

## Kvercetin, gyulladás és immunitás

Yao Li, Jiaying Yao, Chunyan Han, Jiaxin Yang, Maria Tabassum Chaudhry, Shengnan Wang, Hngnan Liu és Yulong Yin

### Kivonat

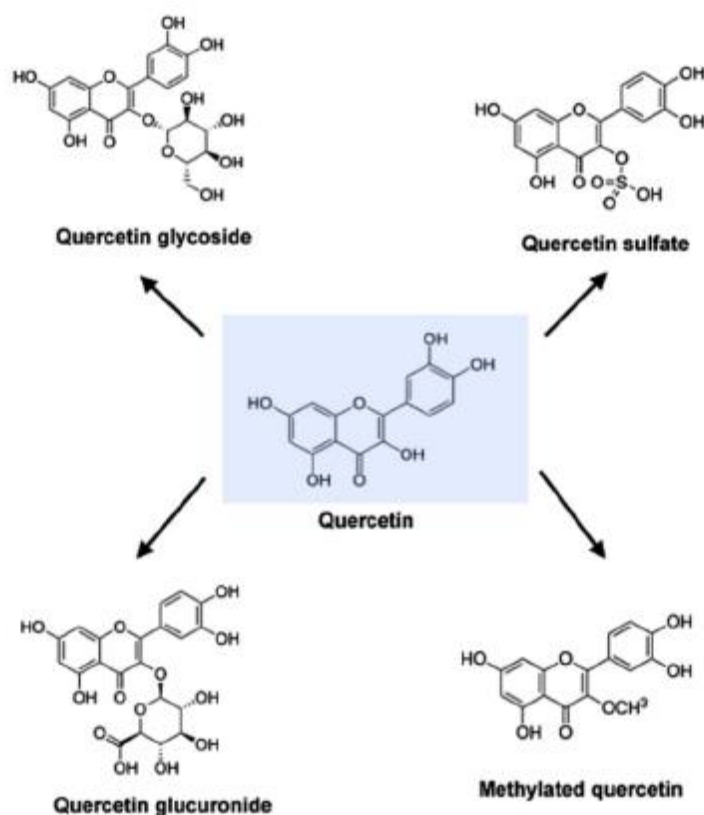
*In vitro* és néhány állatkísérlet azt mutatta, hogy egy növényekből származó polifenol, a kvercetin széleskörű biológiai – köztük rákellenes, gyulladásgátló és vírusellenes – hatásokkal rendelkezik; valamint csökkenti a lipid peroxidációt, a vérlemezke aggregációt és a kapilláris permeabilitást. Ez az áttekintés a kvercetin fizikokémiai tulajdonságaira, az étrendi forrásaira, a felszívódására, a biológiai hasznosulására összpontosít, különösen a kvercetinnek a gyulladásra és az immunfunkcióra gyakorolt fő hatásaira. Mind az *in vitro*, mind pedig az *in vivo* nyert eredmények szerint jó perspektívák nyíltak meg a kvercetin számára. Mindazonáltal további kutatások szükségesek ahhoz, hogy a kvercetinnek a gyulladásra és az immunitásra gyakorolt kedvező hatásai mögött álló hatásmechanizmusait jobban tudjuk jellemezni.

### 1. Bevezetés

A kvercetinnek, ami egy gyümölcsökben és zöldségekben megtalálható flavonoid, egyedülálló biológiai tulajdonságai vannak, amelyek javíthatják a mentális/fizikai teljesítményt és csökkenthetik a fertőzés kockázatát. Ezek a tulajdonságok alkotják az általános, egészségre és a betegséggel szembeni ellenállásra gyakorolt potenciális kedvező hatások alapját; ide értendők a rákellenes, a gyulladásgátló, vírusellenes, az antioxidáns és pszichostimuláns hatások, valamint az a képessége, hogy gátolja a lipid peroxidációt, a vérlemezke aggregációt és a kapilláris permeabilitást, valamint stimulálja a mitokondriális biogenezist. Ezért sürgetően szükség van jól megtervezett klinikai kutatásokra, hogy tovább lehessen értékelni ezt az új étrend-kiegészítőt. Ez a cikk azt tekinti át, milyen hatásokat gyakorol a kvercetin a gyulladásra és immunitásra a mentális és fizikai teljesítmény, valamint az egészség esetében.

