

Titolo: "Vitamina C e cancro: è utile la vitamina C orale? - Vitamin C and Cancer: Is There A Use For Oral Vitamin C?"

Codice: ASC011

Autore: Hickey e Roberts

Data: 2013

Rivista: *Journal of Orthomolecular Medicine* 28(1), 33-44

Argomento: vitamina c

Accesso libero: si

DOI: n/a

URL: <https://isom.ca/article/vitamin-c-cancer-use-oral-vitamin-c/>

BLOG: <https://www.metododibellaevidenzescientifiche.com/2024/12/01/asc011-hickey-e-roberts-2013/>

Parole chiave: ascorbato, vitamina C, citotossicità selettiva, tolleranza intestinale

Tumore: n/a

Traduzione: totale e fedele

Punti di interesse: **Biologia del cancro e vitamina C.** Il cancro è spesso frainteso come una malattia basata su mutazioni genetiche. Pertanto, la moderna ricerca sul cancro spesso tenta di trovare il gene, o i geni, che portano alla malattia. Tuttavia, le differenze genetiche tra cellule sane e cellule tumorali sono enormi. Un tumore non è una moltiplicazione clonale di un singolo tipo di cellula, ma un ecosistema diversificato. Gestire la variabilità naturale del cancro e la sua conseguente capacità di adattarsi alla tossicità e sviluppo di resistenza è la vera sfida. Alcune sostanze naturali hanno potenti proprietà antitumorali. Interessante è la vitamina C che è l'archetipo dei trattamenti anticancro, in quanto agisce in modo sicuro come antiossidante nei tessuti sani e come ossidante nei tumori. La vitamina C può essere somministrata in dosi massicce con un alto grado di sicurezza.

**Livelli plasmatici, tempi di somministrazione e tossicità su linee cellulari.** La tossicità di somministrazioni di breve durata è rilevante per il modello "vitamina C come chemioterapia" che presuppone la somministrazione di una scarica di ascorbato relativamente breve e alta. Questa tipologia di somministrazione ha la sua motivazione in esperimenti su linee cellulare tumorali trattate con vitamina C per circa un'ora, nei quali si è visto che le cellule tumorali iniziano a morire a livelli relativamente bassi di ascorbato e la morte cellulare è approssimativamente completa con un'esposizione di un'ora a una concentrazione di 1.000  $\mu\text{M/L}$ .

Cosa succede su linee cellulari tumorali quando il trattamento con ascorbato è mantenuto per un periodo di tempo prolungato? I dati mostrano un grande aumento della tossicità del cancro quando il tempo di esposizione sperimentale è stato aumentato da 1 ora a 24 ore. In alcuni casi, un'esposizione prolungata alla vitamina C a una concentrazione di 100  $\mu\text{M/L}$ , un livello facilmente sostenuto con l'integrazione orale, si è rivelata più efficace di una breve esposizione al livello molto più elevato di 1.000  $\mu\text{M/L}$ .

**Studi clinici.** Cameron e Pauling, Murata e Morishige condussero studi clinici sull'uso della vitamina C in pazienti terminali ottenendo risultati positivi con protocolli che includevano dosi orali e dosi endovena (EV). Cameron sottolineò l'importanza del dosaggio orale multiplo per mantenere i livelli plasmatici costanti e mise in guardia contro le iniezioni intermittenti, che avrebbero dato livelli plasmatici intermittenti. Hoffer e Pauling replicarono gli studi di Cameron utilizzando vitamina C orale in pazienti oncologici ottenendo risultati positivi simili. Altri studi invece non mostrarono effetti benefici. Nel 1985, Creagan e Moertel della Mayo Clinic sostenendo di aver replicato lo studio di Cameron e Pauling, somministrando 10 g al giorno di vitamina C per via orale conclusero di non aver evidenziato alcun beneficio. Nel tentativo di spiegare questi risultati contrastanti, alcuni ricercatori suggerirono che gli studi con risultati positivi avevano utilizzato

ascorbato EV, mentre gli studi senza risultati positivi erano quelli che avevano utilizzato assunzioni orali. Questo ha portato alla conclusione errata che con l'assunzione orale non si possano raggiungere i livelli plasmatici citotossici necessari per uccidere le cellule cancerose, mentre con ascorbato somministrato EV sì. Questa interpretazione è un errore, e in realtà gli studi della Mayo Clinic dimostrano solo la mancata comprensione della farmacocinetica e della breve emivita della vitamina C. L'affermazione che le dosi orali di vitamina C sono inefficaci non è coerente con i dati di diversi studi clinici.

**Farmacocinetica della vitamina c: tolleranza intestinale variabile e flusso dinamico.** Le dosi orali di vitamina C hanno un singolo effetto collaterale accertato: feci molli (diarrea). Il defunto Dr. Robert Cathcart ha descritto come la tolleranza alle dosi orali varia a seconda dello stato di salute dell'individuo. Nelle persone sane, all'aumentare della dose di vitamina C, ne viene progressivamente assorbita meno. La concentrazione di vitamina C si accumula nell'intestino, attirando acqua. A un certo punto, di solito dopo aver assunto diversi grammi in una singola dose, la vitamina C non assorbita provoca diarrea. Cathcart notò che gli individui malati o stressati potevano assumere dosi eccezionalmente elevate, senza raggiungere il loro livello di tolleranza intestinale. Questo effetto di tolleranza intestinale è ampio ed evidente e facilmente riproducibile. Quando nella dieta e nell'intestino è disponibile vitamina C "in eccesso" si genera un flusso dinamico attraverso il corpo. In stato di buona salute, una parte viene assorbita e il resto viene escreto. In malattia, il corpo ne assorbe di più dall'intestino, per soddisfare le maggiori esigenze tissutali di antiossidanti. Il risultato è un flusso di vitamina C attraverso il corpo; assorbita nel sangue, agisce come antiossidante (o ossidante) nei tessuti, dopodiché l'ascorbato esausto viene escreto nelle urine. L'argomento spesso citato delle "urina costosa" contro dosi elevate di vitamina C va reinterpretato come un aspetto essenziale e benefico della sua funzione biologica, e la sua farmacocinetica.

