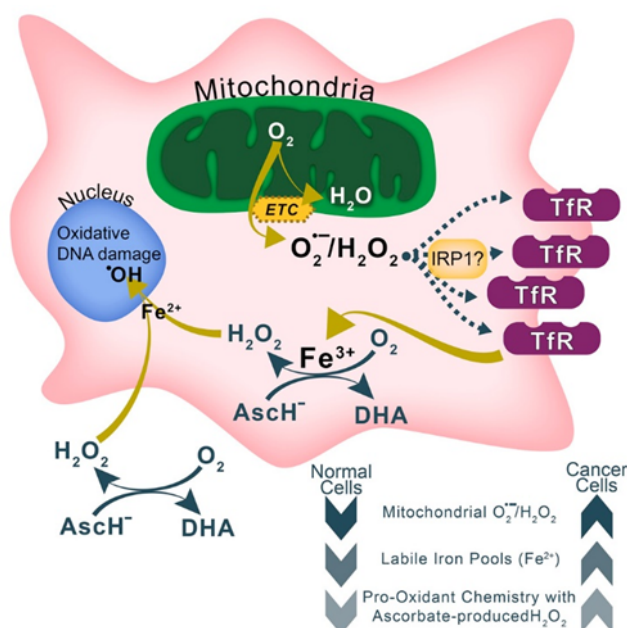


IMPROVE-IV

Powerful Cancer vitamin C treatment





Onderzoek naar rol vitamine C bij kanker

Arts-onderzoekers van het Maastricht UMC+ krijgen van een particuliere stichting twee ton subsidie voor onderzoek naar de rol van vitamine C bij kanker. De wetenschappers hebben ontdekt dat vitamine C de groei van witte bloedcellen (afweercellen) stimuleert. Dit geldt ook voor de zogenoemde natural killercellen (NK-cellen), die in staat zijn kanker te herkennen en te vernietigen.

Veel patiënten met kanker worden behandeld met chemotherapie. Daarbij worden niet alleen de kwaadaardige cellen beschadigd, maar ook gezonde, normale cellen. Vrijwel elke vorm van chemotherapie geeft beschadiging van de cellen van het immuunsysteem, waaronder de witte bloedcellen. Hierdoor verslechtert de weerstand van de patiënt en is deze vatbaarder voor infecties. Infecties die de patiënt zelfs fataal kunnen worden.

Laboratoriumonderzoek

Onderzoek in het laboratorium van het Maastricht UMC+ heeft aangetoond dat vitamine C een positief effect heeft op de groei en uitrijping van bepaalde witte bloedcellen. Deze witte bloedcellen (ook T-cellen genoemd) zorgen voor de afweer tegen infecties. Daarnaast stimuleert vitamine C de groei van NK-cellen, die ook een functie hebben in het opsporen en het vernietigen van kankercellen.

In eerder onderzoek bij een kleine groep patiënten, die werden behandeld met intensieve chemotherapie en transplantatie van eigen stamcellen, is bij een groot deel van hen een tekort aan vitamine C in het bloed vastgesteld. Toediening van vitamine C aan deze patiënten zou, net als in het laboratorium, een positief effect

kunnen hebben op de groei en de uitrijping van de T- en NK-cellen. Hierdoor krijgen patiënten met chemotherapie mogelijk minder infecties. Omdat de NK-cellen in staat zijn kanker te herkennen en te vernietigen, zou vitamine C op deze manier ook een anti-kankereffect kunnen hebben.

Leukemie

Het onderzoek richt zich in eerste instantie op patiënten met leukemie (bloedkanker). Zij krijgen doorgaans zware chemotherapiekuren en hebben als gevolg daarvan last van een sterk verminderde weerstand en liggen vaak maanden in het ziekenhuis. Het toedienen van vitamine C kan de periode van verminderde weerstand verkorten. Door die verbeterde weerstand hebben ze minder last van infecties, en dus minder complicaties, en hoeven minder lang in het ziekenhuis opgenomen te worden.

Vitamine C intraveneus in hoge dosis toegediend werd lange tijd als een onbewezen behandeling gezien. Sinds kort verschijnen steeds meer wetenschappelijke onderzoeken die niet alleen het positieve effect van hoge dosis vitamine C aantonen maar dit bovendien verklaren.

Vitamine C oraal

Mensen kunnen, net als mensapen en cavia's, geen vitamine C maken. De andere dieren kunnen dat wel en maken respectabele hoeveelheden. Een geit produceert bijvoorbeeld 13000 milligram per dag. De hoeveelheid die voor mensen wordt geadviseerd is weinig, minder dan 100 mg per dag.

Wij moeten vitamine C innemen met onze voeding of door supplementen.

De **orthomoleculaire therapie** streeft ernaar om via de voeding zoveel mogelijk nodige en nuttige voedingsstoffen binnen te krijgen en zo weinig mogelijk schadelijke stoffen.

Werkende orthomoleculaire artsen en behandelaars adviseren vaak tussen de 1000 en de 3000 mg vitamine C per dag.

Bij een gebrek (inname minder als 75 mg per dag) aan vitamine C ontstaan gebrekziekten waarvan scheurbuik de ernstigste is, deze komt bijna niet meer voor. Andere, vaker voorkomende klachten van vitamine C gebrek, zijn vermoeidheid. Vermoeidheid kan plotseling of geleidelijk beginnen. Het is een normaal verschijnsel als het volgt op langdurige fysieke of mentale activiteit en volledig verdwijnt met rust. Het kan echter een symptoom zijn zoals ook, gebrek aan eetlust en bloedend tandvlees. Een vitamine C tekort kan in het bloed worden vastgesteld.

Vitamine C intraveneus

Als vitamine C als ondersteunende therapie bij kanker is bedoeld, moet de hoeveelheid vitamine C in het bloed duidelijk hoger zijn dan door de inname van voeding of supplementen mogelijk is.

Een dergelijke hoeveelheid kan alleen door een infuus worden bereikt.

Een therapeutisch vitamine C infuus van 25 gram is vergelijkbaar met de hoeveelheid uit 300 sinaasappelen, dat zijn ongeveer vier kisten.

Waarom geen extra vitamine C tijdens chemo- of bestralingstherapie?

De bedoeling van chemo- en bestralingsbehandelingen is het vernietigen van kankercellen, hierbij worden ook gezonde cellen gedood. Kankercellen kunnen, net als gezonde cellen, de vitamine C gebruiken om zichzelf te beschermen tegen de chemo- en bestralingstherapie en daarom wordt door veel oncologen afgeraden supplementen te gebruiken tijdens de behandeling.

Hoe werkt hoogdosis vitamine C intraveneus bij kankercellen?

Bij een gezonde persoon is een hoeveelheid vitamine C van tussen de 40 en 80 microMol nodig om enzymfuncties mogelijk te maken. In therapeutische dosis kan de vitamine C spiegel stijgen tot hoger dan 20 milliMol, dat is ruwweg **duizend maal meer**.

De vitamine C wordt in de cellen opgenomen en door enzymen verwerkt waarbij waterstofperoxide, H₂O₂, ontstaat. Het is een sterke oxidant maar reageert niet enorm snel. Gezonde cellen hebben voldoende enzymen en antioxidanten om de waterstofperoxide onschadelijk te maken voor schade aangericht is, kankercellen hebben die niet genoeg.

Vitamine C lijkt op suiker

Kankercellen gebruiken suiker, glucose als verbrandingsstof, terwijl gezonde cellen zuurstof gebruiken. Omdat vitamine C moleculair sterk lijkt op glucose nemen kankercellen de vitamine C versterkt op en ontstaat een hoge concentratie in de ontreemde cellen.

Verreweg de meeste kankercellen bevatten onvoldoende enzymen en antioxidanten om de H₂O₂ snel te verwijderen en omdat het een langzaam reagerende stof is, loopt de concentratie in kankercellen verder op.

De kankercellen worden zo van binnenuit vernietigd, aldus de onderzoekers **Doskey et.al in het tijdschrift Redox Biology**.

