

Jolanta Szymańska-Pasternak, Anna Janicka, Joanna Bober

Zakład Chemii Medycznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

Witamina C jako oręż w walce z rakiem

Vitamin C as a weapon against cancer

Adres do korespondencji:

Dr med. Jolanta Szymańska-Pasternak
Zakład Chemii Medycznej
Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin
e-mail: jszymanskapasternak@poczta.fm

STRESZCZENIE

Odkąd ponad 80 lat temu odkryto witaminę C (kwas askorbinowy) i poznano jej niezwykle istotne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu właściwości, zaczęto postrzegać ją jako „cudowną pigułkę”. Od dawna debatowano również na temat wykorzystania kwasu askorbinowego w prewencji i leczeniu raka. Zebrane i przedstawione w niniejszej pracy dane z piśmiennictwa dostarczają wielu cennych informacji na temat mechanizmów przeciwnowotworowego działania witaminy C oraz potencjalnych możliwości jej zastosowania w walce z nowotworem: poczynawszy od pozajelitowego podawania farmakologicznych dawek kwasu askorbinowego, przez jego korzystny wpływ na końcowy efekt chemo- i radioterapii, aż do bardzo obiecującego efektu podawania witaminy w połączeniu z innymi substancjami aktywnymi.

Słowa kluczowe: witamina C, kwas askorbinowy, rak

ABSTRACT

Since vitamin C (ascorbic acid) has been discovered over 80 years ago, it is known as a “miracle pill” because it possesses a lot of properties which are extremely essential for correct functioning of the organism. For a long time it has been also debated the usage of the ascorbic acid in prevention and cancer treatment. Literature reviewed in this paper provides many valuable information about mechanisms of anticancer effect of the vitamin C and about potential ability of ascorbic acid application in fight against cancer. That includes: parenteral administration of pharmacological doses of vitamin C, its beneficial influence on the final effect of chemo- and radiotherapy and its highly promising co-administration with other active compounds.

Key words: vitamin C, ascorbic acid, cancer

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 1, 9–23
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 1: 9–23

Wstęp

Witaminę C (kwas askorbinowy) odkrył w 1928 r. węgierski biochemik Albert Szent-Györgyi [1]. Jest ona rozpuszczalnym w wodzie sześciowęglowym ketolaktonem syntetyzowanym z glukozy przez rośliny i większość zwierząt [2]. Człowiek (podobnie jak i inne naczelne, świnka morska, niektóre ryby oraz kilka gatunków nietoperzy) utracił zdolność syntezy kwasu askorbinowego wskutek braku oksydazy L-gulonolaktonowej utleniającej L-gulonolakton do kwasu askorbinowego. Z tego powodu musi tę witaminę dostarczać do organizmu wraz

z pożywieniem lub w postaci suplementów [3]. Przyjmuje się, że zapotrzebowanie dobowe organizmu ludzkiego na kwas askorbinowy wynosi średnio około 60 mg. Jednak niektórzy badacze rekomendują podawanie większych dawek, sięgających 200 mg/dobę [4, 5]. Długotrwały niedobór kwasu askorbinowego prowadzi do defektów w potranslacyjnej modyfikacji kolagenu, wywołując szkorbut (inaczej gnilec) i stając się nawet przyczyną śmierci [3]. Do najważniejszych objawów skorbutu zalicza się: uszkodzenia naczyń włosowatych, samoistne krwawienia, zapalenie dziąseł oraz rozchwianie zębów. Szczególnie bogatym źródłem kwasu askorbinowego

są świeże warzywa i owoce. Natomiast w produktach pochodzenia zwierzęcego (takich jak mleko czy mięso) kwas askorbinowy występuje w niewielkich ilościach [6].

Witamina C jest z łatwością wchłaniana z przewodu pokarmowego. Należy jednak zaznaczyć, że intensywność tego procesu ściśle zależy od wielkości przyjmowanej dawki. Biodostępność witaminy C jest kompletna (100%) dla pojedynczej dawki 200 mg, powyżej której ulega obniżeniu, by w końcu znacząco spaść przy dawce wynoszącej co najmniej 500 mg (i tak np. dla dawki 1250 mg wchłanianie zmniejsza się do około 33%) [4]. Organizm broni się przed zbyt wysokim stężeniem kwasu askorbinowego. Stan maksymalnego nasycenia tkanek witaminą C prowadzi bowiem do ograniczenia zdolności absorpcyjnej jelit i zwiększonego jej wydalania przez nerki. Absorpcja witaminy C z przewodu pokarmowego następuje w procesie aktywnego transportu zależnego od sodu: transfer kwasu askorbinowego odbywa się z wykorzystaniem Na^+ -zależnych transporterów specyficznych dla witaminy C (SVCT, *sodium-dependent vitamin C transporter*) 1 i 2 [7]. Wewnątrz tkanek kwas askorbinowy utlenia się następnie do kwasu dehydroaskorbinowego (DHA, *dehydroascorbic acid*), który w procesie dyfuzji ułatwionej jest przenoszony do komórek w sposób Na^+ -niezależny przez transportery glukozy (GLUT, *glucose transporter*) [8, 9]. W komórkach DHA zostaje zredukowany z powrotem do kwasu askorbinowego [8]. W osoczu krwi człowieka stężenie askorbinianu zawiera się zazwyczaj w przedziale 20–90 $\mu\text{mol/l}$ [10]. Wyższe wartości stwierdza się jedynie w płynie mózgowo-rdzeniowym [11] i soku żołądkowym [10].

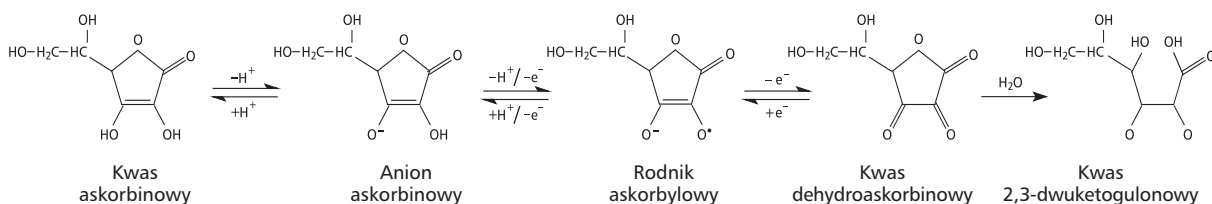
Mechanizmy antynowotworowego działania witaminy C

Witamina C ma ogromne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Uczestniczy ona w wielu różnorodnych procesach, włączając m.in. syntezę hormonów, neuroprzekazników i karnityny, aktywację cytochromu P450 i detoksykację szkodliwych egzogennej substancji, metabolizm cholesterolu [12] i tyrozyny, konwersję kwasu foliowego do kwasu folinowego [2]. Kwas askorbinowy zwiększa również wchłanianie żelaza,

przeprowadzając konwersję trójwartościowego jonu żelaza do jonu dwuwartościowego [13] oraz wykazując efekt hamujący w stosunku do związków zmniejszających jego biodostępność (takich jak np. kwas fitynowy) [14]. Okazuje się, że witamina C może ponadto poprawić funkcje komórek śródbłonka naczyń krwionośnych poprzez stabilizację tetrahydrobiopteryny — głównego, niezbędnego kofaktora syntazy tlenu azotu. D'Uscio i wsp. [15] zaobserwowali, że podanie kwasu askorbinowego myszom przyczyniło się do wzrostu stężenia naczyniowej tetrahydrobiopteryny, przywrócenia śródbłonkowej aktywności syntazy tlenu azotu i zmniejszenia patologicznych zmian miażdżycowych. Kwas askorbinowy ma również zastosowanie w leczeniu nadciśnienia, gdyż jak wykazano, suplementacja witaminą C obniża ciśnienie tętnicze [3].

Większość fizjologicznych i biochemicznych mechanizmów działania witaminy C wynika z faktu, że jest ona donorem elektronów, dzięki czemu wykazuje właściwości redukujące. Witamina C jest potężnym antyoksydantem właśnie ze względu na fakt, że będąc takim donorem, zabezpiecza inne składniki komórkowe przed utlenieniem. Kwas askorbinowy może być dawcą dwóch elektronów (ryc. 1).

Odwracalna dysocjacja kwasu askorbinowego prowadzi do powstania anionu askorbinowego, który oddając jeden elektron, staje się rodnikiem askorbylowym (ulega więc utlenieniu). W porównaniu z innymi wolnymi rodnikami rodnik askorbylowy jest stosunkowo stabilny, trwały i raczej niereaktywny. Te właściwości wpływają na to, że kwas askorbinowy jest preferowanym antyoksydantem [2]. Rodnik askorbylowy po utracie drugiego elektronu przechodzi z kolei w kwas dehydroaskorbinowy. Zarówno rodnik askorbylowy, jak i DHA mogą być z powrotem zredukowane do kwasu askorbinowego. Rodnik askorbylowy ulega redukcji pod wpływem reduktazy semidehydroaskorbinianowej i NADPH-zależnego selenoenzymu — reduktazy tioredoksyny. Kwas dehydroaskorbinowy może być z kolei redukowany zarówno na drodze enzymatycznej (przez reduktazę tioredoksyny czy też glutaredoksyne), jak i nieenzymatycznie (przez glutation i kwas liponowy) [16]. W organizmie ludzkim istnieje możliwość tylko częściowej takiej redukcji, w związku z czym nie ma możliwości odzyskania całego



Rycina 1. Przemiany kwasu askorbinowego

Figure 1. Ascorbic acid metamorphoses

utlenionego kwasu askorbinowego. Część kwasu dehydroaskorbinowego ulega nieodwracalnie hydrolizie do nieaktywnego kwasu 2,3-diketogulonowego i w ten sposób jest bezpowrotnie tracona. Kwas 2,3-diketogulonowy jest bowiem metabolizowany do kwasu szczawiowego. Opisany cykl przemian witaminy C unieszkodliwia olbrzymie ilości niebezpiecznych dla organizmu reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), takich jak: anion ponadtlenkowy czy rodnik hydroksylowy, oraz reaktywnych form azotu (RNS, *reactive nitrogen species*) [2].

