

VZDĚLÁVACÍ ČLÁNEK

Cílení na spojení mitochondrií a kmenových buněk v léčbě rakoviny: Hybridní ortomolekulární protokol

Ilyes Baghli¹, William Makis², Paul E. Marik³, Michael J. Gonzalez^{4,5,6}, William B. Grant⁷, Ron Hunninghake⁸, Thomas E. Levy⁸, Homer Lim⁹, Richard Z. Cheng¹⁰, Igor Bondarenko¹¹, Paul Bousquet¹², Roberto Ortiz¹³, Mignonne Mary¹⁴, Dominic P. D'Agostino¹⁵, Pierrick Martinez¹⁶

¹ Mezinárodní společnost pro ortomolekulární medicínu, Toronto, ON, Kanada

² Alberta Health Services, Cross Cancer Institute, Edmonton, AB, Kanada

³ Frontline COVID-19 Critical Care Alliance, Washington, DC, USA

⁴ University of Puerto Rico, Medical Sciences Campus, School of Public Health, San Juan, PR

⁵ Universidad Central del Caribe, School of Chiropractic, Bayamon, Portoriko

⁶ EDP University, Naturopathic Sciences Program, Hato Rey, Portoriko

⁷ Sunlight, Nutrition, and Health Research Center, San Francisco, Kalifornie, USA

⁸ Riordan Clinic, 3100 North Hillside, Wichita, KS, USA

⁹ Akesis Holistic Health, Manila, Filipíny

¹⁰ Cheng Integrative Health Center, Doctor's Weight Loss Center, Columbia SC, USA

¹¹ Medical Institute for Nutrition Science and Technology, Riga, LV-1005, Lotyšsko.

¹² Association Internationale pour une Médecine Scientifique Indépendante et Bienveillante, Amiens, Francie.

¹³ Mexická asociace ortomolekulární výživy, Mexico City, Mexiko

¹⁴ Remedy Room Integrative Medicine, New Orleans LA, USA

¹⁵ Department of Molecular Pharmacology and Physiology, Laboratory of Metabolic Medicine, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, FL, USA

¹⁶ Association Cancer et Métabolisme, 30000 Nîmes, Francie. Korespondenční adresa: pierrick.martinez@protonmail.com

Citace: (2024) Targeting the Mitochondrial-Stem Cell Connection in Cancer Treatment: Hybridní ortomolekulární protokol. J Orthomol Med. 39:3

ABSTRAKT

Teorie spojení mitochondrií a kmenových buněk (MSCC), že rakovina vzniká v důsledku chronické nedostatečné oxidativní fosforylace (OxPhos) v kmenových buňkách. Tato nedostatečnost OxPhos vede ke vzniku nádorových kmenových buněk (CSC) a abnormálnímu energetickému metabolismu, což nakonec vede ke vzniku malignity. Tento koncept integruje dvě dobře zavedené teorie: teorii nádorových kmenových buněk a metabolickou teorii. Na základě poznatků z molekulární, farmakologie a klinických studií tento rukopis představuje hybridní ortomolekulární protokol zaměřený na MSCC. Protokol obsahuje 7 terapeutických doporučení,

skládající se z ortomolekul, léčiv a dalších. Cílem tohoto hybridního ortomolekulárního protokolu je dosáhnout aditivních a synergických účinků ke zvýšení OxPhos, inhibici primárních paliv nádorových buněk (glukózy a glutaminu), cílení na CSC a metastázy. Četné experimenty tedy naznačují, že cílení na MSCC by mohlo být potenciálním terapeutickým přístupem k léčbě rakoviny.

Klíčová slova: metabolismus rakoviny; mitochondrie; oxidativní fosforylace; nádorové kmenové buňky; glukóza; glutamin; ortomolekuly; repurposed drugs; dieta; intervence životního stylu

ÚVOD

Existuje mnoho teorií o vzniku rakoviny, konkrétně metabolická teorie (Seyfried & Chinopoulos, 2021), teorie somatických mutací (SMT) (Hanahan & Weinberg, 2000), teorie rakovinných kmenových buněk (Capp, 2019) a teorie organizace tkání (Soto & Sonnenschein, 2011). V nedávno publikované studii byl představen nový koncept spojení mitochondriální kmenové buňky (mitochondrial-stem cell connection, MSCC) (Martinez, et al., 2024). Tento koncept kombinuje teorii nádorových kmenových buněk a metabolickou teorii. Teorie MSCC předpokládá, že rakovina vzniká v důsledku poruchy oxidativní fosforylace (OxPhos) v jedné nebo více kmenových buňkách, což může vést ke vzniku nádorových kmenových buněk (CSC) a následně k nádorovému bujení. Toto spojení mezi CSC a mitochondriemi se zdá být klíčové ve všech stádiích rakoviny (Martinez, et al., 2024). MSCC je v souladu s metabolickou teorií rakoviny, ale konkrétně se zaměřuje na klíčovou roli CSCs v každém stadiu onemocnění. MSCC se však liší od teorie CSCs, která obvykle představuje rakovinu jako genetické onemocnění. Mnoho standardních způsobů léčby rakoviny je tedy založeno na SMT a obecně se zaměřují na DNA nádorových buněk (van den Boogaard, et al., 2022; Sia, et al., 2020). Tyto terapie neobnovují OxPhos a někdy jej dokonce mění (Averbeck & Rodriguez-Lafrasse, 2021; Gorini, et al., 2018). Navíc standardní terapie cílí pouze na objemné buňky, ale nemohou zasáhnout CSC (Lytle, et al., 2018), zatímco právě CSC mají nejsilnější nádorový potenciál (Adams & Strasser, 2008) a podílejí se na metastazování. Tato informace by mohla částečně vysvětlit výsledky pozorované u nových protinádorových terapií. Ladanie et al. totiž ukázali, že za posledních patnáct let vedly nové terapie ke zlepšení celkového přežití o 2,4 měsíce (Ladanie, et al., 2020), zatímco Del Paggio et al. uvedli zlepšení o 3,4 měsíce za posledních třicet let (Del Paggio, et al., 2021).

Proto jsme po přezkoumání literatury o různých terapiích schopných zasáhnout MSCC vybrali na základě studií in vitro a in vivo několik ortomolekul, léčiv a dalších terapií, které prokázaly schopnost zvýšit OxPhos, snížit množství fermentovatelných paliv a zasáhnout CSC a metastázy. Dále jsme, pokud to bylo podloženo vědeckou literaturou, zařadili případové studie vyléčení pomocí monoterapie u lidí. Z této kombinace jsme vytvořili hybridní ortomolekulární protokol, který je pro- zentován jako nová léčebná strategie rakoviny.

Klíčové body MSCC:

- Změna OxPhos může iniciovat nádorové bujení v jedné nebo více normálních kmenových buňkách, což vede ke vzniku CSC (Martinez a kol., 2024).
- Stupeň malignity lze přímo korelovat s výrazně nižším počtem mitochondrií a nižší celkovou respirační kapacitou v nádorových buňkách (Elliott, et al., 2012; Pedersen, 1978; Seyfried, et al. 2020).
- Rakovinné buňky potřebují ke svému růstu a přežití primární paliva glukózu a glutamin, aby kompenzovaly nedostatek OxPhos. Porucha dýchání vyvolává nadměrnou expresi onkogenů a inaktivitu tumor-supresorových genů, což přispívá k abnormálnímu energetickému metabolismu u rakoviny. Dosud nebylo prokázáno, že by při nedostatku zkvasitelných paliv (glukózy, pyruvátu nebo glutaminu) docházelo k růstu jakýchkoli nádorových buněk, včetně CSC (Lee, et al., 2024; Liao, et al., 2017; Holm, et al., 1995; Mathews, et al., 2014; Pastò, et al., 2014).
- Nádorové mikroprostředí (důsledek poškození mitochondrií) je charakterizováno nízkým pH (kyselé), hypoxií, entropií, tlakem a deforma- cí, zvýšenou teplotou, stroma- tem, změněnou rotací cytoplazmatické vody a tlumením bioelektriny nebo elektromagnetického pole (Martinez a kol., 2024).
- Metastázy zůstávají hlavní příčinou úmrtí na rakovinu. Podle MSCC k ní dochází v důsledku fúzní hybridizace mezi CSC a makrofágy (Mar- tinez, et al., 2024; Seyfried & Huysentruyt, 2013).

Tyto zásady platí pro všechny typy rakoviny.

ORTOMOLEKULÁRNÍ MEDICÍNA ZAMĚŘENÁ NA MSCC

Vitamin C

Protinádorové účinky vitaminu C jsou známy již více než 50 let (Mussa, et al., 2022). Vitamin C má cytotoxické účinky na rakovinné buňky in vitro i in vivo (Fan, et al., 2023). In vitro je samotný vitamin C účinnější než samotná chemoterapie (cisplatina) při indukci apoptózy u buněk rakoviny tlustého střeva (Wang, et al., 2016). In vivo samotný vitamin C významně snižuje hmotnost nádoru a počet metastáz u karcinomu slinivky břišní, zatímco samotná standardní chemoterapie (gemcitabin), běžně

používaný u karcinomu pankreatu, hmotnost nádoru a počet metastáz (Polireddy a kol., 2017). U hepato- atocelulárního karcinomu in vivo samotný vitamin C snižuje počet CSC a objem nádoru, zatímco samotná konvenční terapie (cisplatina) snižuje objem nádoru (v menší míře než vitamin C), ale zvyšuje počet CSC (Lv, et al., 2018). Vitamin C může přímo pronikat do intracelulárního prostředí nádoru, snižovat oxidační stres, působit na mitochondrie nádorových buněk a vyvolávat smrt nádorových buněk, včetně metastáz (Roa, et al., 2020; Wan, et al., 2021). Zásadité intracelulární prostředí nádorových buněk s pH mezi 7,1 a 7,7 maximalizuje proliferaci nádorových buněk (Cardone, et al., 2005; Gillies, et al., 2002). Vitamin C by díky svému kyselému pH mohl deaktivovat adaptace prostředí, což by mělo protinádorové účinky tím, že by ohrozilo růst nádorových buněk a inhibovalo progresi nádoru (Persi, et al., 2018). Může zvýšit produkci ATP zvýšením mitochondriálního toku elektronů, čímž obnoví buněčné dýchání a funkci apoptózy (Gonzalez, et al., 2010; Gonzalez, et al., 2023).

Vitamin C se může zaměřit na CSC a eliminovat je (Bonuccelli a kol., 2017; Lee, 2023; Satheesh a kol., 2020) a chránit před hypoxií a zánětem (Luo a kol., 2022). U nádorových buněk rezistentních vůči lékům může vyvolat apoptózu a inhibovat nekontrolovatelnou proliferaci nádorových buněk a metastatické šíření (Butt, et al., 2020). Vitamin C může také způsobit polarizaci makrofágů M2 na makrofágy M1. To by mohlo být zvláště důležité pro inhibici metastatického šíření, protože makrofágy M2 se podílejí na vzniku metastáz (Ma, et al., 2022). Bylo prokázáno, že vysoké farmakologické intravenózní dávky vitaminu C zabíjejí nádorové buňky, ale nikoli normální buňky (Chen, et al., 2005; Chen, et al., 2008; Ngo, et al., 2019). Vysoké dávky intravenózního vitaminu C mohou například vyvolat apoptotickou buněčnou smrt u nádorových buněčných linií prostřednictvím prooxidačního mechanismu (Gonzalez, et al., 2010; Kc, et al., 2005; Mussa, et al., 2022).

V normálních buňkách se vitamin C dostává do mitochondrií ve své oxidované formě prostřednictvím glukózových receptorů (Glut1) a chrání mitochondrie před oxidačním poškozením (Kc, et al., 2005). Vitamin C tedy může přímo soutěžit s glukózou o vstup do buněk prostřednictvím glukózového receptoru.

Glykolýza a glutaminolýza hrají významnou roli v metabolismu nádorových buněk. Vitamin C má schopnost inhibovat glykolýzu (Aguilera, et al., 2016; Park, et al., 2018; Yu, et al., 2023) a syntézu glutamátu (Zeng, et al., 2022). Může specificky omezit syntézu glutaminu tím, že inhibuje glutamin syntetázu (GS), což vede ke snížení hladiny glutathionu a zvýšení reaktivních forem kyslíku (ROS), a tím k buněčné smrti (Long, et al., 2021). GS hraje klíčovou roli v makrofázích, a tedy i v metastázách. GS

může zvrátit fenotyp makrofágů M2 a podpořit polarizaci makrofágů M1. Sníží intracelulární glutamin a dojde k usměrnění absorpce glutaminu, což eliminuje metastázy (Wei, et al., 2020). Tím se vysvětluje glutaminová dependence pozorovaná u pokročilých nádorů (Seyfried, et al., 2020) a potvrzuje se role vitaminu C na metastazující nádory.

Cameron a Pauling, průkopníci nitrožilní léčby rakoviny vitaminem C, pozorovali zlepšení doby přežití u mnoha druhů rakoviny (plic, žaludku, tlustého střeva, prsu, ledvin, konečníku a močového měchýře). U pacientů s rakovinou v terminálním stadiu, kteří byli léčeni intravenózními injekcemi askorbátu, pozorovali po jednom roce násobně delší dobu přežití než 55 let: 22 % v léčené skupině a 0,4 % v kontrolní skupině u pacientů, kteří byli po standardní léčbě považováni za nevyléčitelné. Jejich intervence spočívala v intravenózní 10 g/den po dobu přibližně 10 dnů a poté perorálně (Cameron & Pauling, 1978). Na Mayo Clinic se pokusili tyto výsledky reprodukovat, ale intravenózní vitamin C byl nahrazen vitaminem C podávaným perorálně, a výsledky se proto nepřekvapivě nezopakovaly (Moertel, et al., 1985). Plazmatické koncentrace, a tedy i účinky vitaminu C, jsou při perorální suplementaci mnohem nižší (Mikirová, 2017). Tým Riordanovy kliniky a jeho spolupracovníci publikovali několik případových studií, v nichž uvádějí případy regrese nádorů u pacientů, kteří dostávali vitamin C nitrožilně (Riordan, et al., 2000; Riordan, et al., 2004; Sebastian, et al., 2006). Li a jeho kolegové navíc prokázali, že při pravidelném užívání antioxidačních vitaminů (vitaminy A, C a E) lze snížit úmrtnost na nádorová onemocnění (Li, et al., 2012). Antioxidační působení vitaminu C by se však mělo využívat především v prevenci rakoviny (Deruelle & Baron, 2008), protože antioxidanty mohou někdy podporovat růst nádorů (Long, et al., 2021).