In het tijdschrift **Cell Press** beschrijven **Joshua D. Schoenfeld et.al** een ander mechanisme waardoor hoge dosis intraveneus toegediende vitamine C kankercellen kan doden. Zij beschrijven dat door de H₂O₂ toename in de cellen de mitochondriale en ijzerstofwisseling verstoord raken waardoor apoptose, celdood optreedt. Zij hebben vastgesteld dat 800 tot 1000 maal de geadviseerde dagdosis aan vitamine C veilig is, dat is tussen de **80 en de 100 gram**.

In het in maart gestarte onderzoek van Schoenfeld wordt de toevoegde waarde van hoog-dosis vitamine C infusen in combinatie met chemo- en stralingstherapie verder onderzocht. De eerste indruk is positief.

Conclusie

Recent onderzoek toont aan dat **hoog dosis vitamine C intraveneus** toegediend, tussen de 25 en de 100 gram per infuus, kankercellen van binnenuit kan vernietigen. Het is als het ware een paard van Troje. De kankercel 'denkt' een beschermend en energie leverend molecuul binnen te halen maar krijgt een enorme dosis H₂O₂ vrij

radicalen binnen waaraan hij kan bezwijken. Gezonde cellen blijken hier geen last van te hebben zoals in onderzoek is aangetoond.

Onderzoekers van de National Institutes of Health (NIH), onder wie dr. Mark Levine, vonden onverwacht lange overlevingstijden bij drie kankerpatiënten die waren behandeld met intraveneus Vitamine C . De gevallen waren op hun merites beoordeeld aan de hand van de NCI Best Case Series (BCS) Program. De eerste patiënt was een 51 jaar oude vrouw met een tumor in een nier met uitzaaiingen. Nadat de nier operatief was verwijderd, weigerde de vrouw conventionele therapie. In plaats daarvan koos zij voor vitamine C. Zij kreeg twee maal per week 65 gram gedurende tien maanden. Verder gebruikte de vrouw enige voedingssupplementen.

Op één plek na (waarschijnlijk littekenweefsel) waren na de intraveneuze vitamine C alle uitzaaiingen in de longen verdwenen. Evenwel zes jaar na de ontdekking van de niertumor werd kleincellig longcarcinoom ontdekt. Dit was een nieuw type kanker, veroorzaakt door roken en geen gevolg van een uitzaaiing van de nierkanker. Hoewel de opnieuw gestarte vitamine C-therapie de groei van de tumor leek te remmen, is de patiënt ruim een jaar later toch overleden.

De tweede patiënt was een man van 49 jaar met blaaskanker in een vergevorderd stadium. Na het operatief verwijderen van de tumor werd deze patiënt behandeld met intraveneus 30 gram vitamine C twee maal per week gedurende drie maanden. Hierna kreeg hij gedurende vier jaar 30 gram iedere één á twee maanden. Er waren ook perioden van één á twee maanden dat hij vaker een infuus kreeg. Ook hij gebruikte hiernaast verschillende supplementen. De patiënt verkeert negen jaar na de diagnose in goede gezondheid.

Patiënt drie is een vrouw van 66 jaar met lymfklierkanker in een vergevorderd stadium. Na vijf weken therapie met bestraling weigerde zij chemotherapie en koos voor intraveneuze vitamine C. Zij kreeg gedurende twee maanden vijftien gram twee keer per week, daarna één keer per week gedurende zeven maanden gevolgd door iedere twee à drie maanden gedurende een jaar. Hiernaast gebruikte zij verschillende supplementen. Ook deze patiënt verkeert nog steeds in goede gezondheid, tien jaar na de diagnose.

Op basis van deze drie gevallen achten de onderzoekers het gewenst dat de behandeling van kanker met vitamine C opnieuw op zijn waarde geschat. Ze concluderen dat meer klinisch onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit van intraveneus vitamine C bij kanker gerechtvaardigd is.

[Padayatty SJ, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, Hoffer LJ, Levine M. Intravenously administered vitamin C as cancer therapy: three cases. CMAJ 2006; 174:937-42](#)

Vitamine C: kanker toch de baas

Dertig jaar nadat **Linus Pauling** zijn theorie formuleerde, is nu eindelijk bewezen dat een hoge dosis vitamine C kankercellen onschadelijk kan maken.

Onderzoekers hebben vastgesteld dat zeer hoge doses van deze vitamine op een selectieve manier kankercellen kunnen doden en ondertussen de gezonde cellen met rust laten. Drie kankerpatiënten kregen hoge doses intraveneus toegediend en zagen vervolgens hun levensbedreigende tumor kleiner worden, zo hebben onderzoekers onlangs gemeld.

Een van hen, een man van 49 jaar, kreeg in 1996 als diagnose terminale blaaskanker. Hij leeft nog steeds, gezond en wel, dankzij regelmatige injecties met vitamine C. Hij was niet ingegaan op het aanbod van standaardbehandeling met chemotherapie en bestraling.

Een vergelijkbaar geval is een vrouw van 66 jaar die in 1995 een zeer sombere prognose had omdat een lymfeklier agressief uitdijde. Ook zij leeft nog en is gezond, dankzij de therapie met vitamine C.

Het derde geval betreft een vrouw van 51 jaar die in 1995 een kanker in de nieren had die naar de longen gevallen aantonen dat Paulings beweringen 'klinisch aannemelijk' zijn.

Helaas komt dit voor Pauling zelf allemaal te laat: hij heeft het niet meer mogen meemaken dat zijn theorie door onafhankelijk onderzoek wordt gestaafd. Omdat onderzoekers niet in staat waren Paulings resultaten in onafhankelijke studies te herhalen, werd zijn theorie al snel op de grote hoop van onbewezen 'alternatieve behandelingen' gegoooid.

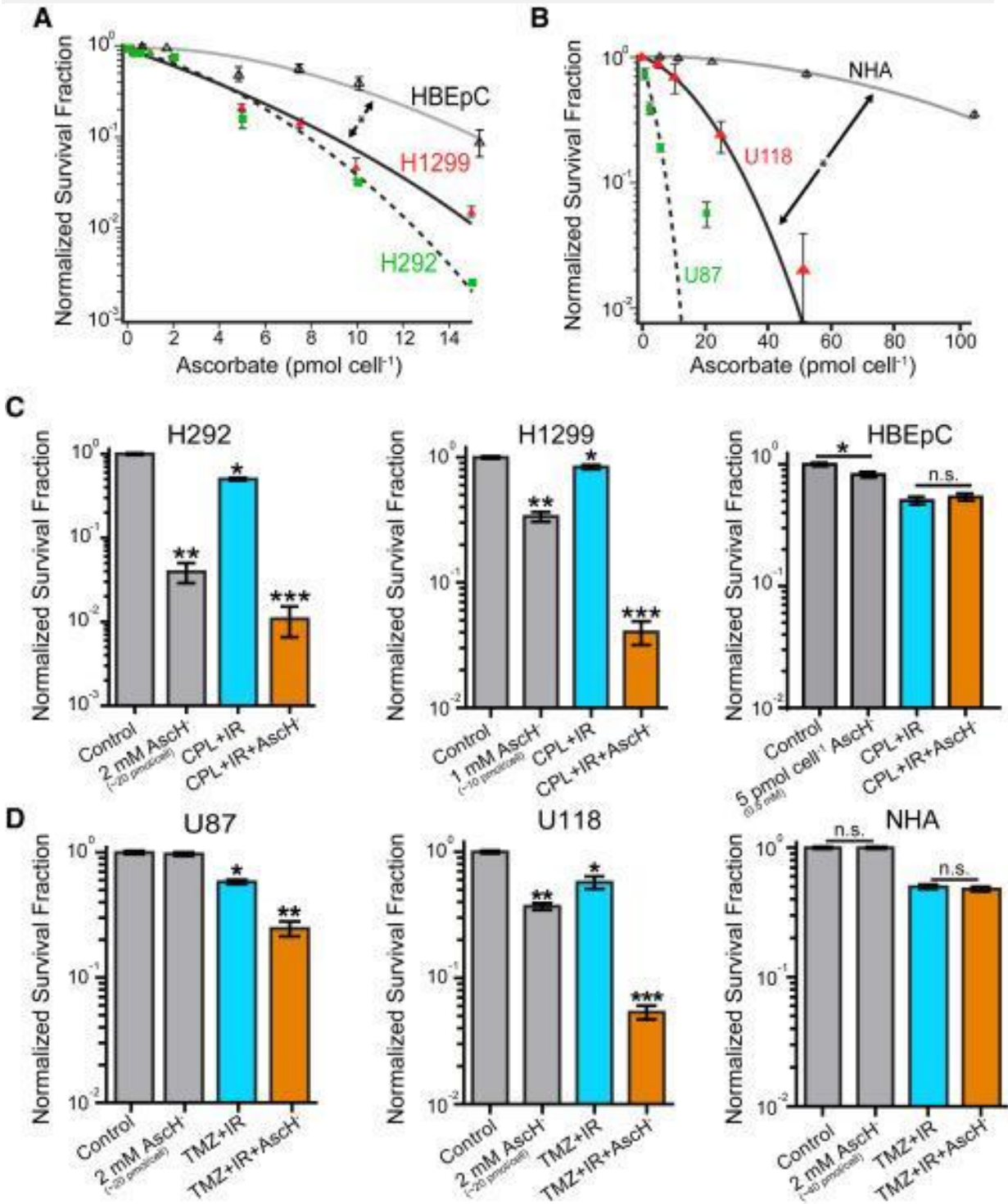
Waarom heeft dit nou zo lang geduurd? Blijkbaar hebben de onderzoeksteams hun patiënten in het verleden de hoge doses vitamine C altijd oraal toegediend. Maar pilletjes vitamine C worden heel gauw door het lichaam weer uitgescheiden, terwijl een geïnjecteerde dosis niet alleen langer in het lichaam blijft, maar ook een 25 keer zo hoge bloedwaarde bereikt als wanneer het als supplement wordt gebruikt. Pas als deze zeer hoge waarden ook echt door het lichaam worden vastgehouden, kan vitamine C selectief kankercellen doden.

