

# Planowanie wspomagania terapii przeciwnowotworowej przez suplementację witaminą C w oparciu o nowy model jej homeostazy w komórce

## Planning the support for cancer pharmacotherapy using vitamin C supplementation based on the new model of its homeostasis in cell

**Prof. dr hab. Marek Langner<sup>1,2</sup>, dr hab. Magdalena Przybyło<sup>1,2</sup>, lek. med. Małgorzata Jagas<sup>3</sup>, lek. med. Jacek Jagas<sup>4</sup>, inż. Mateusz Gąbka<sup>5</sup>**

<sup>1</sup> Katedra Inżynierii Biomedycznej, Politechnika Wroclawska, Wrocław

<sup>2</sup> Lipid Systems sp. z o.o., Wrocław

<sup>3</sup> Wojewódzki Szpital Zespolony w Lesznie

<sup>4</sup> Centrum Badawczo-Rozwojowe, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny we Wrocławiu

<sup>5</sup> Wydział Podstawowych Problemów Techniki, Politechnika Wroclawska

ORCID: Magdalena Przybyło – 0000-002-0216-6456; Marek Langner – 0000-0003-1772-4550

Nr art. Lek.202211.04

■ **Słowa kluczowe:** witamina C, homeostaza, suplementacja, biodystrybucja.

■ **Streszczenie:** Witamina C jest od lat przedmiotem dyskusji i kontrowersji spowodowanych brakiem wiedzy dotyczącej mechanizmów jej działania. W rezultacie wszelkie wskazania odnoszące się do suplementacji witaminą C spotykały się z dużą dozą nieufności. W przedstawionym opracowaniu pokazano aktualny stan wiedzy dotyczący metabolicznej roli witaminy C oraz mechanizmy odpowiedzialne za jej homeostazę na poziomie organizmu i komórki. W oparciu o tę wiedzę zaproponowano model opisujący homeostazę witaminy C, pozwalający na wyciągnięcie praktycznych wniosków dotyczących jej suplementacji.

■ **Keywords:** vitamin C, homeostasis, supplementation, biodistribution.

■ **Abstract:** Vitamin C has been the subject of discussion and controversy for years due to the lack of knowledge about its mechanisms of action. As a result, all indications regarding vitamin C supplementation are met with a high degree of distrust. The presented study shows the current state of knowledge regarding the metabolic role of vitamin C and the mechanisms responsible for its homeostasis at the organism and cellular level. Based on this knowledge, a model describing vitamin C homeostasis was proposed, allowing for drawing many practical conclusions regarding its supplementation

## ■ Wprowadzenie

Witamina C od lat była i jest nadal przedmiotem licznych publikacji zarówno naukowych, jak i popularnonaukowych. Jednakże ta ogromna liczba doniesień nie przekłada się na jednoznaczny przekaz dotyczący znaczenia witaminy C dla zdrowia człowieka. Jest to konsekwencją braku dogłębnej wiedzy na temat metabolizmu witaminy C oraz mechanizmów jej dystrybucji w organizmie [1,2]. W konsekwencji proponowano wskazania dietetyczne, które nie były uzasadnione ani argumentami merytorycznymi, ani wynikami badań klinicznych.

W artykule tym przedstawiamy zestaw wyników ostatnich badań, które zmieniły postrzeganie roli witaminy C w organizmie człowieka, a co za tym idzie związane z tym rekomendacje dietetyczne [3]. Na potrzeby prezentowanego omówienia przyjmujemy, że witamina C to biologicznie aktywna postać askorbinianu (anion kwasu L-askorbinowego). Anion ten powstaje w wodzie w wyniku dysocjacji soli lub kwasu askorbinowego, a fizjologiczna aktywność witaminy C skorelowana jest z jej ilością w organizmie, którą ocenia się na podstawie stężenia w surowicy krwi [1]. Przyjmuje się, że dwa stężenia witaminy C w surowicy są ważne z punktu widzenia diagnostycznego. Pierwsze stężenie to 50  $\mu\text{M}$ . Jest to stężenie witaminy C w surowicy, powyżej której zapotrzebowanie organizmu na witaminę C jest zaspokojone. Drugie stężenie to 20  $\mu\text{M}$ . Gdy stężenie witaminy C w surowicy krwi jest poniżej tego poziomu, to pojawia się zagrożenie wystąpienia szkorbutu [4].

## Szkorbut i ukryte niedobory witaminy C

Choroba ta w zależności od poziomu zaawansowania objawiać się może nadpobudliwością, utratą apetytu, krwawiącymi dziąsłami, wypadaniem zębów, bólami stawów i mięśni, a nieleczona powoduje zmiany w psychice, niegojenie się ran i w końcu śmierć [2]. Szkorbut pokazuje, że witamina C jest konieczna dla funkcjonowania organizmu człowieka, a jej brak powoduje

zakłócenia wielu krytycznych procesów metabolicznych. Jeżeli stężenie witaminy C w surowicy krwi znajduje się w przedziale pomiędzy 20  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$  przez długi czas, wtedy mogą wystąpić zmiany prowadzące w długim horyzoncie czasowym do rozwoju chorób neurodegeneratywnych, zaburzeń układu immunologicznego oraz wzrostu ryzyka wystąpienia niektórych postaci nowotworów [1,2,5-7].