Vitamin D

Vitamin D má protinádorové účinky in vitro i in vivo téměř u všech typů rakoviny (Chakraborti, 2011; Seraphin a kol., 2023). Stejně jako vitamin C se zaměřuje na mitochondrie tím, že zlepšuje metabolismus a reguluje mitochondriální respiraci (Matta Reddy, et al., 2022; Quigley, et al., 2022). Vitamin D se může také zaměřit na CSC a metastázy (Marigoudar, et al., 2022; Wu, et al., 2019) a inhibovat dráhy glykolýzy a glutaminolýzy (Sheeley, et al., 2022; Zhou, et al., 2016). Bylo zjištěno, že denní suplementace vitaminem D může snížit celkovou úmrtnost na nádorová onemocnění, což však nebylo pozorováno u zřídka velkých bolusových dávek (Keum, et al., 2022). Pacienti s rakovinou mají často nedostatek vitaminu D a mohou mít prospěch z účinné léčby s minimálním rizikem (Hohaus, et al., 2018), a to i intravenózně (Dressler, et al., 1995; Fakih, et al., 2007;

Trump, 2018). Jedna z kazuistik popisuje případ staršího pacienta s pokročilým karcinomem slinivky břišní, který nemohl podstoupit chemoterapii, ozařování ani operaci. Místo toho pacient dostával denní dávku 50 000 IU vitaminu D3 po dobu 9 měsíců a zaznamenal nečekaně dlouhé období bez progresu onemocnění, které daleko přesáhlo to, co by se dalo očekávat při konvenční chemoterapii (Cannon, et al., 2016).

Chandler a kol. prokázali preventivní účinek suplementace vitamínem D u pacientů s normálním indexem tělesné hmotnosti (BMI) a prokázali 37% snížení výskytu metastazující rakoviny (24 případů rakoviny ve skupině s vitamínem D a 39 případů rakoviny ve skupině s placebem), což vedlo ke snížení úmrtnosti na rakovinu o 42 % (38 osob ve skupině s vitamínem D a 68 osob ve skupině s placebem). Použitá dávka byla 2000 IU/den, což je doporučená denní dávka pro zdravého člověka (Chandler, et al., 2020). Nedávná randomizovaná kontrolovaná studie suplementace vitamínem D (2000 IU/d vitaminu D3 oproti placebu) zjistila, že u pacientů s rakovinou trávicího traktu, kteří byli imunoreaktivní na p53, došlo k významnému snížení recidivy nebo úmrtí v souvislosti se suplementací vitamínem D po dobu téměř šesti let sledování (Kanno, et al., 2023). Metaanalýzy observačních studií u nejméně 12 různých typů rakoviny uvádějí inverzní korelaci sérového 25-hydroxyvitaminu D [25(OH)D] a incidence rakoviny (Muñoz & Grant, 2022).

Zinek

Doplňek zinku byl doporučen jako možný doplněk léčby rakoviny. (Costello & Franklin, 2017; Hoppe, et al., 2021) Zinek specificky chrání mitochondrie před poškozením reaktivními formami kyslíku, které vznikají jako vedlejší produkty mitochondriálního dýchání (Zhang, et al., 2018). Bylo prokázáno, že suplementace zinkem indukuje mitochondriální transport pyruvátu, oxidativní fosforylaci a produkci ATP jak při normálním, tak při toxicky navozeném oxidačním stresu in vitro (Yang, et al., 2017). U lidských buněk rakoviny vaječníků zinek indukuje degradaci mitochondrií a obnovuje apoptózu, zejména pokud je vnášen společně s iontoforu zinku (Chen, et al., 2020). Zinek dokáže potlačit vlastnosti rakovinných kmenových buněk podobné rakovině ústní dutiny a buněk rakoviny prsu in vitro (Chu, et al., 2023; Xu, et al., 2022), snížit markerů kmenovosti rakovinných buněk a zvýšit citlivost chemoterapii u buněk kolorektálního karcinomu (Ye, et al., 2022). Nadbytek zinku může nevratně blokovat produkci energie nádorových buněk, způsobit ztrátu NAD⁺ a inhibovat buněčnou glykolýzu (Wu, et al., 2022).

Existuje celkem 151 publikací potvrzujících souvislost mezi nedostatkem zinku a zhoubnými nádory (Sugimoto a kol., 2024). Nedostatek zinku se podílí na vzniku mnoha druhů rakoviny, včetně rakoviny jícnu, jater, plic, prsu, tlustého střeva a dalších (Lu, et al., 2006; Tamai, et al., 2020; Wang, Y., et al., 2019; Wu, et al., 2015). Zinek vykazuje toxicitu vůči nádorovým buňkám, aniž by vykazoval vedlejší účinky vůči zdravým buňkám, a jeho nedostatek negativně koreluje s mírou přežití (Gelbard, 2022; Sugimoto, et al., 2024). Podobně jako vitamin C může mít zinek specifický prooxidační účinek na rakovinné buňky (Aljohar, et al., 2022).

POTENCIÁLNÍ LÉČIVA ZAMĚŘENÁ NA MSCC

Několik farmaceutických látek může primárně cílit na genetické dráhy spojené s CSC, včetně Vismodegibu, Glasdegibu, MK-0752, OMP-54F28 a Selinexoru (Zhou, et al., 2021). Byly navrženy i další farmaceutické látky zaměřené na mitochondrie, například metformin pro OxPhos (Ward, et al., 2017; Zheng, et al., 2023) doxycyklin, tigecyklin a bedaquilin pro mitochondriální biogenezi; lék Mdivi-1 v mitochondriální dynamice; a 188Reliposom a inhibitor liensinin pro blokování mitofágie (Jagust, et al., 2019; Praharaj, et al., 2022). Tyto látky většinou neobnovují mitochondriální homeostázu (Liu, Y., et al., 2023), protože jejich specifické působení mění nebo jen částečně obnovuje dysfunkci. Změnu mitochondriální funkce pomocí farmaceutických látek je třeba brát s rezervou, protože může být zdravé buňky velmi nebezpečná (Vuda & Kamath, 2016).

REPURPOSED (OFF-LABEL) DRUGS FOR TARGETING THE MSCC

Ivermektin

Ivermektin, antiparazitikum pocházející z bakterie *Streptomyces avermitilis*, má protinádorové vlastnosti a indukuje autofagii a apoptózu nádorových buněk (Liu, et al., 2020). Ivermektin prokázal významný vliv na různé linie nádorových buněk (Juarez, et al., 2020), indukuje apoptózu u nádorových buněk in vivo (Sharmeen, et al., 2010) a významně snižuje objem nádoru ve srovnání s kontrolou (Juarez, et al., 2020). V nádorových buňkách indukuje apoptózu prostřednictvím mitochondriálního zprostředkování (Juarez, et al., 2018; Tang, et al., 2021). Ivermektin může cílit a regulovat izoformy pyruvátkinázy svaloviny v posledním kroku glykolýzy (Li, et al., 2020). Může inhibovat glykolýzu indukující autofagii (Feng, et al., 2022) a mít selektivní prooxidační účinek na nádorové buňky (Wang, et al., 2018). Může

také na CSC a metastázy (Dominguez-Gomez, et al., 2018; Jiang, et al., 2022) a makrofágy (Zhang, et al., 2022). In vitro je ivermektin účinnější při inhibici CSCs v buňkách karcinomu prsu ve srovnání s chemoterapií (paklitaxelem) (Dominguez-Gomez, et al., 2018). In vivo je samotný Iver- mectin účinnější než samotná standardní chemoterapie (gemcitabin) při snižování hmotnosti a objemu nádoru u karcinomu pankreatu (Lee, et al., 2022). Iver- mectin je velmi bezpečný lék. U zdravých dobrovolníků byla jednorázová dávka zvýšena na 2 mg/Kg a nebyly zjištěny žádné závažné nežádoucí účinky (Guzzo, et al., 2002). V jiné studii prokázáno, že u pacientů s rakovinou, kteří užívali ivermektin v pětinasobné standardní dávce (až 1 mg/kg) denně po dobu až 180 po sobě jdoucích dnů, se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky (de Castro, et al., 2020). V případech úspěšně léčených celkovou nebo částečnou kombinací ivermektinu, dichloroacetátu a omeprazolu (plus tamoxifenu) inhiboval ivermektin růst nádoru prostřednictvím mitochondriální dysfunkce a vedl k apoptóze (Ishiguro, et al., 2022).

Benzimidazoly Mebendazol a Febendazol

Další skupina léčiv zvaných benzimidazoly má slibné protinádorové účinky, včetně fenbendazolu a mebendazolu. Mebendazol a fenbendazol jsou strukturně velmi podobné a obecně stejně účinné v boji proti rakovině (Bai, et al., 2011; Florio, et al., 2019; Schmit, 2013), a to jak v modelech in vitro, tak in vivo (Song, et al., 2022). Jakkoli je pouze mebendazol schválen FDA pro použití u lidí (Impax, 2016). Benzimidazoly mají protinádorové účinky prostřednictvím polymerizace mikrotubulů, indukce apoptozy, zástavy buněčného cyklu (G2/M), antiangiogeneze, blokování glukózové (Son, et al., 2020) a glutaminové dráhy (Mukherjee, et al., 2023). Apoptóza je indukována mitochondriálním poškozením a zprostředkována expresí p53 (Mukhopadhyay, et al., 2002; Park, et al., 2022). Benzimidazoly se zaměřují také na CSC a metastázy (Son, et al., 2020; Song, et al., 2022), a tím i na chemorezistentní (cisplatinové) nádorové buňky (Huang, et al., 2021). Mebendazol byl in vitro účinnější proti buněčným liniím karcinomu žaludku než jiná dobře známá chemoterapeutika (5-fluorouracil, oxaliplatin, gemcitabin, irinotekan, paklitaxel, cisplatina, etoposid a doxorubicin) (Pinto, et al., 2015). Zatímco mebendazol vede k významnému prodloužení přežití ve srovnání se standardní chemoterapií (temozolomid) u multifonního glioblastomu in vivo (Bai, et al., 2011).

Mebendazol je považován za bezpečný lék. U dětských pacientů s hydatidózou se prokázalo, že dlouhodobá léčba mebendazolem (50 mg/kg denně po dobu 9-18 měsíců) je bez významných vedlejších účinků (Göçmen, et

al., 1993). U pacientů, kteří dostávali mebendazol v dávce 1500 mg/den při léčbě gliomů, nebyla rovněž zaznamenána toxicita tohoto léku (Chai a kol., 2021). U pacientů s refrakterním karcinomem trávicího traktu, kteří se účastnili studie fáze 2 s použitím individualizovaných dávek mebendazolu až 4 g/den, se nevyskytly žádné závažné nežádoucí účinky (Mansoori, et al., 2021). U pacienta s metastazujícím karcinomem tlustého střeva byl po užívání mebendazolu hlášen případ téměř úplné remise po selhání chemoterapeutik včetně kapecitabinu, oxaliplatinu, bevacizumabu, kapecitabinu a irinotekanu (Nygren & Larsson, 2014). V jiné kazuistice u 48letého muže s karcinomem kůry nadledvin došlo k progresi onemocnění při použití všech systémových terapií. Byl mu předepsán mebendazol 100 mg dvakrát denně, jako jediný lék. Jeho metastázy zpočátku regredovaly a následně zůstaly stabilní. Při podávání mebendazolu jako jediné léčby po dobu 19 měsíců zůstalo jeho onemocnění stabilní. Nevyskytly se u něj žádné klinicky významné nežádoucí účinky a kvalita jeho života byla uspokojivá (Dobrosotskaya, et al., 2011). Podobné výsledky byly pozorovány i u fenbendazolu, tři pacienti s rakovinou ve stadiu IV (zhoubné nádory močových cest) byli léčeni dávkou 1 000 mg třikrát týdně po dobu několika měsíců a došlo u nich ke kompletní remisi onemocnění (Chiang, et al., 2021). U dvou ze tří pacientů došlo před zahájením léčby fenbendazolem k progresi metastatického onemocnění navzdory sedmi liniím léčby.

DON (6-diazo-5-oxo-L-norleucin)

DON je glutamin specifický antagonist, který je účinnější než benzimidazoly. DON má silnou protinádorovou aktivitu in vitro i in vivo (Olsen, et al., 2015). Je specificky zaměřen na glutamin a ovlivňuje také vychytávání glukózy (Leone, et al., 2019). DON dokáže specificky indukovat apoptózu u CSC (Jariyal, et al., 2021) a zaměřuje se na metastázy (Shelton, et al., 2010). Nízké denní dávky DON jsou bez toxicity (Lemberg, et al., 2018).

DIETNÍ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA MSCC

Půst

Půst vyvolává zlepšení mitochondriální aktivity prostřednictvím zvýšení OxPhos, autofagie a inhibice glykolýzy a glutaminolýzy (Bianchi, et al., 2015; Nencioni, et al., 2018; Tiwari, et al., 2022). Hladovění může trénovat regeneraci "normálních" kmenových buněk (Mihaylova, et al., 2018), ale může také měnit CSC prostřednictvím autofagie (Nazio, et al., 2019). Inhibi-

ké nebo deprivace glukózy vede k odumírání CSC (De Francesco, et al., 2018). In vivo má hladovění protinádorové účinky a zvyšuje aktivitu léčiv, s nimiž se kombinuje (Nencioni, et al., 2018). S ohledem na molekulární mechanismy růstu rakoviny vědci potvrdili, že "... pre- zentace půstu jako protinádorového léku nemusí být, pokud velké randomizované klinické studie upevní jeho bezpečnost a účinnost" Deligiorgi, et al., 2020).

