

ZUR SOFORTIGEN FREIGABE

Orthomolekularer Medizinischer Informationsdienst, 11. November 2021

Zusammenfassung der jüngsten Forschung zu drei Nährstoffen im Kampf gegen Krebs

von Michael Passwater

OMNS (11. November 2021) Wir haben noch viel über die Vorbeugung und Behandlung von Krebs zu lernen. Jede Krankheit in der Kohorte der Krebserkrankungen ist potenziell eine andere Krankheit, die mit den spezifischen genetischen Mutationen zusammenhängt, die ihr zugrunde liegen. Im Interesse weiterer Bemühungen, unser Verständnis dieser komplexen Krankheiten zu verbessern, wird hier ein aktueller Stand der Forschung zu drei essenziellen Nährstoffen vorgestellt: Vitamin C, Selen (Selenit und Methylselenocystein) und Vitamin E (Delta-Tocotrienol). Obwohl im Kampf gegen einige Krebsarten große Fortschritte erzielt wurden, sind viele Krebsarten nach wie vor buchstäblich ein Todesurteil. Jedes Jahr wird bei mehr als 1,3 Millionen Menschen in den Vereinigten Staaten eine der zehn tödlichsten Krebsarten diagnostiziert, und mehr als 400.000 Menschen sterben an diesen gefürchteten Krankheiten.

2021 geschätzte Krebstodesfälle und Neuerkrankungen in den Vereinigten Staaten [1]

Krebsart	Todesfälle	Neuerkrankungen	Verhältnis Todesfälle zu Neuerkrankungen
Lunge (inkl. Bronchien)	131.880	235.760	0,559
Dickdarm und Enddarm (kombiniert)	52.980	149.500	0,354
Bauchspeicheldrüse	48.220	60.430	0,798
Brust	43.600 - Frauen 530 - Männer	281.530 - Frauen 2.600 - Männer	0,155 0,204
Prostata	34.130	248.530	0,137
Leber und intrahepatischer Gallengang	30.230	42.230	0,716
Leukämie (alle Typen)	23.660	61.090	0,387
Non-Hodgkin-Lymphom	20.720	81.560	0,254
Blase	17.200	83.730	0,205
Niere (Nierenzellen und Nierenbecken)	13.780	76.080	0,181
Summe der 10 tödlichsten Krebsarten in USA	416.930	1.323.040	0,315

Ascorbinsäure (Vitamin C)

Per Definition ist ein Vitamin lebensnotwendig, und Vitamin C (Ascorbinsäure) bildet da keine Ausnahme. Die gesundheitlichen Vorteile von Vitamin C sind so umfangreich, dass es auch ohne seine starke Anti-Tumor-Wirkung ein wichtiges Mittel im Kampf gegen Krebs wäre. Vitamin C ist

wichtig für viele Aspekte der Gesundheit des Immunsystems und der Endothelzellen; für die Synthese von Katecholaminen, Carnitin, Neuropeptiden, Neurotransmittern, Kollagen und Elastin; für den Abbau von L-Tyrosin und des hypoxischen induzierbaren Faktors 1-alpha (HIF-1a); für die Epigenomregulierung; für die Umprogrammierung von somatischen Stammzellen; und für die Redoxregulierung, einschließlich des Abfangens schädlicher freier Radikale, der Unterbrechung von Ketten der Lipidperoxidation und der Wiederverwertung anderer Antioxidantien. [2-8]