Większość ssaków zaspokaja zapotrzebowanie na witaminę C, wytwarzając ją w wątrobie. Jednakże naczelnie, w tym także człowiek, w wyniku mutacji genu kodującego enzym oksydazę L-gulonolaktanu, nie mogą samodzielnie wytwarzać witaminy C, więc jedynym jej źródłem pozostaje dla nich pokarm [1].

## ■ Pozyskiwanie witaminy C przez naczelnie

W celu utrzymania pożądanego poziomu witaminy C we krwi (powyżej 50  $\mu\text{M}$ ) musi ona być pozyskiwana z pożywienia. Powszechne jest przekonanie, że nie stanowi to poważnego problemu, ponieważ witaminę C można łatwo i to w dużych ilościach dostarczyć z odpowiednio dobranej diety. Jednakże liczne badania pokazują, że przekonanie to może być błędne, na co wskazuje fakt, że obywatele większości krajów posiadają stężenia witaminy C w surowicy poniżej 50  $\mu\text{M}$ . Oznaczać to może, że powszechnie stosowane diety nie zaspokajają potrzeb organizmu osób zdrowych [8]. Dodatkowe zamieszanie powoduje fakt, że rekomendowana dzienna dawka witaminy C (RDA) jest różna w poszczególnych krajach. Kiedy we Francji wynosi ona 110 mg/dzień, to w Polsce jest to 90 mg/dzień. Ale już w Wielkiej Brytanii to tylko 40 mg/dzień [3,9]. Rozbieżności te pokazują, że fakty doświadczone są odmiennie interpretowane przez gremia decyzyjne [3].

Dodatkową trudnością jest też fakt, że nominalne ilości witaminy C podawane w suplementach i zestawieniach dietetycznych nie odpowiadają jej ilości, która dociera do organizmu. W praktyce powoduje to, że trudne jest

Suplement diety

# ASCOLIP®

Liposomal Vitamin C

# ZADBAJ O ODPORNOŚĆ!

LIPOSOMALNA WITAMINA C 1000 MG  
W OPATENTOWANEJ TECHNOLOGII  
LIPOSHELL®<sup>1</sup>



## WYSOKA SKUTECZNOŚĆ

- **80%** lepsze wchłanianie witaminy C w formie liposomalnej niż witaminy C w formie tradycyjnej<sup>2</sup>
- **Dwukrotne wydłużenie czasu działania** witaminy C w krwioobieg<sup>2</sup>

Witamina C pomaga w prawidłowym funkcjonowaniu układu odpornościowego

#### Piśmiennictwo:

1. Zgłoszenie międzynarodowe nr. PCT/EP2018/057400

2. Łukawski M., et al., "New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability", *Journal of Liposome Research*, 2019 Jul 2:1-8

SUPLEMENT DIETY



GENEXO

www.genexo.pl

ASCOLIP® liposomalna witamina C 1000 mg O SMAKU CYTRYNY I POMARAŃCZY – suplement diety. Produkt przeznaczony jest do stosowania w zwiększonym zapotrzebowaniu na witaminę C. Porcja produktu zalecana do spożycia w ciągu dnia: 1 saszетка 1 raz dziennie. Maksymalna ilość witaminy C w zalecanej dziennej porcji dla dorosłych – 1000 mg. Suplement diety nie może być stosowany jako substytut (zamiennik) zróżnicowanej diety. Zalecany jest zrównoważony sposób żywienia i zdrowy tryb życia. Ostrzeżenia: Kobiety w ciąży, matki karmiące piersią, osoby z zaburzeniami gospodarki żelaza przed zastosowaniem powinny skonsultować się z lekarzem. Nie stosować u osób mających predyspozycje do tworzenia kamieni nerkowych lub chorujących na kamicę nerkową. Witamina C w dawce  $\geq 1000$  mg może powodować łagodne zaburzenia żołądkowe u osób nadwrażliwych. Przeciwwskazaniem do stosowania jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Opakowanie: 30 saszetek po 5 g – żel doustny.  
Dystrybutor: Genexo sp. z o.o., ul. Gen. Zajączka 26, 01-510 Warszawa

Nr rev: SDVASC/12-2022/01

określenie optymalnej diety, a ilość witaminy C koniecznej dla organizmu w stanie choroby lub stresu nie jest nigdzie definiowana [8,10]. Na brak korelacji pomiędzy nominalną ilością witaminy C w pożywieniu a jej dostępnością wpływają: ubytki witaminy C wynikające z jej przemysłowego przetwarzania (stratę tę można kompensować poprzez wzbogacanie żywności w witaminę C [11]), straty związane z przygotowaniem posiłku oraz straty będące konsekwencją procesów trawiennych [10,12].

Głównymi czynnikami zmniejszającymi ilość dostępnej dla organizmu witaminy C w trakcie trawienia są: niskie pH oraz obecność w pożywieniu jonów żelaza [13,14]. Jony żelaza, które obecne są zarówno w pokarmie pochodzenia roślinnego, jak i zwierzęcego, wydajnie utleniają witaminę C.

Analiza wszystkich czynników wpływających na obniżenie dostępności witaminy C z pożywienia może dostarczyć cennych wskazówek do planowania wielkości i schematów suplementacji. Dla przykładu witaminę C korzystnie jest suplementować na czczo, kiedy to w układzie pokarmowym nie ma jeszcze jonów żelaza.