Antyoksydacyjna rola witaminy C jest niezwykle istotna ze względu na fakt, że komórki organizmu są bezustannie narażone na działanie ROS powstających endogennie (podczas metabolizmu komórkowego) lub też pochodzących ze środowiska zewnętrznego. W warunkach homeostazy ROS odgrywają niezwykle istotną rolę w wielu kluczowych dla prawidłowego funkcjonowania organizmu procesach biologicznych, takich jak: różnicowanie komórek, apoptoza, walka z patogenami, przekazywanie sygnałów w komórkach, regulacja ekspresji genów, podziały komórkowe, transport glukozy do komórek i serotoniny do trombocytów [17]. Jeśli jednak w organizmie dochodzi do nagromadzenia dużych ilości ROS, zaburzona zostaje równowaga oksydoredukcyjna skutkująca stresem oksydacyjnym. W tym przypadku ROS wywierają negatywny wpływ na organizm — uszkodzają biomolekuły, takie jak DNA, białko czy lipidy, przyczyniając się tym samym do rozwoju wielu chorób, w tym również raka [18]. Reaktywne formy tlenu mogą zainicjować proces karcynogenezy poprzez oddziaływanie na proliferację komórek, wewnątrzkomórkową komunikację oraz polimerazy DNA i enzymy naprawy DNA. Jednak kluczowym mechanizmem karcynogenego działania ROS jest ich atak skierowany na zasady w DNA, efektem czego jest generowanie mutagennych produktów, np. 8-hydrokso-2-deoksyguanozyny (8-OHdG, inaczej 8-okso-dG) [5, 13]. Wbudowanie 8-OHdG do DNA prowadzi do błędów podczas replikacji DNA, takich jak zastąpienie komplementarnej zasady inną w dwuniciowym DNA, mutacje punktowe czy delecje [19]. 8-hydrokso-2-deoksyguanozyna jest dobrym biomarkerem oksydacyjnych uszkodzeń DNA [13].

Swój wkład w modyfikację DNA mają również RNS (np. rodniki tlenu azotu), które mogą powodować pęknięcia nici DNA i mutacje punktowe [20]. Poprzez „zmiatanie” wolnych rodników witamina C wpływa na zmniejszenie liczby uszkodzeń nie tylko DNA, ale również białek i lipidów, przyczyniając się tym samym do obniżenia ryzyka rozwoju raka [21]. Należy zaznaczyć, że w walce z tymi reaktywnymi, szkodliwymi cząstkami witaminę C wspierają inne antyoksydanty. Kwas askorbinowy efektywnie hamuje peroksydację lipidów w osoczu i błonach komórkowych, częściowo we współpracy z witaminą E. Z kolei wewnątrz komórek utrzymanie

odpowiedniego potencjału oksydoredukcyjnego należy do kwasu askorbinowego i glutationu [22].

Oprócz opisanej powyżej aktywności antyoksydacyjnej witamina C wykazuje wiele innych właściwości antynowotworowych. Kwas askorbinowy chroni przed tworzeniem mutagennych N-nitrozozwiązków, blokuje bowiem reakcję nitrozowania azotanów do nitrozoamin [23]. Azotany znajdujące się w żołądku mogą przy udziale bakterii (m.in. *Helicobacter pylori*) przekształcić się w azotyny [24]. Witamina C hamuje działanie bakterii i reakcję nitrozowania, redukując azotyny do tlenku azotu [23]. Nitrozoaminy mogą powstawać w organizmie lub też pochodzić ze środowiska zewnętrznego. Łączy się je ze wzrostem ryzyka raka żołądka. Wydaje się więc, że witamina C, obniżając stężenie powstających nitrozoamin, zmniejsza jednocześnie ryzyko rozwoju tego typu nowotworu. Tezę tę potwierdzają wyniki badań epidemiologicznych populacji wysokiego ryzyka, wskazujące na ochronne działanie kwasu askorbinowego skierowane przeciwko rakowi żołądka [25].

Niezwykle istotną ze względu na ochronę przeciwnowotworową właściwością witaminy C jest wzmacnianie funkcjonowania układu immunologicznego. Kwas askorbinowy zwiększa bowiem *in vivo* aktywność komórek NK (*natural killer*) oraz limfocytów T i B [26], które są zaangażowane nie tylko w zwalczanie patogenów, ale również w proces eliminacji komórek nowotworowych. Zarówno badania *in vitro*, jak i *in vivo* wskazują na immunomodulacyjne działanie witaminy C [27–29].

Należy podkreślić, że kwas askorbinowy uznaje się za inhibitor angiogenezy warunkującej szybki wzrost i tworzenie przerzutów guza [30]. Zadaniem nowo powstałych kapilar jest dostawa tlenu oraz substancji energetycznych. Witamina C, stymulując produkcję kolagenu, zwiększa tym samym stabilność tkanki łącznej stanowiącej barierę pomiędzy guzem a zdrową tkanką. Komórki nowotworowe produkują duże ilości kolagenaz, które są odpowiedzialne za rozpad kolagenu i tkanki łącznej. Dzięki temu możliwy staje się rozsiew raka w organizmie [31]. Badania przeprowadzone na gryzoniach [32], u których w wyniku ekspozycji na karcynogen (3-metylocholantren) doszło do transformacji nowotworowej, wykazały, że długoterminowe przyjmowanie witaminy C może istotnie zmniejszyć liczbę komórek raka. Kwas askorbinowy doprowadził w tym przypadku do wzrostu syntezy kolagenu i aktywności cytolitycznej oraz spowodował pęknięcie błon komórkowych, co w efekcie końcowym zahamowało metabolizm i proliferację komórek guza.

Witamina C przyczynia się do spowolnienia procesu tworzenia przerzutów także poprzez inhibicję hialuronidazy. Okazuje się bowiem, że nowotwory złośliwe niektórych narządów (np. prostaty czy pęcherza moczowego) syntetyzują właśnie ten enzym, który prowadzi do degradacji głównego składnika macierzy zewnątrz-

komórkowej — hialuronianu [33]. Powstające w tym procesie oligosacharydy hialuronianu wykazują działanie pronowotworowe poprzez stymulację angiogenezy [34] oraz nasilenie migracji komórek nowotworowych [35]. Kwas askorbinowy może hamować tworzenie nowych naczyń włosowatych, działając również na poziomie molekularnym. Yeom i wsp. [36] odnotowali, że duże dawki witaminy C podawane dożylnie myszom z przeszczepem komórek mięsaka powodowały supresję genów związanych z procesem angiogenezy (*bFGF*, *VEGF* i *MMP2*). Badania *in vitro* wykazały ponadto hamujący wpływ kwasu askorbinowego na czynnik transkrypcyjny indukowany przez hipoksję 1 (*HIF-1*, *hypoxia inducible factor 1*) [37–39]. Czynnik ten umożliwia adaptację komórek guza litego do hipoksji (niedotlenienia) [40] i jednocześnie bierze udział w tworzeniu przerzutów raka m.in. poprzez zwiększanie ekspresji genu *VEGF* [41]. Możliwość zapewnienia przez witaminę C ochrony przed przerzutami guza jest niezwykle ważną jej właściwością, gdyż jak wskazują dane, to właśnie przerzuty są odpowiedzialne za znaczny odsetek zgonów spowodowanych chorobą nowotworową [42].

Przeciwnowotworowy potencjał kwasu askorbinowego wynika również z jego zdolności do zwiększenia intensywności procesu naprawy uszkodzeń DNA. Tarnig i wsp. [43] przeprowadzili badanie kliniczne kontrolowane placebo, określające wpływ witaminy C podawanej dożylnie (w dawce 300 mg) osobom po hemodializie na stężenie 8-OHdG oraz ekspresję dwóch genów naprawy DNA: *hOGG1* i *hMTH1*. Autorzy odnotowali nie tylko zmniejszenie stężenia 8-OHdG ($p < 0,01$) w DNA limfocytarnym pacjentów otrzymujących witaminę C, ale również wzrost ekspresji genu *hOGG1* ($p < 0,05$), kodującego enzym odpowiedzialny za wycinanie z DNA 8-oksoguaniny. Natomiast Catani i wsp. [44] wykazali, że kwas askorbinowy ma zdolność do zwiększenia ekspresji zaangażowanego w naprawę uszkodzeń DNA genu *MLH1* oraz powodującego wzrost podatności komórek na apoptozę genu *p73*. Witamina C w wysokich stężeniach może promować programowaną śmierć komórki także na drodze inhibicji jądrowego czynnika transkrypcyjnego κ B (*NF- κ B*, *nuclear factor kappa-beta*) [45]. Aktywacja *NF- κ B* jest bowiem jednym z mechanizmów włączonych w rozwój i progresję raka, gdyż prowadzi do ekspresji genów zaangażowanych w inhibicję apoptozy i promowanie proliferacji komórek [46]. Jak wykazały badania Naidu i wsp. [47, 48], askorbinian zmniejsza intensywność podziałów komórkowych oraz indukuje apoptozę komórek ludzkiego raka trzustki i glejaka wielopostaciowego, również poprzez redukcję ekspresji receptora dla insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*IGF1R*, *insulin-like growth factor receptor 1*). Receptor ten jest niezwykle istotnym elementem szlaku sygnalizacji białkowej. Odgrywa on ważną rolę w transformacji nowo-

tworowej oraz we wzroście guza [49]. Wywołane przez witaminę C zatrzymanie cyklu komórkowego przypisuje się również jej zdolności do czasowej inhibicji aktywacji i jądrowej akumulacji fosfatazy *Cdc25C*. Umożliwia ona przejście komórki z fazy G2 cyklu komórkowego do fazy M [50]. Dane przedstawione przez Belin i wsp. [51] dobitnie wskazują, że aktywność antyproliferacyjna witaminy C wiąże się z hamowaniem ekspresji dwóch kategorii genów kodujących syntetazy transferowego RNA (*tRNA*) i czynniki inicjacji translacji (*eIF*, *eukaryotic initiation factors*), a więc białka niezbędne do progresji cyklu komórkowego. Autorzy zaobserwowali, że ta właściwość witaminy C ściśle zależy od zastosowanego *in vitro* stężenia: 0,3 mM kwas askorbinowy powodował częściowe zahamowanie podziałów komórek, zaś wyższe stężenia doprowadziły odpowiednio do czasowego zatrzymania cyklu komórkowego (0,6 mM) lub śmierci komórek (2 mM i 3 mM). Okazało się również, że tylko komórki aktywne metabolicznie są wrażliwe na kwas askorbinowy. Poczynione obserwacje miały swoje przełożenie również *in vivo*. Wykorzystując model zwierzęcy, badacze [51] odnotowali, że duże dawki witaminy C (1000 mg/kg mc./dz.) wstrzykiwane dootrzewnowo myszom z przeszczepem komórek ludzkiego raka jelita grubego wywarły inhibicyjny wpływ na ekspresję genów kodujących syntetazy *tRNA* i białka *eIF*, co jak się wydaje, doprowadziło z kolei do wyraźnego spowolnienia wzrostu guza.

