé tkáně, hraje askorbát důležitou roli při udržování imunitního systému. Koncept imunologického dohledu (náborový imunitní dohled) předpokládá, že jednou z hlavních rolí imunitního systému je eliminace nádorem transformovaných buněk dříve, než budou schopny vytvořit nádorovou hmotu nebo metastázy (Swann a Smyth, 2007). Pokud jde o protinádorovou imunitu, askorbát může být prospěšný prostřednictvím řady mechanismů (Yu a kol., 2011). Jedním z mechanismů je zvýšení exprese hlavního histokompatibilního komplexu (MHC) třídy 1 na povrchu nádorových buněk. Maligní buňky se brání proti útokům cytotoxických T lymfocytů inhibicí povrchové exprese MHC třídy 1. Vitamin C zvyšuje expresi tohoto komplexu na povrchu maligních buněk a zvyšuje schopnost T lymfocytů rozpoznávat nádorové buňky a iniciovat cytotoxický účinek pomocí transdukce signálu buněčné smrti přes Fas a Fas ligandy (Yu a kol., 2011).

Askorbát také působí na potlačení interleukinu 18 (IL-18), cytokinu, který je produkován některými nádorovými buňkami ve zvýšeném množství, a který snižuje schopnost imunitního systému rozpoznávat a cílit na nádorové buňky potlačením CD70 a zvýšením regulace CD44 a VEGF (Kang a kol., 2009). Potlačením IL-18 zvyšuje askorbát účinnost protinádorové imunity proti maligním buňkám tím, že chrání imunitní dohled a inhibuje růst nádoru a neovaskularizaci (Lee, 2009).

Askorbát podporuje optimální fungování humorální i buněčné složky imunitního systému (Holmanová a kol., 2012; Lewin, 1976). Pokud jde o buněčnou imunitu, askorbát primárně podporuje funkci lymfocytů, která závisí na dostatečně zvýšené intracelulární koncentraci askorbátu pro fagocytózu (Goetzl a kol., 1974). Askorbát také zvyšuje aktivaci a proliferaci přirozených zabíječů (NK, natural killers), buněk, které jsou základními složkami nespecifické imunity a dohledu nad nádorovým bujením (Dahl a Degré, 1976; Holmanová a kol., 2012; Welsh, 1984; Wintergerst a kol., 2006). NK buňky jsou typické nejen svým přímým cytotoxickým účinkem na nádorové buňky, ale také svojí komplementární protinádorovou aktivitou ve spolupráci s cytotoxickými T lymfocyty (Dahl and Degré, 1976). Příspěvek askorbátu k protinádorové imunitě je komplexní, přesto je však důležitý pro rostoucí množství znalostí souvisejících s onkologickou léčbou.

Některé další protinádorové účinky askorbátu

Bylo také zjištěno, že askorbát snižuje zánět u pacientů s onkologickým onemocněním. Hladina prozánětlivých cytokinů (IL-1a, IL-2, IL-8, TNF- α , chemokin eotaxin a CRP) se skutečně u pacientů s různými pokročilými druhy malignit po léčbě P-AscH významně snižuje (Mikirova a kol., 2012). Studie in vitro a in vivo navíc detekovaly selektivně cytotoxický účinek na některé linie nádorových buněk ošetřených P-AscH (Du a kol., 2010).

Účinnost P-AscH při léčbě karcinomu pankreatu souvisí s jeho schopností působit jako proléčivo a dodávat H₂O₂ do nádorových buněk (Chen a kol., 2007). H₂O₂ je produkován výhradně extracelulárně, ale snadno proniká lipidovými membránami a ovlivňuje jak extracelulární, tak i intracelulární

