Úloha vitaminu C v komplexní protinádorové léčbě

Prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc.

Vitamin C (kyselina askorbová) má mnohostranné biologické účinky. Jeho antioxidační vlastnosti mohou ovlivnit kancerogenezi potlačením aktivity kyslíkových radikálů. Prooxidační přímý protinádorový účinek vysokých dávek podaných nitrožilně (předpokládaný na základě výsledků laboratorního výzkumu) nebyl dosud v klinických studiích prokázán. Nicméně vitamin C zůstává významným komplementárním léčivem, který zlepšuje kvalitu života nemocných, zejména v kombinaci s gluthationem.

Úvod

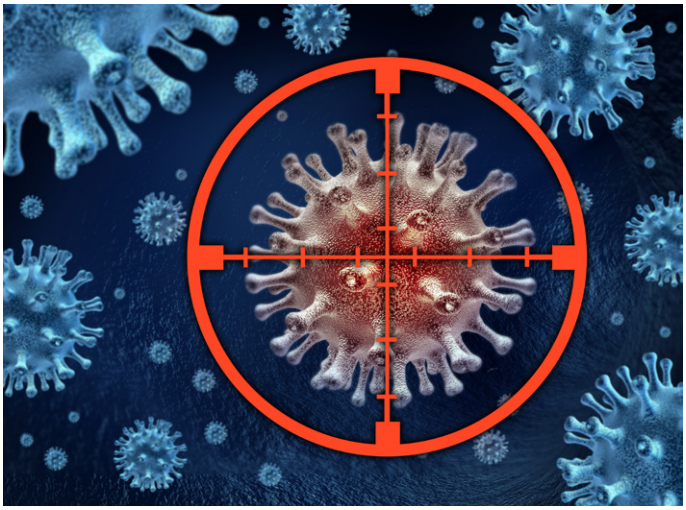
Vitamin C (kyselina L-askorbová) je nepostradatelným mikronutrientem, který si většina živočichů dovede syntetizovat. Výjimkou je člověk, některé další druhy primátů a několik dalších živočišných druhů (morčata, kapybara), které jsou odkázány na jeho příjem potravou. Jeho průměrná denní potřeba činí 60–100 mg denně, což je množství bohatě obsažené v normální potravě. Vysoký obsah vitaminu C mají nejen citrusové plody, ale také brambory, různé druhy ovoce a zeleniny.

Řada studií ukázala, že deficit vitaminu C je poměrně častý i ve vyspělých zemích. Jak ukázal jeden z průzkumů, až pětina Evropanů nemá dostatečný příjem vitaminu C.[1] Studie z roku 2009 uvedla, že třetina kanadské populace má suboptimální koncentraci vitaminu C v organismu, 14 % osob má hodnoty v pásmu deficitu.[2] Na deficit vitaminu C byla vázána zvýšená koncentrace C-reaktivního proteinu, což svědčí pro probíhající zánětlivý proces v souvislosti s oxidačním stresem doprovázejícím deficit. V jiné studii se ukázalo, že u 15–20 % Američanů je přítomen subklinický pokles askorbátu a 10 % trpí deficitem askorbátu,[3] který koreluje se vzestupem markerů zánětu a různými patologickými stavy, např. nadváhou a hypertenzí. Hlavními faktory snížené koncentrace vitaminu C v organismu je strava chudá na vitaminy a nárůst výskytu chronických zánětlivých a metabolických onemocnění doprovázených oxidačním stresem, která přispívají ke zvýšené spotřebě vitaminu C v organismu a k poklesu jeho systémové koncentrace. Deficit vitaminu C se objevuje také u alkoholiků, při malnutrici a historicky u námořníků, kteří při plavbách neměli možnost dostatečného přísunu vitaminu a u nichž se objevil jeho nedostatek ve formě onemocnění zvaného kurděje (scurvy, skorbut). To se projevovalo zejména slabostí, bolestmi v kostech, zvýšeným kapilárním krvácením z dásní a sliznic, zhoršeným hojením ran. Nízké sérové koncentrace askorbátu se projevují narušením stavby kosti (v dětství osteomalacií), nedostatečnou odolností proti infekcím, zvýšenou únavou a lomivostí kapilár. Dále byly nízké sérové koncentrace prokázány např. u nemocných s nádorovým onemocněním (tzv. clinical scurvy), často v korelaci se zvýšením zánětlivých markerů (C-reaktivního proteinu).