Uwzględniając tak szeroki wachlarz opisanych powyżej właściwości antynowotworowych witaminy C, wydaje się, że może być ona skutecznym czynnikiem chemoprewencyjnym. Najważniejszym celem w zakresie prewencji nowotworów jest bowiem możliwość zapobiegania, zahamowania lub odwrócenia fazy inicjacji lub progresji karcynogenezy [52].

Witamina C w prewencji nowotworów

Udział kwasu askorbinowego w ochronie przeciwnowotworowej organizmu ludzkiego sugerują również badania wykazujące, że stężenie witaminy C we krwi u osób z chorobą nowotworową jest istotnie statystycznie mniejsze niż u osób zdrowych [53–55]. Można więc przypuszczać, że dobrze zbilansowana, bogata w kwas askorbinowy dieta lub też jej suplementacja witaminą C pozwoli zapobiec lub też znacząco obniży ryzyko rozwoju raka. Jednak wyniki badań epidemiologicznych i interwencyjnych dotyczących wpływu kwasu askorbinowego na karcynogenezę nie są jednoznaczne. Część autorów dowodzi, że duża podaż witaminy C nie redukowała ryzyka rozwoju choroby nowotworowej [56–58]. Natomiast wyniki innych badań wskazują na prewencyjne działanie kwasu askorbinowego. W pracy przeglądowej

obejmującej analizę 46 badań epidemiologicznych dotyczących wpływu witaminy C na ryzyko raka autorka [12] wykazała, że małe spożycie kwasu askorbinowego wiąże się z około 2-krotnym wzrostem ryzyka rozwoju nowotworu złośliwego w porównaniu z przyjmowaniem tej witaminy w znacznych ilościach. Opisana zależność była statystycznie istotna dla 33 spośród analizowanych badań.

Dane z piśmiennictwa, choć często sprzeczne i niejednoznaczne, wydają się wskazywać na efekt ochronny witaminy C przed zachorowaniem na raka żołądka [12, 59], przełyku, krtani, jamy ustnej, trzustki, odbytnicy, szyjki macicy, płuc [12] i piersi [60].

Od dawna debatowano również nad możliwością wykorzystania witaminy C w leczeniu osób, u których doszło już do rozwoju nowotworu.

Witamina C w leczeniu raka

Zastosowanie farmakologicznych dawek kwasu askorbinowego

Doustne i pozajelitowe podawanie witaminy C

Zastosowanie witaminy C w leczeniu raka ma swoją długą i kontrowersyjną historię. Idea wykorzystania kwasu askorbinowego w terapii antynowotworowej narodziła się już ponad 50 lat temu. Została wsparta wynikami badań Camerona i wsp. [61–63], wykazującymi, że duże, farmakologiczne dawki witaminy C (≥ 10 g/dz.) podawane doustnie i pozajelitowo pacjentom z zaawansowanym rakiem redukują wzrost guza, przedłużają czas przeżycia chorych i zapewniają większy komfort ich życia. Również badacze japońscy [64] odnotowali znaczne wydłużenie średniego czasu przeżycia u pacjentów z nowotworem złośliwym, przyjmujących duże dawki kwasu askorbinowego. Natomiast dwa randomizowane badania kliniczne (zaślepienie podwójnie, kontrolowane placebo) przeprowadzone w Klinice Mayo nie wykazały żadnych pozytywnych efektów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową leczonych farmakologicznymi dawkami (10 g/dz.) witaminy C podawanej doustnie [65, 66].

Odmienność uzyskanych wyników może się wiązać z różnym sposobem podania kwasu askorbinowego. Potwierdzeniem tego przypuszczenia mogą być obserwacje poczynione przez Verrax i wsp. [67]. Odnotowali oni, że witamina C podana pozajelitowo myszom z przeszczepem komórek wątrobiaka (*hepatoma*) doprowadziła do zmniejszenia wzrostu guza, podczas gdy przyjęcie doustne takiej samej dawki (1 g/kg mc.) nie dawało opisanego efektu.

Jak się okazuje, w przypadku doustnego przyjęcia kwasu askorbinowego w dawce wynoszącej co najmniej 400 mg dziennie uzyskuje się jego 60–100 μ M fizjologicz-

ne stężenie we krwi. Doustne przyjmowanie maksymalnych tolerowanych dawek witaminy C (3 g \times 3 dz.) nie pozwala na otrzymanie jej wyższych stężeń we krwi niż 220 μ mol/l. Z kolei podanie pozajelitowe (np. w postaci wlewów dożylnych) dużych, farmakologicznych dawek witaminy C prowadzi do znaczącego wzrostu jej stężenia we krwi, sięgającego nawet 20 mmol/l [68]. Przeprowadzone badania farmakokinetyczne wykazały, że dożylne podanie 10 g witaminy C (czyli dawki zastosowanej zarówno przez zespół Camerona, jak i badaczy z Kliniki Mayo) pozwala osiągnąć ponad 25-krotnie wyższe jej stężenie we krwi w porównaniu z doustnym przyjęciem tej samej dawki [4, 68, 69].

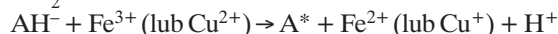
Pozajelitowe podanie kwasu askorbinowego pozwala bowiem na czasowe ominięcie istniejącego w organizmie systemu ścisłej kontroli wewnątrz- i pozakomórkowego stężenia witaminy C, obejmującego trzy współdziałające ze sobą mechanizmy: wchłaniania z przewodu pokarmowego, transportu tkankowego i wydalania nerkowego. Tak jak już wspomniano, biodostępność witaminy C zaczyna spadać przy dawce przekraczającej 200 mg, odpowiadającej jej około 60 μ M stężeniu w osoczu krwi. Przy takiej koncentracji witaminy C jej tkankowy transporter SVCT2 jest bliski osiągnięcia V_{max} , dzięki czemu tkanki ulegają nasyceniu, zaś nadmiar askorbinianu jest wydalany z moczem [4, 69]. Zatem w sytuacji, gdy tkanki są już nasycone witaminą C, dalsze jej doustne przyjmowanie nie spowoduje większych zmian jej stężenia [16].

Analizując przedstawione dane, nasuwa się pytanie: dlaczego duże stężenie witaminy C ma silniejsze działanie antynowotworowe niż mniejsze? Aby na nie odpowiedzieć, należy najpierw uzmysłowić sobie fakt, że znana ze swych właściwości antyoksydacyjnych witamina C w pewnych, określonych warunkach może dawać efekt prooksydacyjny.

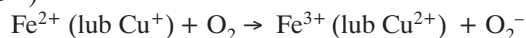
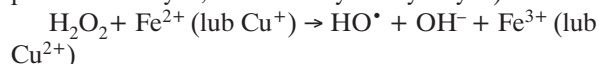
Prooksydacyjna aktywność witaminy C

Takie prooksydacyjne działanie kwasu askorbinowego ujawnia się w obecności jonów metali przejściowych [głównie miedzi (Cu) i żelaza (Fe)] oraz właśnie przy jego wysokich stężeniach.

Wiadomo, że askorbinian redukuje wolne jony metali przejściowych (np. Fe^{3+} lub Cu^{2+}):



Zredukowane jony (Fe^{2+} lub Cu^+) mogą następnie reagować z nadtlenkiem wodoru (H_2O_2) (tzw. reakcja Fentona), prowadząc do generowania ROS (jonów ponadtlenkowych, rodników hydroksylowych):



gdzie: AH_2 — kwas askorbinowy, AH^- — jon askorbinowy, A^* — rodnik askorbylowy, HO^\bullet — rodnik hydroksylowy, O_2^- — jon ponadtlenkowy [70].

Reakcje te, zachodzące pomiędzy askorbinianem a jonami metali przejściowych, są odpowiedzialne za prooksydacyjne właściwości witaminy C *in vitro*. Wyniki wielu badań przeprowadzonych *in vivo* wskazują na fakt, że witamina C w obecności metali przejściowych nie wykazuje takiej prooksydacyjnej aktywności [71–73]. Okazuje się, że kwas askorbinowy *in vivo* działa jako silny antyoksydant, nawet w warunkach przeciążenia żelazem [74]. Duarte i wsp. [13] przeprowadzili metaanalizę ponad 20 badań dotyczących wpływu suplementacji witaminą C na oksydacyjne uszkodzenia DNA. Większość spośród analizowanych badań wykazała redukcję tych uszkodzeń lub brak jakiegokolwiek wpływu kwasu askorbinowego na ich powstawanie. Jednak Podmore i wsp. [75] na podstawie uzyskanych wyników zasugerowali prooksydacyjną aktywność witaminy C *in vivo*. Odnotowali oni statystycznie istotne ($p < 0,01$) obniżenie stężenia 8-oksoguaniny przy jednoczesnym znaczącym ($p < 0,01$) zwiększeniu stężenia 8-oksoadeniny w limfocytach krwi obwodowej osób przyjmujących witaminę C w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (węglan wapnia). Należy jednak mieć na uwadze fakt, że 8-oksoadenina w porównaniu z 8-oksoguaniną charakteryzuje się o wiele mniejszą aktywnością mutagenną, zaś spadek stężenia tej drugiej przemawia raczej za antyoksydacyjnym działaniem kwasu askorbinowego [70].