11. Dai J, Weinberg RS, Waxman S, Jing Y (1999). Malignant cells can be sensitized to undergo growth inhibition and apoptosis by arsenic trioxide through modulation of the glutathione redox system. *Blood* 93: 268-277.
12. DiIberto EJ, Jr, Heckman GD, Daniels AJ (1983). Characterization of ascorbic acid transport by adrenomedullary chromaffin cells. Evidence for Na⁺-dependent co-transport. *J Biol Chem* 258: 12886-12894.
13. Du J, Cullen JJ, Buettner GR (2012). Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim Biophys Acta* 1826: 443-457. DOI: 10.1016/j.bbcan.2012.06.003.
14. Du J, Martin SM, Levine M, Wagner BA, Buettner GR, Wang SH, et al. (2010). Mechanisms of ascorbate-induced cytotoxicity in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res* 16: 509-520. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1713.
15. Evans RM, Currie L, Campbell A (1982). The distribution of ascorbic acid between various cellular components of blood, in normal individuals, and its relation to the plasma concentration. *Br J Nutr* 47: 473-482. DOI: 10.1079/bjn19820059.
16. Frei B, Lawson S (2008). Vitamin C and cancer revisited. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 11037-11038. DOI: 10.1073/pnas.0806433105.
17. Fritz H, Flower G, Weeks L, Cooley K, Callachan M, McGowan J, et al. (2014). Intravenous vitamin C and cancer: a systematic review. *Integr Cancer Ther* 13: 280-300. DOI: 10.1177/1534735414534463.
18. Goetzl E, Wasserman SI, Gigli I, Austen KF (1974). Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *J Clin Invest* 53: 813-818. DOI: 10.1172/JCI107620.
19. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR (2014). New insights on vitamin C and cancer. Springer Verlag, New York.
20. Grad JM, Bahlis NJ, Reis I, Oshiro MM, Dalton WS, Boise LH (2001). Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. *Blood* 98: 805-813. DOI: 10.1182/blood.v98.3.805.
21. Graelmlich J, Ludden TM, Conny-Cantilena C, Cantilena LR, Jr, Wang Y, Levine M (1997). Pharmacokinetic model of ascorbic acid in healthy male volunteers during depletion and repletion. *Pharm Res* 14: 1133-1139. DOI: 10.1023/a:1012186203165.
22. Gupta SC, Hevia D, Patchva S, Park B, Koh W, Aggarwal BB (2012). Upsides and downsides of reactive oxygen species for cancer: the roles of reactive oxygen species in tumorigenesis, prevention, and therapy. *Antioxid Redox Signal* 16: 1295-1322. DOI: 10.1089/ars.2011.4414.
23. Hickey S, Roberts H (2013). Vitamin C and cancer: is there a use for oral vitamin C? *J Orthomol Med* 28: 33-44.
24. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. (2015). High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: a phase I-II clinical trial. *PLoS One* 10: e0120228. DOI: 10.1371/journal.pone.0120228.
25. Holmanová D, Kolářková M, Krejsek J (2012). [Vitamin C and its physiological role with respect to the components of the immune system]. *Vnitř Lek* 58: 743-749.
26. Kang JS, Bae SY, Kim HR, Kim YS, Kim DJ, Cho BJ, et al. (2009). Interleukin-18 increases metastasis and immune escape of stomach cancer via the downregulation of CD70 and maintenance of CD44. *Carcinogenesis* 30: 1987-1996. DOI: 10.1093/carcin/bgp158.
27. Karasavvas N, Carcamo JM, Stratis G, Golde DW (2005). Vitamin C protects HL60 and U266 cells from arsenic toxicity. *Blood* 105: 4004-4012. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0772.
28. Kassouf W, Highshaw R, Nelkin GM, Dinney CP, Kamat AM (2006). Vitamins C and K3 sensitize human urothelial tumors to gemcitabine. *J Urol* 176(4 Pt 1): 1642-1647. DOI: 10.1016/j.juro.2006.06.042.