Ketogenní dieta a ketonová metabolická terapie (KMT)

Terapeutická ketóza podávaná formou ketogenní diety nebo ketoléčby (KMT) inhibuje růst nádorových kmenových buněk, obnovuje apoptózu (Ji, et al., 2020) a zvyšuje buněčnou respiraci (Greco, et al., 2016). Ketogenní dieta vykazuje protinádorové účinky in vitro i in vivo, především inhibicí dráhy glykolýzy u různých typů rakoviny (Weber, et al., 2018; Weber, et al., 2020), a její účinnost byla prokázána u lidí s muti- formou glioblastomu (Elsakka, et al., 2018; Zuccoli, et al., 2010). K maximálnímu terapeutickému přínosu DON a mebendazolu došlo pouze tehdy, když byly tyto léky podávány společně s ketogenní dietou (Mukherjee, et al., 2019; Mukherjee, et al., 2023). Spojení keto- genní diety a DON navíc snižuje toxicitu DON (Mukherjee, et al., 2019). Ketogenní dieta nebo hladovění by mohly inhibovat paliva nezbytná pro rakovinné buňky (glukózu a glutamin) a zároveň zvyšovat aktivitu OxPhos (Bianchi, et al., 2015). V případové studii bylo popsáno přežití pacienta s glioblastomem IV. stupně žijícího více než 6 let od stanovení diagnózy, který byl léčen chirurgickou redukcí a ketogenní dietou v rámci terapeutické ketózy bez chemoradioterapie (Seyfried, Shivane, et al., 2021). Foster analyzoval 200 případů regrese spongiózního karcinomu a ukázal, že 87 % z nich provedlo zásadní změnu stravy, především vegetariánského charakteru, 55 % používalo nějakou formu detoxikace a 65 % nutriční doplňky (Foster, 1988). Cílem ketogenní diety a ketonové metabolické terapie je simula- tivně omezit dráhy glykolýzy a glutaminolýzy a zároveň převést tělo do stavu ketózy, aby se zaměřilo na rakovinné buňky - jak CSC, tak nenádorové kmenové buňky. Kromě metabolické ketózy studie suplementace ketony prokázaly, že ketony nezávisle na sobě zlepšují funkci mitochondrií (Woolf, et al., 2016; Seyfried, et al., 2017) a potlačují růst nádorů tím, že se zaměřují na metastázy a většinu charakteristických znaků rakoviny (Poff, et al., 2014; Poff, et al., 2019).

DALŠÍ TERAPEUTICKÉ ÚVAHY

Tisková pulzní terapie

Terapie Press-Pulse nabízí terapii ve dvou osách. Osa "Press", která spočívá v dodržování ketogenní diety spojené se zvládáním stresu. A osa "Pulse", která kombinuje inhibici glykolýzy pomocí 2-deoxyglukózy (2- DG), inhibici glutaminolýzy pomocí DON (6-diazo-5-oxo-L- norleucin) a hyperbarickou kyslíkovou terapii (HBOT), která zvrátí hypoxii a navodí oxidativní stres specifický pro rakovinu (Seyfried, et al., 2017). Metabolická teorie, která je základem terapie Press-Pulse, je nejbližší navrhované teorii MSCC.

Fyzická aktivita

Diabetes a obezita jsou rizikovými faktory pro mnoho druhů rakoviny (Grant, 2024), pravděpodobně prostřednictvím změny OxPhos (Lewis, et al., 2019), podporují CSC (Hillers-Ziemer, et al., 2020) a zvýšení Warburgova efektu (Zhang & Le, 2021). Fyzická aktivita tak může mít ochrannou roli. Vytrvalostní cvičení zvyšuje objem mitochondrií, což zlepšuje mitochondriální dýchání (Baldwin, et al., 1972; Jacobs & Lundby, 2013) a jeho ochranné účinky zdravé buňky (Kolodziej & O'Halloran, 2021). Cvičení také snižuje glykolytickou aktivitu (Gibb, et al., 2017). Produkce ATP a mitochondriální respirace jsou nejvyšší při pravidelném tréninku nízké až střední intenzity (Flockhart, et al., 2021). Fyzická aktivita podporuje regeneraci tkání, částečně pomocí kmenových buněk (Liu, C., et al., 2023). Konkrétně u nádorových buněk fyzická aktivita inhibuje jejich proliferaci a indukuje apoptózu (Wang & Zhou, 2021).

Hyperbarická oxygenoterapie (HBOT)

Hypoxie je kritickou charakteristikou maligních nádorů a zahrnuje zvýšené přežívání buněk, angiogenezi, metabolismus glykolýzy a glutaminolýzy a metastazování. Existují důkazy o tom, že kyslík je implicitně lékem, závislým na dávce (Poff, et al., 2016), a že HBOT má tumor-inhibiční účinky, zejména v kombinaci s KMT (Seyfried, et al., 2014). HBOT vykazuje silnou protinádorovou aktivitu in vitro i in vivo, ať už se používá samostatně, nebo v kombinaci (Moen & Stuhr, 2012). Nádorové buňky se mohou přizpůsobit ischemickému mikroprostředí a mikroprostředí s nízkým obsahem živin třemi hlavními adaptacemi: angiogenním přepínačem, deregulací apoptózy a změnou metabolismu (Daruwalla & Christophi, 2006). HBOT se může zaměřit na CSC a metastázy (Liu, et al., 2021; Xiong, et al., 2023) a zvýšit OxPhos

(Hadanny a kol., 2022). KMT je synergická s HBOT a vyvolává silný synergický účinek na potlačení růstu nádoru a metastatického šíření v preklinických modelech metastatického karcinomu a v lidských kazuistikách (Elsakka, et al., 2018; Poff, et al., 2015; Poff, et al., 2019).

NAVRHOVANÝ HYBRIDNÍ ORTOMOLEKULÁRNÍ PROTOKOL

Na základě našeho přehledu vědecké literatury je navržen následující protokol kombinující ortomolekuly, léčiva a další terapie zaměřené na MSCC v léčbě rakoviny:

1 Intravenózní podávání vitamínu C

Rakovina středního a vysokého stupně:

Dávka 1,5 g/kg/den, 2-3x týdně (Fan a kol., 2023). Stanovena jako netoxická dávka pro pacienty s rakovinou (Wang, F., et al., 2019).

2 Perorální vitamin D

Všechny stupně rakoviny:

Dávka 50 000 IU/den pro pacienty s hladinou ≤ 30 ng/ml, 25 000 IU/den pro hladiny 30-60 ng/ml a 5000 IU/den pro hladiny 60-80 ng/ml. Stanovena jako netoxická dávka (Cannon, et al., 2016; Ghanaati, et al., 2020; McCullough, et al., 2019).

Je třeba dosáhnout hladiny 80 ng/ml vitamínu D (25-hydroxyvitamínu D (25(OH) D) v krvi (Kennel, et al., 2010; Mohr, et al., 2014; Mohr, et al., 2015). Tato hladina není toxická (Holick, et al., 2011). Po dosažení této hladiny je třeba ji udržovat sníženou denní dávkou ≈ 2000 IU/den (Ekwaru, et al., 2014). Koncentrace vitamínu D v krvi by se měla měřit každé dva týdny u vysokých dávek a každý měsíc u nižších dávek.

3 Zinek

Všechny stupně rakoviny:

Dávka 1 mg/kg/den je stanovena jako netoxická dávka pro pacienty s rakovinou (Hoppe a kol., 2021; Lin a kol., 2006).

Referenční rozmezí pro koncentraci zinku v séru je 80 až 120 $\mu\text{g/dl}$ (Mashhadi a kol., 2016; Yokokawa a kol., 2020). Po dosažení této hladiny je třeba ji udržovat sníženou denní dávkou 5 mg/den (Li, et al., 2022). Koncentrace zinku v krvi by se měla měřit každý měsíc.

4 Ivermektin

Nízkostupňové nádory:

Dávka 0,5 mg/kg, 3x týdně (Guzzo a kol., 2002).

Rakovina středního stupně:

Dávka 1 mg/kg, 3x týdně (Guzzo, et al., 2002).

Rakovina vysokého stupně:

Dávka od 1 mg/kg/den (de Castro a kol., 2020) do 2 mg/kg/den (Guzzo a kol., 2002).

Všechny tyto dávky byly stanoveny jako tolerovatelné pro člověka (Guzzo a kol., 2002).

5 Benzimidazoly (Mebendazol nebo Febendazol) a DON

Nízkostupňové nádory:

Mebendazol: (Dobrosotskaya, et al., 2011).

Rakovina středního stupně:

Mebendazol: (Chai, et al., 2021).

Rakovina vysokého stupně:

Mebendazol v dávce 1 500 mg/den (Son, et al., 2020) nebo fenbendazol v dávce 1 000 mg 3x týdně (Chiang, et al., 2021).

Všechny tyto dávky byly stanoveny jako tolerovatelné pro člověka (Chai, et al., 2021; Chiang, et al., 2021; Son, et al., 2020). Benzimidazoly lze nahradit nebo kombinovat s DON, podávat bez toxicity; intravenózně nebo intramuskulárně: 0,2 až 0,6 mg/kg jednou denně; nebo perorálně:

0,2 až 1,1 mg/kg jednou denně (Lemberg a kol., 2018; Rais a kol., 2022). Benzimidazoly jsou mnohem snadněji dostupné než DON. U metastazujících nádorů, které jsou do značné míry závislé na glutaminu (Seyfried, et al., 2020), by se však měla zvážit kombinace DON a benzimidazolů (Mukherjee, et al., 2023).

6 Dietní intervence

Všechny stupně rakoviny:

Ketogenní dieta (dieta s nízkým obsahem sacharidů a vysokým obsahem tuků, 900 až 1500 kcal/den) (Weber a kol., 2020).

Metabolická ketolátka se skládá přibližně z 60-80 % tuků, 15-25 % bílkovin a 5-10 % vláknitých sacharidů. K dosažení hodnoty glukózo-ketonového indexu (GKI) 2,0 nebo nižší je nutná dostatečná hydratace a jednosložková celozrnná ketogenní strava (Meidenbauer et al., 2015; Seyfried, Shivane et al., 2021). GKI by měl být

Měří se 2-3 hodiny po jídle, pokud dvakrát denně (Meidenbauer a kol., 2015; Seyfried, Shivane a kol., 2021). Rakovina středního a vysokého stupně:

Ketogenní dieta by měla být u pokročilých nádorových onemocnění spojena s vodním půstem po dobu 3 až 7 po sobě jdoucích dnů (Phillips, et al., 2022; Arora, et al., 2023). Vodní půst by se měl v průběhu léčby několikrát opakovat (≈ každé 3-4 týdny) (Nencioni, et al., 2018), ale u osob užívajících některé léky a u osob s BMI < 20 je třeba půst provádět opatrně, aby nedošlo ke ztrátě libové tělesné hmoty. U pacientů, kteří se nemohou postit, lze použít dietu napodobující půst (300 až 1 100 kcal/den vývarů, polévek, šťáv, ořechových tyčinek a bylinných čajů) (Nencioni, et al., 2018).

7 Další terapie

Všechny stupně rakoviny:

Mírná fyzická aktivita, 3x . Zvýšená srdeční a dechová frekvence po dobu 45 až 75 minut (Bull, et al., 2020) při aktivitách, jako je jízda na kole, běh, plavání atd.

Středně těžké a těžké nádory nebo osoby, které nejsou schopny fyzické aktivity: (Gonzalez a kol., 2018; Poff a kol., 2015). 2 až 3krát týdně po dobu 45 až 60 minut (Gonzalez a kol., 2018; Poff a kol., 2015): Hyperbarická oxygenoterapie, 1,5 až 2,5 ATA.

Protokol by měl být dodržován v průměru po dobu 12 týdnů bez ohledu na typ rakoviny. Analýza interakcí mezi jednotlivými molekulami neodhalila žádné kontraindikace kombinace těchto látek (ANSM, 2023; CRAT, 2024; Lemberg, et al., 2018; Vidal, 2024). Dávkování a délku léčby může lékař upravit podle konkrétního pacienta, jeho schopnosti získat jednotlivé molekuly a výsledků léčby. Úpravu protokolu tak, aby zahrnoval další molekuly k obnovení zdraví, může lékař zvážit. Mohou to být například: vitamin K2 (Xv, et al., 2018), vitamin E (Abraham, et al., 2019), koenzym Q10 (Liaghat, et al., 2024), methylenová modř (da Veiga Moreira, et al., 2024), niacinamid (Yousef, et al., 2022), riboflavin (Suwannasom, et al., 2020), artemisinin + kyselina 5-aminolevulinová (způsobující akumulaci porfyrinů) (Adapa, et al., 2024), melatonin (Mocayar, et al., 2020), NADH (Medjdoub, et al., 2016) a například hořčičk (Ashique, et al., 2023). Dávkování antioxidantů je však třeba se vyhnout.

Tento aditivní a synergický účinek této kombinace ortomolekul, léčiv a dalších terapií je zaměřen na MSCC tím, že zvyšuje aktivitu OxPhos ve zdravých mito-

chondrie, což těmto buňkám poskytuje ochranný účinek. U nádorových buněk, a to jak CSC, tak i non-CSC, však prooxidační účinek kombinace vyvolává apoptózu. Tento protokol se navíc specificky zaměřuje na fermentovatelná paliva, CSCs a makrofágy, a tedy i na metastázy. Stručně řečeno, klíčové body MSCC. Proto je třeba provést srovnávací studie na zvířatech i lidech, aby bylo možné vyhodnotit účinnost a bezpečnost tohoto hybridního protokolu oproti standardním terapiím.

ZÁVĚR

Spojení mitochondrií a kmenových buněk by mohlo být klíčovým prvkem v léčebném přístupu k rakovině. Ve světle současných poznatků jsme vybrali a navrhli použití specifických ortomolekul, léčiv a dalších terapií pro jejich potenciál oživit buněčnou aktivitu OxPhos a zaměřit se na CSC, glykolýzu a glutaminolýzu. Ty jsou rovněž zaměřeny na řešení metastáz vzniklých fúzní hybridizací mezi nádorovými kmenovými buňkami a makrofágy. Četné experimenty na buňkách, zvířatech a lidech podporují roli cílení na MSCC v prevenci i léčbě rakoviny.

STŘETÝ ZÁJMU

Autoři neprohláší žádný střet zájmů.