**Livelli plasmatici del sangue: somministrazione orale e EV a confronto.** Con l'assunzione tramite EV, il livello iniziale di ascorbato nel sangue è determinato dalla dose. Anche una piccola dose di livello di grammo può produrre livelli plasmatici immediati nell'intervallo di millimoli. Tuttavia, il livello plasmatico diminuisce rapidamente, con un'emivita dell'ascorbato di 0,5 ore. Il livello plasmatico di 60-70  $\mu\text{M/L}$  è un livello critico: al di sotto di questo livello, la vitamina è conservata e l'escrezione è lenta, con un'emivita misurata in giorni o settimane, in individui sani. Questa conservazione dell'ascorbato protegge dallo scorbuto acuto e, quindi, il livello di 60-70  $\mu\text{M/L}$  può essere considerato il livello minimo per la salute a breve termine. In un adulto sano, 200 mg/giorno per bocca possono preservare questo livello di base. Tuttavia, tale assunzione presuppone un'irrealistica assenza di malattia o stress, che può rapidamente esaurire i livelli plasmatici. Quando le persone sane assumono alte dosi di vitamina C per via orale, l'assorbimento è incompleto e graduale, riflettendo un equilibrio tra escrezione e assorbimento. I livelli plasmatici aumentano nel giro di un'ora o due, fino a un livello di circa 250  $\mu\text{M/L}$ , quindi decadono gradualmente, tornando al livello di base dopo circa sei ore. Utilizzando dosi orali ripetute, i dati indicano che un'assunzione di 20g al giorno (20.000 mg/giorno in dosi divise) può mantenere i livelli plasmatici a circa 250  $\mu\text{M/L}$ . Inoltre le persone malate con tolleranza intestinale notevolmente aumentata possono consumare fino a 200-300 g/giorno senza diarrea, riflettendo una capacità di assorbimento variabile e non costante.

**Vitamina C liposomiale.** La disponibilità di vitamina C liposomiale ha aumentato i livelli plasmatici raggiungibili con dosi orali. I risultati preliminari hanno indicato che una singola dose orale elevata di liposomi potrebbe aumentare i livelli plasmatici di ascorbato libero fino a un massimo di almeno 400  $\mu\text{M/L}$ . I liposomi e l'acido ascorbico orale standard vengono assorbiti da meccanismi indipendenti e una combinazione di entrambi può produrre livelli plasmatici di molecole libere a >800  $\mu\text{M/L}$ . Tali livelli plasmatici possono essere mantenuti indefinitamente utilizzando dosi orali.

**Considerazioni conclusive.** Stabilire il ruolo della vitamina C nel cancro è un'impresa di ricerca

scientifica impegnativa. La farmacocinetica della vitamina C è complicata: a doppia fase, con una breve emivita per dosi elevate e una lunga emivita per assunzioni inferiori. La ricerca medica e nutrizionale hanno totalmente ignorato la tolleranza intestinale variabile e quindi l'assorbimento dinamico della vitamina C a seconda delle necessità (malattia, stress, esercizio fisico etc). Il paradigma di ricerca "vitamina C come chemioterapia" è semplicistico e fuorviante. I risultati clinici sorprendenti di Cameron, Pauling, Murata e Morishige e Hoffer erano il risultato dell'uso della somministrazione orale e EV. La maggior parte della vitamina C è stata somministrata per via orale, non EV. Cameron sottolineò che i livelli plasmatici dovevano essere mantenuti costanti e mise in guardia contro le fluttuazioni, inevitabili con le sole infusioni EV. I risultati clinici ottenuti con l'uso di ascorbato per via endovenosa come chemioterapia non hanno mantenuto le promesse dei primi studi e i dati sperimentali non supportano l'ipotesi che un breve impulso brusco di vitamina C sia più efficace di un'esposizione prolungata a livelli inferiori. Estendere il tempo di esposizione compensa ampiamente una riduzione della concentrazione. Le concentrazioni richieste per essere citotossiche per periodi più lunghi sono molto più basse. L'assunzione orale, in particolare con l'uso combinato di acido ascorbico e vitamina C liposomiale, può facilmente raggiungere e mantenere livelli adeguati per la citotossicità selettiva. Infine, l'uso della vitamina C come unico agente antitumorale non è raccomandato, poiché è noto che le sue azioni antitumorali sono notevolmente migliorate tramite l'uso di integratori sinergici.

#### Traduzione articolo

#### Riassunto

Per diversi decenni, il ruolo della vitamina C nel trattamento del cancro è stato oggetto di ricerca clinica e controversia. È stato stabilito che l'ascorbato è potenzialmente un agente antitumorale sicuro ed efficace, in grado di uccidere le cellule tumorali lasciando intatte quelle sane. Tuttavia, il suo ruolo è stato visto nel contesto degli attuali modelli di chemioterapia citotossica della medicina. Di conseguenza, molti medici e pazienti sono giunti a credere che solo la somministrazione endovenosa di vitamina C sia un trattamento efficace per il cancro. Riteniamo che questa visione sia errata e che siano preferibili le assunzioni orali.