Mnohostranné účinky vitaminu C

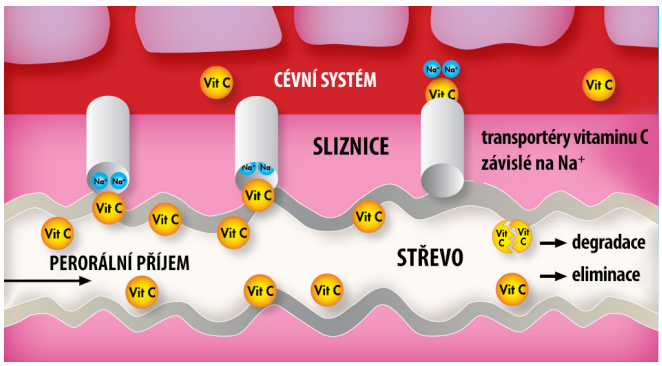
Vitamin C má mohostranné fyziologické funkce.[4,5] Je potřebný pro metabolismus aminokyselin hydoxylysinu a hydroxyprolinu, a tím se podílí na syntéze kolagenu. Inhibicí matrixmetaloproteáz zvyšuje extracelulární produkci fibronektinu a kolagenu typu I a II, což má protektivní účinky na buňky normálních tkání, např. proti invazi nádorových buněk a metastazování. Při jeho nedostatku dochází k menší pevnosti cévní stěny, snížené pevností vazivového aparátu. Podporuje vstřebávání železa, stimuluje tvorbu bílých krvinek, vývoj zubů a chrupavek, urychluje hojení ran. Je nezbytným kofaktorem při syntéze neuroendokrinních peptidů a neurotransmiterů, působí konverzi cholesterolu na žlučové kyseliny. Má účast v biosyntéze steroidů v nadledvinách a syntéze katecholaminů.

> Hlavními faktory snížené koncentrace vitaminu C v organismu je strava chudá na vitaminy a nárůst výskytu chronických onemocnění doprovázených oxidačním stresem

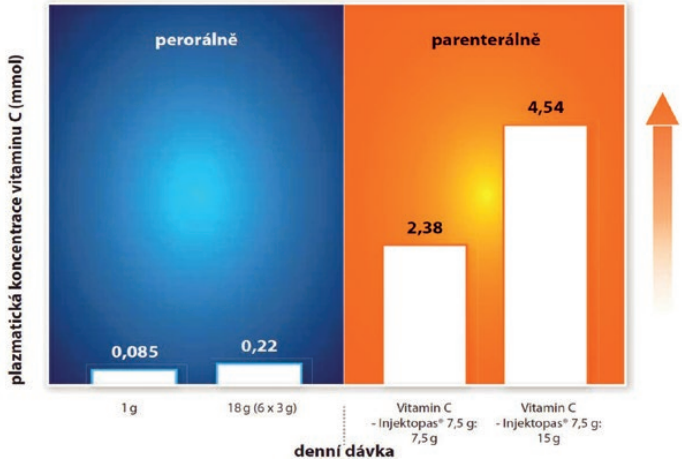


Značná pozornost byla věnována studiu vlivu vitaminu C na imunitu. Tyto účinky jsou komplexní a týkají se jak imunity humorální, tak buněčné.[6] Askorbát potlačuje produkci interleukinu 18, který snižuje schopnost imunitního systému rozpoznat nádorové buňky. Potlačuje aktivitu vaskulárního endoteliálního faktoru (vascular endothelial growth factor, VEGF), a tím ovlivňuje angiogenezi.[7,8] Zvyšuje expresi antigenů MHC I. třídy. V buněčné imunitě zvyšuje aktivaci a proliferaci NK (natural killer cells) buněk. Poznání mechanismů účinku vitaminu C a jeho komplexních zásahů do metabolismu a imunitních mechanismů vedly ke snaze využít askorbát v klinické praxi. Předpokládané účinky na imunitu učinily z askorbátu často doporučované profylaktikum infekčních onemocnění. Za jednu z klíčových funkcí lze považovat jeho antioxidační účinky. Působí proti rozvoji oxidačního stresu neutralizací volných kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS). Účastní se totiž redukce glutathionu při vzniku ROS, omezuje tak jejich negativní účinky a přispívá k ochraně normálních buněk a tkání.[9,10] Oxidační stres je důležitým fakto-

