

## KWERCETYNA W TERAPII PRZECIWNOWOTWOROWEJ

### QUERCETIN IN ANTICANCER THERAPY

Joanna JAKUBOWICZ-GIL

Zakład Anatomii Porównawczej i Antropologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej

*Streszczenie:* Kwercetyna jest flawonoidem powszechnie występującym w owocach i warzywach. Jej średnie dobowe spożycie wynosi 25-35 mg. Dieta bogata w kwercetynę przyczynia się do obniżenia ryzyka zawału serca, zapobiega powstawaniu miażdżycy i żylaków. Flawonoid ten ma działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne, przeciwwrzodowe oraz przeciwnowotworowe. Jest silnym antyoksydantem. Blokuję cykl komórkowy. Inicjuje apoptozę poprzez modyfikowanie ekspresji białek sygnałowych, receptorów oraz przebiegu wewnątrzkomórkowych szlaków. Ma działanie ochronne w stosunku do komórek prawidłowych. Pojawiają się też doniesienia o neurotoksycznym oraz mutagennym wpływie tego związku na ludzkie komórki. Dlatego też w niniejszej pracy przeanalizowano, zależną od stężenia dwoistość charakteru kwercetyny, biorąc pod uwagę pozytywny jak również negatywny aspekt działania związku.

*Słowa kluczowe:* kwercetyna, biodostępność, nowotwory, apoptoza, cykl komórkowy, chemioterapia

*Summary:* Quercetin belongs to the flavonoids, commonly present in fruits and vegetables. Its daily intake vary between 25 and 35 mg. Human diet rich in quercetin decreases the risk of heart attack, atherosclerosis and varices. It possesses anti-inflammatory, anti-allergic and anticancer properties. It is strong antioxidant. Quercetin blocks cell cycle and induces apoptosis by modifying the expression of signaling proteins, receptors and transmission through intracellular pathways. It protects normal cells. Unfortunately, some information about neurotoxic and mutagenic effect of quercetin appeared. Thus, in the article, the positive as well as negative properties of the flavonoid were discussed.

*Key words:* quercetin, bioavailability, cancers, apoptosis, cell cycle, chemotherapy

## WSTĘP

Polifenole są związkami powszechnie występującymi w świecie roślinnym. Dotychczas opisano ponad 8000 należących do nich różnych związków, które na podstawie struktury chemicznej podzielono na 10 klas. Jedną z najliczniej reprezentowanych klas polifenoli są flawonoidy. Zidentyfikowano ponad 4000 przedstawicieli tej grupy związków. Ze względu na budowę molekularną flawonoidy podzielono na dodatkowe podklasy, takie jak np. flawanole, flawony, flawanony, flawonole, izoflawony i antocyjanidy [36].

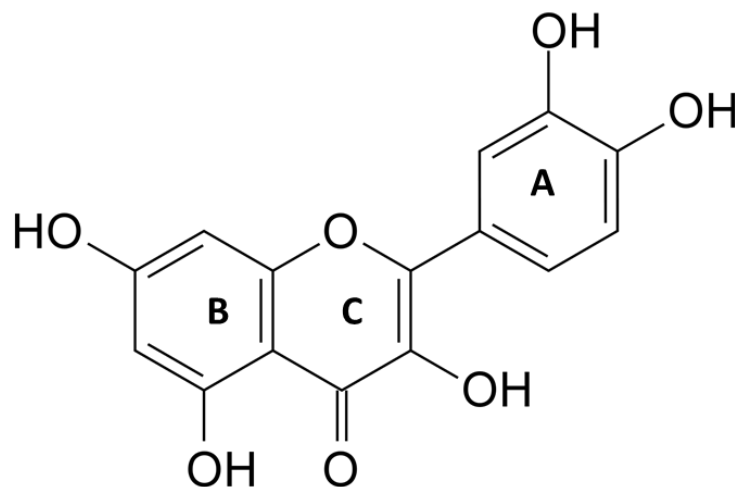
Kwercetyna (3,3',4',5,7-pentahydroksyflawon) jest flawonolem najczęściej spożywanym przez człowieka w codziennej diecie. Oszacowano, że dobowe spożycie tego flawonoidu wynosi około 25-35 mg. Jest obecna w owocach (winogrona, cytrusy, jabłka), warzywach (cebula, kapusta, pomidory, brokuły, soja, szparagi) oraz napojach (zielona i czarna herbata, czerwone wino) [42]. Jak wynika z badań eksperymentalnych i epidemiologicznych, kwercetyna ma bardzo pozytywny wpływ na organizm człowieka. Dieta bogata w kwercetynę obniża ryzyko zawału serca, wzmacnia i uszczelnia ściany naczyń krwionośnych, przez co zapobiega powstawaniu miażdżycy i żylaków. Poprawia pamięć, uczenie się oraz kojarzenie. Pobudza neurogenezę. Ma działanie przeciwzapalne, przeciwalergiczne i przeciwrzodowe. Wzbudza ogromne zainteresowanie jako potencjalny czynnik przeciwnowotworowy. Zawdzięcza to swoim właściwościom antyoksydacyjnym oraz zdolności do modyfikowania przebiegu wewnątrzkomórkowych szlaków przekazywania sygnałów, regulujących cykl komórkowy i proliferację komórek. Niestety, pojawiają się też głosy o negatywnym, mutacyjnym działaniu tego związku oraz cytotoksyczności w stosunku do prawidłowych komórek organizmu człowieka [4, 23, 27, 28, 32, 41, 59, 63]. Nasuwa się więc pytanie, czy przyjmowanie kwercetyny rzeczywiście jest bezpieczne? Dlatego też w niniejszej pracy podsumowano dotychczasową wiedzę o pozytywnym jak również negatywnym wpływie kwercetyny na organizm człowieka, ze szczególnym uwzględnieniem jej przeciwnowotworowych właściwości.

## METABOLIZM KWERCETINY W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

### Budowa i właściwości kwercetyny

Podstawowy szkielet strukturalny kwercetyny składa się z 15 atomów węgla, tworzących układ dwóch pierścieni benzenu C<sub>6</sub> (A i B), połączonych heterocyklicznym

pierścieniem pironu (ryc. C, 1). Atomy węgla mogą być dodatkowo połączone z grupami metylowymi, hydroksylowymi lub cukrowymi, co wpływa na ogromną różnorodność strukturalną kwercetyny, decydującą o charakterze i aktywności tego związku [42, 54]. W przyrodzie zidentyfikowano ponad 140 form tego flawonoidu. Kwercetyna najczęściej występuje jako wolny aglikon oraz w formie glikozydów (głównie jako O-glikozyd), w których przynajmniej jedna grupa hydroksylowa jest podstawiona różnymi grupami cukrowymi. Najlepszym źródłem glikozydów kwercetyny jest cebula, gdzie występuje głównie w połączeniu z glukozą np. : kwercetyna-4'-O- $\beta$ -D glukozyd (Q4'G) czy kwercetyna-3,4'-O- $\beta$ -D di glukozyd (Q3,4'diG). W jabłkach natomiast, grupy hydroksylowe kwercetyny podstawione są galaktozą, ramnozą, arabinozą, glukozą lub rutyną [17, 42]. Kwercetyna jest związkiem silnie hydrofobowym, a jej rozpuszczalność w wodzie rośnie wraz ze zwiększającą się liczbą dołączonych grup cukrowych. Chemiczną aktywność kwercetyny determinuje obecność grup hydroksylowych (szczególnie w pozycjach 5 i 7), które nadają kwercetynie charakter związku redukcyjnego o zdolności do wymiatania wolnych rodników. Właściwości antyoksydacyjne związku rosną wraz ze wzrastającą liczbą przyłączanych grup hydroksylowych, maleją natomiast w obecności cukrowych podstawników [17, 36, 41, 42, 61].



