

Titolo: L'aumento del contenuto di ascorbato nel glioblastoma è associato a una risposta ipossica soppressa e a una migliore sopravvivenza del paziente - Increased ascorbate content of glioblastoma is associated with a suppressed hypoxic response and improved patient survival.

Codice: ASC008

Autore: Burgess et al.

Data: 2022

Rivista: *Frontiers in Oncology* 12: 829524

Argomento: acido ascorbico

Accesso libero: si

DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.829524>

URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2022.829524/full>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/07/31/asc008-burgess-et-al-2022/>

Parole chiave: glioblastoma, ascorbato, ipossia, fattori inducibili dall'ipossia, HIF, HIF-idrossilasi

Tumore: glioblastoma

Traduzione: Sono state tradotte le sezioni "Riassunto", "Introduzione", "Risultati" (in modo molto schematico e semplificato) e "Discussione" (con semplificazioni). La sezione "Materiali e Metodi" non è stata tradotta.

Punti di interesse: I glioblastomi sono un tipo aggressivo di glioma (tumori che derivano dalle cellule gliali) che costituiscono oltre la metà di tutti i tumori cerebrali primari maligni dell'adulto. I gliomi comprendono anche gli astrocitomi di grado inferiore e gli oligodendrogliomi. I glioblastomi sono un cancro al cervello incurabile con sopravvivenza misurata in mesi e non in anni, nonostante il trattamento moderno e multimodale. L'età media alla diagnosi del glioblastoma è di 59-64 anni, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni solo del 5,5%. Il trattamento standard per il glioblastoma consiste in un intervento chirurgico seguito da chemioterapia e/o radioterapia. Gli scarsi risultati e le opzioni terapeutiche limitate per i pazienti affetti da glioblastoma evidenziano l'urgente necessità di ulteriori strategie terapeutiche.

Livelli ridotti di ossigeno, una caratteristica chiave dei tumori del glioblastoma, portano all'attivazione della risposta ipossica, guidata dai fattori inducibili dall'ipossia (HIF). Nel glioblastoma, l'espressione e l'attività dell'HIF sono state collegate a un fenotipo tumorale più aggressivo e a una scarsa sopravvivenza. A livelli fisiologici di ossigeno, la formazione di HIF in forma attiva è preclusa da idrossilasi della superfamiglia delle ossoglutarato diossigenasi dipendenti (OGDD). L'ipossia porta a una ridotta attività delle idrossilasi, con conseguente formazione di fattori di HIF attivi. I fattori HIF sono fattori di trascrizione che inducono l'espressione genica di geni coinvolti nella formazione, progressione, invasione, metastasi e resistenza al trattamento del tumore.

L'ascorbato è stato suggerito come opzione terapeutica complementare per il glioblastoma.

L'ascorbato agisce come un cofattore per gli enzimi della superfamiglia delle ossoglutarato diossigenasi dipendente (OGDD) che regolano la disattivazione dei fattori inducibili dall'ipossia. La capacità dell'ascorbato di ridurre l'attività del percorso ipossico è stata verificata in numerosi studi in vitro e in vivo. Un'associazione tra maggiore ascorbato e minore attività HIF è stata dimostrata anche in campioni clinici di tumori umani provenienti da cancro dell'endometrio, del colon-retto, del rene, della mammella e della tiroide.

I livelli di ascorbato nel tessuto cerebrale sono tra i più alti nel corpo umano. Tuttavia, i dati sull'ascorbato nel cancro al cervello umano sono scarsi. Lo scopo di questo studio era di indagare la

via ipossica e la sua relazione con i livelli di ascorbato tumorale nel glioblastoma.

Sono stati analizzati i dati di 37 campioni di tessuto di glioblastoma umano analizzati per il contenuto di ascorbato e i livelli di HIF e target a valle selezionati del percorso ipossico, insieme alle informazioni cliniche del paziente e ai dati di follow-up.