W celu sprawdzenia, jaka jest korelacja między dawką spożytej witaminy C a jej stężeniem w surowicy krwi, przeprowadzono badania, w których stężenia witaminy C w surowicy krwi mierzono w czasie, gdy zdrowym ochotnikom podawano różne dawki [4,12,13]. W wyniku takich badań pokazano, że podając doustnie krystaliczną postać witaminy C, nie można uzyskać jej stężenie w surowicy krwi wyższej niż ok. 100  $\mu\text{M}$ , oraz że stężenie w surowicy krwi wysyca się, gdy dawka dzienna wynosi około 400 mg [4].

Wszystkie doświadczenia tego typu z reguły przeprowadzane są z udziałem zdrowych ochotników, co ma ograniczoną wartość w przypadku, gdy wymagana jest suplementacja osób chorych. W literaturze nie ma jednoznacznych danych na ten temat. Pewne informacje można uzyskać w wyniku badań nad zwierzętami, które posia-

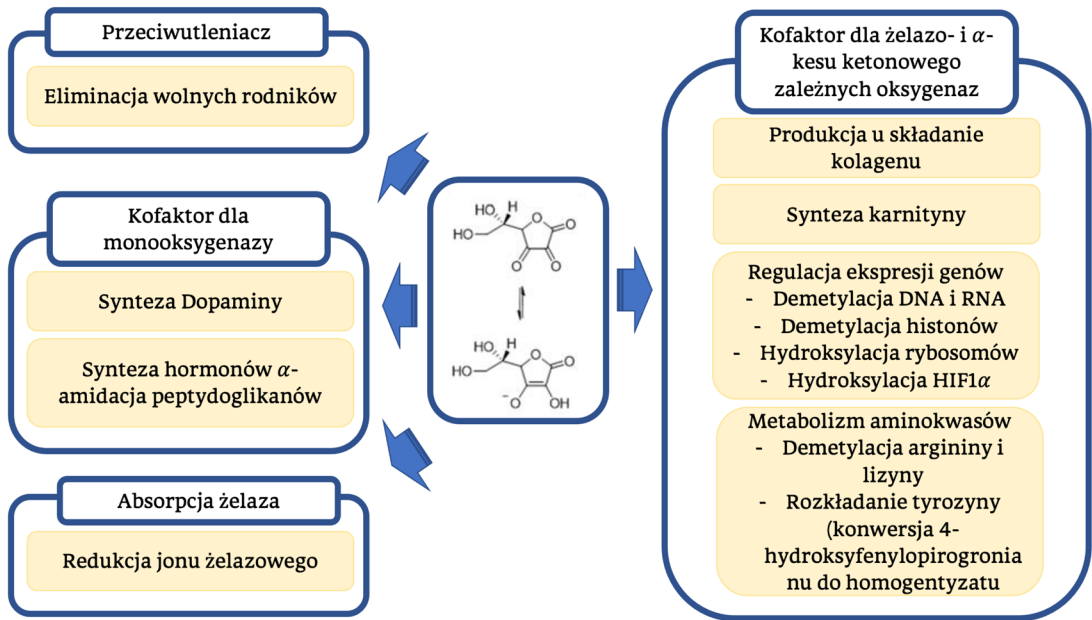
dają endogenne źródło witaminy C. Zwierzęta te utrzymują homeostazę witaminy C niezależnie od metabolicznego zapotrzebowania. Pokazano, że na przykład zdrowa koza o wadze 70 kg wytwarza 2310 mg witaminy C na dzień, a w przypadku stresu wartość ta wzrasta do 13 300 mg/dzień. Pierwsza wartość jest znacznie wyższa od dziennej dawki rekomendowanej dla ludzi [15]. Co ważniejsze, zapotrzebowanie na witaminę C w trakcie stresu wzrasta sześciokrotnie, a to pokazuje, że dawka rekomendowana dla człowieka może nie odpowiadać zapotrzebowaniu organizmu w trakcie choroby. Obserwacja ta pokazuje, że korzystnie jest w przypadku choroby znacząco zwiększenie dawki witaminy C.

Jednakże, aby można było to bezpiecznie uczynić, należy najpierw rozstrzygnąć kwestię toksyczności witaminy C. Powszechnie uważa się, że witamina C nie jest toksyczna, nawet gdy podawana jest dożylnie w ilościach sięgających jednorazowo 100 g [16,17]. Doniesienie, że duże ilości spożywanej witaminy C zwiększają ryzyko występowania kamieni nerkowych, nie potwierdziły się [18,19]. Podsumowując, na podstawie dostępnej wiedzy uznać należy, że witamina C nie jest toksyczna. Oznacza to, że aby zapobiec ewentualnym niedoborom witaminy C wywołanym np. chorobą, można ją bezpiecznie spożywać w dużych ilościach.

### ■ Rekomendowane dawki witaminy C

Aby ilościowo określić dawkę witaminy C, należy powiązać jej spożywanie z występowaniem objawów chorobowych. Obecnie uznaje się, że rekomendowana dawka powinna zapobiec szkorbutowi w większości populacji. Wydaje się jednak, że dawki witaminy C wyznaczone w taki sposób są za niskie, aby zapobiec występowaniu innych komplikacji wywołanych jej niedoborami [3].

Określając optymalną dawkę, należy rozważyć rolę tej witaminy dla metabolizmu człowieka (ryc. 1). Jedną z głównych funkcji, jaką do niedawna przypisywano witaminie C, jest



**Rycina 1.** Znaczenie witaminy C dla procesów metabolicznych. Schemat został zaadaptowany z [4]

jej rola jako przeciwutleniacza [4]. Jednakże w surowicy krwi znajduje się kwas moczowy, albuminy, glutation czy witamina E, które także zdolne są do eliminacji wolnych rodników. Rola przeciwutleniacza nie uzasadnia w sposób satysfakcjonujący krytycznej roli witaminy C dla funkcjonowania organizmu.