RYCINA 1. Schemat budowy cząsteczki kwercetyny

A, B – pierścienie benzenu, C – pierścień pironu

FIGURE 1. Quercetin chemical structure

A, B – benzene rings, C – pyrone ring

### Wchłanianie i metabolizm kwercetyny

Metabolizm kwercetyny w organizmie człowieka jest zagadnieniem bardzo złożonym i intensywnie badanym w wielu laboratoriach na całym świecie. Doczekał się wielu szczegółowych opracowań przeglądowych, zarówno w języku polskim [35, 46] jak i angielskim [17, 32, 36, 42, 57]. Dlatego też w niniejszej pracy przedstawiono jedynie ogólny mechanizm wchłaniania związku.

Biodostępność kwercetyny zależy od diety, rodzaju pożywienia oraz różnorodności form glikozydów kwercetyny spotykanej w owocach i warzywach [42, 57]. Przez długi czas uważano, że kwercetyna jest szybko metabolizowana i usuwana z moczem bez akumulacji w tkankach organizmu. Nowsze badania wykazały jednak obecność tego flawonoidu w wielu narządach (wątroba, jądra, nerki, płuca, jelita, grasica, serce, mózgowie) [11, 68]. Pierwszym etapem wchłaniania kwercetyny jest usunięcie grup cukrowych, czyli deglikozylacja. Może odbywać się w świetle jelita cienkiego, gdzie w rąbku szczoteczkowym aktywna jest hydrolaza florydzynowa (LPH, ang. *lactose-phlorizin hydrolase*). Po odłączeniu grup cukrowych, powstałe aglikony wchłaniane są na drodze biernej dyfuzji przez ścianę jelita. Odłączanie grup cukrowych może też zachodzić w enterocytach. Glukozydy, po wnikięciu do komórek na drodze transportu aktywnego przy udziale  $\text{Na}^+$  – zależnego przenośnika glukozy (SGLT-1, ang. *sodium-dependent glucose transporter*), poddawane są działaniu  $\beta$ -glukozydazy cytozolowej. Jednak nie wszystkie glukozydy ulegają wchłonięciu. Część z nich jest usuwana z enterocytów do światła jelita przez białka oporności wielolekowej (MRP2, ang. *multidrug resistance proteins*) [35,36,42,46]. Pozostała w komórkach jelita kwercetyna ulega dalszym przemianom, a mianowicie, metylacji pod wpływem metylotransferazy COMT (ang. *catechol o-metylotransferase*) oraz glukuronidacji przy udziale UDP-glukuronilotransferazy. Nowopowstałe formy kwercetyny są następnie wykrywane w surowicy oraz w moczu, jako 3'-O-metylokwercecytyna, 4'-O-metylokwercecytyna, 3'-O- $\beta$ -D-glukuronid (Q3'GA), 4'-O- $\beta$ -D-glukuronid (Q4'GA) czy 3-O- $\beta$ -D-glukuronid (Q3GA). Pojawia się też 3'-O-siarczan kwercetyny. Wymienione metabolity są następnie transportowane żyłą wrotną do wątroby, gdzie ulegają dalszej degradacji [22, 36, 41].

Kwercetyna, która nie uległa wchłonięciu w jelicie cienkim oraz ta połączona z innymi niż glukoza cukrami, ulega przemianom w jelicie grubym pod wpływem enterobakterii. Po odłączeniu grup cukrowych, uwolniony aglikon może być degradowany do kwasów: 3-hydroksyfenylooctowego, 3,4-dihydroksyfenylooctowego oraz 3-metoksy-4-hydroksyfenylooctowego (homowanilinowego, HVA) [35, 36]. Stężenie metabolitów kwercetyny w ludzkiej surowicy zależy od ilości tego flawonoidu w pożywieniu oraz czasu jego przyjmowania. Po jednorazowym spożyciu

cebuli, zawierającej około 50 mg kwercetyny, w przeciągu 2 godzin stężenie metabolitów w surowicy krwi osiąga wartość 1,5  $\mu\text{M}$ . Potem ich poziom stopniowo obniża się, aż do całkowitego zaniku po 24 h [32, 41]. Spożywanie kwercetyny przez 28 dni w dawkach większych niż 1 g na dobę powoduje wzrost poziomu metabolitów do 5  $\mu\text{M}$  [36]. Tak więc stałe przyjmowanie kwercetyny jest niezbędne do utrzymania jej odpowiednio wysokiego stężenia zarówno we krwi, jak również w innych narządach [11]. Ma to ogromne znaczenie w terapii przeciwnowotworowej, w której poziom związku w surowicy musi być wyższe niż ten uzyskany przy standardowej diecie. Dlatego też do drugiej fazy badań klinicznych zalecono dawkę 1400 mg/m<sup>2</sup>/tydzień (czyli średnio 2,5 g na osobę o masie 70 kg), po której stężenie metabolitów kwercetyny w surowicy wzrosło do około 10  $\mu\text{M}$ . Taka trzytygodniowa terapia zastosowana u 10 pacjentów była dobrze tolerowana przez 8 z nich. Jedynie u 2 osób spowodowała nefrotoksyczność oraz zmniejszenie przepływu kłębuszkowego o około 20%. Wspomniane parametry powróciły do normy w ciągu 1 tygodnia od zakończenia terapii. Obserwowano też miejscowe zaczerwienienie oraz ból podczas iniekcji, zależny od stężenia związku [32]. Przy planowaniu terapii z wykorzystaniem kwercetyny, należy też pamiętać o dużym zróżnicowaniu indywidualnym pacjentów pod względem polimorfizmu enzymatycznego oraz mikroflory bakteryjnej, co wpływa na szybkość wchłaniania flawonoidu [36].

Ze spożywaniem lub farmakologicznym podawaniem dużych ilości kwercetyny wiąże się też wzrost poziomu wspomnianego wcześniej metabolitu kwercetyny – kwasu homowanilinowego. Wysokie stężenie HVA w surowicy jest jednym z markerów rozwijającego się nowotworu neuroblastomy. Dlatego też dieta bogata w flawonoidy może wpływać negatywnie na prawidłową diagnostykę schorzenia [67]. Innym problemem ograniczającym wykorzystanie kwercetyny w terapii jest jej słaba rozpuszczalność w wodzie, co wymaga zastosowania DMSO (dimetylosulfotlenek) jako rozpuszczalnika. DMSO może powodować zależną od stężenia hemolizę oraz nieprzyjemny zapach skóry utrzymujący się przez 48 h po podaniu. Dlatego też podjęto próby zsyntetyzowania pochodnych kwercetyny łatwo rozpuszczalnych w wodzie. Wynikiem tych prac jest QC12 [3'-(N-karboksymetyl) karbamoyl-3,4',5,7 tetra hydroksyflawon]. Po doustnym podaniu 400 mg tej pochodnej, 12 mg związku (3% dawki wyjściowej) wykryto w moczu. Po dożylniej iniekcji, zarówno QC12 jak i aglikon kwercetyny były obecne w surowicy [21, 40].

