

Možnosti farmakologického využití vitaminu C v onkologii

Marek Lapka

Ústav farmakologie 3. lékařské fakulty UK, Praha

Kyselina askorbová je dobře popsaná molekula, která slouží jako kofaktor mnoha reakcí a zprostředkovává celou řadu biologických funkcí. Navzdory své jednoduché struktuře vykazuje vitamin C široké spektrum zajímavých účinků, které přináší obrovský potenciál do klinické praxe. Článek přináší shrnutí dostupných dat o účinnosti a bezpečnosti v onkologii.

Klíčová slova: vitamin C, farmakologie, účinek, bezpečnost, onkologie.

Pharmacological possibilities of vitamin C in oncology

Ascorbic acid is a well-described molecule which acts as a cofactor in many reactions and mediates a variety of biological functions. Despite its simple structure, vitamin C has a wide range of interesting effects that bring enormous potential to the clinical practice. The article summarizes available data on efficacy and safety in oncology.

Key words: vitamin C, pharmacology, effect, safety, oncology.

Úvod

Kyselina askorbová (KA), také askorbát, vitamin C (VitC) je unikátní, dobře známá a ve vodě rozpustná sloučenina. Biochemická syntéza je poměrně jednoduchá a dalším jedinečným aspektem KA je fakt, že několik druhů obratlovců ztratilo schopnost ji syntetizovat. VitC funguje jako kofaktor mnoha enzymatických reakcí, které zprostředkovávají řadu základních biologických funkcí. Ze strukturního hlediska je to jedna ze sloučenin obsahující kyselou hydroxylovou skupinu. Po ztrátě jednoho elektronu vzniká velice stabilní radikál semidehydroaskorbát (SDA), který je méně reaktivní než většina volných radikálů a stává se vychytávačem volných radikálů (1). VitC je nezbytný pro biosyntézu kolagenu, L-karnitinu a určitých neurotransmiterů a podílí se na metabolismu bílkovin (2). Kromě biosyntetických a antioxidantních funkcí hraje důležitou roli ve funkci imunitního systému (3), zlepšuje vstřebávání nehemového železa (4), a není tak překvapením, že nedostatek VitC způsobuje kurděje se symptomy únavy, malátnosti, slabosti pojivové tkáně a křehkosti kapilár (5, 6). V poslední době přibývá publikací o možném využití VitC v onkologii, což je tématem tohoto článku.

Vitamin C u onkologických pacientů

Klinické studie ukazují, že je potřeba vitaminu C u onkologických pacientů vyšší pravděpodobně z důvodu oxidativního stresu během

zánětu a onkologických chorob, což podtrhují pozorování výskytu deficitu vitaminu C u rakoviny (7). Tato pozorovaná data podporují hypotézu, že onkologičtí pacienti vykazují nízké koncentrace vitaminu C, což může být způsobeno zvýšeným antioxidačním působením v důsledku progresu onemocnění anebo dopadem chemoterapie. Zajímavé bylo, že přerušení chemoterapie nebo podávání vitaminu C vyřešilo nejen samotný deficit, ale i symptomy (8). Také se zdá, že závažnost onemocnění může ovlivnit koncentrace vitaminu C (9). Na druhou stranu případové kontrolní studie potvrdily nižší koncentrace vitaminu C u onkologických pacientů, kontrolní hodnoty byly také nízké, což naznačuje určité limity v analýze vzorků (10).

Účinek vitaminu C

Biologické účinky KA jsou až překvapivě složité, nicméně dobře prozkoumané. VitC hraje významnou roli v mnoha fyziologických procesech. Mezi důležité funkce patří tvorba bílkovin, šlach, vazů a cév k hojení ran a tvorbě žívez. Napomáhá vstřebávání železa a působí jako redukční činidlo (11). Chápání funkce KA se odvíjí od příznaků kurdějí, které jsou v souladu s nedostatkem kolagenu. Kolagen obsahuje zbytky hydroxyprolinu a hydroxylysinu, které jsou posttranslačně tvořeny peptidyl-prolylhydroxylázou. Enzym je 2-ODD s Fe v aktivním místě,

kde KA funguje jako chaperon. Pokud se substrát nenaváže, enzym prochází reakčním cyklem, což v důsledku vede k Fe v oxidovaném stavu. KA dokáže zredukovat Fe zpět a obnovit tak jeho aktivitu (10, 11).