#### Introduzione

I metodi e le tecnologie progettati per le terapie farmacologiche non sempre si applicano alla medicina ortomolecolare. Un dibattito attuale riguarda l'uso della chemioterapia citotossica come modello per l'uso della vitamina C nel cancro. Alcuni sostengono che l'ascorbato endovenoso (IV) sia necessario per produrre livelli citotossici nel corpo. Qui mostriamo che limitare la somministrazione alla via endovenosa è incoerente con i dati clinici (Cameron, Pauling, 1993), animali (Robinson, Hunsberger e Westall, 1994) e sperimentali disponibili. (Benade, Howard e Burk, 1969) Inoltre, ci sono forti indicazioni che, come trattamento per il cancro, la vitamina C orale sia potenzialmente più efficace della somministrazione endovenosa. L'uso della vitamina C endovenosa negli studi clinici non ha prodotto i risultati promettenti dei primi studi. (Hoffer, Levine, Assouline et al., 2008) Studi recenti hanno ipotizzato che, nei primi studi clinici, la somministrazione endovenosa abbia portato a un prolungamento della vita di successo. Al contrario, Hickey e altri hanno suggerito che l'uso di ascorbato IV potrebbe generare resistenza al trattamento, piuttosto che i benefici attesi (Hickey, Roberts, 2008; Noriega, Hickey & Roberts, 2008). Questa idea contrastante è stata anche contestata (Hoffer, 2008; Padayatti, 2008). Indichiamo le principali differenze tra la somministrazione orale e IV di ascorbato e spieghiamo perché l'assunzione orale è probabilmente più efficace per il trattamento del cancro.

## Biologia del cancro

Il cancro è spesso frainteso come una malattia basata su mutazioni genetiche. Pertanto, la moderna ricerca sul cancro spesso tenta di trovare il gene, o i geni, che portano alla malattia. In alcuni casi, ci sono correlazioni tra cancro e oncogeni (che sono attivati o aumentati) o geni oncosoppressori (che sono disattivati o abbassati). Tuttavia, le differenze genetiche tra cellule sane, o, in effetti, cellule tumorali benigne, e cellule maligne sono enormi. Le cellule maligne sono aneuploidi (Gordon, Resio e Pellman, 2012; Rajagopalan, Lengauer, 2007) e, persino in un singolo tumore, possono avere un numero di cromosomi molto diverso dalle 23 coppie standard di cellule sane (che vanno, diciamo, da soli 10 cromosomi a oltre 100). Questo cambiamento può essere spiegato parsimoniosamente come un fallimento dei meccanismi delle cellule cancerose per il controllo della copia dei cromosomi e della divisione cellulare. La biologia è normalmente considerata nel quadro dell'evoluzione. Allo stesso modo, il cancro può essere visto in termini di microevoluzione cellulare, verso ciò che potremmo definire "cellule egoiste". (Hickey, Roberts, 2007) L'implicazione per la carcinogenesi è che qualsiasi cosa causi una proliferazione cellulare incline all'errore, a lungo termine, provocherà il cancro. Ad esempio, l'ossidazione locale guida la proliferazione cellulare tramite segnalazione redox e danni da radicali liberi. Quando ciò accade, una mancanza di antiossidanti, sia per carenza alimentare o perché le cellule non hanno l'energia per produrli, stimolerà la carcinogenesi e aumenterà il rischio di cancro. Questo spiega la scoperta diffusa che gli antiossidanti alimentari prevengono il cancro. I cambiamenti che si verificano durante la transizione di una cellula da sana a maligna includono diverse risposte agli antiossidanti e agli ossidanti. In genere, le cellule maligne si affidano all'ossidazione per guidare la crescita; tuttavia, devono trovare un equilibrio, poiché troppa ossidazione può uccidere le cellule (Hickey, Roberts, 2005). In prima approssimazione, sia la chemioterapia che la radioterapia agiscono aumentando l'ossidazione locale e causando danni da radicali liberi, con l'obiettivo di uccidere direttamente le cellule cancerose o di stimolare l'apoptosi (suicidio cellulare).

Gli antiossidanti funzionano in modo opposto: riducono l'ossidazione e possono quindi proteggere le cellule maligne dagli effetti ossidativi dei trattamenti convenzionali. Per questo motivo, l'uso di integratori antiossidanti a dose standard nel trattamento del cancro è altamente sospetto, nonostante siano uno dei principali modi in cui una persona può evitare di contrarre la malattia in primo luogo. Fortunatamente, all'interno dei tumori, la vitamina C e alcuni altri "antiossidanti" alimentari agiscono come ossidanti, piuttosto che come antiossidanti. Inoltre, le stesse sostanze agiscono come antiossidanti all'interno delle cellule sane. Ciò significa che possono distruggere le cellule cancerose, migliorando contemporaneamente la salute del resto del corpo. Questa conseguenza della chimica redox della vitamina C e delle sostanze correlate è fondamentale per il modo in cui dovrebbero essere utilizzate per la prevenzione e il trattamento del cancro.

La microevoluzione fornisce una spiegazione parsimoniosa per lo sviluppo del cancro. (Hickey, Roberts, 2007) Una conseguenza comune della microevoluzione cancerogena è che i tumori hanno un metabolismo diverso rispetto alle cellule sane. Secondo il modello microevolutivo, lo sviluppo del metabolismo anaerobico non è sorprendente perché, nelle sue fasi iniziali, la crescita di un tumore è limitata dalla sua mancanza di vasi sanguigni. (Gonzalez, Miranda Massari & Duconge, 2012) Le cellule che sono relativamente lontane dai vasi sanguigni diventano carenti di ossigeno e altri metaboliti. Quindi, la pressione di selezione favorisce le cellule anaerobiche, che usano la glicolisi per produrre energia, evitando la necessità di ossigeno. Finché il tumore non impara (cioè, non si evolve) a stimolare la crescita dei vasi sanguigni locali, rimane piccolo e la sua crescita è limitata. Tuttavia, dato il tempo e una diversità di tipi di cellule, probabilmente si verificheranno cellule tumorali che possono stimolare la crescita dei vasi sanguigni locali e avranno un vantaggio selettivo rispetto a quelle che non possono. Le cellule che si dividono con errori hanno probabilità di divergere dalla forma normale e sana. (Hickey, Roberts, 2007) Le cellule leggermente anormali diventano soggette a pressioni di selezione, poiché il corpo risponde con meccanismi immunitari e

di altro tipo per aiutare a prevenire il cancro. Nelle cellule anomale e variabili, tale pressione favorisce quelle cellule che hanno una maggiore idoneità. In questo contesto, "maggiore idoneità" significa che si comportano come cellule maligne, riproducendosi, diffondendosi nel loro ambiente locale e creando colonie distanti (metastasi).