## WŁAŚCIWOŚCI PRZECIWNOWOTWOROWE

Chemoprewencja to działanie farmakologiczne, mające na celu zapobieganie, zahamowanie lub opóźnienie rozwoju nowotworu. Ze względu na silne działanie

antyoksydacyjne obiecującym kandydatem wydaje się być kwercetyna [9, 61]. Jak wynika z licznych badań przeprowadzonych *in vitro*, flawonoid ten hamował proliferację komórek oraz indukował zaprogramowaną śmierć w wielu liniach nowotworowych, m.in. piersi, jajnika, płuc, wątroby, jamy ustnej, okrężnicy, szyjki macicy, układu nerwowego, prostaty oraz w komórkach białaczki [4, 21, 25, 26, 28, 31, 50]. Podobne rezultaty uzyskano z badań przeprowadzonych *in vivo*. U myszy z wszczepionymi ludzkimi komórkami raka otrzewnej NK/Ly kwercetyna, w stężeniu 40 mg/kg, wydłużała czas przeżycia zwierząt o 20%, podczas gdy u myszy z rozwiniętym ludzkim płaskonabłonkowym rakiem krtani flawonoid ten, w stężeniu 20-800 mg/kg, zahamował wzrost nowotworu [32]. Badania kliniczne przeprowadzone na grupie pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową wykazały, że kwercetyna zmniejsza poziom markerów nowotworowych. U pacjentów z zaawansowanym rakiem wątroby, trzytygodniowa terapia z wykorzystaniem kwercetyny w stężeniu 60 mg/m<sup>2</sup> obniżała poziom  $\alpha$ -fetoproteiny oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy krwi. Natomiast u pacjentki ze zdiagnozowanym IV stopniem raka jajnika, u której nie zaobserwowano poprawy po 6 cyklach chemioterapii, 2 cykle trzytygodniowego leczenia kwercetyną w dawce 420 mg/m<sup>2</sup> obniżyły poziom markera CA125 z 290 do 55 jednostek [32]. Zaobserwowano również, że codzienne spożywanie min. 12 mg kwercetyny w diecie znacząco obniża ryzyko wystąpienia raka żołądka [13]

Równoległe z obserwacjami o przeciwnowotworowym działaniu kwercetyny pojawiły się doniesienia o jej aktywności karcinogennej [44, 51]. Badania przeprowadzone na albinotycznym szczepie szczurów norweskich wykazały, że 406 dniowa dieta wzbogacona o 40 mg/kg kwercetyny spowodowała rozwój nowotworów układu pokarmowego u 80% badanych zwierząt, natomiast u 20% osobników zdiagnozowano nowotwory krwi. Jednak dodatkowe badanie przeprowadzone na szczurach i chomikach nie potwierdziły tych obserwacji. Zwierzęta karmione przez 410-850 dni paszą z dodatkiem kwercetyny, w dawce 0,4-4 g na kg masy ciała, nie zmieniały swojej wagi ani wielkości, a ryzyko pojawienia nowotworu było zbliżone do grupy kontrolnej [32]. Podobne obserwacje poczyniono również u ludzi, gdzie pomimo pojedynczych doniesień o karcinogennym działaniu kwercetyny, badania epidemiologiczne nie wykazały powiązania pomiędzy spożywaniem tego flawonoidu a zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory [16, 64].

Jak wynika z badań *in vitro*, karcinogenne lub przeciwnowotworowe działanie kwercetyny zależy od stężenia związku. Kwercetyna w dawce 50  $\mu$ M jest w stanie obniżyć ilość uszkodzeń DNA wywołanych stresem oksydacyjnym o 35-40%, powodując jednak jednocześnie dodatkowe, niekorzystne uszkodzenia DNA [9]. W ludzkich komórkach raka płaskonabłonkowego SCC-25 kwercetyna, w stężeniu 1-10  $\mu$ M, pobudzała wzrost i proliferację komórek, podczas gdy stężenie 100  $\mu$ M wyraźnie je hamowało [50]. W szczurzych komórkach raka wątroby H4IIIE, 10  $\mu$ M

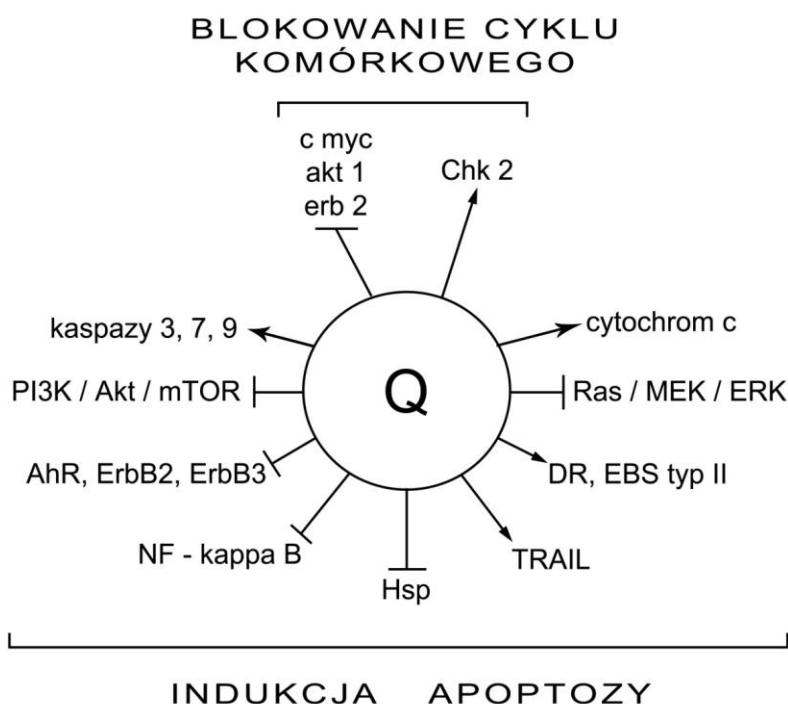
stężenie kwercetyny chroniło komórki przed stresem oksydacyjnym i apoptozą, natomiast 50  $\mu\text{M}$  było dawką cytotoksyczną, powodowało fragmentację DNA, aktywację kaspaz oraz w konsekwencji apoptozę [66]. Kolejnym przykładem może być linia raka płuc A549, w której kwercetyna w stężeniu 1-20  $\mu\text{M}$  pobudzała proliferację komórek, podczas gdy 50-200  $\mu\text{M}$  było stężeniem cytotoksycznym [52].

