Mehanizmi protutumorskog djelovanja flavonoida

Migić, Irena

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:217:795401

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

PRIRODOSLOVNO – MATEMATIČKI FAKULTET

BIOLOŠKI ODSJEK

MEHANIZMI PROTUTUMORSKOG DJELOVANJA FLAVONOIDA

THE ANTITUMOR ACTIVITIES OF FLAVONOIDS

SEMINARSKI RAD

Irena Migić

Preddiplomski studij biologije

(Undergraduate Study of Biology)

Mentor: prof. dr. sc. Gordana Rusak

Zagreb, 2014.

SADRŽAJ

1. UVOD 2
2. KEMIJSKA STRUKTURA I PODJELA FLAVONOIDA……... 2
3. BIOLOŠKE AKTIVNOSTI FLAVONOIDA…… 4
3.1. ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE…… 4
3.2. PROTUTUMORSKO DJELOVANJE…… 4
3.2.1. Antioksidativna aktivnost……..…… 5
3.2.2. Regulacija proteina p53……... 6
3.2.3. Inhibicija aktivnosti protein kinaza…… 7
3.2.4. Apoptoza…… 8
3.3. PROTUUPALNO DJELOVANJE…….. 9
3.4. PROTUVIRUSNO DJELOVANJE…… 10
4. LITERATURA…… 11
5. SAŽETAK……... 12
6. SUMMARY……. 12

1. UVOD

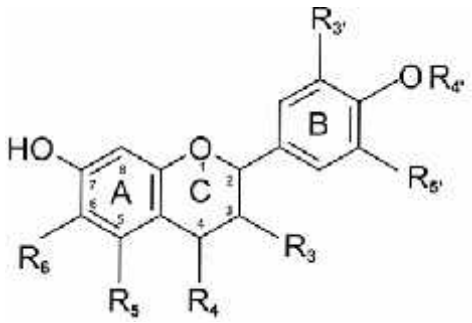
Flavonoidi su skupina polifenolnih spojeva koji su pronađeni u voću, povrću, sjemenkama, cvijeću te pićima poput čaja i vina. 1930 nobelovac Albert Szent Gyorgyi izolirao je novi spoj iz naranče, vjerujući da se radi o novoj vrsti vitamina nazvao ga je vitamin P. Kasnije se uspostavilo da je riječ o flavonoidu (rutin) te su započela brojna istraživanja kojima se pokušalo izolirati različite pojedinačne flavonoide te utvrditi njihovi mehanizmi djelovanja.

Pokazalo se da flavonoidi imaju antibakterijsko, protuupalno, antialergijsko, antimutageno, antiviralno, antikarcenogeno i druga svojstva. Ta svojstva su rezultat sposobnosti flavonoida da hvataju slobodne radikale, inhibiraju specifične enzime i stimuliraju neke hormone i neurotransmitere. Zbog pozitivnih učinaka na zdravlje flavonoidi su izuzetno važan dio ljudske prehrane. Ljudi normalnom dnevnom prehranom osobito voćem i povrćem unose 1-2 g flavonoida. Bioraspoloživost, metabolizam i biološka aktivnost flavonoida ovise o konfiguraciji, ukupnom broju hidroksilnih skupina i supstituciji funkcionalnih grupa unutar njihove nuklearne strukture (Kumar i Pandey, 2013). U samim biljkama flavonoidi djeluju antioksidacijski, antimikrobno, kao fotoreceptori, regulatori rasta te kao agensi za privlačenje pozornosti (Kazazić, 2004). Regulirajući katabolizam i količinu biljnog hormona auksina flavonoidi imaju važnu ulogu u interakciji između biljke i njenog okoliša.

