



Monika Błądek¹, Gabriela Barszcz¹, Julia Trojniak¹
Studenckie Koło Naukowe Biochemików URCell
Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych
Opiekun: dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, prof. UR

Problem terapii przeciwnowotworowych w XXI wieku

Nowotwory są jednym z najpoważniejszych problemów ówczesnego świata. Wiele z nich nie doczekało się na ten moment skutecznej terapii pozwalającej na całkowite wyleczenie pacjentów. Zważywszy na to, naukowcy tak bardzo skupiają swoją uwagę na poszukiwaniu innowacyjnych technik leczenia oraz środków umożliwiających uchronienie pacjentów onkologicznych przed szybką remisją choroby. Jedną z metod, która została w ostatnich latach poddana bardziej szczegółowym badaniom jest dieta ketogeniczna (*ketogenic diet* - KD).

Dieta ketogeniczna – nowa nadzieja w leczeniu onkologicznym?

Istnieje wiele dowodów na to, że sposób żywienia może wpływać na różne aspekty zdrowia człowieka. W rzeczywistości wiadomo, że dieta może zapobiegać lub prowadzić do rozwoju różnych patologii u ludzi, takich jak cukrzyca, nadciśnienie i hipercholesterolemia. Co ciekawe, dieta ma również wpływ na rozwój raka (np. związek ten badano w przypadku raka trzustki, okrężnicy, żołądka i piersi). Pomiędzy mechanizmami, które mogłyby wyjaśnić tę zależność, istnieje epigenetyka. W rzeczywistości, dzięki przeprogramowaniu epigenetycznemu, pewne substancje wprowadzone z dietą mogą wpływać na ekspresję genów, zwłaszcza tych genów zaangażowanych w proliferację i wzrost komórek. W ostatnich latach opublikowano kilka badań na temat roli, jaką dieta może mieć na wynik chemioterapii. W szczególności różne badania analizowały wpływ postu i diety ketogenicznej (KD) podczas chemioterapii.

W komórkach nowotworowych większość energii pochodzi z glukozy, nawet jeśli obecny jest tlen. To przejście od fosforylacji oksydacyjnej (OXPHOS) do glikolizy nazywa się efektem Warburga. Zwiększona glikoliza i zmniejszona aktywność cyklu kwasów trójkarboksylowych (TCA) oraz OXPHOS są obserwowane na bardzo wczesnym etapie nowotworzenia i stanowią jedną z cech charakterystycznych raka.

Dieta ketogeniczna (KD) jest obiecującą możliwością ukierunkowania tych zmian metabolicznych w komórkach nowotworowych. Ostatnie badania pokazują, że ma ona potencjalnie ma działanie ograniczające wzrost guza, chroni zdrowe komórki przed uszkodzeniem przez chemioterapię lub radioterapię, przyspiesza toksyczność chemioterapeutyczną wobec komórek rakowych i łagodzi stany zapalne. Dieta ketogeniczna w porównaniu do standardowej terapii przeciwnowotworowej jest tania, łatwa do zastosowania i dobrze tolerowana.

Ostatnie badania wykazały rolę diety podczas chemioterapii, ponieważ może ona zmienić skuteczność terapii. W związku z tym Hopkins i in. [4] wykazali na modelach mysich, że hiperglikemia i następujący po niej wzrost insuliny może osłabić skuteczność chemioterapii. Co więcej, w ostatnich latach w różnych badaniach badano również rolę niektórych rodzajów specyficznych diet, takich jak dieta na czczo i KD [5] podczas chemioterapii, próbując wyjaśnić, czy te podejścia mogą poprawić wyniki chemioterapii. Większość z tych badań przeprowadzono na modelach zwierzęcych i tylko niektóre doświadczenia dotyczą ludzi.

Uzasadnieniem zapewnienia bogatej w tłuszcze, niskowęglowodanowej diety w leczeniu raka jest zmniejszenie poziomu glukozy w krążeniu i wywołanie ketozy, tak że komórki rakowe są pozbawione energii, podczas gdy normalne komórki dostosowują swój metabolizm, aby wykorzystywać ciała ketonowe i przeżyć. Ponadto, poprzez obniżenie poziomu glukozy we krwi, obniża się poziom insuliny i insulinopodobnego czynnika wzrostu, które są ważnymi czynnikami proliferacji komórek nowotworowych. Utlanie kwasów tłuszczowych zachodzi głównie w mitochondriach i jest zależne od wydajnej i dobrze zintegrowanej aktywności mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów.