1976 berichteten Cameron und Pauling über eine längere Überlebenszeit bei Krebspatienten im Endstadium, die Vitamin C erhielten. [9] War dies auf eine Verbesserung der Konstitution der Patienten zurückzuführen oder auf eine tumorhemmende Wirkung oder auf beides? Heute weiß man, dass hohe Dosen von Vitamin C eine prooxidative Wirkung haben können, insbesondere in Kombination mit Eisen, das selektiv Tumorzellen abtöten kann, die weniger Katalase enthalten als gesunde menschliche Zellen. [10, 11] Das Enzym Katalase ist für fast alle Zellen notwendig, um Wasserstoffperoxid zu entfernen, das freie Radikale verursacht und die Biomoleküle der Zelle, einschließlich Proteine und DNA, schädigen kann. Außerdem kann Vitamin C den "Warburg-Effekt" in Tumorzellen unterbrechen. [12,13,14] Der Warburg-Effekt ist die Tendenz von Tumorzellen, für die Produktion von Zellenergie (ATP) von mitochondrialer oxidativer Phosphorylierung auf aerobe Glykolyse umzuschalten. Die aerobe Glykolyse verringert zwar die Effizienz der Energieproduktion (2 ATP-Moleküle pro Glukosemolekül im Vergleich zu 36 ATP-Molekülen pro Glukosemolekül), erhöht aber die Fähigkeit der Zelle, sich zu vermehren. Die Effizienz ist nur wichtig, wenn die Ressourcen knapp sind. In einer glukosereichen Umgebung reichen 2 ATP-Moleküle pro Glukose völlig aus und ermöglichen es, dass mehr Glukose zusammen mit der Aminosäure Glutamin die für die Bildung weiterer Tumorzellen erforderlichen Strukturen bildet. Dieser primitive, aber stromlinienförmige Tumorstoffwechsel ermöglicht es, dass Glukose und Glutamin im Überfluss zur Verfügung stehen, um den biochemischen Bedarf für Zellwachstum und -teilung zu decken. Viele Tumorzellen überexprimieren Glukosetransporter, insbesondere GLUT1, um die Aufnahme von Glukose zu erhöhen. Ascorbinsäure und insbesondere oxidierte Ascorbinsäure (Dehydroascorbinsäure) ähnelt in ihrer molekularen Form der Glukose und kann durch diese Membrantransportkanäle in die Zellen gelangen. Dies unterbricht nicht nur die Glukoseversorgung der Tumorzelle, sondern ermöglicht auch eine erhöhte Vitamin-C-Konzentration in der Zelle, wo sie epigenetische Wirkungen wie eine erhöhte Aktivität des TET-Enzyms und eine Reexpression von Tumorsuppressorgenen hervorrufen oder durch eine Stoffwechselunterbrechung den Zelltod verursachen kann. Die Verarmung des intrazellulären Glutathions führt zur Inaktivierung der Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase und zur Hemmung der Glykolyse. Bei hohen Vitamin-C-Konzentrationen wird die Abhängigkeit einiger Tumorzellen von der aeroben Glykolyse zu ihrer "Achillesferse". [15]

In den letzten Jahren haben Zellkulturstudien und klinische Studien am Menschen bestätigt, dass Tumorzellen mit KRAS- und BRAF-Mutationen durch angemessene Vitamin-C-Dosen selektiv abgetötet werden können. [16] KRAS- und BRAF-Mutationen sind bei soliden Tumoren häufig, insbesondere bei Bauchspeicheldrüsen-, Dickdarm- und Lungenkrebs. Synergistische Effekte wurden durch die Kombination von Vitamin C mit einigen Chemotherapeutika, Strahlenbehandlungen oder in Verbindung mit einer Fastendiät beobachtet. [17-23] Mark Levine, Channing Paller, Tami Tamashiro, Thomas Luechtefeld und Amy Gravell haben kürzlich 53 klinische Krebsstudien mit intravenöser und/oder oraler Vitamin-C-Gabe ausgewertet. [15] Diese Studien geben ein klares Sicherheitssignal, wenn Patienten mit Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel von der hochdosierten IVC-Gabe ausgeschlossen werden. Die meisten Studien waren klein und betrafen eine Vielzahl von Krebsarten im Spätstadium. Dennoch gab es ermutigende Signale, einschließlich einiger Patienten, die überlebten und Jahre später schließlich an anderen Ursachen als Krebs starben. Studien zum duktalem Adenokarzinom der Bauchspeicheldrüse (PDAC, *pancreatic ductal adenocarcinoma*) zeigen eine mediane Überlebenszeit nach der Diagnose von 3,5 Monaten ohne Behandlung, 6,7 Monaten bei Behandlung mit Gemcitabin, 8,5 - 13 Monaten

bei Behandlung mit Gemcitabin und Nab-Paclitaxel und 15,1 Monaten bei Verwendung von IVC mit oder ohne Gemcitabin. [17,24] Es ist wahrscheinlich, dass mit einer Verfeinerung der Dosierung und des Verabreichungsweges, einem früheren Eingreifen und einer besseren Kenntnis darüber, welche Tumore am empfindlichsten auf eine hochdosierte Vitamin-C-Therapie reagieren, konsistentere positive Ergebnisse erzielt werden.