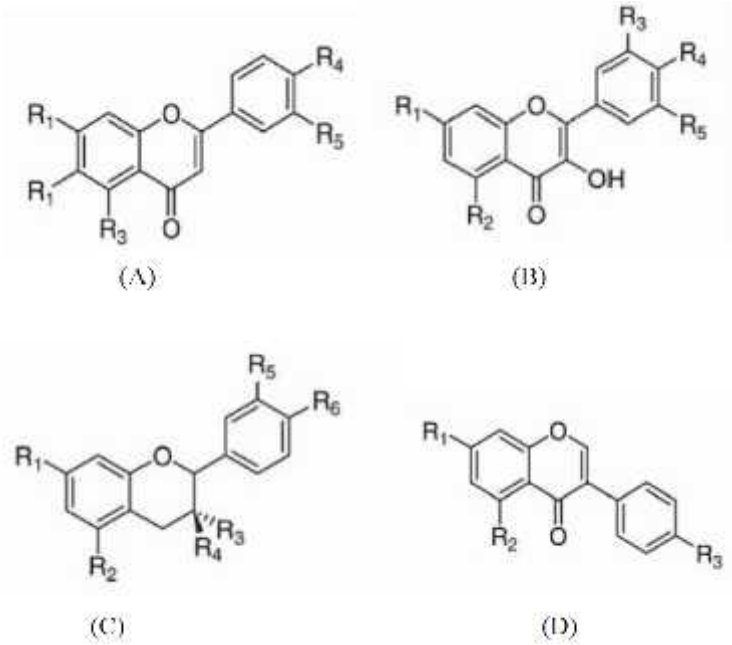
2. KEMIJSKA STRUKTURA I PODJELA FLAVONOIDA

Osnovna kemijska struktura flavonoida je kostur od petnaest ugljikovih atoma raspoređenih u dva aromatska prstena (A i B prsten) povezana heterocikličnim piranskim prstenom (C prsten) (sl. 1). Danas je identificirano više od 6000 flavonoida. Flavonidi se mogu podijeliti u različite kategorije kao što su flavoni, flavonoli, flavanoli, izoflavoni, antocijani (sl. 2). Strukturna raznolikost flavonoida rezultat je brojnih modifikacija osnovne skeletne strukture, koje uvjetuju reakcije hidrogenacije, hidroksilacije, O-metilacije hidroksilnih grupa, dimerizacije, vezanja neorganskog sulfata i glikolizacije hidroksilnih grupa (O-glikozidi) ili flavonoidne jezgre (C-glikozidi). Flavonoidi se pojavljuju kao glikozidi, aglikoni i metilirani derivati. Oko 90% flavonoida biljaka nalazi se u obliku

glikozida (Swain i sur., 1979). Glikozidacija kod flavonoida događa se najčešće u položaju 3-, a manje u položaju 7-. Šećer koji se najčešće javlja jest glukoza, no javljaju se i galaktoza, ramnoza i ksiloza (Kazazić, 2004).



Slika 1. Osnovna kemijska struktura flavonoida
(Hertzog i Tica, 2012)



Slika 2. Kemijska struktura flavonoida: flavon (A), flavonol (B), flavanol (C), izoflavon (D)
(Dai i Mumper, 2010)

U gotovo svakoj biljci pronađeni su flavonoli i u manjoj mjeri flavoni. Najpoznatiji flavoni su apigenin i luteolin. Najvažniji izvori flavona su masline, peršin i celer (Manach i sur., 2008). Najrašireniji flavonoli su kvercetin, kempferol i miricetin. Važni izvori flavonola su luk, kelj, jabuke i crveno vino (Manach i sur., 2008). Flavanoni i flavoni često se nalaze zajedno, npr. u agrumima i povezani su sa specifičnim enzimima za razliku od flavona i

flavonola koji se međusobno isključuju u mnogim biljkama. Antocijanini su pak gotovo odsutni u biljkama bogatim flavanonima (Kazazić, 2004). Flavanoli se mogu naći u obliku monomera kao katehini i polimera kao proantocijanidini (Manach i sur., 2008). Izoflavoni su flavonoidi strukturno slični estrogenima, iako nisu steroidi. Zahvaljujući ovoj sličnosti, izoflavoni se vežu za estrogenske receptore (Manach i sur., 2008). Tanini su fenolni polimeri, a mogu biti hidrolizabilni i kondenzirani.