Uważa się, że mitochondria komórek rakowych mają nieefektywność w aktywności mitochondrialnego łańcucha transportu elektronów, co prowadzi do podwyższenia poziomu tlenu i zwiększają metabolizm glukozy w celu wygenerowania redukujących ekwiwalentów w celu skompensowania nadmiaru H₂LUB2. Hipoteza jest taka, że ograniczenie spożycia glukozy i zwiększenie uzależnienia od utleniania kwasów tłuszczowych podczas konsumpcji KD selektywnie zwiększałoby wrażliwość komórek nowotworowych w porównaniu z normalną wrażliwością komórek na promieniowanie i chemioterapię dzięki mechanizmowi obejmującemu stres oksydacyjny

Dieta ketogeniczna jest dietą wysokotłuszczową, z niskim spożyciem węglowodanów i odpowiednim spożyciem białka. Początkowo została opracowana jako sposób leczenia padaczki.

Klasyczna KD jest zazwyczaj zaprojektowana tak, aby dostarczać 90% kalorii z tłuszczu, 8% z białka i 2% z węglowodanów przy stosunku tłuszczu do białka + węglowodanów 4:1. KD była dobrze tolerowana przez większość pacjentów włączonych do wybranych badań, a zdarzenia niepożądane były nieistotne.

W większości przeprowadzonych badań przedklinicznych KD spowalniała wzrost guza, zwiększała wskaźnik przeżycia opóźniając inicjację guzów a także odwracała proces indukowanej rakiem kacheksji. W wielu badaniach dieta ketogeniczna powodowała uwrażliwienie komórek nowotworowych na klasyczne chemo- i radioterapie. Badania przeprowadzone na różnych modelach komórek nowotworowych myszy wskazywały na to że dieta ketogeniczna zwiększała efektywność celowanej terapii, co sugerowało że może być ona częścią złożonej terapii. Niektóre z przeprowadzonych badań wskazywały również na wpływ omawianej diety na tworzenie przerzutów, jednak przesłanki te wymagają dalszych badań i potwierdzenia.

Dieta ketogeniczna oprócz wpływu na rozwój guzów nowotworowych ma też ogólny wpływ na organizm człowieka. Korzyści płynące ze stosowania tej diety wskazują na ogólny polepszenie stanu zdrowia jak i jakości życia pacjentów. Badania wskazują na polepszenie profilu lipidowego u pacjentów stosujących tę dietę. Co więcej w większości badań w wyniku stosowania KD uzyskano spadek masy ciała a u pacjentów kachetycznych jej wzrost, co w perspektywie wiedzy o wpływie masy ciała na rozwój chorób pokazuje kolejną zaletę diety ketogenicznej.

Potencjalne mechanizmy oddziaływania diety ketogenicznej w procesie tworzenia guzów nowotworowych:

- wpływ na metabolizm glukozy komórek nowotworowych
- wpływ na metabolizm mitochondrialny komórek nowotworowych
- wpływ na metabolizm aminokwasów komórek nowotworowych
- wpływ na angiogenezę, unaczynienie i środowisko otaczające komórki nowotworowe
- regulacja ekspresji genów

Wnioski:

Dieta ketogeniczna prawdopodobnie tworzy niekorzystne środowisko metaboliczne dla komórek nowotworowych i dlatego może być uważana za obiecujący adiuwant jako wieloczynnikowa terapia specyficzna dla pacjenta. Większość badań przedklinicznych i kilka badań klinicznych przemawia za stosowaniem diety ketogenicznej w połączeniu ze standardowymi terapiami w oparciu o jej potencjał do wzmacniania efektów przeciwnowotworowych klasycznej chemo- i radioterapii, jej ogólne dobre bezpieczeństwo i tolerancję oraz poprawę jakości życia. Jednak w celu dalszego wyjaśnienia mechanizmów diety ketogenicznej jako terapii i oceny jej zastosowania w praktyce klinicznej potrzebne są dalsze badania molekularne, a także jednolicie kontrolowane badania kliniczne.

Niestety, mimo faktu, że różne badania laboratoryjne i badania na zwierzętach potwierdzają korzyści z KD i postu, niewiele danych jest obecnie dostępnych dla ludzi: potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić dane przedstawione w tym przeglądzie.

Referencje:

1. Weber D.D., Aminzadeh-Gohari S., Tulipan J., Catalano L., Feichtinger R.G., Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer - Where do we stand?. *Mol Metab.* 2020(33):102-121.
2. Weber D.D., Aminzadeh-Gohari S., Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging (Albany NY).* 2018(10):164-165.
3. Plotti F., Terranova C., Luvero D., et al. Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy.* 2020 (65):77-84.
4. Hopkins B.D., Pauli C., Du X., Wang D.G., Li X., Wu D., et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature.* 2018;560(7719):499-503.
5. O'Flanagan C.H., Smith L.A., McDonnell S.B., Hursting S.D. When less may be more: calorie restriction and response to cancer therapy. *BMC Med.* 2017;15:106.