

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/um:nbn:hr:217:574773>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

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



Sveučilište u Zagrebu

Prirodoslovno-matematički fakultet

Biološki odsjek

NAJ EŠI 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 Oršoli

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. NAJ EŠTIER 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. ZELENI I CRNI ČAJ.....	18
5. ZAKLJUČAK.....	21
6. LITERATURA.....	23
7. SAŽETAK/SUMMARY.....	26

1. UVOD

Danas nema jelovnika koji u svojim obrocima ne uklju uje barem jednu biljku. Biljke op enito, a vo e i povr e ponajviše, sadrže brojne spojeve koje zajedni kim imenom nazivamo polifenoli. Oni dolaze u razli itim oblicima i koncentracijama, ovisno o namirnici, a procjena dnevnog unosa je izme u 3 i 70 mg (Russo i dr., 2000). Zbog obilne konzumacije polifenola u prehrani, za o ekivati je da je biološka aktivnost tih komponenata važna brojnih tema znanstvenih istraživanja. Obzirom da su za neke od tih sastavnica utvr ene brojne zdravstvene koristi, od velike je važnosti detaljno ispitati namirnice koje svakodnevno unosimo u organizam. Opsežnim istraživanjima mogu e je odgonetnuti koji mehanizmi stoje iza odre enih molekula u odre enoj hrani te kakve bi nam preinake u prehrani trebale pomo i pri odre enim patološkim stanjima ili u njihovoj prevenciji. Jedna od danas najzastupljenijih tema u medicini i zdravstvu zasigurno je sve ve a pojavnost raznim tumora, karcinoma i neoplazmi, od kojih neke esto imaju visoku smrtnost. Logi no je da se te brojke trebaju što više smanjiti i danas se dobar dio farmaceutskih kompanija pa i samih potroša a/bolesnika u kona nici okre e prirodnim alternativama. Dok lijekovi nude brojne nuspojave i lije e ve nastalo patološko stanje, unosom polifenola možemo smanjiti šansu da uop e do e do pojave tumora i u kona nici voditi štouspješniju bitku s ve nastalima. Ovaj rad pokriva nekoliko naj eš ih biljnih bioaktivnih tvari koje unosimo prehranom suvremenim na inom života te na ine 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 imaju 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.).