La biochimica delle cellule umane include meccanismi essenziali di base che condividiamo con i microrganismi; in una scala temporale evolutiva, questi sono diventati stabili. Al contrario, la segnalazione e altri meccanismi cooperativi, necessari nei tessuti degli organismi multicellulari, sono più recenti e meno robusti. Le cellule umane danneggiate hanno quindi la tendenza a tornare alle forme precursori che hanno aiutato i microrganismi a diventare così efficaci. Quando le cellule di un animale multicellulare, come un essere umano, regrediscono a tale comportamento unicellulare, chiamiamo le cellule cancerose.

### Adattamento

La grande variazione nel numero di cromosomi riscontrata in alcuni tumori è un'indicazione di diversità biologica. Un tumore maligno non è una moltiplicazione clonale di un singolo tipo di cellula, ma un ecosistema diversificato. Le cellule maligne competono, cooperano e comunicano tra loro e con le cellule sane vicine. Anche tra gli agenti inanimati, le popolazioni con queste caratteristiche spesso mostrano una proprietà emergente, a volte chiamata intelligenza di sciame (Dorigo, Birattari, 2007). Esempi classici di comportamento di sciame includono il comportamento di stormi di uccelli o banchi di pesci. Tali popolazioni spesso mostrano adattamento alle minacce, e questo è evidente anche nel modo in cui le cellule tumorali sviluppano resistenza al trattamento. La resistenza è forse il problema più importante nel trattamento del cancro. La sua eradicazione sarebbe meno impegnativa senza il rapido sviluppo della tolleranza al trattamento. Per definizione, un farmaco antitumorale è tossico per la popolazione di cellule tumorali. Tuttavia, alcune cellule possono ricevere una dose inferiore alla media: forse hanno un apporto di sangue relativamente scarso o sono altrimenti protette dal farmaco. In alternativa, la durata del trattamento può essere insufficiente affinché il farmaco penetri l'intero tumore, consentendo ad alcune cellule di sopravvivere al trattamento. Inoltre, a causa della variazione biologica, alcune cellule tumorali sono naturalmente più resistenti alla tossicità. La chemioterapia e la radioterapia uccidono le cellule tumorali più suscettibili, risparmiando le cellule resistenti. Queste cellule resistenti sono ora libere dalla competizione delle cellule che erano facili da uccidere o danneggiare e possono quindi crescere più rapidamente. In tali casi, un tumore può essere visto rimpicciolirsi temporaneamente ma poi ricrescere, poiché le cellule tumorali aggressive affermano la loro dominanza. Tale adattamento è solitamente descritto come resistenza al trattamento, ma è un esempio di selezione naturale, che si verifica in una popolazione di cellule. Fin dai tempi di Wallace e Darwin, questo processo selettivo è stato uno dei fenomeni più studiati in biologia.

Il problema principale nel trattamento del cancro è gestire la variabilità naturale del cancro e la sua conseguente capacità di adattarsi alla tossicità. È risaputo che un cancro può rispondere a qualsiasi singolo farmaco o altro trattamento, evitando i suoi meccanismi d'azione. Se il farmaco blocca un oncogene, ad esempio, una cellula che utilizza un oncogene diverso può proliferare.

In alternativa, una cellula con un gene oncosoppressore disattivato può prosperare, poiché la competizione è ridotta. In genere, la tossicità non è assoluta e la resistenza può evolversi rapidamente.

Ancora una volta, i nutrienti necessitano di particolare attenzione. Per definizione, un nutriente è utilizzato per la salute e la crescita cellulare. Fornire nutrienti per rafforzare i pazienti o il loro sistema immunitario può ugualmente fornire promotori della crescita, ad esempio acido folico o ferro, a un tumore. Tuttavia, il cancro ha bisogno di nutrienti per crescere e può essere sensibile all'esaurimento di molecole specifiche. La privazione relativa dei nutrienti necessari rallenterà o invertirà la crescita del cancro, ma i nutrienti specifici devono essere identificati e possono variare a

seconda dell'individuo e della condizione. Un approccio nutrizionale che un cancro non può evitare è se viene privato di energia utilizzabile. Fisicamente, il cancro ha bisogno di energia per crescere o persino per continuare a sopravvivere. "Famellare" il cancro è un potenziale trattamento (Robinson, Hunsberger e Westall, 1994) ed è uno dei motivi per cui i pazienti dovrebbero evitare carboidrati e zuccheri.

Un modo standard per affrontare il problema dell'adattamento è stato sviluppato come risultato dell'esperienza con gli antibiotici. È stato scoperto che i batteri si adattano ai farmaci antibiotici, che vengono quindi somministrati continuamente, al fine di applicare una pressione di selezione costante sul microrganismo infettivo. Nella tubercolosi e in alcune altre infezioni croniche, possono essere somministrati più antibiotici contemporaneamente. L'adattamento batterico al trattamento richiederebbe quindi una risposta che superi simultaneamente più meccanismi di azione antibiotica; ciò è molto meno probabile che accada.

Un punto critico nella prevenzione della resistenza agli antibiotici è evitare di iniziare e interrompere il trattamento, quindi i pazienti sono avvisati di completare l'intero ciclo. Questo perché ogni interruzione del trattamento fornisce una tregua ai microrganismi e rende più probabile che sviluppino una risposta adattativa. In linea di principio, i meccanismi di resistenza dei batteri agli antibiotici sono simili a quelli delle cellule tumorali alle terapie chemioterapiche. Per analogia, quindi, il trattamento del cancro dovrebbe essere somministrato in modo continuativo. Sfortunatamente, la maggior parte delle terapie convenzionali sono troppo tossiche per essere somministrate a lungo termine.

