

C-VITAMIN

Kémia

A C-vitamin egy olyan természetes anyag, amely számos gyümölcsben és zöldségben megtalálható. Alapvetően két összetevőből áll: L-askorbinsavból (MW 176) és annak oxidált származékából, az L-dehidro-askorbinsavból. Habár a szervezetben található C-vitamin legnagyobb része redukált formában van jelen, az askorbinsav és a dehidro-askorbinsav egyaránt rendelkezik biológiai aktivitással, valamint oxidációs vagy redukációs (redox-) reakció révén egymásba átalakíthatóak, az askorbinsav-oxidáz és a glutation-dehidrogenáz enzimek segítségével. Az askorbinsav egy 6-szénatomos lakton, amely számos állat képes D-glükózból vagy D-galaktózból szintetizálni a glükuronsav útvonalon. Bizonyos fajok azonban, például az emberek és a főemlősök képtelenek askorbinsavat előállítani, mivel hiányzik a májuktól a gulonolakton-oxidáz, a bioszintetikus út utolsó enzime. Ennek eredményeként az ilyen állatoknak táplálékkal kell askorbinsavat a szervezetükbe juttatni a túléléshez. Az askorbinsav egy erős redukáló ágens (elektron donor), és valószínűleg az összes biokémiai funkciója ennek a tulajdonságának köszönhető (Basu, 1996; Stipanuk, 2000).

Biokémiai szerep

A C-vitamint tekintik a legfontosabb vízben oldható antioxidánsnak az emberi plazmában és az emlősök sejteiben, ahol is olyan mechanizmusok működnek, amelyek újrahasznosítják és akkumulálják a C-vitamint, egy koncentráció-gradienst kialakítva, ami arra utal, hogy a vitamin fontos sejten belüli és sejten kívüli funkciókkal rendelkezik (Duarte, 2005).

Enzimreakciók

Az askorbinsav fontos szerepet játszik számos reakcióban, köztük a mono-oxigenázok vagy di-oxigenázok működésében, amelyek molekuláris oxigént és Fe^{2+} -t vagy Cu^{2+} -t is igényelnek kofaktorként. Az askorbinsav alapvetően két szerepet tölt be: vagy közvetlen elektronforrás az oxigén redukációjához, vagy protektív ágens, ami a Fe és a Cu redukált állapotát tartja fenn.

A C-vitamin nagy koncentrációban található meg az emlősök mellékvesevelőjében. A C-vitamin a dopamin β -mono-oxigenáz kofaktora, ahol hidrogendonorként funkcionál, ez az enzim a noradrenalin szintézisét katalizálja a neuronokban és a mellékvesevelőben. Ez a mono-oxigenáz rendszer tartalmaz, amely a C-vitamin működésének szerves részét képezi, elektronokat vesz át az askorbinsavtól, miközben Cu^{+} -ná redukálódik. Ezek az elektronok ezt követően átkerülnek az oxigénre, majd a dopaminra, amelynek következtében létrejön a hidroxilált végtermék, a noradrenalin. A proteinhez kötött réz is vissza-oxidálódik két vegyértékű állapotba az előbbi reakció folyamán. A noradrenalin ezt követően metilációval adrenalinná alakítható. Az adrenalin serkenti az adenilát-cikláz működését, ami ATP-ből cAMP-t termel. A cAMP lebontását az askorbinsav gátolja, a foszfodiészteráz inhibíciója révén, így az askorbinsav megnöveli a szövetek cAMP-szintjét.

Számos bioaktív peptid működéséhez szükséges, hogy a terminális karboxi-csoportra egy α -amid-csoport kerüljön. Az α -amidálást a peptidil-glicin α -amidáló monooxigenáz

közvetíti, amely egy kétfunkciós enzim, 2 különböző doménnel. Az egyik, a peptidil-glicin α -hidroxiláló monooxygenáz, működéséhez aszkorbinsavat, oxigént és rezet igényel.

Számos reakcióban van szerepük az aszkorbinsavfüggő dioxigenázoknak, amelyek közül sok α -ketoglutarátot igényel kosubsztrátként, és mindegyik kétértékű vasat tartalmaz. Ilyen enzimek például a prolil-4-hidroxiláz és a lizil-hidroxiláz, amelyek a prokollagén prolin és lizin oldalláncainak hidroxilációjáért felelősek, amely reakció elengedhetetlen ahhoz, hogy kialakuljon a kollagén molekula tripla hélix konfigurációja. Ebből következően az aszkorbinsav-hiány abnormális szerkezetű kollagént eredményez, ami hatással van a bőr bazális membránjára, a kötőszövetekre, a kapilláris erekre és a csontok sejtközötti állományára is.

A csökkent karnitin-szint is az aszkorbinsav-hiány következménye lehet. Az L-karnitin a zsírsav-anyagcserében szükséges az acil-karnitin-származékok képzéséhez, amely formában a hosszú láncú zsírsavak képesek a mitokondriumba transzportálódni, ahol a további oxidáció és ATP-képzés zajlik. A karnitin de novo is szintetizálható, lizinből és metioninből egy olyan folyamatban, amely 2 hidroxilációs reakciót tartalmaz. Mindkét enzim, a trimetil-lizin-hidroxiláz és a γ -butirobetain-hidroxiláz is redukáló ágenszt igényel, legnagyobb valószínűséggel aszkorbinsavat.

Összességében a C-vitamin 8, emlősökben található enzim elektrondonorjaként funkcionál. Három a kollagén hidroxilációban vesz részt, 2 a karnitin bioszintézisében, és egy-egy szükséges a noradrenalin bioszintéziséhez, peptidhormonok amidálásához, valamint a tirozin anyagcseréhez

Ismert továbbá, hogy a C-vitamin az egyik olyan faktor, ami befolyásolja a kevert funkciójú oxigenáz rendszer működését, tehát fontos szerepet játszik a zsírban oldható, környezeti eredetű vegyületek eliminálásában.

Egyéb tulajdonságok

A táplálékkal bevitt vas több, mint 90%-a nem hem-vas, de ez nehezebben szívódik fel, mint a hem-vas. Az aszkorbinsav erőteljes mértékben, de dóziszfüggő módon serkenti a nem hem-vas abszorpciót, azáltal, hogy a belekben a vasat redukált formában tartja, így elősegíti a felszívódást. Az aszkorbinsav segíti továbbá a vas vérbe történő transzportját.

Mint erős redukáló ágens, a C-vitaminnak számos biokémiai funkciója van. Az aszkorbinsav egy rövid életű intermedieren, aszkorbinsav szabadgyökön vagy monodehidro-aszkorbinsavon keresztül oxidálódik dehidro-aszkorbinsavvá. Ez az intermedier részt vesz a test reaktív oxigénfajtákkal (ROS) és szabadgyökökkel szembeni antioxidáns védelmében. Az aszkorbinsav antioxidáns működését elősegíti más redukációs ágensek, mint a glutation és a NADH jelenléte, amelyek közreműködnek az aszkorbinsav oxidációs termékeiből történő regenerációjában. Ez az oxidatív károsodás elleni védelem az olyan szövetekben számottevő, ahol nagy mennyiségben keletkeznek oxidáns termékek, és/vagy magas az oxigénkoncentráció, például a neutrofil granulocitákban, a monocitákban/makrofágokban, a tüdőben és a szemben. A szövet és a létrejövő gyök típusától függően az aszkorbinsav semlegesítheti a szuperoxidot, a hipoklórossavat, a szinglet oxigént vagy a hidroxil-gyököket (Sies, 1995). Az aszkorbinsav szerepet játszhat a sejten kívüli oxidánsok átalakításában is, például gátolja az alacsony sűrűségű lipoproteinek oxidatív módosulását, így véd az aterogenezis ellen, ami az LDL peroxidáció következményeként felléphet (Jialal, 1995). Az extracelluláris aszkorbinsav semlegesítheti azokat az oxidánsokat is, amelyek az aktivált neutrofil granulocitákból vagy makrofágokból szabadulnak fel.