Kolejną poznaną funkcją witaminy C było wspomaganie wchłanianie żelaza w układzie pokarmowym. Do absorpcji żelaza konieczny jest enzym – feroreduktaza – znajdujący się w enterocytach jelita. Ten umiejscowiony w błonie plazmatycznej enzym redukuje jony żelazowe ( $\text{Fe}^{3+}$ ) do jonów żelazowych ( $\text{Fe}^{2+}$ ), które następnie są transportowane przez kanały jonów dwuwartościowych. Enzym ten wymaga do funkcjonowania obecności witaminy C w cytoplazmie [20]. Jednakże podawanie żelaza razem z witaminą C nie jest optymalne, ponieważ jony żelaza szybko utleniają kwas askorbinowy. Aby wspomóc wchłanianie żelaza, jednocześnie unikając degradacji witaminy C, należy najpierw zaspokoić zapotrzebowanie organizmu na tę witaminę, a dopiero później podać żelazo.

Stosunkowo niedawno pozyskano wiedzę na temat roli witaminy C dla funkcjonowania całej grupy krytycznych dla działania organizmu enzymów, dioksygenaz. Enzymy te spełniają różnorodne funkcje w komórkach, w tym odpowiedzialne są za produkcję neurotransmiterów, wytwarzanie kolagenu oraz transformację kwasów nukleinowych i towarzyszących im białek [21]. Aby enzymy te były w pełni funkcjonalne, konieczna jest obecność witaminy C [22].

Stosunkowo niedawno stwierdzono, że witamina C zapewnia także właściwe funkcjonowanie procesów regulujących ekspresję genów, będąc niezbędnym elementem zapewniającym przepływ informacji pomiędzy środowiskiem a genomem komórki, tzw. procesów epigenetycznych [5].

### ■ Próby stosowania witaminy C w celach leczniczych

Pomimo trudności związanych z ustalaniem kryteriów, jakie należy przyjąć przy doborze dawki witaminy C, podejmowane są próby stosowania jej w celach leczniczych. Przykładem takiej terapii jest wlew dożylny dużych ilości witaminy C

w terapiach przeciwnowotworowych [23]. Aby można było racjonalnie dobrać sposób i ilość podawania witaminy C, należy zrozumieć nie tylko jej znaczenie, ale także mechanizmy jej dystrybucji w organizmie i związaną z tym jej homeostazę na poziomie komórkowym.

W organizmie, w którym funkcjonalne są wszystkie elementy odpowiedzialne za homeostazę witaminy C, jest ona pozyskiwana z pożywienia oraz wytwarzana w wątrobie. Tracona jest w wyniku metabolizmu, a wszelkie jej nadmiary usuwane są z organizmu przez nerki i układ pokarmowy [24]. Wszystkie te procesy są zbalansowane w taki sposób, aby stężenie witaminy C w surowicy było stałe (równanie 1,2).

$$\frac{\Delta A(t)_{tot}}{\Delta t} = J(t)_{met} + J(t)_{out} + J(t)_{endo} + J(t)_{diet} \approx 0$$

$$J(t)_{endo} \gg J(t)_{diet}$$

gdzie  $\frac{\Delta A(t)_{tot}}{\Delta t}$  oznacza chwilową zmianę ilości witaminy C w organizmie. U zwierząt fizjologiczny poziom witaminy C jest utrzymywany przez autonomiczny system oparty o sprzężenie zwrotne pomiędzy poziomem jej zużycia w wyniku metabolizmu,  $J(t)_{meta}$ , ilością wytwarzaną w wątrobie,  $J(t)_{endo}$ . W tym przypadku pozyskiwanie witaminy C z otoczenia,  $J(t)_{diet}$ , oraz jej usuwanie,  $J(t)_{out}$ , stanowią tylko niewielką część całej masy witaminy C wytwarzanej w organizmie. Mechanizm sprzężenia zwrotnego jest bardzo ważny w przypadku wystąpienia stresu czy choroby, gdy zapotrzebowanie na witaminę C gwałtownie wzrasta, wtedy jej utrata jest kompensowana zwiększoną ilością tej witaminy wytwarzanej w wątrobie.

Balans witaminy C u człowieka jest zupełnie inny. Witamina C jest tracona w wyniku metabolizmu oraz na drodze ciągłego wycieku z organizmu, a jej pozyskanie jest możliwe wyłącznie z pożywienia (równanie 3).

$$0 \neq J(t)_{met} + J(t)_{out} + J(t)_{diet}$$

W takim przypadku brak jest koniecznego sprzężenia zwrotnego, co powoduje, że orga-

nizm człowieka, jeżeli nie jest suplementowany, często będzie się znajdował w stanie mniejszych lub większych niedoborów witaminy C.

Wszystkie kluczowe funkcje witaminy C zachodzą we wnętrzu komórki, co powoduje, że aby ocenić konsekwencje jej niedoborów, należy powiązać stężenie witaminy C w surowicy krwi z tą w cytoplazmie komórek. W tab. 1 przedstawiono przykładowe wartości stężenia witaminy C w cytoplazmie wybranych typów komórek. Tabela ta pokazuje, że stężenie różni się między komórkami i jest najwyższe w komórkach charakteryzujących się wysoką aktywnością metaboliczną.

