

Askorbát zvyšuje účinnost karboplatiny u buněk karcinomu dělohy

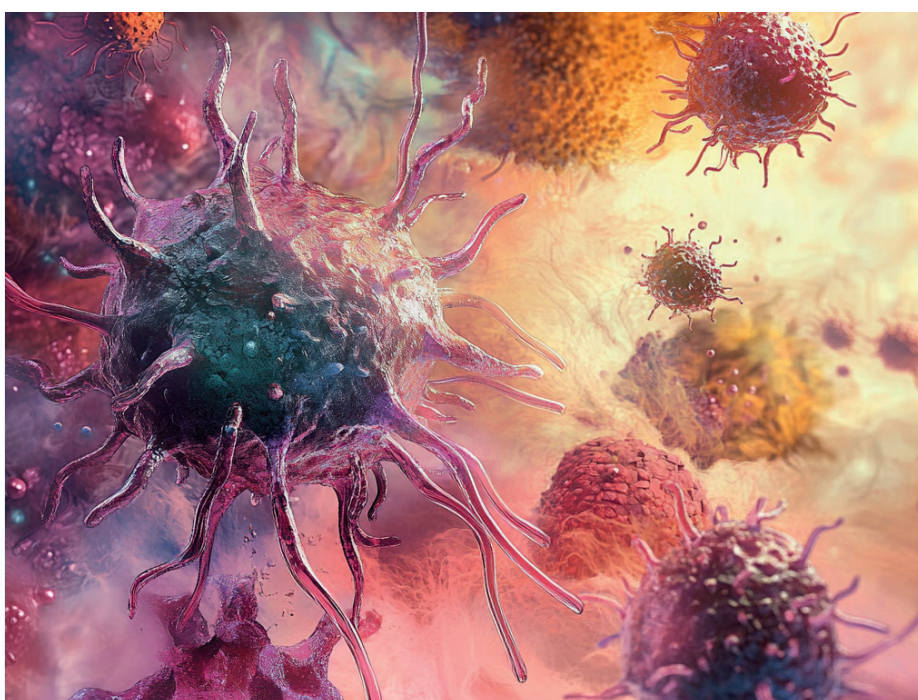
Karcinom dělohy je nejčastějším maligním gynekologickým onemocněním a jeho incidence stoupá. Serózní karcinom dělohy je jeho vysoce agresivním podtypem. Jedním z užívaných léčiv tohoto onemocnění je karboplatina. Vzhledem k vysoké míře recidiv jsou ke zlepšení výsledků léčby potřebné inovativní strategie. Jak ukázala nově publikovaná laboratorní studie, vitamin C zvyšuje účinnost působení karboplatiny na některé buněčné linie tohoto tumoru.¹

Úvod

Vitamin C (askorbát, Asc) působí jako kofaktor pro více než 20 typů oxigenáz, je klíčovým antioxidantem a má zásadní význam pro funkce imunitního systému. Výzkum Asc jako protinádorově působící látky začal již v šedesátých letech 20. století. Studie ukázaly, že podmínkou tohoto účinku vůči některým typům nádorových buněk je dostatečně vysoká plazmatická koncentrace v řádu milimolů. Tento účinek je způsoben především díky intracelulární katalýze oxidace Asc s komplexy kovů, které se vyskytují v okolí tumorů a následném vzniku peroxidu vodíku. Studie potvrdily, že Asc má značnou účinnost proti řadě typů maligních buněk, a působí synergicky s více než 20 různými chemoterapeutiky vůči různým liniím nádorových buněk.^{1,2} Studie dále ukázaly, že vysoké dávky Asc mají prospěšný účinek na zdravé tkáně, které tím chrání před nežádoucími účinky chemoterapie a radioterapie. Nedávné klinické studie ukázaly například, že Asc (v dávce 1–2 g/kg) podávaný intravenózně má jako adjuvans účinnost a příznivý bezpečnostní profil v terapii u nemocných s ovariaálním a kolorektálním karcinomem.^{3,4}