Redukáló tulajdonságainak köszönhetően az aszkorbinsavnak szemmel láthatóan nagy szerepe van a nitrit scavenging-ben. A nitrit a számos különböző élelmiszerrel elfogyasztott nitrátból képződik, és ezt követően a gyomorban amidálódhat, melynek következtében potenciálisan karcinogén nitrozo-vegyületekké alakul. Az aszkorbinsav képes gátolni a nitrozaminok kialakulását, mivel nitrit scavenger aktivitása sokkal gyorsabb, mint az amin-nitrit reakció. (Tannenbaum, 1991). Egészséges önkéntesekkel végeztek kutatásokat, akik nitrozo-vegyületek kialakítására alkalmas prekursor- és aminforrásként halételeket kaptak, valamint nitráttartalmú ivóvizet, és megállapították, hogy az aszkorbinsav napi 1 g dózisban szignifikánsan csökkentette a rákkeltő N-nitrozodimetilamin (NDMA) megnövekedett mennyiségét (Vermeer, 1999).

Javasolt napi adag

Az aszkorbinsav mind az állatoknál, mind az embernél széles körben használt táplálék-kiegészítő.

A C-vitamin státusza emberben az étrendi beviteltől, a metabolikus igénytől és a vese klirensztől függ. A jelenlegi C-vitamin bevitelre vonatkozó RDA-előírás egészséges, nemdohányzó férfiak vagy nők számára 60 mg/nap. Ez azon az átlagos, 46 mg/napos igényen alapul, amely a hiánybetegség, a skorbut kialakulásának megakadályozásához szükséges. Az RDA az a napi átlagos étrendi beviteli mennyiség, ami közel minden egészséges felnőtt egyén tápanyagszükségleteit fedezi, de mivel a megnövelt bevitel az olyan krónikus betegségek, mint a rák és a szívbetegségek előfordulásának veszélyét csökkenti, emiatt napi 90-100 mg elfogyasztása szükséges, és javasolták egy új, 120 mg/napban meghatározott RDA mennyiség bevezetését (Carr, 1999). Az olyan fontos életműködések, mint az immunválasz, a tüdőfunkciók és a vasszívás, mind a C-vitamin beviteltől függnek, és legkevesebb napi 150-200 mg már képes ezeket a funkciókat serkenteni. Az emberek esetében nagy mennyiségben áll rendelkezésre bizonyíték arra nézve, hogy a C-vitamin készletek az akut vagy krónikus betegségek idején, például rákbetegségekkor kiürülnek. Ilyen körülmények mellett, amikor a C-vitamin szintje lecsökken, a normális koncentráció eléréséhez még nagyobb aszkorbinsav-bevitelre van szükség. Az irodalom szerint a 200 mg-os, és az ennél sokkal nagyobb napi bevitel is biztonságos (Weber, 1996). Számos kutatás széleskörű áttekintése erősítette meg, hogy az RDA mennyiségnél magasabb C-vitamin bevitel biztonságos. Összesen 8 placebo-kontrollált és 6 nyílt vizsgálatot végeztek, ahol akár 10 g C-vitamint is elfogyasztottak naponta, 3 éven át (Bendich, 1995).

Az aszkorbinsav számos készítmény formájában elérhető. A tabletták általában 50 és 1500 mg között tartalmazzák a vitamint.

Immunfunkciók

Az immunválaszban résztvevő sejtek igen nagy koncentrációban tartalmazzák a C-vitamint, ez akár 40-60-szerese lehet a plazmában található szintnek. Az időskori és a krónikus elváltozások, mint a rák, összefüggésben állnak az immunrendszer gyengülésével, valamint kísérőjelenségként a C-vitamin alacsony szintje figyelhető meg a plazmában és a leukocitákban (Basu, 1996). Az aszkorbinsav valószínű szerepe a rák megelőzésében és kezelésében többek között az immunrendszer erősítése (Head, 1998). Habár kevés bizonyíték áll rendelkezésre arra nézve, hogy a C-vitamin részt vesz a humorális immunválaszban (az immunoglobulinok termelésében), elősegítheti a

kemotaxist, csökkentheti az allergiás reakciókat és megnövelheti az interferon-termelés mértékét (Anderson, 1981).

KLINIKAI FARMAKOLÓGIA

A C-vitamin a legtöbb állat szervezetében, köztük a kutyáknál is, természetes úton szintetizálódik.

Felszívódás, megoszlás, anyagcsere és kiválasztás

Felszívódás

A felszívódás emberek esetében a szájüregben, a gyomorban és a vékonybélben zajlik. A szájüregben az abszorpció passzív diffúzióval történik, míg a gasztrointesztinális felszívódás egy karrier-mediált aktív transzport rendszeren keresztül zajlik, ami feltehetően Na⁺-függő. Ez a rendszer telítődik, ha a mukózában a C-vitamin koncentrációja meghaladja a 6 mmol/L-t, és ez lehet az oka annak, hogy a táplálékból történő C-vitamin felszívódás mértéke növekvő bevitel hatására csökken (Hornig, 1980). Orális beadást követően a biológiai hozzáférhetőség közel 100%-os, ha az egyszeri dózis nem haladja meg a 200 mg-ot, de kimutatták, hogy embernél 1 g-os egyszeri dózis 75%-ra csökkentette azt, 1250 mg 50%-ra, míg 5 g-os egyszeri dózist követően a hozzáférhetőség mindössze 20%-osnak mutatkozott (Levine, 1996). Egy három hónapig tartó kísérlet során napi 50 és 1000 mg-os dózis orális beadását követően vizsgálták a szérum reakciót 54 japán alany esetében, akik életkora 40 és 69 év között oszlott meg. Az eredmények azt mutatták, hogy nagy dózis hatására a szérum aszkorbinsav-koncentrációja szignifikáns mértékben növekedett, 88-95%-kal magasabb volt, mint a kontroll csoport esetében. A stabil egyensúlyi állapot 1 hónap elteltével alakult ki, és ezt követően fennmaradt (Sasaki, 2000).

Napi 60 mg C vitamin (az RDA-nak megfelelő mennyiség) elfogyasztása esetén a koncentrációja a plazmában körülbelül 0,8 mg/dl (45 mikroM) és a test tartaléka megközelítőleg 1500 mg. Ha a bevitt 200 mg/nap fölé emelik, a testben tárolt mennyiség kb. 2500 mg-ra nő, a plazma-koncentráció pedig kevesebb, mint 2 mg/dl.

A C-vitamin farmakokinetikáját 17 egészséges alanyon vizsgálták, hogy megállapítsák, változik-e a plazma-koncentráció, ha különböző úton történik a beadás. A biológiai hozzáférhetőséggel kapcsolatos adatokat a stabil egyensúlyi állapot beállta után vették fel, különböző dózisok esetében, amelyek 0,015-1,25 g között oszlottak meg. Az eredmények azt mutatták, hogy bármilyen C-vitamin dózist is adtak intravénásan (iv), a plazma-koncentrációk átlagos csúcserőke szignifikánsan, a legnagyobb dózis esetében 6,6-szer magasabb volt, mint amikor ugyanazokat a dózisokat szájon át adagolták. Érdekes megemlíteni, hogy intravénás adagolás esetén a dózis emelésével a C_{max} is nőtt, míg orális bevitt követően azt tapasztalták, hogy a C_{max} értéke plató fázist ért el. Az 1,25 mg-os orális dózis átlagosan 187 µmol/L C_{max} szintet eredményezett. A C-vitaminra vonatkozóan alkalmazott 3-szakaszos PK modell alapján azt a predikciót állapították meg, hogy egyszeri 3 g-os orális dózis a C_{max} értékét mindössze 206 µmol/L-ra növelné. Még ha az adagolást 3 óránként ismétlik, abban az esetben is a becslések szerint a 3 g-os orális dózis legfeljebb 220 µmol/L C_{max} csúcserőket eredményezhet. Ezzel ellentétben a 3 g-os intravénás dózis esetében 1760 µmol/L C_{max} értéket jósoltak, míg az 50 g-os iv adag 13 350 µmol/L C_{max} szintet eredményezett. A kísérletben 1,25 g-os dózis esetén a vizeletben mérhető koncentrációk csúcserőke 3,5-szer magasabb volt intravénás beadást követően, mint ha szájon át adagolták ugyanezt a

dózist. Az adatok azt sugallják, hogy a C-vitamin plazma-koncentrációja erős kontroll alatt áll orális adagolás esetén, míg az intravénás bevitel kikerüli ezt a kontroll-mechanizmust, és így sokkal magasabb plazmakoncentrációt eredményez (Padayatty, 2004).