POTVRZENÍ

Tento rukopis je věnován památce našeho kolegy a přítele Dr. Michaela J. Gonzaleze. Zanechal trvalou stopu v ortomolekulární medicíně a my se budeme snažit uctít jeho památku publikací, která bude jedním z jeho posledních příspěvků.

ODKAZY

Abraham, A., Kattoor, A. J., Saldeen T. a Mehta, J. L. (2019). "Vitamin E a jeho protinádorové účinky". *Crit Rev Food Sci Nutr.* 59(17): 2831-2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.

Adams, J. M. a Strasser, A. (2008). "Je růst nádorů udržován vzácnými nádorovými kmenovými buňkami nebo dominantními klony?" *Cancer Res.* 68(11): 4018-4021. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-07-6334>.

Adapa, S. R., Hunter, G. A., Amin, N. E., Marinescu, C., Borsky, A., Sagatys, E. M., Sebti, S. M., Reuther, G. W., Ferreira, G. C. a Jiang, R. H. (2024). "Porphyrin overdrive rewires cancer cell metabolism". *Life Sci Alliance.* 7(7). <https://doi.org/10.26508/lsa.202302547>.

Aguilera, O., Muñoz-Sagastibelza, M., Torrejón, B., Borrero-Palacios, A., Del Puerto-Nevado, L., Martínez-Useros, J., Rodríguez-Remírez, M., Zazo, S., García, E., Fraga, M., Rojo, F., and García-Foncillas, J. (2016). "Vitamin C odpojuje Warburgův metabolický přepínač u karcinomu tlustého střeva s mutací KRAS". *Oncotarget*. 7(30): 47954-47965. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10087>.

Aljohar, A. Y., Muteeb, G., Zia, Q., Siddiqui, S., Aatif, M., Farhan, M., Khan, M. F., Alsultan, A., Jamal, A., Alshoaibi, A., Ahmad, E., Alam, M. W., Arshad, M., a Ahamed, M. I. (2022). "Protinádorový účinek nanočástic oxidu zinečnatého připravených změnou doby vstupu iontových nosičů proti buňkám rakoviny kůže A431 in vitro". *Front Chem*. 10: 1069450. <https://doi.org/10.3389/fchem.2022.1069450>.

ANSM. (2023). "Thesaurus des interactions médicamenteuses.". Dostupné online: <https://ansm.sante.fr/uploads/2023/09/15/20230915-thesaurus-interactions-medicamenteuses-septembre-2023.pdf> (navštíveno 05. září 2024).

Arora, N., Pulimamidi, S., Yadav, H., Jain, S., Glover, J., Dombrowski, K., Hernandez, B., Sarma, A. K., and Aneja, R. (2023). "Intermittent fasting with ketogenic diet: A combination approach for management of chronic diseases." (Kombinovaný přístup k léčbě chronických onemocnění). *Clin Nutr ESPEN*. 54: 166-174. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2023.01.024>.

Ashique, S., Kumar, S., Hussain, A., Mishra, N., Garg, A., Gowda, B. H. J., Farid, A., Gupta, G., Dua, K. a Taghizadeh-Hesary, F. (2023). "A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer" (Přehled o úloze hořčíku v regulaci imunity, zánětu, infekčních onemocněních a rakovině). *J Health Popul Nutr*. 42(1): 74. <https://doi.org/10.1186/s41043-023-00423-0>.

Averbeck, D. a Rodriguez-Lafrasse, C. (2021). "Role mitochondrií v reakcích na záření: Epigenetic, Metabolic, and Signaling Impacts". *Int J Mol Sci*. 22(20). <https://doi.org/10.3390/ijms222011047>.

Bai, R. Y., Staedtke, V., Aprhys, C. M., Gallia, G. L., & Riggins, G. J. (2011). Antiparazitikum mebendazol vykazuje přínos pro přežití u 2 preklinických modelů multiformního glioblastomu. *Neuro Oncol*. 13(9), 974-982. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nor077>.

Baldwin, K. M., Klinkerfuss, G. H., Terjung, R. L., Molé, P. A. a Holloszy, J. O. (1972). "Respirační kapacita bílého, červeného a středního svalů: adaptační reakce na cvičení." *Am J Physiol*. 222(2): 373-378. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1972.222.2.373>.

Bianchi, G., Martella, R., Ravera, S., Marini, C., Capitanio, S., Orenco, A., Emionite, L., Lavarello, C., Amaro, A., Petretto, A., Pfeffer, U., Sambucetti, G., Pistoia, V., Raffaghella, L., and Longo, V. D. (2015). "Hladovění vyvolává anti-Warburgův efekt, který zvyšuje respiraci, ale snižuje ATP-syntézu na podporu apoptózy u modelů rakoviny tlustého střeva". *Oncotarget*. 6(14): 11806-11819. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3688>.

Bonuccelli, G., De Francesco, E. M., de Boer, R., Tanowitz, H. B. a Lisanti, M. P. (2017). "NADH autofluorescence, nový metabolický biomarker pro nádorové kmenové buňky: Identifikace vitamínu C a CAPE jako přírodních zaměřených na "kmenovost". *Oncotarget*. 8(13): 20667-20678. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15400>.

Bull, F. C., Al-Ansari, S. S., Biddle, S., Borodulin, K., Buman, M. P., Cardon, G., Carty, C., Chaput, J. P., Chastin, S., Chou, R., Dempsey, P. C., DiPietro, L., Ekelund, U., Firth, J., Friedenreich, C. M., Garcia, L., Gichu, M., Jago, R., Katzmarzyk, P. T., Lambert, E., Leitzmann, M., Milton, K., Ortega, F. B., Ranasinghe, C., Stamatakis, E., Tiedemann, A., Troiano, R. P., van der Ploeg, H. P., Wari, V. a Willumsen, J. F. (2020). "Pokyny Světové zdravotnické organizace pro rok 2020 týkající se fyzické aktivity a sedavého chování". *Br J Sports Med*. 54(24): 1451-1462. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.

Butt, G., Farooqi, A. A., Adylova, A., Attar, R., Yilmaz, S., Konysbayeva, K. K., Sabitaliyevich, U. Y., Gasparri, M. L., and Xu, B. (2020). "Vitamin C as an Anti-cancer Agent: Vědci se zabývají regulací signálních drah." (Regulation of Signaling Pathways). *Curr Top Med Chem*. 20(21): 1868-1875. <https://doi.org/10.2174/156802662066200710102841>.

Cameron, E. a Pauling, L. (1978). "Suplementární askorbát v léčbě rakoviny: přehodnocení prodloužení doby přežití u terminálního stádia rakoviny u člověka." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 75(9): 4538-4542. <https://doi.org/10.1073/pnas.75.9.4538>.

Cannon, T. L., Ford, J., Hester, D., & Trump, D. L. (2016). Náhodné vysokých dávek vitamínu D3 u rakoviny slinivky břišní. *In Case Rep Pancreat Cancer*. 2(1): 32-35. <https://doi.org/10.1089/crpc.2016.0003>

Capp, J. P. (2019). "Cancer Stem Cells: Od historických kořenů k nové perspektivě." *J Oncol*. 2019: 5189232. <https://doi.org/10.1155/2019/5189232>.

Cardone, R. A., Casavola, V. a Reshkin, S. J. (2005). "Úloha narušené dynamiky pH a Na⁺/H⁺ výměníku v metastázách". *Nat Rev Cancer*. 5(10): 786-795. <https://doi.org/10.1038/nrc1713>.

Chai, J. Y., Jung, B. K. a Hong, S. J. (2021). "Albendazol a mebendazol jako antiparazitární a protinádorové látky: aktualizace". *Korean J Parasitol*. 59(3): 189-225. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.3.189>.

Chakraborti, C. K. (2011). "Vitamin D jako slibný protinádorový prostředek." *Indian J Pharmacol*. 43(2): 113-120. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.77335>.

Chandler, P. D., Chen, W. Y., Ajala, O. N., Hazra, A., Cook, N., Bubes, V., Lee, I. M., Giovannucci, E. L., Willett, W., Buring, J. E., and Manson, J. E. (2020). "Effect of Vitamin D3 Supplements on Development of Advanced Cancer" (Vliv doplňků vitamínu D3 na rozvoj pokročilé rakoviny): A Secondary Analysis of the VITAL Randomized Clinical Trial". *JAMA Netw Open*. 3(11): e2025850. <https://doi.org/10.1001/jamanet-workopen.2020.25850>.

Chen, M., Ding, Y., Ke, Y., Zeng, Y., Liu, N., Zhong, Y., Hua, X., Li, Z., Xiong, Y., Wu, C. a Yu, H. (2020). "Protinádorová aktivita zinkového ionoforu pyrithionu u lidských buněk rakoviny vaječníků prostřednictvím inhibice proliferace a migrace a podpory lysozomálně-mitochondriální apoptózy." *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 48(1): 824-833. <https://doi.org/10.1080/21691401.2020.1770266>.

Chen, Q., Espey, M. G., Krishna, M. C., Mitchell, J. B., Corpe, C. P., Buettner, G. R., Shacter, E. a Levine, M. (2005). "Farmakologické koncentrace kyseliny askorbové selektivně zabíjejí nádorové buňky: působení jako pro-oxidační peroxid vodíku do tkání." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(38): 13604-13609. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506390102>.

Chen, Q., Espey, M. G., Sun, A. Y., Pooput, C., Kirk, K. L., Krishna, M. C., Khosh, D. B., Drisko, J., and Levine, M. (2008). "Farmakologické dávky askorbátu působí jako prooxidant a snižují růst agresivních nádorových xenografů u myši." *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105(32): 11105-11109. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804226105>.

Chiang, R., Syed, A., Wright, J., Montgomery, B., & Srinivas, S. (2021). Fenbendazol zvyšující protinádorový účinek: A Case Series. *Clin Oncol Case Rep*. 4(2).

Chu, J., Li, Y., He, M., Zhang, H., Yang, L., Yang, M., Liu, J., Cui, C., Hong, L., Hu, X., Zhou, L., Li, T., Li, C., Fan, H., Jiang, G. a Lang, T. (2023). "Zinc finger and SCAN domain containing 1, ZSCAN1, is a novel stemness-related tumor suppressor and transcriptional repressor in breast cancer targeting TAZ (Zinkový prst a doména SCAN obsahující 1, ZSCAN1, je nový nádorový supresor a transkripční represor u karcinomu prsu zaměřený na TAZ)." *Front Oncol*. 13: 1041688. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1041688>.

Costello, L. C. a Franklin, R. B. (2017). "Snižovaný obsah zinku ve vývoji a progresi malignit: důležitý společný vztah a potenciál pro prevenci a léčbu karcinomů." *Expert Opin Ther Targets*. 21(1): 51-66. <https://doi.org/10.1080/14728222.2017.1265506>.

CRAT. 2024. Dostupné online: <https://www.lecrat.fr/> (navštíveno 05. září 2024).