Istotnym zagadnieniem uwzględnianym w badaniach nad wykorzystaniem kwercetyny w terapii przeciwnowotworowej jest jej selektywność w stosunku do stransformowanych nowotworowo komórek. Badania przeprowadzone na hodowlach fibroblastów skóry (HSF), dziąseł (HGF), miazgi (HPC), więzadeł przyzębia (HPLF) oraz komórkach nerki małpiej GMK nie wykazały cytotoksycznego wpływu tego flawonoidu na komórki prawidłowe [27, 50]. Istnieje też wiele doniesień o protekcyjnym wpływie kwercetyny na neurony. Flawonoid ten chronił komórki hipokampa przed uszkodzeniami pojawiającymi się w następstwie ischemii [10, 63]. Blokował również apoptozę dopaminergicznych neuronów śródmózgowia (DA) wywołaną stresem oksydacyjnym [37]. Z drugiej strony pojawiły się doniesienia o neurotoksycznym działaniu tego flawonoidu. *In vitro*, kwercetyna w stężeniu powyżej 10  $\mu\text{M}$  indukowała apoptozę oraz nekrozę w hodowli neuronów. Zmniejszała również ilość dendrytów w komórkach [27, 59]. Należy jednak pamiętać, że badania prowadzone *in vitro* nie oddają w pełni warunków panujących w żywym organizmie. Dlatego też przypuszcza się, że *in vivo* stężenie kwercetyny w tkankach mózgu może być niższe i mniej toksyczne [45]. Pierwszą przeszkodę w transporcie kwercetyny z surowicy do mózgu stanowi bariera krew-mózg (BBB, ang. *blood brain barrier*). Wykorzystując modele *in vitro* naśladujące BBB oraz szczurzy model *in situ* Youdim i wsp. [68] wykazali, że kwercetyna przechodzi przez tę barierę, jednak jej poziom w mózdzku, hipokampie, podwzgórzu, korze, prążkowie oraz wzgórkach górnych pokrywy jest o wiele niższy niż w surowicy krwi. Dodatkowo zaobserwowano, że kwercetyna jest substratem dla P-glikoproteiny (P-gp), będącej elementem systemu usuwającego szkodliwe związki poza obręb komórek, zlokalizowanego m.in. w BBB [10,68]. W obniżanie neurotoksyczności kwercetyny zaangażowane są też astrocyty, które przekształcają ten związek w glutationowe koniugaty, np. 2'-glutationyl-kwercetynę, które są łagodne dla neuronów [62].

## MOLEKULARNE MECHANIZMY DZIAŁANIA KWERCETYNY

Najczęściej opisywanymi mechanizmami przeciwnowotworowej aktywności kwercetyny jest jej zdolność do blokowania proliferacji oraz indukcji zaprogramowanej śmierci w stransformowanych nowotworowo komórkach (ryc. 2). Blokowanie cyklu komórkowego w fazie G1 oraz G2/M pod wpływem tego

flawonoidu, zaobserwowano w komórkach białaczkowych oraz nowotworach żołądka [29, 32]. Mechanizm tego procesu opiera się na zdolności kwercetyny do aktywacji supresora transformacji nowotworowej – kinazy Chk2 (ang. *checkpoint homolog kinase 2*), którego zadaniem jest blokowanie cyklu komórkowego. Towarzyszy temu akumulacja białka p21, co prowadzi do obniżania fosforylacji białka Rb (ang. *Retinoblastoma*), ograniczanie uwalniania czynnika transkrypcyjnego E2F1 i w konsekwencji zahamowanie ekspresji wielu białek cyklu komórkowego. Flawonoid ten hamuje też ekspresję onkogenów akt1, erb 2, c myc [29, 50].



RYCINA2. Molekularne mechanizmy blokowania cyklu komórkowego oraz indukcji apoptozy pod wpływem kwercetyny

FIGURE 2. Molecular mechanisms of cell cycle blocking and induction of apoptosis under influence of quercetin

Inny mechanizm przeciwnowotworowej aktywności kwercetyny wiąże się ze zdolnością tego związku do indukcji apoptozy, poprzez uruchamianie jej wewnętrznej, mitochondrialnej ścieżki. Flawonoid ten obniża potencjał mitochondrialny, uwalnia



cytochrom c z mitochondrium, inicjuje aktywację kaspaz 3, 7, 9 oraz powoduje rozpad PARP (ang. *poly (ADP-ribose) polymerase*), co zaobserwowano w wielu liniach nowotworowych, takich jak: białaczki HL-60 i Jurkat, raka jelita grubego Caco2, raka płuc A549, raka trzustki BSp73AS i MiaPaCa-2, grasiczaka HPB, raka wątroby HepG2 oraz raka piersi MCF-7 [8, 19, 47, 50]. W komórkach raka wątroby HepG2 związek ten dodatkowo indukował zaprogramowaną śmierć inaktywując czynnik transkrypcyjny NF-kappa B [18].

Propaplotyczna aktywność kwercetyny wiąże się też z hamowaniem ekspresji białek szoku termicznego (Hsp, ang. *Heat shock proteins*), w szczególności Hsp72 i 27. Jest to grupa białek opiekuńczych zaangażowanych w ochronę komórek przed zaprogramowaną śmiercią. Komórki nowotworowe charakteryzują się naturalną nadekspresją tych białek, przez co stają się bardziej odporne na stosowaną w leczeniu chemioterapię. Białka te zwiększają też inwazyjność nowotworu. Dlatego też, obniżenie poziomu Hsp korzystnie uwrażliwia komórki nowotworowe na indukcję apoptozy w trakcie leczenia cytostatykami [5, 15, 26, 28]. Mechanizm hamowania ekspresji tych białek nie jest do końca poznany, przypuszczalnie odbywa się na poziomie transkrypcji. Kwercetyna blokuje przyłączanie czynników transkrypcyjnych HSF1 oraz HSF2 (ang. *heat shock factor*) do odpowiedniej sekwencji DNA – HSE (ang. *heat shock element*), zlokalizowanej w rejonie promotora genu *HSP*. Według innych doniesień, kwercetyna hamuje aktywację samego czynnika HSF w sposób bezpośredni, przez blokowanie uzyskania prawidłowej konformacji oraz pośrednio, przez hamowanie aktywności kinaz CK2 oraz CamKII, zaangażowanych w fosforylację czynnika HSF. Flawonoid ten blokuje też bezpośrednie interakcje pomiędzy HSE a innymi białkami [65].

Kolejną grupę białek, zarówno pro- jak i antyapoptotycznych, których ekspresja jest modulowana przez kwercetynę, stanowi rodzina Bcl2. Co ciekawe, wpływ tego flawonoidu na poziom syntezy tych białek zależy od rodzaju badanego nowotworu. W komórkach raka płuc A549, związek ten podwyższał poziom proapoptotycznych białek Bad i Bax oraz antyapoptotycznego białka Bcl-x<sub>l</sub>. Natomiast ekspresja antyapoptotycznego Bcl-2 ulegała obniżeniu. W komórkach raka okrężnicy HT-29 oraz SW 480 inkubacja w obecności kwercetyny, w stężeniu 50 μM przez 72 h, powodowała obniżenie poziomu Bcl-2, nie mając wpływu na poziom ekspresji białka Bax. Wzrost poziomu Bax obserwowano natomiast w linii białaczkowej Jurkat T [6, 50].