3. BIOLOŠKE AKTIVNOSTI FLAVONOIDA

3.1 ANTIBAKTERIJSKO DJELOVANJE

Upotreba flavonoida protiv infekcija uzrokovanih bakterijama, gljivicama i protozoima ima dva cilja: 1. ubiti bakterijske i gljivične stanice i 2. suzbiti širenje i učinke bakterijskih toksina (Havsteen, 2002). Upravo flavonoidima su uništeni mnogi iako ne svi bakterijski sojevi sa kojima ljudi dolaze u kontakt. Mnogi flavonoidi kao što su apigenin, galangin, flavonski i flavonolski glikozidi, izoflavoni, flavanoni i kalkon pokazuju snažnu antibaterijsku aktivnost (Kumar i Pandey, 2013). Bakterije nemaju mnoge enzime poput lipoksigenaza i cAMP fosfodiesteraza koji se nalaze u eukariotima i koji su važna mjesta djelovanja flavonoida. Stoga flavonoidi djeluju antibakterijski inhibirajući ionske kanale i metalo-enzime koji su zajednički i bakterijama i životinjskim stanicama. Njihovo antimikrobno djelovanje može biti povezano i sa njihovom sposobnošću da inaktiviraju mikrobne adhezine, enzime i transportne proteine stanične membrane stvaranjem kompleksa sa proteinima bakterija vodikovim vezama, kovalentnim vezama i hidrofobnim učinkom. Antibakterijski flavonoidi imaju najvjerojatnije višestruke stanične ciljeve, a ne pojedina specifična mjesta djelovanja (Kumar i Pandey, 2013).

3.2 PROTUTUMORSKO DJELOVANJE

Rak je naziv za grupu bolesti uzrokovanih kombinacijom endogenih i egzogenih faktora koji dovode do nekontrolirane stanične diobe odnosno transformacije normalnih stanica u tumorske. Stanice raka ne reagiraju na signale koji inače kontroliraju ponašanje normalnih stanica stoga one nekontrolirano rastu i dijele se. Rak se smatra preventivno

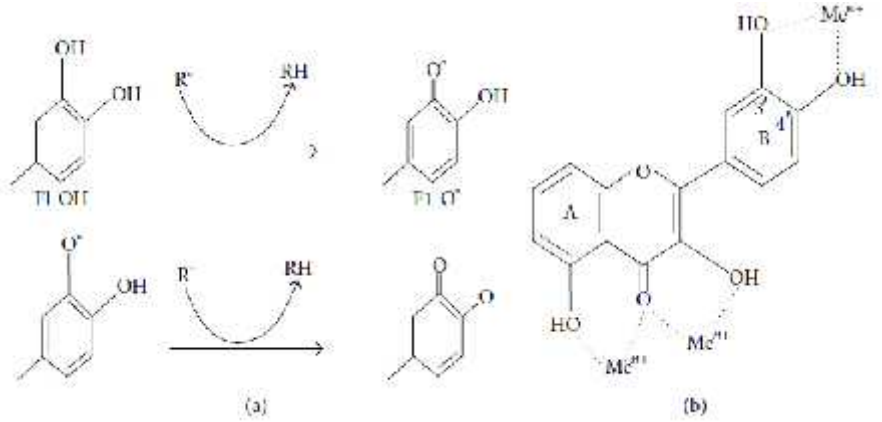
izlječivom bolešću budući da se stilom života može utjecati na dosta čimbenika koji uzrokuju oboljenje. Tako mnoge studije pokazuju da polifenolni antioksidansi, kao što su flavonoidi u crnom vinu, zajedno s antioksidansima iz maslinova ulja i svježega voća i povrća smanjuju rizik od kroničnih bolesti osobito raka. Flavonoidi djeluju na veliki broj regulacijskih mehanizama u organizmu kao što su regulacija rasta, dioba stanica, apoptoza, transkripcija, popravak gena, energija metabolizma, upale i odgovori na stres (Havsteen, 2002). Zbog tih različitih učinaka flavonoida na metabolizam tumorskih stanica teško je racionalizirati njihove učinke na nekoliko osnovnih i specifičnih mehanizama. Međutim ovdje su izdvojena 4 glavna mehanizama kojima flavonoidi sprječavaju nastanak ili daljnje širenje tumora:

