

PARA DIVULGAÇÃO IMEDIATA

Serviço de Notícias de Medicina Ortomolecular, 23 de janeiro de 2021

Niacina e câncer

Como a vitamina B-3 protege e até ajuda a reparar seu DNA

por W. Todd Penberthy, PhD, Andrew W. Saul e Robert G. Smith, PhD

(OMNS 23 de janeiro de 2021) Embora as sequências de DNA de um indivíduo não possam ser alteradas, a expressão dos genes pode ser modificada pela dieta, incluindo a suplementação com altas doses de niacina para aumentar os níveis de NAD.

As células que sofreram danos no DNA são freqüentemente transformadas em células cancerosas devido à mutação. Quando nossos genes supressores de tumor sofrem mutação, eles não podem mais funcionar e as células podem crescer sem regulação e se tornar cancerosas. Em uma situação saudável, quando uma célula tem danos ao DNA, poli-ADP ribose (PAR) é adicionada ao DNA e a célula para de se dividir. Se o DNA puder ser reparado, a célula pode continuar se dividindo normalmente. Se o dano for muito grande, a célula morrerá por apoptose. Se o dano ao DNA for muito extremo e agudo, a célula morrerá pelo processo incontrolável e confuso de necrose, que afetará adversamente as células vizinhas, provavelmente causando maiores danos colaterais a elas. Quando o polímero PAR é formado, o NAD pode se esgotar e a morte celular ocorre porque as células não podem viver mais de um ou dois minutos sem o NAD.

Niacina, PAR e Sirtuins

Poli-ADP ribose (PAR) é um polímero que é feito a partir de NAD, que é feito de vitamina B3 (niacina, niacinamida). [\[1\]](#) PAR é produzido especialmente em resposta a qualquer dano ao DNA como com tratamentos de oncologia de radiação, luz solar ultravioleta, muitos quimioterápicos e outras toxinas ambientais prejudiciais ao DNA. Quando o dano ao DNA é extremo, a menos que haja vitamina B3 adequada (niacina ou niacinamida), o NAD pode se tornar tão esgotado que as células morrem por apoptose (morte celular programada) ou com danos mais extremos por necrose. PARP-1 é a enzima responsável por essa atividade enzimática e os inibidores de PARP1 também a previnem, mantendo a célula viva, mas com grande custo.

As duas vias principais de resposta à concentração de niacina / niacinamida são definidas pela poli-ADP-ribose polimerase-1 e as sirtuínas.

Enquanto PARP1 é mais estudado no contexto de reparo de danos ao DNA, estabilidade do genoma e pesquisa do câncer, a outra via epigenética NAD envolve as sirtuínas, das quais existem 7 genes em humanos. Esses genes são mais conhecidos por seus papéis na expectativa de vida em todo o reino animal, até mesmo na levedura. Geralmente, tem havido uma quantidade enorme de pesquisas focadas na identificação de ativadores de pequenas moléculas de sirtuínas para muitos tipos de terapêuticas, bem como suplementos focados na longevidade, onde resveratrol, pterostilbenos e polifenóis em geral são as moléculas mais conhecidas.

As sirtuínas atuam no DNA removendo uma molécula de 2 carbonos (desacetilação), da estrutura de ordem superior do DNA envolvida em estruturas semelhantes a solenóides de histona nos cromossomos. Essa atividade se assemelha à observada na restrição calórica, o único método que aumenta a expectativa de vida em todos os modelos animais. As sirtuínas usam o NAD como substrato para sua atividade e a atividade da sirtuína é aumentada simplesmente mantendo os níveis de NAD altos - o que pode ser conseguido com doses adequadas de niacina.

É aqui que entra a niacina / niacinamida

A vitamina B3 é o precursor molecular essencial do dinucleotídeo adenina nicotinamida (NAD). Todos os caminhos na pesquisa da longevidade apontam consistentemente para a importância do NAD no controle da expectativa de vida, os processos mais bioenergeticamente exigentes (músculos e nervos) e a suscetibilidade a todas as doenças, incluindo o câncer.

NAD é feito a partir de niacina / niacinamida

Os precursores de NAD são niacina (ou quimicamente, ácido nicotínico), niacinamida (nicotinamida), ribosídeo de nicotinamida ou mononucleotídeo de nicotinamida. Todos estão disponíveis comercialmente como suplementos, sendo a niacina ou a niacinamida as formas mais baratas, mais antigas e mais estudadas.

A niacina ou niacinamida foi a primeira forma de vitamina B3 a ser descoberta. Estes têm sido fortificados com farinha desde a erradicação da epidemia de pelagra na década de 1940, que era endêmica durante as primeiras décadas do século 20 nos Estados Unidos.

NAD

Nos cursos básicos de biologia, aprendemos sobre o papel central que o NAD desempenha na bioenergética, onde o NAD é a abreviatura de nicotinamida (ou niacinamida) adenina dinucleotídeo. Sua forma reduzida, NADH, é usada para criar o gradiente de voltagem para as mitocôndrias que geram energia para as células, produzindo 3ATPs por NADH com conversão em NAD +.

