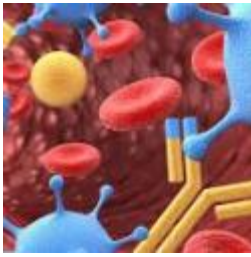


Vitamín C a funkcia imunitného systému



Vitálna dôležitosť vitamínu C pre ľudský organizmus je už dlhý čas dokázaným faktom. Napriek tomu vedecký výskum odhaľuje stále nové detaily rôznorodých úloh, ktoré vitamín C zohráva v komplexe fyziologických funkcií, potrebných na udržanie homeostázy. Známe je jeho antioxidačné pôsobenie v ochrane tkanív a orgánov pred oxidačným stresom a chronickým zápalom. S tým súvisí jeho rola v prevencii radu ochorení, v ktorých vzniku hrá úlohu chronický zápal. Vitamín C hrá komplexnú rolu vo funkcii všetkých systémov vrátane imunitného, kde ovplyvňuje celý rad faktorov.

Dôležitá je úloha kyseliny askorbovej ako kofaktoru pri biosyntéze kolagénu a radu látok zo skupiny hormónov, neurotransmitterov. Novšie bola odhalená úloha vitamínu C ako významného faktoru ovplyvňujúceho expresiu génov a epigenetiku. Stále podrobnejšie je mapovaná úloha vitamínu C vo fungovaní imunitného systému. Práve tejto téme je venovaný článok, ktorý bol publikovaný v roku 2017 v časopise *Nutrients*.¹ V nasledujúcom texte zhrňame základné fakty k tejto problematike.

Vitamín C a antiinfekčná imunita

Bariérová funkcia

V bariérovej funkcii, ktorá je základnou, fylogeneticky veľmi starou funkciou imunitného systému, hrá základnú rolu koža a sliznica. Ak ide o kožu, najdôležitejšou imunitnou funkciou je obrana pred prienikom patogénnych mikroorganizmov. Základný bunkový komponent epidermy tvoria keratínocyty, kým derma obsahuje fibroblasty, ktoré produkujú kolagén. Pre adekvátnu funkciu týchto buniek je nevyhnutná dostatočne vysoká koncentrácia vitamínu C, ktorý tieto bunky aktívne akumulujú s pomocou transportérov SVCT 1 a 2. Deficit kyseliny askorbovej v týchto bunkách vedie nielen k poruchám bariérovej funkcie, ale môžu sa prejaviť i symptómy skorbutu, ktoré vznikajú zlyhaním produkcie kolagénu v koži (vitamín C je kofaktor enzýmov potrebný na syntézu kolagénu). Dostatočná biosyntéza kolagénu vo fibroblastoch je potrebná i na procesy hojenia, preto deficit vitamínu C vedie i k zhoršeniu priebehu procesu hojenia. K fyziologickému priebehu tohto procesu prispieva vitamín C aj tým, že znižuje expresiu prozápalových mediátorov a naopak podporuje expresiu mediátorov, potrebných na hojenie. 2. Na tento proces je tiež potrebná správna funkcia leukocytov, obzvlášť neutrofilov a makrofágov, ktoré prispievajú k antiseptickému priebehu; dôležité je aj odstránenie vyčerpaných neutrofilov (viď nižšie). Ďalším mechanizmom, ktorým vitamín C zlepšuje bariérovú funkciu, je podpora syntézy kožných lipidov. Okrem kože zabezpečujú bariérovú imunitnú funkciu sliznice. Aj v nich hrá vitamín C svoju rolu, ako ukázali štúdie, v ktorých suplementácia vitamínu C zlepšovala antiinfekčnú funkciu epitelu dýchacích ciest. K mechanizmu tohto účinku patrí napr. zvyšovanie expresie proteínov zabezpečujúcich tzv. tesné spojenia (*tight junctions*) buniek epitelu. 1.

