

Potenciál flavonoidu quercetinu v prevenci a léčbě nádorů – současný stav výzkumu

Potential of the Flavonoid Quercetin to Prevent and Treat Cancer – Current Status of Research

Neuwirthová J., Gál B., Smilek P., Urbánková P.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF MU a FN u sv. Anny v Brně

Souhrn

Přírodní látky s bioaktivním účinkem jsou ve výzkumu považovány za slibné kandidáty pro prevenci a léčbu nádorů. Quercetin je dobře známý flavonoid, který prokázal protinádorový účinek na základě *in vitro* i *in vivo* studií. Cílem tohoto přehledu je odhalit molekulární mechanismy jeho chemopreventivního efektu a zaměřit se na jeho potenciál pro onkologickou léčbu. Quercetin vykazuje bifázický hormetický efekt, který je závislý na dávce. V nízkých koncentracích působí jako antioxidant a má chemopreventivní vlastnosti. Ve vysokých dávkách se z něj stává naopak prooxidant a stává se tak výhodným při léčbě nádorů. Quercetin má mnoho intracelulárních cílů a zasahuje do signálních cest nádorových buněk, což mu dává potenciál překonat rezistenci na léčbu. Studie ukazují, že tento flavonoid se váže na různé receptory, které hrají důležitou roli v kancerogenezi, reguluje expresi mnoha genů, vyvolává epigenetické změny a mění aktivitu enzymů metabolizace kancerogenů. Vedle toho má i protizánětlivý a protivirový účinek. Vyvolání apoptózy quercetinem v nádorových buňkách bez poškození zdravých tkání již bylo potvrzeno na různých buněčných liniích. Vedle zástavy buněčného cyklu byl popsán antiangiogenní, antiinvazivní a antimetastatický účinek. V kombinaci s chemoterapií a radioterapií quercetin působí v synergii tak, že zvyšuje citlivost na léčbu a současně chrání zdravé buňky před nežádoucími účinky léčby. Bezpečnost quercetinu a jeho potenciál pro prevenci a léčbu nádorů zdokumentovaly nejen experimenty na zvířatech, ale také klinická studie fáze I na onkologických pacientech. V posledních letech se studie zaměřují na možnosti využití forem nanočástic překonávající problém různé dostupnosti quercetinu pro cílové tkáně, která dosud limitovala jeho zavedení do klinické praxe.

Klíčová slova

quercetin – flavonoid – chemoprevence – oxidační stres – apoptóza – protinádorová látka – protinádorová léčba – karcinom

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Břetislav Gál, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie
a chirurgie hlavy a krku
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: b.gal@fnusa.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 1. 2018

Přijato/Accepted: 16. 4. 2018

doi: 10.14735/amko2018184

Summary

Naturally occurring bioactive compounds are promising candidates to prevent and treat cancer. Quercetin is a well-known plant flavonoid that is reported to have anticancer actions *in vitro* and *in vivo*. This review focuses on the molecular mechanisms underlying the chemopreventive effect of quercetin and its therapeutic potential in oncology. Quercetin elicits biphasic, hormetic, dose-dependent effects. It acts as an antioxidant and thus elicits chemopreventive effects at low concentrations, but functions as a pro-oxidant and may therefore elicit chemotherapeutic effects at high concentrations. Quercetin has multiple intracellular molecular targets with the potential to reverse treatment resistance and affect pleiotropic signaling processes that are altered in cancer cells. Studies suggest that quercetin binds to several receptors that play important roles in carcinogenesis, regulates expression of various genes, induces epigenetic changes, and interferes with enzymes that metabolize chemical carcinogens. In addition, it also elicits anti-inflammatory and antiviral effects. The ability of quercetin to induce apoptosis of cancer cells without affecting non-cancer cells has been documented using various cell lines. Quercetin also has antiangiogenic and antimetastatic properties. When used in combination with chemotherapy and radiotherapy, quercetin can act as a sensitizer and protect non-cancer cells from the side effects of currently used cancer therapies. The safety and potential usefulness of quercetin for the prevention and treatment of cancer have been documented in both animal experiments and a phase I clinical trial. Current studies are focused on nano-formulations to overcome the low bioavailability of natural quercetin, which limits its clinical use as an antitumor agent.

Key words

quercetin – flavonoid – chemoprevention – oxidative stress – apoptosis – antitumor agent – cancer therapy – cancer

Úvod

Chemoprevence pomocí přirozených složek stravy představuje důležitou součást prevence zhoubných onemocnění. Dle epidemiologických dat je konzumace ovoce a zeleniny bohatých na flavonoidy spojena s obecně nižším výskytem nádorů. Počátkem 90. let minulého století metaanalýza přibližně 200 studií prokázala nižší incidenci různých druhů malignit, zejména pak karcinomů dutiny ústní, jícnu, žaludku, tlustého střeva, pankreatu, ale i hrtanu, plic a některých dalších [1]. Výzkum *in vitro* se proto zaměřil na popsání jednotlivých mechanismů, kterými flavonoidy působí proti nádorům. Mezi dosud odhalené patří antioxidantní efekt, protizánětlivý účinek, aktivace endogenních detoxikačních enzymů, ale i některé specifitější mechanismy zásahu do signálních cest s následkem zástavy buněčného cyklu a indukce apoptózy nádorových buněk [2]. Quercetin je považován v rámci chemoprevence i léčby nádorů za jednoho z nejatraktivnějších zástupců rostlinných flavonoidů a výzkum s ním v onkologii dosáhl přes *in vitro* a *in vivo* experimenty až ke klinické studii fáze I. V našich podmínkách je v rámci běžných potravin nejbohatším a typickým zdrojem quercetinu cibule, červené a modré bobulovité ovoce (brusinky, borůvky, třešně, rybíz, aronie, jeřábina, rakytník apod.) a jablka. V Itálii je navíc zdrojem červené víno a v Japonsku zase čaj. Z jiných významných, ale ve stravě méně častých

zdrojů, se jedná o kapary, čerstvý libeček, rukolu aj. V rámci zeleniny je quercetin kromě cibule v menším množství nalézán i v chřestu, pórku, brokolici, kapustě, listovém salátu apod. Protože se jedná o lipofilní látku, je schopen procházet skrze membrány a ovlivnit signální cesty v buňce. Protinádorová aktivita quercetinu byla prokázána na různých druzích buněčných linií a zasahuje na více úrovních kancerogeneze.

