

Najčešći polifenoli iz prehrane i njihovo protutumorsko djelovanje

Stojevski, Dunja

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:217:574773>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

NAJČEŠĆI POLIFENOLI IZ PREHRANE
I NJIHOVO PROTUTUMORSKO DJELOVANJE

MOST COMMON DIETARY POLYPHENOLS
AND THEIR ANTICARCINOGENIC ACTIVITY

SEMINARSKI RAD

Dunja Stojevski

Preddiplomski studij molekularne biologije

(Undergraduate Study of Molecular Biology)

Mentor: prof. dr. dc. Nada Oršolić

Zagreb, 2014.

SADRŽAJ

1. UVOD	2
2. PODJELA POLIFENOLA	3
2.1. FLAVONOIDI	4
2.2. FENOLNE KISELINE	4
2.3. LIGNANI	5
2.4. STILBENI	5
3. BIOLOŠKE AKTIVNOSTI	7
3.1. IZRAVNA ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST	7
3.2. HELIRANJE METALNIH IONA	8
3.3. UTJECAJ NA STANIČNE SIGNALNE PUTEVE	9
4. NAJČEŠĆI POLIFENOLI IZ PREHRANE	11
4.1. KVERCETIN I RUTIN	11
4.2. KAFEINSKA KISELINA	13
4.3. GENUS <i>CITRUS</i>	15
4.4. SOJA	17
4.5. ZELEN I CRNI ČAJ	18
5. ZAKLJUČAK	21
6. LITERATURA	23
7. SAŽETAK/SUMMARY	26

1. UVOD

Danas nema jelovnika koji u svojim obrocima ne uključuje barem jednu biljku. Biljke općenito, a voće i povrće ponajviše, sadrže brojne spojeve koje zajedničkim imenom nazivamo polifenoli. Oni dolaze u različitim oblicima i koncentracijama, ovisno o namirnici, a procjena dnevnog unosa je između 3 i 70 mg (Russo i dr., 2000). Zbog obilne konzumacije polifenola u prehrani, za očekivati je da je biološka aktivnost tih komponenata važna brojnih tema znanstvenih istraživanja. Obzirom da su za neke od tih sastavnica utvrđene brojne zdravstvene koristi, od velike je važnosti detaljno ispitati namirnice koje svakodnevno unosimo u organizam. Opsežnim istraživanjima moguće je odgonetnuti koji mehanizmi stoje iza određenih molekula u određenoj hrani te kakve bi nam preinake u prehrani trebale pomoći pri određenim patološkim stanjima ili u njihovoj prevenciji. Jedna od danas najzastupljenijih tema u medicini i zdravstvu zasigurno je sve veća pojavnost raznim tumorima, karcinoma i neoplazmi, od kojih neke često imaju visoku smrtnost. Logično je da se te brojke trebaju što više smanjiti i danas se dobar dio farmaceutskih kompanija pa i samih potrošača/bolesnika u konačnici okreće prirodnim alternativama. Dok lijekovi nude brojne nuspojave i liječe već nastalo patološko stanje, unosom polifenola možemo smanjiti šansu da uopće dođe do pojave tumora i u konačnici voditi štouspjешniju bitku s već nastalima. Ovaj rad pokriva nekoliko najčešćih biljnih bioaktivnih tvari koje unosimo prehranom suvremenim načinom života te načine na koje one djeluju u borbi protiv tumora.

2. PODJELA POLIFENOLA

Daleko najveći izvor polifenola upravo su biljke pa je tako više od 8000 polifenolnih sastavnica otkriveno u raznim biljnim vrstama (Pandey i dr., 2009). Oni kao njihovi sekundarni metaboliti čine vrlo raznoliku skupinu kemijskih spojeva, koje možemo na temelju njihove strukture i sličnih kemijskih svojstava svrstati u nekoliko definiranih grupa, a svi nastaju od zajedničkog intermedijera, fenilalanina, odnosno bliskog prekursora, šikiminske kiseline (Pandey i dr., 2009). Biljkama primarno služe kao molekule uključene u obranu od UV zračenja ili napada patogena, pigmentaciju, rast i razmnožavanje (Manach i dr., 2004). Njihove su najveće skupine flavonoidi, lignani, fenolne kiseline, stilbeni i drugi fenoli, koje se zatim dijele u manje u manje podskupine, kako je opisano u nastavku ovog poglavlja (www.phenol-explorer.eu) (Slika 1.).

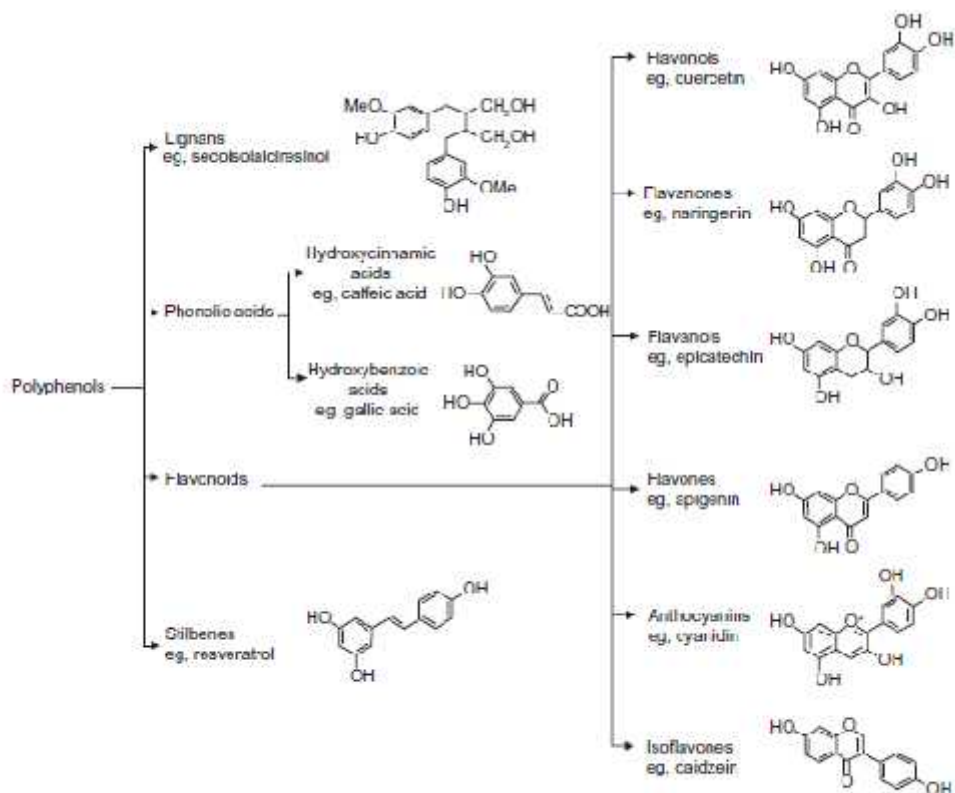


Figure 1 Classification and chemical structure of major classes of dietary polyphenols. Copyright © 2008. Reprinted with the permission of Cambridge University Press from Spencer JF, Abd El Mohsen MM, Mithani AM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *Br J Nutr*. 2006;99:12–22.

Slika 1. Podjela polifenola na temelju njihovih kemijskih struktura na veće skupine spojeva te primjer za svaku skupinu. (izvor: Manach i dr., 2004)

2.1. FLAVONOIDI

Flavonoidi sačinjavaju najproučavaniju skupinu polifenola, a otkriveno ih je više od 4000, od čega je većina odgovorna za privlačne boje cvijeća, voća i lišća. Osnovna im je kemijska struktura dva aromatska prstena (A i B) povezana trima ugljikovim atomima, koji tvore oksigenirani heterocikl (C). Na temelju varijacija upravo tog heterocikla flavonoidi se dalje dijele na šest podskupina: flavonoli, flavoni, flavononi, flavanoli, antocijani i izoflavoni (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004), s time da se po nekim autorima tu još mogu pribrojiti i dodatne skupine halkona, dihidrohalkona i dihidroflavonola (www.phenol-explorer.eu). Najčešći predstavnici flavonoida u prehrani su kvercetin, miricetin, katehini itd. (Pandey i dr., 2009). Antocijanini su najobilniji u crnom voću (borovnice, crni ribizl, crno grožđe) i crnom vinu; flavonoli u crvenom kupusu, kelju i brokuli; flavoni u peršinu i celeru; flavanoni u soku citrusnog voća; izoflavoni u sojinom brašnu i sjemenkama; a flavanoli u čokoladi, grahu i breskavama (Manach i dr., 2004) (Tablice 1. i 2.).