- da Veiga Moreira, J., Nleme, N., Schwartz, L., Leclerc-Desaulniers, K., Carmona, E., Mes-Masson, A. M., and Jolicoeur, M. (2024). "Methylene Blue Metabolic Therapy Restrains In Vivo Ovarian Tumor Growth" (Methylenová modř omezuje růst nádorů vaječníků in vivo). *Cancers (Basel)*. 16(2). <https://doi.org/10.3390/cancers16020355>.
- Daruwalla, J., a Christophi, C. (2006). "Hyperbarická oxygenoterapie u malignit: přehled". *World J Surg.* 30(12): 2112-2131. <https://doi.org/10.1007/s00268-006-0190-6>.
- de Castro, C. G. Jr., Gregianin, L. J. a Burger, J. A. (2020). "Kontinuální podávání vysokých dávek ivermektinu se zdá být bezpečné u pacientů s akutní myelogenózní leukémií a mohlo by sloužit jako podklad pro klinickou repurposing infekce COVID-19". *Leuk Lymphoma*. 61(10): 2536-2537. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1786559>.
- De Francesco, E. M., Sotgia, F. a Lisanti, M. P. (2018). "Nádorové kmenové buňky (CSC): metabolické strategie pro jejich identifikaci a eradikaci". *Biochem J.* 475(9): 1611-1634. <https://doi.org/10.1042/bcj20170164>.
- Deligiorgi, M. V., Liapi, C. a Trafalis, D. T. (2020). "Jak daleko jsme od předepisování pŕstu jako protinádorového léku?". *Int J Mol Sci.* 21(23). <https://doi.org/10.3390/ijms21239175>.
- Del Paggio, J. C., Berry, J. S., Hopman, W. M., Eisenhauer, E. A., Prasad, V., Gyawali, B., & Booth, C. M. (2021). Evolution of the Randomized Clinical Trial in the Era of Precision Oncology (Vývoj randomizovaného klinického hodnocení v éře precizní onkologie). *JAMA Oncology*. 7(5): 728-734. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0379>.
- Deruelle, F. a Baron, B. (2008). "Vitamin C: je pro optimální zdraví suplementace?" *J Altern Complement Med.* 14(10): 1291-1298. <https://doi.org/10.1089/acm.2008.0165>.
- Dobrosotskaya, I. Y., Hammer, G. D., Schteingart, D. E., Maturen, K. E., and Worden, F. P. (2011). "Monoterapie mebendazolem a dlouhodobá kontrola onemocnění u metastazujícího adrenokortikálního karcinomu". *Endocr Pract.* 17(3): e59-62. <https://doi.org/10.4158/ep10390.cr>.
- Dominguez-Gomez, G., Chavez-Blanco, A., Medina-Franco, J. L., Saldivar-Gonzalez, F., Flores-Torrontegui, Y., Juarez, M., Díaz-Chávez, J., Gonzalez-Fierro, A., and Dueñas-González, A. (2018). "Ivermektin jako inhibitor nádorovým buňkám podobných kmenových buněk". *Mol Med Rep.* 17(2): 3397-3403. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.8231>.
- Dressler, R., Laut, J., Lynn, R. I. a Ginsberg, N. (1995). "Dlouhodobá intravenózní léčba vysokými dávkami kalcitriolu u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin s těžkou sekundární hyperparatyreózou". *Clin Nephrol.* 43(5): 324-331.
- Ekwaru, J. P., Zwicker, J. D., Holick, M. F., Giovannucci, E. a Veugelaers, P. J. (2014). "Význam tělesné hmotnosti pro vztah mezi dávkou a účinkem perorální suplementace vitaminu D a sérovým 25-hydroxyvitaminem D u zdravých dobrovolníků". *PLoS One*. 9(11): e111265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111265>.
- Elliott, R. L., Jiang, X. P., & Head, J. F. (2012). Trans-plantace organel mitochondrií: zavedení normálních epitelových mitochondrií do lidských nádorových buněk inhibuje proliferaci a zvyšuje citlivost na léky. *Breast Cancer Res Treat.* 136(2), 347-354. <https://doi.org/10.1007/s10549-012-2283-2>.
- Elsakka, A. M. A., Bary, M. A., Abdelzaher, E., Elnaggar, M., Kalamian, M., Mukherjee, P., and Seyfried, T. N. (2018). "Management multiformního glioblastomu u pacienta léčeného ketogenní metabolickou terapií a modifikovaným standardem péče: A 24-Month Follow-Up". *Front Nutr.* 5: 20. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00020>.
- Fakih, M. G., Trump, D. L., Muindi, J. R., Black, J. D., Bernardi, R. J., Creaven, P. J., Schwartz, J., Brattain, M. G., Hutson, A., French, R. a Johnson, C. S. (2007). "Farmakokinetická a farmakodynamická studie fáze I nitrožilní aplikace kalcitriolu v kombinaci s perorálním gefitinibem u pacientů s pokročilými solidními nádory". *Clin Cancer Res.* 13(4): 1216-1223. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-1165>.
- Fan, D., Liu, X., Shen, Z., Wu, P., Zhong, L. a Lin, F. (2023). "Buněčné signální dráhy založené na vitaminu C a jejich využití v terapii rakoviny". *Biomed Pharmacother.* 162: 114695. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114695>.
- Feng, Y., Wang, J., Cai, B., Bai, X., & Zhu, Y. (2022). Ivermektin urychluje autofagickou smrt gliomových buněk inhibicí glykolýzy prostřednictvím aktivace signální dráhy JAK/STAT zprostředkované GLUT4. *Environ Toxicol.* 37(4): 754-764. <https://doi.org/10.1002/tox.23440>.
- Flockhart, M., Nilsson, L. C., Tais, S., Ekblom, B., Apró, W. a Larsen, F. J. (2021). "Nadměrný cvičební trénink způsobuje funkční poškození mitochondrií a snižuje glukózovou toleranci u zdravých dobrovolníků". *Cell Metab.* 33(5): 957-970.e956. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.02.017>.
- Florio, R., Veschi, S., di Giacomo, V., Pagotto, S., Carradori, S., Verginelli, F.,...De Lellis, L. (2019). Anthelmintikum na bázi benzimidazolu Parben-dazol: A Repurposed Drug Candidate That Synergizes with Gemcitabine in Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)*. 11(12). <https://doi.org/10.3390/cancers11122042>.
- Foster, H. (1988). "Změny životního stylu a "spontánní" regrese rakoviny: Počáteční počítačová analýza." *International Journal of Biosocial Research.* 10(1): 17-33.
- Gelbard, A. (2022). "Zinek v terapii rakoviny Revisited." *Isr Med Assoc J.* 24(4): 258-262.
- Ghanaati, S., Choukroun, J., Volz, U., Hueber, R., Mourao, C. F., Sader, R., Kawase-Koga, Y., Mazhari, R., Amrein, K., Meybohm, P., and Al-Maawi, S. (2020). "Sto let po objevu vitaminu D: Existuje klinický pro dŕvkování suplementů?". *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry (Mezinárodní časopis o růstových faktorech a kmenových buňkách ve stomatologii)*. 3: 3. [org/10.4103/GFSC.GF-SC_4_20](https://doi.org/10.4103/GFSC.GF-SC_4_20).
- Gibb, A. A., Epstein, P. N., Uchida, S., Zheng, Y., McNally, L. A., Obal, D., Katragadda, K., Trainor, P., Conklin, D. J., Brittan, K. R., Tseng, M. T., Wang, J., Jones, S. P., Bhatnagar, A., and Hill, B. G. (2017). "Změny metabolismu glukózy vyvolané cvičením podporují fyziologický růst srdce". *Circulation.* 136(22): 2144-2157. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.028274>.
- Gillies, R. J., Raghunand, N., Karczmar, G. S. a Bhujwalla, Z. M. (2002). "MRI nádorového mikroprostředí". *J Magn Reson Imaging.* 16(4): 430-450. <https://doi.org/10.1002/jmri.10181>.
- Gonzalez, M., Seyfried, T.N., Nicolson, G., Barclay, B., Matta, J., Vasquez, A., D'Agostino, D.P., Olalde, J., Duconge, J., Hunninghake, R., Berdiel, M. a Cintron, A. (2018). "Mitochondriální korekce: nový terapeutický paradigma pro rakovinu a degenerativní onemocnění". *J Orthomol Med.* 33: 1-20.
- Gonzalez, M. J., Miranda-Massari, J. R. a Olalde, J. (2023). Kapitola 9 - Vitamin C a mitochondriální funkce ve zdraví a při cvičení. *Molekulární výživa a mitochondrie*. S. M. Ostojic, Academic Press: 225-242.
- Gonzalez, M. J., Rosario-Pérez, G., Guzmán, A. M., Miranda-Massari, J. R., Duconge, J., Lavergne, J., Fernandez, N., Ortiz, N., Quintero, A., Mikirova, N., Riordan, N. H., and Ricart, C. M. (2010). "Mitochondrie, energie a rakovina: The Relationship with Ascorbic Acid." (Vztah s kyselinou askorbovou). *J Orthomol Med.* 25(1): 29-38.
- Gorini, S., De Angelis, A., Berrino, L., Malara, N., Rosano, G. a Ferraro, E. (2018). "Chemoterapeutika a mitochondriální dysfunkce: Doxorubicin, trastuzumab a sunitinib". *Oxid Med Cell Longev.* 2018: 7582730. <https://doi.org/10.1155/2018/7582730>.
- Grant, W. B. (2024). "Míra výskytu rakoviny v USA v letech 2016-2020 s ohledem na dávky slunečního UVB záření, prevalenci cukrovky a obezity, míru výskytu rakoviny plic a spotřebu alkoholu": An Ecological Study." (Ekologická studie Výživové látky. 16(10) <https://doi.org/10.3390/nu16101450>.

- Greco, T., Glenn, T. C., Hovda, D. A. a Prins, M. L. (2016). "Ketogenní dieta snižuje oxidační stres a zlepšuje aktivitu mitochondriálního respiračního komplexu". *J Cereb Blood Flow Metab*. 36(9): 1603-1613. <https://doi.org/10.1177/0271678x15610584>.
- Guzzo, C. A., Furtak, C. I., Porras, A. G., Chen, C., Tipping, R., Clineschmidt, C. M., Sciberras, D. G., Hsieh, J. Y. a Lasseeter, K. C. (2002). "Bezpečnost, tolerance a farmakokinetika eskalujících vysokých dávek ivermektinu u zdravých dospělých jedinců". *J Clin Pharmacol*. 42(10): 1122-1133. <https://doi.org/10.1177/009127002401382731>.
- Göçmen, A., Toppare, M. F. a Kiper, N. (1993). "Léčba hydatidózy v dětském věku mebendazolem". *Eur Respir J*. 6(2): 253-257.
- Hadanny, A., Hachmo, Y., Rozali, D., Catalogna, M., Yaakobi, E., Sova, M., Gattegno, H., Abu Hamed, R., Lang, E., Polak, N., Friedman, M., Finci, S., Zemel, Y., Bechor, Y., Gal, N., and Efrati, S. (2022). "Effects of Hyperbaric Oxygen Therapy on Mitochondrial Respiration and Physical Performance in Middle-Aged Athletes" (Účinky hyperbarické oxygenoterapie na mitochondriální dýchání a fyzickou výkonnost u sportovců středního věku): A Blinded, Randomized Controlled Trial" (Zaslepená, randomizovaná kontrolovaná studie). *Sports Med Open*. 8(1): 22. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00403-w>.
- Hanahan, D. a Weinberg, R. A. (2000). "Charakteristické znaky rakoviny." *Cell*. 100(1): 57-70. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81683-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81683-9).
- Hilliers-Ziemer, L. E., McMahon, R. Q., Hietpas, M., Paderta, G., LeBeau, J., McCready, J., & Arendt, L. M. (2020). Obezita podporuje spolupráci rakovinových kmenových buněk a makrofágů za účelem zvýšení angiogeneze nádorů prsu. *Cancers (Basel)*. 12(2). <https://doi.org/10.3390/cancers12020502>.
- Hohaus, S., Tisi, M. C., Bellesi, S., Maiolo, E., Alma, E., Tartaglia, G., Corrente, F., Cuccaro, A., D'Alo, F., Basile, U., Larocca, L. M., and De Stefano, V. (2018). "Nedostatek vitamínu D a jeho suplementace u pacientů s agresivními B-buněčnými lymfomy léčených imunochemoterapií". *Cancer Med*. 7(1): 270-281. <https://doi.org/10.1002/cam4.1166>.
- Holick, M. F., Binkley, N. C., Bischoff-Ferrari, H. A., Gordon, C. M., Hanley, D. A., Heaney, R. P., Murad, M. H. a Weaver, C. M. (2011). "Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline". *J Clin Endocrinol Metab*. 96(7): 1911-1930. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0385>.
- Holm, E., Hagmüller, E., Staedt, U., Schlickeiser, G., Günther, H., Leweling, H., Tokus, M. a Kollmar, H. (1995). "Substrátová rovnováha napříč karcinomy tlustého střeva u lidí". *Výzkum rakoviny*. 55: 1373-1378.
- Hoppe, C., Kutschan, S., Dörfler, J., Büntzel, J. a Huebner, J. (2021). "Zinek jako doplňková léčba pro pacienty s rakovinou: systematický přehled". *Clin Exp Med*. 21(2): 297-313. <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00677-6>.
- Huang, L., Zhao, L., Zhang, J., He, F., Wang, H., Liu, Q., Tang, L. (2021). Antiparazitikum mebendazol (MBZ) účinně překonává na cisplatinu u lidských buněk karcinomu vaječníků inhibiči více signálních drah spojených s rakovinou. *Aging (Albany NY)*. 13(13), 17407-17427. <https://doi.org/10.18632/aging.203232>
- Impax. (2016). "Společnost Impax získala schválení přípravku EMVERM™(mebendazol) žvýkáci tablety, 100 mg.". Dostupné online: https://s22.q4cdn.com/186279204/files/doc_news/archive/Impax-Receives-Approval-of-EMVERM-mebendazole-Chewable-Tablets-100-mg.pdf (navštíveno 05. září 2024).
- Ishiguro, T., Ishiguro, R. H., Ishiguro, M., Toki, A. a Terunuma, H. (2022). "Synergický protinádorový účinek dichloroacetátu a ivermektinu". *Cureus*. 14(2): e21884. <https://doi.org/10.7759/cureus.21884>.
- Jacobs, R. A. a Lundby, C. (2013). "Mitochondrie vyjadřují zvýšenou kvalitu i kvantitu v souvislosti s aerobní zdatností u rekreačně aktivních jedinců až po elitní sportovce." *J Appl Physiol* (1985). 114(3): 344-350. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01081.2012>.
- Jaagust, P., de Luxán-Delgado, B., Parejo-Alonso, B., and Sancho, P. (2019). "Metabolism-Based Therapeutic Strategies Targeting Cancer Stem Cells" (Léčebné strategie založené na metabolismu a zaměřené na nádorové kmenové buňky). *Front Pharmacol*. 10: 203. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00203>.
- Jariyal, H., Gupta, C., Andhale, S., Gadge, S. a Srivastava, A. (2021). "Srovnávací kmenovost a diferenciace lumenálního a bazálního typu kmenových buněk karcinomu prsu při deprivaci glutaminu". *J Cell Commun Signal*. 15(2): 207-222. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00603-1>.
- Ji, C. C., Hu, Y. Y., Cheng, G., Liang, L., Gao, B., Ren, Y. P., Liu, J. T., Cao, X. L., Zheng, M. H., Li, S. Z., Wan, F., Han, H. a Fei, Z. (2020). "Ketogenní dieta oslabuje proliferaci a kmenovost gliomových kmenových buněk změnou metabolismu, která vede ke zvýšené produkci ROS." *Int J Oncol*. 56(2): 606-617. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4942>.
- Jiang, L., Sun, Y. J., Song, X. H., Sun, Y. Y., Yang, W. Y., Li, J. a Wu, Y. J. (2022). "Ivermektin inhibuje metastazování nádorů regulací signální dráhy Wnt/β-catenin/integrin β1/FAK". *Am J Cancer Res*. 12(10): 4502-4519.
- Juarez, M., Schcolnik-Cabrera, A. a Dueñas-Gonzalez, A. (2018). "Víceúčelové léčivo ivermektin: od antiparazitární látky k repositionovanému léku proti rakovině". *Am J Cancer Res*. 8(2): 317-331.
- Juarez, M., Schcolnik-Cabrera, A., Dominguez-Gomez, G., Chavez-Blanco, A., Diaz-Chavez, J., & Duenas-Gonzalez, A. (2020). Protinádorové účinky ivermektinu v klinicky proveditelných koncentracích podporují jeho klinický jako repositionální protinádorového léčiva. *Cancer Chemother Pharmacol*. 85(6): 1153-1163. <https://doi.org/10.1007/s00280-020-04041-z>
- Kanno, K., Akutsu, T., Ohdaira, H., Suzuki, Y., & Urashima, M. (2023). Effect of Vitamin D Supplements on Relapse or Death in a p53-Immunoreactive Subgroup With Digestive Tract Cancer (Vliv doplňků vitamínu D na relaps nebo úmrtí u p53-imunoreaktivní podskupiny s rakovinou trávicího traktu): Post Hoc Analysis of the AMAT- ERASU Randomized Clinical Trial: Post Hoc Analysis of the AMAT- ERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 6(8): e2328886. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.28886>
- Kc, S., Cárcamo, J. M. a Golde, D. W. (2005). "Vitamin C vstupuje do mitochondrií prostřednictvím facilitativního glukózového transportéru 1 (Glut1) a poskytuje mitochondriím ochranu před oxidativním poškozením." *Faseb j*. 19(12): 1657-1667. <https://doi.org/10.1096/fj.05-4107com>.
- Kennel, K. A., Drake, M. T. a Hurley, D. L. (2010). "Nedostatek vitamínu D u dospělých: kdy testovat a jak léčit". *Mayo Clin Proc*. 85(8): 752-757; quiz 757-758. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0138>.
- Keum, N., Chen, Q. Y., Lee, D. H., Manson, J. E. a Giovannucci, E. (2022). "Suplementace vitamínem D a celková incidence a úmrtnost na rakovinu podle strategií denního vs. nepravidelného dávkování velkých dávek: metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií." *Br J Cancer*. 127(5): 872-878. <https://doi.org/10.1038/s41416-022-01850-2>.
- Kolodziej, F., a O'Halloran, K. D. (2021). "Přehodnocení oxidačního fenotypu: Can Endurance Exercise Save the Western World?" (Vytrvalostní cvičení může zachránit západní svět?). *Antioxidants (Basel)*. 10(4). <https://doi.org/10.3390/antiox10040609>.
- Ladanie, A., Schmitt, A. M., Speich, B., Naudet, F., Agarwal, A., Pereira, T. V., Hemkens, L. G. (2020). Clinical Trial Evidence Supporting US Food and Drug Administration Approval of Novel Cancer Therapies Between 2000 and 2016 [Důkazy z klinických studií podporující schválení nových onkologických terapií americkým Úřadem pro potraviny a léčiva v letech 2000-2016]. *JAMA Netw Open*. 3(11): e2024406. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.24406>.
- Lee, D. C., Ta, L., Mukherjee, P., Duraj, T., Domin, M., Greenwood, B., Karma-charya, S., Narain, N. R., Kiebish, M., Chinopoulos, C., and Seyfried, T. N. (2024). "Fermentace aminokyselin a glukózy udržuje obsah ATP v buňkách myšiho a lidského maligního gliomu." *BioRxiv*: 2024.2004.2018.589922. <https://doi.org/10.1101/2024.04.18.589922>.
- Lee, D. E., Kang, H. W., Kim, S. Y., Kim, M. J., Jeong, J. W., Hong, W. C., Park, J. S. (2022). Kombinovaná léčba ivermektinem a gemcitabinem indukuje apoptózu buněk karcinomu pankreatu prostřednictvím mitochondriální dysfunkce. *Front Pharmacol*. 13, 934746. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.934746>