Eindelijk zijn deze resultaten aanleiding geweest voor verder onderzoek waarin deze therapie met intraveneuze toediening van vitamine C wordt getoetst, waaronder een groot onderzoek aan de McGill universiteit.

Vreemd eigenlijk dat de gevestigde geneeskunde er zo lang over heeft gedaan om alleen maar de juiste factoren voor een eerlijk onderzoek te bepalen, wanneer we ons realiseren dat we praten over een therapie die duizenden levens zou kunnen redden. Het ziet er steeds meer naar uit dat Pauling een doeltreffende en veilige behandeling voor kanker heeft ontdekt, waaraan niet net zoveel mensen doodgaan als erdoor 'genezen' worden¹.

¹ CAMJ, 2006; 174: 937-

Figuur 1



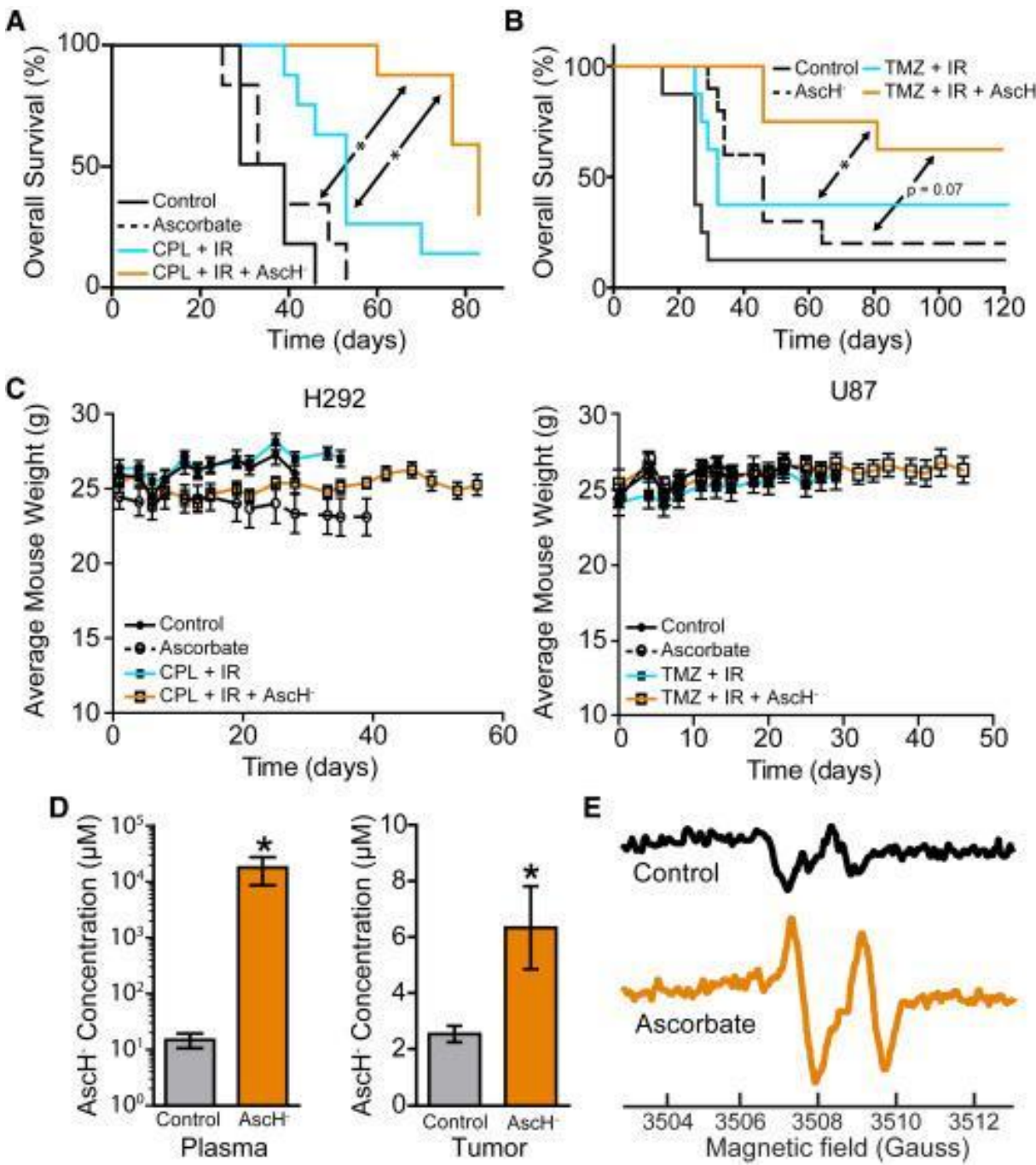
Figuur 1 Ascorbaat maakt selectief NSCLC- en GBM-cellen, in vergelijking met normale cellen, gevoelig voor chemotherapie in vitro

(A en B) Clonogene overleving na blootstelling van NSCLC-cellijnen H1299 en H292 en HBEpCs (A) of GBM-cellijnen U87 en U118 en NHAs (B) aan toenemende doses farmacologisch ascorbaat gedurende 1 uur.

(C en D) Clonogene overleving van NSCLC en HBEpCs na seriële blootstelling aan 5 uM carboplatine gedurende 1 uur, ascorbaat gedurende 1 uur en 2 Gy IR (C). Clonogene overleving van GBM en NHA's na seriële blootstelling aan 5 uM temozolomide gedurende 1 uur, ascorbaat gedurende 1 uur en 2 Gy IR (D). Voor alle in vitro-onderzoeken geldt: $n \geq 3$ biologische replica's met $n = 6$ technische replica's per monster.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SEM. *, ** of vertegenwoordigen significante verschillen tussen onbehandelde controlecellen en elke groep aangeduid met een ander symbool, ten minste $p < 0,05$. n.s., niet significant ($p > 0,05$). Zie ook figuur S1.