2.2. FENOLNE KISELINE

Fenolne se kiseline mogu obilno pronaći u hrani i generalno se dijele na derivate benzoične te derivate cinaminske (ili cimetine) kiseline (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). Razina hidroksibenzoične kiseline je u jestivim biljkama relativno niska (osim u određenog crvenog voća, crne rotkvice i luka, koji mogu imati koncentracije i do nekoliko desetina miligrama po kilogramu svježe mase) (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). Hidroksicinaminske su kiseline češće od hidroksibenzoičnih te se poglavito sastoje od p-kumarinske, kafeinske, ferulične i sinapinske kiseline. (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). One se rijetko nalaze u slobodnom obliku (osim u procesiranoj hrani), a u vezanom su obliku glikozilirani oblici ili esteri kviniske, šikiminske i tartarne kiseline. Voće koje ih sadrži najviše su borovnice, kivi, šljive, višnje i jabuke (Manach i dr., 2004).

2.3. LIGNANI

Lignani su difenolni spojevi koji sadrže 2,3-dibenzilbutansku strukturu načinjenu dimerizacijom dviju cinaminskih kiselina i za neke se, poput sekoizolaricirezinola, smatra da su fitoestrogeni (Pandey i dr., 2009). Hrana koja je najbogatija ligninima uljane su sjemenke (poglavito lanene, koje najviše sadrže navedeni spoj). Ostale sjemenke, žitarice, leguminoze (leća), voće (kruške, suhe šljive) i određeno povrće (češnjak, šparoge, mrkve) također sadrže lignine u tragovima, no oni su minorni izvori lignina u prehrani jer je njihova koncentracija u lanenim sjemenkama približno tisuću puta veća nego u ostalim izvorima hrane (Manach i dr., 2004).

2.4. STILBENI

Stilbeni sadrže dva fenilna dijela spojena metilenskim mostom od dva ugljikova atoma. Njihova je pojavnost u ljudskoj prehrani prilično niska. Većina njih u biljkama funkcioniraju kao antifungalni fitoaleksini, odnosno molekule koje se sintetiziraju samo u odgovoru na ozljede ili infekcije (Pandey i dr., 2009). Najbolje proučavani stilben je rezveratrol, kojeg se najviše može pronaći u grožđu (Pandey i dr., 2009) i crvenom vinu (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). Unatoč tome što su mu dokazana antikarcinogena svojstva, rezveratrol se u prehrani nalazi u toliko niskim količinama da je malo vjerojatno da on doista ima zaštitni učinak na ljudsko zdravlje (Manach i dr., 2004), stoga se ovdje njime nećemo baviti.

Tablica 1. Izvori hrane koji sadrže tvari navedene podskupine flavonoida.

Flavonoidna podgrupa	Reprezentativni flavonoidi	Glavni izvori hrane
flavonoli	kempferol, miricetin, kvercetin, rutin	luk, trešnje, jabuke, brokula, kelj, rajčica, bobičasto voće, čaj, crveno vino
flavoni	apigenin, krizin, luteolin	peršin, timijan
izoflavoni	daidzein, genistein, glicitein, formononetin	soja, povrće
flavanoli	katehin, galokatehin	jabuke, čaj
flavanoni	eriodiktiol, hesperidin, naringenin	naranče, grejp
flavanonoli	taksifolin	limun, gorka naranča

(izvor: Ren i dr., 2003)

Tablica 2. Količinski prikaz prisutnosti određenog polifenola u miligramu po 100 grama

ili 100 ml određene namirnice iz prehrane.

Flavonoidi	Hrana (sadržaj flavonoida u mg/100 g ili 100 ml)
flavanoni:	
- naringenin	crveno vino (0,05), grejp (1,56), meksički origano (372), badem (0,02)
- hesperidin	koncentrirani sok grejpa (1,55), koncentrirani sok limuna (24,99), koncentrirani sok naranče (51,68), sušena metvica (480,65)
flavoni:	
- luteolin	ekstradjevičansko maslinovo ulje (0,36), svježi timijan (39,50), crne masline (3,43), glave artičoka (42,10)
- apigenin	ekstradjevičansko maslinovo ulje (1,17), talijanski origano (3,50), sušeni mažuran (4,40)
flavonoli:	
- kempferol	crveno vino (0,23), sok maline (0,04), crni čaj (0,13), kapari (104,29), kim (38,60)
- kvercetin	crveno vino (0,83), heljdino cjelozrnato brašno (0,11), tamna čokolada (25), cna bazga (42), sok naranče (1,06), meksički origano (42), svježi crveni luk (1.29), badem (0,02)
flavan-3-oli:	
- katehin	obično pivo (0,11), crveno vino (6,81), ječmeno cjelozrnato brašno (1,23), kakao u prahu (107,75), crno grožđe (5,46), jagode (6,36), šljive (3,60), pistacije (3,50)
- epikatehin	crveno vino (3,78), tamna čokolada (70,36), kupine (11,48), europska brusnica (4,20), marelice (4,19), zeleni čaj (piće) (7,93)
antocijanini:	
- petunidin 3-O-glukozid	crveno vino (1,40), borovnice (6,09), crno grožđe (2,76), crni grah (0,80)
- malvidin 3-O-glukozid	crveno vino (9,97), bijelo vino (0,04), crno grožđe (39,23), maline (0,62)

(izvor: Irina i dr., 2012)

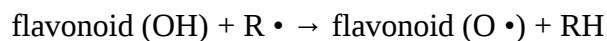
3. BIOLOŠKE AKTIVNOSTI

Polifenoli iz prehrane imaju brojna svojstva koja su iznimno korisna za ljudsko zdravlje. Vjerojatno najpoznatije djelovanje koje izaziva najviše interesa javnosti, ali i znanstvenih krugova, upravo je tema ovog rada i može se podijeliti na utjecanje na razne unutarstanične i međustanične puteve. Svojstva polifenola i mehanizmi kojima će pomoći stanici na više razina ovisi o njihovoj strukturi te stupnju supstitucije i zasićenosti (Irina i dr., 2012). Ovdje su ukratko spomenuta opća djelovanja, no valja imati na umu da je znanost danas dosegla i spoznanje mnogo većih detalja spomenutih procesa.

3.1. IZRAVNA ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST

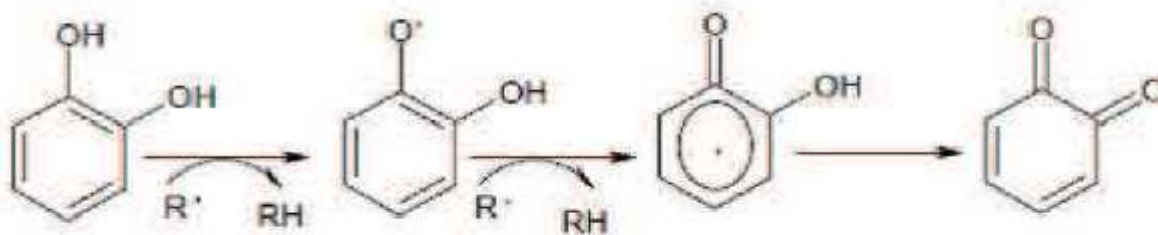
Najproučavanije svojstvo je kapacitet zaštite organizma protiv slobodnih radikala i oksigeniranih reaktivnih vrsta nastalih tijekom metabolizma kisika (Irina i dr., 2012) (i koje su ujedno glavni uzrok radikalnih oštećenja u stanici (Ren i dr., 2003)). Radikalna oštećenja stanica uzrokuju promjene neto naboja, što modificira njihov osmotski tlak te im inducira nateknuće i smrt. Produkti lipidne peroksidacije potekli od umrlih stanica također mogu promovirati karcinogenezu (Ren i dr., 2003). Radikali također djeluju i na medijatore upalnih bolesti te ubrzavaju tkivna oštećenja; štoviše, i same lezije stanica dovode do povećanja proizvodnje radikala, čime se inducira konzumacija i nedostatak endogenih helirajućih agenasa (Irina i dr., 2012). Oksidacija same molekule DNA je moguć bitan uzrok mutacija koji se potencijalno može reducirati antioksidansima (Ren i dr., 2003).