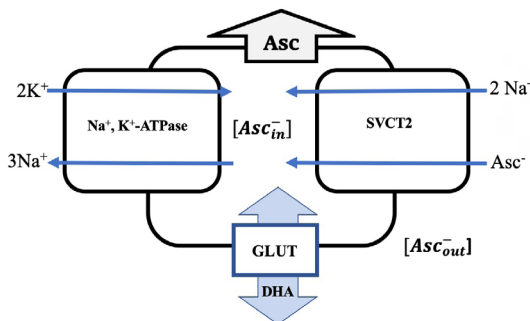
**Tabela 1.** Stężenia witaminy C w cytoplazmie wybranych komórek człowieka [13,25]

Typ komórki	Cytoplazmatyczne stężenia witaminy C
Erytrocyt	0,05 mM
Neutrofil	1,35 mM
Limfocyt	3,80 mM
Komórka mięśniowa	0,25 mM
Neuron	10,00 mM

Do niedawna brak było wiedzy dotyczącej mechanizmów odpowiedzialnych za utrzymywanie homeostazy witaminy C w komórkach. Dopiero na przełomie wieków pokazano, że dwa białka błonowe (SVCT1 i SVCT2) są przeznaczone do transportu L-askorbinianu [26]. Białka te transportują go wyłącznie do wnętrza komórki. Nie było informacji dotyczącej wycieku witaminy C z komórek, co w przypadku enterocytów oraz astrocytów jest kluczowe do zrozumienia ich funkcjonowania [13]. Hydrofilowy charakter L-askorbinianu implikował konieczność istnienia białka błonowego, którego nie udało się zidentyfikować [13].

Dopiero niedawno pokazano, że witamina C jest w stanie pokonać barierę dwuwarstwy lipidowej na drodze transportu biernego, tzn. bez udziału białek [25,27]. Odkrycie to pozwoliło zaproponować spójny model umożliwiający opisanie homeostazy witaminy C w komórkach

[24,25]. Wykorzystując metody fizykochemiczne i biofizyczne pokazano, że wartość przepuszczalności dwuwarstwy lipidowej dla neutralnej formy kwasu askorbinowego wynosi  $10^{-8}$  cm/s, a dla formy jonowej  $10^{-12}$  cm/s [27]. Uaktualniony model homeostazy witaminy C uwzględniający transport bierny w komórce przedstawiono na ryc. 2.



**Rycina 2.** Schemat pokazujący homeostazę witaminy C w komórce z uwzględnieniem transportu biernego. Elektrogena ATPaza sodowo-potasowa generuje gradienty jonów  $K^+$  i  $Na^+$  na błonie plazmatycznej. W oparciu o gradient jonów sodu transportowane są jony askorbinianu przez białka SVCT do wnętrza komórki. W wyniku powstającego gradientu stężenia askorbinianu jego neutralna postać wycieka z komórki na drodze dyfuzji prostej. Dehydroaskorbinian przenika przez błonę plazmatyczną za pośrednictwem transporterów glukozy (GLUT).

Z modelu tego wynika, że stężenie witaminy C w cytoplazmie jest wynikiem równoważenia się strumienia kwasu askorbinowego generowanego przez specyficzne transportery z ubytkiem powstającym w wyniku metabolizmu oraz transportu biernego przez błonę plazmatyczną [24,28]. Zrównoważenie tych trzech strumieni można przedstawić w formie następującego równania (4):

$$J = J_{diff} + J_{active} + J_{metabolism} = -PA \frac{(C_{in} - C_{out})}{d} + n a_{SVCT2} C_{out} - a m_{protein} \approx 0$$

gdzie transport aktywny wyrażony jest zależnością  $n a_{SVCT2} C_{out}$  ( $C_{out}$  to stężenia witaminy C na zewnątrz komórki,  $n$  to ilości transporterów, a  $a_{SVCT2}$  oznacza ich sprawność). Założono, że aktywność metaboliczna komórki skorelowana jest z ilością białek ( $J_{metabolism} = a m_{protein}$ ) [28]. W przypadku transportu biernego obdarzonej ła-

dunkiem ujemnym witaminy C na równowagowy gradient stężenia będzie miał wpływ potencjał elektryczny błony plazmatycznej [28]. Z modelu tego wynika, że różnice w stężeniu cytoplazmatycznym tej witaminy pomiędzy komórkami można wyjaśnić na podstawie poziomu ekspresji transporterów SVCT oraz różnicy potencjałów na błonie plazmatycznej. Dopiero w oparciu o tak sformułowany model możliwe jest ilościowe szacowanie sposobu suplementacji witaminą C.