- Lee, Y. (2023). "Úloha vitamínu C v boji proti rakovinným kmenovým buňkám a buněčné plasticitě". *Cancers (Basel)*. 15(23). <https://doi.org/10.3390/cancers15235657>.
- Lemberg, K. M., Vornov, J. J., Rais, R. a Slusher, B. S. (2018). "Ještě nejsme "DON": "Optimální dávkování a podávání 6-diazo-5-oxo-L-nor-leucinu". *Mol Cancer Ther*. 17(9): 1824-1832. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-17-1148>.
- Leone, R. D., Zhao, L., Englert, J. M., Sun, I. M., Oh, M. H., Sun, I. H., Arwood, M. L., Bettencourt, I. A., Patel, C. H., Wen, J., Tam, A., Blosser, R. L., Prchalova, E., Alt, J., Rais, R., Slusher, B. S., and Powell, J. D. (2019). "Glu- taminová blokáda indukuje divergentní metabolické programy k překonání imunitního úniku nádorů". *Science*. 366(6468): 1013-1021. <https://doi.org/10.1126/science.aav2588>.
- Lewis, M. T., Kasper, J. D., Bazil, J. N., Frisbee, J. C. a Wiseman, R. W. (2019). "Kvantifikace mitochondriální oxidativní fosforylace u metabolických onemocnění: Type 2 Diabetes: Application to Type 2 Diabetes." *Int J Mol Sci*. 20(21). <https://doi.org/10.3390/ijms20215271>.
- Li, J., Cao, D., Huang, Y., Chen, B., Chen, Z., Wang, R., Dong, Q., Wei, Q. a Liu, L. (2022). "Zinc Intakes and Health Outcomes" (Příjem zinku a zdravotní výsledky): An Umbrella Review." *Front Nutr*. 9: 798078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.798078>.
- Li, K., Kaaks, R., Linseisen, J. a Rohrmann, S. (2012). "Vitamin/minerální suplementace a úmrtnost na rakovinu, kardiovaskulární onemocnění a úmrtnost ze všech příčin v německé prospektivní kohortě (EPIC-Heidelberg)". *Eur J Nutr*. 51(4): 407-413. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0224-1>.
- Li, N., Li, H., Wang, Y., Cao, L., & Zhan, X. (2020). Kvantitativní proteomika odhalila změny dráhy energetického metabolismu u lidského epitelálního karcinomu vaječníků a jejich regulaci antiparazitárním léčivem ivermectinem: interpretace dat v kontextu 3P medicíny. *Epma j*. 11(4): 661-694. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00224-z>
- Liaghat, M., Yaghoubzad-Maleki, M., Nabi-Afjadi, M., Fathi, Z., Zalpoor, H., Heidari, N., and Bahreini, E. (2024). "Přehled potenciální role CoQ10 v léčbě hepatocelulárního karcinomu". *Biochem Genet*. 62(2): 575-593. <https://doi.org/10.1007/s10528-023-10490-x>.
- Liao, J., Liu, P.P., Hou, G., Shao, J., Yang, J., Liu, K., Lu, W., Wen, S., Hu, Y. a Huang, P. (2017). "Regulace kmenových nádorových buněk pomocí glutaminu prostřednictvím dráhy β -kateninu zprostředkované redoxní signalizací". *Molecular Cancer*. 16(1): 51. <https://doi.org/10.1186/s12943-017-0623-x>.
- Lin, L. C., Que, J., Lin, L. K., & Lin, F. C. (2006). Suplementace zinkem ke zlepšení mukozitidy a dermatitidy u pacientů po radioterapii rakoviny hlavy a krku: dvojité zaslepená, randomizovaná studie. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 65(3): 745-750. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.01.015>
- Liu, C., Wu, X., Vulugundam, G., Gokulnath, P., Li, G. a Xiao, J. (2023). "Cvičení podporuje regeneraci tkání: Mechanisms Involved and Ther- apeutic Scope". *Sports Med Open*. 9(1): 27. <https://doi.org/10.1186/s40798-023-00573-9>.
- Liu, J., Zhang, K., Cheng, L., Zhu, H. a Xu, T. (2020). "Pokrok v molekulárních mechanismech, které jsou základem protinádorových účinků ivermektinu". *Drug Des Devel Ther*. 14: 285-296. <https://doi.org/10.2147/dddt.s237393>.
- Liu, X., Ye, N., Xiao, C., Wang, X., Li, S., Deng, Y., Yang, X., Li, Z. a Yang, X. (2021). "Hyperbarický kyslík reguluje nádorové mikroprostředí a zvyšuje komerční dodávku nanomedicíny pro účinnou eradikaci rakovinných kmenových buněk." *Nano Today*. 40: 101248. <https://doi.org/10.1016/j.nantod.2021.101248>
- Liu, Y., Sun, Y., Guo, Y., Shi, X., Chen, X., Feng, W., Wu, L. L., Zhang, J., Yu, S., Wang, Y. a Shi, Y. (2023). "Přehled: The Diversified Role of Mitochondria in Cancer Metabolism" (Diverzifikovaná úloha mitochondrií v metabolismu rakoviny). *Int J Biol Sci*. 19(3): 897-915. <https://doi.org/10.7150/ijbs.81609>.
- Long, Y., Qiu, J., Zhang, B., He, P., Shi, X., He, Q., Chen, Z., Shen, W., Li, Z. a Zhang, X. (2021). "Farmakologická léčba vitamínem C brání růstu endogenních rakovin závislých na glutaminu tím, že se zaměřuje na glutaminovou syntetázu." (Pharmacological Vitamin C Treatment Impedes the Growth of Endogenous Glutamine-Dependent Cancers by Targeting Glutamine Synthetase). *Front Pharmacol*. 12: 671902. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671902>.
- Lu, H., Cai, L., Mu, L. N., Lu, Q. Y., Zhao, J., Cui, Y., Sul, J. H., Zhou, X. F., Ding, B. G., Elashoff, R. M., Marshall, J., Yu, S. Z., Jiang, Q. W. a Zhang, Z. F. (2006). "Příjem minerálních látek a stopových prvků ve stravě a spinocelulární karcinom jícnu u čínské populace". *Nutr Cancer*. 55(1): 63-70. https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_8.
- Luo, X., Ng, C., He, J., Yang, M., Luo, X., Herbert, T. P., and Whitehead, J. P. (2022). "Vitamin C chrání před hypoxií, zánětem a stresem ER v primárních lidských preadipocytech a adipocytech". *Molecular and Cellular Endocrinology (Molekulární a buněčná endokrinologie)*. 556: 111740. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2022.111740>
- Lv, H., Wang, C., Fang, T., Li, T., Lv, G., Han, Q., Wang, H. (2018). Vitamin C přednostně zabíjí nádorové kmenové buňky u hepatocelulárního karcinomu prostřednictvím SVCT-2. *NPJ Precis Oncol*. 2(1), 1. <https://doi.org/10.1038/s41698-017-0044-8>
- Lytle, N. K., Barber, A. G. a Reya, T. (2018). "Osud kmenových buněk v růstu, progresi a rezistenci na léčbu rakoviny". *Nature Reviews Cancer*. 18(11): 669-680. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0056-x>.
- Ma, Z., Yang, M., Foda, M. F., Zhang, K., Li, S., Liang, H., Zhao, Y. a Han, H. (2022). "Polarizace makrofágů asociovaných s nádorem podporovaná liposomy s vitamínem C pro imunoterapii rakoviny". *ACS Nano*. 16(10): 17389-17401. <https://doi.org/10.1021/acsnano.2c08446>.
- Mansoori, S., Fryknäs, M., Alvfors, C., Loskog, A., Larsson, R. a Nygren, P. (2021). "Klinická studie fáze 2a bezpečnosti a účinnosti individuálně dávkovaného mebendazolu u pacientů s pokročilým karcinomem trávicího traktu." *Sci Rep*. 11(1): 8981. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88433-y>.
- Marigoudar, J. B., Sarkar, D., Yuguda, Y. M., Abutayeh, R. F., Kaur, A., Pati, A., Mitra, D., Ghosh, A., Banerjee, D., Borah, S., Barman, K., Das, B., Khairam, S. J., Šeherčehajić, E., and Kumar, S. (2022). "Úloha vitamínu D v cíleném působení na populace nádorových kmenových buněk a jeho terapeutické implikace". *Med Oncol*. 40(1): 2. <https://doi.org/10.1007/s12032-022-01855-0>.
- Martinez, P., Baghli, I., Gourjon, G. a Seyfried, T. N. (2024). "Mitochondrial-Stem Cell Connection: Stimulární buňky: další vysvětlení pro pochopení rakoviny." (Providing Additional Explanations for Understanding Cancer). *Metabolites*. 14(4). <https://doi.org/10.3390/metabo14040229>.
- Mashhadi, M., Bakhshipour, A., Zakeri, Z. a Ansari-Moghaddam, A. (2016). "Referenční rozmezí pro hladinu zinku u mladé zdravé populace v jihovýchodním Íránu". *Health Science*. <https://doi.org/10.17795/jhealthscope-18181>.
- Mathews, E. H., Stander, B. A., Joubert, A. M. a Liebenberg, L. (2014). "Přežívání nádorových buněčných kultur po deprivaci glukózy a glutaminu v typických fyziologických koncentracích". *Nutrition*. 30(2): 218-227. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.07.024>.
- Matta Reddy, A., Iqbal, M., Chopra, H., Urmi, S., Junapudi, S., Bibi, S., Kumar Gupta, S., Nirmala Pangti, V., Singh, I., and Abdel-Daim, M. M. (2022). "Pivotal role vitamínu D v mitochondriálním zdraví, srdeční funkci a lidské reprodukci". *Excli j*. 21: 967-990. <https://doi.org/10.17179/excli2022-4935>.
- McCullough, P. J., Lehrer, D. S., & Amend, J. (2019). Denní perorální dávkování vitamínu D3 pomocí 5000 až 50 000 mezinárodních jednotek denně u dlouhodobě hospitalizovaných pacientů: Poznatky ze sedmileté zkušenosti. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 189: 228-239. <https://doi.org/10.1016/j.jsbm-b.2018.12.010>

