

VITAMINA C E CÂNCER

ALTAS DOSES DE VIT. C PODE CAUSAR A REGRESSÃO DE TUMORES COLORETAL COM MUTAÇÃO EM *KRASE BRAF*

Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum
Biomédico, Professor Titular em Morfologia pela UNESP
Diretor da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP

A vitamina C obteve especial repercussão científica no início dos anos 70 do século passado quando Linus Pauling, bioquímico americano, duas vezes laureado com prêmio Nobel, propôs que altas doses de ácido ascórbico poderia atuar contra a progressão de células tumorais malignas devido às suas propriedades antioxidantes (1). No entanto, estudos realizados entre 1970 e 1980 demonstraram que a vitamina C não tinha eficácia como terapia auxiliar contra o desenvolvimento de câncer (2,3). Recentemente, porém, Yun e colaboradores (4), pesquisaram culturas de células tumorais obtidas de várias pessoas com câncer coloretal e mostraram que em algumas dessas culturas as células tumorais morriam quando submetidas a altas doses terapêuticas de vitamina C, enquanto que em outras culturas isto não ocorria. Em seguida, ao avaliarem as razões dessa diferença de comportamento observaram que somente as células tumorais que tinham mutações nos genes *KRAS* e *BRAF* eram sensíveis aos efeitos terapêuticos da vitamina C. *RAS* é um conjunto de proteínas (*KRAS*, *HRAS*, *NRAS*, etc.) que atuam, entre outras ações, como ativadores de sinalização da divisão celular (figura 1).

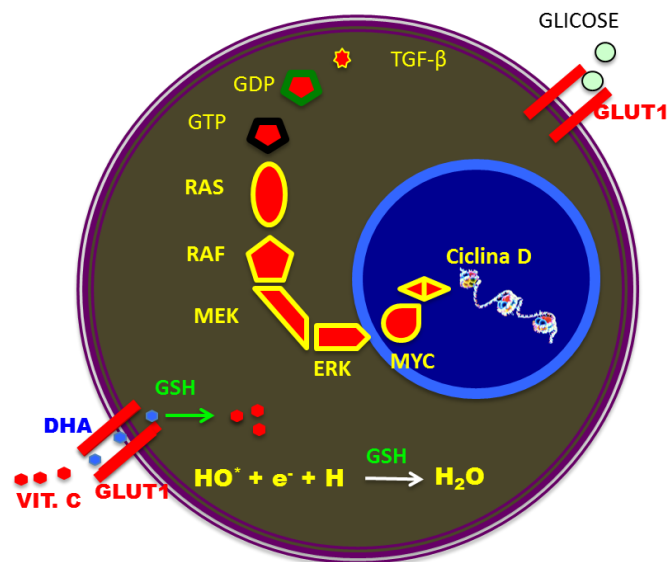


Figura 1- Sinalização básica de *RAS* que estimula a célula a efetuar a divisão, diferenciação morfo-fisiológica, mobilidade e apoptose celular. Os receptores *GLUT1* que normalmente introduzem a glicose para o interior da célula, são usados também pela vitamina C oxidada (*DHA*) para entrar na célula.

Os autores desta pesquisa descobriram que as células com mutações nos genes *KRAS* e *BRAF* tinham, também, maior número de receptores *GLUT1*. Normalmente esses receptores são úteis para fazer a glicose adentrar na célula e, assim, gerar energia para as funções celulares. Por outro lado, a vitamina C na sua forma oxidada ou dehidroascorbato (*DHA*) também se utiliza do mesmo receptor *GLUT1* para penetrar na célula e efetuar suas ações saneadoras contra os radicais livres. Dentro das células, o *DHA* precisa ser reduzido quimicamente à vitamina C reduzida ou ácido ascórbico. Essa redução é feita pela enzima glutatião redutase ou *GSH*. Ocorre, porém que essa enzima é muito importante também para transformar radicais hidroxilas ou HO^* em H_2O (figura 2).