Studie

V časopise *Gynecologic Oncology* byla v roce 2024 publikována studie účinnosti Asc, jeho kombinace s karboplatinou a samotné karboplatiny vůči buňkám serózního karcinomu dělohy (uterine serous carcinoma, USC).⁵ Vzhledem k vysoce agresivnímu charakteru USC, s přihlédnutím k potřebě účinnějších léčebných strategií, a vzhledem k antiproliferativním a antimetastatickým účinkům Asc v preklinických modelech onkologických onemocnění bylo cílem této studie prozkoumat účinky Asc na proliferaci, buněčný cyklus, apoptózu,



Askorbát inhiboval proliferaci maligních buněk.

poškození DNA, buněčný stres a potenciální synergický efekt Asc s karboplatinou u buněčných linií USC, aby poskytla základ pro budoucí klinické studie Asc u pacientek s USC. Vzhledem k tomu, že chemoterapie na bázi derivátů platiny představuje hlavní metodu léčby USC, byla ve studii hodnocena kombinace jednoho z těchto léčiv, karboplatiny, s vitaminem C u některých linií nádorových buněk získaných od pacientek s pokročilým USC (ARK1, ARK 2, SPEC2).

Výsledky

Výsledky studie ukázaly, že v závislosti na dávce Asc inhiboval proliferaci maligních buněk, působil zástavu buněčného cyklu, apoptózu a poškození DNA a indukoval buněčný stres těchto buněk. Inhiboval i jejich adhezi a invazi. Působil synergicky s účinky cisplatiny. V buňkách jedné z buněčných linií (ARK1) kombinace 0,5 mM Asc a 100 μ M karboplatiny vedla k 52,1% inhibici růstu buněk, ve srovnání s 31,4% inhibicí karboplatinou a 7,2% inhibicí Asc. Podobně 1 mM Asc plus 100 μ M karboplatina vedla k 34,5% inhibici růstu buněk ve srovnání s 20,8% inhibice karboplatiny a 7,3% a inhibice Asc u další ze zkoumaných z buněčných linií (SPEC2). Kombinace karboplatiny s Asc zvýšila v maligních buňkách produkci reaktivních sloučenin kyslíku (ROS) více než

samotná karboplatina či Asc. Tato kombinovaná léčba také zvýšila výrazněji aktivitu kaspázy 3 (enzymu, který přispívá k apoptóze). Pokud jde o inhibici buněčné adheze, opět nejvýrazněji působila kombinace Asc s karboplatinou. Tyto výsledky potvrdily, že kombinace Asc a karboplatiny má synergický účinek na inhibici buněčné proliferace a invaze u zkoumaných buněk USC.

Autoři studie konstatují, že vitamin C v milimolární koncentraci přispívá u buněk serózního karcinomu dělohy k inhibici buněčné proliferace a invaze, přispívá dále k zástavě jejich buněčného cyklu, indukci buněčné apoptózy a zvýšenému buněčnému stresu těchto maligních buněk. Kombinace Asc a karboplatiny synergicky zvyšovala inhibici buněčné proliferace prostřednictvím indukce buněčného stresu, poškození DNA a apoptózy v buňkách USC.

Diskuse

Řada laboratorních studií prokázala prooxidační působení Asc na maligní buňky na základě mechanismu narušení obranného systému buněk vůči působení přebytku peroxidu vodíku. V kombinaci s dalším prooxidačním působením, např. chemoterapií, se tyto účinky mohou kombinovat. K tomuto působení jsou potřebné vysoké (milimolární) koncentrace Asc, které lze u člověka dosáhnout parenterálním podáním dávek v řádu gramů. Vysoké plazmatické koncentrace Asc vedou k produkci vysokých hladin H_2O_2 , které přispívají k poškození DNA maligních buněk a k zahájení zástavy buněčného cyklu; selhání

opravy poškozené DNA pak může vyvolat jejich apoptózu.