Figuur 2



Figuur 2 Ascorbaat is veilig en werkzaam in combinatie met radiochemotherapie voor de behandeling van NSCLC- en GBM-cellen in vivo

(A) Totale overleving van muizen met H292-xenotransplantaten behandeld met chemo-straling (5 mg/kg carboplatine wekelijks, 12 Gy IR/2 fx) met of zonder ascorbaat (4 g/kg ascorbaat ip of een equivalente osmotische dosis NaCl per dag) .

(B) Totale overleving van muizen met U87-xenotransplantaten behandeld met radiochemotherapie (25 mg/kg temozolomide wekelijks, 12 Gy IR/2 fx) met of zonder ascorbaat (4 g/kg ip-ascorbaat of een equivalente osmotische dosis NaCl per dag) . Voor **(A)** en **(B)** werden muizen gedood wanneer tumoren 15 mm in de grootste diameter bereikten.

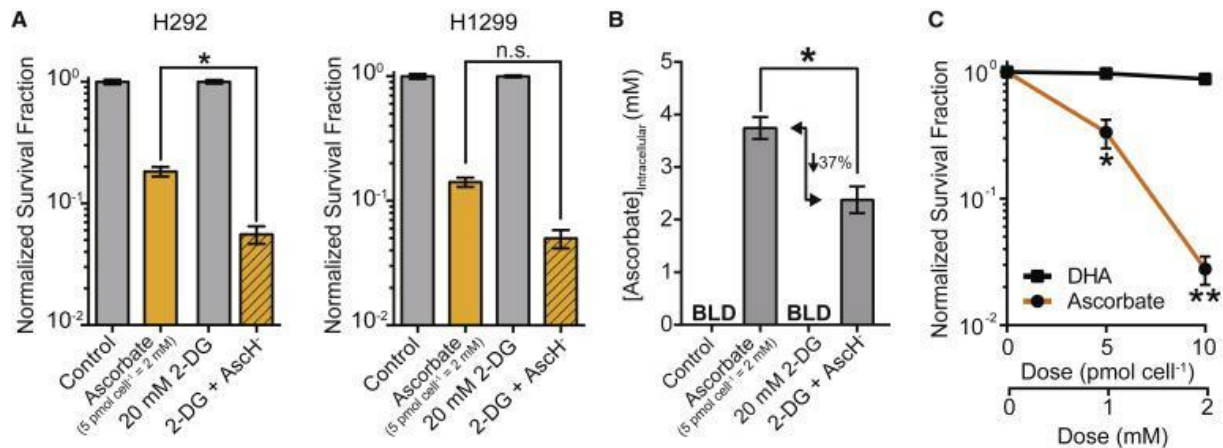
(C) gemiddeld gewicht van muizen met H292 of U87 xenografts.

(D) Plasma- en tumorascorbaatconcentraties van muizen met H292-xenotransplantaten verzameld op een enkel tijdstip 1 uur na i.p. behandeling met ascorbaat (4 g/kg of een equivalente osmotische dosis NaCl).

(E) Representatief resultaat van elektron paramagnetische resonantie spectra monitoring voor de ascorbylradicaal op $g = 2,0$ van de cerebrospinale vloeistof van gezonde naakte athymische vrouwelijke muizen op een enkel tijdstip 1 uur na ip behandeling met ascorbaat (4 g/kg) of een equivalente dosis NaCl. Voor alle in vivo onderzoeken, muizen $n \geq 7$ per behandelingsgroep. Voor alle ex vivo-onderzoeken, $n \geq 3$ muizen per groep met $n \geq 3$ technische replica's per monster.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SEM. * staat voor significant verschil, tenminste $p < 0,05$.

Figuur 3



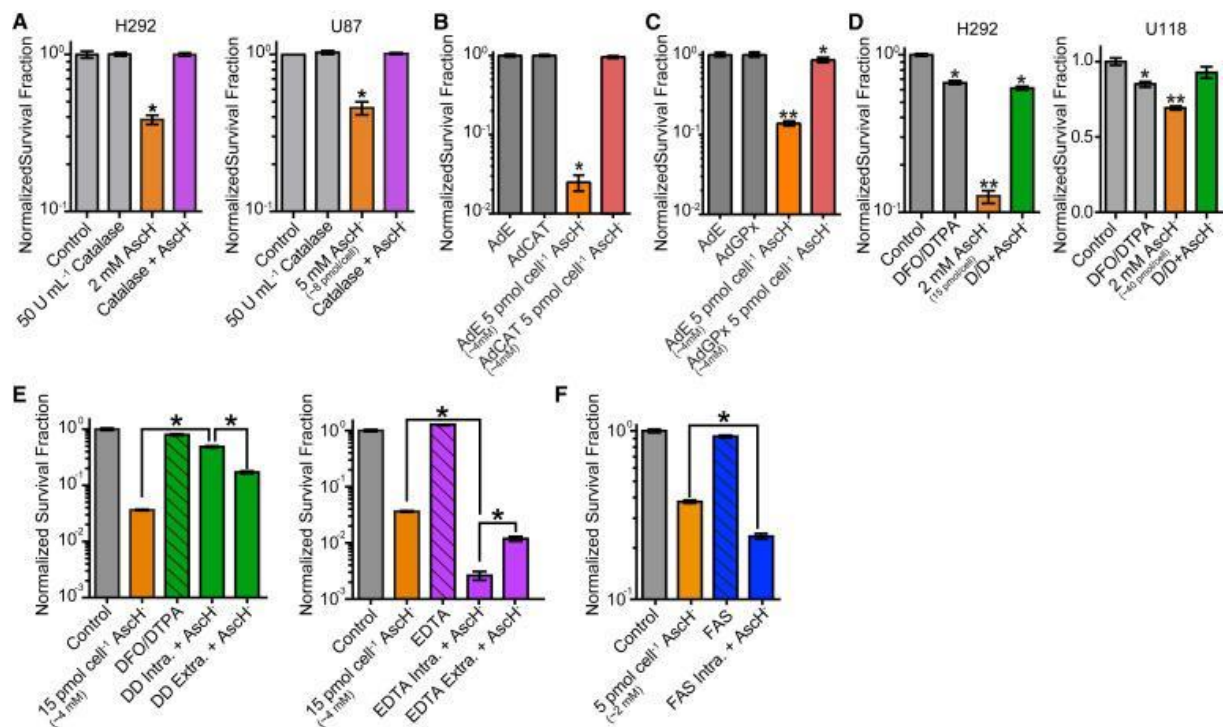
Afbeelding 3 GLUT-gemedieerde DHA-opname medieert niet de toxiciteit van ascorbaat

(A en B) DHA-opname via glucosetransporters (GLUT's) werd competitief geremd met 20 mM 2-deoxy-D-glucose (2-DG) gedurende 15 minuten voorafgaand aan en tijdens blootstelling aan 5 pmol cel⁻¹ (2 mM) ascorbaat voor 1 uur en vervolgens gemeten voor klonogene overleving in H292 en H1299 NSCLC-cellijnen (A) of gemeten voor totaal intracellulair ascorbaat (Asch⁻, Asch⁻ en DHA) in H1299-cellen (B) door een kinetische spectrofotometrische test (BLD, hieronder de detectielimiet).

(C) Clonogene overleving van H1299-cellen blootgesteld aan equivalente toenemende doses (per cel en concentratie) van Asch⁻ of DHA gedurende 1 uur. Voor alle clonogene overlevingsassays geldt n 3 biologische replica's met n = 6 technische replica's per monster. Voor Asch⁻/DHA-opname, n 3 met n = 3 technische replica's per monster.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SEM. * staat voor significant verschil, tenminste $p < 0,05$. n.s., niet significant ($p > 0,05$). Zie ook Tabel S2.