Flavonoidi sprječavaju štete nastale slobodnim radikalima – između ostalog – direktnim hvatanjem samih radikala. Jednostavno rečeno, flavonoidi se oksidiraju radikalima ($R\bullet$) dovodeći do stabilnijeg i manje reaktivnog oblika prema sljedećem mehanizmu (Irina i dr., 2012):



Novoformirani flavonoksi radikal ($O\bullet$) stabilizira se rezonancijom jer nespareni elektron može biti i postaje delokaliziran po cijelom aromatskom prstenu, no on još uz to može sudjelovati u reakcijama dimerizacije, dismutacije, rekombinacije s drugim radikalima ili pak oksidacije u

kvinon (Slika 2.), bilo da reagira s radikalima, drugim antioksidansima ili možda biomolekulama. Reakcijom flavonoksi radikala s kisikom nastaju kvinon i superoksidni anion i ova je reakcija odgovorna za neželjen prooksidacijski učinak flavonoida u zdravim tkivima, no on može biti od pomoći u borbi protiv tumorskih tkiva, o čemu ćemo malo više u nastavku. Ovo potvrđuje pretpostavku da antioksidacijski kapacitet flavonoida ovisi ne samo o redoks potencijalu same stanice, odnosno potencijalu $O\bullet/OH$, nego također i o reaktivnosti stvorenog flavonoksi radikala (Irina i dr., 2012).



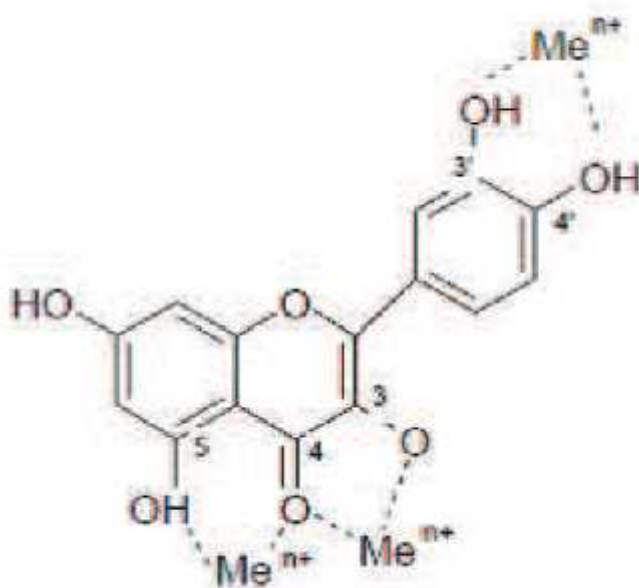
Slika 2. Formiranje kvinona regiranjem flavonoksi radikala s nekim drugim slobodnim radikalom. (izvor: Irina i dr., 2012)

U organizmu najviše cirkuliraju metaboliti polifenola, koji imaju manju antioksidativnu aktivnost od svog polifenolnog „roditelja“ (lpi.oregonstate.edu). Zbog toga, ali i činjenice da se relativno brzo metaboliziraju smatra se da je relativni doprinos polifenola iz prehrane *in vivo* ovdje minoran (lpi.oregonstate.edu).

3.2. HELIRANJE METALNIH IONA

Metalni ioni željeza (Fe^{2+}) i bakra (Cu^{+}) mogu katalizirati stvaranje slobodnih radikala. U živim organizmima oni su vezani za proteine, što im ograničava sudjelovanje u reakcijama koje daju radikale, i primarno imaju esencijalnu fiziološku funkciju u živim stanicama (Irina i dr., 2012; lpi.oregonstate.edu). Flavonoidi imaju sposobnost helirati metalne ione i izgleda da to pridonosi njihovoj antioksidanskoj aktivnosti *in vitro*, no nije poznato služe li kao učinkoviti helatori metala i *in vivo* (lpi.oregonstate.edu). Oni tvore stabilan kompleks s metalima prijelazne skupine (Fe^{3+} , Al^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}) koji ovisi o prirodi same molekule, odnosno uglavnom njenog kateholnog dijela te pH u kojem se nalazi. Heliranje se uglavnom odvija na hidroksilnim

skupinama na pozicijama 3' i 4' B prstena, poziciji 3 hidroksilne skupine A prstena te na pozicijama 3 i 4 karbonilne skupine C prstena (Slika 3). Kad imaju nekoliko helirajućih mjesta, mogu se polimerizirati (npr. kopolimerizacija flavonoida i željeza odgovorna je za anemiju uočenu u osoba koje konzumiraju velike količine čajeva). Smatra se da je kapacitet flavonoida za vezanje metalnih iona uzrok inhibicije mnogih enzima čije aktivno mjesto sadrži metale (Irina i dr., 2012).



Slika 3. Prikaz pozicija u molekuli flavonoida gdje se odvija heliranje metalnog iona (Me^{n+}). (izvor: Irina i dr., 2012)

3.3. UTJECAJ NA STANIČNE PUTEVE

Postoje dokazi dobiveni iz staničnih kultura koji upućuju na to su mnogi biološki učinci flavonoida povezani s njihovom mogućnošću da moduliraju stanične signalne puteve. Metaboliti flavonoida mogu još uvijek zadržati svoju sposobnost reagiranja sa staničnim proteinima čak i kad im je antioksidativna aktivnost izgubljena. Kaskade koje uključuju specifične fosforilacije ili defosforilacije proteina uključenih u prijenos signala u konačnici utječu na aktivnost transkripcijskih faktora, proteina koji se vežu na specifične elemente na DNA te promoviraju ili inhibiraju transkripciju raznih gena. Flavonoidi mogu promijeniti signalizaciju faktora rasta

inhibicijom fosforilacije receptora ili blokiranjem vezanja faktora rasta za receptore (lpi.oregonstate.edu).

Modulacije staničnih signalnih puteva flavonoidima koje mogu spriječiti nastanak raka su sljedeći: stimulacija enzima faze II detoksikacije (promoviranje ekskrecije potencijalno toksičnih ili karcinogenih tvari), očuvanje normalne regulacije staničnog ciklusa (defektivne regulacije ciklusa mogu rezultirati propagacijom mutacija koje pridonose razvoju raka), inhibicija proliferacije i indukcija apoptoze (tumorske stanice brzo proliferiraju i gube sposobnost odgovora na signale stanične smrti koji inače dovode do podlijegana apoptozi), inhibicija invazije tumora i angiogeneze (kancerozne stanice invadiraju normalno tkivo enzimima nazvanim matriks-metaloproteinazama te također angiogenezom moraju razviti nove krvne žile za snabdijevanje njihovog ubrzanog rasta) i smanjenje upale (upala može rezultirati povećanom lokalnom proizvodnjom slobodnih radikala te otpuštanjem upalnih medijatora koji promoviraju staničnu proliferaciju i angiogenezu te inhibiraju apoptozu) (lpi.oregonstate.edu). Mnogobrojni su drugi, dodatni detaljni procesi kojima polifenoli i njihovi metaboliti mogu utjecati na metabolizam i ciklus tumorskih stanica, a neke još tek treba otkriti u narednim godinama i istraživanjima.

4. NAČEŠĆI POLIFENOLI IZ PREHRANE

Kada se radi o izboru namirnica koje svakodnevno konzumiramo, zasigurno se u masi cjeloukupne prehrane u većoj ili manjoj mjeri mogu izdvojiti kava, čaj, limun, jabuke, bobičasto voće, poneko lisnato povrće itd. Na temelju toga i analize prosječnog polifenolnog sastava svake od namirnica koju relativno često konzumiramo (Hayowitz i dr., 2005), ovdje su izdvojene neke najzastupljenije vrste tvari u korelaciji s hranom koje su bogate njima. Za svaku je tvar ponešto detaljnije opisano na koje sve načine može djelovati svojim antitumorskim aktivnostima.

4.1. KVERCETIN I RUTIN

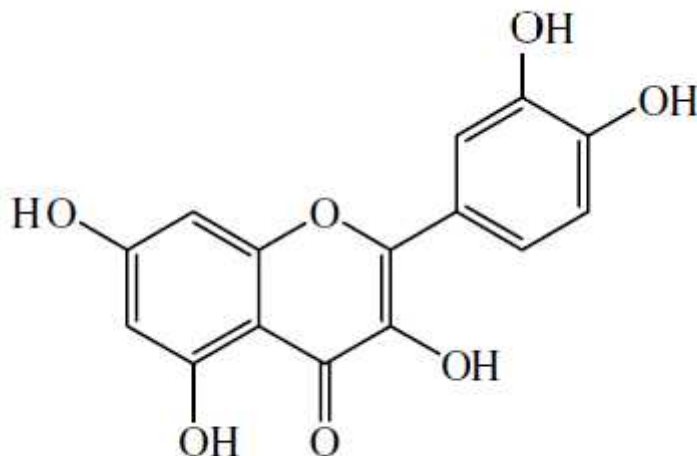
Primarni su prehrambeni izvori kvercetina citrusno voće, jabuke, luk, celer, čaj i crveno vino, a njime su bogati i maslinovo ulje, grožđe te tamne bobice, poput borovnica, jošte i kupina. Njegov se glikozid naziva rutin te su oba oblika metabolički prisutna u organizmu nakon uzimanja hranom.