Megoszlás

Emberek és állatok esetében a felszívódást követően az aszkorbinsav a plazmában található meg. Az aszkorbinsav transzportja egy karrier protein segítségével zajlik, amely Na⁺- és energiafüggő, míg a dehidro-aszkorbinsav szállítása ennél 10-20-szor gyorsabb, és Na⁺-, valamint energiafüggetlen (Welch, 1995). Mivel vízben oldható és nem kötődik proteinhez, az aszkorbinsav mennyisége gyorsan kiegyensúlyozódik a sejten belüli és kívüli kompartmentumok között. Az aszkorbinsav koncentrációja számos szövetben 5-100-szor magasabb, mint a plazmában. Az aszkorbinsavat akkumuláló sejtek és szövetek közé tartozik a mellékvese, az agyalapi mirigy, a szemlencse, az agy, a máj, a lép, a vesék, a szívizom és a leukociták. A C-vitamin főként redukált formájában, aszkorbinsavként található meg a szervezetben, az oxidált formája kevesebb, mint 10%-ot tesz ki. Az aszkorbinsav és a dehidro-aszkorbinsav transzportja a szubsztrát hozzáférhetőségétől függ. Az aszkorbinsav az elsődleges szubsztrát normális, nem oxidáló körülmények között, és ott, ahol az aszkorbinsav akkumulációja az aszkorbinsav transzporter közreműködésével zajlik. Amint azonban oxidánsok termelődnek, dehidro-aszkorbinsav képződik, amely a sejtekbe transzportálódik, és aszkorbinsavvá redukálódik. A sejten kívüli aszkorbinsav oxidáció és az azt követő sejten belüli redukció az aszkorbinsav újrahasznosítási ciklusa, és általában akkor zajlik le, amikor diffúzibilis oxidánsok vannak jelen és megnövekedett mennyiségű sejten belüli aszkorbinsav használódhat el az oxidáns semlegesítésére. Például a neutrofil granulociták esetében a feltételezett aszkorbinsav transzporter extracelluláris aszkorbinsavat szállít, és feltehetően mikroM koncentrációkat tart fenn a sejteken belül. Aktiváció hatására a neutrofil granulociták reaktív oxigénfajtákat szekretálhatnak, amelyek oxidálhatják az aszkorbinsavat. A keletkező dehidro-aszkorbinsavat a glükóz transzporter izoenzimek gyorsan továbbítják abba a sejtbe, ahol azonnal aszkorbinsavvá redukálódik vissza, elsődlegesen a glutation-függő glutaredoxin által. Az aszkorbinsav visszanyerési ciklusa így lehetővé teszi, hogy a sejtek gyorsan növeljék a sejten belüli aszkorbinsav-koncentrációt, ami egy potenciális védekező mechanizmus (Stipanuk, 2000).

A felnőtt emberek esetében az átlagos felezési idő körülbelül 20 nap, 1 mg/kg/nap turnoverval és 1500 mg testben tárolt összes mennyiség mellett. Az aszkorbinsav napi felhasználása viszonylag állandó, körülbelül 0,2 mg/kg zsírmentes tömeg. Így egy olyan embernek, aki 70 kg-os testtömeeggel rendelkezik, a testben található készlet fenntartásához 14 mg C-vitamint kell fogyasztania egy nap (Basu, 1996).

Anyagcsere és kiválasztás

Az egészséges felnőttek a testen belüli C-vitamin készletük 3-4%-át veszítik el naponta. A C-vitamin metabolizmusa során ember esetében a dehidro-aszkorbinsav diketogulonáttá hidrolizálódik, irreverzibilisen, ami ezt követően oxálsavvá és treonsavvá oxidálódik. Ezek az anyagcsere-termékek, kis mennyiségű aszkorbinsav-2-szulfáttal és metabolizálatlan aszkorbinsavval együtt, kiválasztódnak a vizeletbe.

Ahogy az anyagcsere-termékek esetében is, a C-vitamin kiválasztása az embernél lioxonsav, xilonsav és xilóz formájában is megtörténhet, amelyek a diketogulonát decarboxilációját követő bomlástermékek. Továbbá a C-vitamin egy kis része (< 2%) CO₂-dá metabolizálódik, és kilégzés útján távozik a szervezetből. A tengerimalacok esetében azonban a C-vitamin 60-70%-a CO₂-ként távozik a szervezetből. Az ember esetében azonban számos tényező növelheti a CO₂-dá történő oxidáció arányát, beleértve a bevitt C-vitamin mennyiségét, feltehetően annak következtében, hogy a belekben a nem felszívott C-vitamin preszisztémás mikrobiológiai lebontásra kerül. A vas toxicitás szintén egy olyan tényező, ami serkenti a C-vitamin oxidációját, ami haemosiderosisban szenvedő betegek esetében megfigyelhető.

A C-vitamin általános metabolizmusát a bevitel mennyisége befolyásolja. Fiziológias mennyiségből kevesebb, mint 10% választódik ki aszkorbinsavként és 90% anyagcsere-termékként, míg ennek fordítottja történik akkor, ha nagy dózist (1-2 g) fogyasztanak belőle. A vese tubulusok C-vitamin reabszorpciós képessége csökken, ha a plazmaszintek eléri a 0,75-1,0 mg/dl-t, ami megmagyarázza, miért haladja meg nagyon ritkán a plazma koncentráció az 1,4 mg/dl fölötti értéket igen magas beviteli szintek ellenére is (Basu, 1996).

KLINIKAI TAPASZTALATOK

C-vitamin és rák

A tény, hogy a hagyományos terápiás módok súlyos mellékhatásokat okozhatnak és bizonyos ráktípusok csekély túlélési esélyekkel járnak, elősegítette, hogy a rák alternatív gyógyítási módszereit is egyre inkább kipróbálják. A molekuláris biológia fejlődése megnövelte annak valószínűségét, hogy a rák kezelés egyre inkább az olyan beavatkozásokra épüljön, amelyeket együttesen kemoprevenciónak hívnak, ez olyan hatóanyagok alkalmazását jelenti, amelyek a rák kialakulását gátolják, késleltetik vagy visszafordítják. Az oxidatív stressz, amelyet az oxidánsok termelésének növekedése vagy a fiziológias antioxidáns-rendszerek hibás működése okozhat, rák kialakulásához vezethet (Bjelakovic, 2004), és ennek hatására az antioxidáns kiegészítők használata széles körben elterjedt. Az aszkorbinsav, melynek hiánya sokszor megfigyelhető rákbetegek esetében (Head, 1998) és amely egy vízben oldható erős antioxidáns, az egyetlen táplálékkiegészítő, amit a rákbetegek széles körben alkalmaznak (Block, 2003). Az aszkorbinsav feltételezett hatásmechanizmusai az alábbiak:

