

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



La vitamina C e le sue doti naturali nel difenderci dalle infezioni

Prof. Giuseppe Di Fede

La vitamina C (ascorbato, acido ascorbico) è un importante antiossidante solubile in acqua che aumenta anche la produzione di collagene extracellulare ed è importante per il corretto funzionamento delle cellule immunitarie (Hoffman, 1985; Cameron, et al., 1979).

Forse non tutti sanno che la vita C svolge anche ruoli chiave nella sintesi della L-carnitina, nel metabolismo del colesterolo, nell'attività del citocromo P-450 (importante gruppo di enzimi disintossicanti del fegato) e nella sintesi dei neurotrasmettitori (Geeraert, 2012).

Il protocollo di infusione per via endovenosa di vitamina C (IVC) prevede la lenta somministrazione di vitamina C a dosi dell'ordine di 0,1 - 1,0 grammi di ascorbato per chilogrammo di massa corporea (Riordan, et al., 2003).

Sebbene l'IVC possa avere una varietà di possibili applicazioni, come la lotta alle infezioni (Padayatty, et al., 2010), il trattamento dell'artrite reumatoide (Mikirova, et al., 2012), ha generato l'interesse maggiore per il suo potenziale utilizzo in campi della medicina di prevenzione oltre che in terapia.

La vitamina C fu suggerita per la prima volta come strumento per la cura del cancro negli anni '50: il suo ruolo nella produzione e protezione del collagene portò gli scienziati a ipotizzare che il rifornimento di ascorbato avrebbe protetto i tessuti normali dall'invasività e dalle metastasi del tumore (McCormick, 1959; Cameron, et al., 1979).

Inoltre, poiché i malati di cancro sono spesso impoveriti di vitamina C (Hoffman, 1985; Riordan, et al., 2005), il rifornimento può migliorare la funzione del sistema immunitario e migliorare la salute e il benessere dei pazienti (Henson, et al., 1991).

La maggior parte delle ricerche da quel momento in poi si è concentrata sull'ascorbato endovenoso.

I razionali per l'uso delle infusioni di ascorbato endovenoso (IVC) per il trattamento di molte patologie, che sono discussi in dettaglio di seguito, possono essere riassunti come segue:

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



- Le concentrazioni plasmatiche di ascorbato nell'intervallo millimolare possono essere raggiunte in sicurezza con le infusioni di IVC.
- A concentrazioni millimolari, l'ascorbato è particolarmente benefico per le cellule che necessitano di concentrazioni elevate (anticorpi) e per il collagene che forma le articolazioni.
- Gli studi clinici di fase I indicano che l'IVC può essere somministrato in modo sicuro con relativamente pochi effetti collaterali.

Farmacocinetica

La vitamina C è solubile in acqua ed è limitata nel modo in cui può essere assorbita se somministrata per via orale. Mentre l'ascorbato tende ad accumularsi nelle ghiandole surrenali, nel cervello e in alcuni tipi di globuli bianchi, i livelli plasmatici rimangono relativamente bassi (Hornig, 1975; Keith & Pelletier, 1974; Ginter, et al., 1979; Kuether, et al., 1988).

I dati di Levine e colleghi indicano che i livelli plasmatici negli adulti sani sono rimasti al di sotto di 100 μ M, anche se sono stati assunti 2,5 grammi quando somministrati una volta al giorno per via orale. (Levine, et al., 1996).

Dato il ruolo della vitamina C nella produzione di collagene, nel funzionamento del sistema immunitario e nella protezione antiossidante, non sorprende che i soggetti impoveriti di ascorbato si comportino male nel montare le difese contro le infezioni virali stagionali.

Quando la vitamina C viene somministrata per infusione endovenosa, è possibile raggiungere concentrazioni di picco superiori a 10 mM (Casciari, et al., 2001; Padayatty, et al., 2004) senza effetti negativi significativi per il ricevente.