***In vitro* prokázané mechanismy protinádorového účinku quercetinu**

In vitro studie prokazující protinádorový efekt quercetinu, proběhly na různých buněčných liniích, konkrétně dutiny ústní, hrtanu, nosohltanu, slinných žláz, plic, jícnu, žaludku, tlustého střeva, jater, pankreatu, prostaty, prsu, děložního čípku, endometria, ovarií, mozku, melanomu, leukemií, lymfomů a některých dalších. Stupeň protinádorové aktivity se ve studiích u různých lokalit odlišuje a ovlivňuje ho dávka i vlastní délka působení quercetinu [3]. Mechanismy, kterými dle studií quercetin zasahuje do kancerogeneze (schéma 1), by se daly schematicky rozdělit do následujících kapitol.

Blokáda buněčného cyklu a indukce apoptózy nádorových buněk

Quercetin je dle *in vitro* studií schopen více mechanismy blokovat buněčný cyklus a vyvolat apoptózu. Důležité je zjiš-

tění, že takto působí specificky u nádorů, avšak ne u buněk zdravých tkání. Příkladem jsou linie lidských buněk transformovaných onkogenem lidského papilomaviru (human papilloma virus – HPV) 16, hrajícího jak známo úlohu ve vývoji spinocelulárních karcinomů polykacích cest aj. Quercetin v tomto experimentu zastavil buněčný cyklus v G1 fázi a ani exprese onkoproteinů E6 a E7 spojených s HPV infekcí nebyla schopna tuto zástavu buněčného cyklu překonat [4]. Quercetin obecně inhibuje proliferaci různých druhů nádorových buněk, a sice zástavou v G1 nebo G2/M fázi, která následně indukuje apoptózu. Jiným příkladem jsou studie u buněčných linií nazofaryngeálního karcinomu [5], močového měchýře [6] a dalších. Stran vlastní schopnosti zástavy buněčného cyklu bylo posáno více mechanismů. Quercetin se považuje za pleiotropní kinázový inhibitor zasahující do různých signálních cest nádoru. Dokonce i v nízké koncentraci 2 μM ($\mu\text{mol/l}$) je schopen inhibice 16 druhů kináz o > 80 % a mnoho z těchto kináz jsou pozitivní regulátory buněčného cyklu, jejichž inhibicí se dosáhne antiproliferativního efektu. Simultánní zásah do různých signálních cest je obecně u protinádorových látek výhodou, neboť se tak do jisté míry překonává rezistence na léčbu [7]. Vlivem quercetinu dochází ke snížení množství antiapoptotických proteinů (Bcl-xL, Bcl-2) a naopak ke zmnožení proapoptotických proteinů (Bax, Bad) [8]. Na buněč-

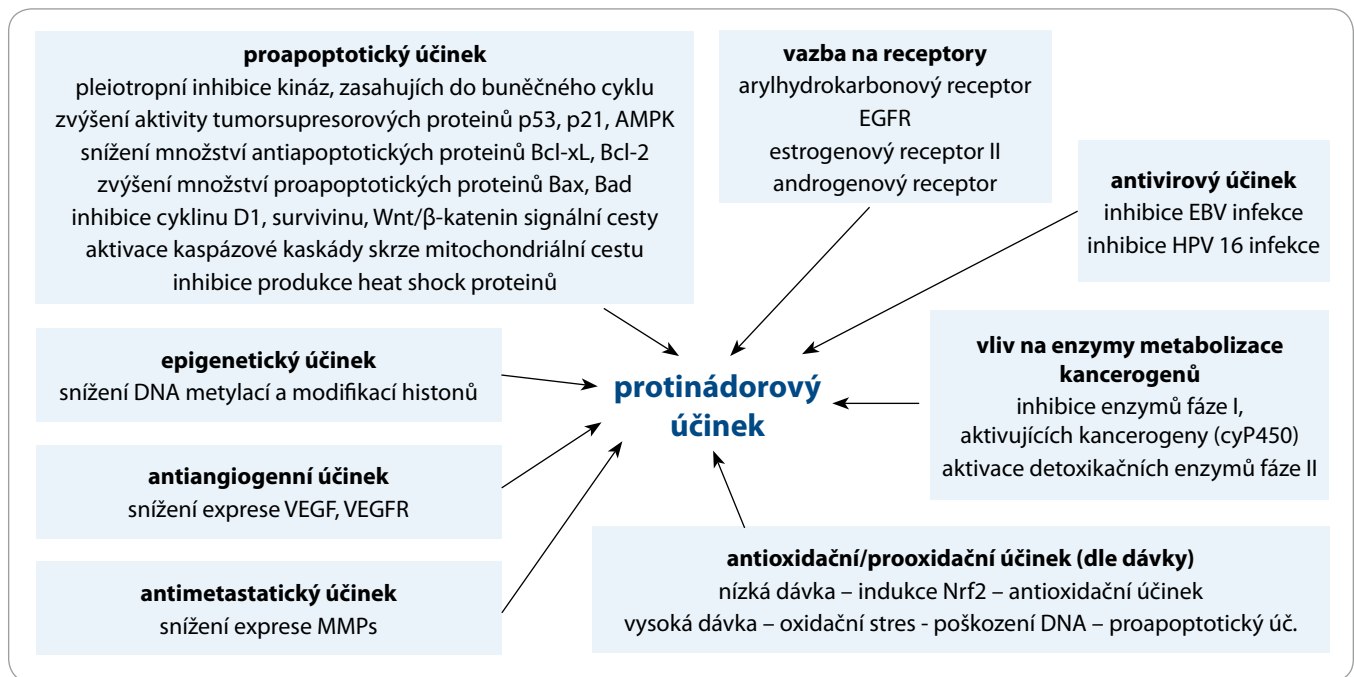


Schéma 1. Jednotlivé mechanismy protinádorového účinku quercetinu.