- a) az immunrendszer működésének serkentése
- b) a tumorok elszigeteléséhez szükséges kollagéntermelés stimulálása,
- c) a hialuronidáz gátlása, amely a tumor körüli alapállományt sértetlenül tartja és megakadályozza az áttétek képződését
- d) az onkogén vírusok gátlása
- e) a rákműtétek utáni sebgyógyulás felgyorsítása
- f) bizonyos kemoterápiás ágensek hatásának felerősítése
- g) más kemoterápiás anyagok, pl. adriomycin mérgező hatásának csökkentése
- h) a szabad gyökök által okozott károk megelőzése
- i) a rákkeltő anyagok semlegesítése

Egyes skót és japán kutatások rámutattak arra is, hogy a nagy dózisban alkalmazott C-vitaminnak potenciális pozitív hatása van a végső stádiumban lévő rákbetegségek kezelésében (Head, 1998), valamint megnövelheti a túlélés idejét (Block, 2003), habár

ezek az eredmények vitatottak, mivel legtöbbjük nem ellenőrzött kísérletekből vagy nem hivatalos beszámolókból származik. Az eredmények vitatott mivolta részben annak is tulajdonítható, hogy eltérő adagolási rendet alkalmaztak a különböző vizsgálatokban. Egészséges alanyokon végzett, a dózis koncentrációval kapcsolatos kísérletek eredményei szigmoidális összefüggést mutattak az orális adag mértéke, valamint a plazma és szövet C-vitamin koncentrációja között, éppen ezért az optimális adagolás kritikus fontosságú intervenciós vizsgálatok esetén (Padayatty, 2003), ahogy az is, hogy a rosszindulatú sejtekre citotoxikus vérszinteket elérjék. Ha az aszkorbinsavat elég nagy dózisban adagolják ahhoz, hogy a plazmakoncentráció afölötti szinten maradjon, ami in vitro toxikusnak bizonyult a tumorsejtek számára, lehetőség nyílik a tumorsejtek szelektív elpusztítására, más citotoxikus ágensek működéséhez hasonlóan. Sajnos az aszkorbinsavval és a rákkal kapcsolatos legtöbb vizsgálat nem használt elég nagy dózist a magas plazmakoncentráció eléréséhez (Riordan, 1995), bár ez nem minden esetben igaz. Mindazonáltal a legtöbb ember az étrendje részeként nem fogyaszt optimális vitaminmennyiséget, és az antioxidáns vitaminok, köztük a C-vitamin alacsony szintje növelheti a krónikus betegségek kialakulásának kockázatát (Fletcher, 2002). Igaz azonban, hogy a megfigyelésen alapuló tanulmányok ellentmondásos eredményeket produkáltak, amelyek az étrendi bevitel vagy a szérumszint és a rák kockázata közötti összefüggéseket vizsgálták. A szérumszint és az étrend antioxidáns-tartalmával, köztük a C-vitaminnal kapcsolatos számos tanulmány azt sugallja, hogy a megelőzéshez, például a petefészekrák (Fleischauer, 2001) esetében, a jelenlegi US RDA-nál jóval magasabb szintekre lenne szükség. A gyümölcsben és így C-vitaminban is gazdag étrend összefüggésbe hozható a szájüregben, a nyelőcsőben, a gyomorban, a vastagbélben vagy a tüdőben kialakuló rák kisebb kockázatával, de egyes kísérletekben nem találtak erős kapcsolatot abban az esetben, ha a vitamint kiegészítőként adagolták. Ez a tény ahhoz a feltételezéshez vezetett, hogy a védelem a C-vitamin más tápanyagok és bioaktív vegyületek komplex keverékével együtt történő fogyasztása miatt alakul ki (Byers, 1995). Az aszkorbinsav hatása az eltelt időtől is függhet, eltérő hatásokat eredményezve a különböző, vizsgált fajok és szervek esetében (Chan, 1998). A C-vitamin használatára vonatkozó, a rák kezelésében alkalmazott egyik protokoll kiemeli a folyamatos, meghatározatlan idejű kezelés fontosságát, a folyamatosságra és a megszakítás mellőzésére helyezve a hangsúlyt (Cameron, 1991).

A C-vitamin használata a rák kockázatának csökkentésében

Egy 12 000 felnőttel elvégzett, randomizált, kettős vak vizsgálat során felfedezték, hogy az alacsony dózisú antioxidáns-pótlás csökkentette a rák kialakulásának veszélyét a férfiaknál, de a nőknél nem. Ebben a tanulmányban az egyének napi rendszerességgel kaptak étrend-kiegészítőket, különböző antioxidáns vitaminokkal és ásványi anyagokkal, többek között 120 mg C-vitamint, 30 mg E-vitamint, vagy placebót. A szérumszint koncentráció alapvonalának küszöbértékét 11,4 mikromol/L-ben határozták meg a C-vitamin esetében (0,3 mikromol/L a béta-karotin, és 15 mikromol/L az E-vitamin esetében). 7 és fél évvel később a rákban megbetegedett férfiak aránya nagyobb volt ott, ahol a szérumszint koncentrációk a 3 vitamin esetében a küszöbérték alatt voltak. A rák kialakulásának veszélye nagyobb volt azoknál a férfiaknál, akiknél a C-vitamin vagy az E-vitamin esetében a szérumszint koncentráció alapvonala a küszöb alatt helyezkedett el (Galan, 2005). A férfiakra gyakorolt pozitív hatást részben megerősíti egy 10 évig tartó, mortalitással kapcsolatos tanulmány, ahol 11 000, 25 és 74 év közötti amerikai felnőttet vizsgáltak. A standardizált mortalitási arány (SMR) növekvő C-vitamin bevitel hatására a férfiaknál (0,78) alacsonyabb volt a nőkhöz (0,86) képest, minden ráktípus esetében. Nem

volt egyértelmű összefüggés az egyes ráktípusok kialakulási helyét illetően, kivéve talán a nyelöcső és a gyomorrák esetében lehetséges negatív relációt a férfiak esetében (Enstrom, 1992).

Számos járványtani tanulmány mutatott rá az aszkorbinsav étrendi és kiegészítőként történő fogyasztásának fontosságára a különböző ráktípusok, köztük a húgyhólyag-, a mell-, a méhnyak-, a kolorektális, a nyelöcsővi, a tüdő-, a hasnyálmirigy-, a prosztatata-, a nyálmirigy-, a gyomorrák, a leukémia és a non-Hodgkins limfóma megelőzésében (Head, 1998).

Más epidemiológiai és környezet-tanulmányok rámutattak arra, hogy az L-aszkorbinsav protektív hatású, különösen az olyan nem hormonfüggő rosszindulatú elváltozások esetén, mint a száj-garatüregi tumorok (Chan, 1998). Az 1985 és 1993 közötti, étrendi antioxidáns-bevitellel és a rák megelőzésével foglalkozó járványügyi irodalom áttekintése rávilágít arra, hogy a tüdőrák esetében elég csekély bizonyíték áll rendelkezésünkre a C-vitamin védő hatásával kapcsolatban (a 6 étrendi vizsgálat közül 2). A légutak és az emésztőtraktus felső szakaszában kialakuló rák típusok (szájüreg, gége és garat) és a méhnyakrák esetében feltételezhető a védő hatás (4 tanulmány az 5-ből). A rendelkezésre álló adatok azonban nem támasztották alá az étrendi C-vitamin védő hatását a vastagbél-, a mell- és a prosztatarák esetében (Flagg, 1995).

Az Olaszországban végzett eset-kontroll vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a friss zöldségben és gyümölcsben gazdag étrend megvéd a legtöbb epitheliális eredetű rák kockázatától. Az egyes vizsgált antioxidánsok szerepét illetően, az A, C és E vitamin jelentős mértékű negatív összefüggést mutatott a szájüregi, garati, nyelöcsővi és mellrák kialakulásának kockázatával, míg az A, C és B6 vitaminra ez igaz volt a kolorektális rák esetében is (La Vecchia, 2001). Egy, populáció alapú, Svédországban végzett prospektív tanulmány, amely 59 000 nőt vont be, megállapította, hogy ugyan nincs általános összefüggés az aszkorbinsav, a retinol, a bétakarotin és az E-vitamin bevitel, valamint a mellrák előfordulása között, az aszkorbinsav nagy mennyiségű bevitel fordítottan arányos a mellrák előfordulásával a túlsúlyos nők között (BMI>25, veszélyeztetettségi arány 0,61), valamint azoknál a nőknél, akik a legtöbb linolsavat fogyasztották (HR 0,72) (Michels, 2001).