Kvercetin (Slika 4.) ima jak inhibitorni učinak na rast nekoliko staničnih linija humanih karcinoma. On bi, kao antioksidans, mogao inhibirati mogućnost indukcije nastanka reaktivnih radikala kisika od strane kemoterapeutskih lijekova (prvenstveno onih uzrokovanih vodikovim peroksidom) (Cantero i dr., 2006) i posljedično apoptozu, no nedavno je predloženo da se kvercetin ponaša i kao citotoksični agens i kao mutagen. Akbas i dr. uočili su da kvercetin pokazuje različite razine citotoksične aktivnosti u raznim koncentracijama na stanice raka dojke (stanične linije MCF-7 i MDA-MB-231) te da čak i pomaže topotekanu, derivatu kamptotecina i antitumorskom lijeku, u njegovoj vlastitoj citotoksičnoj aktivnosti (inhibira topoizomerazu I, što uzrokuje dvolančane lomove u DNA) na tim istim staničnim linijama te ju povećava do 1.4 puta (Akbas i dr., 2004). Jedno od protutumorskih djelovanja kvercetina odnosi se i na njegovu vlastitu inhibiciju DNA topoizomeraza (I i II) sprječavanjem religacijske reakcije i relaksacije, mogućnost interkalacije i mjesno-specifičnog cijepanja DNA u stanicama sisavaca te klastogenost i izazivanje pucanja lanaca DNA (Cantero i dr., 2006).

Tako se dobiveni rezultati poticanja citotoksičnosti čine konfliktnima s njegovim općeprihvaćenim antioksidativnim svojstvom. Predloženo je i kasnije demonstrirano da se

kvercetin *in vivo* ponaša i kao antioksidans i kao prooksidans, ovisno o koncentraciji i izvoru slobodnih radikala unutar same stanice, odnosno da kvercetin ima konfliktne uloge, ovisno o redoks stanju stanice u kojoj se nalazi (Akbas i dr., 2004).

Smjese polifenola koje uključuju kvercetin na pikomolarnoj ili nanomolarnoj razini smanjuju proliferaciju stanica humanog karcinoma dojke (Cantero i dr., 2006), a sam kvercetin pri određenim koncentracijama (25 i 50 $\mu\text{mol/L}$) inhibira rast visokoagresivne stanične linije karcinoma prostate PC-3 te umjereno agresivnog DU-145 tako što smanjuje ekspresiju (engl. *downregulates*) specifičnih onkogeni koji kontroliraju određene faze staničnog ciklusa (akt-1, erb-2, bcr, c-myc) i još dodatno potiče ekspresiju (engl. *upregulates*) nekoliko tumorsupresorskih gena. Ipak, nije imao učinka na slabo malignantne LNCaP stanice ni na kontrolne skupine normalnih fibroblasta (Nair i dr., 2004). Kvercetin suprimira i proliferaciju humanog endometrijalnog adenokarcinoma utišavanjem ekspresije ciklin DI gena i receptora epidermalnog faktora rasta, a navodno može inhibirati proliferaciju i ostalih karcinoma interferiranjem u vezanje tubulina i posljedično sastavljanje mikrotubula (Nair i dr., 2004).



Slika 4. Kemijska struktura kvercetina.(izvor: Rao i dr., 2007)

Russo i dr. istraživali su inhibiranje formiranja superoksidnih aniona korištenjem DPPH testa, gdje je rutin pokazao veći kapacitet izbacivanja slobodnih radikala od naringina, što je potvrdilo pretpostavku nekih autora da su o-dihidroksi (kateholna) struktura B-prstena, 2,3 dvostruka veza u konjugaciji s 4-okso funkcijom te prisutnost i 7- i 5-hidroksilnih skupina vrlo

bitni za sposobnost izbacivanja radikala. Rutin iznosi sve navedene strukturne zahtjeve pa je tako u navedenom testiranju pokazao i najveći antiradikalni učinak prema O_2^- i DPPH. Danas je poznato da je iznimno reaktivan OH radikal proizišao iz O_2^- i H_2O_2 uzrok cijepanja DNA lanaca u staničnom oštećenju. Dodatak rutina suprimira stvaranje linDNA (linearne) i inducira djelomičnu obnovu scDNA (engl. *supercoiled*) (Russo i dr., 2000).

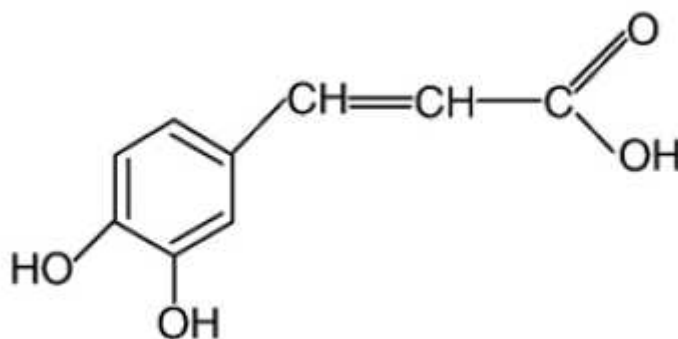
U istom duhu, budući da se polifenoli ponašaju kao elektron-akceptori, njihove su benzoilne ili stirilne keto skupine aktivna mjesta te bi bilo koja prostorno velika susjedna skupina negativno utjecala na elektron-akceptorske kapacitete te molekule. Sukladno tome, rutin bi zbog svoje glikozilacije na C_3-OH imao manji kapacitet za primanje elektrona, što su Zhao i dr. dokazali kada su dobili da je konstanta brzine reakcije popravka anionskih dT radikala manja za rutin u odnosu na kvercetin (Zhao i dr., 2003). S druge strane, dC radikali su kationski pa se sukladno ispostavlja da je u takvom istraživanju rutin uvijek imao u prosjeku dvostruko veću konstantu brzine popravka kationskih radikala citozina (dCMP i poliC) (Zhao i dr., 2001).

4.2. KAFEINSKA KISELINA

Glavni predstavnik hidroksicinaminskih (hidroksicimetnih) kiselina upravo je kafeinska ili kavena kiselina, koja se u hrani uglavnom pojavljuje u obliku klorogenske kiseline, estera kafeinske s kvininskom kiselinom, koja se djelovanjem crijevne mikroflore cijepa ponovno do kafeinske kiseline i posljedično apsorbira. Iz samog se naziva može zaključiti da je kava njen velik izvor i procjenjuje se da je njen dnevni unos oko 206 mg u pojedinaца koji piju kavu. Drugi prehrambeni izvori uključuju jabuke, kruške, bobice, artičoke i patlidžane (Bhat i dr., 2007).

Za kafeinsku je i klorogensku kiselinu dokazano da pokazuju antioksidansku *aktivnost in vitro* i imaju protuupalno, anitmetastatsko i antikarcinogeno djelovanje, a nekoliko je istraživanja potvrdilo da kafeinska kiselina inducira apoptozu u staničnim linijama raka te inhibira rast tumora i izaziva njegovu regresiju u životinja. Bhat i dr. pokazali su da je kafeinska kiselina sposobna narušiti DNA humanih limfocita putem mobilizacije endogenih iona bakra. Za navedeno cijepanje, molekuli je nekog spoja potrebno imati najmanje dvije kateholne hidroskilne skupine na benzenskom prstenu (Bhat i dr., 2007), što je uvjet kojeg kafeinska kiselina ispunjava (Slika 5.). Korisno je dodati i da je za nekoliko polifenola potvrđeno, a pogotovo one s

kateholnim hidroksilnim skupinama, da imaju mogućnost mobilizacije i metalnih iona iz proteina poput feritina. Ioni bakra mogu se mobilizirati iz kromatina, zbog čega bi internukleosomalna „spacer“ DNA bila relativno podložnija cijepanju reaktivnim radikalima kisika, što bi uzrokovalo internukleosomalnu fragmentaciju DNA, a to je svojstvo koje obilježava stanice koje prolaze kroz apoptozu (Bhat i dr., 2007). To se svojstvo fragmentacije mobilizacijom iona metala čini naročito korisnim pogotovo kada dodamo činjenicu da stanice raka imaju veću unutarstaničnu razinu iona bakra.