- Medjdoub, A., Merzouk, A., Merzouk, H. a Baghli, I. (2016). "Účinky vitaminu C a NADH na in vitro proliferační funkci lidských lymfocytů vystavených pesticidům (mankozeb a metribuzin)". *Journal of Food Science and Engineering*. 6. <https://doi.org/10.17265/2159-5828/2016.03.006>.
- Meidenbauer, J. J., Mukherjee, P. a Seyfried, T. N. (2015). "Kalkulačka glukózo-ketonového indexu: jednoduchý nástroj pro sledování terapeutické účinnosti při metabolickém zvládnání rakoviny mozku". *Nutr Metab (Lond)*. 12: 12. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0009-2>.
- Mihaylova, M. M., Cheng, C. W., Cao, A. Q., Tripathi, S., Mana, M. D., Bauer-Rowe, K. E., Abu-Remaileh, M., Clavain, L., Erdemir, A., Lewis, C. A., Freinkman, E., Dickey, A. S., La Spada, A. R., Huang, Y., Bell, G. W., Deshpande, V., Carmeliet, P., Katajisto, P., Sabatini, D. M., and Yilmaz Ö.H. (2018). "Fasting Activates Fatty Acid Oxidation to Enhance Intestinal Stem Cell Function during Homeostasis and Aging" (Hladovění aktivuje oxidaci mastných kyselin za účelem posílení funkce střevních kmenových buněk během homeostázy a stárnutí). *Cell Stem Cell*. 22(5): 769-778.e764. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.04.001>.
- Mikrova, N. (2017). "Koncentrace kyseliny askorbové a dehydroaskorbové v plazmě a mononukleárních buňkách periferní krve po perorálním nebo intravenózním podání kyseliny askorbové s lipozomální enkapsulí." *J Ortho- mol Med*. 32.
- Mocayar Marón, F. J., Ferder, L., Reiter, R. J., and Manucha, W. (2020). "Denní a sezónní mitochondriální ochrana: Odhalení společných možných mechanismů zahrnujících vitamin D a melatonin". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 199: 105595. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105595>.
- Moen, I. a Stuhr, L. E. (2012). "Hyperbarická oxygenoterapie a rakovina - přehled". *Target Oncol*. 7(4): 233-242. <https://doi.org/10.1007/s11523-012-0233-x>.
- Moertel, C. G., Fleming, T. R., Creagan, E. T., Rubin, J., O'Connell, M. J. a Ames, M. M. (1985). "High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have no prior chemotherapy". A randomized double-blind comparison." (Randomizované dvojité zaslepené srovnání). *N Engl J Med*. 312(3): 137-141. <https://doi.org/10.1056/nejm198501173120301>.
- Mohr, S. B., Gorham, E. D., Kim, J., Hofflich, H., Cuomo, R. E. a Garland, C. F. (2015). "Mohr by dostatek vitaminu D zlepšit přežití pacientů s rakovinou tlustého střeva?" *J Steroid Biochem Mol Biol*. 148: 239-244. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.12.010>.
- Mohr, S. B., Gorham, E. D., Kim, J., Hofflich, H. a Garland, C. F. (2014). "Metaanalýza dostatečného množství vitaminu D pro zlepšení přežití pacientek rakovinou prsu". *Anticancer Res*. 34(3): 1163-1166.
- Mukherjee, P., Augur, Z. M., Li, M., Hill, C., Greenwood, B., Domin, M. A., Kondakci, G., Narain, N. R., Kiebish, M. A., Bronson, R. T., Arismendi-Morillo, G., Chinopoulos C., and Seyfried, T. N. (2019). "Terapeutický přínos kombinace ketogenní diety s omezeným přísunem kalorií a cílené aplikace glutaminu u pozdního stadia experimentálního glioblastomu". *Commun Biol*. 2: 200. <https://doi.org/10.1038/s42003-019-0455-x>.
- Mukherjee, P., Greenwood, B., Aristizabal-Henao, J., Kiebish, M. a Seyfried, T.N. (2023). Ketogenní dieta jako metabolický prostředek pro zvýšení terapeutické účinnosti mebendazolu a devimistatu u preklinického dětského gliomu. *bioRxiv*. 2023.06.09.544252. <https://doi.org/10.1101/2023.06.09.544252>.
- Mukhopadhyay, T., Sasaki, J., Ramesh, R. a Roth, J. A. (2002). "Mebendazol vyvolává silný protinádorový účinek na lidské nádorové buněčné linie in vitro i in vivo". *Clin Cancer Res*. 8(9): 2963-2969.
- Mussa, A., R. A. Mohd Idris, N. Ahmed, S. Ahmad, A. H. Murtadha, T. A. Tengku Din, C. Y. Yean, W. F. Wan Abdul Rahman, N. Mat Lazim, V. Uskoković, K. Hajissa, N. F. Mokhtar, R. Mohamud a R. Hassan (2022) "High-Dose Vitamin C for Cancer Therapy". *Pharmaceuticals*. 15(6): 711. <https://doi.org/10.3390/ph15060711>.
- Muñoz, A. a Grant, W. B. (2022). "Vitamin D and Cancer: An Historical Overview of the Epidemiology and Mechanisms." (Historický přehled epidemiologie a mechanismů). *Nutrients*. 14(7). <https://doi.org/10.3390/nu14071448>.
- Nazio, F., Bordini, M., Cianfanelli, V., Locatelli, F. a Cecconi, F. (2019). "Autofagie a nádorové kmenové buňky: molekulární mechanismy a aplikace". *Cell Death & Differentiation*. 26(4): 690-702. <https://doi.org/10.1038/s41418-019-0292-y>.
- Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S. a Longo, V. D. (2018). "Půst a rakovina: molekulární mechanismy a klinické využití". *Nat Rev Cancer*. 18(11): 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>.
- Ngo, B., Van Riper, J. M., Cantley, L. C. a Yun, J. (2019). "Cílení na zranitelná místa rakoviny pomocí vysokých dávek vitaminu C". *Nat Rev Cancer*. 19(5): 271-282. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0135-7>.
- Nygren, P. a Larsson, R. (2014). "Přesun léků od stolu k lůžku pacienta: remise nádoru pomocí antihelmintika mebendazolu u refrakterního metastazujícího karcinomu tlustého střeva". *Acta Oncol*. 53(3): 427-428. <https://doi.org/10.3109/0284186x.2013.844359>.
- Olsen, R. R., Mary-Sinclair, M. N., Yin, Z., & Freeman, K. W. (2015). Antagonizace členů rodiny Bcl-2 senzibilizuje neuroblastom a Ewingův sarkom k inhibitoru metabolismu glutaminu. *PLoS One*. 10(1): e0116998. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116998>.
- Park, D., Lee, J. H. a Yoon, S. P. (2022). "Protinádorové účinky fenbendazolu na buňky kolorektálního karcinomu rezistentní na 5-fluorouracil". *Korean J Physiol Pharmacol*. 26(5): 377-387. <https://doi.org/10.4196/kjpp.2022.26.5.377>.
- Park, S., Ahn, S., Shin, Y., Yang, Y. a Yeom, C. H. (2018). "Vitamin C in Cancer: A Metabolomics Perspective". *Front Physiol*. 9: 762. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00762>.
- Pastò, A., Bellio, C., Pilotto, G., Ciminale, V., Silic-Benussi, M., Guzzo, G., Rasola, A., Frasson, C., Nardo, G., Zulato, E., Nicoletto, M. O., Manicone, M., Indraccolo, S., and Amadori, A. (2014). "Nádorové kmenové buňky pacientek s epitelálním karcinomem vaječníků upřednostňují oxidativní fosforylaci a odolávají glukózové deprivaci". *Oncotarget*. 5(12): 4305-4319. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2010>.
- Pedersen, P. L. (1978). Nádorové mitochondrie a bioenergetika nádorových buněk. *Prog Exp Tumor Res*. 22: 190-274. <https://doi.org/10.1159/000401202>.
- Persi, E., Duran-Frigola, M., Damaghi, M., Roush, W. R., Aloy, P., Cleveland, J. L., Gillies, R. J. a Rupp, E. (2018). "Systémová analýza zranitelnosti intracelulárního pH pro léčbu rakoviny". *Nat Commun*. 9(1): 2997. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05261-x>.
- Phillips, M. C. L., Leyden, J., McManus, E. J., Lowy, D. G., Ziad, F., Moon, B. G., Haji Mohd Yasin, N. A. B., Tan, A., Thotathil, Z. a Jameson, M. B. (2022). "Proveditelnost a bezpečnost kombinované metabolické strategie u multiformního glioblastomu: A Prospective Case Series." *J Oncol*. 2022: 4496734. <https://doi.org/10.1155/2022/4496734>.
- Pinto, L. C., Soares, B. M., Pinheiro Jde, J., Riggins, G. J., Assumpção, P. P., Burbano, R. M., & Montenegro, R. C. (2015). Anthelmintikum mebendazol inhibuje růst, migraci a invazi v buněčném modelu rakoviny žaludku. *Toxicol In Vitro*. 29(8): 2038-2044. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.08.007>.
- Poff, A., Koutnik, A. P., Egan, K. M., Sahebjam, S., D'Agostino, D.P., and Kumar, N. B. (2019). "Targeting the Warburg effect for cancer treatment" (Cílení Warburgova efektu pro léčbu rakoviny): "Ketogenní dieta pro léčbu gliomů". *Semin Cancer Biol*. 56: 135-148. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.12.011>.
- Poff, A. M., Ari, C., Arnold, P., Seyfried, T. N. a D'Agostino, D. P. (2014). "Suplementace ketolátky snižuje životaschopnost nádorových buněk a prodlužuje přežití myši s metastazující rakovinou". *Int J Cancer*. 135(7): 1711-1720. <https://doi.org/10.1002/ijc.28809>.

- Poff, A. M., Kernagis, D. a D'Agostino, D. P. (2016). "Hyperbarické prostředí: Kyslík a buněčné poškození versus ochrana". *Compr Physiol.* 7(1): 213-234. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150032>.
- Poff, A. M., Ward, N., Seyfried, T. N., Arnold, P. a D'Agostino, D. P. (2015). "Netoxická metabolická léčba metastazujícího karcinomu u myši VM: nová kombinace ketogenní diety, ketoláték a hyperbarické kyslíkové terapie". *PLoS One.* 10(6): e0127407. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127407>.
- Polireddy, K., Dong, R., Reed, G., Yu, J., Chen, P., Williamson, S.,...Chen, Q. (2017). Vysoké dávky parenterálního askorbátu inhibují růst a metastazování rakoviny slinivky břišní: I/IIa: mechanismy a studie fáze I/IIa. *Sci Rep.* 7(1): 17188. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17568-8>
- Praharaj, P. P., Patro, B. S. a Bhutia, S. K. (2022). "Dysregulace mitofágie a mitochondriální homeostázy u nádorových kmenových buněk: Novel mechanism for anti-cancer stem cell-targeted cancer therapy." (Nový mechanismus pro protinádorovou léčbu zaměřenou na kmenové buňky). *British Journal of Pharmacology.* 179(22): 5015-5035. <https://doi.org/10.1111/bph.15401>.
- Quigley, M., Rieger, S., Capobianco, E., Wang, Z., Zhao, H., Hewison, M., and Lisse, T. S. (2022). "Vitamin D Modulation of Mitochondrial Oxidative Metabolism and mTOR Enforces Stress Adaptations and Anticancer Responses" (Modulace mitochondriálního oxidativního metabolismu a mTOR vitaminem D vynucuje adaptaci na stres a protinádorové reakce). *JBMR Plus.* 6(1): e10572. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4.10572>.
- Rais, R., Lemberg, K. M., Tenora, L., Arwood, M. L., Pal, A., Alt, J., Wu, Y., Lam, J., Aguilar, J. M. H., Zhao, L., Peters, D. E., Tallon, C., Pandey, R., Thomas, A. G., Dash, R. P., Seiwert, T., Majer, P., Leone, R. D., Powell, J. D., a Slusher, B. S. (2022). "Discovery of DRP-104, a tumor-targeted metabolic inhibitor prodrug" (Objev DRP-104, proléčiva zaměřeného na nádorové procesy). *Sci Adv.* 8(46): eabq5925. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5925>.
- Riordan, H. D., Riordan, N. H., Jackson, J. A., Casciari, J. J., Hunninghake, R., González, M. J., Mora, E. M., Miranda-Massari, J. R., Rosario, N., and Rivera, A. (2004). "Intravenózní vitamin C jako prostředek chemoterapie: zpráva o klinických případech." *PR Health Sci J.* 23(2): 115-118.
- Riordan, N., Riordan, H. a Casciari, J. (2000). "Klinické a experimentální zkušenosti s intravenózním podáváním vitaminu c". *J Orthomol Med.* 15: 13.
- Roa, F. J., Peña, E., Gatica, M., Escobar-Acuña, K., Saavedra, P., Maldonado, M., Cuevas, M. E., Moraga-Cid, G., Rivas, C. I., and Muñoz-Montesino, C. (2020). "Terapeutické využití vitaminu C u rakoviny: Fyziologické úvahy." *Front Pharmacol.* 11: 211. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00211>.
- Satheesh, N. J., Samuel, S. M. a Büsselberg, D. (2020). "Kombinovaná terapie s vitaminem C by mohla zlikvidovat kmenové buňky rakoviny". *Biomolecules.* 10(1). <https://doi.org/10.3390/biom10010079>.
- Schmit, J. (2013). Protinádorové účinky benzimidazolů in vitro na buněčnou linii psího osteosarkomu D17 University of Illinois at Urbana-Champaign. <http://hdl.handle.net/2142/45401>.
- Sebastian, J. P., Hugh, D. R., Stephen, M. H., Arie, K., Hoffer, L. J. a Mark, L. (2006). "Intravenózní podávaný vitamin C jako léčba rakoviny: tři případy." *Canadian Medical Association Journal.* 174(7): 937. <https://doi.org/10.1503/cmaj.050346>.
- Seraphin, G., Rieger, S., Hewison, M., Capobianco, E. a Lisse, T. S. (2023). "Vliv vitaminu D na rakovinu: A mini review." *J Steroid Biochem Mol Biol.* 231: 106308. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2023.106308>.
- Seyfried, T. N., Arismendi-Morillo, G., Mukherjee, P. a Chinopoulos, C. (2020). "On the Origin of ATP Synthesis in Cancer." *iScience.* 23(11): 101761. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101761>.
- Seyfried, T. N. a Chinopoulos, C. (2021). "Může mitochondriální metabolická teorie vysvětlit vznik a léčbu rakoviny lépe než teorie somatických mutací?". *Metabolites.* 11(9). <https://doi.org/10.3390/metabo11090572>.
- Seyfried, T. N., Flores, R. E., Poff, A. M., and D'Agostino, D. P. (2014). "Rakovina jako metabolické onemocnění: důsledky pro nové léčebné postupy". *Carcinogenesis.* 35(3): 515-527. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgt480>.
- Seyfried, T. N., a Huysentruyt, L. C. (2013). "O původu metastáz nádorových onemocnění". *Crit Rev Oncog.* 18(1-2): 43-73. <https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v18i1-2.40>.
- Seyfried, T. N., Shivane, A. G., Kalamian, M., Maroon, J. C., Mukherjee, P. a Zuccoli, G. (2021). "Ketogenní metabolická terapie, bez chemoterapie nebo ozařování, pro dlouhodobou léčbu IDH1-mutantního glioblastomu: 80měsíční sledovací kazuistika". *Front Nutr.* 8: 682243. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.682243>.
- Seyfried, T. N., Yu, G., Maroon, J. C. a D'Agostino, D. P. (2017). "Press- pulse: nová terapeutická strategie pro metabolické zvládnání rakoviny". *Nutr Metab (Lond).* 14: 19. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0178-2>.
- Sharmeen, S., Skrtic, M., Sukhai, M. A., Hurren, R., Gronda, M., Wang, X.,...Schimmer, A. D. (2010). Antiparazitární látka ivermektin vyvolává chloridové závislou hyperpolarizaci membrán a buněčnou smrt v leukemických buňkách. *Blood.* 116(18): 3593-3603. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-01-262675>.
- Sheeley, M. P., Andolino, C., Kiesel, V. A. a Teegarden, D. (2022). "Vitamin D regulation of energy metabolism in cancer" (Regulace energetického metabolismu u rakoviny pomocí vitaminu D). *Br J Pharmacol.* 179(12): 2890-2905. <https://doi.org/10.1111/bph.15424>.
- Shelton, L. M., Huysentruyt, L. C. a Seyfried, T. N. (2010). "Cílení glutaminu inhibuje systémové metastazování v modelu myšího nádoru VM-M3". *Int J Cancer.* 127(10): 2478-2485. <https://doi.org/10.1002/ij-c.25431>.
- Sia, J., Szmyd, R., Hau, E. a Gee, H. E. (2020). "Molekulární mechanismy radiací indukované smrti nádorových buněk: A Primer." *Front Cell Dev Biol.* 8: 41. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00041>.
- Son, D. S., Lee, E. S. a Adunyah, S. E. (2020). "The Antitumor Potentials of Benzimidazole Anthelmintics as Repurposing Drugs" (Protinádorový potenciál benzimidazolových anthelmintik jako léčiv pro repurposing). *Immune Netw.* 20(4): e29. <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e29>.
- Song, B., Park, E. Y., Kim, K. J. a Ki, S. H. (2022). "Repurposing of Benzimidazole Anthelmintic Drugs as Cancer Therapeutics". *Cancers (Basel).* 14(19). <https://doi.org/10.3390/cancers14194601>.
- Soto, A. M. a Sonnenschein, C. (2011). "The tissue organization field theory of cancer: a testable replacement for the somatic mutation theory" (Teorie tkáňového organizačního pole rakoviny: testovatelná náhrada teorie somatických mutací). *Bioessays.* 33(5): 332-340. <https://doi.org/10.1002/bies.201100025>.
- Sugimoto, R., Lee, L., Tanaka, Y., Morita, Y., Hijioka, M., Hisano, T. a Furukawa, M. (2024). "Zinc Deficiency as a General Feature of Cancer: a Review of the Literature" (Nedostatek zinku jako obecný rys rakoviny: přehled literatury). *Biol Trace Elem Res.* 202(5): 1937-1947. <https://doi.org/10.1007/s12011-023-03818-6>.
- Suwannasom, N., Kao, I., Pruß, A., Georgieva, R. a Bäuml, H. (2020). "Riboflavin: Zdravotní přínosy zapomenutého přírodního vitaminu". *Int J Mol Sci.* 21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21030950>.
- Tamai, Y., Iwasa, M., Eguchi, A., Shigefuku, R., Sugimoto, K., Hasegawa, H. a Takei, Y. (2020). "Měď, zinek a metalothionein v séru slouží jako potenciální biomarkery hepatocelulárního karcinomu". *PLoS One.* 15(8): e0237370. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237370>.