1. antioksidativna aktivnost
2. regulacija proteina p53
3. inhibicija aktivnosti protein kinaza
4. apoptoza

3.2.1 Antioksidativna aktivnost

Vjerojatno najbolje opisana i proučena osobina flavonoida je upravo njihova sposobnost da djeluju kao antioksidansi. Antioksidansi su spojevi koji igraju važnu ulogu u zaštiti od štetnog djelovanja slobodnih radikala, na način da neutraliziraju već nastale slobodne radikale ili sprječavaju njihovo nastajanje. Slobodni radikali su molekule ili atomi koji u vanjskoj ljusci imaju jedan ili više nesparenih elektrona. Njihovi nespareni elektroni uzrokuju njihovo davanje ili uzimanje elektrona drugim molekulama te ih to čini izrazito nestabilnim i visoko reaktivnim, pri čemu reagiraju s organskim ili neorganskim spojevima. Slobodni radikali i reaktivni kisikovi spojevi nastaju svakodnevno u ljudskim stanicama tijekom normalnog metabolizma ali i zbog izlaganja okolišnim čimbenicima poput dima cigarete ili brojnih drugih zagađivača. U svakom organizmu postoji ravnoteža između oksidativnog stresa, tj. oštećenja koje radikali i oksidansi izazivaju na površinskim membranama i receptorima i antioksidativne reparacije (Kazazić, 2004). Ako izostane antioksidacijska zaštita protiv nastajući slobodnih radikala, može doći do brojnih bolesti, kao što su: astma, tumori, kardiovaskularne bolesti, katarakta, dijabetes, gastrointestinalne upalne bolesti, bolesti jetre, makularna degeneracija, periodontalne bolesti i drugi upalni procesi. Reaktivni kisikovi spojevi pridonose starenju stanica, mutagenezi, karcinogenezi i koronarnim bolestima srca putem destabilizacije membrana, oštećenja DNA i oksidacije lipoproteina niske gustoće (Kazazić, 2004).

Flavonoidi kao antioksidansi štite stanične membrane i organele od oštećenja uzrokovanih štetnim učincima reaktivnih kisikovih spojeva. Od svih flavonoida flavoni i katehini imaju najveću sposobnost obrane tijela od reaktivnih kisikovih spojeva (Nijveldt i sur., 2001). Flavonoidi mogu djelovati kao hvatači slobodnih radikala i tako ih inaktivirati. Naime zbog visoko reaktivnih hidroksilnih grupa flavonoida oni mogu direktno reagirati sa slobodnim radikalima pri čemu nastaju manje reaktivni i stabilniji fenolni radikali (sl. 3a) (Hertzog i Tica, 2012). Još jedan način antioksidacijskog djelovanja flavonoida je stvaranje kelatnih kompleksa s ionima metala, npr. Cu ili Fe (sl. 3b). Slobodni ioni metala povećavaju formiranje reaktivnih kisikovih vrsta reducirajući vodikov peroksid pri čemu nastaje visoko reaktivni hidroksilni radikal. Stvaranjem kelatnih kompleksa sa ionima metala flavonoidi sprječavaju stvaranje tih radikala. Kvercetin je poznati bioflavonoid po stabiliziranju i stvaranju kelatne veze sa željezom. Također se pokazalo da flavonoidi inhibiraju enzime ciklooksigenazu, lipoksigenazu, mikrosomsku monooksigenazu, glutation S-transferazu i NADH-oksidazu koji su uključeni u proizvodnju reaktivnih kisikovih spojeva. Flavonoidi mogu međudjelovati i sa drugim fiziološkim antioksidansima kao što su vitamin C ili vitamin E i tako pojačati svoje antioksidacijsko djelovanje.