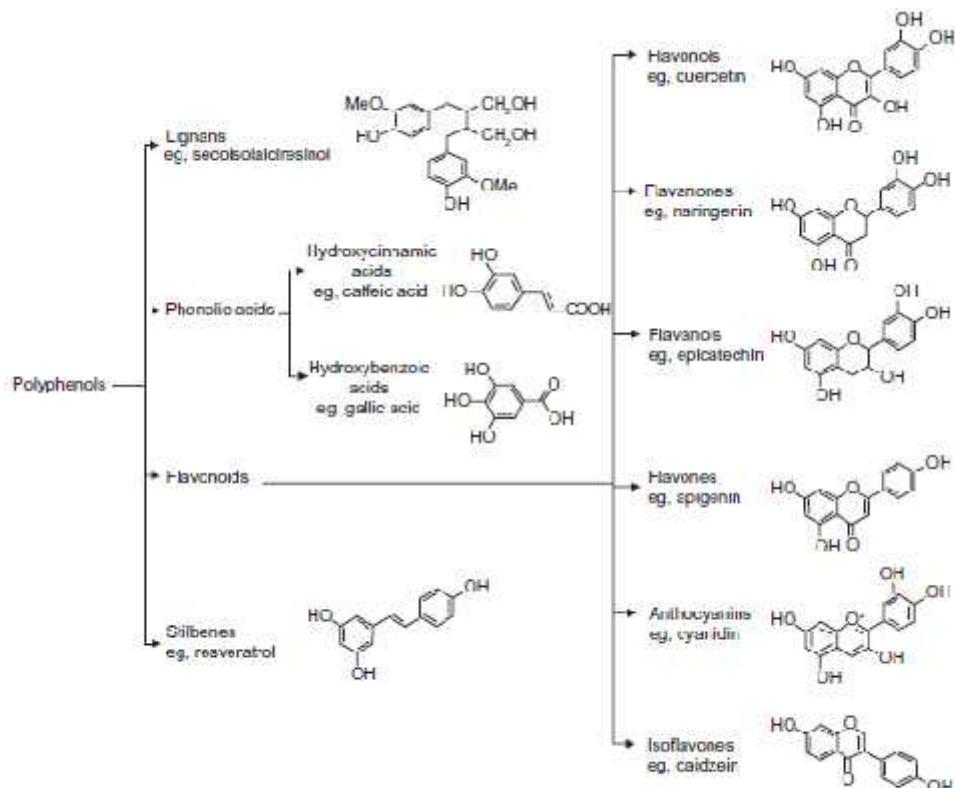


Figure 1 Classification and chemical structure of major classes of dietary polyphenols. Copyright © 2008. Reprinted with the permission of Cambridge University Press from Spencer JE, Abd El Mohsen MM, Mithen RM, Mathers JC. Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and applications in nutrition research. *Br J Nutr.* 2008;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 sa injavaju najprou avaniju 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, antocijanini 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). Najviše 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 brokulji; flavoni u peršinu i celeru; flavanoni u soku citrusnog voća; izoflavoni u sojinom brašnu i sjemenkama; a flavanoli u okoladi, 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 cimetne) kiseline (Pandey i dr., 2009; Manach i dr., 2004). Razina hidroksibenzoične kiseline je u jestivim biljkama relativno niska (osim u određenoj crvenoj voću, 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, a 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 kviničke, 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 na injenu 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 (le a), voće (kruške, suhe šljive) i odre eno povrće (ešnjak, šparoge, mrkve) takođe sadrže lignine u tragovima, no oni su minorni izvori lignina u prehrani jer je njihova koncentracija u lanenim sjemenkama približno tisuća 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 funkcionišu kao antifungalni fitoaleksini, odnosno molekule koje se sintetiziraju samo u odgovoru na ozljede ili infekcije (Pandey i dr., 2009). Najbolje poznati stilbeni je rezveratrol, kojeg se najviše može pronaći u grožđu (Pandey i dr., 2009) i crvenom vnu (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 ne mogu 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, kelji, rajčica, bobice, astarovoće, aj, crveno vino
flavoni	apigenin, krizin, luteolin	peršin, timijan
izoflavoni	daidzein, genistein, glicitein, formononetin	soja, povrće
flavanoli	katehin, galokatehin	jabuke, aj
flavanoni	eriodiktol, hesperidin, naringenin	naranče, grejpfrut
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 mažurani (4,40)
flavonoli:	
- kempferol	crveno vino (0,23), sok maline (0,04), crni čaj (0,13), kapari (104,29), kimchi (38,60)
- kvercetin	crveno vino (0,83), heljdino cijelozrnato brašno (0,11), tamna okolada (25), crna 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), jedan cijelozrnato 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 okolada (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 unutarstani ne i me ustani ne puteve. Svojstva polifenola i mehanizmi kojima e pomo i stanici na više razina ovisi o njihovoj strukturi te stupnju supstitucije i zasi enosti (Irina i dr., 2012). Ovdje su ukratko spomenuta op a djelovanja, no valja imati na umu da je znanost danas dosegnula i spoznanje mnogo ve ih detalja spomenutih procesa.

3.1. IZRAVNA ANTIOKSIDATIVNA AKTIVNOST

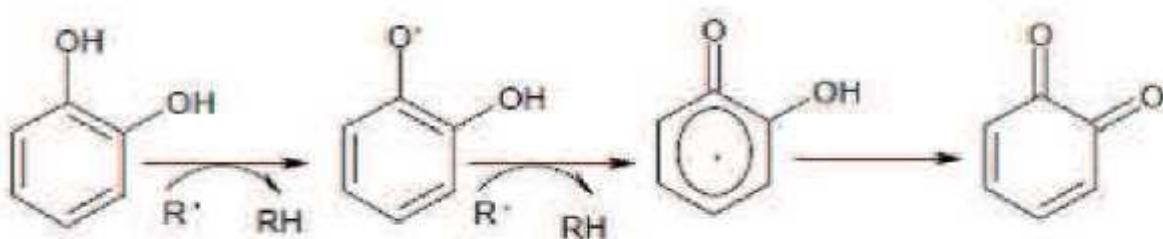
Najpravljeno avanije svojstvo je kapacitet zaštite organizma protiv slobodnih radikala i oksigeniranih reaktivnih vrsta nastalih tijekom metabolizma kisika (Irina i dr., 2012) (i koje su ujedno glavni uzrok radikalnih ošte enja u stanici (Ren i dr., 2003)). Radikalna ošte enja stanica uzrokuju promjene neto naboja, što modificira njihov osmotski tlak te im inducira nateknu e i smrt. Proizvodi lipidne peroksidacije potekli od umrlih stanica tako er mogu promovirati karcinogenezu (Ren i dr., 2003). Radikali tako er djeluju i na medijatore upalnih bolesti te ubrzavaju tkivna ošte enja; štoviše, i same lezije stanica dovode do pove anja proizvodnje radikala,ime se inducira konzumacija i nedostatak endogenih heliraju ih agenasa (Irina i dr., 2012). Oksidacija same molekule DNA je mogu bitan uzrok mutacija koji se potencijalno može reducirati antioksidansima (Ren i dr., 2003).