I risultati mostrano:

- 1) una forte relazione inversa tra il contenuto di ascorbato e l'attività del percorso HIF, simile a quanto riportato in altri tipi di cancro, fornendo ulteriori prove che l'ascorbato svolge un ruolo importante nella regolazione delle HIF-idrossilasi nel cancro.
- 2) Una minore attività del percorso HIF era associata a una sopravvivenza più lunga del paziente, in accordo con precedenti studi sul glioblastoma.
- 3) Un'associazione tra livelli di ascorbato superiori alla media e sopravvivenza più lunga dei pazienti, che concorda con i precedenti risultati nel cancro del colon-retto e della mammella.

Conclusione

Questo studio osservazionale retrospettivo fornisce prove convincenti di una relazione inversa tra il contenuto di ascorbato e l'attività del percorso ipossico nel glioblastoma e che la sopravvivenza è inferiore quando i tumori hanno un percorso ipossico attivo. Sono forniti dati che mostrano un'associazione tra una migliore sopravvivenza e un contenuto di ascorbato più elevato nel tumore.

Traduzione articolo

Riassunto

Il glioblastoma multiforme è una malattia complessa con opzioni terapeutiche limitate e scarsa sopravvivenza. I glioblastomi sono caratterizzati da ipossia che attiva la via del fattore inducibile dall'ipossia (HIF) il quale controlla una miriade di geni che guidano la progressione del cancro. I fattori di trascrizione HIF sono regolati a livello post-traduzione tramite HIF-idrossilasi. Queste idrossilasi richiedono ossigeno e 2-ossoglutarato come substrati, ferro ferroso e ascorbato come cofattori. In questo studio osservazionale retrospettivo, abbiamo investigato se l'ascorbato abbia avuto un ruolo nella risposta ipossica del glioblastoma, e se questo abbia influenzato l'esito della malattia. Abbiamo misurato il contenuto di ascorbato e i componenti della via di HIF dei campioni clinici di glioblastoma e valutato la loro associazione con le caratteristiche clinicopatologiche e la sopravvivenza del paziente. In 37 campioni (37 pazienti), il contenuto medio di ascorbato era di 7,6 µg di ascorbato/100 mg di tessuto, con un intervallo compreso tra 0,8 e 20,4 µg di ascorbato/100 mg di tessuto. Nei tumori con un contenuto di ascorbato superiore alla media, l'attività del percorso di attivazione di HIF nel suo insieme è stata significativamente soppressa ($p = 0,005$) e diverse molecole di questa via hanno mostrato una diminuzione dell'espressione (anidrasi carbonica-9 e trasportatore del glucosio-1, entrambi $p < 0,01$). I pazienti con una minore attività della via di attivazione di HIF o con un contenuto tumorale più elevato di ascorbato sono sopravvissuti significativamente più a lungo rispetto ai pazienti con una via di segnalazione di HIF più elevato o con livelli di ascorbato inferiori ($p = 0,011$, $p = 0,043$, rispettivamente). La sopravvivenza mediana per il gruppo con punteggio HIF basso è stata di 362 giorni rispetto a 203 giorni per il gruppo con punteggio HIF alto, e la sopravvivenza mediana per il gruppo ascorbato mediano sopra è stata di 390 giorni, rispetto al gruppo ascorbato mediano inferiore con 219 giorni. L'apparente vantaggio in termini di sopravvivenza associato a livelli più elevati di ascorbato nel tumore è stato più evidente per i primi 8 mesi successivi all'intervento chirurgico. Queste associazioni sono promettenti, suggerendo un ruolo importante per l'attività del percorso di HIF dall'ascorbato nel glioblastoma, che può avere un impatto sulla sopravvivenza del paziente.

Introduzione

I glioblastomi (grado IV dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)) sono un cancro al cervello incurabile con sopravvivenza misurata in mesi e non in anni, nonostante il trattamento moderno e multimodale (1–4). L'età media alla diagnosi del glioblastoma è di 59-64 anni, con un tasso di sopravvivenza a 5 anni solo del 5,5%, rispetto ai gliomi di grado inferiore (OMS II-III) diagnosticati in età più giovane (36-53 anni) e che presentano un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 30-83% (4, 5). Il trattamento standard per il glioblastoma consiste in un intervento chirurgico di debulking massimo seguito da chemioterapia e/o radioterapia, con l'obiettivo di alleviare i sintomi neurologici e mantenere la qualità della vita del paziente (6–8). Gli scarsi risultati e le opzioni terapeutiche limitate per i pazienti affetti da glioblastoma evidenziano l'urgente necessità di ulteriori strategie terapeutiche.

