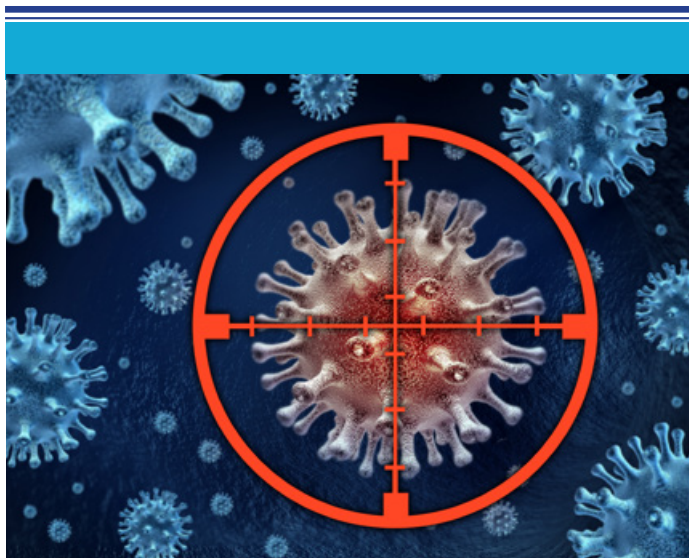


# Senzitivita některých linií nádorových buněk na vysokodávkovaný vitamin C: glioblastom



Zařazení intravenózně podávaných vysokých dávek vitaminu C (IVC) do palety léčiv užívaných u onkologických onemocnění je v současné době předmětem odborných diskusí. Na některých pracovištích, především v USA, je IVC užíván jako komplementární léčba. K dispozici jsou dnes klinické studie prokazující prospěšnost podávání IVC pro ochranu zdravých tkání v průběhu chemoterapie a radioterapie; studie ukazují, že takto užívaný IVC zlepšuje kvalitu života pacientů.<sup>1</sup> Výsledky těchto studií upevňují pozici IVC jako komplementárního léčiva, doplňujícího standardní onkologickou terapii. Předmětem dalšího výzkumu je i cytotoxický účinek IVC vůči některým liniím nádorových buněk. Mechanismus tohoto účinku je předmětem laboratorních studií na konkrétních typech nádorových buněk. Aktuálním příspěvkem k tomuto výzkumu je studie publikovaná v roce 2017 v časopise *Cancer Cell*.<sup>2</sup> Autoři z University of Iowa v ní ukázali, jak patologický metabolismus některých linií nádorových buněk přispívá k tomu, že jsou citlivé na vysoké dávky vitaminu C.

## Preklinická část studie

Autoři zkoumali v laboratorní části své studie buňky dvou typů nádorů: nemalobuněčného karcinomu plic (non-small-cell lung cancer, NSCLC, patří mezi bronchogenní karcinomy; byly použity buněčné linie H1299, H292 a HBEpCs) a glioblastomu (glioblastoma multiforme, GBM, patří mezi mozkové nádory – gliomy; ve studii byly použity buněčné linie U87 and U118 and NHAs). Jak studie ukázala, v buňkách uvedených linií je abnormální mitochondriální metabolismus s následnou mimořádně vysokou produkcí reaktivních sloučenin kyslíku zahrnujících peroxid vodíku (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) a superoxid (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), které narušují nitrobuněčný metabolismus železa a způsobují zvýšenou hladinu redox-aktivních (labilních) iontů železa (labile iron pool, LIP), jež zvyšuje citlivost nádorových buněk vůči cytotoxickému působení vitaminu C na tyto buňky. Toto cytotoxické působení je zprostředkováno především peroxidem vodíku, který poškozuje buněčné struktury nádorových buněk včetně DNA. Vitamin C navíc zvyšuje citlivost těchto buněk k chemoterapii a radioterapii. Zá-

sadní je role peroxidu vodíku, který je v normálních buňkách rozkládán katalázou; pro uvedené nádorové buňky je charakteristické její chybění či nedostatečná aktivita; tato role byla ve studii potvrzena tím, že po přidání enzymu katalázy byl destruktivní vliv ROS na DNA eliminován. U zdravých buněk díky metabolizaci peroxidu vodíku katalázou a nízké hladině labilních iontů železa je působení vitaminu C ochranné, antioxidantní, nikoli prooxidační. Vysokodávkovaný vitamin C proto přispívá k ochraně zdravých buněk. Autoři se proto domnívají, že vysokodávkovaný vitamin C by měl mít širší uplatnění jako komplementární terapie ke standardní léčbě. Další součástí studie byl řešení problému, zda vitamin C má vliv na účinnost chemoterapie a radioterapie. Uvedená studie tuto podporu účinnosti chemoterapie (temolozomid) a radioterapie vitaminem C potvrdila na animálním modelu (u myši); přežití zvířat s uvedenými typy nádorů, kterým byl aplikován vitamin C spolu s uvedenou terapií, bylo významně delší než při samotné chemo- a radioterapii.

## Klinická studie I. fáze

Na tuto preklinickou studii navazovala klinická studie I. fáze. Do studie bylo zařazeno 11 pacientů s glioblastomem. Po provedeném chirurgickém zásahu (tam, kde byl nádor resekovatelný) byl pacientům denně aplikována standardní chemoterapie (temolozomid) a radioterapie. Zároveň pacienti dostávali 3 infuze vitaminu C týdně ve vzrůstající dávce (15–125 g), s cílovou hladinou vitaminu C v krvi 20 milimolů. Tato tzv. radiační fáze trvala v průměru 7 týdnů. Následovala druhá fáze, v které pokračovala chemoterapie a podávání vitaminu C tak, aby byla udržována minimálně uvedená koncentrace askorbátu v krvi (tato fáze trvala v průměru 28 týdnů).

Pokud jde o účinek vysokodávkovaného vitaminu C jako komplementární terapie k základní léčbě, ukázalo se, že ve skupině 11 pacientů s glioblastomem, jimž byl k základní protinádorové léčbě přidán vitamin C, byla průměrná délka přežití bez progresu (progression-free survival, PFS) 13,3 měsíce, tedy delší, než se obecně udává u pacientů léčených pouze standardní terapií (v průměru 7 měsíců). Pokud jde o délku celkového přežití, byla ve zkoumané skupině (tj. s vitaminem C jako komplementární léčbou) 21,5 měsíců, zatímco obecně se u tohoto typu pacientů udává hodnota 14 měsíců (k tomuto nepřímému porovnání se autoři uchýlili jen orientačně, protože ve jejich studii byl zařazen poměrně malý počet pacientů a nefigurovala v ní kontrolní skupina). Infuzní vysokodávkovaný vitamin C byl pacienty dobře snášen (mezi občas se vyskytující vedlejší účinky patřila polyurie a suchost v ústech, případně přechodné krátkodobé zvýšení krevního tlaku) a jevil se jako bezpečná komplementární léčba ke standardní protinádorové terapii.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc., Edukafarm, Praha

## Literatura

1. Fritz H, Flower G, Weeks L, et al. Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther.* 2014;13:280-300.
2. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al. O<sub>2</sub><sup>-</sup> – and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated disruption of Fe metabolism causes the differential susceptibility of NSCLC and GBM cancer cells to pharmacological ascorbate. *Cancer Cell* 2017;31:1-14.