Flavonoidi sprje avaju štete nastale slobodnim radikalima – izme u ostalog – direktnim hvatanjem samih radikala. Jednostavno re eno, flavonoidi se oksidiraju radikalima ($R\cdot$) dovode i do stabilnijeg i manje reaktivnog oblika prema sljede em mehanizmu (Irina i dr., 2012):



Novoformirani flavonoksi radikal ($\text{O}\cdot$) 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 u inak flavonoida u zdravim tkivima, no on može biti od pomoći u borbi protiv tumorskih tkiva, o čemu smo malo više u nastavku. Ovo potvrđuje pretpostavku da antioksidacijski kapacitet flavonoida ovisi ne samo o redoks potencijalu same stanice, odnosno potencijalu O_2^{\bullet}/OH , nego tako i o reaktivnosti stvorenog flavonoksi radikala (Irina i dr., 2012).



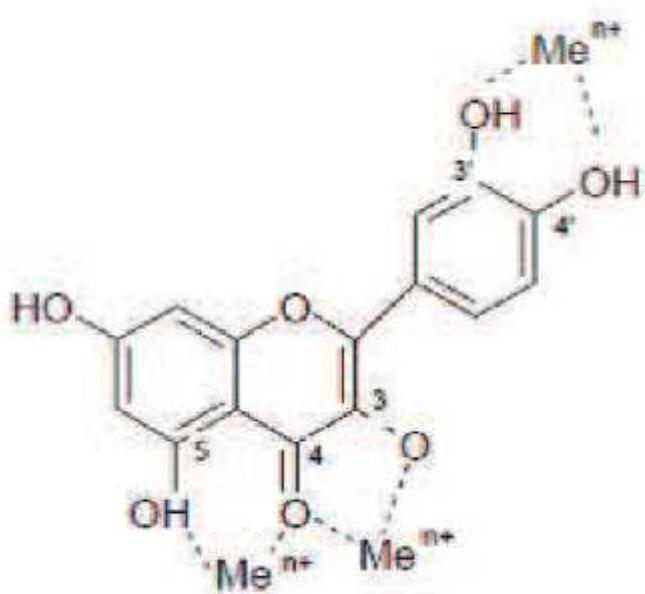
Slika 2. Formiranje kvinona regiranjem flavonoksi radikala s nekim drugim slobodnim radikalom. (izvor: Irina i dr., 2012)

U organizmu najviše cirkuliraju metaboliti polifenola, koji imaju manju antioksidativnu aktivnost od svog polifenolnog „roditelja“ (lpi.oregonstate.edu). Zbog toga, ali i učinkovitosti 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 antioksidantskoj 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 heliraju ih mesta, mogu se polimerizirati (npr. kopolimerizacija flavonoida i željeza odgovorna je za anemiju uo enu u osoba koje konzumiraju velike koli ine ajeva). Smatra se da je kapacitet flavonoida za vezanje metalnih iona uzrok inhibicije mnogih enzima ije aktivno mjesto sadrži metale (Irina i dr., 2012).



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

3.3. UTJECAJ NA STANI NE PUTEVE

Postoje dokazi dobiveni iz stani nih kultura koji upu uju na to su mnogi biološki u inci flavonoida povezani s njihovom mogu noš u da moduliraju stani ne signalne puteve. Metaboliti flavonoida mogu još uvijek zadržati svoju sposobnost reagiranja sa stani nim proteinima ak i kad im je antioksidativna aktivnost izgubljena. Kaskade koje uklju uju specifi ne fosforilacije ili defosforilacije proteina uklju enih u prijenos signala u kona nici utje u na aktivnost transkripcijiskih faktora, proteina koji se vežu na specifi ne 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 stani nih signalnih puteva flavonoidima koje mogu sprijeiti nastanak raka su sljedeći: stimulacija enzima faze II detoksifikacije (promoviranje eksrekkcije potencijalno toksičnih ili karcinogenih tvari), održanje 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 ih doveđe do podlijegana apoptozi), inhibicija invazije tumora i angiogeneze (kancerozne stanice invadiraju normalno tkivo enzimima nazvanim matriks-metaloproteinazama te tako pre svega angiogenozom 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 angiogenizu 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. NA EŠ I 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, aj, limun, jabuke, bobice, voće, poneko lisnato povrće i 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

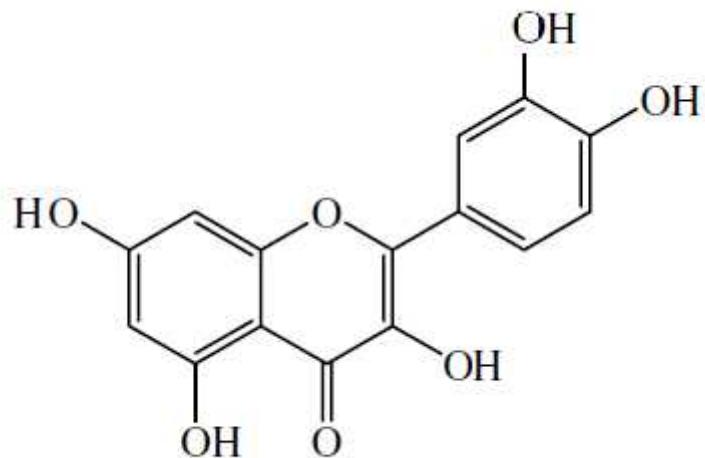
Primarni su prehrabeni izvori kvercetina citrusno voće, jabuke, luk, celer, aj i crveno vino, a njime su bogati i maslinovo ulje, grožđe te tamne bobice, poput borovnica, jošte i kupina. Njegov se glikozid naziva rutin te su oba oblika metabolički prisutna u organizmu nakon uzimanja hranom.