AMPK – AMP-aktivovaná proteinová kináza, EGFR – receptor pro epidermální růstový faktor, EBV – virus Epstein-Barrové, HPV – lidský papillomavirus, VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor, VEGFR – receptor vaskulárního endoteliálního růstového faktoru

ných liniích karcinomu střeva byl popsán antiproliferativní mechanismus quercetinu skrze inhibici Wnt/ β -katenin signální cesty [9]. Quercetin zvyšuje aktivitu tumorsupresorových proteinů p53, p21 a AMP-aktivované proteinové kinázy (AMPK). Bylo prokázáno zvýšení stability p53 [10]. Nedostatečná aktivita p53 v buňkách vede jak známo ke snížené schopnosti DNA oprav a tím ke genové nestabilitě, což hraje důležitou roli v kancerogenezi i v následné progresi nádorů. Naopak zvýšení aktivity p53 má za následek zástavu buněčného cyklu v G1 nebo G2/M fázi [11]. V procesu apoptózy se skrze změnu transmembránového potenciálu z mitochondrií uvolňuje cytochrom C, který následně aktivuje proteázy kaspázy degradující buněčnou DNA. U quercetinu byla popsána indukce apoptózy skrze kaspázovou kaskádu na příkladu spinocelulárních karcinomů dutiny ústní [12], ale i na dalších.

Epigenetický účinek

Flavonoidy vedle toho v buňce působí i na tzv. epigenetické úrovni, a to ve smyslu zásahu do procesu DNA metylace a modifikace histonů (ace-

tylace, metylace nebo fosforylace), ale i skrze změny exprese mikroRNA hrajících úlohu v kancerogenezi [13,14]. Enzymy DNA metylotransferázy (DNMTs) a histonové deacetylázy (HDACs, SIRT1-SIRT7) mají jak známo patologicky zvýšenou aktivitu v rámci procesu kancerogeneze, a jejich inhibice je proto jedním z cílů protinádorové léčby a prevence. Inaktivace tumorsupresorových genů, vzniklá často následkem DNA metylace nebo histonové deacetylace v oblasti jejich promotérů, se považuje za nejvýznamnější změnu v časně fázi kancerogeneze. Quercetin, podobně jako některé jiné polyfenoly, tlumí aktivitu DNMTs a tím DNA metylaci. Quercetin ve studii *in vitro* v závislosti na zvyšující se dávce dokázal zvrátit hypermetylaci tumorsupresorového genu *p16* [6]. Dalším příkladem mohou být buněčné linie karcinomů jícnu, na kterých podobným způsobem snížil DNA metylaci i acetylaci histonů [15].

Protizánětlivý účinek

Jak známo, chronické prozánětlivé prostředí napomáhá vývoji nádorů a urychluje ho. Protizánětlivý efekt je proto jedním z mechanismů chemoprevence.

Mezi látky s protizánětlivým účinkem patří i quercetin. Bylo prokázáno, že blokuje expresi prozánětlivého genu COX2 [16,17], inhibuje prozánětlivou cestu NF- κ B a produkci prozánětlivých cytokinů [18]. Tento účinek se v rámci chemoprevence uplatňuje zejména u karcinomů sliznice gastrointestinálního traktu (GIT) a dutiny ústní [19]. Protizánětlivý efekt quercetinu skrze snížení NF- κ B může být následkem aktivace *SIRT1*, podobně jako u jiných polyfenolů [20]. Aktivace *SIRT1* vede mimo jiné i k potlačení transkripce matrixových metaloproteináz (MMPs), které hrají důležitou roli v metastazování nádorů [21].

Inhibice angiogeneze

V rámci sledované inhibice angiogeneze quercetinem byla opakovaně prokázána snížená exprese MMPs, vaskulárního endoteliálního faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF) i jeho receptoru (VEGFR) [8,22–24].

Inhibice invazivity a metastazování nádorových buněk

Quercetin skrze inhibici STAT3 signální cesty snižuje expresi genů MMPs, což jsou

enzymy narušující struktury extracelulárního prostředí buněk. Snížením exprese MMPs se tak sníží invazivita i metastazování nádorů [25]. Na příkladu buněk spinocelulárních karcinomů dutiny ústní bylo prokázáno, že quercetin snižuje expresi MMP-2 a -9, VEGF, NF- κ B, NO-syntázy (iNOS), COX-2, fokální adhezivní kinázy (FAK), mitogenem aktivované proteinkinázy, mimobuněčným signálem regulované kinázy 1 a 2 (MAPK/ERK1/2) a fosfatidylinositid-3 kinázy (PI3K/AKT) signální cesty [26].

Vliv na enzymy metabolizace kancerogenů

Mezi významný mechanismus chemoprevence patří i zásah do metabolických procesů v organismu ve smyslu blokády enzymů aktivujících kancerogeny, anebo naopak aktivizace detoxikačních enzymů zbavujících organismus škodlivých látek. *In vivo* na zvířecích modelech a následně i u lidských dobrovolníků byla prokázána schopnost inhibice cytochromu P450 CYP1A2, který je aktivátorem prokancerogenů [27]. Dále byla u quercetinu zaznamenána aktivace detoxikačních enzymů fáze II, jako je glutathion S-transferáza, UDP-glukuronosyl transferáza, NAD(P)H/chinon oxidoreduktáza a hemoxygenáza-1, zbavujících organismus kancerogenů. Quercetin zvyšuje transkripci i stabilitu Nrf2 proteinu a skrze něj aktivuje vazebnou aktivitu antioxidantních replikačních elementů (AREs) a transkripci genů detoxikačních enzymů fáze II [28,29].

