

Vitamina C ad alte dosi nel trattamento del cancro: un'ipotesi suggestiva

La storia della vitamina C come molecola antitumorale è molto controversa. Dotata di caratteristiche redox, vi è l'ipotesi che possa svolgere un ruolo nel contrastare il processo di trasformazione neoplastica e/o nel distruggere le cellule tumorali e alcuni studi in vitro sembrano andare in questa direzione

Domenico Mastrangelo
Lauretta Massai
Leda Lodi
Mariamichela Muscettola
Giovanni Grasso

*Divisione di Scienze Biomediche
 Dipartimento di Scienze Mediche
 Chirurgiche e Neuroscienze
 Università degli Studi di Siena*

La vitamina C (acido ascorbico o ascorbato, nel caso in cui ci si riferisca al sale derivato dall'acido) è, com'è noto, una vitamina essenziale per l'organismo umano che, non essendo in grado di sintetizzarla per proprio conto, deve garantirsi l'apporto esterno mediante l'alimentazione.

Contenuta negli agrumi, nella frutta e in molti vegetali, la vitamina C assunta con gli alimenti, viene solo in piccola parte assorbita per svolgere le sue funzioni, che sono molto complesse e ancora non del tutto chiarite, ma che, a grandi linee, si possono distinguere in:

a: funzione **enzimatica** o "**antiossidante**" o "**fisiologica**". La vitamina C è il coenzima di enzimi che rientrano nel metabolismo ossidativo delle cellule dell'organismo. In questo ruolo è coinvolta nel metabolismo dei neurotrasmettitori, dei lipidi e del collagene¹ e, più in generale, il suo effetto antiossidante protegge l'organismo dall'iperproduzione di radicali dell'ossigeno, che causano danni alle strutture cellulari e conducono a malattia;

b: funzione pro-ossidante o "farmacologica", che è quella che maggiormente ci interessa rispetto ai suoi effetti citotossici sulle cellule tumorali².

Di fatto, le funzioni della vitamina C sono molteplici e complesse³, ma, per i qui presenti scopi è op-

portuno focalizzare la nostra attenzione sulla capacità di questa molecola di funzionare come agente al tempo stesso "riducente" e "ossidante" (*redox*, come si identificano le molecole con questa doppia proprietà) e, come tale, in grado da un lato di contrastare i processi di ossidazione che avvengono nell'organismo e che sono in stretta correlazione con l'invecchiamento e la malattia, incluso il cancro⁴ e dall'altro di combattere il cancro proprio accentuando i processi ossidativi all'interno della cellula tumorale che, diversamente da quella normale, non possiede meccanismi di difesa efficienti contro i processi di ossidazione.

► Vitamina C come molecola redox

Il cancro è una malattia dall'eziologia molto complessa, nella quale giocano un ruolo sia fattori propri dell'organismo (genetici) che fattori ambientali (più recentemente riferiti come epigenetici) e, sebbene agli antiossidanti (quali, appunto, la vitamina C), venga comunemente attribuito un ruolo nel prevenire la trasformazione neoplastica cellulare, il ruolo della dieta nel prevenire la malattia tumorale resta ancora, per molti aspetti, controverso⁵.

In realtà, come sopra anticipato, la vitamina C è una molecola "redox", termine che, in biochimica,

identifica molecole in grado sia di ossidare che di ridurre altre sostanze chimiche⁶ e dunque non è dotata soltanto di capacità riducente (o antiossidante), ma è in grado, a certe condizioni, di funzionare come pro-ossidante.

Normalmente, le reazioni *redox* assicurano che le cellule rispondano adeguatamente ai diversi stimoli ai quali vengono sottoposte. Durante i processi di ossidoriduzione che avvengono nella cellula, si liberano, come sottoprodotti, le cosiddette specie reattive dell'ossigeno (Reactive Oxygen Species o ROS) e un eccesso di queste molecole, che arrecano danni alle strutture cellulari viene riferito come "stress ossidativo"⁷. Si tratta di uno dei fattori che rientrano nel determinismo della stragrande maggioranza delle malattie che affliggono l'uomo, da quelle infiammatorie a quelle degenerative, dall'aterosclerosi alla cataratta, dalle malattie cardiovascolari all'Alzheimer e molte altre ancora⁸⁻¹², incluso il cancro¹³, malattia che si è, specialmente negli ultimi decenni, dimostrata molto vulnerabile alle perturbazioni dell'omeostasi redox (ossia dell'equilibrio tra reazioni di ossidazione e riduzione)¹⁴.

