

### ¿Puede curar el cáncer la vitamina C?

#### Could vitamin C cure cancer?

Juan José Aragón Reyes

Académico de Número. Real Academia de Doctores de España. [juanjose.aragon@uam.es](mailto:juanjose.aragon@uam.es)

**An. Real. Acad. Doct. Vol 2, (2016) pp. 370-373.**

La posibilidad de que la vitamina C, el ácido ascórbico, tenga un efecto beneficioso sobre el cáncer, permanece como una larga polémica desde la propuesta inicial por el doble Premio Nobel (de Química y de la Paz) Linus Pauling hace 40 años, indicando que a altas dosis, esta vitamina puede actuar como un agente antioxidante combatiendo el cáncer. De hecho, Pauling y Cameron observaron que la administración intravenosa de vitamina C (10/g día), seguida de su ingestión oral, aumentaba la supervivencia de pacientes cancerosos (Cameron & Pauling, 1976). A pesar de esto, ensayos clínicos posteriores demostraron que la administración oral de dosis elevadas de vitamina C no tiene efecto terapéutico alguno sobre el cáncer (Moertel *et al.*, 1985). Esto hizo abandonar la propuesta de Pauling, cuyas ideas en pro del beneficio de esta vitamina sobre varias condiciones patológicas alcanzaron notoriedad.

Sin embargo, un reciente estudio realizado por Lewis Cantley y colaboradores en el Weill Cornell Medical College de Nueva York publicado en la revista *Science* en el pasado mes de diciembre (Yun *et al.*, 2015), ha mostrado con claridad que el aporte de niveles elevados de vitamina C en su forma oxidada, dihidroascorbato, destruye las células cancerosas humanas portando mutaciones en los oncogenes *KRAS* o *BRAF*, que están presentes en más de la mitad de los tumores colorrectales y que son además especialmente refractarios al tratamiento. La trascendencia de este hallazgo ha tenido repercusión en otros medios del mayor prestigio científico (Research Highlights, 2015).

La vitamina C actúa como un potente reductor (antioxidante) donando átomos de hidrógeno a otros agentes, que son así reducidos, pasando entonces la vitamina a su forma oxidada. Esta vitamina es esencial para la síntesis de diversos biocomponentes como el colágeno, la adrenalina, los esteroides o los ácidos biliares, entre otros. La vitamina C constituye además una de las principales defensas neutralizando radicales orgánicos altamente dañinos, formados por la acción de especies reactivas del oxígeno (ROS), que se acumulan en situaciones del llamado estrés oxidativo, el cual interviene en abundantes patologías como el cáncer, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, enfermedades degenerativas de diversa índole y alteraciones en la generalidad de los órganos. Una vez que se oxida, la vitamina C se regenera en su forma reducida por el concurso de agentes reductores fisiológicos, especialmente por el glutatión reducido (GSH), el principal y más abundante de los antioxidantes celulares, que nos defiende frente al peligro constante al que se enfrenta inexcusablemente la vida en presencia de oxígeno.

La vitamina de la dieta es transportada a través de la membrana de las células intestinales por transportadores específicos dependientes de sodio (SVCTs) y por transportadores de glucosa, fundamentalmente el denominado GLUT1. Pero mientras que los SVCTs transportan la forma reducida (ácido ascórbico o ascorbato), GLUT1 transporta la vitamina oxidada, el dihidroascorbato, resultante de la acción rápida del oxígeno (Tsukaguchi *et al.*, 1999). Yun *et al.* han encontrado que las células de cáncer de colon humanas portando las mutaciones *KRAS* o *BRAF*, presentan un contenido muy marcado de GLUT1, debido a su elevada expresión génica, por lo que incorporan preferencialmente dihidroascorbato en lugar de ascorbato. Estos autores han observado que estas células tumorales son eliminadas selectivamente cuando se exponen a dosis elevadas de vitamina C, revirtiéndose este efecto citotóxico por la adición de GSH al medio de cultivo. Por otro lado, en ratones transgénicos en los que se desarrollaron tumores colorrectales inducidos por cualquiera de las mutaciones referidas -con expresión de GLUT1 y captación de vitamina C elevadas, lo que no ocurrió en tumores inducidos por mutaciones diferentes-, la administración intraperitoneal de altas dosis de vitamina C (hasta alcanzar una concentración en plasma de 30 mM) redujo marcadamente el número y tamaño de los pólipos cancerosos. Es de reseñar que concentraciones plasmáticas de vitamina C en ese rango son inofensivas en humanos (Stephenson *et al.*, 2013). El efecto de la vitamina sobre las células cancerosas resultó ser específico, pues no ocurre cuando la oncogénesis se induce por mutaciones distintas de *KRAS* o *BRAF*. Además, el tratamiento con el pan-antioxidante N-acetilcisteína impidió el efecto antitumoral de la vitamina C, en consonancia con la acción de GSH en las células cultivadas, lo que indica no sólo que es la forma oxidada de la vitamina la responsable del mismo, sino que éste implica además un incremento de ROS a consecuencia de la elevada captación de dihidroascorbato por las células cancerosas. El tratamiento con vitamina C dio lugar a una fuerte disminución de GSH, al utilizarse masivamente para la reducción del dihidroascorbato (dada la alta