Funkcia leukocytov

Na priebeh fyziologického akútneho zápalu (napríklad pri infekciách) je potrebná adekvátna funkcia leukocytov, napr. neutrofilov, ktoré infiltrujú miesto infekcie, odstraňujú patogénny agens a potom

sa v nich uskutoční apoptóza a sú z miesta odstránené. Na to treba vitamín C. Leukocyty, napr. neutrofilny a monocyty ho aktívne akumulujú s pomocou transportéra SVCT 2. Koncentrácia askorbátu v týchto bunkách je významne vyššia než plazmatická (až stonásobne). Ak sa rozvinie oxidačný stres (príkladom môžu byť ochorenia spojené s chronickým zápalom, napr. respiračné či kardiovaskulárne), leukocyty sú schopné ešte zvýšiť kapacitu pre vitamín C predovšetkým prostredníctvom zvýšeného influxu dehydroaskorbátu (DHA), ktorý je v bunke redukovaný na askorbát. Vysoká hladina vitamínu C chráni leukocyty pred poškodením oxidatívnym stresom. Význam vnútrobunkového askorbátu je aj v tom, že pomáha regenerovať iné intracelulárne antioxidanty. Aktivity neutrofilov (napríklad fagocytóza) spotrebúvajú askorbát a zvyšujú potrebu jeho dopĺňania. Dostatočná hladina askorbátu tiež znižuje aktiváciu prozápalových látok, ako je nukleárny faktor kappa B (NF-kappa B) v imunitných bunkách a chráni tak tkanivá pred vznikom chronického zápalu.²

Chemotaxia neutrofilov

Infiltrácia tkanív postihnutých infekciou neutrofilmi je predpokladom toho, aby mohli na potrebnom mieste ako základ plniť svoju funkciu. Deje sa tak prostredníctvom chemotaxie – influxom buniek na potrebné miesta pôsobením chemoatraktantov. Pohyb neutrofilov závisí od intracelulárnej hladiny askorbátu. Jeho deficit vedie k nedostatočnej chemotaxii neutrofilov do infikovaných tkanív. Pacienti so závažnými infekciami majú narušenú chemotaktickú aktivitu neutrofilov. 3. Predpokladá sa, že jedným z dôvodov tejto poruchy je deplécia vitamínu C, ktorá zvyčajne sprevádza závažné infekcie. Ako ukázali štúdie u pacientov s rekurentnými infekciami (ktoré zvyčajne sprevádza deficit askorbátu), narušenú chemotaxiu neutrofilov je možné obnoviť podávaním vysokých dávok vitamínu C (v gramoch). Iná štúdia ukázala, že podávanie vyšších dávok vitamínu C novorodencom so suspektnou sepsou vedie k významnému zlepšeniu chemotaxie neutrofilov. Význam vitamínu C pre funkciu chemotaxie ukázala štúdia, v ktorej aj u pacientov trpiacich geneticky podmienenou imunodeficienciou s poruchou funkcie neutrofilov – chronickou granulomatóznou chorobou (*chronic granulomatous disease, CGD*) pomohlo zlepšeniu antiinfekčnej aktivity týchto buniek a viedlo vo výsledku k zlepšeniu stavu pacientov s týmto ochorením.¹

Fagocytóza a likvidácia patogénov

Ďalšou fázou aktivity neutrofilov v mieste infekcie je fagocytóza patogénnych mikróbov. V neutrofiloch sa tvorí fagozóm, ktorý patogény izoluje a zničí za účasti kyslíkových radikálov (ROS) a ďalších intracelulárnych oxidantov vznikajúcich za prispenia enzýmu superoxiddismutázy. Priebeh fagocytózy závisí od dostatočnej intracelulárnej hladiny vitamínu C. Táto súvislosť bola preukázaná v klinických štúdiách u osôb s deficitom askorbátu a zníženou schopnosťou fagocytózy; po suplementácii dávok vitamínu C v gramoch sa u nich funkcia fagocytózy zlepšila až o 20 %, čo sa prejavilo aj na zlepšení ich klinického stavu. Aj u pacientov s recidivujúcimi infekciami, pre ktoré je charakteristická porucha fagocytózy (táto porucha sa prejavuje zvýšenou mortalitou), sa v klinickej štúdií po podávaní vysokých (gramových) dávok fagocytóza výrazne zlepšila.¹