Jednou z primárních klinickopatologických charakteristik raného stadia USC jsou mimoděložní metastázy. Snížení rychlosti metastázování je hlavním prostředkem ke zlepšení přežití patientek s USC. Bylo prokázáno, že Asc inhibuje invazi a snižuje degradaci bazální membrány a snížení exprese matricových metaloproteináz v některých typech maligních buněk karcinomu pankreatu a žaludku.^{6,7} V několika studiích se projevil podpůrný účinek Asc ve zvýšení cytotoxického působení některých onkologických léčiv, např. cisplatinu, paklitaxelu a karboplatiny, např. u buněk karcinomu žaludku.⁶

Závěr

Výsledky referované studie naznačují, že prooxidační funkce vitaminu C je jedním z mechanismů, kterým působí tento vitamin u buněk serózního karcinomu dělohy synergicky s karboplatinou. Výsledky dále ukazují, že vitamin C spouští u maligních buněk buněčný stres, poškození DNA, zastavení buněčného cyklu a apoptózu, což nakonec vede k inhibici buněčné proliferace a invaze. Dále vitamin C synergicky zvyšuje inhibiční účinky karboplatiny na buněčnou proliferaci a invazi zvýšením buněčného stresu, poškozením nádorové DNA a apoptózy maligních buněk. Autoři předpokládají, že na tuto studii navází prospektivní klinické studie zkoumající použití vitaminu C jako adjuvantní strategie v kombinaci s

karboplatinou u patientek s karcinomem dělohy. ■

Literatura

1. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, et al. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021;40:343.
2. González-Montero J, Chichiarelli S, Eufemi M, et al. Ascorbate as a bioactive compound in Cancer therapy: the old classic strikes Back. *Molecules* 2022;27:3818.
3. Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med* 2014;6(222ra18).
4. Wang F, He MM, Xiao J, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX ± bevacizumab versus FOLFOX ± bevacizumab in Unresectable untreated metastatic colorectal Cancer (VITALITY study). *Clin Cancer Res* 2022;28:4232-4239.
5. Shen X, Wang J, Deng B, et al. High-dose ascorbate exerts anti-tumor activities and improves inhibitory effect of carboplatin through the pro-oxidant function pathway in uterine serous carcinoma cell lines. *Gynecol Oncol* 2024;183:93-102.
6. O'Leary BR, Alexander MS, Du J, et al. Pharmacological ascorbate inhibits pancreatic cancer metastases via a peroxide-mediated mechanism. *Sci Rep* 2020;10:17649.
7. O'Leary BR, Houwen FK, Johnson CL, et al. Pharmacological ascorbate as an adjuvant for enhancing radiation-chemotherapy responses in gastric adenocarcinoma. *Radiat Res* 2018;189:456-465.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.,
PharmDr. Marek Lapka

KNIŽNÍ TIP



Tomáš Fait, Michal Zikán, Jaromír Mašata a kol.
Moderní farmakoterapie v gynekologii a porodnictví
 Nakladatelství Maxdorf, 624 stran
 ISBN: 978-80-7345-809-6
 Cena v e-shopu Maxdorf: 971 Kč

Již čtvrté, aktualizované vydání praktického průvodce GYN-POR medikací. U každé diagnózy je čtenář zašvácenými radami veden od volby prvního léku až po léčbu komplikovaných klinických stavů. Kniha je určena především gynekologům, užitečná bude také pro internisty či praktické lékaře. Kniha zásadně ovlivňuje farmakoterapeutické zvyklosti v širokém spektru oboru. Hlavní autor, doc. MUDr. Tomáš Fait, Ph.D., přizval opět ke spolupráci špičkové odborníky v jednotlivých disciplínách a subspecializacích gynekologie a porodnictví.