### 2. A kvercetin fizikokémiai tulajdonságai

A kvercetint flavonolként, a flavonoid vegyületek hat alosztályának egyikeként sorolják be. A nevet 1857 óta használják és a *quercetum*-ból (tölgyerdő) származik *Quercus* (tölgy) után. Természetesen előforduló poláris auxin transzport gátló. A kvercetin International Union of Pure and Applied Chemistry (Nemzetközi Elméleti és Alkalmazott Kémiai Szövetség, IUPAC) nómenklatúrája 3, 3', 4', 5, 7-pentahidroxi-2-fenil-kromén-4-one). Ez azt jelenti, hogy a kvercetinnek van egy 3, 5, 7, 3' és 4' pozícióknál illeszkedő OH csoportja. A kvercetin gyakori formáit az 1. ábrán mutatjuk.



1. ábra

A kvercetin, a kvercetin glikozid, a kvercetin glükuronid, a kvercetin szulfát és a metilált kvercetin molekuláris szerkezete

A kvercetin ( $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_7$ ) egy aglikon, amelyből hiányzik egy hozzákötődő cukor. Ez egy ragyogó citromsárga színű tűkristály, teljességgel oldhatatlan hideg vízben, gyengén oldódik forró vízben, de egészen jól oldódik alkoholban és lipidekben. A kvercetin glikozid úgy képződik, hogy hozzákapszolódik egy glikozil csoport (egy olyan cukrot, mint amilyen a glükóz, a ramnóz vagy a rutinóz) az OH csoportok egyikének helyettesítésére (általában a 3-as pozíciónál). A hozzákapszolt glikozil csoport megváltoztathatja az oldhatóságot, a felszívódást és az *in vivo* hatásokat. Általános arany szabály, hogy a kvercetin aglikonnal összehasonlítva a glikozil csoport (kvercetin glikozid) jelenléte jobb vízoldékonyságot eredményez.

A kvercetin glikozidot a hozzákötődő glikozil csoport teszi egyedülállóvá. A kvercetin kifejezést általában csak az aglikon leírására kellene használni; ezt a megnevezést azonban időnként a kutatások során és az étrend-kiegészítő iparágban a kvercetin-típusú molekulákra, köztük a glikozidjaikra történő hivatkozásként is használják.

### 3. A kvercetin étrendi forrásai

A kvercetin típusú flavonolok (elsősorban kvercetin glikozidokként), amelyek a legbőségebben előforduló flavonoid molekulák, széles körben találhatók meg a növényekben. Megtalálhatóak számos élelmiszerben, beleértve az almát, a bogyós gyümölcsöket, a káposztaféléket, a kapribogyót, a szőlőt, a vöröshagymát, a mogoróhagymát (salotta hagyma), a teát és a paradicsomot, valamint sok magvat, mogoróféléket, virágot, fakérget és levelet. A kvercetin megtalálható gyógynövényekben is, beleértve a páfrányfenyőt (*Ginkgo biloba*), a közönséges orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*), és az amerikai fekete bodzát (*Sambucus canadensis*). A vöröshagymában a kvercetin magasabb koncentrációi a legkülső héjakban fordulnak elő és a gyökérhez legközelebbi részben, az utóbbi a növénynek az a része, amelyben a legmagasabb a koncentrációja. Egy kutatás megállapította, hogy az organikusan termesztett paradicsomban 79 %-kal több a kvercetin, mint a kemikáliákkal kezelt termesztett gyümölcsben. A kvercetin megtalálható a különböző növényi forrásokból származó számos mézfajtában is. A kvercetin élelmiszer alapú forrásai magukban foglalják a zöldségeket, a gyümölcsöket, a bogyós gyümölcsöket, a mogoróféléket, a növényi eredetű italokat és egyéb növényekből származó termékeket. A felsorolt élelmiszerben a koncentráció a kapribogyó (nyers) ehető részében a legmagasabb (234 mg/100 g) és a fekete vagy a zöld tea (*Camellia sinensis*) fogyasztható részében a legalacsonyabb (2 mg/100 g).