Kvercetin (Slika 4.) ima jak inhibitorni učinak na rast nekoliko staničnih linija humanih karcinoma. On bi, kao antioksidans, mogao inhibirati most indukcije nastanka reaktivnih radikala kisika od strane kemoterapeutskih lijekova (prvenstveno onih uzrokovanih vodikovim peroksidom) (Cantero i dr., 2006) i posljedično apotezu, 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 citotoksičnosti u raznim koncentracijama na stanice raka dojke (stanične linije MCF-7 i MDA-MB-231) te da takođe pomaže topotekanu, derivatu kamptotecina i antitumorskog lijeku, u njegovoj vlastitoj citotoksičnosti 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) sprjeavanjem religacijske reakcije i relaksacije, mogući most 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 i konfliktnima s njegovim očekivanim 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 uklju uju kvercetin na pikomolarnoj ili nanomolarnoj razini smanjuju proliferaciju stanica humanog karcinoma dojke (Cantero i dr., 2006), a sam kvercetin pri odre enim koncentracijama (25 i 50 $\mu\text{mol/L}$) inhibira rast visokoagresivne stani ne linije karcinoma prostate PC-3 te umjereno agresivnog DU-145 tako što smanjuje ekspresiju (engl. *downregulates*) specifi nih onkogena koji kontroliraju odre ene faze stani nog ciklusa (akt-1, erb-2, bcr, c-myc) i još dodatno poti e ekspresiju (engl. *upregulates*) nekoliko tumorsupersorskih gena. Ipak, nije imao u inka 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 posljedi no 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 ve i kapacitet izbacivanja slobodnih radikala od naringina, što je potvrdilo prepostavku nekih autora da su o-dihidroksi (cateholna) 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 najve i antiradikalски u inak prema O₂⁻ i DPPH. Danas je poznato da je iznimno reaktivan OH radikal proizišao iz O₂⁻ i H₂O₂ uzrok cijepanja DNA lanaca u stani nom ošte enju. Dodatak rutina suprimira stvaranje linDNA (linearne) i inducira djelomi nu obnovu scDNA (engl. *supercoiled*) (Russo i dr., 2000).

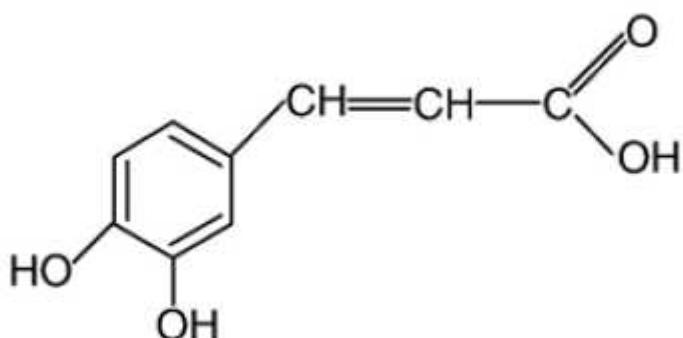
U istom duhu, budu i da se polifenoli ponašaju kao elektron-akceptorji, njihove su benzoilne ili stirilne keto skupine aktivna mjesta te bi bilo koja prostorno velika susjedna skupina negativno utjecala na elektron-akceptorske kapacitete te molekule. Sukladno tome, rutin bi zbog svoje glikozilacije na C₃-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 ve u 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 posljedi no apsorbira. Iz samog se naziva može zaklju iti da je kava njen velik izvor i procjenjuje se da je njen dnevni unos oko 206 mg u pojedinaca koji piju kavu. Drugi prehrambeni izvori uklju uju jabuke, kruške, bobice, arti oke 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 stani nim 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 potvr eno, a pogotovo one s

cateholnim hidroksilnim skupinama, da imaju mogunost mobilizacije i metalnih iona iz proteina poput feritina. Ioni bakra mogu se mobilizirati iz kromatina, zbog čega bi internukleosomalna „spacer“ DNA bila relativno podložnja 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 iniči naročito korisnim pogotovo kada dodamo injeniku da stanice raka imaju već u unutarstaničnu razinu iona bakra.



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

Pokazano je i da kafeinska kiselina uzrokuje znatanu 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 esto ispijanje kave može smanjiti rizik od nastanka karcinoma (Bhat i dr., 2007).