Antioxidační versus prooxidační hormetický účinek v závislosti na dávce

Podobně jako to známe na příkladu vitamínu C, je u quercetinu pozorována antioxidační aktivita ve fyziologických nízkých dávkách a naopak prooxidační aktivita v dávkách vysokých. Tento bifázický, tzv. hormetický efekt je vlastní mnoha flavonoidům a jeho výsledkem je to, že v nízkých dávkách pozorujeme opačný účinek než v dávkách vysokých [30]. V koncentracích quercetinu kolem 1–40 μ M, které odpovídají příjmu přirozenou stravou, je prokázána antioxidační aktivita [31]. Tato je zprostředkována především skrze indukci

Nrf2 [32]. Jak známo indukce Nrf2 chemopreventivními látkami pomáhá buňkám zvládnout oxidační stres a má svůj potenciál v prevenci nádorů. Na straně druhé přínos antioxidantních látek je potřeba brát s rezervou v období během léčby onkologických pacientů, kdy mohou přispět k rezistenci nádorových buněk na oxidační stres vyvolaný chemoterapií a radioterapií [33]. U quercetinu se v tomto smyslu mění účinek v závislosti na dávce, navíc specificky u nádorových buněk. Ve vysokých dávkách 40–100 μ M, kterých by bylo možno dosáhnout jedině suplementací, byl u quercetinu popsán prooxidační cytotoxický efekt [31]. Jak již bylo zmíněno, cytotoxicita byla za daných zvýšených dávek quercetinu popsána specificky a pouze u nádorových buněk, avšak ne u buněk zdravých tkání. Skrze prooxidační účinek a poškození DNA dochází k aktivaci apoptózy v nádoru [34], čímž může být quercetin pomocnou látkou nejen v prevenci, ale i během onkologické léčby.

Vazba na receptory hrající roli v kancerogenezi

Quercetin je dle studií schopen vazby na různé receptory, příkladem může být aryl hydrokarbonový receptor (AhR), který hraje roli ve vývoji mnoha chemicky indukovaných karcinomů [35]. Quercetin je antagonistou AhR, čímž inhibuje expresi cytochromů P450 CYP1, patřících mezi aktivátory prokancerogenů v kancerogenezi (viz výše). Dále má quercetin schopnost vazby na estrogenový receptor [36] a na androgenový receptor [37], které mají klíčový význam u hormonálně-dependentních malignit, a v neposlední řadě na receptor pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) [38], který je obecně důležitou signální strukturou kancerogeneze [39]. Zásah do aktivity signálních cest těchto receptorů má svůj chemopreventivní vliv. V rámci estrogenových receptorů bylo zjištěno, že quercetin působí jako fytoestrogen a inhibuje proliferaci např. melanomových buněk [40]. Estrogenové receptory typu II, se kterými interaguje quercetin, jsou přítomny jak u buněk melanomu, tak i u dalších, jako jsou karcinomy prsu, ovarií, kolorekta apod. [41].

Inhibice exprese heat shock proteinů

Quercetin tlumí produkci heat shock proteinů, což bylo prokázáno na různých druzích nádorů [42]. Heat shock proteiny tvoří komplexy s mutovaným p53 a umožňují nádorovým buňkám obejít zástavu buněčného cyklu. Tyto proteiny zvyšují přežívání nádorů za různých stresových podmínek, jako je snížené prokrvení nebo zvýšená teplota. Jsou také spojeny s rezistencí na onkologickou terapii, a quercetin proto zvyšuje citlivost na léčbu [43].

Protivirový účinek

Samostatná oblast výzkumu quercetinu je zaměřena na možnosti využití jeho protivirového efektu. Tento se stal předmětem výzkumu na prvním místě u onemocnění chřipkou, kde probíhají studie se slibnými výsledky [44]. V rámci chemoprevence je pak sledován jeho prokázaný efekt proti infekci Epstein-Barrové [45,46], která jak známo hraje roli při vývoji některých malignit, jako jsou karcinomy žaludku, nosohltanu nebo lymfomy. Dalším významným virem spojeným s kancerogenezi je virus HPV [47]. Vlivem quercetinu byla popsána zástava buněčného cyklu u HPV 16 transformovaných buněk [48]. Jiná studie prokázala v souhlasu s předchozí také schopnost zástavy buněčného cyklu v G1 fázi při HPV 16 infekci, avšak tato nebyla prokázána u viru HPV 18, na jehož replikaci působí quercetin odlišným způsobem [49].

In vivo studie

Hlavními místy pro chemopreventivní účinek quercetinu se zdá být zejména dutina ústní a GIT, tedy lokality, ve kterých dochází k přímému kontaktu quercetinu se sliznicemi [3,50]. Proběhlo v tomto smyslu mnoho experimentů na zvířatech. Na modelu křečků byl po indukci kancerogenem (dimethylbenz(a)anthracene – DMBA) zaznamenán snížený výskyt a zpomalený růst karcinomů buňkální sliznice ve skupině s quercetinem. Vlivem quercetinu byla popsána zástava buněčného cyklu, indukce apoptózy, snížení invazivity nádorových buněk i útlum angiogeneze [51]. Nedávno byl proveden experiment s podobnou metodikou i stejnými výsledky. Na modelu křečků

bylo vlivem quercetinu v dutině ústní znamená méně premaligních lézí (hyperplazií a dysplazií), nižší stupeň jejich závažnosti i méně invazivních karcinomů. V nádorových buňkách byla zaznamenána signifikantní inhibice exprese NF- κ B a Bcl-2 a skrze to i vyšší stupeň apoptózy. Závěrem studie bylo, že quercetin je slibnou chemopreventivní látkou v indikaci spinocelulárních karcinomů dutiny ústní [19]. Tumory myši, histologicky z buněčných linií faryngeálního spinocelulárního karcinomu, podobně prokázaly regresi v růstu po podání quercetinu. Vedle toho negativní vliv na fyziologické fibroblasty byl minimální, jedná se proto o specifický účinek pouze na nádorovou tkáň [52]. Jiný experiment proběhl po aplikaci kancerogenu (azoxymethanu) za účelem indukce kolorektálního karcinomu u myši, kde podání quercetinu podobně signifikantně snižovalo riziko vývoje prekanceróz a karcinomů [53]. I po absorpci quercetinu do krevního oběhu však dochází k protinádorovému efektu. Příkladem může být studie na myších, ve které quercetin po perorálním podání zbrzdil vývoj chemicky (DMBA a krotonovým olejem) indukovaných kožních karcinomů [54]. Podobně byly provedeny i experimenty s chemicky (benzopyrenem) indukovanými nádory plic, kde opět vlivem perorálního podání quercetinu došlo ke snížení kancerogeneze [55,56].