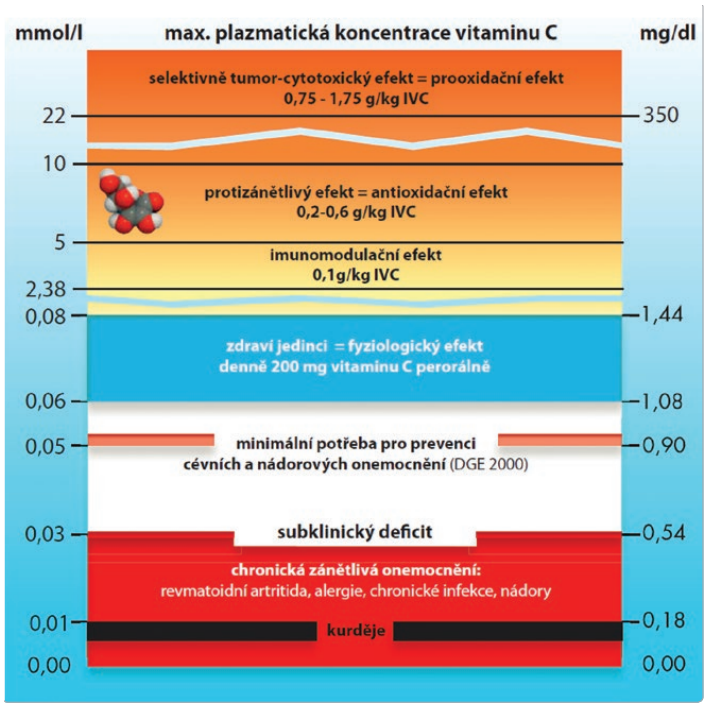
rem rozvoje kancerogeneze. Zmíněné antioxidační účinky vitaminu C prokazatelné při běžných dávkách, byly experimentálně potvrzeny jako faktor snižující riziko maligní transformace.[11] Negativní působení ROS je tlumeno jednak enzymaticky (katalázy, superoxid dismutázy, peroxidázy), jednak neenzymaticky účinkem antioxidačních přípravků (askorbát a glutathion). Postupné zvyšování dávky antioxidační funkci vitaminu C neovlivnily. Tato skutečnost byla záhy vysvětlena popsáním blokády vstřebávání perorálně podané dávky nasycením transportních molekul (SVCT1, SVCT2), při které je možné dosáhnou maximálně mikromolární plazmatické koncentrace (obr. 1). Po tomto zjištění se přistoupilo k testování vysokých (milimolárních) koncentrací vitaminu C, které lze docílit podáním řádově gramových dávek intravenózně. Porovnání plazmatických koncentrací vitaminu C po perorálním a nitrožilním podání ukazuje obr. 2. Současně bylo pozorováno, že milimolární koncentrace vitaminu C (dosažitelné intravenózní aplikací dávek v řádu gramů) mají účinek prooxidační, potvrzený experimentálně (obr. 3), který se vysvětluje především jako účinek vznikajícího peroxidu vodíku.[12,13] V okolí nádorových buněk je acidóza (z laktátu) a zvýšená koncentrace iontů železa (z ferritinu vytvářeného maligními buňkami). V takovém prostředí indukuje vitamin C tvorbu peroxidu, k jehož účinku jsou nádorové buňky mimořádně citlivé a podléhají apopotóze, neboť na rozdíl od normálních buněk postrádají antioxidační enzymy, jako je např. peroxiddismutáza nebo glutathionreduktáza (obr. 4). Pro indukci apoptózy má význam i zvýšená exprese FAS receptorů účinkem vitaminu C. Zatímco antioxidační účinek standardních dávek lze považovat za prostředek k negativnímu ovlivnění kancerogeneze, vysoké dávky naznačují možnost přímého protinádorového účinku. Ačkoliv potvrzení protinádorového účinku v klinické



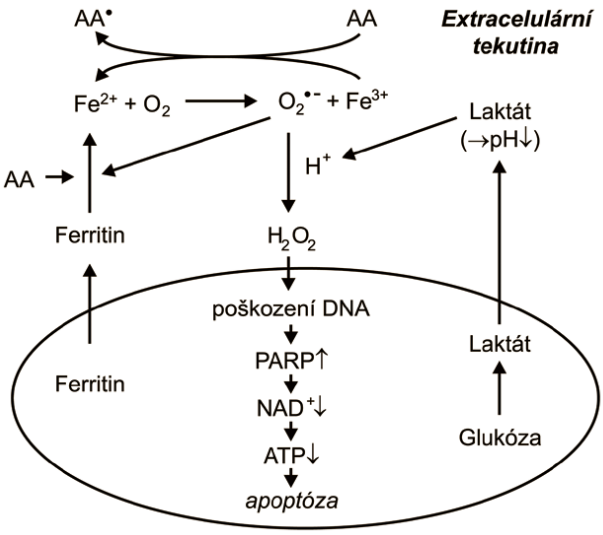
Obr. 1. Vitamin C je aktivně a závisle na Na+ vstřebáván ve střevě speciálními transportéry. (SVCT 1, SVCT2). Míra vstřebávání souvisí s dávkou a dosažením saturace transportérů. Zdroj: archiv autora.



