

Vitamina C y Cáncer ¿amigos o enemigos?

Vitamin C and Cancer, friends or foes?

Señor Editor:

La vitamina C es el antioxidante más conocido, debido a su asociación con la prevención del resfrío común. Esta vitamina también participa en la síntesis de colágeno y de catecolaminas, actuando como cofactor de hidrolasas. Se han evidenciado efectos benéficos del consumo de vitamina C en la prevención del cáncer, del envejecimiento y de enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, debido a que estas patologías presentan un componente oxidativo en su origen y propagación. En particular, la acción anti-cancerígena de la vitamina C resulta ser bastante compleja de analizar, y ha sido debatida por décadas. Actualmente, se sabe que los niveles plasmáticos de esta vitamina son finamente regulados, alcanzando un valor cercano a 50 μM al consumir la dosis diaria recomendada (60 mg/día), gracias a su absorción intestinal y a su reabsorción renal. La administración de dosis mayores a 500 mg/día por vía oral permite alcanzar una concentración plasmática máxima de 150 μM ¹. La vitamina C ingerida es absorbida a nivel intestinal en su forma reducida (ascorbato, AA) por el co-transportador sodio-ascorbato (SVCT1), y en su forma oxidada (deshidroascorbato, DHA), por los transportadores facilitativos de glucosa (GLUT2 preferentemente). Por otro lado, la administración por vía endovenosa de dosis mayores a 0,4 g/kg permite alcanzar niveles plasmáticos estables cercanos a 1,5 mM, con un máximo de hasta 30 mM. Diversos estudios prospectivos observacionales revelaron que la suplementación con AA oral disminuye en 20% la mortalidad asociada al desarrollo de cáncer de mama y que mega-dosis de vitamina C endovenosa actúan como co-adyudantes en distintas terapias anti-cancerígenas (radioterapia, quimioterapia con carboplatino o paclitaxel) y reducen el riesgo de progresión de cáncer de hígado posterior a hepatectomía parcial²⁻³. La administración de DHA también presentó efectividad como terapia complementaria en el caso del tratamiento con doxorubicina, metotrexato y cisplatino². Lamentablemente, la mayoría de estos estudios clínicos carecieron de la rigurosidad requerida o involucraban un número muy pequeño de pacientes. Por otro lado, dado que estos estudios se realizaron sin conocer el mecanismo de acción de la vitamina C, no se monitoreó relación entre dosis, tiempo de aplicación y efectividad de la respuesta. Además, hay que considerar que algunos de estos agentes anti-cancerígenos son oxidantes, por lo que la vitamina C podría intervenir con su mecanismo de acción.

Actualmente, existen al menos dos hipótesis que

intentan explicar la acción anti-cancerígena de la vitamina C: por generación de estrés oxidativo y por activación de enzimas dioxigenasas dependientes de α -cetoglutarato (α -KGDDs) (Figura 1). El ascorbato, como agente pro-oxidante, es capaz de oxidar metales bivalentes, como Fe^{2+} y Cu^+ , los que, en presencia de peróxido de hidrógeno, generan radical hidroxilo, mediante las reacciones de Fenton ($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 = \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$) y Haber-Weiss ($\text{O}_2^{\cdot-} + \text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}^+ = \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O} + \cdot\text{OH}$) [2]. Por otro lado, las KGDDs regulan la expresión génica y entre ellas se encuentran las Histonas Demetilinas con Dominio Jumonji (JHDMs), las Ten-Eleven Translocasas (TET) ADN demetilinas y las hidroxilasas del Factor de transcripción Inducible por Hipoxia (HIF α). Las TET son reconocidas como supresores de tumores en linajes hematopoyéticos, mientras que las hidrolasas de HIF α promueven su degradación, reduciendo la expresión de genes pro-angiogénicos². Se ha observado que la administración de dosis normales de vitamina C por vía oral sinergizan con agentes anti-cancerígenos demetilantes de ADN por un mecanismo TET-dependiente⁴.

Los efectos de la vitamina C en las células tumorales está condicionado a la capacidad de éstas células de captar la forma reducida u oxidada de ésta vitamina. Al respecto, se ha documentado que las células tumorales captan más vitamina C que las células normales debido a un aumento en la expresión de SVCT2 y/o GLUT1³. La alta expresión de GLUT1 en tumores constituye el principio del diagnóstico oncológico basado en la tomografía por emisión de positrones de la ¹⁸F-fluorodeoxiglucosa. Sin embargo, dado que GLUT1 transporta DHA, el AA extracelular debe ser oxidado para poder ser incorporado a la célula por este transportador, donde vuelve a reducirse, consumiendo otros antioxidantes, y contribuyendo al desarrollo de estrés oxidativo intracelular². Por otro lado, también se ha reportado que las células tumorales expresan altas cantidades de SVCT2, permitiendo que adquieran una alta capacidad antioxidante. Al respecto, recientemente, Peña y col., encontraron que en líneas tumorales derivadas de cáncer de mama SVCT2 se localiza en la membrana mitocondrial interna y, posteriormente, al analizar muestras de 20 diferentes tipos de tumores del Human Protein Atlas, encontraron que en 55% de las muestras SVCT2 se localizó a nivel intracelular^{5,6}. Por otro lado, Lv y col. encontraron que la alta expresión de SVCT2 en células madres obtenidas desde cáncer hepático permitía que éstas células se murieran debido a un estrés oxidativo provocado por mega-dosis de vitamina C (0,5 mM). Lo mismo observaron en xenoinjertos, al administrar a los ratones sobre 1,5 g/kg de vitamina C i.p (equivalente a 1,3 g/kg i.v.)³.