Nie ma natomiast wątpliwości co do faktu, że w zależności od stężenia witamina C może wykazywać aktywność antyoksydacyjną lub prooksydacyjną [76]. Fizjologiczne stężenie kwasu askorbinowego (60–100 $\mu\text{mol/l}$), obniżając liczbę oksydacyjnych uszkodzeń DNA, daje efekt antyoksydacyjny [77, 78], podczas gdy farmakologiczne (0,3–20 mmol/l) wykazuje zupełnie przeciwne, prooksydacyjne działanie [79]. Niezwykle istotne jest jednak to, że takie milimolowe (i wyższe) stężenia witaminy C prowadzą do zniszczenia komórek nowotworowych, nie wykazując jednocześnie podobnego działania względem komórek prawidłowych [79–81]. Mechanizm cytotoksycznego działania farmakologicznych stężeń kwasu askorbinowego na komórki raka opiera się na produkcji nadtlenu wodoru, powstającego podczas autooksydacji askorbinianu w płynie śródmiąższowym guza [67, 79–82]. Nadtlenek wodoru może modulować aktywność czynników transkrypcyjnych i wpływać na ekspresję genów, a w efekcie końcowym również na różnicowanie się komórek i ich proliferację, procesy naprawy DNA oraz oczywiście na apoptozę [13]. Komórki raka wykazują większą, w porównaniu z prawidłowymi, wrażliwość na wysokie stężenia H_2O_2 . Dotychczas do końca nie poznano przyczyny takiej różnicy we wrażliwości komórek na nadtlenek wodoru, ale formułuje się różne hipotezy na ten temat. Wykazano, że komórki nowotworowe chętnie pobierają witaminę C. Okazuje się bowiem, że w większości guzów nowotworowych dochodzi do nadekspresji przekaźników GLUT, co ma związek z ich metabolizmem wymagającym

dostarczania dużych ilości glukozy [83]. W konsekwencji zintensyfikowanego transportu kwasu dehydroaskorbinowego przez GLUT dochodzi do akumulacji witaminy C w guzie w dużo większych stężeniach (średnio około 3-krotnie) niż w otaczających guz prawidłowych tkankach [84]. Duża wrażliwość komórek nowotworowych na wysokie stężenia H_2O_2 wiąże się również z występującym deficytem katalazy — enzymu rozkładającego nadtlenek wodoru do tlenu i wody. Szacuje się bowiem, że w komórkach nowotworowych w porównaniu z prawidłowymi jest jej 10–100 razy mniej [85]. Deficyt katalazy jest jednym z mechanizmów, który pozwala guzowi na szybki wzrost. Jak się okazuje, stężenie nadtlenu wodoru wewnątrz komórek raka utrzymujące się poniżej 1 $\mu\text{mol/l}$ jest czynnikiem sygnalizacyjnym [86], stymulującym proliferację i zwiększającym przeżywalność niektórych komórek, jednak stężenia H_2O_2 generowane przez farmakologiczne dawki witaminy C są o wiele większe i zamiast zwiększać przeżycie komórek, pozbawiają je rezerw ATP, prowadząc do zahamowania wzrostu guza i śmierci komórek (na drodze apoptozy lub nekrozy) [79, 87].

Wydaje się więc, że witamina C może odgrywać rolę proleku dla nadtlenu wodoru dostarczanego wraz z krwią do tkanek guza [79]. Opisana selektywna cytotoksyczność witaminy C w wysokich stężeniach skierowana preferencyjnie w kierunku komórek nowotworowych czyni ją związkiem potencjalnie użytecznym w terapii raka.

Badania *in vitro* i *in vivo*

Niezwykle obiecujące są wyniki badań przeprowadzonych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, wykazujące, że duże stężenia kwasu askorbinowego mogą mieć istotne znaczenie w leczeniu niektórych nowotworów złośliwych. Odnotowano bowiem, że farmakologiczne stężenia witaminy C dodane do medium hodowlanego doprowadziły do nekrozy komórek ludzkich nowotworów złośliwych: pęcherza moczowego, prostaty, wątroby, szyjki macicy [67], piersi [67, 79] oraz chłoniaka [79]. Chen i wsp. [81] wykazali, że podanie pozajelitowe farmakologicznych dawek kwasu askorbinowego (4 g/kg mc., 1 lub 2 \times dz.) zmniejsza w sposób statystycznie istotny ($p = 0,04$ – $0,001$) wzrost przeszczepionych myszom guzów ludzkich, szczurzych oraz mysich. Jednocześnie badacze ci odnotowali obecność przerzutów raka u około 30% nieotrzymujących witaminy C myszy z przeszczepem komórek glejaka, podczas gdy nie wykryto ich u podobnych myszy, którym dodatkowo podawano pozajelitowo kwas askorbinowy. Zbliżone obserwacje poczynili Belin i wsp. [51], wykazując, że duże dawki witaminy C (1 g/kg mc.) wstrzykiwane dootrzewnowo przez miesiąc myszom z przeszczepem komórek ludzkiego raka jelita grubego znacząco zahamowały wzrost guza, zapobiegły jego przerzutom oraz dodatkowo wydłużyły czas przeżycia gryzoni.

Oprócz opisanych już badań przeprowadzonych przez zespół Camerona, Muraty i naukowców z Kliniki Mayo mało jest prób klinicznych wykorzystujących duże dawki witaminy C w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem. Padayatty i wsp. [88] opisali trzy przypadki pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi, którzy zamiast standardowej chemioterapii otrzymywali wlewy dożylnie witaminy C (w dawce 15–65 g 1–2 × na tydzień przez kilka miesięcy). W przypadku wszystkich tych pacjentów doszło do całkowitej remisji raka. Jednak Assouline i Miller [89] sceptycznie podeszli do opublikowanych wyników, starając się znaleźć dla każdego przypadku alternatywne wytłumaczenie pozytywnego efektu leczenia. U jednego z pacjentów po leczeniu witaminą C odnotowano remisję raka nerki, chociaż znane są również inne przypadki spontanicznych remisji. Kolejny pacjent przed rozpoczęciem terapii witaminą C przeszedł zabieg resekcji złośliwego raka pęcherza moczowego — takie leczenie operacyjne również może skutkować długoterminową remisją. W przypadku trzeciego opisanego pacjenta z chłoniakiem nie zastosowano co prawda chemioterapii, ale poddano go radioterapii, co również mogło doprowadzić do długoterminowej remisji. Dodatkowo, wszyscy trzej pacjenci otrzymywali oprócz wlewów z witaminy C również inne, alternatywne leczenie (antyoksydanty, minerały i wyciągi roślinne), co również mogło wywrzeć korzystny wpływ na stan ich zdrowia.

Aby uniknąć tego rodzaju wątpliwości, należy przeprowadzić dalsze badania, które pozwolą na jednoznaczne wykazanie przydatności i skuteczności wykorzystania podawanych pozajelitowo farmakologicznych dawek witaminy C w leczeniu raka, łącznie z ustaleniem biologicznie aktywnej dawki i rodzajów guzów nowotworowych, które są najbardziej wrażliwe na tego typu terapię.

Bezpieczeństwo stosowania farmakologicznych dawek witaminy C

Jak wykazali Chen i wsp. [79], pojedyncza farmakologiczna dawka witaminy C prowadzi do generowania nadtlenu wodoru selektywnie w płynach śródmiąższowych guza, nie zaś we krwi. Tak więc toksyczność dużych stężeń witaminy C jest całkowicie zahamowana we krwi, co wiąże się ze sprawnym i skutecznym usuwaniem nadmiaru nadtlenu wodoru przez katalazę i peroksydazę glutationową.

Również przeprowadzone dwa badania kliniczne I fazy [90, 91] wykazały, że duże dawki witaminy C (do 1,5 g/kg mc. 3 × na tydzień) podawanej pozajelitowo pacjentom z zaawansowanym rakiem i prawidłowo funkcjonującymi nerkami są bezpieczne i dobrze tolerowane przez organizm. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, obrzęki oraz suchość ust i skóry [90]. Dawka maksymalna (1,5 g/kg mc. 3 × na

tydzień) pozwalała na osiągnięcie stężenia witaminy C we krwi wynoszącego ponad 10 mmol/l. U żadnego pacjenta nie odnotowano jednak obiektywnej odpowiedzi antynowotworowej. Zaobserwowano za to w pojedynczych przypadkach stabilizację choroby [90, 91].

Należy podkreślić, że duże dawki witaminy C teoretycznie mogą indukować pewne działania niepożądane, nawet jeśli stosowanie kwasu askorbinowego postrzega się jako bezpieczne. Na przykład stężenia witaminy C osiągane w osoczu krwi po jej podaniu w postaci wlewu dożylnego mogą wyzwać hemolizę u pacjentów z niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G-6-PD) [92]. Uzględniając natomiast fakt, że kwas szczawiowy jest jednym z metabolitów utleniania kwasu askorbinowego, należy mieć świadomość, że stosowanie farmakologicznych dawek witaminy C może wiązać się z hiperoksalurią (zwiększonym wydalaniem kwasu szczawiowego z moczem) [93].

Mimo wszystko wydaje się, że podawanie pozajelitowe dużych dawek kwasu askorbinowego, w porównaniu z dostępnymi lekami antynowotworowymi, jest bezpieczne dla większości pacjentów. Obiecujące może być również zastosowanie witaminy C z konwencjonalną chemio- i radioterapią.

Wpływ witaminy C na chemio- i radioterapię

Wiadomo powszechnie, że jednym z głównych mechanizmów działania klasycznej terapii antynowotworowej jest generowanie stresu oksydacyjnego. Zaburzenie równowagi procesów utleniania i redukcji w komórkach raka może bowiem powodować selektywne ich uśmiercanie [94, 95]. Odnotowano, że radioterapia prowadzi do generowania ROS (np. wolnych rodników hydroksylovych) [96]. Stres oksydacyjny jest włączony również w toksyczność wielu leków, takich jak paklitaksel [97, 98] czy cisplatyna [99]. Niestety ROS są bardzo często źródłem poważnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia. W przypadku wykorzystywanej powszechnie w chemioterapii nowotworów cisplatyny mogą one powodować nefrotoksyczność, ototoksyczność czy też neuropatię obwodową. U pacjentów z chorobą nowotworową jeszcze przed leczeniem odnotowuje się we krwi małe stężenie antyoksydantów [100], które dodatkowo się obniża po zastosowanej terapii antynowotworowej [26]. Dochodzi wówczas do zaostrzenia stresu oksydacyjnego, co potwierdzają badania poziomu uszkodzeń DNA oraz peroksydacji lipidów podczas chemioterapii i po niej. Teoretycznie więc podanie pacjentom antyoksydantów, w tym również witaminy C przed lub w trakcie stosowania chemio- bądź radioterapii, powinno chronić przed wystąpieniem opisanych uciążliwych skutków ubocznych [100]. Jednocześnie istnieją również obawy, że duże stężenie antyoksydantów uzyskane po ich przyjęciu może zakłócać terapeutyczne działanie

zastosowanej chemio- lub radioterapii [26]. Jak wykazały badania zarówno *in vitro*, jak i *in vivo*, witamina C może wpływać na działanie kilku chemioterapeutyków, modyfikując efekt końcowy terapii antynowotworowej (tab. 1). Kwas askorbinowy może bowiem zwiększać lub zmniejszać skuteczność chemioterapii, jak również łagodzić jej skutki, pozwalając na tolerowanie przez organizm większych dawek leku oraz wydłużając czas przeżycia zarówno zwierząt, jak i ludzi z nowotworem złośliwym. Także w przypadku radioterapii wykazano pozytywne działanie kwasu askorbinowego (tab. 1).