Obr. 2. Srovnání plazmatické koncentrace vitaminu C po perorálním a nitrožilním podání. Zdroj: archiv autora.



Obr. 3. Plazmatické koncentrace vitaminu C ve vztahu k účinku. Zdroj: archiv autora.

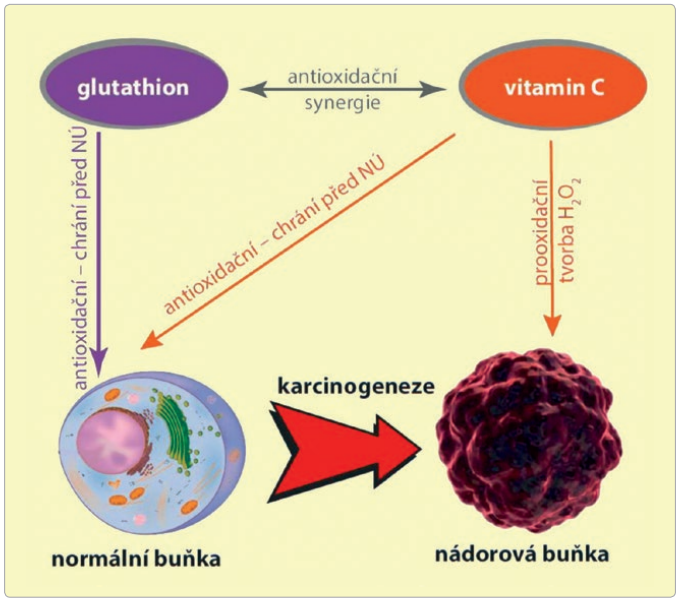


Obr. 4. Schéma syntézy peroxidu vodíku v okolí nádorových buněk v přítomnosti askorbátu a jeho cytotoxický účinek A+ – askorbátový radikál; PARP – poly(ADP-ribóza)polymeráza. Zdroj: archiv autora.

aplikaci byl věnován velký počet studií, nebyl protinádorový účinek vysokých nitrožilních dávek v klinických studiích pro kázán.[14] Nicméně z těchto studií vyplynulo, že vysoké dávky askorbátu zvyšují toleranci chemoterapie, omezují toxicitu vůči normálním tkáním při radioterapii, zvyšují senzitivitu k radioterapii u karcinomu pankreatu[15] a působí zlepšení celkové kondice nemocných, což lze ovšem vysvětlit i silným placebovým účinkem.

Výsledky klinických studií

Prokázání prooxidačního účinku vysokých dávek askorbátu podnítilo řadu klinických studií, které se snažily ověřit tyto účinky v praxi. Bohužel,



Obr. 5. Komplementární působení vitaminu C a glutathionu. Zdroj: archiv autora.

přímý protinádorový účinek vysokých dávek vitaminu C nebyl spolehlivě prokázán. Naproti tomu v četných klinických studiích bylo doloženo, že podání vysokých dávek má své místo v komplexní protinádorové léčbě.[16–18] Jako komplementární léčbu schválil podání vysokých dávek i americký Národní ústav pro nádory (National Cancer Institute, NCI).[19] Bylo doloženo, že tato léčba zvyšuje toleranci nemocných k radioterapii a zejména k chemoterapii, působí snížení nežádoucích účinků protinádorové léčby (omezení nevolnosti, zlepšení chuti k jídlu), nemocní udávají menší únavu a snižuje se frekvence depresivních stavů. Tyto příznivé účinky se přičítají mnohostranným účinkům vitaminu C, zejména jeho podpoře imunologických obranných mechanismů. Některé ze studií udávají i prodlouženou dobu přežití. Léčba vysokými dávkami se dobře toleruje, nežádoucí účinky jsou nezávažné, pokud se vyskytnou. Poškození ledvin bylo popsáno jen zcela ojediněle a lze mu předejít adekvátním pitným režimem.