Przykładem terapeutycznej suplementacji są wlewy dożylnie stosowane w leczeniu nowotworów [9,29,30]. Wyniki prowadzonych badań klinicznych są niejednoznaczne, a przypisywane dawki są określane na podstawie wysycenia witaminą C surowicy lub na podstawie stężeń witaminy C wyznaczonych w doświadczeniach na hodowlach komórkowych [31]. Na podstawie takich przesłanek zakładano, że podanie dożylnie jednorazowo od 50 g do 70 g witaminy C jest wystarczające do osiągnięcia jej stężenia w komórkach nowotworowych takiego, aby osiągnąć efekt terapeutyczny [30]. W takim podejściu przyjęto założenie, że stężenie tej witaminy w cytoplazmie jest efektem w terapii przeciwnowotworowej. Doświadczenia przeprowadzone na hodowlach komórkowych pokazują, że komórki nowotworowe są znacznie bardziej wrażliwe na podwyższone stężenie witaminy C niż komórki niemodyfikowane [31]. Innymi słowy, selektywne działanie podwyższonego stężenia tej witaminy na komórki nowotworowe wynika z ich fizjologii. Zaprezentowany model homeostazy witaminy C w komórkach pozwala postulować, że czynnikiem wyróżniającym komórki nowotworowe jest potencjał błonowy (równanie 5).

$$J_{tot} = J_{diff} + J_{active} + J_{electric} = PA \frac{(C_{in} - C_{out})}{d} + n a_{SVCT2} C_{out} + e \Delta \Phi$$

Wcześniej wykonane badania pokazują, że komórki nowotworowe mają znacząco niższe potencjały błonowe niż komórki nienowotworowe [28]. Opierając się na tej obserwacji oraz równaniu 5, można przeprowadzić analizy ilościowe,

które pokazują, w jaki sposób wewnątrzkomórkowe stężenie witaminy C zależy od jej stężenia w płynie zewnątrzkomórkowym oraz od wartości potencjału błonowego. Wynik takich analiz pokazano na ryc. 3.

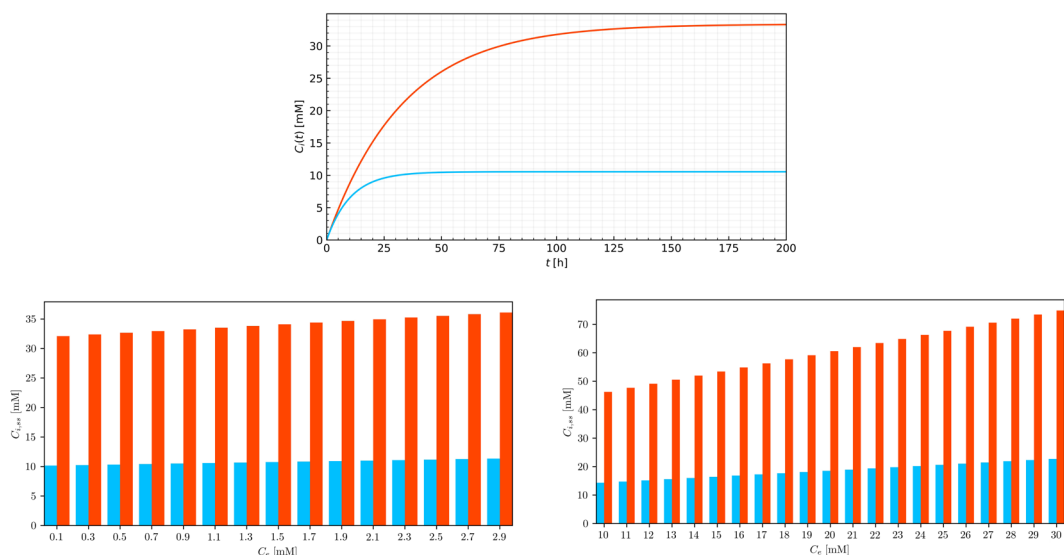
Z przedstawionego wykresu wynika, że stężenie witaminy C w cytoplazmie komórek zdrowych jest znacząco niższe niż w cytoplazmie komórek nowotworowych (ryc. 3). W rezultacie stężenie witaminy C w cytoplazmie komórek nowotworowych przekracza próg, powyżej którego występuje ferroptoza [32]. Mają na to wpływ przede wszystkim: potencjał elektryczny w błonie plazmatycznej oraz ilość białek SVCT. Bardzo ważnym wynikiem jest to, że stężenie witaminy C w cytoplazmie komórek nowotworowych praktycznie nie zależy od jej stężenia w płynie zewnątrzkomórkowym, jeżeli tylko przekracza wartość 0,1 mM.

Kolejną istotną z terapeutycznego punktu widzenia informacją jest czas, potrzebny by stężenie witaminy C w cytoplazmie komórek nowo-

tworowych ustaliło się na wysokim (farmakologicznie pożądanym) poziomie (ryc. 4). Czas ten w przypadku komórek zdrowych wynosi około 25 godzin i stężenie witaminy C w cytoplazmie nie przekracza wartości 10 mM. W przypadku komórek nowotworowych czas potrzebny, aby wysycić wewnątrzkomórkowe stężenie witaminy C, jest liczony raczej w dniach niż w godzinach. A po wysyceniu stężenie to przekracza wartość 30 mM.

Uzyskany wynik pozwala na zaproponowanie efektywnej suplementacji witaminą C w czasie leczenia nowotworów. Witaminę C należy podawać w taki sposób, aby jej stężenie w surowicy było utrzymywane na poziomie wyższym niż wartość konieczna, by wysycić transportery tej witaminy C (powinno być wyższe niż 0,1 mM), dodatkowo stężenie takie powinno być utrzymywane przez kilka dni. Czas ten jest znacząco dłuższy niż jest stosowany przy wlewach dożylnych [17,28,30].

