

Vitamin C u kolorektálního karcinomu s mutací genu KRAS/BRAF

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. Tento enzym 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.

IVC nádorové buňky destruuje

Použití vysokodávkovaného vitaminu 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 vitaminu 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 vitaminu C. Zjistili, že buňky, které jsou nositeli mutací genů KRAS či BRAF, jsou působením vysokých dávek vitaminu C selektivně destrouvány. Zjistili dále, že tento jev je způsoben tím, že buňky s uvedenými mutacemi mají schopnost ve zvýšené míře přijímat oxidovanou formu vitaminu C – dehydroaskorbát (DHA) – prostřednictvím glukózového transportéru GLUT1. Při zvýšeném přísunu DHA dochází v těchto buňkách k redukcí 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 glyceralddehyd-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 vitaminu C k zastavení růstu nádoru. Autoři uvádějí, že výsledky jejich studie by měly být východiskem pro terapeutického použití vysokodávkovaného vitaminu C u pacientů s kolorektálním karcinomem s mutací KRAS či BRAF.

Komplementární IVC terapie může prodloužit přežití

V tomtéž čísle Science komentuje výsledky studie v samostatném článku Jocelyn Kaiserová.² Připomíná průkopníka využití vitaminu 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 vitaminu C je třeba parenterální aplikace vysokých dávek. Nutno dodat, že podle publikované práce v roce 2013 (Hickey a kol.), účinných hladin vitaminu C lze dosáhnout také perorální lipozomální formou, jejíž výhodou je udržení dlouhodobé biologické dostupnosti. Podle autorky výsledky studie představují také významný argument pro řadu výzkumných pracovníků, kteří se zabývají vitaminem 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 a ovlivnění nádorových buněk je zapotřebí velkých dávek v řádu gramů. J. Kaiserová připomíná, v posledních 5 letech bylo publikováno několik studií, které prokázaly, že přidání vysokodávkovaného vitaminu C k chemoterapii může prodloužit přežití pacientů/pacientek s nádory pankreatu a ovaria.

Odborná redakce Edukafarm

LITERATURA

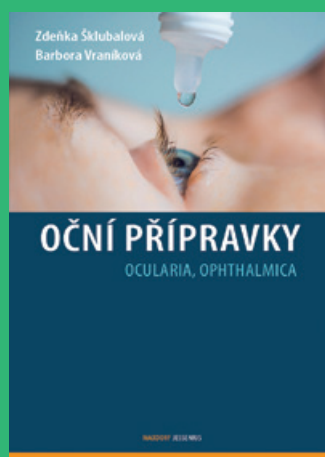
1. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 2015;350:1391-6.
2. Kaiser J. Vitamin C could target some common cancers. *Science* 2015;350:619.
3. Yun J, Rago C, Cheong I, et al. Glucose deprivation contributes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



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 nitrobuňčnou 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 v 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 dalšího odborníka na onkologický výzkum, V. Stambolice z torontské university, jenž připomíná, že vitamin C představuje bezpečné léčivo a doporučuje jeho brzké zavedení do klinické praxe.

KNIŽNÍ TIP

Zdeňka Šklubalová, Barbora Vraníková

Oční přípravky

Maxdorf, 2018

Specifickým rysem očních chorob je aplikace léčiv do spojivkového vaku, respektive na povrch oka. Oko představuje velmi dobře chráněný a izolovaný orgán, omezená doba retence konvenčních přípravků proto vede k relativně nízké biologické dostupnosti léčiva. Není proto asi překvapením, že v této zdánlivě tradiční oblasti farmacie probíhá velmi dynamický vývoj, který na trh přináší stále nové látky a také aplikační formy. Kniha Oční přípravky dvou renomovaných českých autorek přináší základní praktické informace o aplikačním místě, faktorech ovlivňujících transport léčiva do oční tkáně a jeho účinek, o používaných lékových formách a rovněž o faktorech ovlivňujících dávkování očních kapek, které historicky patří k nejstarším očním lékovým formám. Velká část textu je věnována pomocným látkám (excipientům) používaným v očních přípravcích s cílem vysvětlit, proč jsou jednotlivé látky ve složení přípravků nezbytné, jaké jsou jejich fyzikálně-chemické vlastnosti a jaká jsou případná rizika jejich používání. V kontextu je věnována určitá pozornost také nitroočním přípravkům.