Modulazione dell'infiammazione

La Proteina C-Reattiva e la VES sono utilizzati come marker di infiammazione, poiché i rapporti in letteratura indicano che l'elevata PCR è correlata a uno stato infiammatorio dell'organismo (St. Sauver, et al., 2009).

Il potenziale effetto dell'IVC nella riduzione dell'infiammazione è anche supportato dai dati delle citochine: le concentrazioni sieriche delle citochine proinfiammatorie IL-1 α , IFN- γ , IL-8, IL-2, TNF- α , sono state fortemente ridotte dopo una 50 grammi di ascorbato e, nel caso

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



delle ultime tre citochine elencate, sono state mantenute riduzioni nel corso della terapia IVC (Mikirova, et al., 2012).

Esami di laboratorio di screening consigliati prima di sottoporsi alle fusioni di altre dosi di Vit. C :

- a. Profilo chimico del siero con elettroliti Na,K,Ca,Mg,P,
- b. Emocromo completo con formula leucocitaria
- c. Globulo rosso G6PD (fascismo controindicato l'uso di vit C)
- d. Dosaggio di vit C
- e. Analisi delle urine completa
- f. Profilo delle citochine infiammatorie selezionate in base al tipo di patologia da trattare

INFIAMMAZIONE generale: IL1b, IL6, TNFa,

ARTRITE : TNFa, TGFb, IL6,

SOSTEGNO IMMUNOLOGICO IL2, IL12,

MALATTIE AUTO IMMUNI: IL2, IL17A,

DEFICIT DI CORTISOLO : MISURARE I VALORI ore 7,13,17,23

Conclusioni

La vitamina C può essere somministrata in modo sicuro mediante infusione endovenosa a dosi massime di cento grammi o meno, a condizione che vengano prese le precauzioni descritte. A queste dosi, le concentrazioni plasmatiche di picco di ascorbato possono superare i 20 mM, concentrazioni e che consente di avere benefici superiori, rispetto alla somministrazione orale.

Ci sono molti potenziali benefici nel somministrare IVC che lo rendono una scelta terapeutica aggiuntiva ideale:

- Sostegno immunitario e nelle patologie autoimmuni.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



- L'IVC ha dimostrato di migliorare la qualità della vita nei pazienti oncologici con una varietà di parametri clinici ed ematici riscontrabili.
- L'IVC riduce l'infiammazione (misurata dai livelli di proteina c-reattiva) e riduce la produzione di citochine pro-infiammatorie

Riferimenti

1. Agus, D., Vera, J. & Golde, D., 1999. Ossidazione delle cellule stromali: un meccanismo attraverso il quale i tumori ottengono la vitamina C. *Cancer Res.*, Volume 59, pp. 4555-8.
2. Ashino, H. et al., 2003. Nuova funzione dell'acido ascorbico come fattore angiostatico. *Angiogenesis*, Volume 6, pagg. 259-69.
3. Belin, S. et al., 2009. L'effetto antiproliferativo dell'acido ascorbico è associato all'inibizione dei geni necessari alla progressione del ciclo cellulare. *PLoS ONE*, Volume 4, p. e4409.
4. Benade, L., Howard, T. & Burk, D., 1969. Uccisione sinergica di cellule di carcinoma dell'ascite Ehrlich da parte di ascorbato e 3-ammino-1,2,4-triazolo. *Oncologia*, Volume 23, pagg. 33-43.
5. Berlino, S. et al., 2009. L'effetto antiproliferativo dell'acido ascorbico è associato all'inibizione dei geni necessari per la progressione del ciclo cellulare. *PLoS ONE*, Volume 4, pagg. E44-0.
6. Block, K. et al., 2008. Impatto della supplementazione antiossidante sulla tossicità chemioterapica: una revisione sistematica delle prove da studi randomizzati controllati. *Int J Cancer*, Volume 123, pagg. 1227-39.
7. Cameron, E. & Pauling, L., 1976. Ascorbato supplementare nel trattamento di supporto del cancro: Prolungamento dei tempi di sopravvivenza nel carcinoma umano terminale. *PNAS USA*, Volume 73, pagg. 3685-9.
8. Cameron, E., Pauling, L. & Leibovitz, B., 1979. Acido ascorbico e cancro, una rassegna. *Cancer Res*, Volume 39, pagg. 663-81.
9. Campbell, A. & Jack, T., 1979. Reazioni acute alla terapia con acido mega ascorbico nella malattia maligna. *Scott Med J*, Volume 24, p. 151.
10. Campbell, G., Steinberg, M. & Bower, J., 1975. Lettera: emolisi indotta dall'acido ascorbico in un deficit di G-6-PD. *Ann Intern Med*, Volume 82, p. 810.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