Slika 3. (a) Flavonoidi (Fl-OH) kao hvatači reaktivnih kisikovih spojeva (R°)
(b) mjesta vezanja za metale, Me^{n} prestavlja metalni ion
(Kumar i Pandey, 2013)

3.2.2 Regulacija proteina p53

Protein p53 je protein koji djeluje kao tumor supresor jer regulira diobu stanica tako što sprječava stanice da rastu i dijele se prebrzo i na nekontroliran način. Protein p53 se nalazi u jezgri stanica u cijelom organizmu, a kodiraju ga geni TP53. Uloga ovog proteina je da služi

kao kočnica za transkripcijske faktore čime se osigurava da stanični ciklus ne radi prebrzo te da DNA sintetaza, enzim za kontrolu i popravak DNA ispravi pogreške pri sparivanju baza. Kada se DNA u stanicama ošteti zbog otrovnih kemikalija, radijacije ili UV zraka protein p53 ima ključnu ulogu u određivanju hoće li doći do popravka DNA ili će doći do apoptoze. Ukoliko se DNA može popraviti proteina p53 aktivira druge gene za popravak oštećenja. Ako se DNA ne može popraviti, taj protein sprječava staničnu diobu i šalje signal za apoptozu. Ovaj proces sprečava stanice s mutiranom ili oštećenom DNA da se dijele, što pomaže u sprečavanju razvoja tumora. Inaktivacija p53 funkcija je gotovo univerzalna značajka ljudskih stanica raka. Najčešća genetička abnormalnost kod razvoja tumora kod ljudi je mutacija p53. Pokazalo se da flavonoidi smanjuju ekspresiju mutiranog p53 proteina na gotovo nemjerljivu razinu kod raka dojke (Kumar i Pandey, 2013). Apigenin smanjuje ekspresiju mutiranog p53 proteina kod stanica raka gušterače i dovodi do inhibicije rasta i povećane apoptoze stanica raka (King i sur., 2012).

3.2.3 Inhibicija aktivnosti protein kinaza

Protein kinaze kodira oko 2% eukariotskih gena, a to su enzimi koji modificiraju druge proteine kemijskim dodatkom fosfatne skupine na njih tj. procesom koji se naziva fosforilacija. Protein kinaze imaju ulogu regulacije aktivnost gotovo svih staničnih procesa, stoga promjenom aktivnosti kinaza često dolazi do razvoja raznih bolesti osobito raka. Dodavanjem fosfatne skupine na protein kinaze utječu na aktivnost, lokalizacija i sveukupnu funkciju mnogih proteina. Kinaze su posebno važne u prijenosu signala i koordinaciji složenijih funkcija kao što su stanični ciklus. Do 30% svih humanih proteina je modificirano aktivnošću kinaza. Kemijska aktivnost kinaze uključuje vezanje supstratnog proteina i ATP-a te prijenos i kovalentno vezanje fosfatne skupine s ATP na određene aminokiseline sa slobodnom hidroksilnom skupinom. Većina kinaza djeluje na serin i treonin (serin / treonin kinaza), druge djeluju na tirozin (tirozin kinaze), a neke od njih djeluju na sve tri aminokiseline (dualno-specifične kinaza).

Sposobnost flavonoida da inhibiraju razne protein kinaze i na taj način spriječe prijenos signala za staničnu proliferaciju mogući je mehanizam za njihove potencijalne anti-kancerogene učinke. Pokazalo se da je butein specifični inhibitor tirozin kinaze jer se kompetitivno natječe za ATP i ne kompetitivno za fosfatno mjesto i ne pokazuje afinitet za serin / treonin kinaze kao što su protein kinaza C i cAMP ovisna protein kinasa A (Batra i Sharma, 2013). Flavoni i flavonoli učinkovito inhibiraju protein kinazu C zbog 3′,4′-