Figuur 4



Figuur 4 De combinatie van H₂O₂ en redox-actief label ijzer is noodzakelijk en voldoende voor ascorbaattoxiciteit

(A) Clonogene overleving van H292- of U87-cellen na gelijktijdige blootstelling aan 50 U / ml rundercatalase ± ascorbaat gedurende 1 uur.

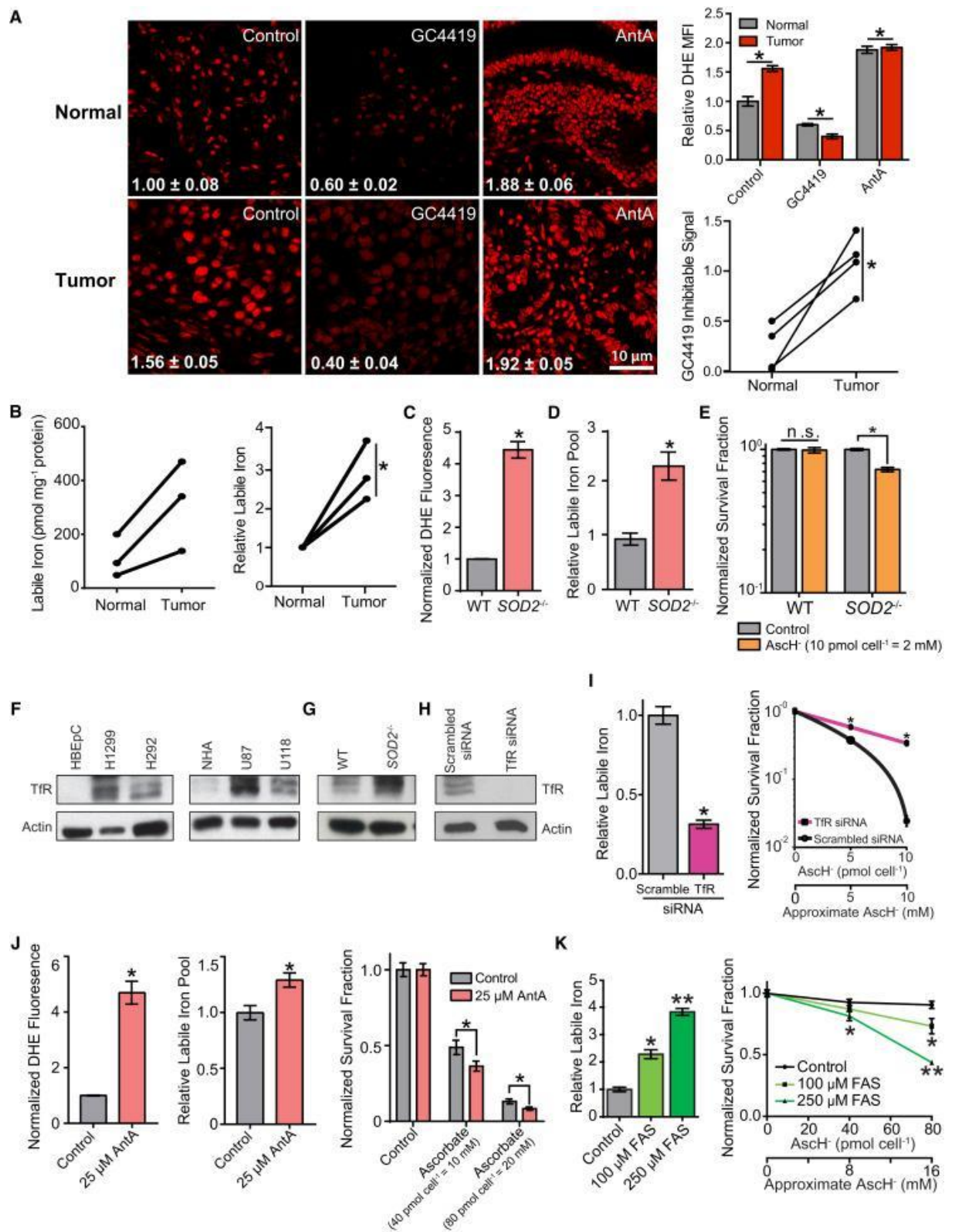
(B en C) Clonogene overleving van H1299-cellen die tijdelijk tot overexpressie komen (25 MOI adenoviraal-gemedieerde [Ad] transductie) catalase (B) of GPx1 (C) na blootstelling aan ascorbaat gedurende 1 uur. Voor GPx1-experimenten werd in alle groepen 30 nM natriumseleniet aan het basale medium toegevoegd na transductie en tijdens klonogene groei.

(D) Clonogene overleving van H292- en U118-cellen behandeld met 200 M DFO en 1 mM DTPA gedurende 3 uur, gevolgd door 1 uur blootstelling aan ascorbaat in de voortdurende aanwezigheid van de chelatoren.

(E en F) H292-cellen werden gedurende 3 uur blootgesteld aan 200 M DFO / 1 mM DTPA, 1 mM EDTA (E) of 250 M FAS (F) en gewassen voorafgaand aan blootstelling aan ascorbaat (intracellulair) of medium werd voorbehandeld gedurende 3 hr in de afwezigheid van cellen en co-blootgesteld aan cellen alleen gedurende 1 uur blootstelling aan ascorbaat (extracellulair) en vervolgens uitgeplaat voor klonogene overleving. Voor alle in vitro-onderzoeken geldt: n 3 biologische replica's met n = 6 technische replica's per monster.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SEM. * staat voor significant verschil, tenminste $p < 0,05$. Zie ook figuren S2 en S3.

Figuur 5



Figuur 5 Verhoogde steady-state niveaus van mitochondriale O₂·-verstoren de cellulaire ijzerhomeostase Verhoging van de LIP en sensibilisering van kankercellen voor ascorbaat

(A) 10 µm secties van NSCLC of aangrenzend normaal weefsel werden gekleurd met 10 µM DHE op dezelfde dag gedurende 30 minuten voorafgaand aan analyse door confocale microscopie. Voor behandelingsgroepen werden weefselcoupes 30 minuten voorbehandeld met 0, 5 µM GC4419 SOD-mimeticum voorafgaand aan DHE-blootstelling. Voor een positieve controle werden weefselcoupes geïncubeerd met 10 µM antimycine A tijdens DHE-kleuring. De gemiddelde fluorescentie-intensiteit (MFI) van ≥200 kernen uit zes willekeurig geselecteerde gebieden werd gekwantificeerd met behulp van ImageJ-software.

(B) NSCLC en aangrenzend normaal weefsel werd getest op labiel ijzergehalte door middel van elektronenparamagnetische resonantiekwantificering van het Fe³⁺-DFO-complex met hoge spin-toestand ($g = 4,3$, 100 K) tegen een standaardcurve en genormaliseerd naar totaal weefseleiwit. Elk gegevenspunt vertegenwoordigt het gemiddelde van drievoudige technische replica's.

(C en D) Niveaus van DHE-oxidatie (C) en baseline cellulaire LIP (D) van ouderlijke en SOD2^{-/-} A549-cellen gekwantificeerd door flowcytometrie en genormaliseerd naar de ouderlijke cellijn.

(E) Clonogene overleving van ouderlijke en SOD2^{-/-} A549-cellen na blootstelling aan 10 pmol cel-1 (2 mM) ascorbaat gedurende 1 uur.

(F-H) Western-blot-analyse van TfR-eiwitniveaus (25 µg totaal eiwit) in HBEpC/NSCLC-cellen en NHA/GBM-cellen (F), ouderlijke en SOD2^{-/-} A549-cellen (G) en H1299-cellen (H) behandeld met 25 pmol siRNA/schotel met actine-eiwit laadcontroles. Voor alle blots werden de afbeeldingen bijgesneden en werden extra rijstroken verwijderd.