► Tumori e azione dello stress ossidativo

Di fatto, poiché lo "stress ossidativo" è in causa, nel determinismo della malattia tumorale, le cellule tumorali presentano, in generale, al loro interno, aumentati livelli basali di ROS rispetto alle cellule normali, mentre i loro sistemi antiossidanti sono frequentemente compromessi, come se le loro funzioni difensive contro le ROS fos-

sero fortemente diminuite rispetto a quanto avviene per le cellule normali. In conseguenza di ciò, le cellule tumorali sono estremamente sensibili a livelli di ROS che le cellule normali possono tranquillamente sopportare, essendo ancora in pieno possesso di sistemi antiossidanti efficienti¹⁵.

C'è, dunque, un ruolo per la vitamina C, nel contrastare il processo di trasformazione neoplastica e/o nel distruggere le cellule tumorali? Sicuramente esiste un ruolo nell'ambito delle sostanze che si definiscono "antiossidanti" ed è senz'altro anche accertato che, per somministrazione orale (in forma sia di alimenti che di compresse), la vitamina C svolge un ruolo come antiossidante ed è pertanto utile nel potenziare le difese cellulari contro quelle ROS la cui presenza, all'interno della cellula stessa, può condurre alla trasformazione neoplastica; si tratta, tuttavia, di un ruolo generico che la vitamina C condivide con numerose altre sostanze.

Più interessante, per gli scopi di questo articolo, è l'attività della vitamina C nel distruggere le cellule tumorali. Ma in che modo si può realizzare questa condizione? Abbiamo visto che la vitamina C, in quanto molecola "redox", è in grado sia di "ridurre" altre sostanze (e questo, chimicamente, equivale a dire che la vitamina C è un "antiossidante"), che di ossidarle, azione che è esattamente l'opposto della prima. Come e perché, la vitamina C sia in grado uccidere selettivamente le cellule tumorali, risparmiando quelle normali, lo si evince da alcuni principi generali che sono stati, almeno in parte, già illustrati; tra questi:

1. Le ROS, sostanze ossidanti, al-

tamente reattive dal punto di vista chimico, possono trasformare la cellula normale in cellula tumorale; in altri termini, è oggi un fatto riconosciuto che nell'eziologia della malattia tumorale rientra l'accumulo, all'interno della cellula, di ROS (ma anche di RNS o specie reattive dell'azoto), in grado di distruggere o degradare strutture vitali della cellula stessa, come i lipidi di membrana, le proteine, il DNA, con conseguente danno funzionale e morte cellulare;

2. la cellula tumorale, così trasformata, presenta elevati livelli di ROS e, di conseguenza, una compromessa funzionalità dei suoi sistemi antiossidanti;

3. da quanto esposto deriva il fatto che la cellula tumorale è estremamente più vulnerabile ai ROS di quanto non lo sia la cellula normale, in quanto i sistemi antiossidanti della cellula normale sono ancora efficienti e funzionali, mentre quelli della cellula tumorale, sono definitivamente compromessi.

L'ipotesi è che somministrando alla cellula tumorale sostanze in grado di aumentare i suoi livelli di ROS, questa verrà distrutta, per effetto dei danni apportati dai ROS sulle sue strutture, mentre la cellula normale rimarrà intatta, in quanto i suoi sistemi antiossidanti contrastano efficacemente gli aumentati livelli di ROS.

► Vitamina C per via endovenosa e tumori

La vitamina C che, somministrata per bocca, svolge attività essenzialmente antiossidante, quando somministrata per via endovenosa e a dosi elevate è in grado di raggiungere livelli plasmatici e tissutali dalle 50 alle 100 volte

superiori rispetto a quelli raggiungibili per somministrazione orale. A questi livelli, la vitamina C viene attivamente assorbita dalle cellule tumorali, mediante i cosiddetti "trasportatori di glucosio" (sostanza della quale le cellule tumorali sono particolarmente avida) e, all'interno della cellula, essa si comporta come un pro-farmaco del perossido di idrogeno (che è una delle ROS). A queste condizioni, dunque, la vitamina C si comporta come pro-ossidante, in grado di indurre, all'interno delle cellule, elevate quantità di ROS che, come abbiamo visto, possono distruggere solo le cellule tumorali, che non possiedono più sistemi antiossidanti efficienti, mentre risparmiano le cellule normali, che tali sistemi hanno ancora intatti e perfettamente funzionanti.