Kinazy tyrozynowe są białkami związanymi z błoną komórkową. Stanowią integralną część receptorów błonowych, które w komórkach przekazują sygnały o wzroście i proliferacji do jądra komórkowego. W komórkach raka okrężnicy HT-29 kwercetyna hamowała ekspresję dwóch strukturalnie podobnych receptorów kinaz tyrozynowych, mianowicie ErbB2 oraz ErbB3, należących do rodziny EGFR (ErbB,

ang. *epidermal growth factor receptor*). W konsekwencji obserwowano zahamowanie proliferacji komórek i apoptozę [30]. W niedrobnokomórkowym raku płuc kwercetyna pobudzała ekspresję receptora DR (ang. death receptor), natomiast w gruczolakoraku okrężnicy zmieniała rozmieszczenie DR4 (TRAIL R1, ang. *TNF-related apoptosis inducing ligand receptor*) oraz DR5 (TRAIL-R2). Flawonoid ten inicjował też apoptozę poprzez bezpośrednią aktywację liganda TRAIL [7, 48, 53]. Hamowanie aktywności kinaz tyrozynowych obserwowano również *in vivo* u pacjentów z różnymi typami nowotworów w zaawansowanym stadium, u których zastosowano terapię kwercetyną (60-1700 mg/m<sup>2</sup>) [32].

Przeciwnowotworowa aktywność kwercetyny wiąże się też z jej zdolnością do bezpośredniego wiązania z niektórymi receptorami. Wykazano, że związek ten jest silnym antagonistą cytoplazmatycznego receptora AhR (ang. *aryl hydrokarbon receptor*), będącego czynnikiem transkrypcyjnym, uaktywnianym pod wpływem ligandów PAH (ang. *polycyclic aromatic hydrocarbons*) oraz HAH (ang. *halogenated aromatic hydrocarbons*). Po aktywacji i translokacji do jądra komórkowego, AhR reguluje ekspresję m.in. białek CYP1 (ang. *cytochrome P450 family 1*), które to z kolei inicjują biotransformację PAH w kancerogenne metabolity, powodując transformację nowotworową. Kwercetyna wiążąc się bezpośrednio z receptorem AhR hamuje jego aktywację i tym samym AhR-zależną kancerogenezę [1, 14].

Kwercetyna jest też silnym agonistą receptorów estrogenowych ER  $\alpha$  i  $\beta$  (ang. *estrogen receptor*) oraz EBS typu II (ang. *estrogen binding sites type II*). Jako fitoestrogen konkuruje z ich ligandami o miejsce wiązania. Uruchomienie tego mechanizmu może mieć zarówno przeciwnowotworowe jak i karcinogenne konsekwencje, co zależy od stężenia flawonoidu. W niskich stężeniach, poniżej 1  $\mu$ M, kwercetyna wiążąc się z receptorami ER, promuje rozwój i progresję nowotworów zależnych od estrogenów. Towarzyszy temu wzrost ekspresji protoonkogenu c-fos, będącego wczesnym efektem zmian nowotworowych w rakach gruczołu piersiowego ER(+) oraz ER(-) [34]. W wyższych stężeniach kwercetyna dodatkowo aktywuje EBS typ II, potocznie nazywanego receptorem bioflawonoidowym. Podwyższa poziom tego receptora w komórkach a łącząc się z nim, hamuje wzrost nowotworów: piersi, jajnika, okrężnicy, płuc i skóry [32, 56].

Kwercetyna, oprócz regulowania aktywności samych receptorów, wpływa również na dalsze przekazywanie sygnałów od nich biegnących do innych organelli komórkowych. Jedną z takich ścieżek, kontrolujących przebieg cyklu komórkowego oraz proces apoptozy, której nadmierną aktywność zaobserwowano w większości nowotworów, jest szlak Ras/MEK/ERK (Ras – ang. *Ras protein*, MEK – ang. *mitogen-activated protein kinase*, ERK – ang. *extracellular signal-regulated kinase*). Kwercetyna, poprzez bezpośrednie wiązanie z kinazami RAF i MEK, ogranicza ich zdolność do fosforylowania kolejnych białek, przez co blokuje dalsze przekazywanie

sygnału proliferacyjnego [7, 19, 33]. Dodatkowo, związek ten hamuje ekspresję onkogenego białka Ras w komórkach gruczolakoraka okrężnicy, prowadząc tym samym do autofagii komórek nowotworowych [49].

Kwercetyna jest też inhibitorem wewnątrzkomórkowego szlaku PI3K/Akt/mTOR (PI3K - ang. *phosphoinositide 3-kinase*, Akt/PKB – ang. *protein kinase B*, mTOR – ang. *mammalian target of rapamycin kinase*). Taki mechanizm był przyczyną ograniczenia proliferacji komórek raka piersi (linie HCC1937 oraz T47D) oraz raka gruczołowo-torbielowatego gruczołów ślinowych [20, 60]. Kwercetyna nie miała jednak wpływu na przebieg tej ścieżki w linii raka piersi MCF7 [34]. Niestety, flawonoid ten blokuje wyżej wymieniony szlak również w neuronach, co jest jedną z przyczyn neurotoksyczności [62].

## KWERCETYNA W CHEMIOTERAPII

Chemioterapia to metoda systemowego leczenia nowotworów za pomocą leków cytostatycznych. W terapii często wykorzystuje się kilka preparatów, które zaaplikowane razem działają skuteczniej. Jest to tzw. terapia kombinowana, inaczej złożona. Duże nadzieje w tej formie leczenia wiąże się z kwercetyną, która w badaniach *in vitro* synergistycznie współdziała z cytostatykami w indukcji zaprogramowanej śmierci komórek nowotworowych. Wiadomo, że niskie stężenie kwercetyny może uszkadzać komórki nowotworowe, jednak w stopniu niewystarczającym do zainicjowania apoptozy. Zwiększa to natomiast wrażliwość komórek na stosowaną w dalszych etapach chemioterapię. Przykładem takiego współdziałania może być terapia złożona, wykorzystująca białkowy ligand TRAIL oraz kwercetynę. Liczne badania wykazały, że większość nowotworów złośliwych jest opornych na indukcję apoptozy pod wpływem liganda. Włączenie tego flawonoidu do terapii, synergistycznie zwiększało wrażliwość komórek nowotworowych na indukcję apoptozy pod wpływem TRAIL [53, 55].

Wiele uwagi poświęca się współdziałaniu kwercetyny z cis-platyną, lekiem stosowanym w leczeniu m.in. raka szyjki macicy. Zastosowanie obydwu leków, znacznie skuteczniej indukowało apoptozę w komórkach raka krtani Hep2 oraz raka szyjki macicy HeLa niż użycie pojedynczych związków. Mechanizm inicjowania apoptozy przez te dwa związki opierał się na hamowaniu aktywności kinazy Akt, uwalnianiu cytochromu c z mitochondrium, aktywacji kaspaz 3, 8 i 9, obniżeniu poziomu Bcl2, Bcl-x<sub>l</sub> oraz białek szoku termicznego [26, 58]. W badaniach *in vivo* przeprowadzonych na myszach, obydwa leki znacząco hamowały wzrost nowotworu w porównaniu do zwierząt poddanych terapii pojedynczymi związkami. Dodatkowym

atutem zastosowania kwercetyny w terapii, była ochrona prawidłowych komórek kanalików nerkowych przed cytotoksycznym działaniem cis-platyny [32].