cíle (Benfeitas a kol., 2014; Chen a kol., 2005; Wang a kol., 1992). Extracelulárně H₂O₂ způsobuje poškození buněčné membrány vytvářením lipidových hydroperoxidů s lipidovými membránami. Intracelulárně H₂O₂ způsobuje poškození DNA a oxidační stres podporující buněčnou smrt (Antunes a Cadenas, 2000). Významné množství H₂O₂ je generováno autooxidací, když je dosaženo intravenózní farmakologické koncentrace, a tato reakce je katalyzována v přítomnosti kovových iontů (Frei a Lawson, 2008). Nedávná studie ukazuje, že změny mitochondriálního oxidačního metabolismu maligních buněk, které vedou ke zvýšeným hladinám O₂- a H₂O₂, jsou schopné narušit intracelulární metabolismus železa, a tím selektivně senzitivovat nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC, non-small-cell lung cancer) a glioblastomové buňky (GBM, glioblastoma) vůči askorbátu pomocí prooxidačních chemických procesů zahrnujících redoxně aktivní železo v labilní formě a H₂O₂. Preklinické a klinické studie navíc prokazují proveditelnost, selektivní toxicitu, snášitelnost a potenciální účinnost farmakologického askorbátu v terapii GBM a NSCLC (Schoenfeld a kol., 2017).

Nedávno byly objeveny nové mechanismy účinku P-AscH⁻ (Yun a kol., 2015). Studie in vitro i in vivo naznačují, že buňky kolorektálního karcinomu s mutacemi KRAS nebo BRAF jsou selektivně ničeny účinky P-AscH⁻. Smrt nádorových buněk je výsledkem zvýšeného příjmu oxidované formy vitamínu C, dehydroaskorbátu (DHA) přes glukózový transportér GLUT1. Citlivost glukózového transportéru k vitamínu C je vysvětlena vysokou mírou podobnosti mezi glukózou a vitamínem C. Podle názorů těchto autorů je intracelulární DHA poté redukován na vitamín C glutathionem, čímž je buňka náchylná k oxidačnímu stresu. S poklesem hladin glutathionu se akumulují reaktivní formy kyslíku, které vedou k inhibici glycerinaldehyd 3-fosfátdehydrogenázy (GAPDH), což je důležitý enzym v glykolýze. Porucha glykolýzy způsobuje intracelulární energetickou krizi a eventuální smrt nádorových buněk. Tyto výsledky dosud nebyly testovány v klinických studiích, ale mohly by nabídnout léčebnou možnost pacientům s nádory rezistentními na léčbu u kolorektálního karcinomu a karcinomu pankreatu, kde je často přítomna mutace KRAS (Yun a kol., 2015).

Vliv vitamínu C na účinnost chemoterapie a radioterapie

Vliv vitamínu C na protinádorový účinek některých chemoterapeutik a radioterapie byl studován in vitro a in vivo na mnoha typech nádorů. U většiny těchto léčiv (např. 5-fluorouracil, bleomycin, doxorubicin, paklitaxel, cispla-

Tabulka 1 - Vliv vitamínu C na účinnost různých chemoterapeutických léčiv a radioterapie (převzato z publikace Verrax a Calderon, 2008)⁶⁷

Přípravek	Účinek vitamínu C	Reference
5-fluorouracil	↑a	Prasad a kol., 1979
	↑b	Taper a kol., 1987
Bleomycin	↑a	Prasad a kol., 1979
Doxorubicin	↑a	Kurbacher a kol., 1996
Paclitaxel	↑a	Kurbacher a kol., 1996
Cisplatina	↑a	Kurbacher a kol., 1996
	↑a	Reddy a kol., 2001
Cyclofosfamid	↑b	Taper a kol., 1987
Procarbazin	↑b	Taper a kol., 1987
Asparagináza	↑b	Taper a kol., 1987
Vinblastin	↑b	Taper a kol., 1987
Adriamycin	↑b	Taper a kol., 1987
Gemcitabin	↑b	Kassouf a kol., 2006
Vincristin	↑a	Chiang a kol., 1994
	↑a	Song a kol., 1995
Radioterapie	↑a	Prasad a kol., 1979
	↑b	Taper a kol., 1996
Trisenox	↑a	Bahlis a kol., 2002
	↑a	Grad a kol., 2001
	↑c	Dai a kol., 1999
	↓d	Karasavvas a kol., 2006
Methotrexát	↓a	Prasad a kol., 1979
TRAIL ligand	↓d	Perez-Cruz a kol., 2007
Bortezomib	↓a	Zou a kol., 2006 ⁶⁵
a výsledky in vitro		
b výsledky in vivo v kombinaci s menadionem		
c výsledky in vivo		
d výsledky in vitro u buněk obsahujících kyselinu askorbovou		