11. Casciari, J., Riordan, H., Miranda-Massari, J. & Gonzalez, M., 2005. Effetti dell'alta dose di somministrazione di ascorbato sulla crescita del tumore L-10 nelle cavie. PRHSJ, Volume 24, pagg. 145-50.
12. Casciari, J., Riordan, NSTMX, Jackson, J. & Riordan, H., 2001. Citotossicità di ascorbato, acido lipoico e altri antiossidanti nei tumori in vitro a fibra cava. Br. J. Cancer, Volume 84, pagg. 1544-50.
13. Chen, Q. et al., 2008. Le dosi farmacologiche di ascorbato agiscono come un proossidante e riducono la crescita di xenotrapianti tumorali aggressivi nei topi. PNAS USA, Volume 105, pagg. 11105-9.
14. Chen, Q. et al., 2005. Le concentrazioni farmacologiche di acido ascorbico uccidono selettivamente le cellule tumorali: azione come un farmaco per fornire acqua ossigenata ai tessuti. PNAS USA, Volume 205, pagg. 13604-13609.
15. Creagan, E. et al., 1979. Fallimento della terapia con alte dosi di vitamina C (acido ascorbico) a beneficio dei pazienti con carcinoma avanzato: uno studio controllato. NEJM, Volume 301, pagg. 687-690.
16. Drisko, J., Chapman, J. & Hunter, V., 2003. L'uso di antiossidanti con chemioterapia di prima linea in due casi di carcinoma ovarico. Am J Coll Nutr, Volume 22, pagg. 118-23.
17. Du, J. et al., 2010. Meccanismi di citotossicità indotta da ascorbato nel carcinoma del pancreas. Clin Cancer Res, Volume 16, pagg. 509-20.
18. Espey, M. et al., 2011. L'ascorbato farmacologico si sinergizza con la gemcitabina in modelli preclinici di cancro del pancreas. Radic Biol Med libero, Volume 50, pagg. 1610-19.
19. Espey, M., Chen, Q. & Levine, M., 2009. Commento relativo: la vitamina C antagonizza gli effetti citotossici della chemioterapia. Ricerca sul cancro, Volume 69, p. 8830.
20. Frei, B. & Lawson, S., 2008. Rivista della vitamina C e del cancro. PNAC USA, Volume 105, pagg. 11037-8.
21. Fromberg, A. et al., 2011. L'acido ascorbico esercita effetti antiproliferativi attraverso l'inibizione del ciclo cellulare e sensibilizza le cellule tumorali verso farmaci citostatici. Cancro Chemother Pharmacol, Volume 67, pp. 1157-66.
22. Fujita, K. et al., 1982. Riduzione della tossicità da adriamicina da parte dell'ascorbato nei topi e nelle cavie. Cancer Res, Volume 309-16, p. 42.
23. Geeraert, L., 2012. CAM-Cancer Consortium. Vitamina C per alte dosi endovenosa [online]
24. Disponibile su: <http://www.cam-cancer.org/CAM-Summaries/Other-CAM/Intravenous-high-dose-vitamin-C>.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