4.3. GENUS CITRUS

Flavanonske komponente obilato postoje u citrusnom vo u (Gao i dr., 2006), u koje spadaju op epoznati limun, naran a, grejp i limeta, naro ito u perikarpu (Hsiao i dr., 2007), i op enito takvo vo e iz roda *Citrus* sadrži velike koli ine naringenina i hesperidina (Gao i dr., 2006). Peterson i dr. mjerili su koli ine osam flavonoida prisutnih u rodu citrusovaca (didimin, eriocitrin, hesperidin, naringin, narirutin, neoeriocitrin, neohesperidin i ponciran) u mg/100 g svježeg vo a. 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 (Petterson 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 uspore ivani u nekim istraživanjima (Gao i dr., 2006; Russo i dr., 2000) te se op enito klasificiraju kao manje potentni spojevi.

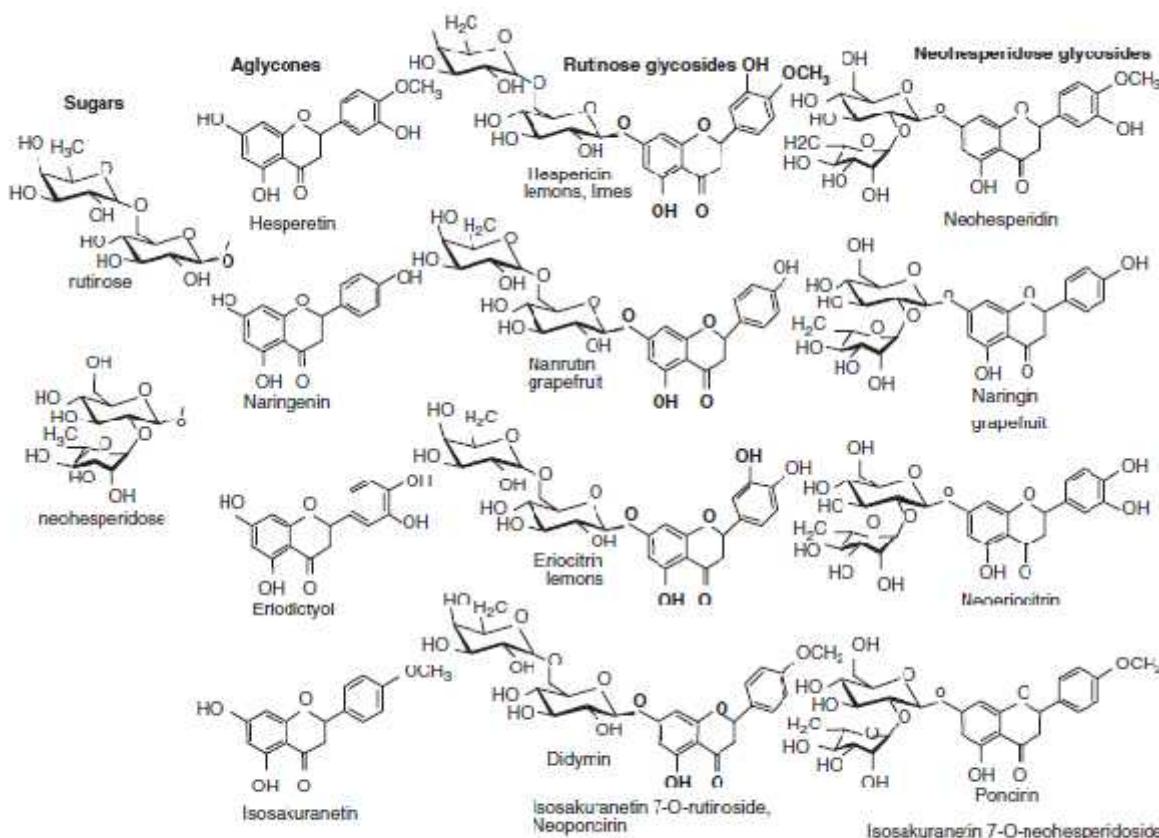
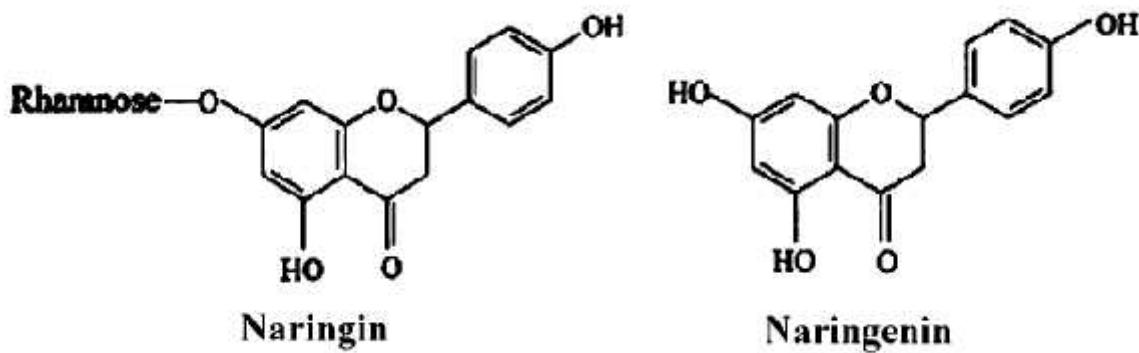


Fig. 2. **Citra flavonone aglycones and glycosides.** Structures from Harborne and Baxter (1999). Structure numbers for glycosides are didymin—1123, eriocitrin—1200, hesperidin—1207, narirutin—1111, naringin—1112, neoeriocitrin—1201, neohesperidin—1208, and ponciran—1124.