Klinické studie

Slibné výsledky *in vitro* a *in vivo* experimentů podpořily i zahájení studií na lidech. V klinické studii fáze I byl u parenterálně aplikovaného quercetinu prokázán útlum tyrozinkinázových signálních cest lymfocytů u 9 z 11 případů a tato inhibice přetrvávala až 16 hod po aplikaci. Vedle toho parenterálně aplikovaný quercetin více než 5 \times snížil koncentraci karcinoembryonálního antigenu (CA 125) u pacientky v terminálním stadiu karcinomu ovarií. Jednalo se o disseminovaný případ onemocnění stadia IV bez reakce na standardní léčbu cisplatinou a cyklofosfamidem. Během léčby chemoterapií došlo k postupnému nárůstu CA 125 až na 290 U/ml. Po 3 měsících od ukončení paliativní chemoterapie byla tato pacientka zavzata do studie, kde již po 2 cyklech parenterál-

ního samotného quercetinu (v dávce 420 mg/m²) došlo ke snížení CA 125 až na 55 U/ml. Vzhledem k dobré odpovědi na quercetin byla následně k dalším třem cyklům quercetinu přidána i karboplatina k potenciaci účinku a konečná hodnota CA 125 dosáhla 45 U/ml. U pacienta s pokročilým karcinomem jater byl v této studii zaznamenán podobný trend, a sice snížení alfa-fetoproteinu (AFP) ze 460 na 40 U/ml [57].

Populační studie

Přestože je hodnocení populačních studií vzhledem k multifaktoriálním vlivům v praxi obtížné, a jejich výsledky je proto potřeba brát s rezervou, lze se vzhledem k velkým zhodnoceným souborům shodnout na prokázaném chemopreventivním efektu quercetinu u různých druhů nádorů. Švédská studie, která zhodnotila přes 500 případů adenokarcinomu žaludku a přes 1 000 kontrol, našla významnou asociaci mezi příjmem quercetinu a nižším výskytem těchto nádorů, a to až o 43 % [58]. Jiná studie srovnala přibližně 1 500 případů kolorektálního karcinomu s 1 500 kontrolami a popsala snížení incidence tumorů o 32 % při konzumaci quercetinu [59]. V případě karcinomů plic bylo vlivem quercetinu popsáno snížení výskytu tumorů o 51 % a u těžkých kuřáků dokonce o 65 % [60].

Synergismus quercetinu s radioterapií nebo chemoterapií

Vedle chemoprevence je quercetin sledován i jako radioprotektor zdravých tkání. Perorální a lokální aplikace quercetinu v klinické studii na 64 pacientech dokázala zmírnit poškození kůže při radioterapii v lokalitě karcinomů hlavy a krku [61]. Vedle toho studie ukazují na schopnost potenciace účinku onkologické léčby při kombinaci quercetinu s chemoterapií a radioterapií a podporují další výzkum v této oblasti [62]. Synergismus byl prokázán u mnoha druhů chemoterapeutik [63]. Příkladem může být synergistický efekt quercetinu s cisplatinou, prokázáný na příkladu karcinomů nosohltanu [64]. Na buňkách karcinomu hrtanu zvýšilo přidání quercetinu k cisplatině stupeň apoptózy o 16 %. Závěrem této studie bylo, že kombinace cisplatiny

s quercetinem je slibnou metodou pro potenciaci účinku chemoterapie u karcinomů hlavy a krku [65]. Studie na jiných nádorových buňkách popsala po přidání 0,01–10 μ M quercetinu 1,5–30násobnou potenciaci cytotoxického účinku cisplatin [66]. Výsledným efektem může být nejen zvýšení léčebného efektu cisplatin, ale současně i snížení nefrotoxicity léčby [67]. Studie s obdobnými výsledky pak proběhly i na jiných druzích chemoterapeutik. Kombinace quercetinu a podobných přírodních látek s chemoterapií představuje volbu pro sledování do budoucna stran možnosti zvýšení efektivity při současném snížení toxicity léčby a může ukazovat i na jednu z potenciálních cest snížení rezistence na onkologickou léčbu [68].

Farmakokinetika quercetinu

U quercetinu je stran jeho biologické dostupnosti, podobně jako u jiných flavonoidů, problémem nízká rozpustnost ve vodě, a studie proto řeší možné mechanismy zvýšení jeho účinnosti v organizmu [2]. Stravou se u běžné populace udává průměrný příjem 5–40 mg denně (při západním stylu stravy se odhaduje v průměru 16 mg/den), ale u jedinců konzumujících ovoce a zeleninu s vysokým obsahem quercetinu může dosáhnout denní dávka až 200–500 mg [3]. Absorpce z GIT je obecně u flavonoidů relativně nízká vzhledem k malé rozpustnosti ve vodě [3]. V rámci rostlinných zdrojů se quercetin vyskytuje v různých formách, které mimo jiné ovlivňují i jeho vstřebatelnost z trávicího traktu do krve. Nejlepší biologická dostupnost se v rámci běžně dostupných potravin udává u cibule, což je dáno nejen vysokou koncentrací, ale i lépe vstřebatelnými formami quercetinu v ní [69]. Koncentrace, ve kterých studie udávají schopnost 50% útlumu růstu nádorových buněk (IC₅₀), se pohybují v širokém rozmezí 7 nM až do nefyziologicky vysokých hodnot přes 100 μ M. Nejčastěji udávaná sérová koncentrace quercetinu s protinádorovým efektem je 10 μ M a té by bylo u lidí možno dosáhnout po perorální suplementaci kolem 1 500 mg denně [70–72]. Po příjmu běžné stravy se koncentrace quercetinu v krvi udává řádově 100 nM až 1 μ M [3,69], po příjmu velkého množ-

ství stravy bohaté na quercetin pak lze dosáhnout hladin v maximu 5–10 μM [3]. Výhodou quercetinu je relativně dlouhý poločas eliminace ze séra, takže při každodenním příjmu se dosahuje stabilních hladin [3,72]. Důležité je, že i při fyziologických hladinách v séru lze podpořit zástavu buněčného cyklu nádorů. Subpopulace nádorových buněk zastavených v G1 fázi se v experimentu i při koncentraci quercetinu 10 μM , napodobující model peaku v krvi dosažitelný perorálním příjmem, zvýšila z 6,4 na 9,2 %. Tato fyziologická hladina quercetinu byla také schopna ovlivnit regulátor exprese proteinu p21 [73]. Studie dále prokazují, že cytotoxický efekt quercetinu se projevuje specificky na nádorových buňkách, kdežto u zdravých buněk by k poškození docházelo až při velmi vysokých koncentracích 100–500 μM , kterých nelze v organismu perorálním příjmem dosáhnout [74]. Pro srovnání – pro dosažení antiproliferačního a proapoptického účinku je u nádorových buněk melanomu B16-BL6 potřeba pouze 3,5 μM [75] anebo 10 μM pro SK-Br3, MDA-MB-453 a MDA-MB-231 karcinomu prsu [73]. Současný výzkum se zaměřuje zejména na zvýšení biologické dostupnosti quercetinu zejména cestou nanotechnologií (nanočástic), díky nimž existuje možnost zvýšení koncentrace polyfenolů v cílových tkáních [76,77].