Innym przykładem dającym duże nadzieje na wykorzystanie kwercetyny w chemioterapii złożonej są badania przeprowadzone w komórkach astrocytoma MOGGCCM. Preinkubacja linii glejaka z tym flawonoidem zwiększała wrażliwość komórek na indukcję zaprogramowanej śmierci pod wpływem Temodalu, leku alkilującego stosowanego w terapii nowotworów mózgu. Co ciekawe, rodzaj zaprogramowanej śmierci inicjowanej tymi dwoma związkami zależał od stężenia kwercetyny. Inkubacja komórek astrocytomy z Temodalem oraz flawonoidem w stężeniu 1-5  $\mu\text{M}$  skutecznie indukowała autofagię, podczas gdy zastosowanie wyższych stężeń naturalnego związku (ok. 30  $\mu\text{M}$ ) wywoływało apoptozę. Apoptoza przebiegała drogą mitochondrialną z udziałem kaspazy 3, czemu towarzyszyło obniżenie potencjału mitochondrialnego, uwalnianie cytochromu c z mitochondrium oraz obniżenie poziomu Hsp27 i 72. W procesie autofagii odnotowano obecność markerowego białka LC3II [24, 25].

Uruchomienie wewnętrznej ścieżki apoptotycznej obserwowano też w komórkach raka trzustki BSp73AS, w których kwercetyna potęgowała działanie Resveratrolu oraz w białaczkowej linii MOLT-4 w połączeniu z kwasem elagowym [38]. W eliminowaniu komórek białaczki skuteczna okazała się też terapia z udziałem kwercetyny i busulfanu [32].

Kolejnym związkiem wykorzystywanym w terapii przeciwnowotworowej, synergistycznie wspomaganym przez kwercetynę w indukcji apoptozy, jest daunorubicyna, należąca do grupy antracyklin. W daunorubicyno opornych komórkach raka trzustki EPP85-181, flawonoid ten hamował aktywność oraz ekspresję P-glikoproteiny, białka odpowiedzialnego za występowanie zjawiska oporności wielolekowej. W konsekwencji, badana linia stawała się bardziej wrażliwa na indukcję apoptozy pod wpływem antybiotyku. Dodatkowym atutem tej terapii złożonej jest zdolność kwercetyny do ochrony komórek prawidłowych przed śmiercią, co często obserwowano po leczeniu samą daunorubicyną [2, 3, 39].

Flawonoid ten działał też synergistycznie z doxorubicyną, innym antybiotykiem z grupy antracyklin, w hamowaniu proliferacji komórek raka piersi oraz z tamoxifenem, w ograniczaniu angiogenezy tego nowotworu [12, 43].

## PODSUMOWANIE

Kwercetyna dzięki swoim własnościom antyproliferacyjnym, antyoksydacyjnym oraz proapoptotycznym jest bardzo atrakcyjnym, naturalnym związkiem chętnie wykorzystywanym w badaniach nad stworzeniem skutecznej wspomagającej terapii

przeciwnowotworowej. Dodatkowym atutem jest jej powszechna dostępność, szerokie spektrum działania na poziomie molekularnym oraz protekcyjne działanie w stosunku do wielu komórek prawidłowych. Jednak pojawiające się od czasu do czasu doniesienia o jej karcinogennym działaniu oraz cytotoksyczności w stosunku do neuronów zaburza obraz idealnego związku. Biorąc pod uwagę zależną od stężenia dwoistość charakteru kwercetyny, dokładne poznanie mechanizmów działania tego flawonoidu oraz jego wykorzystanie w terapii przeciwnowotworowej wymaga dalszych badań laboratoryjnych, klinicznych oraz epidemiologicznych.

## LITERATURA

- [1] AMAKURA Y, TSUTSUMI T, SASAKI K, NAKAMURA M, YOSHIDA T, MAITANI T. Influence of food polyphenols on aryl hydrocarbon receptors in signaling pathway estimated by in vitro bioassay. *Phytochemistry* 2008; **18**: 3117-3130.
- [2] BORSKA S, DRAG-ZALESINSKA M, WYSOCKA T, SOPEL M, DUMANSKA M, ZABEL M, DZIEGIEL P. Antiproliferative and pro-apoptotic effects of quercetin on human pancreatic carcinoma cell lines EPP85-181P and EPP85-181RDB. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; **48**: 222-229.
- [3] BORSKA S, SOPEL M, CHMIELEWSKA M, ZABEL M, DZIEGIEL P. Quercetin as a potential modulator of P-glycoprotein expression and function in cells of human pancreatic carcinoma line resistant to daunorubicin. *Molecules* 2010; **15**: 857-870.
- [4] BRAGANHOL E, ZAMIN LL, CANEDO D, HORN F, TAMAJUSUKU AS, WINK MR, SALBEGO C, BATTASTINI AM. Antiproliferative effect of quercetin in the human U138MG glioma cell line. *Anticancer Drugs* 2006; **17**: 663-671.
- [5] CALDERWOOD SK, KHALEQUE MA, SAWYER DB, CIOCCA DR. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem Sci* 2006; **31**: 164-172.
- [6] CHEN D, DANIEL KG, CHEN MS, KUHN DJ, LANDIS-PIWOWAR KR, DOU QP. Dietary flavonoids as proteasome inhibitors and apoptosis inducers in human leukemia cells. *Biochem Pharmacol* 2005; **69**: 1421-1432.
- [7] CHEN W, WANG X, ZHUANG J, ZHANG L, LIN Y. Induction of death receptor 5 and suppression of surviving contribute to sensitization of TRAIL-induced cytotoxicity by quercetin in non-small cell lung cancer cells. *Carcinogenesis* 2007; **28**: 2114-2121.
- [8] CHOU CC, YANG JS, LU HF, IP SW, LO C, WU CC, LIN JP, TANG NY, CHUNG JG, CHOU MJ, TENG YH, CHEN DR. Quercetin-mediated cell cycle arrest and apoptosis involving activation of caspase cascade through the mitochondrial pathway in human breast cancer MCF-7 cells. *Arch Pharm Res* 2010; **33**: 1181-1191.
- [9] COLLINS AR. Antioxidant intervention as a route to cancer prevention. *Eur J Cancer* 2005; **41**: 1923-1930.
- [10] DAJAS F, RIVERA-MEGRET F, BLASINA F, ARREDONDO F, ABIN-CARRIQUIRY JA, COSTA G, ECHEVERRY C, LAFON L, HEIZEN H, FERREIRA M, MORQUIO A. Neuroprotection by flavonoids. *Braz J Med Biol Res* 2003; **36**: 1613-1620.
- [11] De BOER VC, DIHAL AA, ARTS IC, WOLFFRAM S, ALINK GM, RJETENS IM, KEIJER J, HOLMAN HC. Tissue distribution of quercetin in rats and pigs. *J Nutr* 2005; **135**: 1718-1725.
- [12] DU G, LIN H, WANG M, ZHANG S, WU X, JI L, YU L. Quercetin greatly improved therapeutic index of doxorubicin against 4T1 breast cancer by its opposing effects on HIF-1alpha in tumor and normal cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; epub.