tina, cyklofosfamid, procarbazin, asparagináza, vinblastin, adriamycin, gemcitabin) stejně tak jako u radiační terapie, je pozorováno zvýšení účinnosti léčby, pokud byl přidán askorbát. Výjimkou byl methotrexát, bortezomib a TNF ligand indukující apoptózu (TRAIL, TNF-related apoptosis-inducing ligand), u kterého byl in vitro modelech pozorován opačný účinek (Gonzales a Miranda-Massari, 2014; Verrax a Calderon, 2008). Souhrn výsledků některých z těchto studií je uveden v Tabulce 1.

Klinické studie bezpečnosti P-AscH⁻ v kombinaci s chemoterapií

S rostoucími počty modelů in vitro a in vivo prokazujícími synergické účinky mezi P-AscH⁻ a chemoterapeutickými léky, byly provedeny klinické studie k stanovení bezpečnosti a účinnosti léčby P-AscH⁻ u lidí. Tyto studie ukázaly, že kombinace P-AscH⁻ s chemoterapeutiky je bezpečná, s možností synergického účinku (Ma a kol., 2014; Monti a kol., 2012; Welsh a kol., 2013). V randomizované kontrolované studii, ve které bylo pacientům s karcinomem ovarií podáván kromě kombinace paklitaxel/karboplatina také P-AscH⁻, autoři zjistili snížení nežádoucích účinků chemoterapie a prodloužení doby do relapsu ve srovnání s pacienty, který nebyl P-

-AscH⁻ přidán (Ma a kol., 2014). Studie fáze I u pacientů s karcinomem pankreatu léčených gemcitabinem a/nebo erlotinibem a P-AscH⁻ také prokázala snížení hmoty nádoru a trend delšího přežití bez jakéhokoliv zvýšeného rizika toxicity nebo nežádoucích účinků (Monti a kol., 2012; Welsh a kol., 2013). Klinická data jsou omezená, ale přesvědčivá, což ukazuje, že P-AscH⁻ lze podávat souběžně se standardní protinádorovou terapií aby se zlepšila tolerance chemoterapie, zvýšila kvalita života a v některých případech prodloužila doba do relapsu, snížil objem nádoru a prodloužila doba přežití (Fritz a kol., 2014).

Přehledová studie publikovaná v roce 2015 (Cieslak a Cullen, 2015) zkoumala použití P-AscH⁻ při léčbě onkologických onemocnění a hodnotila současné údaje podporující jeho potenciál jako adjuvans v léčbě karcinomu pankreatu. Shrnuje mechanismy cytotoxicity indukované askorbátem a dospěla k závěru, že studie fáze I u pacientů s karcinomem pankreatu, kterým byl podáván farmakologický askorbát, prokázala bezpečnost a potenciální účinnost P-AscH⁻.

V roce 2018 bylo publikováno systematické hodnocení použití intravenózního askorbátu v klinických studiích u onkologických pacientů (Nauman a kol., 2018). Do tohoto přehledu byly zařazeny jednoramenné a randomizované studie fáze I/II; celkem 23 studií zahrnujících 385 pacientů splnilo kritéria pro zařazení. Jedna studie (Ma a kol., 2014) zahrnovala pacientky trpící karcinomem ovarií, které byly randomizovány na ramena standardní chemoterapie s intravenózním vitamínem C (IVC) nebo bez něj; v této studii bylo prokázáno prodloužení přežití o 8,75 měsíců bez progresu (PFS, progression-free survival) a zlepšený trend celkového přežití (OS, overall survival) v rameni, kde byl podáván vitamin C. Autoři přehledu dospěli k závěru, že P-AscH⁻ je bezpečný téměř u všech populacích pacientů, samostatně i v kombinaci s chemoterapií, a že slibné výsledky podporují potřebu randomizovaných placebem kontrolovaných studií, jako jsou probíhající placebem kontrolované studie s vitamínem C a chemoterapií u karcinomu prostaty.