Slika 5. Prikaz kemijske strukture kafeinske kiseline.(izvor: Bhat i dr., 2007)

Pokazano je i da kafeinska kiselina uzrokuje značajnu inhibiciju rasta HeLa stanica te da inhibira rast subkutanog tumora ako se kafeinska kiselina davala prije inokulacije tumora ili nakon stabilizacije tumorskog rasta, a istraživanja na životinjskim modelima demonstrirala su inhibitorni učinak kave na karcinogenezu jetre (Bhat i dr., 2007). Zaključeno je da je konzumacija kave povezana sa smanjenim rizikom raznih karcinoma poput kolorektalnog, a epidemiološka istraživanja poveznice ritualnog ispijanja kave i hepatocelularnog karcinoma potvrdila su da često ispijanje kave može smanjiti rizik od nastanka karcinoma (Bhat i dr., 2007).

4.3. GENUS *CITRUS*

Flavanonske komponente obilato postoje u citrusnom voću (Gao i dr., 2006), u koje spadaju općepoznati limun, naranča, grejp i limeta, naročito u perikarpu (Hsiao i dr., 2007), i općenito takvo voće iz roda *Citrus* sadrži velike količine naringenina i hesperidina (Gao i dr., 2006). Peterson i dr. mjerili su količine osam flavonoida prisutnih u rodu citrusovaca (didimin, eriocitrin, hesperidin, naringin, narirutin, neoeriocitrin, neohesperidin i poncirin) u mg/100 g svježeg voća. Grejp je imao najviši zbroj ukupnih vrijednosti flavanona (27 mg/100 mg) u obliku aglikona s dominantim naringinom. Ukupni flavanoni limuna iznosili su 26 mg/100 g, a limete 17 mg/100 g i objema je skupinama u flavanonskom profilu dominirao hesperidin uz nešto eriocitrina (Pettersen i dr., 2005). Naringenin i njegov glikozidni oblik, naringin (Slika 6.), u usporedbi s nekim drugim flavonoidima pokazali su slabije djelovanje od onih s kojima su bili uspoređivani u nekim istraživanjima (Gao i dr., 2006; Russo i dr., 2000) te se općenito klasificiraju kao manje potentni spojevi.

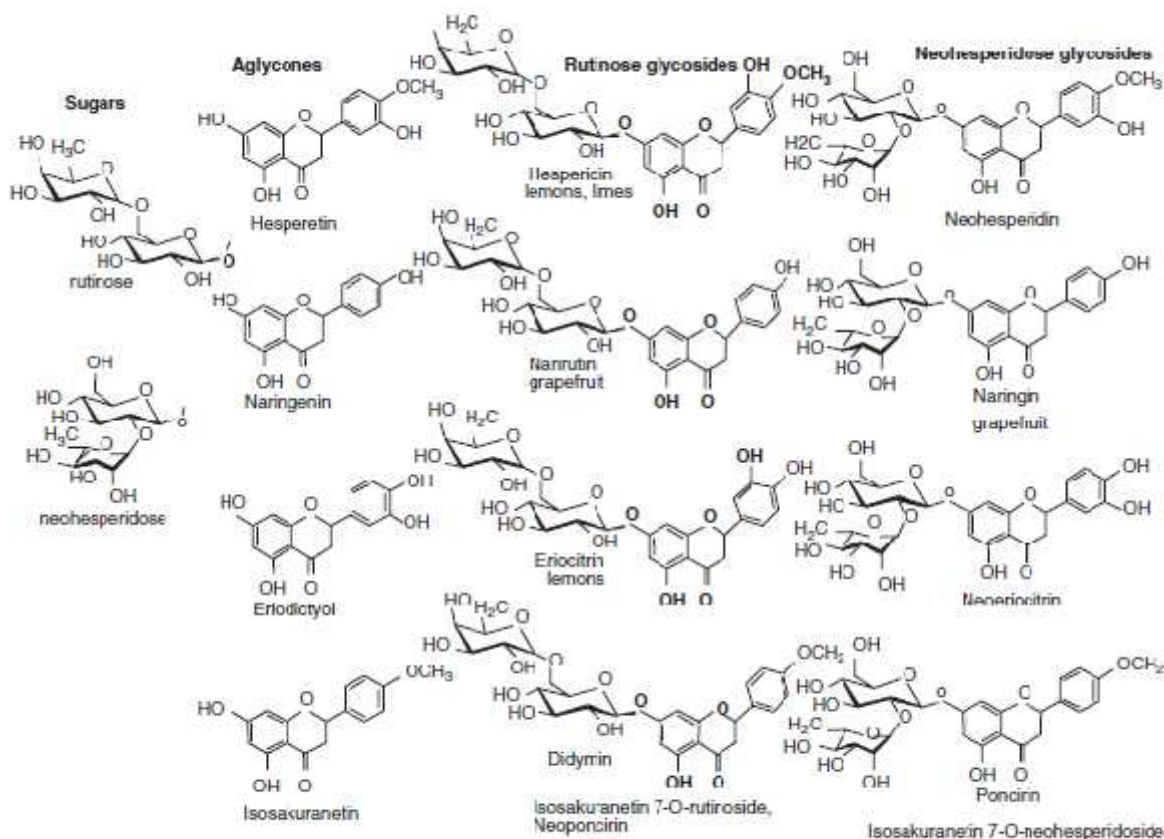
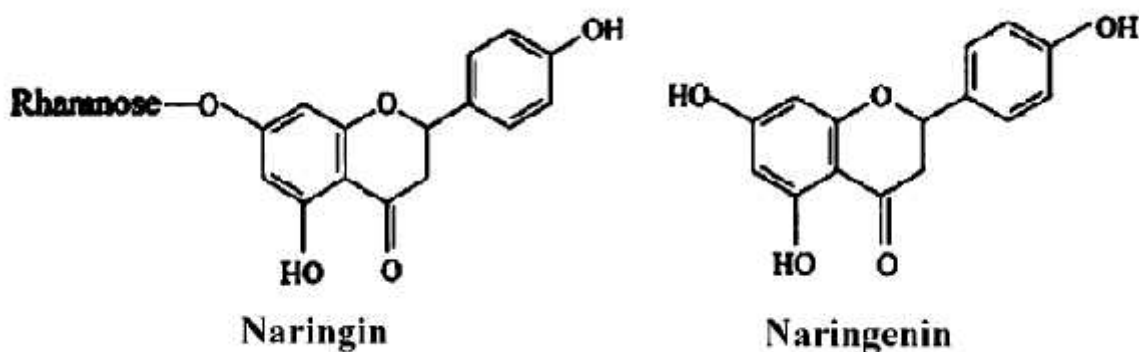


Fig. 2. Citrus flavanone aglycones and glycosides. Structures from Harborne and Baxter (1999). Structure numbers for glycosides are didymin—1123, eriocitrin—1200, hesperidin—1207, narirutin—1111, naringin—1112, neoeriocitrin—1201, neohesperidin—1208, and poncirin—1124.

Slika 6. Prikaz kemijskih struktura flavanona iz roda Citrus. (izvor: Petterson i dr., 2005)

Gao i dr. mjerili su utjecaj naringenina na popravak oksidativnih oštećenja DNA i došli do podatka da naringenin potpomaže popravak DNA smanjenjem omjera 8-oxo-dG i dG za 24% u usporedbi s kontrolom u stanicama raka prostate LNCaP nakon 24 h *in vitro*. LNCaP stanična linija jedan je od najproučavanijih modela karcinogeneze prostate i rast tih stanica može se potaknuti oksidativnim oštećenjima učinjenim radikalima nastalim nakon gubitka glutathion S-transferaze P1, što je rana promjena u staničnim linijama raka prostate. Inače, LNCaP stanice su visokootporne na oksidativni stres, no kapacitet popravka oksidativnih oštećenja DNA im je ograničen jer imaju smanjenu aktivnost enzima za popravak u odnosu na normalne stanice prostate, što upravo tu staničnu liniju čini relevantnim modelom za izučavanje učinka naringenina na popravak DNA. Naringenin ovdje djeluje na način da stimulira indukciju tri glavna enzima za popravak DNA, i to konkretno enzime u popravku izrezivanjem baza, što može spriječiti mutagene promjene u navedenim stanicama. Ipak, pri istoj toj koncentraciji (80 $\mu\text{mol/L}$) naringenin nije pokazao nikakva antiproliferativna djelovanja na stanične linije humanog karcinoma (Gao i dr., 2006). Obzirom da je rak prostate drugi najčešći uzrok smrti muškaraca, ova bi istraživanja mogla pridonijeti karcinopreventivnim djelovanjima povezanim s povećanim unosom voća koja sadrže flavonoide u prehranu (Gao i dr., 2006). Naringeninu su također dokazana i antiproliferativna svojstva na staničnim linijama epitela raka dojke (HMEC i MCF-7) (Gaio i dr., 2006).