A placebo-kontrollált vizsgálatok áttekintése, amelyek az anti-oxidáns kiegészítők (A, C és E vitamin szelénnel, különféle kombinációkban vagy külön-külön) alkalmazásának hatásait mérték fel, azt mutatta, hogy a kiegészítők egyike sem védett a nyelöcső-, a gyomor-, a kolorektális és a hasnyálmirigy- ellen, sőt, növelte az általános mortalitást (Bjelakovic, 2004). Ehhez hasonlóan, prospektív vizsgálatokból származó adatok szintén csak kis mértékű kockázat csökkenést támasztanak alá (Verhoeven, 1997), vagy egyáltalán nem erősítik meg a C és E vitamin, valamint a mellrák kockázata közötti összefüggéseket (Zhang-Shumin, 2004). Egy másik prospektív vizsgálatban, amibe 34 000 menopauza utáni nőt vontak be, megbecsülték az étrendi antioxidáns vitamin bevitel és a mellrák kialakulási veszélye közötti összefüggéseket. Azt találták, hogy azoknak a nőknek, akik legalább 500 mg C-vitamint fogyasztottak egy nap, kiegészítésként, a mellrák kialakulásának relatív kockázata 0,79-nek bizonyult azokhoz képest, akik nem kaptak C-vitamin pótlást. A különbség azonban nem volt szignifikáns, és csekély bizonyítékkal szolgált arra vonatkozóan, hogy a C-vitamin bevitel mértéke összefüggésbe hozható a mellrák kockázatával (Kushi, 1996).

Egy másik tanulmányban a gyomorrák mortalitása, valamint a C-vitamin és más vitamin kiegészítők rendszeres (>15 alkalom/hónap) alkalmazása közti összefüggéseket mérték fel, több mint 1 millió amerikai felnőtt esetében, és azt találták, hogy ugyan nem

számottevően, de a gyomorrák mortalitás kockázata csökkent. A jelentkezők a C-vitamint rendszeresen, bár rövid ideig (<10 év) használták az adatok felvételekor. Az E vitamin vagy a multivitaminok esetében nem jelentkezett pozitív hatás, függetlenül attól, hogy mennyi ideje használták azokat (Jacobs, 2002).

A nyelőcső laphámsejt karcinóma és a nyelőcső adeno-karcinóma kezelésével kapcsolatosan Svédországban végeztek tanulmányokat egy, az egész országra kiterjedő, populáció alapú eset-kontroll vizsgálat során. Azok az alanyok, akik nagy mennyiségben fogyasztottak párhuzamosan C-vitamint, bétakarotint és alfa-tokoferolt, 40-50%-kal alacsonyabb veszélynek voltak kitéve mindkét ráktípus esetén azokkal szemben, akiknél alacsony volt a bevitel mértéke. Az antioxidáns bevitel nem volt összefüggésben a gyomorszáj-adenokarcinóma kialakulásának kockázatával. Külön-külön a C-vitamin és a bétakarotin jobban csökkentették a nyelőcső-karcinóma veszélyét, mint az alfa-tokoferol. Az adatok arra utalnak, hogy a negatív összefüggések erőteljesebbek olyan alanyok esetében, akik magasabb oxidatív stressznek voltak kitéve, mint például a dohányzás esetében (Terry, 2000). Érdekes, hogy egy másik, a svéd populáción alapuló tanulmány során azt állapították meg, hogy az aszkorbinsav szignifikáns, dózisfüggő negatív összefüggést mutat a gyomorrák összes altípusával, 40 és 60% közötti kockázat csökkenés mellett (Ekstroem, 2000).

Bizonyos prospektív epidemiológiai tanulmányok arra utalnak, hogy az étrendi C-vitamin mennyisége és a tüdőrák kialakulásának kockázata negatív relációban áll egymással, de az aszkorbinsav prediagnosztikus plazma koncentrációit alkalmazó kísérletek nem támasztották alá, hogy a C-vitamin kapcsolatba hozható a tüdő karcinogenezissel (Virtamo, 1999).

A nyálmirigyrák ritkán fordul elő, de egy populáció alapú kontroll vizsgálat azt állapította meg, hogy 200 mg/napnál nagyobb C-vitamin bevitel hatására 60%-kal csökkent ennek a ráktípusnak a kialakulási kockázata, a 100 mg-nál kevesebb napi adaghoz képest, és hogy a karotin és az E-vitamin esetében megfigyelt negatív összefüggések mértéke csökkent, amikor azokat a C-vitamin bevitelhez igazították (Horn-Ross, 1997).

C-vitamin és rákkezelés

A rákbetegek esetében jelentős mértékű az aszkorbinsav-hiány és ez azt jelzi, hogy megnövekedett igény áll fenn számos, az aszkorbinsavhoz kötődő mechanizmus elősegítésére, amik a rosszindulatú betegség elleni védekezés alapját képezik. Egy nyílt tanulmány eredményei alapján, ahol 100 végső stádiumban lévő rákbetegnek adtak C-vitamint kiegészítőként, azt állapították meg, hogy az átlagos túlélési idő négyszer magasabb volt, mint az 1000, nem kezelt történeti kontroll páciens esetében. A túlélési időtartam görbéinek elemzése azt mutatta, hogy a kezelt betegek 90%-ánál a kontrollcsoport értékeinek egy harmada volt megfigyelhető, míg a maradék 10% sokkal nagyobb túlélési idővel rendelkezett, átlagban a kezeletlen kontrollcsoport értékeinek 20-szorosát mutatták (Cameron, 1976).

Egy adatbank, amely egy 4 és fél éves időszak alatt vette fel az adatokat Skócia három körzeti kórházában, az ott kezelt rákbetegekkel kapcsolatosan, azt mutatta, hogy a 2084 rákbeteg közül 1826 gyógyíthatatlan állapotba jutott. Utóbbiak közül 294 kapott aszkorbinsav-pótlást, míg 1532 nem. Az elemzés azt mutatta, hogy az aszkorbinsav kiegészítővel élő betegek általános túlélési idejének mediánja 343 nap, majdnem a duplája a pótlás nélküli csoportnak (Cameron, 1991). A C-vitamin kiegészítők

használatát a végső stádiumban lévő rákbetegeknél Japán 2 kórházában is értékelték. Az eredmények szerint az egyik kórházban az átlagos túlélési idő 43 nap volt 44 alacsony aszkorbinsav-szintű betegnél, de 246 nap és jobb életminőség 55 olyan betegnél, akik nagy dózisban kaptak C-vitamin kiegészítőt. A második kórház eredményei hasonlóak voltak (Murata, 1982).

A Mayo Clinic tanulmányában 150 előrehaladott állapotú rákbeteg vett részt egy kettős vak vizsgálatban, ami a magas dózisú C-vitamin (10 g/nap) hatását vetette össze ízesített laktóz placebóval. Itt azonban nem születtek az előző feltételezéseket alátámasztó eredmények. A 2 csoport nem mutatott jelentős különbséget a tünetek vagy a teljesítmény státusz változásában, és az összes beteg túlélési idejének mediánja körülbelül 7 hét volt, az egyes túlélési görbék pedig lényegében átfedtek egymással (Creagan, 1979).