En resumen, la relación entre la vitamina C y el cáncer aún está en estudio. Los trabajos discutidos dejan en evidencia que distintos tipos tumores transportan

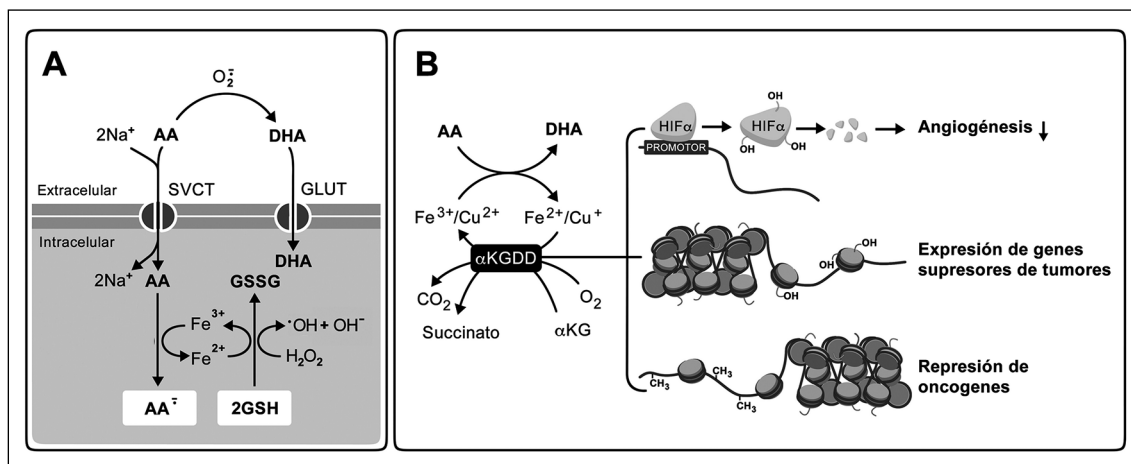


Figura 1. Mecanismos propuestos de acción anti-cancerígena de altas dosis de vitamina C. A: Pro-oxidante. B: Regulador de la expresión génica.

y compartimentalizan distintas formas de la vitamina C, lo que, posiblemente, condiciona su respuesta a mega-dosis de esta vitamina. En el caso de células tumorales que captan la vitamina C oxidada por medio de GLUT1, se produce consumo de glutatión por las DHA reductasas, lo que contribuiría a generar un estrés oxidativo letal, mientras que en las que expresan altos niveles de SVCT2, reforzaría su actividad antioxidante. Por otro lado, las mega-dosis de vitamina C promoverían la expresión de genes supresores de tumores debido a la activación de TET-ADN demetilasas. Se espera que en el futuro se desarrollen nuevos estudios clínicos que evalúen el uso de mega-dosis de vitamina C en cáncer y que se amplie el conocimiento sobre las funciones celulares de esta vitamina, especialmente como regulador de la expresión génica.

Lorena Mardones¹

¹Unidad de Bioquímica Nutricional. Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas. Departamento de Ciencias Básicas y Morfología. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción, Chile.
Bioquímico, Doctor en Ciencias Biológicas.

Referencias

1. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of Vitamin C Homeostasis during Deficiency. *Nutrients*. 2013; 5 (8): 2860-79. doi: 10.3390/nu5082860.

2. Vissers MCM, Das AB. Potential Mechanisms of Action for Vitamin C in Cancer: Reviewing the Evidence. *Front Physiol* 2018; 9: 809. doi: 10.3389/fphys.2018.00809.

3. Lv H, Wang C, Fang T, Li T, Lv G, Han Q, et al. Vitamin C preferentially kills cancer stem cells in hepatocellular carcinoma via SVCT-2. *NPJ Precis Oncol* 2018; 2 (1): 1. doi: 10.1038/s41698-017-0044-8.

4. Cimmino L, Neel BG, Aifantis I. Vitamin C in Stem Cell Reprogramming and Cancer. *Trends Cell Biol*. 2018; 28 (9): 698-708. doi: 10.1016/j.tcb.2018.04.001.

5. Peña E, Roa FJ, Inostroza E, Sotomayor K, González M, Gutiérrez-Castro FA, et al. Increased expression of mitochondrial sodium-coupled ascorbic acid transporter-2 (mitSVCT2) as a central feature in breast cancer. *Free Radic Biol Med* 2019; 135: 283-92. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2019.03.015.

6. Roa FJ, Peña E, Inostroza E, Sotomayor K, González M, Gutiérrez-Castro FA, et al. Data on SVCT2 transporter expression and localization in cancer cell lines and tissues. *Data Brief* 2019; 25: 103972. doi: 10.1016/j.dib.2019.103972.

Correspondencia a:
Dra. Lorena Mardones
Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción.
Alonso de Rivera 2850. Concepción, Chile.
lmardones@ucsc.cl