Drei vielversprechende aktive klinische Studien:

Eine Phase-II-Studie mit pharmakologischem Ascorbat, Gemcitabin und Nab-Paclitaxel bei metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs (PACMAN 2.1; University of Iowa Holden Comprehensive Cancer Center) [25]

Eine Phase-II-Studie mit hochdosierter intravenöser Vitamin-C-Infusion bei Patienten mit resektierbaren oder metastasierten soliden bösartigen Tumorerkrankungen (Weill Cornell Medicine, NYC) [26]

Zum Herunterladen einer informativen Beschreibung von "IV Vitamin C for Cancer Care", klicken Sie bitte auf <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2017/09/IVChandout.pdf>. (Riordan Clinic, Kansas, >250.000 IVC-Behandlungen durchgeführt) [27]

Selen

Selen ist ein für die menschliche Gesundheit essentieller Mikronährstoff. Es gibt 25 menschliche Selenoproteine, von denen bekannt ist, dass sie an zahlreichen Funktionen im gesamten Körper beteiligt sind, einschließlich der Gesundheit von Gehirn, Blutgefäßen, Herz und Immunsystem. Diese Proteine erfüllen verschiedene Funktionen, darunter Antioxidantien- und Redox-Recycling, Gen-"Korrekturlesen", Vitamin-D-Stoffwechsel und Blutstillung. Wie Vitamin C wäre Selen, selbst wenn es keine direkte Tumorstoffwirkung hätte, ein wichtiges Instrument im Kampf für das Wohlbefinden und gegen Krebs. [28-31]

HLA-E ist ein "Tarnprotein", das von einigen Tumoren exprimiert wird, um sich vor dem Immunsystem zu verstecken. Das Protein gaukelt dem Immunsystem vor, die Tumorzelle sei eine normale Zelle. Vor einem Jahrzehnt konnte gezeigt werden, dass Selenit die HLA-E-Expression auf Tumorzellen reduziert, ja fast eliminiert. Die Tumorzellen wurden dadurch anfällig für die Zerstörung durch Natürliche Killerzellen (Immunzellen, die kranke Zellen aus dem Körper entfernen). [32] Eine kürzlich durchgeführte Studie mit 243 PDAC-Patienten zeigte, dass eine höhere HLA-E- und HLA-G-Expression (ein ähnliches Protein) mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden war. [33] Die Verringerung der Tarnmembranproteine HLA-E und HLA-G durch Selenit optimiert nicht nur die Gesundheit der Gewebe im gesamten Körper, sondern kann auch ein nützliches Instrument im Kampf gegen Krebs sein. Bemerkenswert ist, dass Selenomethionin (SeMet) keinen Einfluss auf die HLA-E-Expression der Tumorzellen hatte. Selenomethionin war die Form von Selen, die in der SELECT-Studie verwendet wurde, die keinen Nutzen von Selen bei der Prostatakrebsprävention zeigte. Neben der unglücklichen Wahl des Selenpräparats wies die Studie noch weitere Mängel auf, darunter das Fehlen eines Unterschieds im Selenspiegel zwischen der Kontroll- und der Testgruppe. Methylselenocystein (MSC) war die Form von Selen, die in der Studie zur ernährungsbedingten Krebsprävention (NPC) verwendet wurde und einen Nutzen zeigte. MSC ist auch die dominierende Form von Selen in Brokkoli, Kohl, Zwiebeln und Knoblauch. Im Jahr 2014 wurde gezeigt, dass MSC vor der Toxizität von vier Chemotherapeutika (Cyclophosphamid, Cisplatin, Oxalplatin und Irinotecan) schützt und die Antitumoraktivität erhöht. [34]

In jüngster Zeit hat eine Phase-I-Studie in Stanford, bei der Selenit und Strahlentherapie beim Menschen eingesetzt wurden, die weitere Untersuchung von Selenit gegen Krebs bestätigt. [35] Darüber hinaus zeigten *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien (Mäuse) an der Universität von Grenada eine starke Antitumorwirkung von Selenit gegen Bauchspeicheldrüsenkrebs, sowohl allein als auch in Kombination mit Gemcitabin. [36]

Delta-Tocotrienol

Vitamin E ist ein essentieller Nährstoff für den Menschen. Vitamin E ist ein lipidlösliches Antioxidans. Es gibt 8 verschiedene Moleküle in der Vitamin-E-Familie, die für den Menschen von Bedeutung sind. Sie besteht aus 4 Tocopherolen (alpha, beta, gamma, delta) und 4 Tocotrienolen (alpha, beta, gamma, delta). Die Tocotrienole sind kleiner als die Tocopherole und ungesättigt. Tocotrienole haben eine Halbwertszeit von etwa 4 Stunden, während Tocopherole eine Halbwertszeit von 20 Stunden haben. Delta-Tocotrienol (VEDT = Vitamin E Delta Tocotrienol) ist das kleinste Mitglied der Vitamin-E-Familie, da es den kürzesten "Schwanz" hat. Seine geringe Größe ermöglicht dem Delta-Tocotrienol eine größere Mobilität innerhalb der Lipidschichten der Zellmembranen.