Jeden z produktů elektronové oxidace KA je monodehydroaskorbátový radikál (MDHA), což je určující faktor antioxidační role. MDHA snadno interaguje s radikály, a stává se tak jejich účinným vychytávačem (12). Díky své aktivitě však může KA způsobit produkci radikálů, a působit prooxidačně. Oxidační účinek KA je odvozen od schopnosti redukovat Fe^{3+} a Cu^{2+} , což vede k produkci hydroxylových radikálů a $\text{Fe}^{2+}/\text{Cu}^{+}$ a H_2O_2 (1). Volné radikály podporují maligní buňky, nicméně je mohou v některých případech poškodit. Tímto mechanismem lze vysvětlit efekt prooxidačně působících látek v onkologii. Neselektivní prooxidační procesy mohou být spojeny s nežádoucími dopady na zdravou tkáň, a proto se hledají způsoby selektivního působení na maligní buňky bez působení na zdravou tkáň. VitC disponuje právě těmito schopnostmi (13).

Vitamin C v onkologii

Jako součást léčby rakoviny byly navrženy vysoké dávky KA, protože změněný metabolismus nádorových buněk je činí citlivými na oxidační účinky látky. Potenciál těchto poznatků je deklarován již od roku 1970. VitC má příznivé účinky na dobu přežití u terminálních nádorových onemocnění a již farmakologické dávky VitC in vivo vykazovaly slibné účinky (13). Výsledky mimo jiné potvrzují systematické přehledy klinických studií z let 2018 a 2021. Vysokodávkový intravenózní podávaný VitC je podle autorů ve farmakologických koncentracích bezpečný, zmírňuje symptomy spojené s onkologickou léčbou, chrání zdravé tkáně a zlepšuje kvalitu života (14, 15).

K dosažení dostatečné plazmatické koncentrace a k poškození nádorových buněk je nutné podat VitC intravenózně (IV). Několik autorů publikovalo pozitivní účinek IV podávaného VitC na kvalitu života pacientů s rakovinou. Yeom a kolegové provedli prospektivní studii s 39 onkologickými pacienty s metastatickým karcinomem, kterým IV podávali 10 g VitC 2x denně spolu se 4 g PO podané KA denně po dobu 1 týdne a zaznamenali významné zlepšení kvality života (16). Observační retrospektivní studie hodnotila pacientky s rakovinou prsu (stádia IIa–IIIb). Srovnání 53 pacientek léčených 7,5 g IV-VitC po dobu 4 týdnů plus standardní terapie se 72 kontrolami zjistila, že chuť k jídlu, únava, deprese a poruchy spánku během a po adjuvantní terapii byly významně zlepšeny ve skupině s VitC. Snášlivost podávání VitC byla hlášena jako vynikající (86,8 %) nebo dobrá (13,2 %) (17).

Prospektivní intervenční studie zkoumala kvalitu života u 60 pacientů s pokročilým onkologickým onemocněním, kteří dostávali 12,5–100 g IV-VitC 2x týdně po dobu 4 týdnů navíc k PO dávkám 2–4 g VitC denně. Výsledky zahrnuly významné snížení únavy, nespavosti a zácpy po 2 týdnech a snížení bolesti a zlepšení kognitivních funkcí po 4 týdnech léčby. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky (18). Pacienti s kolorektálním karcinomem a vysokým IV-KA přežili déle po operaci než pacienti s nízkým KA (19). Studie zahrnula 36 pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem nebo karcinomem žaludku a popsala pozitivní efekt podávání VitC v dávce 0,2–1,5 mg/kg, 3h infuze, během 1.–3. dne spolu se standardním chemoterapeutickým režimem (20).