#### Il modello di chemioterapia

La chemioterapia convenzionale sfrutta una differenza nella suscettibilità delle cellule tumorali e delle cellule sane ai trattamenti tossici. Le cellule tumorali sono leggermente più sensibili alle radiazioni ionizzanti e ad alcuni veleni, in particolare quelli che comportano danni da radicali liberi. Tuttavia, la differenza nella risposta è minima: una dose di un farmaco sufficientemente elevata da uccidere le cellule tumorali sarà in genere tossica anche per le altre cellule dell'ospite. Gli effetti collaterali delle radiazioni e della chemioterapia sono ben noti e fanno parte dell'immagine mediatica di un paziente oncologico. Nel somministrare tale trattamento, gli oncologi mirano a somministrare la massima dose efficace, riducendo al minimo i danni al paziente.

Per alcuni tumori rari, come la leucemia infantile e il cancro ai testicoli, la chemioterapia convenzionale è benefica. Tuttavia, la chemioterapia è un argomento molto dibattuto (Moss, 1996). Per la stragrande maggioranza dei tumori solidi degli adulti, offre poca, se non nessuna, estensione della vita e gli effetti collaterali possono dominare qualsiasi potenziale beneficio. È importante sottolineare che più la terapia è mirata in modo preciso, maggiore è la possibilità che diverse cellule tumorali possano adattarsi. La chemioterapia in genere non può essere somministrata in dosi sufficientemente elevate da uccidere il tumore direttamente, senza uccidere anche il paziente. Inoltre, non può essere continuata a un livello inferiore per un periodo prolungato, poiché un'euristica in farmacologia è che la tossicità è proporzionale alla dose totale.

#### Agenti redox naturali

Lo sviluppo delle cellule tumorali è una conseguenza dei processi microevolutivi. Un'altra conseguenza dell'evoluzione è che alcune sostanze naturali hanno potenti proprietà antitumorali. Le cellule degli organismi multicellulari, comprese le piante, hanno sviluppato la capacità di cooperare e di sopprimere lo sviluppo del cancro. L'elenco delle sostanze antitumorali naturali è lungo e include curcumina (curcuma), estratto di tè verde, selenio, acido alfa-lipoico e molti altri integratori. Ogni tanto, un gruppo di ricerca afferma di aver fatto una svolta nella scoperta di una molecola anticancro sicura (Michelakis, Webster e Mackey, 2008; Cogle, 2007) senza rendersi conto che tali sostanze sono onnipresenti. Siamo particolarmente interessati alla vitamina C, che agisce in modo

sicuro come antiossidante nei tessuti sani e come ossidante nei tumori. In altre parole, è l'archetipo dei trattamenti anticancro (Benade, Howard e Burk, 1969). Una gamma di molecole attive redox ha la proprietà di uccidere le cellule cancerose, aiutando al contempo le cellule sane. La vitamina C può essere considerata unica nel senso che può essere somministrata in dosi massicce, con un alto grado di sicurezza. Sebbene sia teoricamente possibile somministrare una dose tossica di vitamina C, è meno probabile di un sovradosaggio di acqua, che occasionalmente provoca la morte. Le dosi orali di vitamina C hanno un singolo effetto collaterale accertato ma minore: feci molli (diarrea). Ovviamente, i medici che somministrano dosi elevate per via endovenosa devono essere consapevoli del rischio di reazioni tossiche, in particolare nei pazienti oncologici, poiché può verificarsi la necrosi tumorale.

#### Tolleranza intestinale e flusso dinamico

Il defunto Dr. Robert Cathcart ha descritto come la tolleranza alle dosi orali varia a seconda dello stato di salute dell'individuo. (Cathcart, 1981) Nelle persone sane, all'aumentare della dose di vitamina C, ne viene progressivamente assorbita meno. La concentrazione di vitamina C si accumula nell'intestino, attirando acqua. A un certo punto, di solito dopo aver assunto diversi grammi in una singola dose, la vitamina C non assorbita provoca diarrea. Cathcart ha notato, tuttavia, che gli individui malati o stressati potevano assumere dosi eccezionalmente elevate, senza raggiungere il loro livello di tolleranza intestinale. Questo effetto di tolleranza intestinale è ampio ed evidente. Quindi, ad esempio, una persona potrebbe tollerare ben oltre 100 grammi al giorno quando è gravemente malata, ma avere una tolleranza intestinale di 3 grammi al giorno quando è sana. L'entità e la facile riproducibilità di questo effetto suggeriscono che è importante per il meccanismo d'azione con assunzioni orali. Le osservazioni di Cathcart sulla tolleranza intestinale implicano che, durante la malattia, il corpo risponde assorbendo quanta più vitamina C possibile dall'intestino. Una persona sana assorbirà solo una frazione di una dose di un singolo grammo, mentre una persona malata apparentemente assorbe quasi tutta una dose di 10 grammi. Questo assorbimento aumentato non produce necessariamente un'abbondanza di vitamina C nel sangue. Durante la malattia, l'uso di vitamina C da parte dei tessuti sembra aumentare drasticamente, producendo un deficit relativo nel plasma sanguigno. Insieme a Cathcart, abbiamo spiegato queste scoperte in relazione ad alte dosi orali di vitamina C, in termini di flusso dinamico attraverso il corpo (Hickey, Roberts, Cathcart, 2005). Il flusso dinamico si verifica quando nella dieta e nell'intestino è disponibile vitamina C "in eccesso". In buona salute, una parte viene assorbita e il resto viene escreto. Durante la malattia, il corpo ne assorbe di più dall'intestino, nel tentativo di soddisfare le maggiori esigenze tissutali di antiossidanti (o, per essere più precisi, di reazioni redox). Il risultato è un flusso di vitamina C attraverso il corpo; assorbita nel sangue, agisce come antiossidante (o ossidante) nei tessuti, dopodiché l'ascorbato esausto viene escreto nelle urine. Secondo questo modello, l'argomento spesso citato delle "urina costosa" (Cheraskin, 2001) contro dosi elevate di vitamina C viene reinterpretato, come un aspetto essenziale e benefico della sua funzione biologica.