Studien haben gezeigt, dass Tocotrienole die Aktivität des Nuklearfaktors kappa B (NF-kB) und das Überleben menschlicher Bauchspeicheldrüsenkrebszellen hemmen, wobei VEDT die stärkste Wirkung hat. [37] NF-kB ist an Immun- und Entzündungsreaktionen sowie an der Regulierung der zellulären Genexpression, Proliferation, Differenzierung und des Überlebens beteiligt. Es hat sich auch gezeigt, dass VEDT die Wirkung von Gemcitabin in Bauchspeicheldrüsenkrebszellen verstärkt. [38-40] Darüber hinaus hat sich gezeigt, dass VEDT stammähnliche PDAC-Zellen hemmt. VEDT hemmt signifikant das Wachstum und die Metastasierung dieser Zellen, einschließlich der Hemmung des Wachstums und der Metastasierung von Gemcitabin-resistenten stammzellartigen PDAC-Zellen. [41] Eine klinische Phase-I-Studie am Moffitt Cancer Center in Tampa, Florida, zeigte, dass 200 bis 1600 mg VEDT, die täglich über zwei Wochen oral eingenommen wurden, gut verträglich waren und bei duktalem Pankreaskrebszellen signifikant die Apoptose (Zelltod) auslösten. [42] Eine Anti-Tumor-Wirkung sowie eine Verringerung der Nebenwirkungen einer Chemotherapie wurden auch bei anderen soliden Tumoren nachgewiesen. [43-56]

Um zu verhindern, dass die größeren Tocopherole die Absorption der kleineren Tocotrienole blockieren, ist es am besten, die gleichzeitige Einnahme von Tocopherolen und Tocotrienolen zu vermeiden. [57-63] Es hat sich gezeigt, dass die zweimal tägliche Einnahme von Tocotrienolen nach drei Tagen zu einem "steady-state" (stationärer Zustand) führt.

Zusammenfassung

Die Redox-Synergie von Vitamin C, Vitamin E und selenhaltigen Glutathionperoxidasen wird seit den 1960er und 1970er Jahren erforscht. Studien, die sich auf einzelne Nährstoffinterventionen mit und ohne Chemotherapie und Bestrahlung konzentrierten, haben einen Nutzen beim Menschen nahegelegt, wobei mit jedem Jahrzehnt immer spezifischere Mechanismen und Behandlungsdetails entdeckt wurden. Im Laufe der Zeit wurde ein beruhigendes Sicherheitsprofil von Nährstoffinterventionen mit und ohne herkömmliche Chemotherapie und Bestrahlung erstellt. Weitere Studien zur genaueren Bestimmung der wirksamsten Behandlungsform für jeden Tumortyp

sowie der besten Behandlungsmethode, -dosis und -kombination sind wichtige nächste Schritte, um die Zuverlässigkeit und Wirksamkeit der Vorbeugung und Behandlung der vielen Krebsarten zu verbessern. Die Kombination von Nährstoffen, von denen bekannt ist, dass sie synergistisch wirken, und die gleichzeitige Einschränkung von Glukose und Glutamin, die für den Stoffwechsel vieler Tumorzellen von zentraler Bedeutung sind, kann die Wirksamkeit von Behandlungsstrategien optimieren.

Bei der Nährstofftherapie - der orthomolekularen Medizin - muss man sich nicht zwischen dem Angriff auf den Tumor und der Stärkung des Wirts entscheiden. Die Behandlungen wirken oft auf beides gleichzeitig.