Jak się okazuje, niezwykle istotne jest dobranie odpowiednich proporcji witaminy C i danego chemioterapeutyku. Reddy i wsp. [104] odnotowali zwiększenie cytotoksyczności cisplatyny w stosunku do komórek ludzkiego raka szyjki macicy przy zastosowaniu witaminy C w dużym stężeniu (1 mol/l) i cisplatyny w małym stężeniu (2–10 μ mol/l). Z kolei większe stężenia chemioterapeutyku (25–100 μ mol/l) prowadziły do obniżenia efektywności chemioterapii. Na końcowy efekt leczenia antynowotworowego niewątpliwie wpływa także wielkość zastosowanej dawki witaminy C, a w przypadku badań *in vivo* — także sposób jej podania. W większości przeprowadzonych badań wzrost skuteczności chemioterapii obserwowano w przypadku użycia farmakologicznych dawek kwasu askorbinowego oraz wówczas, gdy podawano go pozajelitowo (tab. 1).

Przeciwnowotworowy sojusz witaminy C z innymi związkami aktywnymi

Należy również zaznaczyć, że w kilku z wymienionych w tabeli 1 badaniach witamina C była jednym ze składników poddawanej testowi mieszanki. Stosowano bowiem jej połączenie z witaminą E i selenem [101], witaminami A i E oraz β -karotenem [109], jak również witaminami A i E, β -karotenem oraz koenzymem Q10 [26]. Najczęściej jednak odnotowywano wzrost efektu terapeutycznego chemio- i radioterapii, gdy witaminę C łączono z witaminą K3 [107, 117]. Jak się więc okazuje, kwas askorbinowy, współdziałając z innymi związkami, może wykazywać jeszcze większą aktywność przeciwnowotworową.

Synergistyczne antynowotworowe działanie witaminy C i witaminy K3 zaobserwowano *in vitro* w stosunku do komórek raka różnych narządów, w tym prostaty, piersi, pęcherza moczowego i śluzówki macicy [121–125]. Wiadomo, że indywidualnie witaminy te w wysokich stężeniach wykazują aktywność przeciwnowotworową, jednak dodatek do medium hodowlanego komórek raka ich mieszanki w stosunku wagowym 100(C):1(K3) potęguje tę aktywność 4–61-krotnie, nawet podczas krótkiej inkubacji (< 1 godziny) [126].

Przeprowadzono również badanie na myszach, którym na tydzień przed przeszczepem komórek raka

prostaty doustnie podawano wodę z dodatkiem witamin C i K3 oraz dodatkowo 48 godzin po implantacji komórek nowotworowych administrowano dootrzewnowo pojedynczą dawkę tych dwóch witamin. Wykazano nie tylko statystycznie istotne ($p < 0,01$) wydłużenie czasu przeżycia gryzoni przyjmujących witaminy, ale również znaczące ($p < 0,05$) zmniejszenie tempa wzrostu guza, przy jednoczesnym braku patologicznych zmian w organach wewnętrznych tychże myszy [126].

Działając wspólnie, witaminy C i K3 prowadzą do śmierci komórek raka. Powodują one bowiem wzrost poziomu nadtlenu wodoru w komórce, uszkodzenie błony komórkowej, inaktywację NF- κ B, jak również indukują zablokowanie przejścia z fazy G1 cyklu komórkowego do fazy S. Istotny jest także fakt, że witaminy te mogą znosić istniejący w komórkach nowotworowych niedobór aktywności DNaz — enzymów trawiących DNA i odgrywających przez to ważną rolę w procesie apoptozy. Okazuje się, że witamina C ma zdolność reaktywacji DNazy II, zaś witamina K3 — DNazy I [127, 128].

Pozytywny efekt w walce z nowotworem może przynieść również połączenie kwasu askorbinowego z kwasem liponowym. Casciari i wsp. [105] po wprowadzeniu do hodowli komórek raka jelita grubego mieszanki witaminy C i kwasu liponowego (w stosunku wagowym 100:1) odnotowali, że kwas liponowy wzmacnia antynowotworową aktywność witaminy C. Wydaje się, że może on docelowo działać na komórki nieaktywne metabolicznie, „wyciszone”, które są niewrażliwe na kwas askorbinowy.

W innym badaniu przeprowadzonym na liniach komórkowych wątrobiaka wykazano możliwość skuteczniejszego leczenia raka wątroby przy wykorzystaniu połączenia witaminy C z selenem. Zheng i wsp. [129] odnotowali znaczące zmniejszenie tempa wzrostu komórek nowotworowych po dodaniu do hodowli mieszanki kwasu askorbinowego (3 mM) i selenianu sodu (1,5 μ M).

Dane eksperymentalne wskazują również na fakt, że antyoksydanty, takie jak witaminy: C, A i E, mogą oddziaływać na siebie wzajemnie, chroniąc przed degradacją i/lub promując regenerację. Kwas askorbinowy indukuje bowiem regenerację α -tokoferolu i przekształca rodnik β -karotenu z powrotem do formy zredukowanej [130]. Wiadomo również, że kombinacja tych antyoksydantów może zapewnić większą ochronę antyoksydacyjną niż pojedynczy antyoksydant [131]. Kim i wsp. [131] zbadali *in vitro* wpływ mieszanki kwasu askorbinowego (1 mM) i kwasu retinowego (będącego metabolitem retinolu) (100 nM) na proliferację komórek ludzkiego raka piersi. Autorzy wykazali synergistyczny efekt ich działania na inhibicję podziałów komórek nowotworowych. Kwas askorbinowy opóźnia degradację kwasu retinowego, wzmacniając tym samym jego antyproliferacyjną aktywność.

Uwzględniając przedstawione dane, należałoby rozważyć zastosowanie koadministracji witaminy C

Tabela 1. Wpływ witaminy C na skuteczność chemioterapii i radioterapii
Table 1. The vitamin C impact on the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy

Zastosowane leczenie	Organizm ludzki	Badania <i>in vivo</i>	Model zwierzęcy	Badania <i>in vitro</i> (na liniach komórek nowotworowych)	Komentarz
Cisplatyna (CIS)	Zmniejszenie ototoksyczności* CIS (istotny statystycznie mniejszy ubytek słyszenia wysokich tonów) u pacjentów z dużym stężeniem antyoksydantów w surowicy krwi po 3 cyklach chemioterapii (p = 0,019) [101]	Zmniejszenie nefrotoksyczności* CIS [99, 102]	-	-	Spośród 48 pacjentów z różnymi guzami złośliwymi leczonych CIS 25 osób dodatkowo otrzymywało napój z mieszanką antyoksydantów [witamin: C (1 g) i E oraz selenu]
Doksorubicyna (adriamycyna) (DOX)	-	Zwiększenie skuteczności CIS w stosunku do komórek ludzkiego raka piersi [67 ^B , 103], szyjki macicy [104 ^A], pęcherza moczowego i prostaty [67 ^B]	-	-	W innym badaniu <i>in vitro</i> , w którym zastosowano fosforan kwasu askorbinowego, wykazano brak zmian w komórkach wrażliwych na lek i obniżenie efektu DOX w komórkach opornych [106]
Etopozyd	-	Zwiększenie cytotoxiczności DOX w stosunku do komórek ludzkiego raka piersi [67 ^B , 103], zaś przy farmakologicznych stężeniach witaminy C również komórek raka jelita grubego [105], pęcherza moczowego i prostaty [67 ^B]	-	-	
5-fluorouracyl (5-FU)	-	Zwiększenie cytotoxicznego działania etopozydu w stosunku do komórek ludzkiego raka: pęcherza moczowego, piersi i prostaty [67]	-	-	
Gemcytabina (GEM)	-	Zwiększenie skuteczności 5-FU w stosunku do komórek ludzkiego raka: pęcherza moczowego, piersi i prostaty [67]	Zwiększenie efektu terapeutycznego GEM (zahamowanie wzrostu guza poprzez inhibicję proliferacji komórek) [107]	Zwiększenie antyproliferacyjnego i apoptycznego efektu działania GEM w stosunku do komórek ludzkiego raka pęcherza moczowego [107]	

Tabela 1. Wpływ witaminy C na skuteczność chemioterapii i radioterapii — kontynuacja

Table 1. The vitamin C impact on the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy — continuation

Zastosowane leczenie	Badania <i>in vivo</i>		Badania <i>in vitro</i> (na liniach komórek nowotworowych)	Komentarz
	Organizm ludzki	Model zwierzęcy		
Paklitaksel (TAX)	Zmniejszenie toksyczności* TAX (brak skutku ubocznego w postaci dotkliwych nudności) [108]	–	Zwiększenie cytotoksyczności TAX w stosunku do komórek ludzkiego raka: piersi [67 ^B , 103], pęcherza moczowego i prostaty [67 ^B]	B)
Tamoksyfen (TAM)	–	–	Zwiększenie cytotoksyczności TAM [109]	–
Winkrystyna (VIN)	–	–	Zwiększenie cytotoksyczności VIN w stosunku do opornych na lek komórek niedrobnokomórkowego raka płuc [110, 111]	–
Trójtlenek arsenu (As ₂ O ₃)	Zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na trójtlenek arsenu (przez obniżenie stężenia glutationu wewnątrzkomórkowego) [112]	–	Kwas askorbinowy (w dawce 500–1000 mg/dz.) podawano pacjentom z opornym na lek szpiczakiem mnogim	–
		Zwiększenie efektu terapeutycznego (znaczące przedłużenie czasu przeżycia myszy z przeszczepem komórek chłoniaka) [113]		
	–	–	Zwiększenie wrażliwości komórek nowotworowych na trójtlenek arsenu [113–115]	W innym badaniu <i>in vitro</i> , w którym komórki nowotworowe inkubowano w kwasie dehydroaskorbinowym (DHA), zaobserwowano ochronny wpływ DHA na te komórki [116]
CIS + TAM + dakarbazyna + interferon	–	–	Zwiększenie cytotoksyczności chemioterapeutyków w stosunku do komórek czerniaka [109]	W badaniu zastosowano mieszankę witaminy C (50 µg/ml), E, A i β-karotenu