Další článek publikovaný ve stejném roce (Klimant a kol., 2018) uvádí použití P-AscH⁻ v léčbě onkologických onemocnění. Podle autorů je použití intravenózního vitamínu C bezpečným podpůrným zásahem s účelem snížení systémového zánětu a vedoucí ke zlepšení symptomů způsobených nedostatkem antioxidantů, chorobnými procesy a vedlejšími účinky standardní onkologické léčby. V dávkách do 25 g lze IVC bezpečně použít k léčbě předpokládaného nedostatku askorbátu a IVC může příznivě ovlivnit klinické parametry jako je zánět, únava a kvalita života. Potenciální synergie intravenózního vitamínu C s chemoterapií nebo radiační léčbou jakožto kombinovaný léčebný postup a jeho účinek na celkové výsledky, včetně přežití, si podle autorů zaslouží další zkoumání. Také budoucí studie zkoumající účinky IVC v podpůrné péči by mohly přidat kontrolu placebem v paralelním rameni nebo ve zkříženém designu.

Potenciální mechanismy účinku P-AscH⁻ u maligních onemocnění a klinické studie v této oblasti byly přezkoumány ve třetím přehledu z roku 2018 (Vissers a Das, 2018). Autoři uvádějí, že existuje značné množství literatury, která

dokumentuje potenciální protinádorové účinky askorbátu v podmínkách in vitro a in vivo, s množstvím výsledků prokazujících cytotoxicitu vůči maligním buňkám a zpomalení růstu nádoru u zvířecích modelů. Pokud jde o klinické studie u lidí, nejnovější studie fáze I/II jsou zaměřené na stanovení snášenlivosti farmakologických dávek askorbátu u pacientů s pokročilým maligním onemocněním. Některé z těchto studií naznačují, že léčba vysokými dávkami askorbátu může mít klinický přínos pro pacienty s karcinomem pankreatu (Cieslak a Cullen, 2015; Monti a kol., 2012) a další pokročilé karcinomy (Hoffer a kol., 2015). Podle autorů výsledky těchto studií rozšířily znalosti o biologických funkcích P-AscH⁻ a vzhledem k absenci toxicity, relativní dostupnosti a nízkým nákladům lze předpokládat, že je vhodné použít askorbát jako komplementární léčbu onkologické terapie.

Zdá se vysoce pravděpodobné, že podpůrná léčba P-AscH⁻ může zlepšit compliance pacienta se standardní protinádorovou terapií bez rizika další toxicity. Ve stanovisku Národního institutu pro rakovinu (National Cancer Institute) Spojených států se uvádí, že P-AscH⁻ byl v klinických studiích dobře tolerován, bylo prokázáno, že snižuje toxicitu vyvolanou onkologickým onemocněním a zlepšuje kvalitu života onkologických pacientů (National Cancer Institute, 2019).

Závěry

Oxidační stres je důležitým faktorem ve vývoji kancerogeneze. Zajištění dostatečných hladin antioxidantů je proto samozřejmou součástí prevence onkologických onemocnění. Antioxidanty však také hrají důležitou roli při onkologické léčbě. U pacientů s malignitami může být zdravá tkáň významně zranitelná vůči oxidačnímu stresu v důsledku řady faktorů a může být zhoršena režimem radio/chemoterapie. Účinným antioxidantem k ochraně zdravé tkáně a zvýšení kvality života pacientů je askorbát, který může být podáván parenterálně, aby se dosáhlo vysokých hladin. Při těchto vysokých hladinách byly pozorovány další přínosy, včetně modulace protinádorové imunity a vůči některým maligním buněčným liniím i cytotoxicity. Navíc askorbát zvyšuje účinnost některých chemoterapeutik a radioterapie. Několik klinických studií prokázalo bezpečnost a účinnost P-AscH⁻, pokud se používá v kombinaci s určitými chemoterapeutickými látkami. S plánovanými dalšími klinickými studiemi se může farmakologický askorbát stát vhodnou součástí podpůrné léčby u onkologických pacientů. Z farmakokinetického hlediska se jeví perorální podávání lipozomálního vitamínu C jako optimální doplněk k intravenóznímu podávání.