Grundlegende Unterstützung

Ein NAD-Mangel ist mit einem höheren Risiko für Mutagenese bei Krebs verbunden, und dies lässt sich wahrscheinlich am besten durch die tägliche Einnahme von Niacin vermeiden, z. B. mit 3x25-100 mg/d beginnen, um sich an den Flush (*Hitzewallung mit Hautrötung*) zu gewöhnen, und dann langsam auf 3x500-1.000 mg/d hocharbeiten. [64] Sie können mit dem Kauf von 100 mg-Tabletten beginnen und diese zunächst halbieren oder vierteln.

Bei Krebspatienten verursacht die Chemotherapie häufig einen NAD-Mangel, der am besten mit Niacinamid ausgeglichen wird; z.B. 3x500 mg/d. [64]

Diätetische Relevanz, Glutamin-Restriktion mit Niacinamid; Glukose-Einschränkung und ketogene Diät wird empfohlen. [64]

Vitamin D3 zur Aufrechterhaltung eines Vitamin-D-Plasmaspiegels von > 40 ng/ml. Testen Sie eine Dosis von 125 mcg/d (5000 i.E.) D3 mit 100 mcg/d K2 über 4 Monate, bevor Sie einen Bluttest für Vitamin D durchführen lassen.

100 - 200 mcg/d Selen als Methyl-Selenocystein oder Selenhefe

300 mg/d Alpha-Liponsäure

1-2 g Vitamin C zu jeder Mahlzeit

Sport treiben

Kultivieren Sie ein fröhliches Herz [65].

Erweiterte Unterstützung

Vitamin C in geteilten Dosen über den Tag verteilt bis zur Darmtoleranz; erwägen Sie Mischungen aus fett- und wasserlöslichen Formen.

IVC (*intravenöse Vitamin C Infusionen*), wenn die G6PD-Werte angemessen sind und IVC von einem zugelassenen medizinischen Anbieter erhältlich ist [66]

Natriumselenit, falls von einem zugelassenen medizinischen Anbieter erhältlich

Delta-Tocotrienol 300 - 1600 mg/d [42]

(Michael Passwater ist von der Amerikanischen Gesellschaft für Klinische Pathologie als Medizinischer Technologe, Spezialist für Immunhämatologie und Diplomierter Laborleiter zertifiziert. Er arbeitet seit 28 Jahren in klinischen Laboratorien und hat einen Abschluss in Medizintechnik von der University of Delaware).

Referenzen und weiterführende Literatur

1. National Cancer Institute. Common Cancer Types. <https://www.cancer.gov/types/common-cancers>
2. Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AME, de Waard MC. (2014) Vitamin C revisited. *Critical Care* 18:460-473. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25185110>
3. Manning J, Mitchell B, Appaduras DA, May JM, et al. (2013) Vitamin C Promotes Maturation of T-Cells. *Antioxid Redox Signal*. 19:2054-2067. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23249337>
4. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) Ascorbate stimulates endothelial nitric oxide synthase enzyme activity by rapid modulation of its phosphorylation status. *Free Radic Biol Med*. 2012 May 15; 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
5. May JM, Qu ZC. (2010) Ascorbic Acid Prevents Increased Endothelial Permeability Caused by Oxidized Low Density Lipoprotein. *Free Radical Res*. 44:1359-1368. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20815791>
6. Deicher R, Ziai F, Begknayer C, et al. (2005) Low Total Vitamin C Plasma Level Is a Risk Factor for Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 16:1811-1818. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15814831>
7. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem*, 274:8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
8. Leibovitz B, Siegel BV. (1978) Ascorbic acid, neutrophil function, and the immune response. *Int J Vitam Nutr Res*. 48:159-164. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/357320>
9. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
10. Schoenfeld JD, Sibenaller ZA, Mapuskar KA, et al (2017) O₂- and H₂O₂-Mediated Disruption of Fe Metabolism Causes the Differential Susceptibility of NSCLC and GBM Cancer Cells to Pharmacological Ascorbate. *Cancer Cell* 31: 487-500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28366679>
11. O'Leary BR, Alexander MS, Du J, et al (2020) Pharmacological ascorbate inhibits pancreatic cancer metastases via a peroxide-mediated mechanism. *Sci Rep* 10:17649 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33077776>.
12. Aguilera O, Muñoz-Sagastibelza M, Torrejón E, et al. (2016) Vitamin C uncouples the Warburg metabolic switch in KRAS mutant colon cancer. *Oncotarget*, 7:47954-47965. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27323830>
13. Suzuki T, Kishikawa T, Sato T, et al. (2021) Mutant KRAS drives metabolic reprogramming and autophagic flux in premalignant pancreatic cells. *Cancer Gene Ther*. Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33833413>
14. Gonzalez MJ, Seyfried T; Nicolson GL et al. (2018) Mitochondrial Correction: A New Therapeutic Paradigm for Cancer and Degenerative Diseases. *J Orthomolecular Med* 33: 4. <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/mitochondrial-correction-a-new-therapeutic-paradigm-for-cancer-and-degenerative-diseases>