#### Livelli plasmatici del sangue

Quando somministrato tramite iniezione, il livello iniziale di ascorbato è determinato dalla massa della dose di vitamina e dal volume del plasma. Anche una piccola dose di livello di grammo può produrre livelli plasmatici immediati nell'intervallo di millimoli (Padayatty, Sun, Wang, et al. 2004). Tuttavia, il livello plasmatico diminuisce rapidamente, con un'emivita di 0,5 ore (Hickey, Roberts, Cathcart, 2005). La linea di base per questa rapida escrezione è un livello plasmatico di circa 60-70  $\mu\text{M/L}$ . Al di sotto di questo livello, la vitamina è conservata e l'escrezione è lenta, con un'emivita misurata in giorni o settimane, in individui sani. Questa conservazione dell'ascorbato protegge dallo scorbuto acuto e, quindi, il livello di mantenimento di base può essere considerato il livello minimo

per la salute a breve termine. In un adulto sano, 200 mg/giorno possono preservare questo livello di base. Tuttavia, tale assunzione presuppone un'irrealistica assenza di malattia o stress, che può rapidamente esaurire i livelli plasmatici. Quando le persone sane assumono alte dosi di vitamina C per via orale, l'assorbimento è incompleto e graduale, riflettendo un equilibrio tra escrezione e assorbimento. I livelli plasmatici aumentano nel giro di un'ora o due, fino a un livello di circa 250  $\mu\text{M/L}$ , quindi decadono gradualmente, tornando al livello di base dopo, forse, sei ore. A volte si sostiene che i livelli plasmatici siano saturi, o strettamente controllati, a  $<100 \mu\text{M/L}$ , con un'assunzione orale di 200 mg/giorno (Padayatty, Sun, Wang, et al. 2004), ma si tratta di un malinteso. In primo luogo, i dati per il flusso dinamico utilizzando dosi orali ripetute indicano che un'assunzione di 20 g/giorno (20.000 mg/giorno in dosi divise) può mantenere i livelli plasmatici a circa 250  $\mu\text{M/L}$  (Hickey, Roberts, Miller, 2008). Inoltre, la tolleranza intestinale di Cathcart notevolmente aumentata nelle persone malate, che a volte possono consumare fino a 200-300 g/giorno, riflette una maggiore capacità di assorbimento.

La disponibilità di vitamina C liposomiale ha aumentato i livelli plasmatici raggiungibili con dosi orali. Queste formulazioni aumentano notevolmente l'assorbimento in individui sani, fino a circa il 90% di una dose orale. I nostri risultati preliminari hanno indicato che una singola dose orale elevata di liposomi potrebbe aumentare i livelli plasmatici di ascorbato libero fino a un massimo di almeno 400  $\mu\text{M/L}$  (Hickey, Roberts, Miller, 2008). Sottolineiamo che questo è ascorbato libero, quindi non include la quantità che rimane nei liposomi intatti o che ci si potrebbe aspettare sia stata assorbita nei tessuti, data la forma di somministrazione (Gregoriadis, 2006). Le misurazioni iniziali suggeriscono che i liposomi e l'acido ascorbico orale standard vengono assorbiti da meccanismi indipendenti e che una combinazione di entrambi può produrre livelli plasmatici di molecole libere a  $>800 \mu\text{M/L}$ . È importante notare che tali livelli plasmatici possono essere mantenuti indefinitamente utilizzando dosi orali.

### Studi clinici

Cameron e Pauling hanno condotto uno studio clinico preliminare sull'uso della vitamina C in 100 pazienti terminali di cancro (Cameron, Pauling, 1976). I loro risultati sono stati notevoli, con la vitamina C che ha aumentato il tempo di sopravvivenza medio di oltre 4,2 volte, da 50 giorni (controlli) a oltre 200 giorni (trattati). Hanno riferito che la maggior parte dei pazienti trattati aveva un rischio di morte inferiore e una migliore qualità della vita, mentre circa il 10% (13 pazienti) aveva tempi di sopravvivenza circa 20 volte più lunghi di quelli dei pazienti di controllo. Cameron ha curato 100 pazienti, che ha confrontato con 1.000 controlli abbinati. La mancanza di randomizzazione dei gruppi è stata successivamente criticata come una limitazione dello studio (DeWys, 1982).

Tuttavia, questa obiezione non spiega la differenza osservata nei tassi di sopravvivenza, poiché qualsiasi bias di selezione avrebbe dovuto essere insolitamente grande per produrre tali risultati ed è incoerente con l'esperimento come descritto. Abbiamo stimato che per selezionare 100 pazienti con le caratteristiche osservate, gli sperimentatori avrebbero avuto bisogno di circa 7.000 cartelle cliniche e il processo avrebbe richiesto quasi quattro anni-persona, ipotizzando un'ora per paziente. Data la selezione descritta per lo studio, è improbabile che i pazienti siano stati selezionati in questo modo. Le curve di sopravvivenza per l'esperimento di Cameron sono mostrate nella Figura 1. Il protocollo includeva un ciclo iniziale di 10 giorni di ascorbato EV, a una dose giornaliera relativamente bassa di 10 g/giorno, seguita da assunzioni orali continue di 10-30 g/giorno, in dosi divise. In particolare, Cameron ha sottolineato il dosaggio orale multiplo, per mantenere i livelli plasmatici (Cameron, 1991). Ha messo in guardia contro le iniezioni intermittenti, che avrebbero dato livelli plasmatici a dente di sega e avrebbero potuto produrre un effetto rebound.