Závěr

Quercetin je jedním z rostlinných flavonoidů, který *in vitro*, *in vivo* i v klinické studii fáze I prokázal protinádorový efekt. Byla u něj popsána schopnost zástavy buněčného cyklu, vyvolání apoptózy, inhibice angiogeneze, invazivity i metastazování nádorů. Quercetin zasahuje současně na více úrovních kancerogeneze, čímž má potenciál ovlivnit rezistenci na léčbu. Byl u něj prokázán synergismus s chemoterapií a snížení toxicity léčby. Kromě studia vlastních mechanismů účinku se do budoucna očekává větší důraz na výzkum farmakologických možností zvýšení jeho vstřebatelnosti a dostupnosti pro cílové tkáně.

Literatura

1. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiolo-

gical evidence. *Nutr Cancer* 1992; 18(1): 1–29. doi: 10.1080/01635589209514201.

2. Gibellini L, Pinti M, Nasi M et al. Quercetin and Cancer Chemoprevention. Evidence-based Complement Alternat Med 2011; 2011: 591356. doi: 10.1093/ecam/nea053.

3. Sak K. Site-specific anticancer effects of dietary flavonoid quercetin. *Nutr Cancer* 2014; 66(2): 177–193. doi: 10.1080/01635581.2014.864418.

4. Beniston RG, Campo MS. Quercetin elevates p27(Kip1) and arrests both primary and HPV16 E6/E7 transformed human keratinocytes in G1. *Oncogene* 2003; 22(35): 5504–5514.

5. Ong CS, Tran E, Nguyen TT et al. Quercetin-induced growth inhibition and cell death in nasopharyngeal carcinoma cells are associated with increase in bad and hypophosphorylated retinoblastoma expressions. *Oncol Rep* 2004; 11(3): 727–733.

6. Ma L, Feugang JM, Konarski P et al. Growth inhibitory effects of quercetin on bladder cancer cell. *Front Biosci* 2006; 11: 2275–2285.

7. Russo GL, Russo M, Spagnuolo C et al. Quercetin: a pleiotropic kinase inhibitor against cancer. *Cancer Treat Res* 2014; 159: 185–205. doi: 10.1007/978-3-642-38007-5_11.

8. Kashyap D, Mittal S, Sak K et al. Molecular mechanisms of action of quercetin in cancer: recent advances. *Tumour Biol* 2016; 37(10): 12927–12939. doi: 10.1007/s13277-016-5184-x.

9. Shan BE, Wang MX, Li RQ. Quercetin inhibit human SW480 colon cancer growth in association with inhibition of cyclin D1 and survivin expression through Wnt/beta-catenin signaling pathway. *Cancer Invest* 2009; 27(6): 604–612. doi: 10.1080/07357900802337191.

10. Tanigawa S, Fujii M, Hou DX. Stabilization of p53 is involved in quercetin-induced cell cycle arrest and apoptosis in HepG2 cells. *Biosci Biotechnol Biochem* 2008; 72(3): 797–804. doi: 10.1271/bbb.70680.

11. Agarwal ML, Agarwal A, Taylor WR et al. p53 controls both the G2/M and the G1 cell cycle checkpoints and mediates reversible growth arrest in human fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92(18): 8493–8497.

12. Haghiac M, Walle T. Quercetin induces necrosis and apoptosis in SCC-9 oral cancer cells. *Nutr Cancer* 2005; 53(2): 220–231. doi: 10.1207/s15327914nc5302_11.

13. Pan MH, Lai CS, Wu JC et al. Epigenetic and disease targets by polyphenols. *Curr Pharm Des* 2013; 19(34): 6156–6185.

14. Slabý O. MikroRNA vstupují do klinického testování. *Klin Onkol* 2012; 25(2): 139–142.

15. Yadav VR, Prasad S, Sung B et al. Targeting inflammatory pathways by triterpenoids for prevention and treatment of cancer. *Toxins (Basel)* 2010; 2(10): 2428–2466. doi: 10.3390/toxins2102428.

16. Xiao X, Shi D, Liu L et al. Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLoS One* 2011; 6(8): e22934. doi: 10.1371/journal.pone.0022934.

17. Raja SB, Rajendiran V, Kasinathan NK et al. Differential cytotoxic activity of Quercetin on colonic cancer cells depends on ROS generation through COX-2 expression. *Food Chem Toxicol* 2017; 106(Pt A): 92–106. doi: 10.1016/j.fct.2017.05.006.

18. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL et al. The Flavonoid Quercetin Inhibits Proinflammatory Cytokine (Tumor Necrosis Factor Alpha) Gene Expression in Normal Peripheral Blood Mononuclear Cells via Modulation of the NF- κ B System. *Clinical and Vaccine Immunology* 2006; 13(3): 319–328.

19. Zhang W, Yin G, Dai J et al. Chemoprevention by Quercetin of oral squamous cell carcinoma by suppression of the NF- κ B signaling pathway in DMBA-treated hamsters. *Anticancer Res* 2017; 37(8): 4041–4049. doi: 10.21873/anticancerres.11789.

20. Chung S, Yao H, Caito S et al. Regulation of SIRT1 in cellular functions: role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys* 2010; 501(1): 79–90. doi: 10.1016/j.jabb.2010.05.003.

21. Mendoza EE, Burd R. Quercetin as a systemic chemopreventive agent: structural and functional mechanisms. *Mini Rev Med Chem* 2011; 11(14): 1216–1221.

22. Igura K, Ohta T, Kuroda Y et al. Resveratrol and quercetin inhibit angiogenesis *in vitro*. *Cancer Lett* 2001; 171(1): 11–16.