Analiza farmakokinetyki i biodostępności występujących na rynku postaci witaminy C pozwala zaproponować postać najbardziej przydatną do



**Rycina 3.** Górny panel pokazuje zależność wewnątrzkomórkowego stężenia witaminy C ( $C_i(t)$ ) od czasu. Linia niebieska pokazuje wartości wyznaczone dla komórek zróznicowanych (potencjał błonowy wynosi -100 mV, wewnątrzkomórkowe pH=7), a linia czerwona oznacza stężenie witaminy C w cytoplazmie komórek nowotworowych (potencjał błonowy wynosi -10 mV, pH=8). Dolne panele pokazują, w jaki sposób wewnątrzkomórkowe stężenie witaminy C zależy od jej stężenia na zewnątrz komórki dla komórek zróznicowanych (niebieskie słupki) oraz komórek nowotworowych (czerwone słupki). Do obliczeń wartości dla obu paneli przyjęto pH przestrzeni międzykomórkowej jako 7,3.



terapii wspomagającej leczenie nowotworów. Porównano trzy postaci: preparat do wlewu dożylnego, krystaliczną postać doustną oraz doustną postać liposomalną. Parametry farmakokinetyczne każdej z tych formułacji przedstawiono w tab. 2.

Zestawienie to pokazuje, że wlew dożylny pozwala uzyskać bardzo wysokie stężenia witaminy C w surowicy krwi ( $C_{max}$ ), ale tylko przez czas trwania wlewu (kilka godzin). Po zakończeniu wlewu jej stężenie w surowicy gwałtownie spada do fizjologicznego poziomu ( $t_{1/2} < 2$  godziny) [12]. Oznacza to, że aby utrzymać podwyższone stężenie witaminy C w surowicy, przez czas wymagany do jej wysycenia w cytoplazmie komórek nowotworowych, wlew powinien być znacząco wydłużony, co z praktycznego punktu widzenia jest trudne do wykonania.

Stosowanie doustnej postaci krystalicznej witaminy C pozwala osiągnąć tylko niewielkie jej stężenia w surowicy i to przez bardzo ograniczony czas, co w połączeniu z często występującym podrażnieniem układu pokarmowego powoduje, że postać ta jest mało przydatna.

Postać liposomalna witaminy C jest najwłaściwsza, ponieważ pozwala ona na osiągnięcie wystarczająco wysokich stężeń w surowicy krwi (ponad 0,4 mM), a jej czas połowicznej eliminacji jest wydłużony, co powoduje, że może być stosowana znacznie rzadziej niż postać krystaliczna. Dodatkowo można ją zażywać przez długi czas, ponieważ rzadko powoduje zakłócenia układu pokarmowego.

Ta pobieżna analiza dostępnych na rynku postaci witaminy C, w połączeniu z wynikami uzyskanymi za pomocą opracowanego modelu, pozwala zaproponować hipotetyczny sche-

mat stosowania witaminy C w terapiach chorób nowotworowych, polegający na podawaniu liposomalnej witaminy C co sześć godzin przez jeden tydzień. Skuteczność tego hipotetycznego wskazania musi być jednak zweryfikowana badaniami klinicznymi.

## ■ Podsumowanie

W publikacji zaprezentowano aktualny stan wiedzy dotyczący roli witaminy C w metabolizmie człowieka oraz mechanizmów odpowiedzialnych za jej dystrybucję w organizmie. Na podstawie zgromadzonej wiedzy zaproponowano teoretyczny model pozwalający na ilościowe powiązanie stężenia witaminy C we wnętrzu komórek z jej stężeniem w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Model ten w połączeniu z obserwacją, że potencjał błonowy komórek nowotworowych jest znacząco niższy od potencjału błonowego komórek zdrowych, pozwala na jakościową ocenę hipotetycznej skuteczności suplementacji witaminą C w leczeniu nowotworów. Przeprowadzone analizy pokazały, że jeżeli jej stężenie w surowicy krwi utrzymywane jest na poziomie pozwalającym wysycić specyficzne transportery witaminy C (SVCT), tj. 0,1 mM przez czas dłuższy niż 100 godzin, to możliwe jest podniesienie stężenia witaminy C w komórkach nowotworowych do poziomu, przy którym wystąpi, powodująca ich śmierć, ferroptoza.

Pobieżna analiza parametrów farmakokinetycznych dostępnych na rynku postaci witaminy C pokazała, że najwłaściwszą postacią do wspomagania terapii przeciwnowotworowej jest postać liposomalna.

Nadesłano: 26-11-2022

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

**Tabela 2.** Zestawienie parametrów farmakokinetycznych dostępnych na rynku postaci witaminy C [12,31]

Postać	$C_{max}$	$T_{max}$	$t_{1/2}$
<b>Wlew dożylny</b>	3 - 10 mM	0,5 h	1 h
<b>Doustna postać krystaliczna</b>	0,2 mM	1-2 h	2 h
<b>Doustna postać liposomalna</b>	0,4 mM	2-4 h	6-8 h