- Tang, M., Hu, X., Wang, Y., Yao, X., Zhang, W., Yu, C., Cheng, F., Li, J. a Fang, Q. (2021). "Ivermektin, potenciální protinádorové léčivo odvozené od antiparazitárního léčiva". *Pharmacol Res.* 163: 105207. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105207>.
- Tiwari, S., Sapkota, N. a Han, Z. (2022). "Vliv půstu na rakovinu: A narrative review of scientific evidence." *Cancer Sci.* 113(10): 3291-3302. <https://doi.org/10.1111/cas.15492>.
- Trump, D. L. (2018). "Kalcitriol a léčba rakoviny: A missed opportunity." *Bone Rep.* 9: 110-119. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.06.002>.
- van den Boogaard, W. M. C., Komninos, D. S. J., a Vermeij, W. P. (2022). "Vedlejší účinky chemoterapie: Ne všechna poškození DNA jsou stejná." *Cancers (Basel)*. 14(3). <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>.
- Vidal. 2024. Dostupné online: <https://www.vidal.fr/medicaments.html> (navštíveno 05. září 2024).
- Vuda, M. a Kamath, A. (2016). "Drug induced mitochondrial dysfunction: Mechanismy a nepříznivé klinické důsledky." *Mitochondrion*. 31: 63-74. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2016.10.005>.
- Wan, J., Zhou, J., Fu, L., Li, Y., Zeng, H., Xu, X., Lv, C. a Jin, H. (2021). "Kyselina askorbová inhibuje růst a metastazování rakoviny jater in vitro a in vivo nezávisle na regulaci genů kmene." *Front Pharmacol.* 12: 726015. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.726015>.
- Wang, F., He, M. M., Wang, Z. X., Li, S., Jin, Y., Ren, C.,...Xu, R. H. (2019). Studie fáze I vysokých dávek kyseliny askorbové s mFOLFOX6 nebo FOLFIRI u pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem nebo karcinomem žaludku. *BMC Cancer*. 19(1): 460. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5696-z>
- Wang, G., Yin, T., & Wang, Y. (2016). In vitro a in vivo hodnocení vysokých dávek vitamínu C proti myším nádorům. *Exp Ther Med*. 12(5): 3058-3062. <https://doi.org/10.3892/etm.2016.3707>
- Wang, J., Xu, Y., Wan, H., & Hu, J. (2018). Antibiotikum ivermektin selektivně indukuje apoptózu u chronické myeloidní leukemie prostřednictvím indukce mitochondriální dysfunkce a oxidačního stresu. *Biochem Biophys Res Commun*. 497(1): 241-247. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.02.063>
- Wang, Q. a Zhou, W. (2021). "Role a molekulární mechanismy fyzického cvičení v prevenci a léčbě rakoviny". *J Sport Health Sci.* 10(2): 201-210. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2020.07.008>.
- Wang, Y., Sun, Z., Li, A. a Zhang, Y. (2019). "Asociace mezi hladinou zinku v séru a rakovinou plic: metaanalýza observačních studií". *World J Surg Oncol*. 17(1): 78. <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1617-5>.
- Ward, N. P., Poff, A. M., Koutnik, A. P. a D'Agostino, D. P. (2017). "Inhibice komplexu I zvyšuje cytotoxicitu dichloroacetátu prostřednictvím zvýšení oxidačního stresu v buňkách glioblastomu VM-M3". *PLoS One*. 12(6): e0180061. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180061>.
- Weber, D. D., Aminazdeh-Gohari, S. a Kofler, B. (2018). Ketogenní dieta v terapii rakoviny. *Aging (Albany NY)*. Spojené státy americké. 10: 164-165.
- Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G. a Kofler, B. (2020). "Ketogenní dieta v léčbě rakoviny - jak jsme na tom?" *Mol Metab*. 33: 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>.
- Wei, Q., Qian, Y., Yu, J. a Wong, C. C. (2020). "Metabolické přepojování při podpoře metastazování rakoviny: mechanismy a terapeutické implikace". *Oncogene*. 39(39): 6139-6156. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01432-7>.
- Woolf, E. C., Syed, N. a Scheck, A. C. (2016). "Metabolismus nádorů, ketogenní dieta a β-hydroxybutyrát: Nové přístupy k adjuvantní terapii mozkových nádorů". *Front Mol Neurosci*. 9: 122. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2016.00122>.
- Wu, S., Zhang, K., Liang, Y., Wei, Y., An, J., Wang, Y., Yang, J., Zhang, H., Zhang, Z., Liu, J. a Shi, J. (2022). "Systematické vyčerpávání energie z nádorů pomocí nanotechnologií zprostředkované glykolýzy zinkem (II) a specifické deplece GLUT1". *Adv Sci (Weinh)*. 9(7): e2103534. <https://doi.org/10.1002/adv.202103534>.
- Wu, X., Hu, W., Lu, L., Zhao, Y., Zhou, Y., Xiao, Z., Zhang, L., Zhang, H., Li, X., Li, W., Wang, S., Cho, C. H., Shen, J. a Li, M. (2019). "Repurposing vita- min D for treatment of human malignancies via targeting tumor microenvironment". *Acta Pharm Sin B*. 9(2): 203-219. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2018.09.002>.
- Wu, X., Tang, J. a Xie, M. (2015). "Hladiny zinku v séru a ve vlasech u rakoviny prsu: metaanalýza". *Sci Rep*. 5: 12249. <https://doi.org/10.1038/s-rep12249>.
- Xiong, Y., Yong, Z., Xu, C., Deng, Q., Wang, Q., Li, S., Wang, C., Zhang, Z., Yang, X. a Li, Z. (2023). "Hyperbarický kyslík aktivuje kaskádové reakce řízené enzymy pro kooperativní terapii rakoviny a eliminaci nádorových kmenových buněk". *Adv Sci (Weinh)*. 10(21): e2301278. <https://doi.org/10.1002/adv.202301278>.
- Xu, C., Yang, H. L., Yang, Y. K., Pan, L. a Chen, H. Y. (2022). "Protein 750 se zinkovými prsty zmírňuje maligní biologické chování orálních buněk podobných CSC obohacených z rodičovských buněk CAL-27." *Oncol Lett*. 23(1): 28. <https://doi.org/10.3892/ol.2021.13146>.
- Xv, F., Chen, J., Duan, L. a Li, S. (2018). "Pokrok ve výzkumu protirakovinných účinků vitamínu K2". *Oncol Lett*. 15(6): 8926-8934. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8502>.
- Yang, X., Wang, H., Huang, C., He, X., Xu, W., Luo, Y. a Huang, K. (2017). "Zinek zvyšuje zásobování buněk energií, aby zlepšil jejich pohyblivost a obnovil narušený energetický metabolismus v toxickém prostředí OTA." *Scientific Reports*. 7(1): 14669. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14868-x>
- Ye, H., Wu, K., Liu, Y., Zhu, Y., Luo, H. a Zou, W. (2022). "Nanočástice oxidu zinečnatého tlumí rezistenci na chemoterapii tím, že indukuje progresi buněčných kmenů kolorektálního karcinomu prostřednictvím osy miR-1321/HIF-2α." *Arabian Journal of Chemistry*. 15(7): 103938. <https://doi.org/10.1016/j.arab-jc.2022.103938>.
- Yokokawa, H., Fukuda, H., Saita, M., Miyagami, T., Takahashi, Y., Hisaoka, T. a Naito, T. (2020). "Koncentrace zinku v séru a charakteristika nedostatku/marginálního nedostatku zinku u japonských subjektů". *J Gen Fam Med*. 21(6): 248-255. <https://doi.org/10.1002/jgf2.377>.
- Yousef, R. G., Elwan, A., Gobaara, I. M. M., Mehany, A. B. M., Eldehna, W. M., El-Metwally, S. A., A Alsouk, B., Elkaeed, E. B., Metwaly, A. M., a Eissa, I. H. (2022). "Protinádorové a imunomodulační hodnocení nových derivátů nikotinamidu jako potenciálních inhibitorů VEGFR-2 a induktorů apoptózy: studie in vitro a in silico". *J Enzyme Inhib Med Chem*. 37(1): 2206-2222. <https://doi.org/10.1080/14756366.2022.2110868>.
- Yu, C., Min, S., Lv, F., Ren, L., Yang, Y. a Chen, L. (2023). "Vitamin C inhibuje růst buněk kolorektálního karcinomu HCT116 a zvrací onkogenní účinek vyvolaný glukózou snížením Warburgova efektu." *Med Oncol*. 40(10): 297. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-02155-x>.

- Zeng, X., Dong, X., Xiao, Q. a Yao, J. (2022). "Vitamin C inhibuje ubiquitizaci glutamátového transportéru 1 (GLT-1) v astrocytech downregulací HECTD1". *ACS Chem Neurosci*. 13(5): 676-687. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00845>.
- Zhang, C. a Le, A. (2021). "Diabetes a rakovina: The Epidemiological and Metabolic Associations" (Epidemiologické a metabolické souvislosti). *Adv Exp Med Biol*. 1311: 217-227. https://doi.org/10.1007/978-3-030-65768-0_16.
- Zhang, G., Sheng, M., Wang, J., Teng, T., Sun, Y., Yang, Q. a Xu, Z. (2018). "Zinek zlepšuje mitochondriální respirační funkci a zabraňuje tvorbě mitochondriálních ROS při reperfuzi fosforylací STAT3 na Ser(727)". *J Mol Cell Cardiol*. 118: 169-182. <https://doi.org/10.1016/j.yjmc-c.2018.03.019>.
- Zhang, P., Li, Y., Xu, W., Cheng, J., Zhang, C., Gao, J., Li, Z., Tao, L. a Zhang, Y. (2022). "Imunotoxicita vyvolaná ivermektinem je spojena se signální dráhou NF- κ B na makrofázích." *Chemosphere*. 289: 133087. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.133087>.
- Zheng, X. X., Chen, J. J., Sun, Y. B., Chen, T. Q., Wang, J. a Yu, S. C. (2023). "Mitochondrie v nádorových kmenových buňkách: ". *Trends Cell Biol*. 33(8): 708-727. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2023.03.009>.
- Zhou, H.-M., Zhang, J.-G., Zhang, X. a Li, Q. (2021). "Cílení na nádorové kmenové buňky pro zvrácení rezistence na léčbu: mechanismus, signalizace a perspektivní látky". *Signal Transduction and Targeted Therapy (Přenos signálů a cílená terapie)*. 6(1): 62. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00430-1>
- Zhou, X., Zheng, W., Nagana Gowda, G. A., Raftery, D., Donkin, S. S., Bequette, B., and Teegarden, D. (2016). "1,25-Dihydroxyvitamin D inhibuje metabolismus glutaminu v lidských prsních epitelálních buňkách MCF10A transformovaných Harvey-ras". *J Steroid Biochem Mol Biol*. 163: 147-156. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.04.022>.
- Zuccoli, G., Marcello, N., Pisanello, A., Servadei, F., Vaccaro, S., Mukherjee, P., and Seyfried, T. N. (2010). "Metabolický management multiformního glioblastomu pomocí standardní léčby spolu s omezenou ketogenní dietou: Case Report." *Nutr Metab (Lond)*. 7: 33. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-7-33>.