23. Pratheeshkumar P, Budhraj A, Son Y-O et al. quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR- 2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways. *PLoS One* 2012; 7(10): e47516. doi: 10.1371/journal.pone.0047516.

24. Song W, Zhao X, Xu J et al. Quercetin inhibits angiogenesis-mediated human retinoblastoma growth by targeting vascular endothelial growth factor receptor. *Oncology Letters* 2017; 14(3): 3343–3348. doi: 10.3892/ol.2017.6623.

25. Yu D, Ye T, Xiang Y et al. Quercetin inhibits epithelial-mesenchymal transition, decreases invasiveness and metastasis, and reverses IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition, expression of MMP by inhibiting STAT3 signaling in pancreatic cancer cells. *OncoTargets and therapy* 2017; 10: 4719–4729. doi: 10.2147/OTT.S136840.

26. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS et al. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF- κ B and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res* 2013; 33(5): 1941–1950.

27. Chen Y, Xiao P, Ou-Yang DS et al. Simultaneous action of the flavonoid quercetin on cytochrome P450 (CYP) 1A2, CYP2A6, N-acetyltransferase and xanthine oxidase activity in healthy volunteers. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36(8): 828–833. doi: 10.1111/j.1440-1681.2009.05158.x.

28. Tanigawa S, Fujii M, Hou DX. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med* 2007; 42(11): 1690–1703. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.017.

29. Odenthal J, van Heumen BW, Roelofs HM et al. The influence of curcumin, quercetin, and eicosapentaenoic acid on the expression of phase II detoxification enzymes in the intestinal cell lines HT-29, Caco-2, HuTu 80, and LT97. *Nutr Cancer* 2012; 64(6): 856–863. doi: 10.1080/01635581.2012.700994.

30. George VC, Dellaire G, Rupasinghe HPV. Plant flavonoids in cancer chemoprevention: role in genome stability. *J Nutr Biochem* 2017; 45: 1–14. doi: 10.1016/j.jnutbio.2016.11.007.

31. Vargas AJ, Burd R. Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutr Rev* 2010; 68(7): 418–428. doi: 10.1111/j.1753-4887.2010.00301.x.

32. Kimura S, Warabi E, Yanagawa T et al. Essential role of Nrf2 in keratinocyte protection from UVA by quercetin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 387(1): 109–114. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.136.

33. Pastorek M, Müller P, Vojtěšek B. Nrf2 – dve tváře regulátora antioxidantního systému. *Klin Onkol* 2015; 28 (Suppl 2): 26–31. doi: 10.14735/amko20152547.

34. Min K, Ebeler SE. Quercetin inhibits hydrogen peroxide-induced DNA damage and enhances DNA repair in Caco-2 cells. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(11): 2716–2722. doi: 10.1016/j.fct.2009.07.033.

35. Mohammadi-Bardbori A, Bengtsson J, Rannug U et al. Quercetin, resveratrol, and curcumin are indirect activators of the aryl hydrocarbon receptor (AHR). *Chem Res Toxicol* 2012; 25(9): 1878–1884. doi: 10.1021/tx300169e.

36. Bulzomi P, Galluzzo P, Bolli A et al. The pro-apoptotic effect of quercetin in cancer cell lines requires ER β -dependent signals. *J Cell Physiol* 2012; 227(5): 1891–1898. doi: 10.1002/jcp.22917.