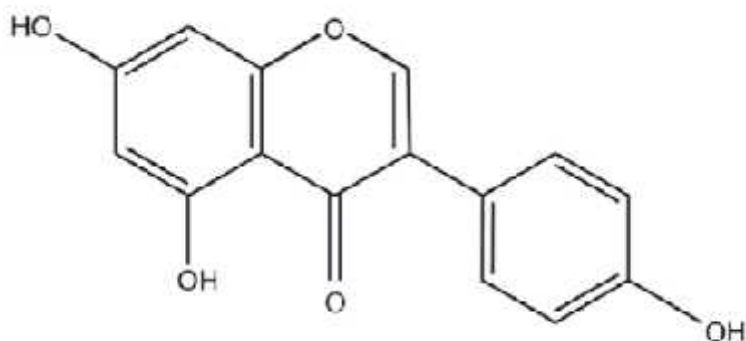


Slika 7. Prikaz kemijskih struktura naringina i naringenina. (izvor: Hsiao i dr., 2007)

Najčešći je problem kod flavonoida njihova biodostupnost. Samo između 2 i 15% njih se apsorbira u gastrointestinalnom sustavu i koncentracije flavonoida u plazmi nakon konzumacije hrane bogate flavonoidima su u rasponu 0,5-1 $\mu\text{mol/L}$. Iako se koncentracija naringenina korištena u istraživanjima (80 $\mu\text{mol/L}$) čini fiziološki nemogućom, otkriveno je da je unutarstanična koncentracija jednaka 0,5% koncentraciji naringenina u mediju pa se prema tome unutarstanična koncentracija pri kojoj se događaju navedene promjene može postići u fiziološkim granicama (Gao i dr., 2006). Isto je tako u ljudskoj plazmi izmjerena koncentracija hesperidina od 0,5 $\mu\text{mol/L}$ oko 5 do 7 sati nakon unosa pola litre komercijalno dostupnog soka naranče koji sadrži 400 mg hesperidina (Hsiao i dr., 2007).

4.4. SOJA

Specifični izoflavoni visokokoncentrirani u sojinim sjemenkama i hrani koja sadrži soju (poglavito genistein, daidzein i glicitein) pokazuju antitumorska svojstva protiv nekoliko tipova rakova (Kingsley i dr., 2013). Na primjer, kada su se TRAMP miševi obradili sa 100-500 mg genisteina po kilogramu tjelesne mase u prehrani, smanjena je učestalost pojavnosti tumora prostate u uznapredovaloj fazi (Lambert i dr., 2005), a Kingsley i dr. posebno su proučavali utjecaj proteinskog ekstrakta iz soje na oralni karcinom te uočili da inhibira rast stanica oralnih karcinoma specifično i selektivno, putem neovisnog staničnog ciklusa i apoptotskim putevima. Navedena su tri sojina flavonoida sposobna ne samo inhibirati rast, već i zaustaviti proliferaciju karcinomskih stanica *in vitro* na suprafiziološkim razinama ($>10 \mu\text{mol/L}$), no njih nije izvedivo dobiti prehranom ili prehrambenim dodatcima, a i sumnja se u sigurnost tako velikih razina sojinih proteina u organizmu (*in vivo*). Ipak, pozitivni su rezultati dobiveni i u koncentracijama približne vrijednosti fiziološkim količinama u serumu (0-2 $\mu\text{mol/L}$), koje se mogu postići unosom hrane i dodataka, što može pomoći u objašnjenju zašto je prehrana bogata voćem, povrćem i sojinim proteinima povezana s prevencijom, odnosno liječenjem razvoja i progresije oralnih karcinoma. Također, postoje i dokazi da sinergistički učinci više izoflavona u hrani bogatoj sojom i njenim ekstraktima mogu spriječiti negativne nuspojave uočene s unosom samo jednog agensa u normalne stanice, kao i izražavanjem antitumorskih djelovanja pri mnogo nižim serumskim koncentracijama (Kingsley i dr., 2013).



Slika 8. Reprezentativna struktura genisteina. (izvor: Li i dr., 2010)

Za genistein (Slika 8.) je pokazano da je povezan s manjom učestalošću i smrtnošću od raka dojke u Azijatkinja koje svakodnevno konzumiraju sjemenke soje. Vjeruje se da je kemopreventivan spoj u borbi protiv raznih tipova tumorskih staničnih linija, poput tumora prostate, jednjaka i debelog crijeva. Mogući mehanizmi njegovih antiproliferativnih svojstava uključuju prevenciju mutacija u DNA, smanjenje stanične proliferacije te inhibiciju angiogeneze (Li i dr., 2010), a dokazano mu je i svojstvo inhibicije DNA izomeraza (Cantero i dr., 2006). Jedan je potencijalan mehanizam koji je odnedavno u razmatranju i da je možda uključen u regulaciju transkripcije gena modulacijom epigenetskih događaja poput DNA metilacije i/ili modifikacije kromatina (Li i dr., 2010). Ipak, genistein posjeduje svojstva nalik estrogenu, što se može suprotstaviti njegovim antitumorskim svojstvima i nadići ih u žena s velikim rizikom od razvoja raka dojke ili pacijentima s tumorima dojke osjetljivim na estrogen. Istraživanja su potvrdila da izloženost soji u prehrani tijekom ranog života uvelike utječe na rizik od razvoja raka dojke, što sugerira da je vrijeme izlaganja nužno da genistein iskaže svoje djelovanje na prevenciju raka dojke (Li i dr., 2010).

4.5. ZELENI I CRNI ČAJ

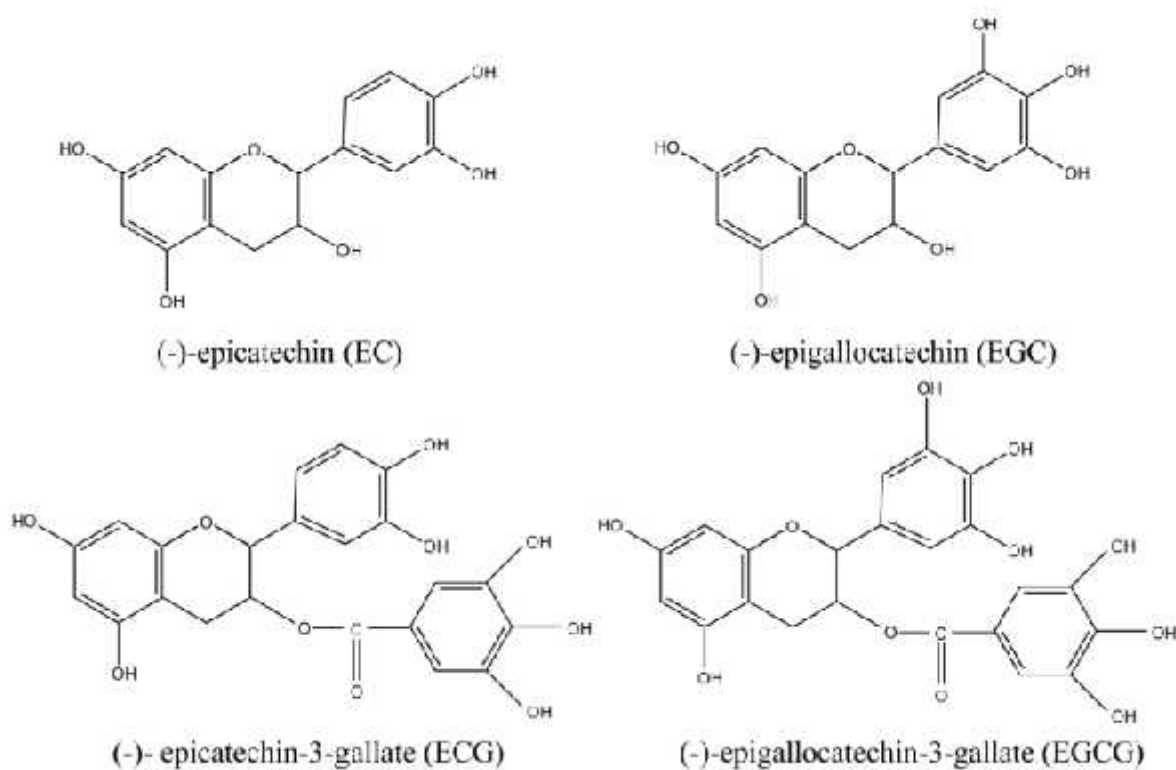
Zeleni je čaj popularno piće konzumirano diljem svijeta. Brojna su istraživanja koja su pokazala da poboljšava ljudsko zdravlje na više razina, a njegovi polifenoli, mahom flavan-3-oli, pokazuju kemopreventiva i antikarcinogena svojstva te je uočena pozitivna veza između zelenog