- [13] EKSTRÖM AM, SERAFINI M, NYRÉN O, WOLK A, BOSETTI C, BELLOCCO R. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: results from a population-based study in Sweden. *Ann Oncol* 2011; **22**: 438-443.
- [14] FUKUDA I, MUKAI R, KAWASE M, YOSHIDA K, ASHIDA H. Interaction between the aryl hydrocarbon receptor and its antagonists, flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; **359**: 822-827.
- [15] GARRIDO C, BRUNET M, DIDELOT C, ZERMATI Y, SCHMITT E, KROEMER G. Heat shock proteins 27 and 72: anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties. *Cell Cycle* 2006; **5**: 2592-2601.
- [16] GATES MA, VITONIS AF, TWOROGER SS, ROSNER B, TITUS-ERNSTOFF L, HANKINSON SE, CRAMER DW. Flavonoid intake and ovarian cancer risk in population based case-control study. *Int J Cancer* 2009; **124**: 1918-1925.
- [17] GERHAUSER C. Cancer chemopreventive potential of apple. Apple juice and apple components. *Planta Med* 2008; **74**: 1608-1624.
- [18] GRANADO-SERRANO AB, MARTIN MA, BRAVO L, GOYA L, RAMOS S. Quercetin modulates NF-kappa B and AP-1/JNK pathways to induce cell death in human hepatoma cells. *Nutr Cancer* 2010; **62**: 390-401.
- [19] GRANADO-SERRANO AB, MARTÍN MA, BRAVO L, GOYA L, RAMOS S. Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2 and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in human hepatoma cell line (HepG2). *J Nutr* 2006; **136**: 2715-2721.
- [20] GULATI N, LAUDET B, ZOHRABIAN VM, MURALI R, JHANWAR-UNIYAL M. The antiproliferative effect of quercetin in cancer cells is mediated via inhibition of the PI3K-Akt/PKB pathway. *Anticancer Res* 2006; **26**: 1177-1181.
- [21] HIRPARA KV, AGGARWAL P, MUKHERJEE AJ, JOSHI N, BURMAN AC. Quercetin and its derivatives: synthesis, pharmacological uses with special emphasis on anti-tumor properties and prodrug with enhanced bio-availability. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; **9**: 138-161.
- [22] ISHIZAWA K, IZAWA-ISHIZAWA Y, OHNISHI S, MOTOBAYASHI Y, KAWAZOE K, HAMANO S, TSUCHIYA K, TOMITA S, MINAKUCHI K, TAMAKI T. Quercetin glucuronide inhibits cell migration and proliferation by platelet-derived growth factor in vascular smooth muscle cells. *J Pharmacol Sci* 2009; **109**: 257-264.
- [23] JAGANATHAN SK, MANDAL M. Antiproliferative effects of honey and its polyphenols: a review. *J Biomed Biotech* 2009; epub.
- [24] JAKUBOWICZ-GIL J, LANGNER E, RZESKI W. Kinetic studies on Temodal and quercetin effect on astrocytoma cells. *Pharmacol Rep* 2011; **63**: 403-416.
- [25] JAKUBOWICZ-GIL J, LANGNER E, WERTEL I, PIERSIAK T, RZESKI W. Temozolomide, quercetin and cell death in the MOGGCCM astrocytoma cell line. *Chem Biol Inter* 2010; **188**: 190-203.
- [26] JAKUBOWICZ-GIL J, PADUCH R, PIERSIAK T, GŁOWNIAK K, GAWRON A, KANDEFER-SZERSZEŃ M. The effect of quercetin on pro-apoptotic activity of cisplatin in HeLa cells. *Biochem Pharmacol* 2005; **69**: 1343-1350.
- [27] JAKUBOWICZ-GIL J, RZESKI W, ZDZISIŃSKA B, DOBROWOLSKI P, GAWRON A. Cell death and neuronal arborization upon quercetin treatment. *Acta Neurobiol Exp* 2008; **2**: 139-146.
- [28] JAKUBOWICZ-GIL J, RZESKI W, ZDZISIŃSKA B, PIERSIAK T, WEIKSZA K, GŁOWNIAK K, GAWRON A. Different sensitivity of neurons and neuroblastoma cells to quercetin treatment. *Acta Neurobiol Exp* 2008; **68**: 463-476.
- [29] JEONG J-H, AN JY, KWON YT, RHEE JG, LEE YJ. Effects of low dose quercetin: Cancer cell-specific inhibition of cell cycle progression. *J Cell Biochem* 2009; **106**: 73-82.
- [30] KIM WK, BANG MH, KIM ES, KANG NE, JUNG KC, CHO HJ, PARK JH. Quercetin decreases the expression of ErbB2 and ErbB3 proteins in HT-29 human colon cancer cells. *J Nutr Biochem* 2005; **16**: 155-162.
- [31] LAMBERT JD, HONG J, YANG G, LIAO J, YANG CS. Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 284S-291S.