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

Gao i dr. mjerili su utjecaj naringenina na popravak oksidativnih ošte enja 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 stani na linija jedan je od najprou avanijih modela karcinogeneze prostate i rast tih stanica može se potaknuti oksidativnim ošte enjima u injenim radikalima nastalim nakon gubitka glutation S-transferaze P1, što je rana promjena u stani nim linijama raka prostate. Ina e, LNCaP stanice su visokootporne na oksidativni stres, no kapacitet popravka oksidativnih ošte enja DNA im je ograni en jer imaju smanjenu aktivnost enzima za popravak u odnosu na normalne stanice prostate, što upravo tu stani nu liniju ini relevantnim modelom za izu avanje u inka naringenina na popravak DNA. Naringenin ovdje djeluje na na in da stimulira indukciju tri glavna enzima za popravak DNA, i to konkretno enzime u popravku izrezivanjem baza, što može sprije iti mutagene promjene u navedenim stanicama. Ipak, pri istoj toj koncentraciji (80 $\mu\text{mol/L}$) naringenin nije pokazao nikakva antiproliferativna djelovanja na stani ne linije humanog karcinoma (Gao i dr., 2006). Obzirom da je rak prostate drugi naj eš i uzrok smrti muškaraca, ova bi istraživanja mogla pridonijeti karcinopreventivnim djelovanjima povezanim s pove anim unosom vo a koja sadrže flavonoide u prehranu (Gao i dr., 2006). Naringeninu su tako er dokazana i antiproliferativna svojstva na stani nim linijama epitela raka dojke (HMEC i MCF-7) (Gaio i dr., 2006).

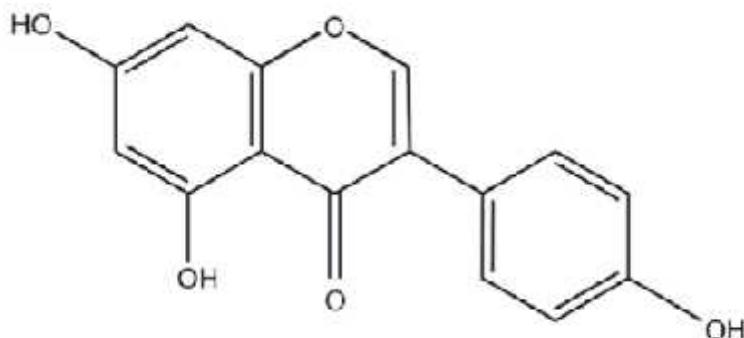


Slika 7. Prikaz kemijskih struktura naringina i naringenina. (izvor: Hsiao i dr., 2007)

Naj veći 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 μmol/L. Iako se koncentracija naringenina korištena u istraživanjima (80 μmol/L) nije fiziološki nemoguća, otkriveno je da je unutarnje koncentracija jednaka 0,5% koncentraciji naringenina u mediju pa se prema tome unutarstani na koncentraciju 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 μmol/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 glicinein) pokazuju antitumorska svojstva protiv nekoliko tipova raka (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 proteininskog 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 karcinomske stanice *in vitro* na suprafiziološkim razinama (>10 μmol/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 kolичinama u serumu (0-2 μmol/L), koje se mogu postići u 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. Takođe, postoje i dokazi da sinergistički učinci više izoflavona u hrani bogatoj sojom i njenim ekstraktima mogu sprječiti negativne nuspojave učinkova 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 u estaloš u i smrtnoš u od raka dojke u Azijatkinja koje svakodnevno konzumiraju sjemenke soje. Vjeruje se da je kemopreventivan spoj u borbi protiv raznih tipova turmoskih stani nih linija, poput tumora prostate, jednjaka i debelog crijeva. Mogu i mehanizmi njegovih antiproliferativnih svojstava uklju uju prevenciju mutacija u DNA, smanjenje stani ne 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 uklju en u regulaciju transkripcije gena modulacijom epigenetskih doga aja 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 nadi i 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 utje e 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 AJ