I glioblastomi sono un tipo aggressivo di glioma (tumori che derivano dalle cellule gliali) che costituiscono oltre la metà di tutti i tumori cerebrali primari maligni dell'adulto (5, 9). I gliomi comprendono anche gli astrocitomi di grado inferiore e gli oligodendrogliomi. La classificazione dei gliomi si sta spostando da criteri istopatologici alla profilazione molecolare basata su genomica, trascrittomica ed epigenomica (4, 10–12). Sebbene l'attuale classificazione dell'OMS 2016 utilizzi ancora il sistema di classificazione istopatologica, i marcatori molecolari (isocitrato deidrogenasi (IDH1/2) e codelezione dei cromosomi 1p e 19q) sono ora frequentemente utilizzati per la diagnosi e la prognosi (11). Lo stato IDH è prognostico per l'esito del paziente, con la presenza di mutazioni IDH associate a una prognosi più favorevole rispetto ai tumori IDH wild-type; i pazienti con tumori IDH wild-type hanno una sopravvivenza globale mediana di 14 mesi rispetto ai pazienti con tumori IDH mutanti di 43 mesi (4). Inoltre, i glioblastomi mutanti IDH hanno perso il regolatore trascrizionale, l'elicasi ATP-dipendente, che viene mantenuto nel glioblastoma IDH wild-type (10). Le linee guida dell'Associazione Europea di Neuro-Oncologia hanno recentemente proposto di eliminare il termine “glioblastoma mutante IDH”, chiamandoli invece “astrocitoma di grado 4” (10). Tuttavia, in questo studio utilizzeremo il termine glioblastoma (grado IV dell'OMS) per descrivere sia i tumori IDH wild-type che quelli mutanti IDH.

L'ascorbato è stato suggerito come opzione terapeutica complementare per il glioblastoma, ma non esistono prove cliniche solide a sostegno di questa nozione (13-15). L'ascorbato agisce come un cofattore per gli enzimi 2-ossoglutarato diossigenasi dipendente (2-OGDD) (16, 17). La superfamiglia di enzimi 2-OGDD richiede anche 2-ossoglutarato (2-OG o α -chetoglutarato, generato tramite l'attività IDH (IDH1 nel citoplasma, IDH2 nei mitocondri (4)) nel ciclo di Krebs) e ossigeno come substrati, e ferro ferroso come cofattore aggiuntivo per un funzionamento ottimale (16). Una riduzione di uno qualsiasi dei substrati o dei cofattori porta a una ridotta funzione enzimatica (17–21).

Livelli ridotti di ossigeno, una caratteristica chiave dei tumori del glioblastoma (22–24), portano all'attivazione della risposta ipossica, guidata dai fattori inducibili dall'ipossia 1-3 (HIF-1-3). Gli HIF sono fattori di trascrizione eterodimerici, costituiti da una subunità β costitutivamente espressa e da subunità α regolatorie (HIF-1 α , HIF-2 α , HIF-3 α) (25–27). A livelli fisiologici di ossigeno, l'HIF- α viene idrossilato dall'HIF-idrossilasi, dalla prolil idrossilasi (PHD1-3) e dal fattore che inibisce l'HIF (FIH), tutti membri della superfamiglia 2-OGDD (18, 19, 28, 29). I PHD idrossilano due residui di prolina sull'HIF- α , indirizzandolo alla degradazione proteasomale, mentre il FIH idrossila un residuo di asparagina, prevenendo il legame del coattivatore e riducendo l'attività trascrizionale (29, 30). L'ipossia porta a una ridotta attività dell'HIF-idrossilasi, con conseguente accumulo della subunità e dell'attività dell'HIF- α e successiva formazione del fattore di trascrizione HIF (16, 31, 32). I fattori di trascrizione HIF prendono di mira i geni contenenti elementi di risposta ipossica (HRE), inducendo l'espressione genica (25, 33). I geni bersaglio dell'HIF sono coinvolti nella formazione, progressione, invasione, metastasi e resistenza al trattamento del tumore (33–35).