**Piśmiennictwo:**

1. Du, J., J.J. Cullen, and G.R. Buettner, Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer. *Biochimica Et Biophysica Acta-Reviews on Cancer*, 2012. 1826(2): p. 443-457.
2. Lane, D.J.R. and D.R. Richardson, Bonnie and Clyde: Vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. *Aging-US*, 2016. 8(5): p. 1150-1152.
3. Carr, A.C. and J. Lykkesfeldt, Discrepancies in global vitamin C recommendations: a review of RDA criteria and underlying health perspectives. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2021. 61(5): p. 742-755.
4. Dosedel, M., et al., Vitamin C-Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*, 2021. 13(2).
5. Coker, S.J., et al., The Epigenetic Role of Vitamin C in Neurodevelopment. *Int J Mol Sci*, 2022. 23(3).
6. D'Aniello, C., et al., Vitamin C in Stem Cell Biology: Impact on Extracellular Matrix Homeostasis and Epigenetics. *Stem Cells International*, 2017.
7. Campbell, T.C., Nutrition and Cancer: An Historical Perspective. The Past, Present, and Future of Nutrition and Cancer. Part 2. Misunderstanding and Ignoring Nutrition. *Nutrition and Cancer-an International Journal*, 2017. 69(6): p. 962-968.
8. Rowe, S. and A.C. Carr, Global Vitamin C Status and Prevalence of Deficiency: A Cause for Concern? *Nutrients*, 2020. 12(7).
9. Szymańska-Pasternak, J., A. Janicka, and J. Bober, Vitamin C as a weapon against cancer. *Onkol. Prak. Klin.*, 2011. 7: p. 9-23.
10. Said, H.M., Intestinal absorption of water-soluble vitamins in health and disease. *Biochemical Journal*, 2011. 437: p. 357-372.
11. Chaturvedi, S., et al., Metabolic engineering in food crops to enhance ascorbic acid production: crop biofortification perspectives for human health. *Physiol Mol Biol Plants*, 2022. 28(4): p. 871-884.
12. Padayatty, S.J., et al., Vitamin C pharmacokinetics: Implications for oral and intravenous use. *Annals of Internal Medicine*, 2004. 140(7): p. 533-537.
13. Padayatty, S.J. and M. Levine, Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Diseases*, 2016. 22(6): p. 463-493.
14. Michels, A.J. and B. Frei, Myths, Artifacts, and Fatal Flaws: Identifying Limitations and Opportunities in Vitamin C Research. *Nutrients*, 2013. 5(12): p. 5161-5192.
15. Chatterjee, I.B., et al., Synthesis and some major functions of vitamin C in animals. *Ann N Y Acad Sci*, 1975. 258: p. 24-47.
16. Stephenson, C.M., et al., Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 2013. 72(1): p. 139-146.
17. Wilson, M.K., et al., Review of high-dose intravenous vitamin C as an anticancer agent. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2014. 10(1): p. 22-37.
18. Prier, M., A.C. Carr, and N. Baillie, No Reported Renal Stones with Intravenous Vitamin C Administration: A Prospective Case Series Study. *Antioxidants (Basel)*, 2018. 7(5).
19. Ferraro, P.M., et al., Total, Dietary, and Supplemental Vitamin C Intake and Risk of Incident Kidney Stones. *Am J Kidney Dis*, 2016. 67(3): p. 400-7.
20. Lane, D.J.R. and D.R. Richardson, The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radical Biology and Medicine*, 2014. 75: p. 69-83.
21. Young, J.I., S. Zuchner, and G.F. Wang, Regulation of the Epigenome by Vitamin C. *Annual Review of Nutrition*, Vol 35, 2015. 35: p. 545-564.
22. Harrison, F.E., G.L. Bowman, and M.C. Polidori, Ascorbic Acid and the Brain: Rationale for the Use against Cognitive Decline. *Nutrients*, 2014. 6(4): p. 1752-1781.
23. Fritz, H., et al., Intravenous Vitamin C and Cancer: A Systematic Review. *Integrative Cancer Therapies*, 2014. 13(4): p. 280-300.
24. Przybylo, M. and M. Langner, On the physiological and cellular homeostasis of ascorbate. *Cell Mol Biol Lett*, 2020. 25: p. 32.
25. Lukawski, M., et al., Experimental evidence and physiological significance of the ascorbate passive diffusion through the lipid bilayer. *Chem Phys Lipids*, 2020. 232: p. 104950.
26. Tsukaguchi, H., et al., A family of mammalian Na<sup>+</sup>-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature*, 1999. 399(6731): p. 70-75.
27. Hanneschlaeger, C. and P. Pohl, Membrane Permeability of Ascorbic Acid. *Biophysical Journal*, 2017. 112(3): p. 522a-522a.
28. Gabka, M., et al., The Membrane Electrical Potential and Intracellular pH as Factors Influencing Intracellular Ascorbate Concentration and Their Role in Cancer Treatment. *Cells*, 2021. 10(11).
29. Dachs, G.U., et al., Vitamin C Administration by Intravenous Infusion Increases Tumor Ascorbate Content in Patients With Colon Cancer: A Clinical Intervention Study. *Front Oncol*, 2020. 10: p. 600715.
30. Carr, A.C. and J. Cook, Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy - Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front Physiol*, 2018. 9: p. 1182.
31. Lukawski, M., et al., New oral liposomal vitamin C formulation: properties and bioavailability. *J Liposome Res*, 2020. 30(3): p. 227-234.
32. Li, J., et al., Ferroptosis: past, present and future. *Cell Death Dis*, 2020. 11(2): p. 88.

**Oświadczenie o konflikcie interesu**

prof. Marek Langner i dr hab. Magdalena Przybyło są współnikami w spółce Lipid Systems sp. z o.o.

**Udział autorów**

Marek Langner i Magdalena Przybyło przygotowali materiały dotyczące biodystrybucji oraz molekularnych aspektów transportu i metabolizmu witaminy C, Małgorzata Jagas i Jacek Jagas opracowali medyczne aspekty publikacji, natomiast Mateusz Gąbka wykonywał symulacje komputerowe biodystrybucji witaminy C.