Tabela 1. Wpływ witaminy C na skuteczność chemioterapii i radioterapii — kontynuacja
Table 1. The vitamin C impact on the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy — continuation

Zastosowane leczenie	Badania <i>in vivo</i>		Badania <i>in vitro</i> (na liniach komórek nowotworowych)	Komentarz
	Organizm ludzki	Model zwierzęcy		
Paklitaksel i karboplatyna	Normalizacja stężenia markera CA-125 oraz brak nawrotu choroby [26]	–	–	Dwie pacjentki z zaawansowanym rakiem jajnika oprócz chemioterapii przyjmowały również doustnie mieszankę składającą się z witamin: A, C, E oraz β -karotenu i koenzymu Q10. Otrzymały one ponadto długoterminowo (ponad 3 lata po zdiagnozowaniu raka) pozajelitowo duże dawki witaminy C (60 g w jednym wlewie)
Radioterapia	Zmniejszenie toksyczności* [108]	–	–	–
	–	Zwiększenie efektu terapeutycznego [117]	–	C)
	–	Zmniejszenie toksyczności*; Brak zmian w efekcie terapeutycznym [118]	–	–
Bortezomib	–	Statystycznie istotne zmniejszenie aktywności bortezomibu [119]	–	Bortezomib administrowano myszom z przeszczepem komórek ludzkiego szpiczaka mnogiego przez 4 tygodnie (w dawce 0,1 mg/kg 2 x na tydz.) i jednocześnie podawano im doustnie witaminę C (40 mg/kg/dz.).
	–	–	Witamina C, łącząc się z bortezomibem, spowodowała jego inaktywację [120]	–

*zmniejszenie toksyczności — w odniesieniu do zdrowej tkanki; ^{A)} Opisany efekt osiągnięto przy zastosowaniu dużego stężenia witaminy C (25–100 μ M); większe stężenia CIS (25–100 μ M) zmniejszały efektywność chemioterapii; ^{B)} Fizjologiczne stężenie witaminy C (50 μ M) nie dawało opisanego efektu; obserwowano go dopiero po zastosowaniu farmakologicznego stężenia askorbinianu (4,5 mM); ^{C)} W badaniu zastosowano mieszankę witamin: C i K3

z innymi aktywnymi związkami, takimi jak witamina K3, kwas liponowy, selen czy kwas retinowy jako nowej, nietoksycznej terapii adjuwantowej, którą łatwo wprowadzić do klasycznych protokołów terapii raka, bez ryzyka dla pacjentów [127]. Oczywiście niezbędne są kolejne badania, które pozwolą na jednoznaczne określenie efektywności antynowotworowego działania takiego połączenia aktywnych substancji.

Podsumowanie

Rak jest bardzo szybko szerzącą się w organizmie chorobą, niedającą zazwyczaj w początkowym stadium rozwoju żadnych specyficznych objawów. Jak wykazują statystyki, nowotwory złośliwe znajdują się na drugim miejscu (po chorobach serca) wśród przyczyn zgonów w Polsce [132]. Stosowanie konwencjonalnej terapii antynowotworowej wiąże się niestety bardzo często z uciążliwymi, poważnymi działaniami niepożądanymi. Dlatego też poszukuje się wciąż alternatywnych, skutecznych metod leczenia raka, szczególnie w sytuacji, gdy standardowa chemio- i radioterapia nie przynosi oczekiwanych efektów. W świetle przedstawionych danych z piśmiennictwa wydaje się, że witamina C może być tytułowym „orężem” w walce z rakiem. Wykazywana przez wysokie stężenia kwasu askorbinowego selektywna cytotoxyczność skierowana preferencyjnie w kierunku komórek nowotworowych czyni witaminę C związkiem potencjalnie użytecznym w terapii raka. Szansą na skuteczniejsze leczenie choroby nowotworowej może być także zastosowanie kwasu askorbinowego z konwencjonalną chemio- i radioterapią, jak również podawanie go łącznie z innymi substancjami aktywnymi. Niezbędne są jednak dalsze, rygorystycznie prowadzone badania, które zapewnią zdefiniowanie odpowiednich aplikacji klinicznych wykorzystania witaminy C w leczeniu raka.

Piśmiennictwo

- Rosenfeld L. Vitamine — vitamin. The early years of discovery. *Clin. Chem.* 1997; 43: 680–685.
- Padayatty S.J., Katz A., Wang Y. i wsp. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003; 22: 18–35.
- Halliwell B. Vitamin C and genomic stability. *Mutat. Res.* 2001; 475: 29–35.
- Levine M., Conry-Cantilena C., Wang Y. i wsp. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 3704–3709.
- Halliwell B., Vitamin C: poison, prophylactic or panacea? *TIBS* 1999; 24: 255–259.
- Sikorski E. *Chemia żywności*. WNT, Warszawa 2007; 36.
- Takanaga H., Mackenzie B., Hediger M.A. Sodium-dependent ascorbic acid transporter family SLC23. *Pflugers. Arch.* 2004; 447: 677–682.
- Vera J.C., Rivas C.I., Fischbarg J., Golde D.W. Mammalian facilitative hexose transporters mediate the transport of dehydroascorbic acid. *Nature* 1993; 364: 79–82.
- Vera J.C., Rivas C.I., Velásquez F.V., Zhang R.H., Concha I.I., Golde D.W. Resolution of the facilitated transport of dehydroascorbic acid from its intracellular accumulation as ascorbic acid. *J. Biol. Chem.* 1995; 270: 23706–23712.
- Levine M., Rumsey S.C., Daruwala R., Park J.B., Wang Y. Criteria and recommendations for vitamin C intake. *JAMA* 1999; 281: 1415–1423.
- Lönnrot K., Metsä-Ketelä T., Molnár G. i wsp. The effect of ascorbate and ubiquinone supplementation on plasma and CSF total antioxidant capacity. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21: 211–217.
- Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53 (supl. 1): 270–282.
- Duarte T.L., Lunec J. Review: When is an antioxidant not an antioxidant? A review of novel actions and reactions of vitamin C. *Free Radic. Res.* 2005; 39: 671–686.
- Davidsson L. Approaches to improve iron bioavailability from complementary foods. *J. Nutr.* 2003; 133 (supl. 1): 1560–1562.
- d'Uscio L.V., Milstien S., Richardson D., Smith L., Katusic Z.S. Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ. Res.* 2003; 92: 88–95.
- Carr A., Frei B. Does vitamin C act as a pro-oxidant under physiological conditions? *FASEB J.* 1999; 13: 1007–1024.
- Łuszczewski A., Matyska-Piekarska E., Trefler J., Wawer I., Łącki J., Śliwińska-Stańczyk P. Reaktywne formy tlenu — znaczenie w fizjologii i stanach patologii organizmu. *Reumatologia* 2007; 45: 284–289.
- Maggini S., Wintergerst E.S., Beveridge S., Hornig D.H. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br. J. Nutr.* 2007; 98 (supl. 1): S29–S35.
- Maki H., Sekiguchi M. MutT protein specifically hydrolyses a potent mutagenic substrate for DNA synthesis. *Nature* 1992; 355: 273–275.
- Luperchio S., Tamir S., Tannenbaum S.R. NO-induced oxidative stress and glutathione metabolism in rodent and human cells. *Free Radic. Biol. Med.* 1996; 21: 513–519.
- Suh J., Zhu B.Z., Frei B. Ascorbate does not act as a pro-oxidant towards lipids and proteins in human plasma exposed to redox-active transition metal ions and hydrogen peroxide. *Free Radic. Biol. Med.* 2003; 34: 1306–1314.
- Deicher R., Hörl W.H. Vitamin C in chronic kidney disease and hemodialysis patients. *Kidney Blood Press. Res.* 2003; 26: 100–106.
- Liu C., Russell R.M. Nutrition and gastric cancer risk: an update. *Nutr. Rev.* 2008; 66: 237–249.
- Zhang H.M., Wakisaka N., Maeda O., Yamamoto T. Vitamin C inhibits the growth of a bacterial risk factor for gastric carcinoma: *Helicobacter pylori*. *Cancer* 1997; 80: 1897–1903.
- Feiz H.R., Mobarhan S. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in *Helicobacter pylori*-infected populations? *Nutr. Rev.* 2002; 60: 34–36.
- Drisko J.A., Chapman J., Hunter V.J. The use of antioxidant therapies during chemotherapy. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88: 434–439.
- Grimble R.F. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1997; 67: 312–320.
- Heuser G., Vojdani A. Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase-C. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1997; 19: 291–312.
- Levy R., Shriker O., Porath A., Riesenberk K., Schläeffer F. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. *J. Infect. Dis.* 1996; 173: 1502–1505.
- Ashino H., Shimamura M., Nakajima H. i wsp. Novel function of ascorbic acid as an angiostatic factor. *Angiogenesis* 2003; 6: 259–269.
- Adley B.P., Gleason K.J., Yang X.J., Stack M.S. Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) in epithelial ovarian cancer: high level expression in clear cell carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112: 319–324.
- Lupulescu A. Ultrastructure and cell surface studies of cancer cells following vitamin C administration. *Exp. Toxicol. Pathol.* 1992; 44: 3–9.
- Lokeshwar V.B., Young M.J., Goudarzi G. i wsp. Identification of bladder tumor-derived hyaluronidase: its similarity to HYAL1. *Cancer Res.* 1999; 59: 4464–4470.
- Simpson M. A. Concurrent expression of hyaluronan biosynthetic and processing enzymes promotes growth and vascularization of prostate tumors in mice. *Am. J. Pathol.* 2006; 169: 247–257.
- Sugahara K. N., Murai T., Nishinakamura H., Kawashima H., Saya H., Miyasaka M. Hyaluronan oligosaccharides induce CD44