cantidad de vitamina C administrada), y en consecuencia, a un elevado acúmulo de ROS, como era de esperar por la situación inevitable de estrés oxidativo al anularse la defensa principal contra el mismo, el GSH, con lo que se provocaron daños irreparables en el DNA y otras macromoléculas, conduciendo a muerte celular. Pero además, el incremento de ROS provocó también una importante alteración funcional en la vía de consumo de glucosa, la glicolisis, inhibiéndose marcadamente uno de sus enzimas, la gliceraldehido 3-fosfato deshidrogenasa, con lo que se redujo de manera intensa la producción energética en forma de ATP, tanto a nivel de esta vía como de la producción mitocondrial de esta molécula esencial para la vida, con la consiguiente crisis energética, causa adicional de muerte celular.

Los resultados de este estudio indican que los tumores con alta generación de ROS y expresión de GLUT1 aumentada, podrían combatirse mediante tratamientos con dosis elevadas de vitamina C. La contradicción entre estos datos - cuya conclusión principal coincide con las observaciones pioneras de Pauling (Cameron & Pauling, 1976)- y los estudios clínicos indicando una escasa o nula acción antitumoral de la vitamina C (Moertel *et al.*, 1985), puede explicarse, al menos en parte, por la diferente vía de administración. El aporte oral de altas cantidades de vitamina C, 100 veces por encima de la recomendada en la dieta, escasamente lleva a concentraciones en sangre por encima de 0,2 mM, 2 órdenes de magnitud inferiores a las de las concentraciones efectivas como citotóxicas, debido a la limitada absorción intestinal de esta vitamina y a su excreción renal. Mientras que las concentraciones a las cuales la vitamina C puede ser citotóxica (en torno a 30 mM), sólo pueden alcanzarse por administración intravenosa (Stephenson *et al.*, 2013), no por vía oral. De hecho un estudio clínico piloto administrando vitamina C a pacientes cancerosos en combinación con quimioterápicos convencionales, ha mostrado un efecto beneficioso con reducción de la toxicidad asociada a la quimioterapia (Ma *et al.*, 2014). Incluso se ha sugerido que la infusión endovenosa de vitamina C podría ser eficaz frente a células tumorales metastásicas, que dependen fuertemente de su defensa antioxidante para sobrevivir en el ambiente intensamente oxidativo de la sangre (Reczek *et al.*, 2015). No obstante, el tratamiento a pacientes requiere la infusión casi diaria y por periodos prolongados de vitamina C. Será preciso el desarrollo químico de formas alternativas de esta vitamina que sorteen este inconveniente. Por otro lado, el estudio reseñado se circunscribe en principio a los cánceres colorrectales que porten las mutaciones referidas, si bien son los más frecuentes, por lo que no es descartable que el empleo adicional de otros antioxidantes, como la N-acetilcisteína, o de inhibidores de la producción oxidativa mitocondrial de ATP, del tipo del antidiabético metformina, sean beneficiosos, como ya se ha manifestado (Sotgia *et al.*, 2011). En cualquier caso, parece que hay que acabar coincidiendo con Linus Pauling a propósito del valor antitumoral de la, por otro lado prácticamente inocua, vitamina C, cuya actuación vendría dada no tanto por su naturaleza antioxidante, sino por el fuerte estado oxidativo a que aboca a las células cancerosas.

## BIBIOGRAFÍA

---

Cameron, E. & Pauling, L. (1976). Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 73, 3685-3689.

Ma, Y., Chapman, J., Levine, M., Polireddy, K., Drisko J. & Chen, Q. (2014). High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci. Transl. Med.* 6, 222ra18.

Moertel, C.G., Fleming, T.R., Creagan, E.T., Rubin, J., O'Connell, M.J. & Ames, M.M. (1985). High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. A randomized double-blind comparison. *N. Engl. J. Med.* 312, 137-141.

Reczek, C.R. & Chandel, N.S. (2015). Revisiting vitamin C and cancer. *Science* 350, 1317-1318.

Research Highlights (2015). Vitamin kills colon-cancer cells. *Nature* 527, 137.

Sotgia, F., Martinez-Outschoorn, U.E. & Lisanti, M.P. (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC Med.* 9, 62.

Stephenson, C.M., Levin, R.D., Spector, T. & Lis, C.G. (2013). Phase I clinical trial to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of high-dose intravenous ascorbic acid in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 72, 139-146.

Tsukaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X.Z., Wang, Y., Brubaker, R.F. & Hediger, M.A. (1999). A family of mammalian Na<sup>+</sup>-dependent L-ascorbic acid transporters. *Nature* 399, 70-75.

Yun, J., Mullarky, E., Lu, C., Bosch, K.N., Kavalier, A., Rivera, K., Roper, J., Chio, I., Giannopoulou, E.G., Rago, C., Muley, A., Asara, J.M., Paik, J., Elemento, O., Chen, Z., Pappin, D.J., Dow, L.E., Papadopoulos, N., Gross, S.S. & Cantley, L.C. (2015). Vitamin C selectively kills *KRAS* and *BRAF* mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 350, 1391-1396.