Poděkování

Tato práce byla podporována granty NIH CA148062 a CA184051.

(Překlad článku Klener P, Alexander MS, Cullen JJ, et al. The benefits of ascorbate to protect healthy cells in the prevention and treatment of oncological diseases. *J Appl Biomed* 2020;18:1-7. Překlad publikujeme se souhlasem autorů.)

29. Kennedy DD, Tucker KL, Ladas ED, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM (2004). Low antioxidant vitamin intakes are associated with increases in adverse effects of chemotherapy in children with acute lymphoblastic leukemia. *Am J Clin Nutr* 79: 1029-1036. DOI: 10.1093/ajcn/79.6.1029.
30. Klauing JE, Kamendulis LM (2004). The role of oxidative stress in carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44: 239-267. DOI: 10.1146/annurev.pharmtox.44.101802.121851.
31. Klener P (2011). *Základy klinické onkologie*. In: Klener P (ed.). Vnitřní lékařství. Praha: Galén, pp. 77-104.
32. Klimant E, Wright H, Rubin D (2018). Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol* 25: 39-148. DOI: 10.3747/co.25.3790.
33. Kurbacher CM, Wagner U, Kolster B, Andreotti PE, Krebs D, Bruckner HW (1996). Ascorbic acid (vitamin C) improves the antineoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells in vitro. *Cancer Lett* 103: 183-189. DOI: 10.1016/0304-3835(96)04212-7.
34. Lane DJ, Lawen A (2009). Ascorbate and plasma membrane electron transport - enzymes vs efflux. *Free Radic Biol Med* 47: 485-495. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.06.003.
35. Lee WJ (2009). The prospects of vitamin C in cancer therapy. *Immune Netw* 9: 147-152. DOI: 10.4110/in.2009.9.5.147.
36. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, Welch RW, Washko PW, Dhanival KR, et al. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 3704-3709. DOI: 10.1073/pnas.93.8.3704.
37. Lewin S (1976). *Vitamin C: its molecular biology and medical potential*. Academic Press, London, New York, San Francisco.
38. Li H, Tu H, Wang Y, Levine M (2012). Vitamin C in mouse and human red blood cells: an HPLC assay. *Anal Biochem* 426: 109-117. DOI: 10.1016/j.ab.2012.04.014.
39. Lloyd JV, Davis PS, Emery H, Lander H (1972). Platelet ascorbic acid levels in normal subjects and in disease. *J Clin Pathol* 25: 478-483. DOI: 10.1136/jcp.25.6.478.
40. Ma Y, Chapman J, Levine M, Pollireddy K, Drisko J, Chen Q (2014). High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 6: 222. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007154.
41. MacDonald L, Thumser AE, Sharp P (2002). Decreased expression of the vitamin C transporter SVCT1 by ascorbic acid in a human intestinal epithelial cell line. *Br J Nutr* 87: 97-100. DOI: 10.1079/BJN2001492.
42. Mayland CR, Bennett MI, Allan K (2005). Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 19: 17-20. DOI: 10.1191/0269216305pm9700a.
43. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P (2012). Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 10: 189. DOI: 10.1186/1479-5876-10-189.
44. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zarebecky G, Yeo CJ, et al. (2012). Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One* 7(1): e29794. DOI: 10.1371/journal.pone.0029794.
45. Murphy MP (2009). How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J* 417(Pt 1): 1-13. DOI: 10.1042/BJ20081386.
46. National Cancer Institute. High-Dose Vitamin C (PDQ) - Health Professional Version (2019). [online] [cit. 2019-07-08]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/cam/hp/vitamin-c-pdq#section/all>

Další literatura u autorů.