Apoptóza a odpratávanie neutrofilov

Len čo neutrofilny pritiažené chemotaxiou do infikovaných tkanív dokončia proces fagocytózy a likvidácie patogénov, je potrebné, aby zanikli apoptózou a boli z postihnutého tkaniva odpratané. Apoptóza sa uskutočňuje za účasti kaspáz, enzýmov, ku ktorých ochrane prispieva vitamín C. Makrofágy vyčerpané neutrofilny fagocytujú. Tým je ukončený akútny, fyziologický zápal. Makrofágy tým zabraňujú rozvoju chronického zápalu. Vitamín C má zásadný význam pre tento proces ukončovania zápalovej fázy. Deficit vitamínu C, ktorý je častý napríklad u pacientov so závažnými infekciami, vedie k oslabeniu procesu ukončenia fázy akútneho zápalu. Je narušený proces apoptózy

neutrofilov, tieto bunky nekrotizujú a uvoľňujú sa z nich látky, ktoré vedú ku chronizácii zápalu a poškodeniu okolitého tkaniva. Ďalšou možnosťou je vznik tzv. NETózy. Tento proces súvisí so vznikom tzv. neutrofilových extracelulárnych pascí (NET, *neutrophil extracellular traps*), čo je sieť pozostávajúca z vlákien DNA, histónov a enzýmov, ktorá za fyziologických okolností slúži na zachytenie patogénov. Pri deficite askorbátu a silnej infekcii môže táto sieť poškodiť tkanivá a viesť k orgánovému zlyhaniu. Ako ukázali štúdie, tomuto škodlivému procesu môžeme zabrániť zvýšenou suplementáciou vitamínu C.¹

Funkcia lymfocytov

Podobne ako fagocyty, aj B-lymfocyty, T-lymfocyty a NK bunky (*natural killers*) akumulujú za fyziologických podmienok vysoké koncentrácie vitamínu C. Akumulácia sa uskutočňuje aktívne prostredníctvom transportérov SVCT. Vitamín C hrá vo funkcii lymfocytov dôležitú rolu, a to v niekoľkých smeroch, napríklad svojím ochranným antioxidantným účinkom, zvyšujúcim odolnosť voči vonkajším deštruktívnym vplyvom podporou ich proliferácie. Askorbát tým prispieva k zlepšeniu ich funkcie, ktorá sa napr. u B-lymfocytov prejavuje adekvátnou produkciou protilátok. Aj pri NK bunkách prispieva askorbát k zabezpečeniu ich proliferácie, diferenciácie a adekvátnej funkcie, ktorá spočíva predovšetkým v cytotoxickom pôsobení na vírusom napadnuté (ale i nádorové) bunky. Uvádza sa, že v mechanizme pôsobenia vitamínu C na lymfocyty sa uplatňujú tiež epigenetické mechanizmy, napríklad v procese demetylácie DNA a histónu.^{1,4,5}

Mediátory zápalu

Cytokíny patria k hlavným mediátorom secernovaným bunkami vrodenej i adaptívnej imunity v reakcii na infekciu. Niektoré majú prozápalové pôsobenie, iné protizápalové účinky. Vitamín C hrá v regulácii expresie a pôsobenia rôznych cytokínov komplexnú rolu, všeobecne potláča produkciu prozápalových cytokínov a podporuje tvorbu protizápalových cytokínov v rôznych bunkách (vrátane napr. mikroglií v CNS). Napríklad pridanie vitamínu C k monocytom pacientov s bronchopneumóniou znížilo produkciu prozápalových cytokínov, napr. IL-6. Vitamín C má prospešný vplyv aj na ďalšie mediátory imunitného systému, napríklad zvyšuje produkciu interferónu pri vírusových infekciách.^{1,6}