No entanto, pesquisas de genética molecular também revelam que o NAD é necessário para a função de mais de 400 genes, o que é muito mais do que qualquer outra vitamina. [\[2,3\]](#) Além disso, o NAD está envolvido na maioria das 55 enzimas metabolizadoras de drogas do citocromo P450 humano. Esta família de enzimas de desintoxicação de fase 1 é amplamente conhecida por seu papel no metabolismo de drogas, mas também funciona normalmente na desintoxicação de produtos químicos ambientais, bem como no metabolismo de esteróides, prostaglandinas e algumas outras vitaminas. A pesquisa sobre NAD é contínua e complexa. Aqui, nos concentramos na transformação celular relacionada ao NAD que leva ao desenvolvimento de câncer clínico.

Niacina, câncer, DNA e quimioterapia

O envolvimento da niacina na prevenção do câncer e efeitos colaterais quimioterápicos não é comumente reconhecido, mas décadas de pesquisa estabeleceram que a deficiência de

niacina é comum em pacientes com câncer e os pacientes com câncer requerem maiores quantidades de niacina para corrigir a deficiência. [4]

Geralmente, os estudos indicam que o NAD funciona como um conservante, protegendo o DNA celular da mutação e também evitando que as células cancerosas mutadas sobrevivam. A deficiência de niacina promove o câncer ao diminuir a estabilidade genômica, aumentando as chances de mutação e sobrevivência das células cancerosas mutadas.

Estudos indicam que a deficiência de niacina retarda o reparo do DNA, promove o acúmulo de quebras de fita de DNA, translocações cromossômicas, erosão dos telômeros típica do envelhecimento e promove o câncer. Estudos em modelos de ratos indicam que a maioria desses aspectos da instabilidade genômica são todos minimizados pelos níveis recomendados de niacina. [5] A deficiência de niacina também aumenta os níveis do supressor de tumor p53. [6] Estudos em ratos indicam que a deficiência leve de niacina pode causar um aumento na incidência de câncer de pele induzido por ultravioleta-B. [7]

Kirkland concluiu, após décadas de pesquisas sobre o câncer de deficiência de niacina: "Com a exposição a fatores de estresse, como quimioterapia ou excesso de luz solar, doses suprafisiológicas [grandes] de niacina podem ser benéficas". [4]

Estudos descobriram que essencialmente todos os pacientes com câncer são deficientes de niacina no primeiro diagnóstico, e quase metade ainda tem deficiência após a suplementação com níveis de RDA de niacina. [5] Isso apóia fortemente a suplementação com um precursor de NAD de alta dose (por exemplo, niacinamida 3x 500mg / d). A dosagem adequada provavelmente será benéfica para a saúde de todos os pacientes com câncer.

Niacina e quimioterapias

A maioria das quimioterapias do câncer atua danificando o DNA das células que se dividem rapidamente. Como a maioria dos quimioterápicos do câncer, estudos em ratos mostraram que a deficiência de niacina por si só causa anemia. [7] e também aumenta a gravidade da anemia induzida por mutagênicos e o desenvolvimento de câncer.

Quimioterapêuticos direcionados à enzima biossintética NAD NAMT (NAMPTi) estão atualmente em ensaios clínicos. [8,9] Todos os ensaios clínicos do NAMPTi até o momento mostraram apresentações de toxicidade limitadora de dose semelhantes à deficiência de niacina grave ou pelagra. Pelagra matou mais de 100.000 pessoas no sul dos Estados Unidos de 1900 a 1920 e levou à descoberta da niacina. [9] Além disso, nenhum ensaio NAMPTi demonstrou uma redução na carga tumoral. Assim, os resultados dos ensaios clínicos do NAMPTi não apóiam a ideia do direcionamento do NAMPT como uma abordagem benéfica para o tratamento do câncer.

O aminoácido glutamina desempenha um papel interessante no câncer, pois existem tumores dependentes de glutamina, e a glutamina é necessária na etapa final da biossíntese de NAD a partir de niacina ou triptofano, mas não da niacinamida.

Portanto, a suplementação de niacinamida ou niacina é extremamente importante para pacientes com câncer. O efeito benéfico da suplementação de niacina adequada foi comprovado por estudos que mostram que a suplementação de niacina pode proteger as células da medula óssea de um paciente com câncer dos efeitos colaterais das drogas quimioterápicas genotóxicas.

O papel do NAD na bioenergética do câncer é enorme. As células cancerosas realizam a glicólise em taxas excepcionalmente altas, exigindo e recebendo glicose em detrimento das células saudáveis. Existem vantagens e diferenças distintas nas vias precursoras de NAD em relação ao câncer. A niacinamida parece ser a mais preferida em relação à perspectiva bioenergética do câncer. Isso está planejado para ser brevemente apresentado em uma versão futura da OMNS, mas um resumo e uma sugestão prática consistente que leva isso em consideração está incluída abaixo.