- cleavage and promote cell migration in CD44-expressing tumor cells. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 32259–32265.
36. Yeom C.H., Lee G., Park J.H. i wsp. High dose concentration administration of ascorbic acid inhibits tumor growth in BALB/C mice implanted with sarcoma 180 cancer cells via the restriction of angiogenesis. *J. Transl. Med.* 2009; 7–70.
 37. Jones D.T., Trowbridge I.S., Harris A.L. Effects of transferrin receptor blockade on cancer cell proliferation and hypoxia-inducible factor function and their differential regulation by ascorbate. *Cancer Res.* 2006; 66: 2749–2756.
 38. Pagé E.L., Chan D.A., Giaccia A.J., Levine M., Richard D.E. Hypoxia-inducible factor-1 α stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. *Mol. Biol. Cell.* 2008; 19: 86–94.
 39. Vissers M.C., Gunningham S.P., Morrison M.J., Dachs G.U., Currie M.J. Modulation of hypoxia-inducible factor-1 α in cultured primary cells by intracellular ascorbate. *Free Radic. Biol. Med.* 2007; 42: 765–772.
 40. Dewhirst M.W., Cao Y., Moeller B. Cycling hypoxia and free radicals regulate angiogenesis and radiotherapy response. *Nat. Rev. Cancer* 2008; 8: 425–437.
 41. Eckardt K.U., Bernhardt W., Willam C., Wiesener M. Hypoxia-inducible transcription factors and their role in renal disease. *Semin. Nephrol.* 2007; 27: 363–372.
 42. Frei B., Lawson S. Vitamin C and cancer revisited. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 105: 11037–1108.
 43. Targ D.C., Liu T.Y., Huang T.P. Protective effect of vitamin C on 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine level in peripheral blood lymphocytes of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004; 66: 820–831.
 44. Catani M.V., Costanzo A., Savini I. i wsp. Ascorbate up-regulates MLH1 (Mut L homologue-1) and p73: implications for the cellular response to DNA damage. *Biochem. J.* 2002; 364 (Część 2): 441–447.
 45. Cárcamo J.M., Pedraza A., Bórquez-Ojeda O., Golde D.W. Vitamin C suppresses TNF α -induced NF κ B activation by inhibiting I κ B α phosphorylation. *Biochemistry.* 2002; 41: 12995–3002.
 46. Inoue J., Gohda J., Akiyama T., Semba K. NF- κ B activation in development and progression of cancer. *Cancer Sci.* 2007; 98: 268–274.
 47. Naidu K.A., Tang J.L., Naidu K.A., Prockop L.D., Nicosia S.V., Coppola D. Antiproliferative and apoptotic effect of ascorbyl stearate in human glioblastoma multiforme cells: modulation of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression. *J. Neurooncol.* 2001; 54: 15–22.
 48. Naidu K.A., Karl R.C., Naidu K.A., Coppola D. Antiproliferative and proapoptotic effect of ascorbyl stearate in human pancreatic cancer cells: association with decreased expression of insulin-like growth factor 1 receptor. *Dig. Dis. Sci.* 2003; 48: 230–237.
 49. Ślubowski T., Ślubowska M. Biomarkery w raku piersi. Część I: receptory, czynniki wzrostu, geny i onkogeny. *Współczesna Onkologia* 2007; 11: 167–174.
 50. Thomas C.G., Vezyraki P.E., Kalfakakou V.P., Evangelou A.M. Vitamin C transiently arrests cancer cell cycle progression in S phase and G2/M boundary by modulating the kinetics of activation and the subcellular localization of Cdc25C phosphatase. *J. Cell. Physiol.* 2005; 205: 310–318.
 51. Belin S., Kaya F., Duisit G., Giacometti S., Ciccolini J., Fontés M. Antiproliferative effect of ascorbic acid is associated with the inhibition of genes necessary to cell cycle progression. *PLoS One.* 2009; 4: e4409.
 52. Greenwald P., Anderson D., Nelson S.A., Taylor P.R. Clinical trials of vitamin and mineral supplements for cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007; 85: 314–317.
 53. Drozda R., Grzegorzczak K., Rutkowski M., Śmigielski J., Kotomecki K. Ocena stężeń witamin antyoksydacyjnych w osoczu krwi chorych z nowotworami pęcherzyka i dróg żółciowych. *Pol. Merk. Lek.* 2007; XXII, 131: 391–394.
 54. Badjatia N., Satyam A., Singh P., Seth A., Sharma A. Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol. Oncol.* 2010; 28: 360–367.
 55. Mahdavi R., Faramazi E., Seyedrezazadeh E., Mohammad-Zadeh M., Pourmoghaddam M. Evaluation of oxidative stress, antioxidant status and serum vitamin C levels in cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009; 130: 1–6.
 56. Bjelakovic G., Nikolova D., Simonetti R.G., Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 1219–1228.
 57. Gaziano J.M., Glynn R.J., Christen W.G. i wsp. Vitamins E and C in the prevention of prostate and total cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 52–62.
 58. Lin J., Cook N.R., Albert C. i wsp. Vitamins C and E and beta carotene supplementation and cancer risk: a randomized controlled trial. *J. Natl. Cancer Inst.* 2009; 101: 14–23.
 59. Byers T., Guerrero N. Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; 62 (supl 6): 1385–1392.
 60. Howe G.R., Hirohata T., Hislop T.G. i wsp. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 1990; 82: 561–619.
 61. Cameron E., Campbell A. The orthomolecular treatment of cancer. II. Clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer. *Chem. Biol. Interact.* 1974; 9: 285–315.
 62. Cameron E., Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1976; 73: 3685–3689.
 63. Cameron E., Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: reevaluation of prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1978; 75: 4538–4542.
 64. Murata A., Morishige F., Yamaguchi H. Prolongation of survival times of terminal cancer patients by administration of large doses of ascorbate. *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Suppl.* 1982; 23: 103–113.
 65. Creagan E.T., Moertel C.G., O'Fallon J.R. i wsp. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 687–690.
 66. Moertel C.G., Fleming T.R., Creagan E.T., Rubin J., O'Connell M.J., Ames M.M. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 137–141.
 67. Verrax J., Calderon P.B. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumor effects. *Free Radic. Biol. Med.* 2009; 47: 32–40.
 68. Padayatty S.J., Sun H., Wang Y. i wsp. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 533–537.
 69. Levine M., Wang Y., Padayatty S.J., Morrow J. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 9842–9846.
 70. Konopacka M. Rola witaminy C w uszkodzeniach oksydacyjnych DNA. *Postępy Hig. Med. Dośw.* 2004; 58: 343–348.
 71. Collis C.S., Yang M., Diplock A.T., Hallinan T., Rice-Evans C.A. Effects of co-supplementation of iron with ascorbic acid on antioxidant-pro-oxidant balance in the guinea pig. *Free Radic. Res.* 1997; 27: 113–121.
 72. Yang M., Collis C.S., Kelly M., Diplock A.T., Rice-Evans C. Do iron and vitamin C co-supplementation influence platelet function or LDL oxidizability in healthy volunteers? *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 53: 367–374.
 73. Kirk E.A., Heinecke J.W., LeBoeuf R.C. Iron overload diminishes atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1545–1553.
 74. Chen K., Suh J., Carr A.C., Morrow J.D., Zeind J., Frei B. Vitamin C suppresses oxidative lipid damage *in vivo*, even in the presence of iron overload. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2000; 279: E1406–E1412.
 75. Podmore I.D., Griffiths H.R., Herbert K.E., Mistry N., Mistry P., Lunec J. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1998; 392: 559.
 76. Sestili P., Brandi G., Brambilla L., Cattabeni F., Cantoni O. Hydrogen peroxide mediates the killing of U937 tumor cells elicited by pharmacologically attainable concentrations of ascorbic acid: cell death prevention by extracellular catalase or catalase from cocultured erythrocytes or fibroblasts. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; 277: 1719–1725.
 77. Sweetman S.F., Strain J.J., McKelvey-Martin V.J. Effect of antioxidant vitamin supplementation on DNA damage and repair in human lymphoblastoid cells. *Nutr. Cancer.* 1997; 27: 122–130.
 78. Pflaum M., Kielbassa C., Garmyn M., Epe B. Oxidative DNA damage induced by visible light in mammalian cells: extent, inhibition by antioxidants and genotoxic effects. *Mutat. Res.* 1998; 408: 137–146.
 79. Chen Q., Espey M.G., Krishna M.C. i wsp. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action