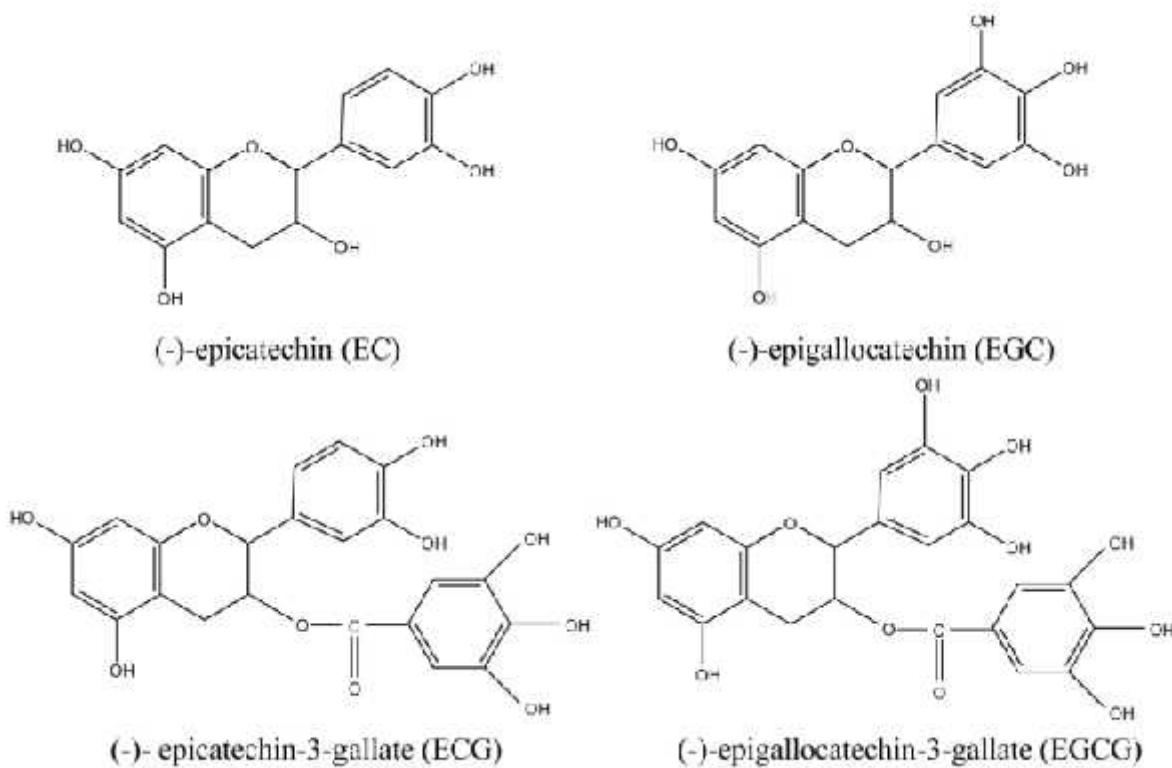
Zeleni je aj popularno pi e konzumirano diljem svijeta. Brojna su istraživanja koja su pokazala da poboljšava ljudsko zdravlje na više razina, a njegovi polifenoli, mahom flavan-3-oli, pokazuju kemopreventiva i antikarcinogena svojstva te je uo ena pozitivna veza izme u zelenog

(Li i dr., 2010) i crnog (Lambert i dr., 2005) aja te niže u estalosti karcinoma želudca, jednjaka, dojki, jajnika, guštera e, debelog crijeva i kože (Li i dr., 2010; Lambert i dr., 2005). Naju estaliji su kemijski spojevi u zelenom aju katehini, kojih u tipi nom skuhanom aju (2,5 g liš a aja u 250 ml vru e vode) sadrži 240-320 mg (Lambert i dr., 2005), a oni uklju uju epikatehin (EC), epikatehin-3-galat (ECG), epigalokatehin (EGC) i epigalokatehin-3-galat (EGCG) (Slika 9.). Mnogi autori vjeruju da je upravo ovaj posljednji klju an sastojak jer je najzastupljeniji katehin u zelenom aju (Li i dr., 2010; Lambert i dr., 2005) s dokazanim inhibitornim u incima na karcinome raznih životinjskih organa (Li i dr., 2010). Liš e aja 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).