37. Boam T. Anti-androgenic effects of flavonols in prostate cancer. *Ecantermedicalsience* 2015; 9: 585. doi: 10.3332/ecancer.2015.585.
38. Baby B, Antony P, Vijayan R. Interactions of quercetin with receptor tyrosine kinases associated with human lung carcinoma. *Nat Prod Res* 2017; 1–4. doi: 10.1080/14786419.2017.1385015.
39. Sírák I, Hátlová J, Petera J et al. Receptor pro epidermální růstový faktor a jeho úloha v radioterapii. *Klin Onkol* 2008; 21(6): 338–347.
40. Caltagirone S, Ranelletti FO, Rinelli A et al. Interaction with type II estrogen binding sites and antiproliferative activity of tamoxifen and quercetin in human non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997; 17(1): 51–59. doi: 10.1165/ajrcmb.17.1.2728.
41. Piantelli M, Maggiano N, Ricci R et al. Tamoxifen and quercetin interact with type II estrogen binding sites and inhibit the growth of human melanoma cells. *J Invest Dermatol* 1995; 105(2): 248–253.
42. Hansen RK, Oesterreich S, Lemieux P et al. Quercetin inhibits heat shock protein induction but not heat shock factor DNA-binding in human breast carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 239(3): 851–856. doi: 10.1006/bbrc.1997.7572.
43. Zanini C, Giribaldi G, Mandili G et al. Inhibition of heat shock proteins (HSP) expression by quercetin and differential doxorubicin sensitization in neuroblastoma and Ewing's sarcoma cell lines. *J Neurochem* 2007; 103(4): 1344–1354. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04835.x.
44. Wu W, Li R, Li X et al. Quercetin as an antiviral agent inhibits Influenza A Virus (IAV) entry. *Viruses* 2016; 8(1): 6. doi: 10.3390/v8010006.
45. Lee M, Son M, Ryu E et al. Quercetin-induced apoptosis prevents EBV infection. *Oncotarget* 2015; 6(14): 12603–12624. doi: 10.18632/oncotarget.3687.
46. Lee HH, Lee S, Shin YS et al. Anti-Cancer Effect of Quercetin in Xenograft Models with EBV-Associated Human Gastric Carcinoma. *Molecules* 2016; 21(10): 1286. doi: 10.3390/molecules21101286.
47. Váňová B, Golais F. Onkogénny potenciál papilomavírusov. *Klin onkol* 2013; 26(6): 399–403. doi: 10.14735/amko2013409.
48. Beniston RG, Campo MS. Quercetin elevates p27(Kip1) and arrests both primary and HPV16 E6/E7 transformed human keratinocytes in G1. *Oncogene* 2003; 22(35): 5504–5514. doi: 10.1038/sj.onc.1206848.
49. Beniston RG, Campo MS. HPV-18 transformed cells fail to arrest in G1 in response to quercetin treatment. *Virus Res* 2005; 109(2): 203–209. doi: 10.1016/j.virusres.2004.12.002.
50. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer Lett* 2008; 269(2): 315–325. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.046.
51. Priyadarsini RV, Vinothini G, Murugan RS et al. The flavonoid quercetin modulates the hallmark capabilities of hamster buccal pouch tumors. *Nutr Cancer* 2011; 63(2): 218–226. doi: 10.1080/01635581.2011.523503.
52. Castillo MH, Perkins E, Campbell JH et al. The effects of the bioflavonoid quercetin on squamous cell carcinoma of head and neck origin. *Am J Surg* 1989; 158(4): 351–355.
53. Warren CA, Paulhill KJ, Davidson LA et al. Quercetin may suppress rat aberrant crypt foci formation by suppressing inflammatory mediators that influence proliferation and apoptosis. *J Nutr* 2009; 139(1): 101–105. doi: 10.3945/jn.108.096271.
54. Ali H, Dixit S. Quercetin attenuates the development of 7, 12-dimethyl benz (a) anthracene (DMBA) and croton oil-induced skin cancer in mice. *J Biomed Res* 2015; 29(2): 139–144. doi: 10.7555/JBR.29.20130025.
55. Kamaraj S, Vinodh Kumar R, Anandakumar P et al. The effects of quercetin on antioxidant status and tumor markers in the lung and serum of mice treated with benzo(a) pyrene. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(12): 2268–2273.
56. Jin NZ, Zhu YP, Zhou JW et al. Preventive effects of quercetin against benzo[a]pyrene-induced DNA damages and pulmonary precancerous pathologic changes in mice. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98(6): 593–598. doi: 10.1111/j.1742-7843.2006.pto_382.x
57. Ferry DR, Smith A, Malkhandi J et al. Phase I clinical trial of the flavonoid quercetin: pharmacokinetics and evidence for in vivo tyrosine kinase inhibition. *Clin Cancer Res* 1996; 2(4): 659–668.
58. Ekstrom AM, Serafini M, Nyren O et al. Dietary quercetin intake and risk of gastric cancer: Results from a population-based study in Sweden. *Ann Oncol* 2011; 22(2): 438–443. doi: 10.1093/annonc/mdq390.
59. Theodoratou E, Kyle J, Cetnarskyj R et al. Dietary flavonoids and the risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(4): 684–693. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0785.
60. Lam TK, Rotunno M, Lubin JH et al. Dietary quercetin, quercetin-gene interaction, metabolic gene expression in lung tissue and lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2010; 31(4): 634–642. doi: 10.1093/carcin/bgp334.
61. Rozenfeld LG, Abyzov RA, Bozhko GT. The possibilities of protection against local radiation injuries in ORL-oncologic patients. *Vestn Otorinolaryngol* 1990; 2: 56–58.
62. Brito AF, Ribeiro M, Abrantes AM et al. Quercetin in cancer treatment, alone or in combination with conventional therapeutics? *Curr Med Chem* 2015; 22(26): 3025–3039.
63. Miles SL, McFarland M, Niles RM. Molecular and physiological actions of quercetin: need for clinical trials to assess its benefits in human disease. *Nutr Rev* 2014; 72(11): 720–734. doi: 10.1111/nure.12152.
64. Daker M, Ahmad M, Khoo AS. Quercetin-induced inhibition and synergistic activity with cisplatin – a chemotherapeutic strategy for nasopharyngeal carcinoma cells. *Cancer Cell Int* 2012; 12(1): 34. doi: 10.1186/1475-2867-12-34.
65. Kuhar M, Imran S, Sigh N. Curcumin and Quercetin combined with Cisplatin to induce apoptosis in human laryngeal carcinoma Hep-2 cells through the mitochondrial pathway. *Journal of Cancer Molecules* 2007; 3: 121–128.
66. Scambia G, Ranelletti FO, Benedetti Panici P et al. Inhibitory effect of quercetin on primary ovarian and endometrial cancers and synergistic activity with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Gynecol Oncol* 1992; 45(1): 13–19.
67. Sanchez-Gonzalez PD, Lopez-Hernandez FJ, Perez-Barriocanal F et al. Quercetin reduces cisplatin nephrotoxicity in rats without compromising its anti-tumour activity. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(11): 3484–3495. doi: 10.1093/ndt/gfr195.
68. Chen C, Zhou J, Ji C. Quercetin: a potential drug to reverse multidrug resistance. *Life Sci* 2010; 87(11–12): 333–338. doi: 10.1016/j.lfs.2010.07.004.
69. Lee J, Mitchell AE. Pharmacokinetics of quercetin absorption from apples and onions in healthy humans. *J Agric Food Chem* 2012; 60(15): 3874–3881. doi: 10.1021/jf3001857.
70. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. *Altern Med Rev* 2000; 5(3): 196–208.
71. Nielsen SE, Kall M, Justesen U et al. Human absorption and excretion of flavonoids after broccoli consumption. *Cancer Lett* 1997; 114(1–2): 173–174.
72. Hollman PC, van Trijp JM, Mengelers MJ et al. Bioavailability of dietary antioxidant flavanol quercetin in man. *Cancer Lett* 1997; 114(1–2): 139–140.
73. Jeong JH, An JY, Kwon YT et al. Effects of low dose quercetin: Cancer cell-specific inhibition of cell cycle progression. *J Cell Biochem* 2009; 106(1): 73–82. doi: 10.1002/jcb.21977.
74. Matsuo M, Sasaki N, Saga K et al. Cytotoxicity of flavonoids toward cultured normal human cells. *Biol Pharm Bull* 2005; 28(2): 253–259.
75. Caltagirone S, Rossi C, Poggi A et al. Flavonoids apigenin and quercetin inhibit melanoma growth and metastatic potential. *Int J Cancer* 2000; 87(4): 595–600.
76. Men K, Duan X, Wei XW et al. Nanoparticle-delivered quercetin for cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2014; 14(6): 826–832.
77. Davatgaran-Taghipour Y, Masoomzadeh S, Farzaei MH et al. Polyphenol nanoformulations for cancer therapy: experimental evidence and clinical perspective. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 2689–2702. doi: 10.2147/IJN.S131973.