► Effetti citotossici della vitamina C ad alte dosi

La storia della vitamina C come molecola antitumorale è molto controversa¹⁶. Fu William McCormick, circa 60 anni fa, a proporre che la vitamina C potesse essere in grado di proteggere contro il cancro, aumentando la sintesi di collagene¹⁷, mentre per Ewan Cameron, l'effetto antitumorale della vitamina C dipendeva essenzialmente dalla sua capacità di inibire l'enzima ialuronidasi prevenendo, in tal modo, la diffusione metastatica del tumore¹⁸.

Ewan Cameron e il due volte premio Nobel Linus Pauling, avevano già dimostrato che la vitamina C, quando somministrata ad alte dosi e per via endovenosa, poteva prolungare la sopravvivenza di malati terminali di cancro¹⁹⁻²⁴, ma quando

la sperimentazione clinica sulla vitamina C nel cancro fu affidata a Charles Moertel, della Mayo Clinic, i risultati delle sue sperimentazioni non confermarono quelli ottenuti da Cameron e Pauling e questa fu presa come la versione "ufficiale" dei fatti relativamente alle proprietà antitumorali della vitamina C^{25,26}; solo più tardi fu evidenziato che i dati di Moertel si riferivano all'uso della vitamina C somministrata per via orale, mentre quelli di Cameron e Pauling prevedevano l'impiego di entrambe le vie di somministrazione (orale e endovenosa) contemporaneamente.

A proposito della vitamina C somministrata per via endovenosa, ciò che è importante notare, è che dai dati di rassegne complete sull'argomento, emerge come anche dosi di 200 g a infusione siano sicure e presentino solo scarsi e irrilevanti effetti collaterali²⁷; in questi termini, la scelta della via di somministrazione è sicuramente ciò che fa la differenza. Infatti, mentre quando somministrata per bocca, a qualunque dose, la vitamina C non supera mai i livelli plasmatici di 100 µM/ml, a causa, essenzialmente, della limitata biodisponibilità e della sua escrezione renale, quando somministrata per via endovenosa e in dosi massicce, raggiunge livelli plasmatici di parecchie centinaia di volte superiori a quelli ottenibili per somministrazione orale e che mai si potrebbero raggiungere per quest'ultima via^{28,29}.

A queste condizioni, la vitamina C, sia nella forma di acido ascorbico, che di sale (sodico, nella nostra esperienza), uccide selettivamente le cellule tumorali, mentre la-

scia perfettamente indenni quelle normali, quando i picchi plasmatici della molecola vengono mantenuti al di sotto della concentrazione di 20 mM/ml^{30,31}. La vitamina C ad alte dosi per via endovenosa rappresenta, dunque, una straordinaria opportunità per un rinnovamento epocale della terapia farmacologica dei tumori, in quanto non solo dotata di una elevata selettività di azione citotossica sulle cellule tumorali, ma, alle dosi impiegate, praticamente priva di effetti collaterali.

Dati questi fatti, il nostro gruppo di ricerca, che opera presso la Divisione di Scienze Biomediche del Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze dell'Università di Siena ha recentemente intrapreso uno studio *in vitro* sugli effetti della vitamina C ad alte dosi nel retinoblastoma, nel melanoma uveale e nella leucemia mieloide acuta, dimostrando che già a concentrazioni 3 mM la vitamina C è in grado di distruggere efficacemente le cellule tumorali in linea continua, *in vitro*³²⁻³⁴.

Questi dati, che sono una indicazione dell'efficacia della vitamina C nel distruggere le cellule tumorali, inducendo, al loro interno, la produzione di perossido di idrogeno con conseguente danno irreversibile alle strutture vitali, lasciano sperare una imminente rivoluzione nella chemioterapia antitumorale che, attraverso l'impiego della vitamina C ad alte dosi e di altre molecole redox (chemioterapia redox), consentirà di arricchire l'armamentario terapeutico con molecole di gran lunga più potenti dei chemioterapici "convenzionali", ma anche quasi totalmente prive di effetti collaterali.