Mogu i mehanizmi antitumorskog djelovanja uklju uju inhibiciju stani nog oksidativnog stresa, smanjenje u proliferaciji stanica raka, inhibiciju angiogeneze i regulaciju prijenosa signala, a odnedavno se spominje i modulacija metilacije genoma. Metilacija DNA uklju uje enzimatski dodatak metilne skupine na C-5 citozinskog prstena CpG dinukleotida i esto se doga a na regulatornim mjestima genskih promotora. Abnormalni uzorci DNA metilacije mogu u kona nici dovesti do genetske nestabilnosti i razvoja karcinoma putem epigenetske inaktivacije odre enih klju nih gena povezanih s rakom hipermetilacijom promotora, a uo ene su u skoro svim neoplazmama, što sugerira da bi ova promjena mogla biti molekularni biljeg u prevenciji raka i terapeutskim pristupima. Za EGCG se vjeruje da je klju ni sastojak inhibicije karcinoma putem epigenetske kontrole. Zanimljivo je da EGCG inducira apoptozu u stani nim linijama raka, ali ne i normalnim stanicama (Bhat i dr., 2007) i smatra se da se polifenoli zelenog i crnog aja vežu za antiapoptoti ne proteine Bcl-2 i Bcl-xL te da ih tako induciraju (Lambert i dr., 2005). Prona eno 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 onkogena 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 oštete enjima induciranim kemijskim spojevima ili UV svjetлом, EGCG ima sposobnost i inhibiranja spontane tumorigeneze. Primjerice, unos svježe skuhanog zelenog 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 u estalost tumora za 65% i ti miševi nisu pokazivali nikakve distalne metastaze. Nasuprot tomu, životinje obično vodom imale su visoku stopu distalnih metastaza, od 25% do preko 95%. Biološka i histološka mjerena pokazala su znatnu pad u proliferaciji stanica te povećanje apopoteze tumorskih stanica preko 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 u znanosti u borbi protiv najvećih zdravstvenih pošasti današnjice, no da bi se iskoristio njihov pun potencijal potrebno je razraditi i riješiti nekoliko većih zapreka. Velik je problem biodostupnosti jer u većini slučajeva samo mali udio bilo koje apsorbirane sastavnice podlježe eksktenzivnom 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 $10 \text{ }\mu\text{mol/L}$ za sojine izoflavone i citrusne flavanone, dok te vrijednosti za antocijanine, flavanole i flavanole (uključujući i one iz soje) nisu prelazile $1 \text{ }\mu\text{mol/L}$ (lpi.oregonstate.edu). Tako er je pitanje postotka apsorpcije, eventualnih modifikacija i nepoznatosti dijela metaboličkih procesa kroz koje prolaze polifenoli u našoj probavi i procesima kojima slijede pa je potrebno više istraživanja posvetiti ovoj tematiki. Kada bi se saznali točni fiziološki putevi i mesta apsorpcije/zadržavanja određenih komponenti, to bi moglo doprinijeti boljem izboru terapije, primjerice strukturnim analozima određenih flavonoida, te usmjeravanju prehrane u određenom smjeru za određene zdravstvene probleme. Primjera radi, ako se dokaže da se neki flavonoid neobično dugi zadržava u debelom crijevu tijekom probave i znati 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 u inkovitijih modificiranih izvedenica dotičnih spojeva i njihovih strukturalnih analoga u cilju optimizacije poboljšanja rezultata i zdravlja oboljelih od karcinoma.

Injenica 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 uinkovite kada se nanesu direktno na kožu ili peroralno unesu u zahvaljući crijevo, no nisu uinkoviti za neke druge organe, poput pluća, stoga se predloženi mehanizmi prevencije tumora moraju potvrditi *in vivo*.

Ačak i kada su koncentracije koje se mogu fiziološki postići uinkovite, oprez je i dalje potreban pri donošenju zaključaka s propisom enzimima u životinjskim modelima (Li i dr., 2010).

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

je da se takvim temama i istraživanjima preporučuje ponavljanje pokusa te postavljanje druga i njih uvjeta, odnosno neke nove kombinacije promjenjivosti varijabli s naglaskom na potencijalno traženje novih rješenja u svrhu bržeg i u inkoitijeg pronalaska odgovora na tražena pitanja. Budući da istraživanja, posebno ako su pažljivo osmišljena, temeljena na mehanizmima i proučavanjima na životinjskim modelima mogu pomoći i još boljem razumijevanju potencijalnih zdravstvenih koristi polifenola iz prehrane. Ako uzmemos 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	U inak
voće i povrće bogato kvercetinom (tijekom 15 godina)	smanjena učestalost apopleksije
zeleni ljetnik (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 ljetnika + linoleinska kiselina (3 g dnevno tijekom 4 tjedna)	smanjenje razina malondialdehida u krvi bez utinka 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 ljetnik (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, Tollesbol 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 odre enim koli inama proizvode odre ene vrste polifenola kao sekundarne metabolite sa svrhom obrane od patogena, zaštite od UV zra enja, privla enja opašiva a 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 vo em i povr em može biti povezan s niskom u stalost u raka u ljudi. To je potvr eno 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 uklju eni u te procese – antioksidacija, inaktivacija karcinogena, antiproliferacija, zastoj u stani nom ciklusu, indukcija apoptoze, inhibicija angiogeneze, antioksidacija, razni drugi i kombinacije tih mehanizama. Naj eš i polifenoli koji se mogu prona i u ljudskoj prehrani mahom su flavonoidi, a u ovom je radu istraženo koja sve djelovanja imaju spojevi iz roda *Citrus*, soje i aja te kvercetin i rutin iz jabuka i luka. Na dalnjim je istraživanjima da otkriju te procese detaljnije, odnosno prona u na ine na koje dobivena saznanja možemo još bolje iskoristiti u smanjenju u stalosti 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.