Několik malých klinických studií prozkoumalo potenciální terapeutický dopad KA u pacientů s akutní myeloidní leukémií (AML). Výsledky

studie fáze I zahrnuly kombinovanou léčbu decitabinem, oxidem arsenitým a KA v léčbě 13 pacientů s myelodysplastickým syndromem nebo AML. Byla pozorována jedna kompletní remise s neúplným obnovením krevního obrazu a 5 pacientů se stabilním onemocněním po čtyřech cyklech terapie (21). V klinické studii fáze I s pacienty s relabující/refrakterní AML nebo bez způsobilosti ke standardní indukční léčbě AML Aldoo a kolektiv zkoumali bezpečnost a účinek kombinace oxidu arsenitého s KA v dávce 1 g/den po dobu 5 dnů po dobu 5 týdnů. U celkem 10 pacientů byla pozorována jedna kompletní odpověď a jedna kompletní odpověď s neúplným hematologickým zotavením. U čtyř pacientů došlo k vymizení blastů z periferní krve a kostní dřeně (22).

Pilotní klinické studie zkoumaly synergismus decitabinu s KA v nízkých dávkách u 83 starších pacientů s AML. Kombinace s IV-VitC (39 pacientů) prokázala zlepšení celkového přežití (15,3 vs. 9,3 měsíce) (23). V souladu s výše uvedenými výsledky prokázala kazuistika 30měsíční klinické remise při léčbě KA u pacienta s AML vykazujícím mutace DNMT3A, TET2, WT1 a NPM1, který navíc nereagoval na standardní indukční chemoterapii (24). Akutní promyelocytární leukémie (APL) je zvláště citlivá na cytotoxické účinky KA. Studie uvedla výsledky provedené na 129 pacientech s APL s různými riziky, kteří dosáhli první kompletní remise s konvenční indukční a konsolidační terapií. Pacienti podstoupili udržovací terapii s kyselinou trans-retinovou, PO oxidem arsenitým a KA (1 g/den) po dobu 2 týdnů, každé 2 měsíce po dobu 2 let. Míra celkového přežití po 5 a 10 letech byla 94 % a 87 % (25). Screeningové populační studie prokázaly existenci spojení mezi nízkými hladinami VitC v plazmě a zvýšeným rizikem úmrtnosti souvisejícím s rakovinou, kardiovaskulárními chorobami a ischemickou chorobou srdeční. Zjištění je v souladu se studií o potenciální úloze VitC v leukemogenezi (26).

Bezpečnost

V rámci bezpečnostního profilu je nutno zmínit, že samostatně nebo v kombinaci podaný byl IV-VitC ve studiích fáze I označen jako vynikající a dobře tolerovaný (27). Průzkum z roku 2010 mezi praktiky, kteří použili IV-VitC u celkem 9328 pacientů, uvedl celkovou frekvenci nežádoucích účinků na 1,0 % (28). Hlášené vedlejší účinky z klinických studií zahrnují nevolnost, závratě, sucho v ústech, pocení a slabost. IV dávky VitC vyšší než 75 g nebo ty, které vedou k plazmatickým koncentracím nad 10 mmol/l, mohou být kontraindikovány u pacientů se selháním ledvin, anamnézou oxalózy, anurie, dehydratace, těžkého plicního edému nebo nízkého srdečního výdeje. Opatrnost se doporučuje u pacientů s rakovinou s terminálním selháním ledvin. Jednotlivé kazuistiky poukazují na souvislost mezi příjmem VitC a rozvojem ledvinových kamenů a selhání ledvin (29).

Závěr

Užívání vysokých dávek VitC jako protirakovinného léku má kontroverzní historii, nicméně zajímavé publikované výsledky. Přes zmíněné informace zůstává otázka možného zařazení vysokých dávek IVC do klinických postupů nezodpovězena a pochopení mechanismů účinku VitC může v budoucnu otevřít příležitosti pro možné využití látky v onkologických indikacích. V tento moment je nadále potřeba zastávat zdrženlivější přístup a vzít na zřetel nutnost vyhodnocení možných aplikací VitC nejlépe v kontextu kontrolovaných klinických studií.