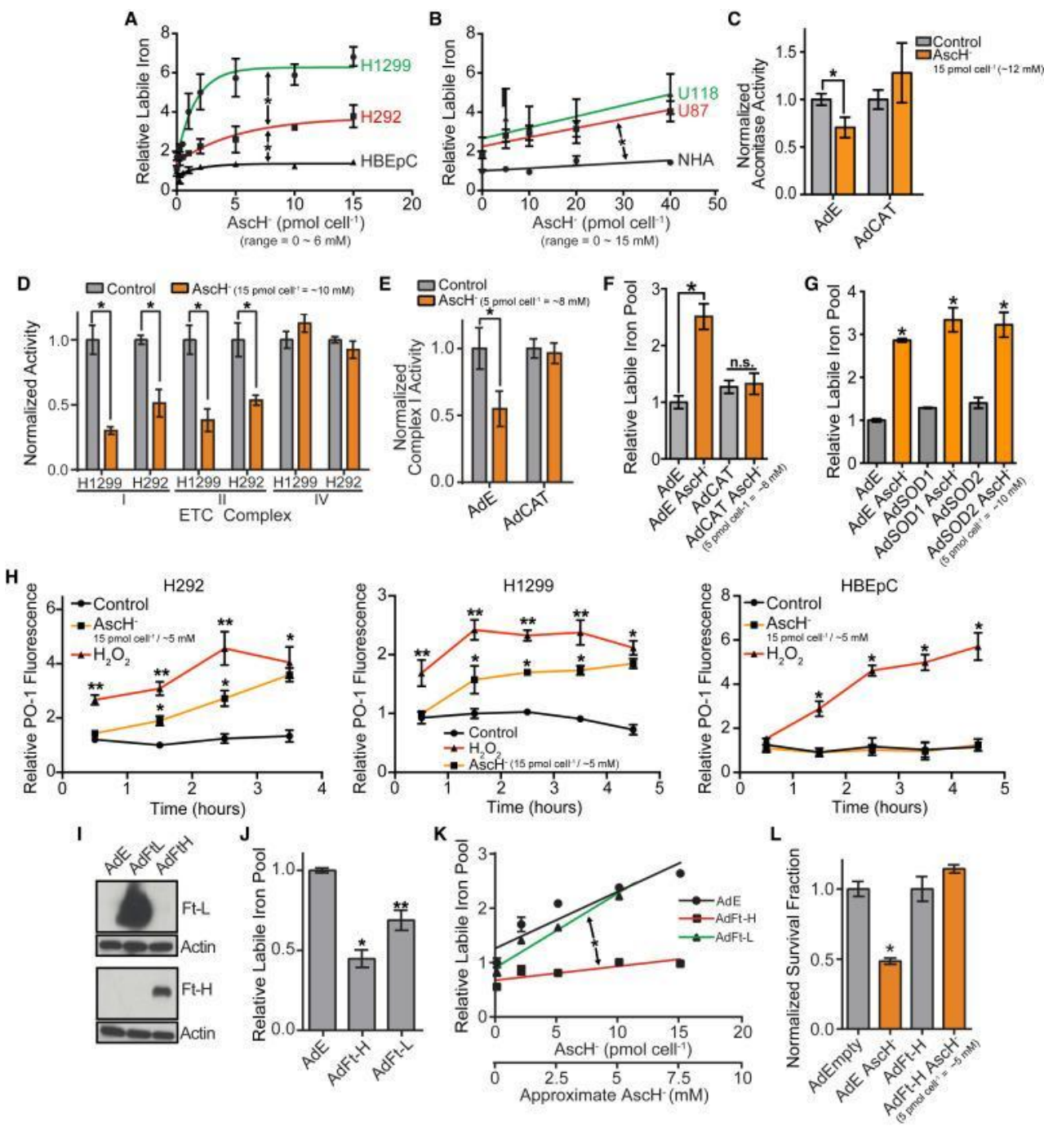
(I) Basale LIP in H1299-cellen behandeld met 25 pmol vervormd of TfR-siRNA per schaal en klonogene overleving van H1299-cellen behandeld met 25 pmol versleuteld of TfR-siRNA per schaal na 1 uur blootstelling aan ascorbaat.

(J) Genormaliseerde DHE-fluorescentie en relatief labiel ijzer in NHA's blootgesteld aan 25 M AntA gedurende 30 minuten voorafgaand aan flowcytometrie-analyse en klonogene overleving van NHA's na gelijktijdige blootstelling aan 25 M AntA en 30 minuten ascorbaat.

(K) NHA's blootgesteld aan 100 M of 250 M FAS gedurende 3 uur voorafgaand aan LIP-kwantificering door flowcytometrie of gewassen met PBS vóór blootstelling aan ascorbaat gedurende 1 uur in vers vol medium en vervolgens uitgeplaat voor klonogene overleving. Voor alle in-vitro-onderzoeken geldt, tenzij hierboven vermeld, $n \geq 3$ biologische replica's met $n \geq 3$ technische replica's per monster.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde $\pm$ SEM. *, vertegenwoordigt significante verschillen tussen onbehandelde controlecellen en elke groep die is aangegeven met een ander symbool, ten minste $p < 0,05$. Zie ook figuren S4 en S5.

Figuur 6



Figuur 6 Ascorbaat verhoogt selectief LIP van kankercellen via H₂O₂-gemedieerde verstoringen van Fe-S-clusters en overexpressie van Ft-H beschermt tegen ascorbaatotoxiciteit

(A en B) Relatieve intracellulaire LIP-niveaus na blootstelling aan toenemende doses ascorbaat in HBEpC's en NSCLC-cellen (**A**) of NHA's en GBM-cellen (**B**) zoals bepaald door flowcytometrie en genormaliseerd naar respectievelijk HBEpC's of NHA's.

(C-E) Kwantificering van de totale cellulaire aconitase (**C**) of ETC-complex I, II en IV-activiteit (**D**) na blootstelling aan 15 pmol cel-1 (~8 mM) ascorbaat gedurende 1 uur in NSCLC-cellysaten van controlecellen of cellen die katalase tijdelijk tot overexpressie brengen (50 MOI adenoviraal-gemedieerde [Ad] transductie 36 uur eerder) (**C en E**).

(F en G) Kwantificering van de relatieve cellulaire LIP van H1299-cellen die tot overexpressie brengen (50 MOI Ad transductie 36 uur eerder) een lege vector of catalase (**F**) of SOD1 en SOD2 (**G**) zoals bepaald door flowcytometrie.

(H) Relatieve oxidatie van H₂O₂-gevoelige fluorescerende sonde PO-1 in H292, H1299 of HBEpCs behandeld met 15 pmol cel-1 ascorbaat (~5 mM) eenmaal of 100 M H₂O₂ elke 30 min door flowcytometrie.