25. Ginter, E., Bobeck, P. & Vargova, D., 1979. Livelli di tessuto e dosaggio ottimale di vitamina C nelle cavie. *Nutr Metab*, Volume 27, pp. 217-26.
26. Gonzalez, M. et al., 2002. Inibizione della proliferazione cellulare di carcinoma del carcinoma mammario umano da parte di ascorbato e rame. *PRHSJ*, Volume 21, pp. 21-3.
Heaney, M. et al., 2008. La vitamina C antagonizza gli effetti citotossici dei farmaci antineoplastici. *Cancer Res.*, Volume 68, pagg. 8031-8.
27. Henson, D., Block, G. & Levine, M., 1991. Acido ascorbico: funzioni biologiche e relazione con il cancro. *JNCI*, Volume 83, pagg. 547-50.
28. Hoffer, L. et al., 2008. Studio clinico di fase I dell'acido ascorbico per via endovenosa in tumore maligno avanzato. *Ann Oncol*, Volume 19, pp. 1969-74, p. 19.
29. Hoffman, F., 1985. Requisiti di micronutrienti per i malati di cancro. *Cancro*, 55 (Suppl. 1), pp. 145-50.
30. Hornig, D., 1975. Distribuzione di metaboliti dell'acido ascorbico e analoghi nell'uomo e negli animali. *Ann NY Acad Sci*, Volume 258, pagg. 103-18.
31. Jackson, J. & Hunninghake, R., 2006. Letture di glicemia positive dopo alte dosi endovenose di vitamina C. *J Ortho Med*, Volume 21, pp. 188-90.
32. Jackson, J., Riordan, H., Hunninghake, R. & Riordan, N., 1995. Alta dose endovenosa di vitamina C e sopravvivenza a lungo termine di un paziente con tumore alla testa e al pancreas. *J Ortho Med*, Volume 10, pagg. 87-8.
33. Keith, M. & Pelletier, O., 1974. Concentrazioni di acido ascorbico nei leucociti e organi selezionati di cavie in risposta all'aumento dell'assunzione di acido ascorbico. *Am J Clin Nutr*, Volume 27, pagg. 368-72.
34. Kuether, C., Telford, I. & Roe, J., 1988. La relazione tra il livello ematico di acido ascorbico e le concentrazioni tissutali di questa vitamina e l'istologia dei denti incisivi nella cavia. *J Nutrition*, Volume 28, pagg. 347-58.
35. Kurbacher, C. et al., 1996. L'acido ascorbico (vitamina C) migliora l'attività antineoplastica di doxorubicina, cisplatino e paclitaxel nelle cellule di carcinoma mammario umano in vitro. *Cancer Lett*, Volume 103, pp. 183-9.
36. Levine, M. et al., 1996. Farmacocinetica di vitamina C in volontari sani: evidenza di un'indennità dietetica raccomandata. *PNAS USA*, Volume 93, pagg. 3704-9.
37. Lin, A., Chen, K., Chung, H. & Chang, S., 2010. L'importanza della proteina c-reattiva plasmatica in pazienti con elevati livelli sierici di antigene prostatico specifico. *Urological Sci*, Volume 21, pagg. 88-92.
38. Mayland, C., Bennett, M. & Allan, K., 2005. Carezza di vitamina C nei pazienti oncologici. *Palliat Med*, Volume 19, pagg. 17-20.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