A fenti nyílt jelölésű vizsgálatok és más hasonló kutatások pozitív eredményeit sokat bírálták, mivel nem randomizált, kettős vak elrendezésű kísérleteken alapulnak. Viszont ha átfogó indukciós adatelemzéssel vizsgáljuk meg ezeket az eredményeket, megmutatkozik annak erőteljes valószínűsége, hogy a C-vitamin megközelítőleg megduplázza a túlélési időt a C-vitamin-kezelés kezdetéhez képest, függetlenül attól, hogy ez a hagyományos terápia befejezése után zajlott-e, vagy sokkal korábban. Javasolták, hogy a Mayo Clinic tanulmány kapjon egy alternatív értelmezést, ami ezt a nézetet támogatja (Jaffey, 1982).

Bemutatták, *in vitro* és *in vivo* egyaránt, hogy a C és K3 vitamin kombinált adagolása meggátolta a tumor növekedését és meghosszabbította a tumorral rendelkező egerek élettartamát. A kezelés szelektíven elősegítette a tumor kemoterápia és sugárterápia hatását, valamint gátolta az áttétek kifejlődését (Buc, 2002).

A C-vitamin és a daganatos sejtek pusztulása

Az apoptózis csökkentheti a tumor kialakulásának veszélyét, mivel eltávolítja a genetikailag sérült sejteket, és a C-vitamin befolyásolhatja az apoptózist, megvédve ezeket a sejteket a reaktív oxigénfajták által kiváltott sejthaláltól. Az eredmények alapján az adenómával rendelkező betegek esetében negatív linearitás állt fenn az apoptózis és a nagy mennyiségű C-vitamin bevitel között, ami alapján a vizsgálat vezetői azt a következtetést vonták le, hogy az apoptózis magas előfordulása kapcsolatban áll a kolokterális adenómák és a kolokterális rák csökkent kockázatával, a C-vitamin pedig csökkenti az apoptózis gyakoriságát, ezért azon páciensek esetében kerülni kell a használatát, akik kórtörténetében adenóma fordul elő (Connelly, 2003). Azonban kimutatták, hogy a szelektív tumorsejthalált autoszkízis okozza, ami a vitamin indukált tumorsejthalál elsődleges formája (Taper, 2001), és amely számos mechanizmust foglal magában, köztük a vitamin redox ciklusából származó hidrogén-peroxid képződését, oxidációs stresszt, DNS fragmentációt, a nitrogén-monoxid kaspáz -3 aktivációját és a sejtmembrán sérülését, ami az organellummentes citoplazma fokozatos elvesztésével jár. Bizonyos kritikus fontosságú proteinek foszforiláltsági szintjében változások következnek be, amik az NF-kappaB inaktivációjához vezetnek, a tapasztalatok szerint ezek a fő intracelluláris jelátviteli útvonalak, amik működésbe lépnek. Az NF kappaB faktorok fontos szerepet játszanak számos gén transzkripciójában, mind a veleszületett, mind pedig az adaptív immunválaszban.

Kimutatták, hogy a C és K3 vitamin külön-külön a savas és alkalikus DN-ázok (amelyek az állatok és az emberek esetében minden nem nekrotikus tumorsejtben elégtelen mennyiségben vannak jelen) aktivációján keresztül autoszkízist képes indukálni a tumorsejthalál korai szakaszában (Verrax, 2003). Humán prosztata tumorsejteket

(DU145) ültettek olyan nude egerekbe, amelyek elégtelen DN-áz aktivitással rendelkeztek. A C és K3 vitamin kombinált adagolását követően alkalikus DN-áz (DN-áz I) és savas DN-áz (DN-áz II) aktivitást egyaránt detektáltak a krio-metszetekben. A metilénzöld festés kimutatta, hogy a DN-áz expressziót a tumorsejtek DNS-tartalmának csökkenése kísérte, ami különböző sejthalál típusok bekövetkezéséhez vezetett, túlnyomó részt autoszkízishez (Taper 2001).

Megfigyelték *in vitro*, hogy a hidroxikobalamin (B12-vitamin) és a C-vitamin kombinációja szintén tumorsejthalált okoz, különösen az epidermisz eredetű humán gége karcinóma HEp-2 sejtekben, valószínűleg a sejtek redoxrendszerének sérülésének következtében (Akator, 2000).

A C-vitamin és a húgyhólyagrák kezelése

65, biopsziával igazolt, áttétes húgyhólyag karcinómában szenvedő beteg vett részt egy véletlenszerű összehasonlításban, amely az intravezikuláris Bacillus Calmette-Guerin vakcina (BCG) hatását vetette össze nagy dózisú multivitamin alkalmazásával (40 000 unit A-vitamin, 100 mg B6-vitamin, 2 g C-vitamin, 400 egység E-vitamin, és 90 mg cink). Azt állapították meg, hogy 10 hónap elteltével a perkután beadott BCG nem csökkentette szignifikánsan a tumor kiújulás mértékét, viszont jelentős mértékben visszaesett ez a nagy dózisú vitamint kapott betegek esetében (Lamm, 1994). A következő fejezet is tartalmazza egy kísérlet leírását, ami a húgyhólyagrák C-vitaminnal történő kezelésével kapcsolatos

A C-vitamin és a tüdőrák kezelése

Egy kísérletben a C-vitamin hosszú ideig történő, nagy dózisú (5 g/nap) fogyasztását követően szisztematikusan vizsgálták a rákbetegek vérében található C-vitamin mennyiségét. Az eredményeket 24 tüdőrákban szenvedő, és 35 húgyhólyagrákban szenvedő betegnél értékelték ki, nemtől függetlenül. Nem tettek különbséget operálható és nem operálható betegek között. A tanulmány arra az eredményre jutott, hogy kezdetben a legtöbb beteg alacsony (C-hipovitaminózis) vérszinttel rendelkezett, különösen a fiatalabb páciensek, ami gyorsan emelkedett a nagy dózisú C-vitamin kiegészítők hatására, gyakran 1500 mikrog % fölé emelkedve a vérben, ami a normális tartomány felső határa, és amely időben fenntartható maradt. Azt figyelték meg, hogy ezek a magas szintek pozitív hatással bírtak, nagyobb védelmet nyújtottak a rák fejlődésével szemben (Greco, 1982).