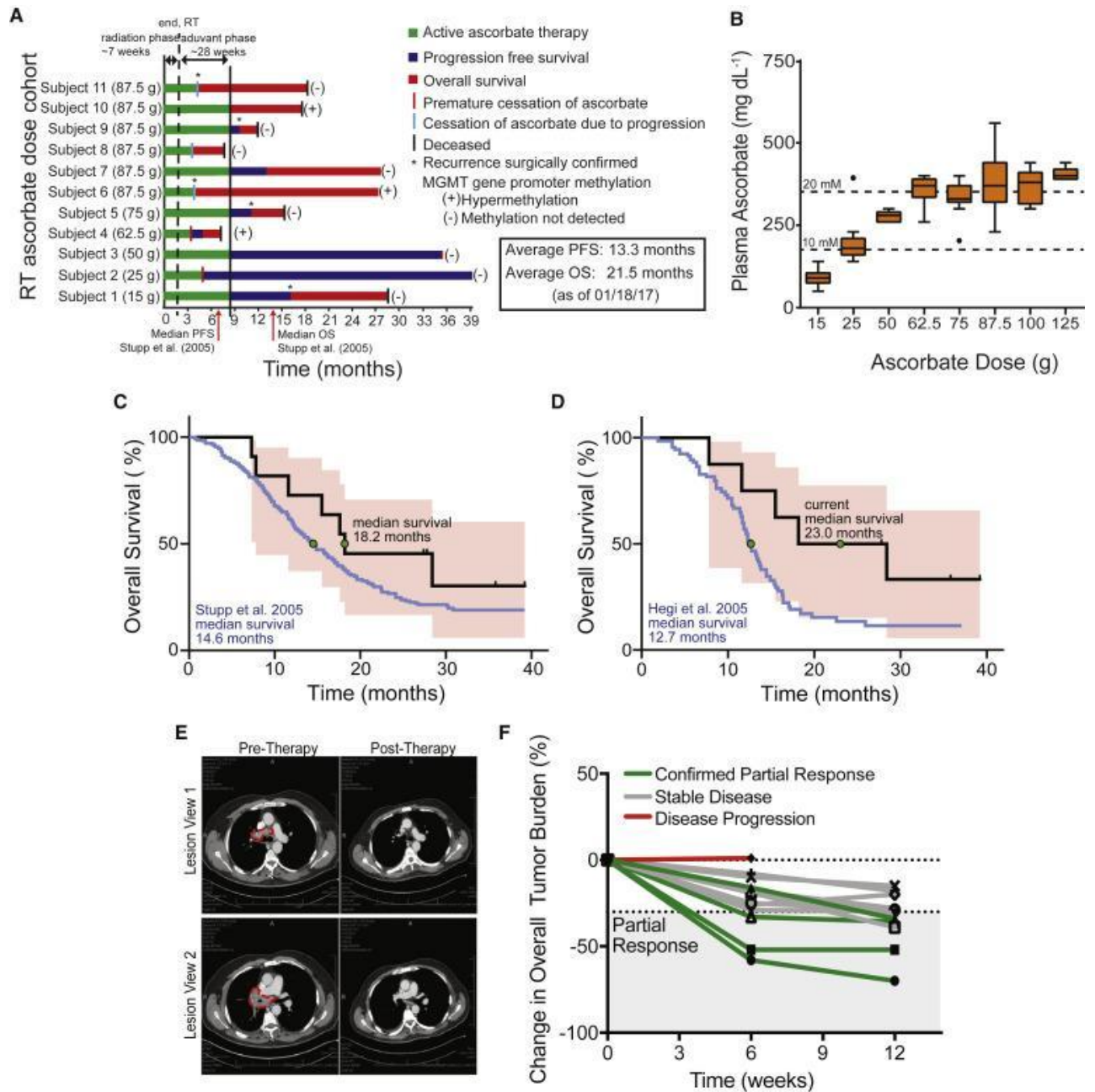
(I) Representatieve western blot van H1299-cellen die tot overexpressie komen (20 MOI Ad-transductie 36 uur eerder) leeg, Ft-L of Ft-H met actine-eiwitlaadcontrole.

(J en K) Baseline LIP (**J**) en LIP na 1 uur blootstelling aan ascorbaat (**K**) in H1299-cellen tot overexpressie (20 MOI Ad transductie 36 uur eerder) leeg, Ft-L of Ft-H zoals bepaald door flowcytometrie.

(L) Clonogene overleving van H1299-cellen die tot overexpressie komen (20 MOI Ad-transductie 36 uur eerder) leeg of Ft-H blootgesteld aan 5 pmol cel-1 (-2-3 mM) gedurende 1 uur. Voor alle in-vitro-onderzoeken geldt: n 3 biologische replica's met n ≥ 3 technische replica's per monster. Western-blots zijn representatieve afbeeldingen van ten minste drie replica's. Voor beide blots werden afbeeldingen bijgesneden om niet-specifieke banden te verwijderen en de afbeeldingsgrootte te beperken.

Gegevens worden weergegeven als gemiddelde ± SEM. *,** vertegenwoordigen significante verschillen tussen onbehandelde controlecellen en elke groep aangeduid met een ander symbool, ten minste p < 0,05. Zie ook figuren S6.

Figuur 7



Figuur 7 Farmacologisch ascorbaat is veilig en wordt goed verdragen in combinatie met standaardtherapie bij de behandeling van GBM en NSCLC

(A) Progressievrije overleving (PFS) en totale overleving (OS) van GBM-patiënten die werden behandeld met farmacologisch ascorbaat, bestraling en temozolomide. De proefpersonen werden dagelijks behandeld met temozolomide met gelijktijdige bestralingstherapie (stralingsfase) gedurende ~7 weken, gevolgd door ~28 extra weken met temozolomidetherapie (adjuvante fasen), gedurende een totaal van ~35 weken. De doses die naast elk proefpersoonnummer worden aangegeven, geven de ascorbaatdosis aan die is ontvangen tijdens het dosis-escalatieonderzoek in de stralingsfase. De doses van alle proefpersonen werden tijdens de adjuvante fase verhoogd om doelplasmaconcentraties ≥ 20 mM te bereiken. Historisch mediane PFS is 7 maanden en OS is 14,6 maanden. De groene balken geven de duur van actieve ascorbaattherapie aan, blauwe balken geven PFS aan en rode balken geven OS aan. De verticale rode lijnen duiden op voortijdige stopzetting van de klinische proef om persoonlijke redenen; verticale lichtblauwe lijnen duiden op stopzetting van de proef als gevolg van progressie van de ziekte tijdens het ontvangen van ascorbaattherapie; verticale zwarte lijnen geven de dood aan; * geeft chirurgische bevestiging van recidief aan; (+) geeft MGMT-genpromotor hypermethylering aan; en (-) geeft de afwezigheid van methylering van de MGMT-genpromotor aan.

(B) De plasma-ascorbaatniveaus van GBM-patiënten werden gemeten aan de hand van bloedmonsters die direct na de ascorbaatinfusie werden verzameld tijdens de dosisverhoging en tijdens de ascorbaattherapie. Boxplots worden berekend met behulp van de Tukey-methode. De lijn en het kader vertegenwoordigen de mediaanwaarde $\pm$ het 25e en 75e percentiel of de interkwartielafstand (IQR). Snor/baardharen vertegenwoordigen 1,5 keer IQR. Alle datapunten buiten 1,5 keer IQR worden weergegeven door individuele punten.

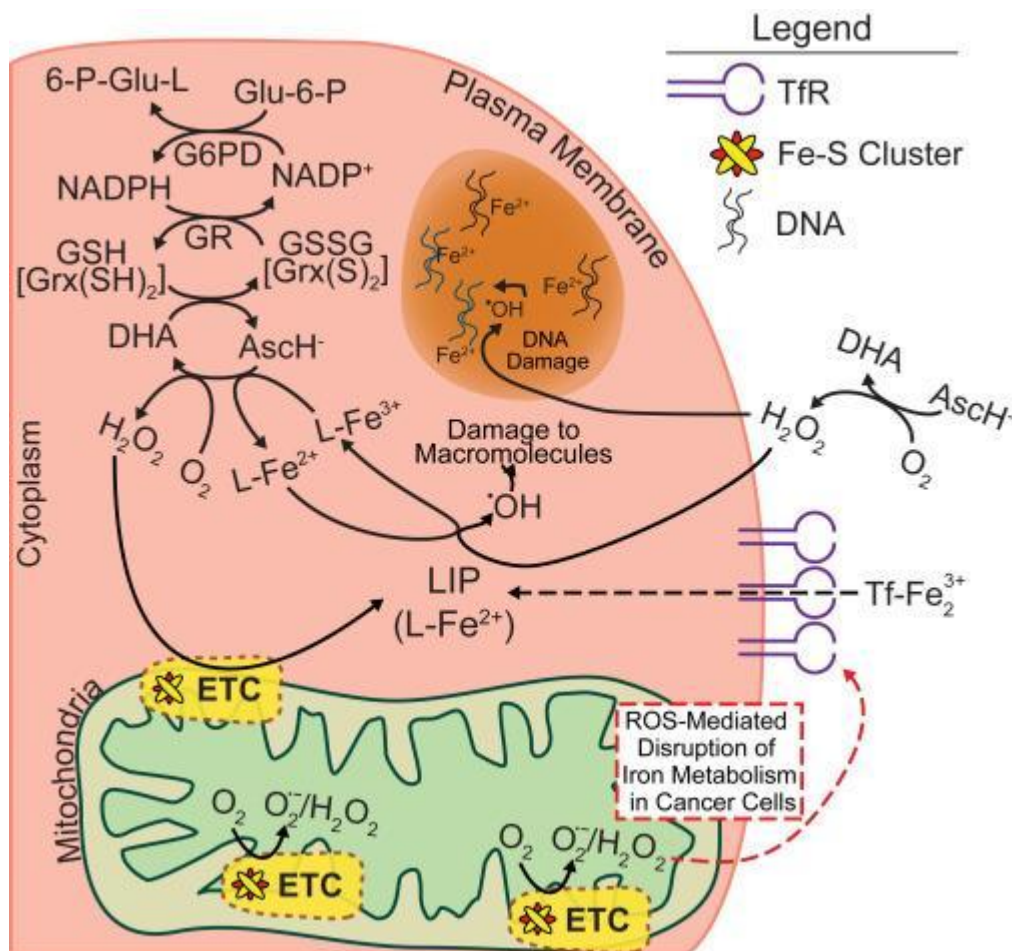
(C) Overlevingscurve voor 11 GBM-onderwerpen (zwarte lijn) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (rode arcering) vergeleken met Stupp et al., 2005 historische controles (blauwe lijn).