(Li i dr., 2010) i crnog (Lambert i dr., 2005) čaja te niže učestalosti karcinoma želuca, jednjaka, dojki, jajnika, gušterače, debelog crijeva i kože (Li i dr., 2010; Lambert i dr., 2005). Najučestaliji su kemijski spojevi u zelenom čaju katehini, kojih u tipičnom skuhanom čaju (2,5 g lišća čaja u 250 ml vruće vode) sadrži 240-320 mg (Lambert i dr., 2005), a oni uključuju epikatehin (EC), epikatehin-3-galat (ECG), epigalokatehin (EGC) i epigalokatehin-3-galat (EGCG) (Slika 9.). Mnogi autori vjeruju da je upravo ovaj posljednji ključan sastojak jer je najzastupljeniji katehin u zelenom čaju (Li i dr., 2010; Lambert i dr., 2005) s dokazanim inhibitornim učincima na karcinome raznih životinjskih organa (Li i dr., 2010). Lišće čaja još sadrži i flavonole poput kvercetina i miricetina te dušikove spojeve kao što su kafein (2-5% masenog udjela) i teobromin (Lambert i dr., 2005).

Mogući mehanizmi antitumorskog djelovanja uključuju inhibiciju staničnog oksidativnog stresa, smanjenje u proliferaciji stanica raka, inhibiciju angiogeneze i regulaciju prijenosa signala, a odnedavno se spominje i modulacija metilacije genoma. Metilacija DNA uključuje enzimatski dodatak metilne skupine na C-5 citozinskog prstena CpG dinukleotida i često se događa na regulatornim mjestima genskih promotora. Abnormalni uzorci DNA metilacije mogu u konačnici dovesti do genetske nestabilnosti i razvoja karcinoma putem epigenetske inaktivacije određenih ključnih gena povezanih s rakom hipermetilacijom promotora, a uočene su u skoro svim neoplazmama, što sugerira da bi ova promjena mogla biti molekularni biljeg u prevenciji raka i terapijskim pristupima. Za EGCG se vjeruje da je ključni sastojak inhibicije karcinoma putem epigenetske kontrole. Zanimljivo je da EGCG inducira apoptozu u staničnim linijama raka, ali ne i normalnim stanicama (Bhat i dr., 2007) i smatra se da se polifenoli zelenog i crnog čaja vežu za antiapoptotične proteine Bcl-2 i Bcl-xL te da ih tako induciraju (Lambert i dr., 2005). Pronađeno je da EGCG može obrnuti hipermetilaciju CpG otoka u raznih gena utišanih hipermetilacijom te im reaktivirati ekspresiju inhibicijom DMT1 (DNA metiltransferaza) enzimatske aktivnosti odgovorne za prijenos metilnih skupina do 5'-citozina. Štoviše, predloženo je i da regulira ekspresiju gena mehanizmom kromatinskog remodelinga (Li i dr., 2010). EGCG-u su *in vitro* otkrivena i prooksidazna svojstva, no još se ne zna može li ih iskazati i u *in vivo* uvjetima. Nedavno su istraživanja pokazala da EGCG može i inhibirati aktivnost DNMT direktnom interakcijom s enzimima, što dovodi do demetilacije i reaktivacije metilacijom utišanih gena, odnosno inhibicije ekspresije onkogeno utjecanjem na

metilacijski status tih gena, a Fang i dr. otkrili su da je EGCG i kompetitivni inhibitor DNMT-a (Li i dr., 2010).

I dok je većina istraživanja pravljena na oštećenjima induciranim kemijskim spojevima ili UV svjetlom, čaj ima sposobnost i inhibiranja spontane tumorigeneze. Primjerice, unos svježe skuhanog zelenog ili crnog čaja značajno je inhibirao spontani razvoj plućnih adenoma i rabdomiosarkoma u A/J miševa. U TRAMP mišjem modelu karcinogeneze prostate, peroralna konzumacija 0,1% polifenola iz zelenog čaja smanjila je učestalost tumora za 65% i ti miševi nisu pokazivali nikakve distalne metastaze. Nasuprot tomu, životinje obrađene običnom vodom imale su visoku stopu distalnih metastaza, od 25% do čak 95%. Biološka i histološka mjerenja pokazala su značajan pad u proliferaciji stanica te povećanje apoptoze tumorskih stanica čak 10 puta (Lambert i dr., 2005).



Slika 9. Reprezentativne strukture molekula EC, EGC, ECG i EGCG. (izvor: Li i dr., 2010)

5. ZAKLJUČAK

Iz rezultata navedenih istraživanja vidi se da polifenoli imaju veliku mogućnost pomoći znanosti u borbi protiv najveće zdravstvene pošasti današnjice, no da bi se iskoristio njihov pun potencijal potrebno je razraditi i riješiti nekoliko većih zapreka. Velik je problem biodostupnost jer u većini slučajeva samo mali udio bilo koje apsorbirane sastavnice podliježe esktenzivnom metabolizmu prije nego dosegne ciljne organe i produkti se spremno izlučuju izvan organizma (Johnson, 2007; lpi.oregonstate.edu). U ljudi, najveće izmjerene koncentracije u plazmi nakon oralne konzumacije iznosile su 10 $\mu\text{mol/L}$ za sojine izoflavone i citrusne flavanone, dok te vrijednosti za antocijanine, flavanole i flavanole (uključujući one iz čaja) nisu prelazile 1 $\mu\text{mol/L}$ (lpi.oregonstate.edu). Također je pitanje postotka apsorpcije, eventualnih modifikacija i nepoznatosti dijela metaboličkih procesa kroz koje prolaze polifenoli u našoj probavi i procesima kojoj slijede pa je potrebno više istraživanja posvetiti toj tematici. Kada bi se saznali točni fiziološki putevi i mjesta apsorpcije/zadržavanja određenih komponenti, to bi moglo doprinijeti boljem izboru terapije, primjerice strukturnim analogima određenih flavonoida, te usmjeravanju prehrane u određenom smjeru za određene zdravstvene probleme. Primjera radi, ako se dokaže da se neki flavonoid neobično dugo zadržava u debelom crijevu tijekom probave i zna se da ima pozitivan učinak u borbi protiv kolorektalnog karcinoma, to bi moglo usmjeriti znanost u smjeru istraživanja mjesno-specifične terapije točno poznatim spojevima, a zatim i razvoja potencijalno učinkovitijih modificiranih izvedenica dotičnih spojeva i njihovih strukturnih analoga u cilju općeg poboljšanja rezultata i zdravlja oboljelih od karcinoma.

Činjenica je i da se u velikom broju istraživanja *in vitro* koriste koncentracije flavonoida koje se teško mogu postići u fiziološkim granicama jer ih daleko premašuju – uz moguću iznimku genisteina. Primjerice, sastavnice poput kurkumina mogu biti učinkovite kada se nanese direktno na kožu ili peroralno unesu u zahvaćeno crijevo, no nisu učinkoviti za neke druge organe, poput pluća, stoga se predloženi mehanizmi prevencije tumora moraju potvrditi *in vivo*. Čak i kada su koncentracije koje se mogu fiziološki postići učinkovite, oprez je i dalje potreban pri donošenju zaključaka s pročišćenim enzimima u životinjskim modelima (Li i dr., 2010).

Jedna dodatna nepogodnost koja uobičajeno prati jedan dio istraživanja, pogotovo ona eksperimentalne tematike, uključuje konfilktnost i kontradiktornost dobivenih rezultata. Logično

je da se takvim temama i istraživanjima preporučuje ponavljanje pokusa te postavljanje drugačijih uvjeta, odnosno neke nove kombinacije promjenjivosti varijabli s naglaskom na potencijalno traženje novih rješenja u svrhu bržeg i učinkovitijeg pronalaska odgovora na tražena pitanja. Buduća istraživanja, posebno ako su pažljivo osmišljena, temeljena na mehanizmima i proučavanjima na životinjskim modelima mogu pomoći još boljem razumijevanju potencijalnih zdravstvenih koristi polifenola iz prehrane. Ako uzmemo u obzir već dosadašnji pozitivan napredak (Tablica 3.), možemo samo očekivati još i bolje rezultate u skoroj budućnosti.