A C-vitamin és a gyomorrákban szenvedő vagy arra hajlamos betegek kezelése

A megfigyelések alapján a nagy mennyiségű étrendi C-vitamin fogyasztása megváltoztatja a *Helicobacter pylori* és a gyomorrák közti kapcsolatot. Egy eset-kontroll vizsgálat során 295 beteget vontak be, akik szövettanilag bizonyított gyomorrákban szenvedtek, és egy réteges elemzés során megállapították, az életkor, nem és a gasztritisz kórtörténetének figyelembe vételével, hogy a *H. pylori* szeropozitivitás nem jelentős rizikófaktor akkor, ha nagy mennyiségben fogyasztanak C-vitamint (Kim, 2005). Egy populáció alapú kettős vak vizsgálat során a C-vitamin pótlás hatását mérték fel a szérum pepszinogén-szintjeire, a *H. pylori*-fertőzésre és az A génnel kapcsolatban lévő citotoxinra, krónikus gasztritisszel rendelkező betegek esetében, és a vizsgálatok alátámasztották a vitamin pozitív hatását. Összesen 244 beteg részesült vitaminpótlásban 50 vagy 500 mg/nap dózisban 5 éven át, amely periódus végén a pepszinogén I:II arány változásának különbsége jelentős volt és dózistól függő. Ez arra a következtetésre vezetett, hogy a C-vitamin pótlás megvéd a gyomorban a mukózális atrófia tovább fejlődésétől (Sasazuki, 2003). Nemrégiben, nagy kockázattal rendelkező populációk körében végzett nyomon követő vizsgálatok azt mutatják, hogy az aszkorbinsav megvéd a gyomorrák ellen, amely kialakulásával kapcsolatban a *H. pylori* egy jelentős rizikófaktor (Feiz, 2002). A C és E vitamin szerepét a potenciálisan rosszindulatú DNS-módosulásokkal szembeni védekezésben szintén megvizsgálták. Ebben a tanulmányban olyan betegeket választottak ki, akik hypochlorhydria és a gyomor antioxidánsainak kimerülése miatt nagyobb veszélynek voltak kitéve a gyomorrákkal szemben. Összesen 100 beteg, akik Barrett-oesophagus miatt állandó megfigyelés alatt álltak, és hosszú időtartamban kaptak protonpumpa-gátlót, kapott véletlenszerűen C-vitamint (500 mg), E-vitamint (100 mg) vagy placebót 12 héten keresztül. Habár a gyomorsav aszkorbinsav tartalma és a teljes C-vitamin szintek megnövekedtek a kiegészítőt szedő csoport esetében, a kezelés nem volt hatással a nyálkahártya szintekre, és feltehetőleg ennek következményeként a mukózális malondialdehid mennyiségét és a DNS-károsodás mértékét sem befolyásolta (White, 2002). Egy randomizált, ellenőrzött kemoprevenációs tanulmányt végeztek olyan betegeken, akik szövettani diagnózissal megerősített multifokális, nem metaplasztikus atrófiában és/vagy bél-metapláziában szenvedtek, mindkettő pre-neoplasztikus lézió. A betegeknek *H. pylori* ellenes terápiát jelöltek ki, vagy étrend-kiegészítőt, amely aszkorbinsavat vagy bétakarotint tartalmazott, egy 72 hónapos időtartamra. A regresszió mértékének növekedését figyelték meg mindhárom terápia-típus esetében az atrófiával és bél-metapláziával diagnosztizált betegeknél. A kezelések kombinálásából nem származtak további előnyök (Correa, 2000). Ahhoz, hogy megállapítsák, a *H. pylori* eliminálását követő hosszú távú aszkorbinsav-adagolás képes-e befolyásolni a bél-metaplázia regressziót, 65 betegnek véletlenszerűen 500 mg C-vitamint adtak gyomorba, vagy nem részesítették őket kezelésben 6 hónapon keresztül. Az időszak végén a megfigyelők a kezelt csoport 31%-ánál nem találtak metapláziára utaló jeleket, míg ez az arány a kontroll betegek esetében 3% volt. Emellett a C-vitaminnal kezelt csoport további 20%-ánál, akik krónikus inaktív pangasztritiszben szenvedtek, kiterjedt bél-metapláziával a terápia megkezdésekor, a bél-metaplázia kevésbé kiterjedt antritiszt mutatott a kezelés után (Zullo, 2000). Az orális C-vitamin pótlás hatása a gyomron belüli aszkorbinsavszintekre és a gyomor nyálkahártya DNS károsodására, amit 32P jelöléssel határoztak meg, 43 betegnél volt mérhető. Azon betegek esetében, akiknek normális volt a gyomor nyálkahártyája, a C-vitamin adagolás megemelte a gyomron belüli aszkorbinsav szinteket, de azoknál, akik krónikus atrófiás gasztritiszben szenvedtek, a hatás változó volt. A gyomor nyálkahártya DNS-károsodása a C-vitamin-pótlás hatására a betegek 65%-ánál csökkent, amely alátámasztja azt a járványügyi adatot, miszerint a C-vitaminnak protektív hatása van a gyomorrák kialakulásával szemben (Dyke, 1994).

A C-vitamin és a mellrák kezelése

A hosszú távú, nagy dózisú (3 mg/nap) aszkorbinsav-pótlás hatását vizsgálták 27 nőnél, akiket korai fázisú mellrákkal diagnosztizáltak, és az eredmények azt mutatták, hogy a kezelés nincs hatással a betegség prognózisára. Emellett az 5 éves túlélési mutató nem különbözött az aszkorbinsavat szedő és az azzal nem élő nők esetében (Poulter, 1984).

Egy történeti kohorsz vizsgálatot végeztek Kanadában, 90 női alannyal, akik nem áttétes mellrákban szenvedtek. Azt állapították meg, hogy a túlélési és betegségmentes időszak hossza nem nőtt még igen nagy dózisú antioxidáns multivitamin és ásványi anyag kiegészítő bevétele után sem, amik között a C-vitamin is szerepelt (Lesperance, 2002).

In vitro és állatkísérletek eredményei azonban arra utalnak, hogy a C-vitamin pozitív hatással bír a mellrák esetében. Két humán mellrák-sejtvonalon (MCF 7 és MDA-MB-23) ATP biolumineszcencia vizsgálatot végeztek mikrotiter lemezen, és megállapították, hogy a C-vitamin nagy koncentrációban (100 és 1000 mikrom) citotoxikus aktivitást mutat in vitro (Kurbacher, 1996).

Emellett vizsgálták, hogy milyen hatása van a C-vitaminnak humán emlődaganat xenograftok növekedésére, 6 napos capsula subrenalis assay módszerrel. Az eredmények alapján az ivóvízbe 1 vagy 5 g/L dózisban adott aszkorbinsav szignifikáns mértékben gátolta az immunkompetens egerek capsula subrenalisába ültetett tumorfragmentek növekedését. Az egerek táplálékába adott aszkorbinsav nem befolyásolta a növekedést, azonban a gátló hatás jelentkezett, ha az 50 g C-vitamin/kg-ot tartalmazó étrendet 18 vagy 90 mg/L rézszulfáttal egészítették ki, az ivóvízbe adagolva (Tsao, 1988), ami a réz C-vitaminra kifejtett fontos additív vagy szinergista hatását jelentheti.

A C-vitamin és a kolorektális adenómák valamint a kolorektális rák kezelése

A vastagbél adenómák a legtöbb kolorektális rák természetes prekursor lézióiként jelentkeznek. 255 polipektómián átesett beteggel végeztek el egy vizsgálatot, amelynek során az alanyok véletlenszerűen kaptak laktulózt, multivitaminokat (A-vitamin 30 000 iu, C-vitamin 1 g és E-vitamin 70 mg/nap) vagy nem részesültek kezelésben, egy átlagosan 18 hónapos időtartamban. A 209 értékelhető alany közül az adenóma kiújulása a multivitaminnal kezelt betegek 5,7%-nál, a laktulózt kapott egyének 14,7%-nál és a kezeletlen betegek 35,9%-nál jelentkezett, ami arra utal, hogy az antioxidáns vitamin terápia csökkenti a vastagbél adenóma kiújulási gyakoriságát (Roncucci, 1993). Egy másik kísérletben 20, kolorektális adenómában szenvedő beteg A, C és E vitamint kapott 6 hónapon keresztül, polipektómiát követően. További 21 betegnek placebót adtak. Rendszeres időközönként biopsziával mintákat vettek, és a sejt proliferáció 2 paraméterét vizsgálták, a timidin-jelölt sejtek arányát az összes sejt számához képest, és a jelölt sejtek számának arányát a kripta felső 40%-ában (Phih). Az utóbbi az osztódó szakasz abnormális kiterjedését jelzi és a rák kialakulás kockázatát közvetítő biomarkernek tekintik. A sejtosztódás mindkét markere erőteljesen csökkent az alapértékekhez képest azon betegek esetében, akik vitaminokat kaptak, növekvő szignifikanciát mutatva 3 hónap elteltével. A placebo csoport esetében nem tapasztaltak változást (Paganelli, 1992). Felmérték továbbá, hogy C-vitaminnal önmagában milyen mértékben kontrollálható a vastagbél adenóma, egy randomizált, kettős vak vizsgálatban, amiben 49, polyposis coliban szenvedő beteg vett részt, 2 éven át. A 36 értékelhető páciens közül 19 aszkorbinsavat kapott, napi 3 g dózisban, míg 17 placebót. A vizsgálatot végzők a 9 hónappal későbbi ellenőrzés során azt állapították meg, hogy a polip területe csökkent az aszkorbinsavval kezelt csoportnál, a kísérlet középső szakaszában pedig a rektális polipok

számában és kiterjedésében egyaránt csökkenő tendencia vált megfigyelhetővé. Egy másik kísérlet eredményei, ahol a rektális epitélium sejtjeit tríciummal jelölt timidin segítségével vizsgálták, szintén a kezelés hatásosságát jelezték (Bussey, 1982).