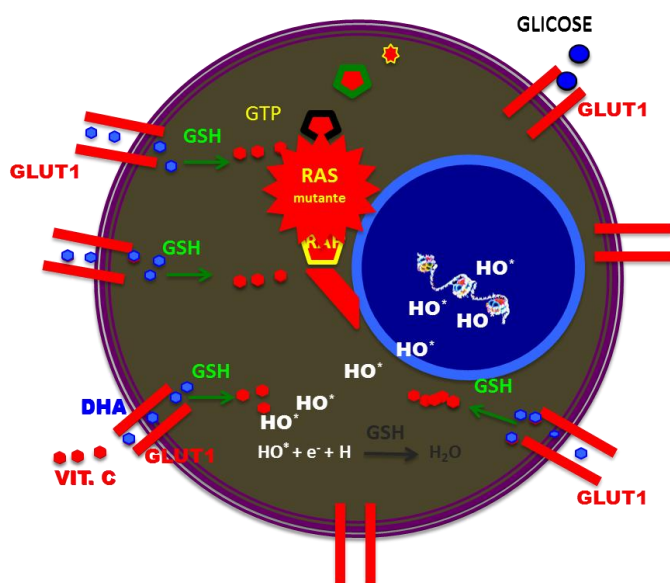


Figura 2 – Representação de uma célula tumoral com mutação em *KRAS* e *BRAF* e com excessiva quantidade de receptores *GLUT1*. Através desses receptores, além da introdução de glicose para dentro da célula, grande quantidade de vitamina C oxidada (*DHA*) também tem acesso. Uma vez no interior da célula, a vitamina C oxidada é reduzida pela enzima *GSH*. A grande concentração intracelular de vitamina C oxidada necessita da quase totalidade de *GSH* para reduzi-la. Consequentemente haverá deficiência de *GSH* para sua função básica celular, qual seja, transformar o radical HO^* em H_2O . O excesso de radical HO^* causa lesões no DNA, levando a célula tumoral à morte.

Os radicais HO^* são extremamente tóxicos ao DNA e, consequentemente às células. Os pesquisadores, no entanto, imaginaram que células tumorais com as mutações *KRAS* e *BRAF* associadas com excesso de receptores *GLUT1*, ao serem tratadas com altas doses de *DHA*, necessitariam de quase todo o conteúdo celular da enzima *GSH* para reduzir o *DHA* em vitamina C reduzida. Assim acontecendo, haveria pouca disponibilidade intracelular de *GSH* para transformar HO^* em H_2O , o que faria aumentar consideravelmente a quantidade de HO^* dentro das células tumorais, passível, portanto, de destruir suas moléculas de DNA, o que causaria a

morte das células tumorais tratadas com altas doses de vitamina C. Foi justamente essa estratégia que os pesquisadores usaram para matar colônias células tumorais isoladas do câncer coloretal de várias pessoas com câncer. Atualmente, as pesquisas prosseguem em camundongos com câncer coloretal causado por células tumorais originadas de mutações em KRAS e BRAF, com amplo sucesso terapêutico. Os testes clínicos estão sendo feito em pacientes com câncer coloretal de tumores com mutações em KRAS e BRAF que não respondem às terapias recomendadas para esse câncer.

Por fim, o uso indiscriminado de altas doses de vitamina C, que não seja recomendado para fins terapêuticos bem definidos como o que foi apresentado neste artigo, poderá intoxicar células normais devido ao efeito cumulativo ao longo do tempo, desequilibrando a função básica da enzima GSH na remoção de radicais HO*. Nessa situação, células normais poderiam ser induzidas à morte pela alta toxicidade dos radicais HO* contra moléculas normais de DNA, causando danos irreparáveis aos principais órgãos com funções metabólicas, notadamente o fígado e glândulas endócrinas.

Referências

- 1- Pauling L. – Evolution and the need for ascorbic acid. *Proc Natl Acad Sci (USA)*, 67: 1643-1648, 1970.
- 2- Edward T. & cols. – Failure of high-dose vitamin C (ascorbic acid) therapy benefit patients with advanced cancer – a controlled trial. *N Engl J Med*, 301: 687-690, 1979.
- 3- Gottlieb N. – Cancer treatment and vitamin C: the debate lingers. *J Natl Cancer Inst.* 91: 2073-2075, 1999.
- 4- Yun J. & cols. – Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutante colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*, 350: 1391-1396, 2015.