Nel 1982, Murata e Morishige hanno anche segnalato tempi di sopravvivenza prolungati dall'uso di vitamina C nel cancro (Murata, Morishige e Yamaguchi, 1982). Questi ricercatori giapponesi hanno

utilizzato dosi orali fino a 30 g/giorno, integrate con infusioni EV a dosi relativamente basse di 10-20 g. I tempi di sopravvivenza da loro riportati sono stati di 43 giorni per 44 pazienti con basso contenuto di ascorbato, rispetto ai 246 giorni per 55 pazienti con alto contenuto di ascorbato (5,7 volte più lunghi). In un altro ospedale giapponese, i ricercatori hanno riportato tempi di sopravvivenza di 48 giorni per 19 pazienti di controllo, rispetto ai 115 giorni per sei pazienti trattati. Inoltre, al momento della pubblicazione, alcuni pazienti trattati erano ancora vivi. Nel 1982 Murata e Morishige avevano replicato la sperimentazione di Cameron e Pauling con risultati incoraggianti simili, come mostrato nel loro grafico di sopravvivenza, riprodotto nella Figura 2.

I risultati non sono stati tutti così positivi. Nel 1985, Creagan e Moertel della Mayo Clinic hanno pubblicato i risultati delle sperimentazioni cliniche, sostenendo di replicare lo studio di Cameron e Pauling. Hanno confrontato 60 pazienti, che hanno ricevuto 10 g/giorno di vitamina C per via orale, con 63 controlli (Creagan, Moertel, O'Fallon, et al. 1979). In un ulteriore studio, hanno randomizzato cento pazienti con cancro coloretale in due gruppi: il gruppo di trattamento ha ricevuto 10 g di vitamina C al giorno e i pazienti di controllo hanno ricevuto un placebo (Moertel, Fleming, Creagan, et al. 1985). Creagan e Moertel non sono riusciti a dimostrare un beneficio. Saremmo ansiosi di esaminare più da vicino i loro risultati, come ha fatto il defunto Linus Pauling, ma questi ricercatori hanno rifiutato di rilasciare i loro dati grezzi per un'analisi indipendente. Dopo gli studi della Mayo Clinic, alcuni ricercatori hanno tentato di spiegare i risultati negativi suggerendo che gli studi positivi hanno utilizzato ascorbato EV, mentre gli studi negativi hanno utilizzato assunzioni orali (Ohno, Ohno, Suzuki, et al. 2009; Padayatty, Levine, 2000).

L'implicazione di ciò è che l'assunzione orale non può raggiungere i livelli necessari per uccidere le cellule cancerose, mentre l'ascorbato iniettato può raggiungere i livelli citotossici necessari. Questa interpretazione è un errore, che sembra essere sorto tramite analogia con la chemioterapia.

Sebbene vi fossero problemi tecnici con la selezione del controllo nello studio di Cameron e Pauling, questi non erano sufficienti a invalidare i risultati. Al contrario, gli studi Creagan e Moertel dimostrano una mancanza di comprensione della scienza di base, in particolare della farmacocinetica e della breve emivita della vitamina C. Forse i ricercatori della Mayo Clinic hanno iniziato ad apprezzare le difficoltà con questi studi negativi, poiché il sito web della Mayo Clinic attualmente afferma che "sono necessari più studi ben progettati [su vitamina C e cancro] prima che possa essere fatta una raccomandazione ferma". (Mayo Clinic) Siamo d'accordo e porremmo l'accento su "ben progettati". Sfortunatamente, gli studi della Mayo Clinic non hanno tenuto conto della breve emivita della vitamina C ad alto dosaggio, quindi i loro studi erano imperfetti in termini di scienza di base (Hickey, Roberts, Cathcart, 2005). Ironicamente, i sostenitori della vitamina C come chemioterapia suggeriscono che i primi risultati positivi della sperimentazione fossero solo una casualità (Ohno, Ohno, Suzuki et al. 2009; Padayatty, Levine, 2000). Affermano che Pauling, presumibilmente uno dei più grandi scienziati della storia, "potrebbe non aver pienamente compreso la differenza critica tra somministrazione endovenosa e orale". (Padayatty, Levine, 2000) Questa strana ipotesi è facilmente confutata dagli scritti di Pauling e da quelli del suo collega Cameron (Cameron, Pauling, 1993)

Con un po' di ironia, dobbiamo sottolineare che l'idea che le dosi orali siano inefficaci è un errore. In primo luogo, tuttavia, ribadiamo che Cameron e Pauling, e Murata e Morishige, hanno utilizzato prevalentemente dosi orali, con l'obiettivo dichiarato di mantenere i livelli plasmatici. Inoltre, Hoffer ha replicato anche i primi studi, utilizzando vitamina C orale in pazienti oncologici, e ha ottenuto risultati positivi simili (Hoffer e Pauling 1990) come mostrato nella Figura 3.

Il tempo di sopravvivenza medio per i suoi 31 controlli è stato di 5,7 mesi. Ha curato circa cento pazienti, di cui ha classificato il 20% come "scarsa risposta", anche se sono vissuti per circa il doppio del tempo dei controlli (10 mesi). Il restante 80% dei pazienti lo ha classificato come "buona risposta". Di questi, 32 pazienti, con tumori al seno, alle ovaie, alla cervice o all'utero, hanno avuto un tempo di sopravvivenza medio di 122 mesi e 47 pazienti, con altri tumori, hanno avuto un tempo

di sopravvivenza medio di 72 mesi. L'affermazione che le dosi orali di vitamina C sono inefficaci non è coerente con i dati di questi studi.