Ugyanakkor, nagy dózisu (10 g/nap) C-vitamint alkalmaztak előrehaladott kolorektális rák kezelésben, és hatástalannak bizonyult. 100 olyan beteget választottak ki véletlenszerűen, akik nem kaptak korábban kemoterápiát és nagy dózisban adtak nekik C-vitamint vagy placebót. Azt állapították meg, hogy a C-vitamin terápia nem járt előnnyel a placebóval szemben, a kezelés megkezdése és a betegség kifejlődése vagy a beteg túlélése közti intervallumot figyelembe véve (Moertel, 1985).

A C-vitamin, mint a hagyományos rákterápia kiegészítője

A legtöbb rákbeteg a hagyományos kezelést valamilyen kiegészítő gyógyszer alkalmazásával kombinálja (Drisko, 2003).

Felmerült annak lehetősége, miszerint az antioxidánsok redukálhatják a sugárterápia és bizonyos kemoterápia-típusok által képzett oxidatív szabad gyököket és éppen ezért csökkentik a kezelés hatékonyságát. Azonban a kutatási eredmények áttekintése azt mutatta, hogy egyedül az exogén antioxidánsok fejtenek ki pozitív hatást számos rák típus esetében, továbbá sem emberekkel, sem állatokkal végzett kísérletek eredményei nem jeleztek hatékonyság-csökkenést abban az esetben, ha a sugár- vagy kemoterápiát anti-oxidáns kezeléssel kombinálták. Valójában az eredmények éppen azt mutatják, hogy számos rákterápiában használt ágens hatása erősödött, és a nem kívánatos események előfordulása is csökkent az antioxidánsok alkalmazása során (Lamson, 1999).

Egy vizsgálatban 64, előrehaladott nem kissejtes tüdőrákban szenvedő beteg a kemoterápia kiegészítéseként nagy dózisu vitamint kapott: 6,1 g/nap C-vitamint, 1,05 g/nap E-vitamint és 60 mg/nap bétakarotint. Amikor összehasonlították az eredményeket a csak kemoterápiás kezelést kapott kohorsz adataival, kiderült, hogy a túlélési időtartamok mediánja a kombinált terápia esetében némileg, de nem szignifikáns mértékben, nagyobb volt, bár 2 beteg komplett remissziót mutatott, míg a csak kemoterápiás csoportban egy sem. A nagy dózisu vitaminkiegészítők nem bővítették a kemoterápiából származó toxicitási profilt (Pathak-Ashutosh, 2005).

Két, előrehaladott állapotú epitéliális petefészekrákban szenvedő beteg esetében kombinálták az anti-oxidáns vitamin- és ásványi anyag terápiát a hagyományos kemoterápiával, melynek keretében intravénásan 60 g C-vitamint adtak be az alanyoknak hetente kétszer. Mindkét beteg jól reagált, a CA-125 normalizálódott értéke volt megfigyelhető még 3 év után is. Ezekből az eset-történetekből látható, hogy amikor antioxidánsokat használnak az elsődleges kemoterápia kiegészítéseként, az megnöveli a kezelés hatékonyságát (Drisko, 2003).

Egy placebo-kontrollált vizsgálat során ciszplatin alapú kemoterápia alatt álló betegek antioxidáns-kiegészítést kaptak, és megállapították, hogy ezt követően a legmagasabb C-vitamin, E-vitamin és szelén plazmakoncentrációval rendelkező páciensek szignifikánsan kisebb mértékű magas frekvenciatartományú hallásvesztést szenvedtek el, amely mellékhatás a ciszplatin toxicitás gyakori velejárója. Ezen felül szignifikáns korrelációt találtak a redukált/oxidált C-vitamin arány és a malondialdehid mennyisége között, amelyek az oxidatív stressz és a ciszplatin indukált ototoxicitás és nephrotoxicitás markerei (Weiji, 2004). Két humán mellrák-sejtvonalon (MCF 7 és MDA-MB-23) ATP biolumineszcencia vizsgálatot végeztek mikrotiter lemezen, ahol a doxorubicin, ciszplatin és paclitaxel önmagukban történő és C-vitaminnal kombinált alkalmazásuk hatását

vizsgálták. Megállapították, hogy nem-citotoxikus (1 mikrom) és mérsékelten citotoxikus koncentrációk (100 mikrom) esetén a C-vitamin szignifikáns mértékben javította mindhárom kemoterápiás gyógyszer citotoxikus hatását (Kurbacher 1996).

Feltételezhető, hogy a C és K3 vitamin kombinációja adjuváns kezelésként alkalmazható, egereken végzett kísérletek alapján, ahol a kombináció szelektíven segítette a kemo- és sugárterápiák hatását egyaránt (Buc, 2002).

A C-vitamin, úgy tűnik, a méhnyaki karcinóma-sejtek gyógyszer-érzékenységét is növeli, azáltal, hogy stabilizálja a P53-t. A méhnyakrák kialakulása általában a humán papilloma vírus (HPV) onkoproteinjeivel áll összefüggésben, amelyek interakcióba lépnek a P53-mal és így károsítják a sejtciklus szabályozását és működését. Kimutatták, hogy a C-vitamin képes stabilizálni a P53-at, amely a P53 célgénjének (bax) nagyobb mértékű kifejeződésével és a telomeráz tevékenység csökkenésével jár. A P53 és a bax felhalmozódása ezt követően érzékennyé teszi a HeLa sejteket a sejtciklus leállításával, valamint a cisplatin és az etoposid által indukált apoptózissal szemben (Reddy, 2001).

Egy, az akut myeloid leukémia kezelésével kapcsolatos vizsgálat során azt állapították meg, hogy az aszkorbinsav erősítette az arzén-trioxid apoptotikus hatását, amely egy olyan gyógyszer, ami a betegek nagy hányadánál indukál remissziót (Bachleitner, 2001).

Egy, előrehaladott mellrákban szenvedő betegeken végzett kísérletben azt vizsgálták, hogy milyen pozitív hatásokkal bír az aszkorbinsav kemoszenzitizálóként történő alkalmazása a polikemoterápiában. Azt állapították meg, hogy abban a csoportban, amelyben az alanyok aszkorbinsavat kaptak a polikemoterápia 3 ciklusának kiegészítéseként, szignifikánsan nagyobb mértékű csökkenés következett be a melldaganat átlagos méretét és a tumorsejt DNS-tartalmát illetően, ahhoz a csoporthoz képest, amelyik kizárólag polikemoterápián vett részt (Goel, 1999).

Az aszkorbinsav és a 6-kloro-6-dezoxi-aszkorbinsav (6-Cl-AA) tumorsejt növekedésre gyakorolt hatását számos humán sejtvonal, tüdő fibroblasztok, petefészek-adenokarcinóma (HT-29), gégerák (HEp2), vincristin-rezisztens HEp2 sejtek, méhnyakrák (HeLa), cisplatin-rezisztens HeLa sejtek (HeLaCIS), mellrák (SK-BR-3), doxorubicin-rezisztens SK-BR-3, egér fibroblasztok (L929), egér melanóma (MelB16) és kínai csíkos hörcsög fibroblasztok (V79) esetében vizsgálták. Mindkét gyógyszer leállította a HeLa, SK-BR-3 Dox, L929 és MelB16 növekedését, de a többiét nem befolyásolta. Az eredmények arra utalnak, hogy az aszkorbinsav és a 6-Cl-AA alkalmazható tumorelleses ágensként, különösen a kemoterápiára rezisztens tumorsejtek esetében (Osmak,