Nel glioblastoma, l'espressione e l'attività dell'HIF sono state collegate a un fenotipo tumorale più aggressivo e a una scarsa sopravvivenza (36–42).

La capacità dell'ascorbato di ridurre l'attività del percorso ipossico è stata verificata in numerosi studi in vitro (43–45) e in vivo (46–48). Un'associazione tra maggiore ascorbato e minore attività HIF è stata dimostrata anche in campioni clinici di tumori umani provenienti da cancro dell'endometrio, del colon-retto, del rene, della mammella e della tiroide (49–53). Sebbene queste associazioni siano persuasive, non stabiliscono una relazione causale. La prima prova provvisoria è stata recentemente fornita in un piccolo studio di intervento su pazienti con cancro del colon-retto, che ha dimostrato che le infusioni di ascorbato ad alte dosi erano in grado di penetrare nel tessuto tumorale e ridurre l'attività del percorso ipossico (54).

I livelli di ascorbato nel tessuto cerebrale sono tra i più alti nel corpo umano (55–57). Tuttavia, i dati sull'ascorbato nel cancro al cervello umano sono scarsi. A nostra conoscenza, solo uno studio precedente ha misurato l'ascorbato nel glioma di basso grado (n=11), riportando che il tessuto dell'astrocitoma conteneva livelli di ascorbato inferiori rispetto al tessuto cerebrale normale (58). Pertanto, mancano dati sulle concentrazioni di ascorbato nel glioblastoma, e la relazione tra ascorbato e la via ipossica non è stata esplorata nel cancro al cervello.

Lo scopo di questo studio era di indagare la via ipossica e la sua relazione con i livelli di ascorbato tumorale nel glioblastoma. Qui presentiamo i dati di 37 campioni di tessuto di glioblastoma umano analizzati per il contenuto di ascorbato e i livelli di proteina di HIF-1 α e target a valle selezionati, insieme alle informazioni cliniche del paziente e ai dati di follow-up.

Risultati

Caratteristiche del paziente e del tumore

La coorte di pazienti era composta da 37 pazienti, i maschi costituivano il 70% della coorte e l'età media alla diagnosi era di 60 anni, con il 41% dei pazienti di età inferiore a 60 anni (tabella 1). Tutti i tumori sono stati classificati come glioblastoma (grado IV WHO). La maggior parte dei tumori aveva una dimensione inferiore alla media di 70 mm (dimensione mediana 45 mm) e quasi tutti presentavano necrosi e proliferazione microvascolare. La coorte era composta da tre glioblastomi mutanti IDH1 (astrocitoma di grado 4) e 34 glioblastomi IDH wild-type.

Integrità e ottimizzazione del campione

I tessuti di glioblastoma umano sono stati conservati a -80°C per 2-20 anni. Il contenuto di ascorbato nei tessuti non risultava influenzato dalla conservazione a lungo termine.

Concentrazione di ascorbato nel tessuto clinico di glioblastoma

Le concentrazioni di ascorbato nei tumori di glioblastoma variavano da 0,8 a 20,4 μg di ascorbato/100 mg di tessuto, con una media di 7,61 μg di ascorbato/100 mg di tessuto. L'età dei pazienti e il sesso non erano significativamente diversi tra i tumori contenenti ascorbato inferiore o superiore alla media. Anche le dimensioni del tumore (secondo l'imaging), la necrosi e la proliferazione microvascolare (secondo l'istologia) non differivano in base al contenuto di ascorbato. La localizzazione del tumore sembrava essere distribuita in modo diverso nei due gruppi (sotto e sopra 7,6 μg di ascorbato/100 mg di tessuto), con la maggior parte dei tumori trattati con ascorbato al di sopra della mediana localizzati nei lobi frontali o temporali, mentre i tumori con ascorbato al di sotto della mediana erano più spesso localizzati nei lobi parietali e nei confini temporali/parietali e occipitali/parietali (Tabella 2). C'era una differenza significativa nel contenuto di ascorbato dei tumori situati nei lobi parietali, frontali e temporali. I livelli di ascorbato sia nel lobo frontale che in quello temporale erano significativamente più alti di quelli dei tumori del lobo parietale.