Resumo

A suplementação com vitamina B3 (niacina), o precursor do NAD, pode diminuir o risco de câncer. Deficiências de NAD são observadas em quase todos os pacientes com câncer, provavelmente devido ao componente de drenagem de energia do sofrimento de células hiperproliferativas. Os quimioterápicos comumente causam deficiências adicionais de NAD. Houve esforços e considerações combinados para direcionar as vias biossintéticas de NAD como uma nova abordagem patenteável para o desenvolvimento de quimioterápicos, mas os resultados até o momento não são de forma alguma encorajadores ou excepcionais, onde as toxicidades limitantes de dose se assemelham às da doença mortal de deficiência de NAD pelagra. Muitas décadas de pesquisa focada no uso de precursores NAD para alterar favoravelmente a epigenética via PARP1 e agora as vias da sirtuína indicam que as doses supra-fisiológicas de niacina preservarão a integridade do genoma, prevenir a mutação e ajudar a prevenir a sobrevivência e proliferação desonestas de células cancerosas transformadas. Resumindo, a niacina previne o câncer e as metástases. A pesquisa de NAD é complexa e provavelmente altamente recompensadora, e ainda temos muito a aprender sobre quais precursores de NAD são os melhores para tratar o câncer. No entanto, os estudos apóiam fortemente a suplementação de precursores de NAD em altas doses. Isso significa tomar niacina, começando com doses baixas, 100-200 mg de niacina, para se acostumar com o rubor, e trabalhar até 500 mg três vezes ao dia (1.500 mg no total). Durante o tratamento do câncer, entretanto, a niacinamida pode ser a forma preferida, uma vez que não depende da glutamina para a síntese de NAD e a restrição da glutamina é útil no tratamento do câncer.

Resumo:

1. A deficiência de NAD está associada a um maior risco de mutagênese com câncer e é provável que seja melhor evitar usando niacina diária, por exemplo, começando com 3x100-200mg / d para conhecer o rubor e depois trabalhando até 3x500-1.000mg / d.
2. Para pacientes com câncer, a quimioterapia comumente causa deficiência de NAD, que é melhor resgatada com niacinamida; por exemplo, 3x500mg / d.
3. Relevância dietética, restrição de glutamina com niacinamida; restrição de glicose e dieta cetogênica é recomendada. [\[10,11\]](#)

Referências:

1. Outras formas de niacina incluem: ribosídeo de nicotinamida e mononucleotídeo de nicotinamida. Este artigo enfoca niacina / niacinamida.
2. Penberthy WT, Kirkland JB. Niacina [Internet]. In: Presente Conhecimento em Nutrição. John Wiley & Sons, Ltd, [citado em 1 de janeiro de 2021]; 293-306. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119946045.ch19>
3. Penberthy WT (2021) Vitamin B1, B2 e B3 Functions [citado em 2021 01 de janeiro] <https://www.phrs-usa.com/vitamin-b1-b2-b3-functions>
4. Kirkland JB. (2012) Requisitos de niacina para estabilidade genômica. Mutation Research, 733: 14-20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22138132>
5. Spronck JC, Nickerson JL, Kirkland JB. (2007) A deficiência de niacina altera a expressão de p53 e prejudica a parada do ciclo celular induzida por etoposídeo e a apoptose em células da medula óssea de ratos. Nutrition and Cancer, 57: 88-99. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17516866>
6. Koshland DE. (1993) Molécula do ano. Science, 262: 1953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8266084/>
7. Boyonoski AC, Gallacher LM, ApSimon MM, et al. (1999) A deficiência de niacina aumenta a sensibilidade dos ratos aos efeitos de curto e longo prazo do tratamento com etilnitrosourea. Molecular and Cellular Biochemistry, 193: 83-87. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10331642>
8. Galli U, Colombo G., Travelli C, Tron GC, Genazzani AA, Grolla AA. (2020) Avanços recentes em inibidores da NAMPT: Uma nova estratégia imunoterápica. Frontiers in Pharmacology, 11: 656. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32477131>
9. Heske CM. (2019) Beyond Energy Metabolism: Explorando os papéis adicionais do NAMPT para terapia do câncer. Frontiers in Oncology, 9: 1514. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32010616>
10. Mukherjee P, Augur ZM, Li M, et al. (2019) Benefício terapêutico da combinação de dieta cetogênica com restrição calórica e direcionamento de glutamina em glioblastoma experimental em estágio final. Communications Biology, 2: 200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31149644>
11. Seyfried TN, Mukherjee P, Iyikesici MS, et al. (2020) Consideração da terapia metabólica cetogênica como uma abordagem complementar ou alternativa para o tratamento do câncer de mama. Frontiers in Nutrition, 7:21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32219096>

Medicina nutricional é medicina ortomolecular

A medicina ortomolecular usa terapia nutricional segura e eficaz para combater doenças. Para mais informações: <http://www.orthomolecular.org>