- [32] LAMSON DW, BRIGNALL MS. Antioxidants and cancer III: quercetin. *Altern Med Rev* 2000; **5**: 196-208.
- [33] LEE KW, KANG NJ, HEO YS, ROGOZIN EA, PUGLIESE A, HWANG MK, BOWDEN GT, BODE AM, LEE HJ, DONG Z. Raf and MEK protein kinase are direct molecular target for chemopreventive effect of quercetin, a major flavonol in red wine. *Cancer Res* 2008; **68**: 946-955.
- [34] MAGGIOLINI M, VIVACQUA A, FASANELLA G, RECCHIA AG, SISCID, PEZZI V, MONTANARO D, MUSTI AM, PICARD D, ANDO S. The G-protein –coupled receptor GPR30 mediates *c-fos* up-regulation by 17 $\beta$ -estradiol and phytoestrogens in breast cancer cells. *J Biol Chem* 2004; **279**: 27008-27016.
- [35] MAKOWSKA-WAŚ J, JANECKO Z. Biodostępność polifenoli roślinnych. *Post Fitoter* 2004; **3**: 126-137.
- [36] MANACH C, WILLIAMSON G, MORAND C, SCALBERT A, RÉMÉSY C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans: Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005; **81**: 230S-242S.
- [37] MERCER LD, KELLY BL, HORNE MK, BEART PM. Dietary polyphenols protect dopamine neurons from oxidative insult and apoptosis: investigations in primary rat mesencephalic cultures. *Biochem Pharmacol* 2005; **69**: 339-345.
- [38] MERTENS-TALCOTT SU, PERCIVAL SS. Ellagic acid and quercetin interact synergistically with resveratrol in the induction of apoptosis and cause transient cell cycle arrest in human leukemia cells. *Cancer Lett* 2005; **218**: 141-151.
- [39] MOJZISOVÁ G, SARISSKÝ M, MIROSSAY L, MARTINKA P, MOJZIS J. Effect of flavonoids on daunorubicin-induced toxicity in H9c2 Cardiomyoblasts. *Phytother Res* 2009; **23**: 136-139.
- [40] MULLHOLAND PJ, FERRY DR, ANDERSON D, HUSSAIN SA, YOUNG AM, COOK JE, HODGKIN E, SEYMOUR LW, KERR DJ. Pre-clinical and clinical study on QC12, a water-soluble, pro-drug of quercetin. *Annals Oncol* 2001; **12**: 245-248.
- [41] MURAKAMI A, ASHIDA H, TERAO J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett* 2008; **269**: 315-325.
- [42] NEMETH K, PISKULA MK. Food content, processing, absorption and metabolism of onion flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2007; **47**: 397-409.
- [43] OH SJ, KIM O, LEE JS, KIM JA, KIM MR, CHOI HS, SHIM JH, KANG KW, KIM YC. Inhibition of angiogenesis by quercetin in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2010; **48**: 3227-3234.
- [44] OKAMOTO T. Safety of quercetin for clinical application. *Int J Mol Med* 2005; **16**: 275-278.
- [45] OSSOLA B, KÄÄRIÄINEN TM, MÄNNISTÖ PT. The multiple faces of quercetin neuroprotection. *Expert Opin Drug Saf* 2009; **8**: 397-409.
- [46] OSTROWSKA J, SKRZYDLEWSKA E. Aktywność biologiczna flawonoidów. *Post Fitoter* 2005; **3-4**: 71-79.
- [47] PHILCHENKOV A, ZAVELEVICH M, SAVINSKA L, BLOKHIN D. Jurkat/A4 cells with multidrug resistance exhibit reduced sensitivity to quercetin. *Exp Oncol* 2010; **32**: 76-80.
- [48] PSAHOULIA FH, DROSOPOULOS KG, DOUBRAVSLA L, ANDERA L, PINTZAS A. Quercetin enhances TRAIL-mediated apoptosis in colon cancer cells by inducing the accumulation of death receptors in lipid rafts. *Mol Cancer Ther* 2007; **6**: 1591-2599.
- [49] PSAHOULIA FH, MOUMTZI S, ROBERTS ML, SASAZUKI T, SHIRASAWA S, PINTZAS A. Quercetin mediates preferential degradation of oncogenic Ras and causes autophagy in Ha-RAS-transformed human colon cells. *Carcinogenesis* 2006; **28**: 1021-1031.
- [50] RAMOS S. Effects of dietary flavonoids and apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. *J Nutr Biochem* 2007; **18**: 427-442.
- [51] RIETJENS IM, BOERSMA MG, VAN DER WOUNDE H, JEURISSEN SM, SCHUTTE ME, ALINK GM. Flavonoids and alkenylbenzenes: mechanisms of mutagenic action and carcinogenic risk. *Mutat Res* 2005; **574**: 124-138.

- [52] ROBASZKIEWICZ A, BALCERCZYK A, BARTOSZ G. Antioxidative and prooxidative effects of quercetin on A549 cells. *Cell Biol Inter* 2007; **31**: 1245-1250.
- [53] RUSHWORTH SA, MICHEAU O. Molecular crosstalk between TRAIL and natural antioxidants in the treatment of cancer. *Br J Pharmacol* 2009; **157**: 1186-1188.
- [54] RUSSO GL. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention. *Biochem Pharmacol* 2007; **74**: 533-544.
- [55] RUSSO M, NIGRO P, ROSIELLO R, D'ARIENZO, RUSSO GL. Quercetin enhances CD95 and TRAIL induces apoptosis in leukemia cell lines. *Leukemia* 2007; epub.
- [56] SCAMBIA G, MANCUSO S, BENEDETTI PANICI P, DE VINCENZO R, FERRANDINA G, BONANNO G, RANELLETTI FO, PIANTELLI M, CAPELLI A. Quercetin induces type-II estrogen-binding sites in estrogen receptor-negative (MDA-MB231) and estrogen receptor-positive (MCF-7) human breast-cancer cell lines. *Int J Cancer* 1993; **54**: 462-466.
- [57] SCHOLZ S, WILLIAMSON G. Interactions affecting the bioavailability of dietary polyphenols in vivo. *Int J Vitam Nutr Res* 2007; **77**: 224-235.
- [58] SHARMA H, SEN S, SINGH N. Molecular pathways in the chemosensitization of cisplatin by quercetin in human head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 2005; **4**: 949-955.
- [59] SPENCER JPE. The interactions of flavonoids within neuronal signalling pathways. *Gene Nutr* 2007; **2**: 257-273.
- [60] SUN ZJ, CHEN G, HU X, ZHANG W, ZHU LX, ZHOU Q, ZHAO YF. Activation of PI3K/Akt/IKK-alpha/NF-kappa B signalling pathway is required for apoptosis-evasion in human salivary adenoid cystic carcinoma: its inhibition by quercetin. *Apoptosis* 2010; **15**: 850-863.
- [61] TERAJO J. Dietary flavonoids as antioxidants. *Forum Nutr* 2009; **61**: 87-94.
- [62] VAFEIADOU K, VAUZOU D, RODRIGUEZ-MATEOS A, WHITEMAN M, WILLIAMS RJ, SPENCER JPE. Glial metabolism of quercetin reduces its neurotoxic potential. *Arch Biochem Biophys* 2008; **478**: 195-200.
- [63] VAUZOUR D, VAFEIADOU K, RODRIGUEZ-MATEOS A, RENDEINO C, SPENCER JP. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. *Genes Nutr* 2008; 115-126.
- [64] WANG L, LEE I-M, ZHANG SM, BLUMBERG JB, BURING JE, SESSO HD. Dietary intake of selected flavonols, flavones and flavonoid-rich foods and risk of cancer in middle-aged and older women. *Am J Clin Nutr* 2009; **89**: 905-912.
- [65] WANG RE, KAO JL, HILLARD CA, PANDITA RK, ROTI ROTI JL, HUNT CR, TAYLOR JS. Inhibition of heat shock induction of heat shock protein 70 and enhancement of heat shock protein 27 phosphorylation by quercetin derivatives. *J Med Chem* 2009; **52**: 1912-1921.
- [66] WÄTJEN W, MICHELS G, STEFFAN B, NIERING P, CHOVOLOU Y, KAMPKÖTTER A, TRAN-THI QH, PROKSCH P, KAHL R. Low concentrations of flavonoids are protective in rat H4IIE cells whereas high concentrations cause DNA damage and apoptosis. *J Nutr* 2005; **135**: 525-31.
- [67] WELDIN J, JACK R, DUGAW K, KAPUR RP. Quercetin, an over-the-counter supplement causes neuroblastoma-like elevation of plasma homovanillic acid. *Pediatr Dev Pathol* 2003; **6**: 547-551.
- [68] YODIM K, SHUKITT-HALE B, JOSEPH JA. Flavonoid and the brain: interactions at the blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. *Free Radical Biol Med* 2004; **37**: 1683-1693.

*Redaktor prowadzący – J. Kubrakiewicz*

*Otrzymano: 10.03.2012*

*Przyjęto: 16.05.2012*

*Joanna Jakubowicz-Gil*

*Zakład Anatomii Porównawczej i Antropologii*

*Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej*



*ul. Akademicka 19, 20-033 Lublin  
tel.: 81 537 59 96  
e-mail: jjgil@poczta.umcs.lublin.pl*