hidroksilne supstitucije na B prstenu (Batra i Sharma, 2013). Flavonoidima je također inhibirana i fosfoinozitid 3-kinaza koja katalizira fosforilaciju inozitolnih lipida na D3 mjestu inozitolnog prstena čime se formira novi intracelularni lipidni sekundarni glasnik (Batra i Sharma, 2013). Receptor epidermalnog faktora rasta nalazi se na površini staničnih membrana, a građen je od ekstracelularne domene, transmembranskog lipofilnog dijela i intracelularne domene, koja je protein sa tirozin kinaznom aktivnošću. Ligand za receptor su epidermalni faktor rasta i transformirajući faktor rasta alfa. Nakon vezivanja liganda za receptor epidermalnog faktora rasta, receptor se dimerizira, aktivira se tirozin kinaza receptor, te pokreće intracelularna kaskada. Krajnji rezultat je fosforilacija i modifikacija aktivnosti enzima koji imaju direktan utjecaj na procese transkripcije i translacije. Povećana koncentracija receptora za epidermalni faktor rasta uočena je u mnogih tumora. Flavonoidi genstein i kvercetin djeluju kao antitumorni agensi inhibirajći receptore epidermalnog faktora rasta čime sprječavaju rast i razmnožavanje tumorskih stanica.

3.2.4 Apoptoza

Apoptoza i nekroza su dva procesa u višestaničnim organizmima koja rezultiraju staničnom smrti. Nekroza je oblik traumatske smrti stanica koja je posljedica akutne mobilne ozljede dok je apoptoza programirana stanična smrt kako bi se uklonile oštećene ili nepoželjne stanice. Apoptoza ima ključnu ulogu u embrionalnom razvoju, metamorfozi, hormonski ovisnoj atrofiji, održavanju homeostaze tkiva, a ovi procesi igraju važnu ulogu u fiziološkim procesima, kao što su diferencijacija i regulacija imunološkog sustava (Kanadaswami i sur., 2005). Postoji sve više pokazatelja da je smanjeni ili potpuni izostanak programirane stanične smrti važan mehanizam zloćudne preobrazbe. Jedna od temeljnih značajki raka je sposobnost stvaranja i održavanja novonastalih genskih mutacija. Normalne stanice imaju sposobnost prepoznavanja i brzog popravka oštećenih mjesta DNA, te sprječavaju ekspanziju stanica-kćeri s mutacijom, mehanizmom apoptoze. Flavonoidi imaju sposobnost sprječavanja razvoja ili progresije raka modulacijom signalnih putova i aktiviranjem apoptoze u predkancerogenim i malignim stanicama (Hertzog i Tica, 2012). Genstein je izoflavon koji uzrokuje zastoj staničnog ciklusa u G2 fazi mitoze i apoptozu u ljudskoj malignoj glioma staničnoj liniji aktiviranjem p53 i p21 (Batra i Sharma, 2013).

3.3 PROTUUPALNO DJELOVANJE

Upala je biološki proces koji se javlja kao odgovor na ozljedu tkiva, mikrobnu patogenu infekciju ili kemijsku iritaciju (Kumar i Pandey, 2013). Organizam se koristi procesom upale za uklanjanje štetnih podražaja i kako bi pokrenuo proces ozdravljenja. Kad dođe do upale, kemikalije iz bijelih krvni stanica se otpuštaju u krvi ili oštećeno tkivo kako bi zaštitile tijelo od stranih tvari. Ovo otpuštanje kemikalija povećava protok krvi u području ozljede ili infekcije što dovesti do crvenila i topline. Neke od kemikalija uzrokuju istjecanje tekućine u tkivo, a to pak dovodi do oteklina. Ovaj zaštitni postupak može stimulirati živce i uzrokovati bol. Progresivno uništavanje tkiva u nedostatku upale bi ugrozilo opstanak organizma. U normalnim uvjetima upala je brz i samoograničavajući proces ali kada upala nije regulirana i kada se vrijeme upale produži dolazi do brojnih kroničnih oboljenja(Kumar i Pandey, 2013).