Vitamín C a infekčné ochorenia

Vďaka významnému vplyvu vitamínu C na imunitný systém vedie jeho deficit k oslabeniu obranyschopnosti a k zvýšenej náchylnosti na infekčné ochorenia. Ako ukázali štúdie, pacienti s akútnymi respiračnými chorobami ako napr. bronchopneumónia trpia často deficitom vitamínu C 6. Suplementácia tohto vitamínu u pacientov s respiračnými infekciami vedie k odstráneniu tohto deficitu a k zlepšeniu klinického obrazu. 7. Deficit vitamínu C, ktorý často predchádza vzniku infekčných ochorení, sa samotným priebehom ochorenia ďalej prehľbuje vďaka zvýšenej spotrebe vitamínu sprevádzajúcej intenzívnejší metabolizmus v priebehu zápalu. To je aj dôvod, prečo sú požiadavky na jeho suplementáciu ako súčasť liečby infekčných ochorení podstatne väčšie než dávky preventívne.¹

Vitamín C a protinádorová imunita

Okrem mechanizmov posilňovania protiinfekčnej imunity podporuje vitamín C aj protinádorovú imunitu. Niektoré mechanizmy sa prekrývajú. Ako sme uviedli, vitamín C podporuje aktivitu NK buniek, ktoré hrajú významnú rolu nielen v protivírusovej, ale aj v protinádorovej imunite (cytotoxické pôsobenie). Ďalej vitamín C tým, že pôsobí antioxidantne a znižuje aktivitu niektorých

prozápaloých cytokínov, obmedzuje celkovú zápalovú aktivitu, ktorá hrá v etiológii malígnych ochorení významnú rolu. Niektoré mechanizmy pôsobenia vitamínu C sú špecificky protinádorové. Jedným z nich je vplyv na zvyšovanie expresie MHC *class I* na malígnych bunkách. Tým vitamín C zvyšuje rozoznateľnosť týchto buniek T lymfocytmi, ktoré potom na nádorové bunky pôsobia cytotoxicky a likvidujú ich. 9,10. Vitamín C tým obmedzuje tzv. *immune escape*, t. j. únik malígnych buniek z imunitného systému. Ďalším mechanizmom, ktorým vitamín C bráni *immune escape*, je *down*-regulácia cytokínu IL-18, ktorý hrá dôležitú rolu v úniku malígnych buniek imunitnému systému. Okrem toho môže vitamín C pôsobiť na šírenie malígneho procesu prostredníctvom inhibície angiogenézy, ovplyvnením transkripčného faktora NF-KB a ďalšími mechanizmami. Pre onkologicky chorých má veľký význam aj antioxidačná ochrana zdravých tkanív vitamínom C. Použitie vysokodávkovaného, infúzne podávaného vitamínu C (IVC) ako komplementárneho liečiva pre onkologických pacientov je založené na overenom predpoklade, že títo pacienti trpia často deficitom vitamínu C, ktorý dosahuje preskorbutickú až skorbutickú úroveň. 11. Následkom tohto deficitu je pacient zvýšene vystavený oxidatívne stresu, ktorý podporuje malígnu transformáciu buniek, navyše onkologické liečivá často prehlbujú oxidatívny stres. Preto má podávanie vysokých dávok vitamínu C svoje miesto v komplementárnej liečbe onkologicky chorých.¹²