39. McCormick, W., 1959. Cancro: una malattia del collagene, secondaria a carenza nutrizionale. *Arco. Pediatr.*, Volume 76, pagg. 166-171.
40. Mikirova, N., Casciari, J. & Riordan, N., 2012. Inibizione dell'ascorbato dell'angiogenesi negli anelli aortici ex vivo e tappi Matrigel sottocutanei in vivo. *J Angiogenesis Res*, Volume 2, pp. 2-6.
41. Mikirova, N., Casciari, J., Taylor, P. & Rogers, A., 2012. Effetto della vitamina C endovenosa ad alte dosi sull'infiammazione nei pazienti con cancro. *J Trans Med*, Volume 10, pagg. 189-99.
42. Mikirova, N., Ichim, T. & Riordan, N., 2008. Effetto anti-angiogenico di alte dosi di acido ascorbico. *J Transl Med*, Volume 6, p. 50.
43. Mikirova, N., Rogers, A., Casciari, J. & Taylor, P., 2012. Effetti dell'acido ascorbico endovenoso ad alte dosi sul livello di infiammazione nei pazienti con artrite reumatoide. *Mod Res Inflamm*, Volume 1, pagg. 26-32.
44. Moertel, C. et al., 1985. Vitamina C ad alte dosi rispetto al placebo nel trattamento di pazienti con carcinoma avanzato che non hanno precedente chemioterapia: un confronto randomizzato in doppio cieco. *NEJM*, Volume 312, pagg. 137-41.
45. Monti, D. et al., 2012. Valutazione di fase I dell'acido ascorbico endovenoso in associazione con gemcitabina ed erlotinib in pazienti con carcinoma pancreatico metastatico. *PLoS One*, Volume 7, pag. e29794.
46. Murata, A., Morishige, F. & Yamaguchi, H., 1982. Prolungamento dei tempi di sopravvivenza dei pazienti con carcinoma terminale mediante somministrazione di grandi dosi di ascorbato. *Int J Vitam Res Suppl*, Volume 23, pagg. 103-13.
47. Okunieff, P. & Suit, H., 1987. Tossicità, modifica della sensibilità alle radiazioni ed effetti combinati della droga dell'acido ascorbico con misonidazolo in vivo sui fibrosarcomi murini di FSall. *JNCI*, Volume 79, pagg. 377-81.
48. Padayatti, S. et al., 2006. Vitamina C endovenosa come terapia del cancro: tre casi. *CMAJ*, Volume 174, pagg. 937-42.
49. Padayatty, S. & Levine, M., 2000. Rivalutazione dell'ascorbato nel trattamento del cancro: prove emergenti, menti aperte e serendipità. *J Am Coll Nutr.*, Volume 19, pagg. 423-5.
50. Padayatty, S. et al., 2010. Vitamina C: uso endovenoso da parte di medici professionisti complementari e alternativi ed effetti avversi. *PLoS ONE*, Volume 5, pag. 11414.
51. Padayatty, S. et al., 2004. Farmacocinetica della vitamina C: implicazioni per l'uso orale e endovenoso. *Ann. Stagista. Med.*, Volume 140, pagg. 533-37.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