15. Chen Q, Vissers MCM (2020) Cancer and Vitamin C. CRC Press. ISBN-13: 978-0367858049
16. Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. (2015) Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science* 350:1391-1396.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541605>
17. Polireddy K, Dong R, Reed G, et al. (2017) High Dose Parenteral Ascorbate Inhibited Pancreatic Cancer Growth and Metastasis: Mechanisms and a Phase I/IIa study. *Sci Rep* 7: 17188
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29215048>
18. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR. (2018) Pharmacologic ascorbate reduces radiation-induced normal tissue toxicity and enhances tumor radiosensitization in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 78:6838-6851. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30254147>.
19. Drisko JA, Serrano OK, Spruce LR, Chen Q, Levine M. (2018) Treatment of pancreatic cancer with intravenous vitamin C: a case report. *Anti-Cancer Drugs* 29:373-379.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438178>
20. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, et al. (2013) Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 71:765-775.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23381814>
21. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, et al. (2012) Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS ONE* 7(1):e29794. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22272248>
22. Mikirova N, Casciari J, Hunninghake R. (2019) Continuous Intravenous Vitamin C in the Cancer Treatment: Reevaluation of a Phase I Clinical Study. *Functional Foods in Health and Disease*. <https://riordanclinic.org/journal-article-archive/continuous-intravenous-vitamin-c-in-the-cancer-treatment-reevaluation-of-a-phase-i-clinical-study>
23. Di Tano M, Raucci F, Vernieri C, et al. (2020) Synergistic effect of fasting-mimicking diet and vitamin C against KRAS mutated cancers. *Nat Comm* 11:2332
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32393788>
24. Carr AC, Cook J. (2018) Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy -- Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front. Physiol.* 9:1182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190680>
25. Cullen JJ (2021) A Phase II Trial of Pharmacological Ascorbate, Gemcitabine, and Nab-Paclitaxel for Metastatic Pancreatic Cancer (PACMAN 2.1)
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02905578>
26. Shah MA, Khan U. (2021) A Phase II Study of High Dose Vitamin C Intravenous Infusion in Patients with Resectable or Metastatic Solid Tumor Malignancies.
https://jcto.weill.cornell.edu/open_clinical_trials/a-phase-ii-study-of-high-dose-vitamin-c-intravenous-infusion-in-patients-with-resectable-or-metastatic-solid-tumor-malignancies
27. Riordan Clinic (2021) High Dose IV Vitamin C (IVC)
<https://riordanclinic.org/what-we-do/high-dose-iv-vitamin-c>
28. Grimble RF. (2001) Nutritional modulation of immune function. *Proc. Nutr. Soc.* 60:389-397.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11681814>

29. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. (2003) Selenium in the immune system. *J. Nutr.* 133:1457S-1459S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730442>
30. Guillin OM, Vindry C, Ohlmann T, Chavatte L. (2019) Selenium, Selenoproteins, and Viral Infection. *Nutrients*, 11:2101. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31487871>
31. Huang Z, Rose AH, Hoffman PR. (2012) The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 16:705-743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21955027>
32. Enqvist M, Nilsson G, Hammarfjord O, et al, (2011) Selenite Induces Posttranscriptional Blockade of HLA-E Expression and Sensitizes Tumor Cells to CD94/NKG2A-Positive NK Cells. *J Immunol.* 187:3546-3554. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890659>
33. Hiraoka N, Ino Y, Hori S, et al. (2020) Expression of classical human leukocyte antigen class I antigens, HLA-E and HLA-G, is adversely prognostic in pancreatic cancer patients *Cancer Sci.* 111:3057-3070. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32495519>
34. Cao S, Durrani FA, Tóth K, Rustum YM. (2014) Se-methylselenocysteine offers selective protection against toxicity and potentiates the antitumor activity of anticancer drugs in preclinical animal models *Br J Cancer* 110:1733-1743. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24619073>
35. Knox SJ, Jayachandran P, Keeling CA, et al. (2019) Results from a Phase 1 Study of Sodium Selenite in Combination with Palliative Radiation Therapy in Patients with Metastatic Cancer. *Transl Oncol.* 12:1525-1531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31454725>
36. Doello K, Mesas C, Quiñero F, et al. (2021) The Antitumor Activity of Sodium Selenite Alone and in Combination with Gemcitabine in Pancreatic Cancer: An In Vitro and In Vivo Study. *Cancers.* 13:3169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34201986>
37. Husain K, Francois RA, Yamauchi T, et al. (2011) Vitamin E delta-tocotrienol augments the antitumor activity of gemcitabine and suppresses constitutive NF-kappaB activation in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther.* 10:2363-2372. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21971120>
38. Malafa MP, Sebt S, (2014) Delta-Tocotrienol Treatment and Prevention of Pancreatic Cancer. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, University of South Florida (Tampa): US Patent US 8,846,653. <https://patentimages.storage.googleapis.com/c7/ff/ef/b836e04b18be57/US8846653.pdf>
39. Hussein D, Mo H. (2009) d-Delta-tocotrienol-mediated suppression of the proliferation of human PANC-1, MIA PaCa-2, and BxPC-3 pancreatic carcinoma cells. *Pancreas.* 38:e124-e136. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346993>
40. Husain K, Centeno BA, Chen D-T, et al. (2013) Vitamin E delta-tocotrienol prolongs survival in the LSLKrasG12D/+;LSL-Trp53R172H/+;Pdx-1-Cre (KPC) transgenic mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Prev Res (Phila).* 6:1074-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23963802>
41. Husain K, Centeno BA, Coppola D, et al. (2017) d-Tocotrienol, a natural form of vitamin E, inhibits pancreatic cancer stem-like cells and prevents pancreatic cancer metastasis. *Oncotarget.* 8:31554-31567. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28404939>
42. Springett GM, Husain K, Neuger A, et al. (2015) A Phase I Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Presurgical Trial of Vitamin E d-tocotrienol in Patients with Pancreatic Ductal

Neoplasia EBioMedicine 2:1987-1995. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26844278>

43. Guthrie N, Gapor A, Chambers AF, Carroll KK. (1997) Inhibition of proliferation of estrogen receptor-negative MDA-MB-435 and -positive MCF-7 human breast cancer cells by palm oil tocotrienols and tamoxifen, alone and in combination. *J Nutr.* 127:544S-548S.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9082043>

44. Nesaretnam K, Stephen R, Dils R, Darbre P. (1998) Tocotrienols inhibit the growth of human breast cancer cells irrespective of estrogen receptor status. *Lipids.* 33:461-469.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9625593>

45. Shun M-C, Yu W, Gapor A, et al. (2004) Pro-apoptotic mechanisms of action of a novel vitamin E analog (alpha-TEA) and a naturally occurring form of vitamin E (delta-tocotrienol) in MDA-MB-435 human breast cancer cells. *Nutr Cancer.* 48:95-105. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>

46. Kaneko S, Sato C, Shiozawa N, et al. (2018) Suppressive Effect of Delta-Tocotrienol on Hypoxia Adaptation of Prostate Cancer Stem-like Cells. *Anticancer Res.* 38:1391-1399.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15203383>

47. Ji X, Wang Z, Geamanu A, et al. (2012) Delta-tocotrienol suppresses Notch-1 pathway by upregulating miR-34a in nonsmall cell lung cancer cells. *Int J Cancer.* 131: 2668-2677.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22438124>

48. Ji X, Wang Z, Sarkar FH, Gupta SV. (2012) Delta-tocotrienol augments cisplatin-induced suppression of non-small cell lung cancer cells via inhibition of the Notch-1 pathway. *Anticancer Res.* 32:2647-2655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22753722>

49. Nasr M, Nafee N, Saad H, Kazem A. (2014) Improved antitumor activity and reduced cardiotoxicity of epirubicin using hepatocyte-targeted nanoparticles combined with tocotrienols against hepatocellular carcinoma in mice. *Eur J Pharm Biopharm.* 88:216-225.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24813390>

50. Wada S, Naito Y, Matsushita Y, et al. (2017) Delta-tocotrienol suppresses tumorigenesis by inducing apoptosis and blocking the COX-2/PGE2 pathway that stimulates tumor-stromal interactions in colon cancer. *J Funct Foods.* 35:428-435.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464617303183>

51. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) Delta-Tocotrienol treatment is more effective against hypoxic tumor cells than normoxic cells: potential implications for cancer therapy. *J Nutr Biochem.* 26:832-840. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979648>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25979648>

52. Zhang J-S, Li D-M, He N, et al. (2011) A paraptosis-like cell death induced by delta-tocotrienol in human colon carcinoma SW620 cells is associated with the suppression of the Wnt signaling pathway. *Toxicology.* 285:8-17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21453743>

53. Sun W, Wang Q, Chen B, et al. (2008) Gamma-tocotrienol-induced apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells is associated with a suppression in mitogen-activated protein kinase signalling. *Br J Nutr.* 99:1247-1254. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18081943>

54. Sun W, Xu W, Liu H, et al. (2009) gamma-Tocotrienol induces mitochondria-mediated apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells. *J Nutr Biochem.* 20:276-284.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18602811>

55. Satyamitra MM, Kulkarni S, Ghosh SP, et al. (2011) Hematopoietic Recovery and Amelioration of Radiation-Induced Lethality by the Vitamin E Isoform delta-Tocotrienol. *Radiat Res.* 175:736-745. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21434782>
56. Constantinou C, Charalambous C, Kanakis D. (2020) Vitamin E and cancer: an update on the emerging role of gamma and delta tocotrienols. *Eur J Nutr.* 59:845-857. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31016386>
57. Drotleff AM, Bohnsack C, Schneider I, et al. (2014) Human oral bioavailability and pharmacokinetics of tocotrienols from tocotrienol-rich (tocopherol-low) barley oil and palm oil formulations. *J Funct Foods.* 7:150-160. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1756464614000024>
58. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. (2021) Tocopherols and Tocotrienols -- Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci.* 22:6222. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34207571>
59. Trias AM, Tan B. (2013) Alpha-tocopherol: a detriment to tocotrienol benefits. In: Tan B, Watson RR, Preedy VR, eds. *Tocotrienols: Vitamin E Beyond Tocopherols*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2013. pp 61-78. ISBN-13: 978-1138199729
60. Qureshi AA, Pearce BC, Nor RM, et al. (1996) Dietary alpha-tocopherol attenuates the impact of gamma-tocotrienol on hepatic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity in chickens. *J Nutr.* 126:389-394. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8632210>
61. Shibata A, Kawakami Y, Kimura T, et al. (2016) Alpha-tocopherol attenuates the triglyceride- and cholesterol-lowering effects of rice bran tocotrienol in rats fed a Western diet. *J Agric Food Chem.* 64:5361-5366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27295311>
62. Shibata A, Nakagawa K, Tsuduki T, Miyazawa T. (2015) Alpha-tocopherol suppresses antiangiogenic effect of delta-tocotrienol in human umbilical vein endothelial cells. *J Nutr Biochem.* 26:345-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25662730>
63. Passwater R (2019) More Than Vitamin E: The Story & Science Behind Tocotrienols. *Whole Foods Magazine.* <https://wholefoodsmagazine.com/columns/vitamin-connection/more-than-vitamin-e-the-story-science-behind-tocotrienols-part-1-tocotrienols-no-longer-the-obscure-member-of-the-vitamin-e-family>
64. Penberthy WT, Saul AW, Smith RG, (2021) Niacin and Cancer How vitamin B-3 protects and even helps repair your DNA. *Orthomolecular Medicine News Service.* <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n05.shtml>
65. Diener E, Chan MY. (2011) Happy People Live Longer: Subjective Well-Being Contributes to Health and Longevity. *Applied Psychology: Health and Well-Being.* 3:1-43. <https://doi.org/10.1111/j.1758-0854.2010.01045.x>
66. Yuen RCF (2021) High Dose Vitamin C for Cancer: The Struggle with "Non-Evidence-Based" Medical Practice. *Orthomolecular Medicine News Service,* <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n20.shtml>

Ernährungsmedizin ist orthomolekulare Medizin

Die orthomolekulare Medizin setzt eine sichere und wirksame Ernährungstherapie zur Bekämpfung von Krankheiten ein. Für weitere Informationen: <http://www.orthomolecular.org>

Der von Experten begutachtete Orthomolecular Medicine News Service ist eine gemeinnützige und nicht-kommerzielle Informationsquelle.

Redaktioneller Prüfungsausschuss:

(please see at end of the original english version)
(bitte sehen Sie am Ende der engl. Originalversion nach).