Associazione tra ascorbato e il percorso HIF

La coorte di campioni è stata divisa in due gruppi in base ai livelli mediani di ascorbato nei tessuti (7,6 µg di ascorbato/100 mg di tessuto). I tumori con livelli di ascorbato superiori alla media avevano un punteggio del percorso HIF significativamente più basso rispetto a quelli con livelli di ascorbato inferiori alla media. HIF-1α, PGK1 e VEGF erano inferiori nei tumori con ascorbato superiore alla media.

Sopravvivenza del paziente

La sopravvivenza in base ai livelli di ascorbato nel tumore è stata valutata separando la coorte in pazienti con livelli di ascorbato tissutale superiori o inferiori alla mediana (7,6 µg di ascorbato/100 mg di tessuto). La sopravvivenza per i pazienti con livelli di ascorbato tissutale superiori alla media è stata significativamente più lunga rispetto a quella dei pazienti con livelli di ascorbato tissutale inferiori alla media. La sopravvivenza mediana per il gruppo con ascorbato mediano sopra è stata di 390 giorni, rispetto al gruppo con ascorbato mediano inferiore con 219 giorni. L'analisi di regressione univariata di Cox ha indicato in modo simile un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti con ascorbato tumorale superiore alla media, sebbene la significatività sia andata persa. L'età, il sesso e lo stato IDH1 non erano significativamente associati alla sopravvivenza.

La sopravvivenza per i pazienti con tumori con punteggio del percorso HIF inferiore alla media è stata significativamente più lunga rispetto ai pazienti con punteggi superiori alla media. L'analisi univariata ha mostrato che un basso punteggio HIF-pathway era significativamente associato a un miglioramento della sopravvivenza per la maggior parte del periodo di follow-up.

Discussione

In questo studio riportiamo la concentrazione di ascorbato nei campioni clinici di glioblastoma, mostriamo una forte associazione tra ascorbato e attività del percorso HIF e descriviamo un miglioramento della sopravvivenza per i pazienti con glioblastomi che contengono livelli più elevati di ascorbato o attività del percorso HIF inferiore.

Sebbene sia noto che il cervello contiene una delle più alte concentrazioni di ascorbato nel corpo umano (~14 µg/100 mg di tessuto, 57), questo è il primo studio a misurare la vitamina nel glioblastoma. Uno studio precedente su undici pazienti ha riportato livelli di ascorbato negli astrocitomi di grado inferiore ($9,4 \pm 2,3$ µg/100 mg di tessuto o $0,309 \pm 0,068$ nmol/µg di DNA) e nel cervello adiacente non neoplastico ($9,4 \pm 1,5$ µg/100 mg o $0,552 \pm 0,092$ nmol/µg DNA) (58). I nostri risultati nel glioblastoma ($7,61 \pm 0,84$ µg/100 mg o $0,446 \pm 0,063$ nmol/µg DNA) sono paragonabili ai livelli di astrocitoma e potenzialmente inferiori a quelli riscontrati nel tessuto non neoplastico. Per considerazioni etiche, il tessuto non coinvolto non viene raccolto durante la resezione chirurgica per il glioblastoma e non era disponibile per la presente indagine.