52. Page, E. et al., 2007. Ipossia stabilizzazione incudibile del fattore 1 (alfa) in condizioni non ipossiche: ruolo dell'ossidazione e della deplezione di ascorbato intracellualr. *Mol Biol Cell*, Volume 19, pagg. 86-94.
53. Pollard, H., Levine, M., Eidelman, O. & Pollard, M., 2010. L'acido ascorbico farmacologico sopprime la crescita tumorale singenica e le metastasi nel carcinoma prostatico refrattario agli ormoni. In *Vivo*, Volume 2012, pagg. 249-55.
54. Raloff, J., 2000. Gli antiossidanti possono aiutare i tumori a prosperare. *Science News*, Volume 157, pag. 5.
55. Riordan, H. et al., 2005. Uno studio clinico pilota di ascorbato endovenoso continuo in pazienti con carcinoma terminale. *PR Health Sci J*, Volume 24, pagg. 269-76.
56. Riordan, H. et al., 2003. Acido ascorbico endovenoso: protocollo per la sua applicazione e utilizzo. *PR Health Sci. J.*, Volume 22, pagg. 225-32.
57. Riordan, H., Jackson, J., Riordan, N. & Schultz, M., 1998. Vitamina C endovenosa ad alte dosi nel trattamento di un paziente con carcinoma renale a cellule. *J Ortho Med*, Volume 13, pagg. 72-3.
58. Riordan, N., JA, J. & Riordan, H., 1996. Vitamina C per via endovenosa in un malato di cancro terminale. *J Ortho Med*, Volume 11, pagg. 80-2.
59. Riordan, N., Roirdan, H. & Meng, X., 1995. Ascorbato endovenoso come agente chemioterapico citotossico del tumore. *Ipotesi Med*, Volume 44, pagg. 207-13.
60. Rivers, J., 1987. Sicurezza dell'ingestione di vitamina C di alto livello. In: Terza conferenza sull'acido ascorbico. *Ann NY Acad Sci*, Volume 489, pagg. 95-102.
61. Shinozaki, K. et al., 2011. L'acido ascorbico migliora l'apoptosi indotta da radiazioni in una linea cellulare di leucemia umana HL60. *J Ratiat Res*, Volume 52, pagg. 229-37.
62. Simone, C., Simone, NSV & CB, S., 2007. Gli antiossidanti e altri nutrienti non sono dannosi per la chemioterapia o la radioterapia e possono aumentare la sopravvivenza, parte 1. *Atlern Ther Health Med*, Volume 13, pagg. 22-8.
63. St. Sauver, J. et al., 2009. Le associazioni tra proteina c-reattiva e iperplasia prostatica benigna riducono gli esiti del tratto urinario in una coorte basata sulla popolazione. *Am J Epidemiol*, Volume 169, pagg. 1281-90.
64. Taper, H., Keyeux, A. & Roberfroid, M., 1996. Potenziamiento della radioterapia mediante pretrattamento non tossico con vitamine combinate C e K3 in topi portatori di tumore solido trapiantabile. *Anticancer Res*, Volume 16, pagg. 499-503.
65. Verrax, J. et al., 2004. L'acido ascorbico potenzia la citotossicità del menadione portando a uno stress ossidativo che uccide le cellule tumorali da una forma indipendente di morte cellulare non apoptotica capsasi-3. *Apoptosi*, Volume 9, pagg. 223-33.

SE IL TUO FUTURO FOSSE QUALCOSA CHE PUOI PROGRAMMARE?

IMBIO, Istituto di medicina biologica, ha formato un team di esperti che, grazie ad attrezzature all'avanguardia e ad un laboratorio specializzato, è in grado oggi di rispondere a questa domanda.



66. Verrax, J. & Calderon, P., 2009. Le concentrazioni farmacologiche di ascorbato sono raggiunte dalla somministrazione parenterale e mostrano effetti antitumorali. *Radic Biol Med libero*, Volume 47, pagg. 32-40.
67. Vollbracht, C. et al., 2011. La somministrazione endovenosa di vitamina C migliora la qualità della vita nei pazienti con carcinoma mammario durante la chemio-radioterapia e il post-trattamento: risultati di uno studio di coorte retrospettivo, multicentrico, epidemiologico in Germania. *In Vivo*, Volume 82, pagg. 983-90.
68. Wong, K. et al., 1994. Nefropatia acuta da ossalato dopo una massiccia dose endovenosa di vitamina C. *Aust ZN J Med*, Volume 24, pp. 410-1.
69. Yeom, C., Jung, G. & Song, K., 2007. I cambiamenti del carcinoma terminale pazientano la qualità della vita correlata alla salute dopo la somministrazione di alte dosi di vitamina C. *Korean Med Sci*, Volume 22, pagg. 7-11.
70. Yeom, C. et al., 2009. La somministrazione ad alte dosi di acido ascorbico inibisce la crescita tumorale nei topi BALB / C impiantati con sarcoma 180 cellule tumorali attraverso la restrizione dell'angiogenesi. *J Transl Med*, Volume 7, pag. 70