Inzerce

LITERATURA

1. Buettner GR, Jurkiewicz BA. Catalytic metals, ascorbate and free radicals: combinations to avoid. *Radiat Res.* 1996;145:532-541.
2. Li Y, Schellhorn HE. New developments and novel therapeutic perspectives for vitamin C. *J Nutr.* 2007;137:2171-84.
3. Jacob RA, Sotoudeh G. Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care.* 2002;5:66-74.
4. Gershoff SN. Vitamin C (ascorbic acid): new roles, new requirements? *Nutr Rev.* 1993;51:313-26.
5. Stephen R, Utecht T. Scurvy identified in the emergency department: a case report. *J Emerg Med.* 2001;21:235-7.
6. Wang AH, Still C. Old world meets modern: a case report of scurvy. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:445-8.
7. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005; 19: 17-20
8. Oak AS, Jaleel T, Fening K et al. 2016. A case of scurvy associated with nilotinib. *J. Cut Pathol.* 43;725-726.
9. Shenoy N, Bhagat T, Nieves E, et al. Upregulation of TET activity with ascorbic acid induces epigenetic modulation of lymphoma cells. *Blood Cancer J.* 2017;7:e587.
10. Pullar JM, Carr AC, Bozonet SM, et al. High Vitamin C Status Is Associated with Elevated Mood in Male Tertiary Students. *Antioxidants (Basel).* 2018;7(7):91.
11. Du JJ, Cullen GR et al. Ascorbic acid: chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012;1826:443-457.
12. Buettner GR and Schafer FQ. Ascorbate as an Antioxidant in Vitamin C. In: Asard H, May JM and Smirnov N, Eds., *Functions and Biochemistry in Animals and Plants*, Bios Scientific Publishers. 2004.173-188.
13. Chen Q, Espey MG, Sun AY et al. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.* 2008;105:11105-11109.
14. Klimant E, Wright H, Rubin D. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol.* 2018;25:39-148. 3.
15. 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(1):343.
16. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci.* 2007;22:7-11.
17. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo.* 2011;25:983-90.
18. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Personalized Medicine Universe.* 2012;1:49-53.
19. Ngo B, Van Riper JM, Cantley CL et al. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nature Reviews Cancer.* 2019;19:271-282.
20. Wang F, He MM, Wang ZX et al. Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOL-FOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer. *BMC Cancer.* 2019;19:460.
21. Welch JS, Klcio JM, Gao F et al. Combination decitabine, arsenic trioxide, and ascorbic acid for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study. *AJH.* 2011;86:796-800.
22. Aldoo I, Mark L, Vrona J et al. Adding ascorbic acid or arsenic trioxide produces limited benefit in patients with acute myeloid leukemia excluding acute promyelocytic leukemia. *Ann Hematol.* 2014;93:1839-1843.
23. Zhao H, Zhu H, Huang J et al. The synergy of vitamin C with decitabine activates TET2 in leukemic cells and significantly improves overall survival in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2018;66:1-7.
24. Das AB, Kakadia PM, Wojcik D et al. Clinical remission following ascorbate treatment in a case of acute myeloid leukemia with mutations in TET2 and WT1. *Blood Cancer.* 2019;9:82.
25. Gill HS, Yim R, Kumana CR et al. Oral arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and ascorbic acid maintenance after first complete remission in acute promyelocytic leukemia: long-term results and unique prognostic indicators. *Cancer.* 2020;126:3244-3254.
26. Khaw KT, Bingham S, Welch A et al. Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Lancet.* 2001;357:657-663.
27. 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.
28. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One.* 2010;5:e11414.
29. Hoffer LJ, Levine M, Assouline S, et al. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. *Ann Oncol.* 2008;19:1969-1974.