L'ascorbato entra nel cervello principalmente attraverso il trasporto dal plasma attraverso l'epitelio del plesso coroidale al liquido cerebrospinale, con l'assorbimento cellulare da questo fluido che avviene attraverso i cotrasportatori di sodio e vitamina C (SVCT) (56). È stato interessante vedere nel nostro studio che i glioblastomi che insorgono in diverse parti del cervello sembravano contenere diversi livelli di ascorbato, con quelli localizzati nei lobi parietali contenenti i livelli più bassi di ascorbato, e quelli localizzati nei lobi temporali, i livelli più alti di ascorbato. Sono disponibili informazioni limitate sulla distribuzione dell'ascorbato nel cervello, ma l'analisi del tessuto cerebrale della cavia ha indicato livelli più bassi nell'ippocampo rispetto alla corteccia frontale e al cervelletto (60). I livelli di ascorbato nell'ipofisi sono molto più alti che nel cervello (40-50 mg/100 g di tessuto) (61). Uno studio precedente ha riportato che i pazienti con gliomi del lobo temporale (gliomi sia a basso che ad alto grado) avevano una sopravvivenza inferiore rispetto a

quelli con gliomi in altre sedi (62). Altri studi hanno scoperto che i gliomi con mutazioni IDH tendevano a essere localizzati all'interno dei lobi frontali o temporali, ma raramente nel diencefalo o nel tronco encefalico (63, 64). Nel nostro studio, due gliomi mutanti IDH1 erano localizzati nel lobo frontale e uno nel lobo temporale, tutti e tre con un contenuto di ascorbato superiore alla media. La mutazione IDH predominante, IDH1R132H, è comune nei gliomi di basso grado (>70%) e nei glioblastomi "secondari" (>80%, astrocitoma di grado 4), ma rara nel glioblastoma "primario" (12%) (2, 4). Gli enzimi IDH1 mutanti mostrano attività di guadagno di funzione, convertendo l'isocitrato in D-2-idrossiglutarato (D-2-HG), che inibisce l'attività dei 2-OGDD (65, 66). Poiché la nostra coorte di glioblastoma conteneva solo 3 tumori mutanti IDH1, l'impatto della mutazione IDH1R132H sull'attività dell'HIF-idrossilasi, o sull'associazione tra ascorbato e la via HIF, è intrigante ma non è stato possibile valutarlo.

Abbiamo osservato una forte relazione inversa tra il contenuto di ascorbato e l'attività del percorso HIF, simile a quanto riportato in altri tipi di cancro (49-53), fornendo ulteriori prove che l'ascorbato svolge un ruolo importante nella regolazione delle HIF-idrossilasi nel cancro.

Una minore attività del percorso HIF è stata associata a una sopravvivenza più lunga del paziente, in accordo con precedenti studi sul glioblastoma (23, 40). Questo vantaggio in termini di sopravvivenza è rimasto forte anche dopo aggiustamento per età e per età con trattamento, suggerendo una solida associazione.

Abbiamo anche visto un'associazione tra livelli di ascorbato superiori alla media e una sopravvivenza più lunga dei pazienti, che concorda con i nostri precedenti risultati nel cancro del colon-retto e della mammella (50, 53). Il vantaggio in termini di sopravvivenza in base ai livelli più elevati di ascorbato nel tumore sembrava essere più evidente per i primi 8 mesi successivi all'intervento chirurgico, ma le ragioni di ciò sono sconosciute. Insieme alla forte associazione inversa tra ascorbato e percorso HIF, l'uso dell'ascorbato come potenziale intervento terapeutico nei glioblastomi ipossici sembra promettente. Tuttavia, questo studio non fornisce prove di una relazione causale, e quindi sono necessarie ulteriori ricerche prima che si possa raccomandare l'uso dell'ascorbato come opzione di trattamento.

Non siamo stati in grado di determinare se i livelli di ascorbato tumorale fossero regolati dall'apporto di ascorbato (tramite un ridotto apporto alimentare), o dall'assorbimento di ascorbato (tramite SVCT), poiché solo il tessuto tumorale era disponibile per l'analisi e nessun campione di plasma. L'assorbimento cellulare dell'ascorbato avviene principalmente tramite SVCT2 (56), ma i livelli di proteina SVCT2 o l'espressione di SLC23A2 non sono stati riportati per il glioblastoma. Inoltre, i livelli di proteina SVCT1/2 non necessariamente predicono l'accumulo di ascorbato nel tessuto tumorale (72). GLUT1 può assumere la forma ossidata della vitamina c, il deidroascorbato [DHA (73)], in competizione con il glucosio, ma poiché i livelli in vivo di DHA sono <10% dell'ascorbato totale (59, 74), è improbabile che questo meccanismo svolga un ruolo importante. Inoltre, nel nostro studio, il contenuto di ascorbato era inversamente correlato ai livelli di proteina GLUT1.