- as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005; 102: 13604–13609.
80. Chen Q., Espey M.G., Sun A.Y. i wsp. Ascorbate in pharmacologic concentrations selectively generates ascorbate radical and hydrogen peroxide in extracellular fluid *in vivo*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2007; 104: 8749–8754.
 81. Chen Q., Espey M.G., Sun A.Y. i wsp. Pharmacologic doses of ascorbate act as a prooxidant and decrease growth of aggressive tumor xenografts in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2008; 105: 11105–11109.
 82. Duarte T.L., Almeida G.M., Jones G.D. Investigation of the role of extracellular H₂O₂ and transition metal ions in the genotoxic action of ascorbic acid in cell culture models. Toxicol. Lett. 2007; 170: 57–65.
 83. Gatenby R.A., Gillies R.J. Why do cancers have high aerobic glycolysis? Nat. Rev. Cancer 2004; 4: 891–899.
 84. Langemann H., Torhorst J., Kabiersch A., Krenger W., Honegger C.G. Quantitative determination of water- and lipid-soluble antioxidants in neoplastic and non-neoplastic human breast tissue. Int. J. Cancer 1989; 43: 1169–1173.
 85. Benade L., Howard T., Burk D. Synergistic killing of Ehrlich ascites carcinoma cells by ascorbate and 3-amino-1,2,4-triazole. Oncology 1969; 23: 33–43.
 86. Stone J.R., Yang S. Hydrogen peroxide: a signaling messenger. Antioxid. Redox. Signal 2006; 8: 243–270.
 87. Davies K.J. The broad spectrum of responses to oxidants in proliferating cells: a new paradigm for oxidative stress. IUBMB Life 1999; 48: 41–47.
 88. Padayatty S.J., Riordan H.D., Hewitt S.M., Katz A., Hoffer L.J., Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. CMAJ 2006; 174: 937–942.
 89. Assouline S., Miller W.H. High-dose vitamin C therapy: renewed hope or false promise? CMAJ 2006; 174: 956–957.
 90. Riordan H.D., Casciari J.J., González M.J. i wsp. A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. PR Health Sci. J. 2005; 24: 269–276.
 91. Hoffer L.J., Levine M., Assouline S. i wsp. Phase I clinical trial of i.v. ascorbic acid in advanced malignancy. Ann. Oncol. 2008; 19: 1969–1974.
 92. Rees D.C., Kelsey H., Richards J.D. Acute haemolysis induced by high dose ascorbic acid in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. BMJ 1993; 306: 841–842.
 93. Peña de la Vega L., Lieske J.C., Milliner D., Gonyea J., Kelly D.G. Urinary oxalate excretion increases in home parenteral nutrition patients on a higher intravenous ascorbic acid dose. PEN J. Parenter. Enteral. Nutr. 2004; 28: 435–438.
 94. McEligot A.J., Yang S., Meyskens F.L. Jr. Redox regulation by intrinsic species and extrinsic nutrients in normal and cancer cells. Ann. Rev. Nutr. 2005; 25: 261–295.
 95. Engel R.H., Evens A.M. Oxidative stress and apoptosis: a new treatment paradigm in cancer. Front. Biosci. 2006; 11: 300–312.
 96. Breen A.P., Murphy J.A. Reactions of oxy radicals with DNA. Free. Radic. Biol. Med. 1995; 18: 1033–1077.
 97. Ramanathan B., Jan K.Y., Chen C.H., Hour T.C., Yu H.J., Pu Y.S. Resistance to paclitaxel is proportional to cellular total antioxidant capacity. Cancer Res. 2005; 65: 8455–8460.
 98. Alexandre J., Batteux F., Nicco C. i wsp. Accumulation of hydrogen peroxide is an early and crucial step for paclitaxel-induced cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*. Int. J. Cancer 2006; 119: 41–48.
 99. Ajith T.A., Usha S., Nivitha V. Ascorbic acid and alpha-tocopherol protect anticancer drug cisplatin induced nephrotoxicity in mice: a comparative study. Clin. Chim. Acta 2007; 375: 82–86.
 100. Block K.I., Koch A.C., Mead M.N., Tothy P.K., Newman R.A., Gyllenhaal C. Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic efficacy: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. Cancer Treat Rev 2007; 33: 407–418.
 101. Weijl N.I., Elsendoorn T.J., Lentjes E.G. i wsp. Supplementation with antioxidant micronutrients and chemotherapy-induced toxicity in cancer patients treated with cisplatin-based chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur. J. Cancer 2004; 40: 1713–1723.
 102. Maliakel D.M., Kagiya T.V., Nair C.K. Prevention of cisplatin-induced nephrotoxicity by glucosides of ascorbic acid and alpha-tocopherol. Exp. Toxicol. Pathol. 2008; 60: 521–527.
 103. Kurbacher C.M., Wagner U., Kolster B., Andreotti P.E., Krebs D., Bruckner H.W. Ascorbic acid (vitamin C) improves the anti-neoplastic activity of doxorubicin, cisplatin, and paclitaxel in human breast carcinoma cells *in vitro*. Cancer Lett. 1996; 103: 183–189.
 104. Reddy V.G., Khanna N., Singh N. Vitamin C augments chemotherapeutic response of cervical carcinoma HeLa cells by stabilizing P53. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2001; 282: 409–415.
 105. Casciari J.J., Riordan N.H., Schmidt T.L., Meng X.L., Jackson J.A., Riordan H.D. Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre *in vitro* tumours. Br. J. Cancer 2001; 84: 1544–1550.
 106. Wells W.W., Rocque P.A., Xu D.P., Meyer E.B., Charamella L.J., Dimitrov N.V. Ascorbic acid and cell survival of adriamycin resistant and sensitive MCF-7 breast tumor cells. Free Radic. Biol. Med. 1995; 18: 699–708.
 107. Kassouf W., Highshaw R., Nelkin G.M., Dinney C.P., Kamat A.M. Vitamins C and K3 sensitize human urothelial tumors to gemcitabine. J. Urol. 2006; 176 (4 Część 1): 1642–1647.
 108. Koizumi M., Nishimura T., Kagiya T. Clinical trial of adverse effect inhibition with glucosides of vitamin C and vitamin E in radiotherapy and chemotherapy. J. Cancer Res. Ther. 2005; 1: 239.
 109. Prasad K.N., Hernandez C., Edwards-Prasad J., Nelson J., Borus T., Robinson W.A. Modification of the effect of tamoxifen, cis-platin, DTIC, and interferon-alpha 2b on human melanoma cells in culture by a mixture of vitamins. Nutr. Cancer. 1994; 22: 233–245.
 110. Chiang C.D., Song E.J., Yang V.C., Chao C.C. Ascorbic acid increases drug accumulation and reverses vincristine resistance of human non-small-cell lung-cancer cells. Biochem. J. 1994; 301 (Część 3): 759–764.
 111. Song E.J., Yang V.C., Chiang C.D., Chao C.C. Potentiation of growth inhibition due to vincristine by ascorbic acid in a resistant human non-small cell lung cancer cell line. Eur. J. Pharmacol. 1995; 292: 119–125.
 112. Bahlis N.J., McCafferty-Grad J., Jordan-McMurry I. i wsp. Feasibility and correlates of arsenic trioxide combined with ascorbic acid-mediated depletion of intracellular glutathione for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. Clin. Cancer Res. 2002; 8: 3658–3668.
 113. Dai J., Weinberg R.S., Waxman S., Jing Y. Malignant cells can be sensitized to undergo growth inhibition and apoptosis by arsenic trioxide through modulation of the glutathione redox system. Blood 1999; 93: 268–277.
 114. Grad J.M., Bahlis N.J., Reis I., Oshiro M.M., Dalton W.S., Boise L.H. Ascorbic acid enhances arsenic trioxide-induced cytotoxicity in multiple myeloma cells. Blood 2001; 98: 805–813.
 115. Giommarelli C., Corti A., Supino R. i wsp. Gamma-glutamyltransferase-dependent resistance to arsenic trioxide in melanoma cells and cellular sensitization by ascorbic acid. Free Radic. Biol. Med. 2009; 46: 1516–1526.
 116. Karasavvas N., Cárcamo J.M., Stratis G., Golde D.W. Vitamin C protects HL60 and U266 cells from arsenic toxicity. Blood 2005; 105: 4004–4012.
 117. Taper H.S., Keyeux A., Roberfroid M. Potentiation of radiotherapy by nontoxic pretreatment with combined vitamins C and K3 in mice bearing solid transplantable tumor. Anticancer Res. 1996; 16: 499–503.
 118. Okunieff P. Interactions between ascorbic acid and the radiation of bone marrow, skin, and tumor. Am. J. Clin. Nutr. 1991; 54 (supl. 6): 1281–1283.
 119. Perrone G., Hideshima T., Ikeda H. i wsp. Ascorbic acid inhibits antitumor activity of bortezomib *in vivo*. Leukemia 2009; 23: 1679–1686.
 120. Zou W., Yue P., Lin N. i wsp. Vitamin C inactivates the proteasome inhibitor PS-341 in human cancer cells. Clin. Cancer Res. 2006; 12: 273–280.
 121. Noto V., Taper H.S., Jiang Y.H., Janssens J., Bonte J., De Loecker W. Effects of sodium ascorbate (vitamin C) and 2-methyl-1,4-naphthoquinone (vitamin K3) treatment on human tumor cell growth *in vitro*. I. Synergism of combined vitamin C and K3 action. Cancer 1989; 63: 901–906.
 122. Gilloteaux J., Jamison J.M., Venugopal M., Giammar D., Summers J.L. Scanning electron microscopy and transmission electron microscopy aspects of synergistic antitumor activity of vitamin C — vitamin K3 combinations against human prostatic carcinoma cells. Scanning. Microsc. 1995; 9: 159–173.
 123. Venugopal M., Jamison J.M., Gilloteaux J. i wsp. Synergistic antitumor activity of vitamins C and K3 on human urologic tumor cell lines. Life Sci. 1996; 59: 1389–1400.
 124. Venugopal M., Jamison J.M., Gilloteaux J. i wsp. Synergistic antitumor activity of vitamins C and K3 against human prostate carcinoma cell lines. Cell. Biol. Int. 1996; 20: 787–797.
 125. Jamison J.M., Gilloteaux J., Venugopal M. i wsp. Flow cytometric and ultrastructural aspects of the synergistic antitumor activity

- of vitamin C–vitamin K3 combinations against human prostatic carcinoma cells. *Tissue Cell*. 1996; 28: 687–701.
126. Jamison J.M., Gilloteaux J., Taper H.S., Summers J.L. Evaluation of the *in vitro* and *in vivo* antitumor activities of vitamin C and K-3 combinations against human prostate cancer. *J. Nutr.* 2001; 131: 158–160.
127. Jamison J.M., Gilloteaux J., Taper H.S., Calderon P.B., Summers J.L. Autoschizis: a novel cell death. *Biochem. Pharmacol.* 2002; 63: 1773–1783.
128. Verrax J., Cadrobbi J., Delvaux M. i wsp. The association of vitamins C and K3 kills cancer cells mainly by autoschizis, a novel form of cell death. Basis for their potential use as coadjuvants in anticancer therapy. *Eur. J. Med. Chem.* 2003; 38: 451–457.
129. Zheng Q.S., Zheng R.L. Effects of ascorbic acid and sodium selenite on growth and redifferentiation in human hepatoma cells and its mechanisms. *Pharmazie*. 2002; 57: 265–269.
130. Liu C., Russell R.M., Wang X.D. Alpha-tocopherol and ascorbic acid decrease the production of beta-apo-carotenals and increase the formation of retinoids from beta-carotene in the lung tissues of cigarette smoke-exposed ferrets *in vitro*. *J. Nutr.* 2004; 134: 426–430.
131. Kim K.N., Pie J.E., Park J.H., Park Y.H., Kim H.W., Kim M.K. Retinoic acid and ascorbic acid act synergistically in inhibiting human breast cancer cell proliferation. *J. Nutr. Biochem.* 2006; 17: 454–462.
132. Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2005 roku. Warszawa 2007; 6.