Vitamín C a alergie

V súvislosti s imunitným systémom a rolou vitamínu C treba spomenúť aj alergické ochorenia. Alergie možno súhrnne charakterizovať ako patologické reakcie imunitného systému na vonkajšie noxy. Aj pri týchto ochoreniach môže mať význam vitamín C nielen svojím priamym pôsobením na imunitu, ale predovšetkým na oxidatívny stres. Ako ukázal napríklad výskum molekulárnych redoxných mechanizmov u pacientov s bronchiálnou astmou, oxidatívny stres a s ním spojený zápalový proces hrá v etiológii významnú rolu, a je preto logické považovať ho za jeden z procesov, na ktorý by sa liečba alergických ochorení mala zamerať.¹³ Počas exacerbácie alergického zápalu sa zvyšuje produkcia ROS vďaka aktivite NADPH-oxidázy v membráne neutrofilov, makrofágov a eozinofilov a rozvíja sa oxidatívny stres. (V tejto súvislosti je zaujímavé, že NADPH-oxidáza je obsiahnutá aj v peľoch, čo pravdepodobne hrá rolu vo vzniku zápalu dýchacích ciest u alergikov po kontakte s peľmi.) K rozvoju alergických príznakov prispieva aj produkcia histamínu následkom degranulácie žírnych buniek a indukcie histidín dekarboxylázy pôsobením ROS počas alergického zápalu. Intenzitu oboch uvedených pochodov možno znížiť antioxidačným pôsobením vitamínu C. Pretože alergické ochorenia často sprevádza deficit askorbátu, vitamín C (vo vyšších dávkach a v primeranej forme, ktorá zabezpečí dostatočnú biologickú dostupnosť) vďaka svojmu antioxidačnému a protizápalovému pôsobeniu môže prispieť k liečbe exacerbácií alergických ochorení.¹⁴

Výskyt deficitu vitamínu C

Ako vyplýva zo zásadného významu vitamínu C pre imunitný systém, je jeho dostatočná hladina nevyhnutná pre všetky aspekty obranyschopnosti organizmu, nielen protiinfekčné, ale i protinádorové a pre prevenciu alergií. Fyziologická koncentrácia vitamínu C zodpovedá hodnotám vyšším ako 28 mikromolov/l, pásmo suboptimálnych hodnôt sa nachádza medzi 11 a 28 mikromolmi/l a ako deficit sa označujú hodnoty pod 11 mikromolov/l.¹⁵ Rad štúdií ukázal, že deficit vitamínu C je veľmi častý i v rozvinutých krajinách. Ako preukázal jeden z prieskumov, až pätina Európanov nemá dostatočný príjem vitamínu C.¹⁶ Hlavnými faktormi vzniku zníženej hladiny vitamínu C je strava chudobná na vitamíny, životné prostredie znečistené oxidantmi, fajčenie a nárast výskytu chronických ochorení, sprevádzaných oxidatívnym stresom a chronickým zápalom (tzv. *low-grade inflammation*), ktoré prispievajú ku zvýšenej spotrebe vitamínu C v organizme a poklesu jeho

systémovej hladiny. Medzi tieto ochorenia patrí napr. obezita či diabetes; nápadný je napr. častejší výskyt infekčných ochorení u diabetikov, ku ktorému prispievajú imunitné poruchy spojené s deficitom askorbátu. Tieto ochorenia ďalej prehlbujú deficit vitamínu C. Na orientačné zistenie deficitu je vhodné použiť napr. pásiky na detekciu askorbátu v moči, ktoré sú dostupné na našom trhu (vyr. Teco Diagnostics USA).

Zásady suplementácie

Zatiaľ čo na preventívnu suplementáciu vitamínu C stačia bežné perorálne formy (iba v dávkach do 400 mg; vyššie per os podané dávky sa následkom obmedzenej kapacity črevných transportérov nevstrebávajú a sú z tela vylúčené), je na kompenzáciu deficitu vhodná lipozomálna forma, ktorá sa vďaka ochrannej vrstve lipozómov výrazne lepšie vstrebáva (nie je viazaná na črevné transportéry s obmedzenou kapacitou) a umožňuje dosiahnutie podstatne vyššej plazmatickej hladiny. Pre výrazný deficit a ochorenia spojené s oxidatívnym stresom je tam, kde chceme dosiahnuť niekoľkonásobne vyššie plazmatické hladiny, vhodná intravenózna aplikácia dávok v gramoch.