Tre dei pazienti nel nostro studio avevano riferito di aver avuto accesso a infusioni di ascorbato ad alte dosi dopo la resezione (e donazione di tessuti), ma il contenuto di ascorbato nel tumore post-infusione e qualsiasi impatto sulla sopravvivenza sono sconosciuti. Sono necessari futuri studi prospettici per determinare perché alcuni glioblastomi accumulano più ascorbato di altri, se l'assorbimento di ascorbato diminuisce durante la progressione del tumore, e se l'aumento dell'apporto di ascorbato, attraverso la dieta o infusioni di ascorbato ad alte dosi, potrebbe aumentare il contenuto di ascorbato nel glioblastoma, come abbiamo dimostrato in tumori del

colon-retto (54).

L'ascorbato è un potente antiossidante e questa attività di riduzione delle specie reattive dell'ossigeno può svolgere un ruolo importante nella progressione del cancro e nella risposta al trattamento (75, 76). L'ascorbato è anche un cofattore essenziale per gli enzimi 2-OGDD che comprendono non solo le HIF-idrossilasi, ma anche le dieci-undici traslocasi (TET) che demetilano il DNA (rivisto in 77). La capacità dell'ascorbato di aumentare la funzione TET è stata studiata in numerosi studi preclinici, più comunemente per la leucemia mieloide acuta, ma anche nel carcinoma renale. In questi studi, la riduzione dell'ascorbato era associata a una ridotta funzione del TET, portando alla leucemogenesi (78–80). Nei gliomi, i TET possono svolgere un ruolo particolarmente importante poiché l'ipermetilazione del DNA è un buon indicatore prognostico (81) e la soppressione della riparazione del DNA tramite metilazione del promotore della O-6-metilguanina-DNA metiltransferasi (MGMT) predice la risposta alla temozolomide (82). La metilazione del DNA rispetto al contenuto di ascorbato dei campioni di glioma sarà affrontata in un manoscritto separato.

Il nostro studio ha una serie di limitazioni da considerare, tra cui un numero di campioni relativamente basso e l'analisi dei soli tumori resecabili, che esclude tumori troppo profondamente radicati o vicini a strutture cerebrali critiche. Inoltre, in questo studio retrospettivo, i pazienti con livelli tumorali più elevati di ascorbato tendevano a ricevere una terapia più completa sia con radiazioni che con temozolomide. Pertanto, un contenuto più elevato di ascorbato nel tumore può invece predire quei pazienti che sono più in grado di ricevere un trattamento completo, mentre un contenuto basso di ascorbato nel tumore può indicare un rapido deterioramento del paziente. Il gruppo ad alto contenuto di ascorbato conteneva anche tutti e tre i tumori mutanti IDH1, che sono noti per avere una prognosi migliore (4). Tuttavia, in questo studio l'analisi di statistica ha mostrato che lo stato della mutazione IDH1 non ha avuto un impatto significativo sulla sopravvivenza in questa coorte di glioblastoma.

Conclusioni

Questo studio osservazionale retrospettivo fornisce prove convincenti di una relazione inversa tra il contenuto di ascorbato e l'attività del percorso ipossico nel glioblastoma e che la sopravvivenza è inferiore quando i tumori hanno un percorso ipossico attivo. Forniamo dati che mostrano un'associazione tra una migliore sopravvivenza e un contenuto di ascorbato più elevato nel tumore, ma solo studi di intervento con controlli adeguati saranno in grado di valutare se l'aumento dell'ascorbato nel glioblastoma può influenzare la sopravvivenza del paziente.