Bibliografia

1. Kojo S. Vitamin C: Basic Metabolism and Its Function as an Index of Oxidative Stress. *Curr Med Chem* 2004; 11: 1041-64.
2. http://www.vitabasix.com/fileadmin/content/produktInfoPDFs/itPDF/ProduktInfo_VitaminaC_IT.pdf
3. http://www.nal.usda.gov/fnic/DRI/DRI_Vitamin_C/95-185_150.pdf
4. http://www.casasalute.it/gestione/uploadFiles/Vitamina_C_e_Saute.pdf
5. Serafini M, et al. Redox Molecules and Cancer Prevention: The Importance of Understanding the Role of the Antioxidant Network. *Nutr Cancer* 2006; 56: 232-240.
6. Gade SK, et al. Redox active molecules cytochrome c and vitamin C enhance heme-enzyme peroxidations by serving as non-specific agents for redox relay. *Biochem and Biophys Res Comm* 2012; 419: 211-4.
7. Yossi G-S, et al. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology* 2001; 40: 959-75.
8. Subash VK et al. Role of antioxidants and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Annals of Biological Research* 2010; 1: 158-73.
9. Agarwal A, et al. Oxidant and antioxidants in human fertility. *Middle East Fertil Soc J* 2004; 9: 187-97.
10. Uttara B et al. Oxidative Stress and Neurodegenerative Diseases: A Review of Upstream and Downstream Antioxidant Therapeutic Options. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 65-74.
11. Guidia I et al. Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 262-9.
12. Maritim C, et al. Diabetes, Oxidative Stress, and Antioxidants: A Review. *J Biochem Mol Toxicol* 2003; 17: 24-38.
13. Dawane JS, Pandit VA. Understanding Redox Homeostasis and Its Role in Cancer. *J Clin Diagn Res* 2012; 6: 1796-1802.
14. Verrax J et al. Redox-Active Quinones and Ascorbate: An Innovative Cancer Therapy That Exploits the Vulnerability of Cancer Cells to Oxidative Stress. *Anticancer Agents Med Chem* 2011; 11: 213-21.
15. Trachootham D et al. Targeting cancer cells by ROS-mediated mechanisms: a radical therapeutic approach? *Nat Rev Drug Discov* 2009; 8: 579-91.
16. Padayatty SJ, Levine M. Reevaluation of ascorbate in cancer treatment: emerging evidence, open minds and serendipity. *J Am Coll Nutr* 2000 19: 423-5.
17. McCormick WJ. Cancer: the preconditioning factor in pathogenesis; a new etiologic approach. *Arch Pediatr* 1954; 71: 313-22. (McCormick WJ. Cancer: a collagen disease, secondary to a nutritional deficiency. *Arch Pediatr* 1959; 76: 166-71.
18. Cameron E, Rotman D. Ascorbic acid, cell proliferation, and cancer. *Lancet* 1972; 1: 542.
19. Cameron E, Pauling L. Ascorbic acid and the glycosaminoglycans. An orthomolecular approach to cancer and other diseases. *Oncology* 1973; 27: 181-92.
20. Cameron E, Pauling L. The principal trial of vitamin C in Vale of Leven Hospital. In Cameron E, Pauling L (1993) (eds): Cancer and vitamin C: a discussion of the nature, causes, prevention, and treatment of cancer with special reference to the value of vitamin C. Camino Books, Philadelphia, USA
21. 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.
22. Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *PNAS* 1976; 73: 3685-9.
23. 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 U S A* 1978; 75: 4538-42.
24. Cameron E, Campbell A. Innovation vs. quality control: an 'unpublishable' clinical trial of supplemental ascorbate in incurable cancer. *Med Hypotheses* 1991; 36: 185-9.
25. Creagan ET et al. Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy to benefit patients with advanced cancer. A controlled trial. *N Engl J Med* 1979; 301: 687-90.
26. Moertel CG et al. 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: 137-41.
27. Padayatty SJ et al. Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010; 5: e11414.
28. Chen P et al. Pharmacological ascorbate induces cytotoxicity in prostate cancer cells through ATP depletion and induction of autophagy. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 437-44.
29. Verrax J, Calderon PB. Pharmacologic concentrations of ascorbate are achieved by parenteral administration and exhibit antitumoral effects. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 32-40.
30. Ohno S et al. High-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy in the treatment of patients with advanced cancer. *Anticancer Res* 2009; 29: 809-15.
31. Levine M et al. Vitamin C: a concentration-function approach yields pharmacology and therapeutic discoveries. *Adv Nutr* 2011; 2: 78-8.
32. Mastrangelo D et al. High Doses of Ascorbate Kill Y79 Retinoblastoma Cells In vitro. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013; 4: 1 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000268>
33. Mastrangelo D et al. Megadoses of Ascorbate as a New Chemotherapeutic Approach in Uveal Melanoma: A Preliminary In Vitro Investigation. *J Clin Exp Ophthalmol* 2013, 4: 6 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9570.1000315>
34. Mastrangelo D et al. Megadoses of Sodium Ascorbate Efficiently Kill HL60 Cells in Vitro: Comparison with Arsenic Trioxide. *J Cancer Ther* 2013; 4: 1366-72.