Tablica 3. Učinci konzumacije polifenola na biološka stanja organizma.

Uzimanje hrane	Učinak
voće i povrće bogato kvercetinom (tijekom 15 godina)	smanjena učestalost apopleksije
zeleni čaj (tijekom 10-11 godina)	smanjen rizik od raka (pluća, jetre, debelog crijeva) usporeno napredovanje tumora smanjen rizik od raka dojke
hrana bogata dadzeinom, genisteinom i kumestrolom	smanjen rizik od raka prostate
55 mg dnevno izoflavona (tijekom 8 tjedana)	bez efekta na lipidnu peroksidaciju
ekstrakt zelenog čaja + linoleinska kiselina (3 g dnevno tijekom 4 tjedna)	smanjenje razina malondialdehida u krvi bez učinka na druge biljege oksidativnog stresa
smjesa fenola iz crvenog vina (3 x 600 mg dnevno tijekom 2 tjedna)	povećanje antioksidativnog kapaciteta seruma
zeleni ili crveni čaj (2 g dnevno tijekom dva dana)	privremeno povećanje antioksidativnih parametara krvi
113 ml bezalkoholnog crvenog ili bijelog vina (tijekom 3 tjedna)	privremeno povećanje antioksidativnih parametara krvi
1L sojinog mlijeka dnevno (tijekom 4 tjedna)	smanjenje oksidativnih oštećenja baza u DNA
flavononi, vitamin C	smanjenje rizika od raka prostate
kvercetin	smanjen rizik od smrti zbog ishemije srca smanjen rizik od raka pluća
kvercetin, naringenin, hesperidin	smanjen rizik od raka dojke
kvercetin, miricetin	smanjen rizik od astme
kempferol, naringin, hesperidin	smanjen rizik od dijabetesa tipa 2

(izvor: Irina i dr., 2012)

6. LITERATURA

- Akbas SH, Timur M, Ozben T, 2004. The Effect of Quercetin on Topotecan Cytotoxicity in MCF-7 and MDA-MB 231 Human Breast Cancer Cell. *Journal of Surgical Research* **125**, 49–55.
- Bhat SH, Azmi AS, Hadi SM, 2007. Prooxidant DNA breakage induced by caffeic acid in human peripheral lymphocytes: Involvement of endogenous copper and a putative mechanism for anticancer properties. *Toxicology and Applied Pharmacology* **218**, 249–255.
- Cantero G, Campanella C, Mateos S, Cortes F, 2006. Topoisomerase II inhibition and high yield of endoreduplication induced by the flavonoids luteolin and quercetin. *Mutagenesis* **21**, 321–325.
- Gao K, Henning SM, et al., 2006. The citrus flavonoid naringenin stimulates DNA repair in prostate cancer cells. *Journal of Nutritional Biochemistry* **17**, 89–95.
- Hayowitz SB, Bhagwat S, Harnly J. et al., 2005. Sources of flavonoids in the US diet using USDA's updated database on the flavonoid content of selected foods. Agricultural Research service
- Hsiao YC, Hsieh YS, et al., 2007. The tumor-growth inhibitory activity of flavanone and 2'-OH flavanone in vitro and in vivo through induction of cell cycle arrest and suppression of cyclins and CDKs. *Journal of Biomedical Science* **14**, 107–119.
- Irina I, Mohamed G, 2012. Biological Activities and Effects of Food Processing on Flavonoids as Phenolic Antioxidants. *Advances in Applied Biotechnology*, ISBN: 978-953-307-820-5.
- Johnson IT, 2007. Phytochemicals and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society* **66**, 207–215.

- Kingsley K, Keiserman MA, Bergman CJ, 2013. Interactive effects of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and soy protein extract (SPE) on oral cancer growth in vitro: evidence for potential functional relationships. *Functional Foods in Health and Disease* **3**, 183-202.
- Lambert JD, Hong J, et al., 2005. Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *American Journal of Clinical Nutrition* **81**, 284S-91S.
- Li Y, Tollefsbol TO, 2010. Impact on DNA methylation in cancer prevention and therapy by bioactive dietary components. *Current Medicinal Chemistry* **17**, 2141-2151.
- Manach C, Scalbert A, et al., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition* **79**, 727-47.
- Nair HK, Rao KVK, et al., 2004. Inhibition of Prostate Cancer Cell Colony Formation by the Flavonoid Quercetin Correlates with Modulation of Specific Regulatory Genes. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology* **11**, 63–69.
- Pandey KB, Rizvi SI, 2009. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2**, 270-278.
- Peterson JJ, Beecher GR, et al., 2005. Flavanones in grapefruit, lemons and limes: A compilation review of the data from the analytical literature. *Journal of Food Composition and Analysis* **19**, S74-S80.
- Rao YK, Geethangili M, Fan SH, Tzeng Ym, 2007. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: A comparative study. *Food and Chemical Toxicology*, doi:10.1016/j.fct.2007.03.012
- Ren W, Qiao Z, et al., 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents. *Medicinal Research Reviews* **23**, 519-534.
- Russo A, Acquaviva A, et al., 2000. Bioflavonoids as antiradicals, antioxidants and DNA cleavage protectors. *Cell Biology and Toxicology* **16**, 91-98.
- Zhao C, Shi Y, et al., 2003. Fast repair of deoxythymidine radical anions by two polyphenols: rutin and quercetin. *Biochemical Pharmacology* **65**, 1967–1971.

Zhao C, Shi Y, et al., 2001. Fast repair of deoxythymidine radical anions by two polyphenols: rutin and quercetin. *Mutagenesis* **16**, 271-275.

<http://lpi.oregonstate.edu/infocenter/phytochemicals/flavonoids/>

<http://www.phenol-explorer.eu/compounds/classification/>

7. SAŽETAK

Sve biljke u određenim količinama proizvode određene vrste polifenola kao sekundarne metabolite sa svrhom obrane od patogena, zaštite od UV zračenja, privlačenja oprašivača i sl. Ljudi su s vremenom otkrili da ti spojevi imaju brojne beneficije i za ljudsko zdravlje, a epidemiološke su studije dale uvid u to da visok unos polifenola prehranom bogatom voćem i povrćem može biti povezan s niskom učestalošću raka u ljudi. To je potvrđeno brojnim *in vitro* i *in vivo* istraživanjima, koja pokazuju da polifenoli mogu inhibirati razne stadije u karcinogenim procesima, poimence tumorskoj inicijaciji, promociji i progresiji. Temeljem tih studija, mnogi mehanizmi djelovanja mogu biti uključeni u te procese – antioksidacija, inaktivacija karcinogena, antiproliferacija, zastoj u staničnom ciklusu, indukcija apoptoze, inhibicija angiogeneze, antioksidacija, razni drugi i kombinacije tih mehanizama. Najčešći polifenoli koji se mogu pronaći u ljudskoj prehrani mahom su flavonoidi, a u ovom je radu istraženo koja sve djelovanja imaju spojevi iz roda *Citrus*, soje i čaja te kvercetin i rutin iz jabuka i luka. Na daljnjim je istraživanjima da otkriju te procese detaljnije, odnosno pronađu načine na koje dobivena saznanja možemo još bolje iskoristiti u smanjenju učestalosti i smrtnosti od pojave karcinoma u ljudskoj populaciji.

8. SUMMARY

All plants make certain amounts of certain polyphenols as secondary metabolites with aim to defend against pathogens, protect from UV rays, attract pollinators etc. With time, people have discovered that these chemicals also have many benefits for human health and epidemiological studies have provided data that high dietary intake of polyphenols with fruits and vegetables could be associated with a low cancer prevalence in humans. This is supported by a multitude of *in vitro* and *in vivo* studies, which show that polyphenols may inhibit various stages in the carcinogenesis process, namely tumor initiation, promotion, and progression. Based on these studies, many mechanisms of action may be involved in these processes - these include antioxidation, carcinogen inactivation, antiproliferation, cell cycle arrest, induction of apoptosis, inhibition of angiogenesis, antioxidation, many more and combinations of these mechanisms.

Most common dietary polyphenols are mainly flavonoids and in this paper activities of chemicals that could be found in genus *Citrus*, soybean and tea and quercetin and rutin from apples and onions were investigated. It is left for future studies to reveal those processes more detailed and find ways in which gathered information could be used even better in decreasing incidence and death rate by tumors in human population.