Záver

Vitamín C je potrebný na adekvátnu funkciu vrodenej i získanej imunity. Ak ide o protiinfekčnú imunitu, podporuje rad jej zložiek. Zlepšuje kožnú a epiteliálnu bariérovú funkciu, tvoriacu základ obrany pred patogénnymi mikroorganizmami. Akumuluje sa vo fagocytujúcich bunkách a zvyšuje ich schopnosť chemotaxie a likvidácie patogénnych mikróbov. Je tiež potrebný na apoptózu a odpratávanie vyčerpaných neutrofilov z miest infekcie. Vitamín C ďalej podporuje diferenciáciu a proliferáciu a funkciu B- a T-lymfocytov a NK buniek. Deficit vitamínu C má za následok oslabenie imunity a zvýšený sklon k infekciám. Navyše samotné infekčné ochorenia zvyšujú nároky organizmu na prísun tohto vitamínu. Vitamín C podporuje aj niektoré mechanizmy protinádorovej imunity a pretože onkologické ochorenia sú spojené s deficitom askorbátu, je vhodná jeho zvýšená suplementácia aj u týchto pacientov. Medzi ochorenia spojené s oxidačným stresom patria aj alergie, spojené tiež veľmi často s deficitom askorbátu, preto je zvýšená suplementácia vitamínu C vhodná aj pri alergických ochoreniach. Vzhľadom na častý výskyt vitamínu C nielen pri všetkých typoch uvedených ochorení, ale v populácii vôbec je vhodné po tomto deficite pátrať a v indikovaných prípadoch podávať vitamín C ako v rámci prevencie, tak aj liečby uvedených ochorení (napr. v prevencii a liečbe infekčných chorôb). Liečebné použitie si vyžaduje podstatne vyššie dávkovanie než použitie preventívne. Dôležitý je aj výber takej liekovej formy, ktorá umožňuje optimálnu biologickú dostupnosť kyseliny askorbovej v organizme.

Literatúra

1. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. *Nutrients* 2017;9:1211.
2. Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms. *Int Wound J*2016;13:572–584.
3. Demaret J, Venet F, Friggeri A, et al. Marked alterations of neutrophil functions during sepsis-induced immunosuppression. *J Leukoc Biol*2015;98:1081-1090.
4. Tanaka M, Muto N, Gohda E, et al. Enhancement by ascorbic acid 2-glucoside or repeated additions of ascorbate of mitogen-induced IgM and IgG productions by human peripheral blood. *Jpn J Pharmacol*1994;66:451–456.
5. Manning J, Mitchell B, Appadurai DA, et al. Vitamin C promotes maturation of T-cells. *Antioxid Redox Signal*2013;19:2054–2067.
6. Kim Y, Kim H, Bae S, et al. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses

- through the production of Interferon- α/β at the initial stage of influenza A virus (H3N2) Infection. *Immune Netw* 2013;13:70-4.
7. Bakaev VV, Duntau AP. Ascorbic acid in blood serum of patients with pulmonary tuberculosis and pneumonia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:263–266.
 8. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. *Int J Vitam Nutr Res* 1994;64:212–219.
 9. Lee WJ. The prospect of vitamin C in cancer therapy. *Immune Netw* 2009;9:147-152.
 10. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, et al. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med* 2012;10:189.
 11. Mayland CR, Bennett MI, Allan K. Vitamin C deficiency in cancer patients. *Palliat Med* 2005;19:17-20.
 12. Padayatty SJ, Sun AY, Chen Q, et al.: Vitamin C: intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One* 2010;5:e11414.
 13. Jiang L, Diaz PT, Best TM, et al. Molecular characterization of redox mechanisms in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113: 137–142.
 14. Vollbracht C, Raithel M, Krick B, et al. Intravenous vitamin C in the treatment of allergies: an interim subgroup analysis of a long-term observational study. *J Intern Med Res* 2018;300060518777044.
 15. Cahill L, Corey PN, El-Soheby A. Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 2009;170:464-471.
 16. Vinas BR, Barba LR, Ngo J, et al. Projected prevalence of inadequate nutrient intakes in Europe. *Ann Nutr Metab* 2011;59:84–95.

MUDr. Pavel Kostiuk, CSc.
Edukafarm Praha