Imunološki sustav može se modificirati prehranom, farmakološkim tvarima i zagađivačima okoliša. Pojedini članovi flavonoida značajno utječu na funkciju imunološkog sustava i upalnih stanica (Kumar i Pandey, 2013). Klasični primjer brzog lijek pomoću flavonoida je liječenje upale grla i povišena tjelesne temperatura s etanolnim ekstraktom propolisa. Neki flavonoidi poput hesperidina, apigenina, luteolina i kvercetina posjeduju protuupalne i analgetičke učinke (Kumar i Pandey, 2013). Flavonoidi mogu inhibirati izoforme inducibilne dušikov-oksid sintaze, ciklooksigenaze, lipooksigenaze, koji su odgovorni za proizvodnja velike količine dušikovog oksida, prostanoida, leukotriena i drugih medijatora upalnog procesa kao što su citokini, kemokini, ili adhezijske molekule (Kumar i Pandey, 2013). I bol i groznica su rezultat slanja kemijskih signala iz ozlijeđenog tkiva u mozak (Havsteen, 2002). Eikosanoidi, spojevi koji se sintetiziraju iz arahidonske kiseline su spojevi koji otpuštaju te kemijske signale. Flavonoidi inhibiraju biosintezu eikosanoida i tako djeluju protuupalno. Citokini su polipeptidi ili glikopeptidi, koji prenose informacije među stanicama i važni su medijatori upalnih procesa. Postoje proinflamatorni i antiinflamatorni citokini. Upalni citokini aktiviraju koagulaciju i inhibiraju fibrinolizu odnosno razgradnju ugruška što može rezultirati difuznim oštećenjem endotela kapilara, s posljedičnom disfunkcijom brojnih organa i smrću. Za razliku od toga protuupalni citokini slabe upalne procese inhibirajući stvaranje upalnih citokina. Flavonoidi utječu na biosintezu i proinflamatorni i antiinflamatorni citokina i na taj način reguliraju upalne procese.

3.4 PROTUVIRUSNO DJELOVANJE

Flavonoidi mogu utjecati na različite stadije replikacijskog ciklusa virusa. Na primjer neki flavonoidi utječu na intracelularnu replikaciju virusa, dok drugi inhibiraju infekcijska svojstva virusa. Pokazalo se da kvercetin inhibira i infekcije i replikaciju virusa (Nijveld i sur., 2001). Herpes simplex virus, adenovirus, respiratorni sincicijski virus i virus parainfluence su virusi na koje flavonoidi mogu utjecati (Nijveld i sur., 2001). Različite kombinacije flavona i flavonola su pokazele sinergizam tako kempferol i luteolin pokazuju sinergetički učinak protiv herpes simplex virusa (Kumar i Pandey, 2013). Sinergizam se javlja i između flavonoida i drugih antivirusnih tvari (Kumar i Pandey, 2013). U posljednjih dvadeset godina se istražuje antivirusni učinak flavonoida na HIV. Međutim ta su istraživanja uglavnom bila *in vitro* i zbog toga nema dokaza o pozitivnom djelovanju flavonoida kod ljudi oboljelih od HIV-a.

4. LITERATURA

Havesteen, B.H., 2002: The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Elsevier Science: Kiel, Germany.

Swain, T., Harborne, J.B., Sumere, C.F., 1979: Biochemistry of Plant Phenolics, Recente Advances in Phytochemistry. Plenum Press: New York, SAD.

Agrawal, A.D., 2001: Pharmacological Activities of Flavonoids: A Review. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology 4, 1394-1398.

Batra, P., Sharma, A.K., 2013: Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. Biotech 3, 439-459

Dai, J., Mumper, R.J., 2010: Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxidant and Anticancer Properties. Molecules 15, 7313-7352.

Garcıa-Lafuente, A., Guillamon, E., Villares, A., Rostagno, M.A., Martınez J.A., 2009: Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflammation Research 58, 537-552.

