

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

Odborná redakce Edukafarm

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 antioxidační 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 destruovány. 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 glycerinaldehyd-3-fosfát dehydrogenázu (GAPDH), enzym, který hraje významnou roli v glykolýze. Protože energetický metabolismus buněk s mutací KRAS či BRAF je vysoce závislý 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 klinických 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 nitrobuněčnou 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. Stambolice z torontské univerzity, jenž připomíná, že vitamin C představuje bezpečné léčivo a doporučuje jeho brzké zavedení do klinické praxe.

Literatura:

1. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. Science 2015;350:1391-6.
2. Kaiser J. Vitamin C could target some common cancers. Science 2015;350:619.
3. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes to the development of KRAS pathway mutations in tumor cells. Science 2009; 325:1555-1559.