(D) Overlevingscurve voor 8 GBM-proefpersonen van wie de tumoren geen MGMT-promotormethylering hadden (zwarte lijn) met 95% betrouwbaarheidsintervallen (rode arcering) vergeleken met Hegi et al., historische controles uit 2005 (blauwe lijn).

(E) CT-beelden voor en na de therapie van NSCLC-onderwerp 1 die het tumorvolume illustreren (rode stippellijn).

(F) Spider-plot ter illustratie van therapiereacties van de eerste 14 NSCLC-proefpersonen in een gevorderd stadium. Volgens RECIST1.1 is de partiële respons $\geq 30\%$ vermindering van de doeltumorbelasting die gedurende ten minste 4 weken wordt gehandhaafd. Zie ook afbeeldingen S7 en S8, tabellen S2-S6.

Figuur 8



Voorgesteld mechanisme van farmacologische ascorbaatkanker-celselectieve toxiciteit

Stippellijnen vertegenwoordigen meerstapsprocessen die niet in het model zijn geïllustreerd. In het kort, kankercellen vertonen verhoogde niveaus van redox-actief labiel ijzer als gevolg van verhoogde steady-state niveaus van mitochondriaal O₂⁻ en H₂O₂, die in staat zijn de cellulaire ijzerhomeostase te verstoren. Oxidatie van ascorbaat produceert H₂O₂ dat reageert met de verhoogde LIP in kankercellen om de Fenton-chemie te mediëren en

oxidatieve schade aan cellulaire macromoleculen (d.w.z. DNA, eiwit, lipiden) te veroorzaken. Vanwege de diffusie-beperkte kinetiek van HO[•]-soorten, is redox-actief ijzer gechelateerd door deze macromoleculen hoogstwaarschijnlijk de meest voorkomende plaats van schade. Bovendien verhoogt H₂O₂ geproduceerd uit ascorbaatoxidatie selectief de LIP van kankercellen, gedeeltelijk door Fe-S-clusters te verstoren, waardoor de verschillen in LIP die beschikbaar zijn voor oxidatiereacties verder worden verergerd en ascorbaattoxiciteit bij kanker versus normale cellen mediëren. In dit model worden endogene recyclingmechanismen voor ascorbaat aangedreven door het reduceren van equivalenten van nicotinamide-adenine-dinucleotidefosfaat (NADPH) en glutathion (GSH) en/of glutaredoxine (Grx), waardoor de continue is. Glu, glucose; G6PD, glucose-fosfaatdehydrogenase; GR, glutathionreductase; L-Fe, zwak gechelateerd redoxactief ijzer; Tf, Transferrine. productie van H₂O₂ mogelijk

Slotopmerkingen

Vitamine C als kankertherapie heeft een controversieel verleden gehad. Wat intrigerend was, zijn kleine klinische onderzoeken die enkele reacties suggereren, maar zonder duidelijke reden waarom kankers zouden moeten reageren op vitamine C of een pad voorwaarts om uit te leggen welke patiënten het meest waarschijnlijk zullen reageren.

Nu tonen een groeiend aantal preklinische onderzoeken aan hoe kankerpatiënten baat kunnen hebben bij een hoge dosis vitamine C. Belangrijk is dat deze preklinische studies een duidelijke grondgedachte en potentiële biomarkers bieden die kunnen helpen de therapeutische benadering te personaliseren en patiëntenpopulaties te identificeren die waarschijnlijk zullen reageren op een hoge dosis vitamine C-therapie.

Omdat de werkingsmechanismen van vitamine C steeds beter worden gedefinieerd, kunnen we vitamine C-combinaties op een meer rationele, hypothesegestuurde manier voorstellen.

Bovendien lijkt het, gezien de huidige hoge financiële kosten van nieuwe kankermedicijnen, rationeel om de effectiviteit van de huidige therapieën te verbeteren door hun klinische interacties met vitamine C te bestuderen.

Naar onze en mijn mening zou de implementatie van dit behandelingsparadigma voordeel kunnen bieden aan veel kankerpatiënten .

Voor optimaal resultaat dient er een 100% zuivere ascorbinezuur gebruikt te worden, dit zuur is wel apotheek plichtig,

Farmaceutisch Specialist Aad Bogert

Behandeling Infuustherapie met vitamine C

IMPROVE-IV

Vitamine C is een vitamine die aanwezig is in voedingsmiddelen zoals citrusvruchten of groene bladgroenten. Wij mensen kunnen vitamine C niet zelf aanmaken en daarom moeten wij ervoor zorgen dat we voldoende vitamine C rijk voedsel tot ons nemen. Het heeft een belangrijke functie in ons lichaam bij de aanmaak van bindweefsel, werking van het immuunsysteem, aanmaak van hormonen en heeft een belangrijke rol als antioxidant.

Vitamine C staat weer opnieuw in de belangstelling voor behandeling van kanker, reuma, infectieziekten en zelfs behandeling van Hartvaatziekten. De effecten van vitamine C zijn groot, een hoge dosering is echter nodig. De dosering is per persoon is verschillend en de hoogte hiervan wordt door bloedonderzoek bepaald. De opname van een hoge dosis vitamine C kan alleen worden bereikt door deze toe te dienen met een infuus.

- Bij kanker belemmert vitamine C de groei van de kankercellen en wordt celdood geactiveerd.
- Bij hart- en vaatziekten beschermt en repareert het als het ware de beschadiging in de bloedvatwand en verlaagd vitamine C de bloeddruk.
- Het effect van behandeling bij infectieziekten en reuma bestaat uit stimulatie van het immuunsysteem en het verminderen van de aanmaak van ontstekingsstoffen. Vitamine C Stimuleert de aanmaak van eiwit en bindweefsel, vooral belangrijk voor de gewrichten.

Over het algemeen voelen mensen die behandeld worden met vitamine C zich vitaler, minder moe, hebben minder pijnklachten, een grotere eetlust en minder last van depressieve klachten en slaapstoornissen.

Werkwijze

Voordat een behandeling met Vitamine C kan starten wordt de nierfunctie en de uitgangswaarde van Vitamine C gecontroleerd. Als aan alle voorwaarden is voldaan wordt er een protocol gestart welke is overgenomen uit een Amerikaanse kliniek waar al meer dan 35.000 vitamine-C-infusen zijn gegeven.

***Als gestart kan worden krijgt u 1 keer per week een infuus toegediend in onze praktijk, na 4 infusen volgt een evaluatie.**

Er is uitgebreid onderzoek gedaan naar het toedienen van vitaminen C infuus, het is veilig en effectief gebleken en bijna zonder bijwerkingen. Er zijn onderzoeken gedaan naar de behandeling van reuma, infectieziektes en kanker door middel van vitamine C infusen.