Možná potenciace antioxidačního účinku glutathionem

Nadprodukce ROS je zpravidla korigována enzymaticky. Má-li se zabránit nežádoucím účinkům ROS, je zapotřebí posílit blokádu ROS neenzymaticky, a to antioxidačními látkami. Kromě již zmíněných antioxidačních účinků askorbátu je významným antioxidačním činidlem též glutathion.[20] Glutathion je nejen významný antioxidační faktor, ale též významný chelatační a detoxikační již zmíněných antioxidačních účinků askorbátu je významným antioxidačním činidlem též glutathion.[20] Glutathion je nejen významný antioxidační faktor, ale též významný chelatační a detoxikační, jak je znázorněno na obr. 5. Glutation přednostně proniká do nenádorových buněk, které se vyznačují normální aktivitou enzymu gamaglutamyltransferázy. Touto selektivitou se vysvětluje preventivní působení suplementace glutationu na normální buňky. V onkologické léčbě lze využít též účinku glutathionu na snížení neurotoxicity platinových derivátů.[21]

Závěr

Vitaminu C se věnuje zasloužená pozornost pro jeho mnohostranné účinky. V onkologii se prověřoval jeho možný protinádorový účinek, který naznačovaly výsledky některých in vitro studií s milimolárními koncentracemi vitaminu C (dosažitelnými podáním vysokých nitrožilně podaných dávek). Ačkoliv v klinických studiích nebyl přímý protinádorový účinek potvrzen, uplatňuje se vitamin C jako významná komplementární léčba, která přináší jednak podporu imunitních mechanismů, jednak zlepšuje toleranci protinádorové léčby a přispívá ke zvýšení kvality života nemocných.

Literatura

1. *Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. Ann Nutr Metab 2011;59:84–95.*
2. *Cahill L, Corey PN, El-Sohemy A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. Am J Epidemiol 2009;170:464–471.*
3. *Hampl JS, Taylor CA, Johnston CS. Vitamin C deficiency and depletion in United states: the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994. Am J Public Health 2004;94:870–875.*
4. *Holmannová MK, Krejsek J. Fyziologická úloha vitaminu C ve vztahu ke složkám imunitního systému. Vnitř Lék 2012,58:743–749.*
5. *Kostiuk P, Kotlářová L, Procházka Z, et al. Využití kyseliny askorbové v onkologii. Praha: Edukafarm, 2015.*
6. *Pohanka M, Pejchal J, Snopková S, et al. Ascorbic acid. On old player with an broad impact on body physiology including oxidative stress supression and immunomodulation. Am J Clin Nutr 1991;54:119–123.*
7. *Mikirova NA, Ichim TE, Riordan NH. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. J Traslat Med 2008,6:50–60.*
8. *Telang S, Clem AL, Eaton JV. Depletion of ascorbic acid restrics angiogenesis and retards tumor growth in a mouse model. Neoplasia 2007;9:47–56.*
9. *Klener P. Komentář k protichůdným názorům na význam vitaminu C v onkologii. Prakt Lék 2015,95:296–198.*
10. *Stone I. The healing factor: vitamin C against disease. New York: Grosset and Dunlap, 1974.*
11. *Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, et al. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. Indian J Clin Biochem 2023;4:314–324.*
12. *Fritz H. Intravenous vitamin C and cancer. A systematic review. Integr Cancer Ther 2014;23:280–300.*
13. *Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentration of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumor effect. Free Rad Biol Med 2009;47:32–40.*
14. *Cullen JJ, Kubecová J,Majirsky M, et al. Využití intrvenózního vitaminu C u onkologického pacienta. Onkologie 2003,7:196–200.*
15. *Alexander S. Wilkes JG, Schroeder SR, et al. Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhaces tumor radiosensitization in pancreatic cancer. Cancer Res 2018;78:6838–6851.*
16. *Carr AC, Vissers MC, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer and chemotherapy-related fatigue and quality of life. Front Oncol 2014;4:283–285.*
17. *Mikirova N, Casciari J, Riordan N. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflamation and disease in cancer patients, J Traslat Med 2003;11:191–202.*
18. *Padayatti SJ, Sun AY, CHEN Q,et al. Vitamin C intravenous use by complementary and alternative medicine practicioners and adverse effects. PLoS One 2010;5:414.*
19. *National Cancer Institute: High-dose Vitamin C (PDQ) Health Professional Version (https://www.cancer.gov/ about-cancer/treatment/cam/hp/ vitamin-c-pdq section/all) (April 2018).*
20. *Tadeschi M, Bohm S, Di Re F, et al. Glutathion and detoxification. Cancer Treat Rev 1990;177:203–208.*
21. *Smyth JF, Bowman A, Perren T, et al. Glutathione reduces the toxicity and improve quality of life of woman diagnosed with ovarian cancer treated with cisplatin. Ann Oncol 1997;8:569–573. Food and Drug Administration; Vero Beach, FL, USA: 2007.*

Převzato z časopisu Onkologická revue 2/2019