Hertzog, D.I., Tica, O.-S., 2012: Molecular mechanisms underlying the anticancerous action of flavonoids. Current Healt Sciences Journal 38, 145-149.

Kanadaswami, C., Lee, L.-T., Lee, P.-P.H., Hwang, J.-J., Ke, F.-C., Huang, Y.-T., Lee, M.-T., 2005: The Antitumor Activities of Flavonoids. In vivo 19, 895-910.

Kazazić, S.P., 2004: Antioksidacijska i antiradikalska aktivnost flavonoida. Arh Hig Rada Toksikol 55, 279.290.

Kim, H.P., Son, K.H., Chang H.W., Kang S.S., 2004: Anti-inflammatory Plant Flavonoids and Cellular Action Mechanisms. Journal of Pharmacological Sciences 96, 229-245.

Kumar, S., Pandey, A.K., 2013: Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. The Scientific World Journal 2013, 1-16.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiméenez, L., 2008: Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 79, 727-747.

Nijveldt, R.J., von Nood, E., van Hoorn, D.E.C., Boelens, P.G., van Norren, K., van Leewen P.A.M., 2001: Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications. The American Journal of Clinical Nutrition 74, 418-425.

5. SAŽETAK

Flavonoidi su polifenolni spojevi koji se nalaze u voću, povrću, čaju i vinu. Budući da se brojnim istraživanjima pokazalo da flavonoidi posjeduju antibakterijska, protuupalna, antialergijska, antimutagena, antiviralna i protutumorska svojstva oni predstavljaju važan dio ljudske prehrane u borbi protiv raznih bolesti. U ovom radu su opisana neka od tih svojstava, a naglasak je stavljen na protutumorske učinke flavonoida i njihove mehanizme djelovanja.

Rak je drugi najčešći ubojica u svijetu, odmah nakon kardiovaskularnih bolesti i predstavlja veliki zdravstveni problem i u razvijenim zemljama i u zemljama u razvoju. Voće i povrće kao glavni izvor flavonoida u ljudskoj prehrani pomažu u prevenciji raka. Ovdje treba naglasiti da flavonoidi iz prehrane za razliku od ostalih terapeutskih tvari pokazuju minimalne nuspojave, lako se apsorbiraju i nisu agresivni za ljusko tijelo poput kemoterapije. Flavonoidi mogu utjecati na brojne biološke procese u razvoju raka poput apoptoze, stanične proliferacije i stanične diferencijacije. Iz tih razloga u posljednja 2-3 desetljeća flavonoidi zaokupljaju sve veći interes znanstvenika u borbi protiv raka. Međutim potrebna su još brojna istraživanja, posebno *in vivo* istraživanja, kako bi se utvrdili mehanizmi i međudjelovanje brojnih učinaka flavonoida u sprječavanju nastanka i borbi protiv raka i drugih bolesti.

6. SUMMARY

Flavonoids are polyphenolic compounds that are found in fruits, vegetables, tea and wine. Because numerous studies have shown that flavonoids possess antibacterial, anti-inflammatory, antiallergic, antimutagenic, antiviral and anti-cancer properties they represent an important part of the human diet in the fight against various diseases. This paper describes some of these properties, with the accent on the antitumor effects of flavonoids and their mechanisms of action.

Cancer is the second leading killer in the world after cardiovascular disease and is a major health problem in both developed countries and developing countries. Fruits and vegetables as the main source of flavonoids in the human diet help prevent cancer. It should be noted that flavonoids as natural compounds, unlike other therapeutic agents show minimal side effects, they are easily absorbed and they are not aggressive to the human body like chemotherapy. Flavonoids can modulate many biological processes in the development of

cancer, such as apoptosis, cell proliferation and cell differentiation. For these reasons during the past 2–3 decades flavonoids occupy more and more attention of scientists in the fight against cancer. However more studies are needed, especially *in vivo* studies to determine the mechanisms and interaction of the many effects of flavonoids to prevent the development and to fight against cancer and other diseases.