#### Citotossicità selettiva

Una comprensione della tossicità a breve termine dell'ascorbato sulle cellule tumorali è rilevante per il modello chemioterapico del trattamento con vitamina C. In tali esperimenti, una linea cellulare cancerosa o cellule sane vengono trattate con vitamina C per circa un'ora e ne viene stimata la tossicità. Ad esempio, la Figura 4 mostra i risultati di Chen et al. (Chen, Espey, Krishna, et al. 2005) che mostrano la tossicità selettiva della vitamina C per le cellule tumorali e i globuli bianchi sani (monociti). I risultati mostrano che le cellule tumorali del linfoma di Burkitt iniziano a morire a livelli relativamente bassi di ascorbato e con un'esposizione di un'ora a una concentrazione di 1.000  $\mu\text{M/L}$ , la morte cellulare è approssimativamente completa. Risultati simili sono stati dimostrati con altre linee cellulari cancerose, sebbene le linee cellulari sperimentali differiscano nella loro sensibilità (Park, Han, Park, et al. 2004; Helgestad, Pettersen, Storm-Mathisen, et al. 1990). Il modello "vitamina C come chemioterapia" presuppone la somministrazione di una scarica di ascorbato relativamente breve e alta. Tuttavia, questo non si applica alle dosi orali, che possono essere utilizzate per produrre livelli plasmatici sostenuti a lungo termine. La domanda sorge spontanea: cosa succede quando il trattamento con ascorbato viene mantenuto per un periodo di tempo prolungato? La Figura 5 illustra i dati calcolati da Takemura et al, utilizzando linee cellulari di mesotelioma (Takemura, Satoh, Satoh, et al. 2010). Questi dati mostrano un grande aumento della tossicità del cancro quando il tempo di esposizione sperimentale è stato aumentato da 1 ora a 24 ore. In alcuni casi, un'esposizione prolungata alla vitamina C a una concentrazione di 100  $\mu\text{M/L}$ , un livello facilmente sostenuto con l'integrazione orale, si è rivelata più efficace di una breve esposizione al livello molto più elevato di 1.000  $\mu\text{M/L}$ .

Nonostante ciò, è importante ricordare che la vitamina C da sola è un agente antitumorale relativamente debole. Tuttavia, è fondamentale che possa essere utilizzata come driver, per fornire elettroni ad agenti redox sinergici. Spesso, tali sostanze si combinano in una reazione in stile Fenton, generando perossido di idrogeno che uccide le cellule cancerose. Possono essere coinvolti anche numerosi altri meccanismi, come l'inibizione da parte della combinazione di vitamina C e acido alfa-lipoico di NF-kappaB, che è coinvolto nel controllo della copia del DNA durante la replicazione cellulare (Flohé, Brigelius-Flohé, Saliou, et al. 1997). Quando combinata con la vitamina K3, la concentrazione di vitamina C necessaria per uccidere le cellule è notevolmente ridotta, di un fattore di 10-50 (Noto, Taper, Jiang, et al. 1989). Allo stesso modo, l'acido alfa-lipoico (Casciari, Riordan, Schmidt et al. 2001), il rame (Bram, Froussard, Guichard et al. 1980), il selenio e altri integratori redox attivi aumentano notevolmente la citotossicità selettiva dell'ascorbato (Hickey, Roberts, 2005)

#### Conclusioni

Stabilire il ruolo della vitamina C nel cancro è un'impresa di ricerca impegnativa. La farmacocinetica della vitamina C è più complicata di quella di un farmaco tipico. Ha una farmacocinetica a doppia fase, con una breve emivita per dosi elevate e una lunga emivita per assunzioni inferiori. È importante notare che i meccanismi alla base dell'effetto di tolleranza intestinale di Cathcart durante la malattia e lo stress non hanno ancora una spiegazione scientifica. Sebbene l'effetto sia facilmente riproducibile, è stato ignorato dalla ricerca medica e nutrizionale. Con il senno di poi, è chiaro che il semplicistico paradigma di ricerca "vitamina C come chemioterapia" era probabilmente fuorviante. Dobbiamo riconsiderare i dati disponibili, utilizzando concetti ortomolecolari.

I risultati clinici piuttosto sorprendenti di Cameron, Pauling, Murata e Hoffer non erano il risultato dell'uso della somministrazione endovenosa. Hoffer ha utilizzato esclusivamente dosi orali, ma ha

ottenuto risultati coerenti con quelli di Cameron e Pauling. Cameron ha utilizzato una certa somministrazione endovenosa, ma la maggior parte della vitamina C nei suoi studi è stata somministrata per via orale. In effetti, ha sollecitato che i livelli fossero mantenuti e ha messo in guardia contro le fluttuazioni, che sono inevitabili con infusioni endovenose intermittenti. Alcuni hanno ipotizzato che lo studio di Murata e Morishiga abbia utilizzato la somministrazione endovenosa di ascorbato (Ichim, Minev, Braciak et al. 2011), ma il documento afferma che sono state impiegate vie supplementari (0,5 g-1 g), orali (6 g a 30 g) ed endovenose (10-20 g) (Murata, Morishige, Yamaguchi, 1982). I risultati clinici ottenuti con l'uso di ascorbato per via endovenosa come chemioterapia non hanno mantenuto le promesse dei primi studi (Hoffer, Levine, Assouline et al. 2008). Una delle ragioni è che la somministrazione endovenosa produce livelli plasmatici elevati ma di breve durata. L'ipotesi che un breve impulso brusco di vitamina C sarà più efficace di un'esposizione prolungata a livelli inferiori non è supportata dai dati sperimentali. Come abbiamo descritto, estendere il tempo di esposizione compensa ampiamente una riduzione della concentrazione. In effetti, esposizioni più lunghe possono essere di ordini di grandezza più efficaci di quelle brevi. Le concentrazioni richieste per essere citotossiche per periodi più lunghi sono molto più basse. L'assunzione orale, in particolare con l'uso combinato di acido ascorbico e vitamina C liposomiale, può facilmente raggiungere e mantenere livelli adeguati per la citotossicità selettiva. Infine, l'uso della vitamina C come unico agente antitumorale non è raccomandato, poiché è noto che le sue azioni antitumorali sono notevolmente migliorate tramite l'uso di integratori sinergici, come l'acido alfa-lipoico. Negli studi clinici, potrebbe essere appropriato studiare la vitamina C in isolamento, se il problema medico dovesse determinare i dettagli del suo meccanismo d'azione. Tuttavia, tali meccanismi possono essere determinati utilizzando studi sperimentali e sugli animali. Pertanto, vediamo poche ragioni per privare i pazienti di una terapia più ottimale, puramente nel tentativo di determinare l'azione della vitamina C in isolamento. C'è una questione più urgente e pratica: il vero problema medico è mantenere i pazienti oncologici in vita e in salute, il più a lungo possibile.