A kvercetin élelmiszerekkel történő bevitele az egyes országokban eltérő. A becsült flavonoid bevitel 50 és 800 mg/nap között változik (ennek 75 %-át a kvercetin teszi ki), főleg a gyümölcsök és a zöldségek valamint a tea fogyasztása következtében. A közlések szerint Észak-Kína Suihua területén a kvercetin bevitel 4,37 mg/nap, ahol a flavonolok fő élelmiszer forrása az alma (7,4 %), amit a burgonya (3,9 %), a fejes saláta (3,8 %) és a narancs (3,8 %) követett, míg az átlagos kvercetin bevitel 4,43 mg/nap volt úgy, hogy ebből az alma (3,7 %), a burgonya (2,5 %) a zeller (2,2 %), a padlizsán (2,2 %) és az egres (1,6 %) volt a fő kvercetin forrás a kínai Harbinban. Egy legújabb tanulmány szerint a kvercetin bevitel körülbelül 18 mg/nap a kínai egészséges férfiaknál. Az USA-ban a flavonol bevitel körülbelül 13 mg/nap az USA-beli felnőtteknél, a kvercetin ennek a mennyiségnek háromnegyedét teszi ki. Az átlagos kvercetin bevitel megközelítőleg napi 14,90 – 16,39 mg volt. A hagyma, a tea és az alma tartalmazott nagy mennyiségű kvercetint. Japánban az átlagos és a medián kvercetin bevitel 16,2, illetve 15,5 mg/nap; a kvercetin bevitel a férfiaknál alacsonyabb volt, mint a nőknél; és a kvercetin bevitel alacsony korrelációt mutatott az életkorral mind a férfiaknál, mind pedig a nőknél. A becsült kvercetin bevitel nyáron és télen hasonló volt. A kvercetint főleg hagyma és tea formájában fogyasztották mind nyáron, mind pedig télen. Az olyan zöldségek, mint a spárga, a zöldpaprika, a paradicsom és a piros levelű fejes saláta a kvercetin jó forrásai nyáron. Ausztráliában a fekete és a zöld tea volt a kvercetin fő forrása. Az egyéb források közé tartozott a hagyma, a brokkoli, az alma, a szőlő és a bab. A 24 órás visszaemlékezési adatok azt jelezték, hogy egy átlagos felnőtt (> 18 éves) teljes flavonoid bevitele napi 454 mg volt. Az alma volt a kvercetin fő forrása 16-18 éves korig, ezután a hagyma vált egyre inkább uralkodó forrássá. Spanyolországban a kvercetin átlagos napi bevitele 18,48 mg, ami lényegesen magasabb, mint az Egyesült Államokban (9,75 mg/nap) azoknak a forrásoknak az alapján, mint a tea, a citrus gyümölcsök és gyümölcslék, a sör, a bor, a görögdiinnye, az alma, hagyma, a bogyós gyümölcsök és a banán.

#### 4. A kvercetin felszívódása, biológiai hasznosulása és metabolizmusa

Embereknél a kvercetin farmakokinetikájára vonatkozó első kutatások nagyon gyenge biológiai hasznosulásra utaltak az egyszeri, szájon át beadott dózist követően (~ 2 %). A kvercetin természetben előforduló formájának, a kvercetin glikozidnak a becsült felszívódása 3 %-tól 17 %-ig terjed azoknál az egészséges alanyoknál, akik 100 mg-ot kaptak. A kvercetin viszonylag alacsony biológiai hasznosulása az alacsony felszívódásának, kiterjedt metabolizmusának és/vagy gyors kiürülésének tulajdonítható.

##### 4.1. Felszívódás

A kvercetin glikozidok eltérően szívódhatnak fel a kapcsolódó cukor típusától függően. A rendelkezésre álló bizonyítékok azt jelzik, hogy a kvercetin glikozidok (mint azok, amelyek döntően a hagymában és a mogoróhagyma húzában találhatóak) sokkal jobban felszívódnak, mint a rutinoidok (a teában levő fő kvercetin). A glikozidokat a béta-glükozidázok hatékonyan aglikonná hidrolizálják a vékonybélben, amelynek nagy része később felszívódik. A kvercetin glükuronsav és kénsav származékai könnyebben felszívódnak, mint a kvercetin. Ezután felszívódását befolyásolja az eltérés a glikolizációjában, az élelmiszer mátrix, amelyben elfogyasztjuk, és az olyan étrendi összetevőkkel történő együttes bevitele, mint a rost és a zsír. Így tehát a különböző cukortípusok és a cukorcsoport konjugációs helyek különbségeket eredményezhetnek a felszívódásban.

A kvercetin és származékai stabilak a gyomorsavban; azonban nem voltak olyan közlemények, hogy vajon felszívódnak-e ott. A kutatások szerint a kvercetin a vékonybél felső szegmensében szívódik fel.

A kvercetin származékok közül a glikozidok konjugált formái jobban felszívódnak, mint a kvercetin. A tisztított kvercetin glikozidok képesek kölcsönhatásba lépni a nátrium-függő glükóz szállító receptorokkal a nyálkahártya epithéliumban, és ezért fel tud szívódni a vékonybélben *in vivo*.

##### 4.2. Transzformáció és transzportáció

A felszívódást követően a kvercetin különböző szervekben – köztük a vékonybélben, a vastagbélben, a májban és a vesében – metabolizálódik. A vékonybélben és a májban a biotranszformációs enzimek által képződött metabolitok magukban foglalják a metilált, a szulfo-szubsztituált és glükuronidált formákat. Patkányoknál és sertéseknél a szöveteloszlásra vonatkozó kutatás azt mutatta, hogy a kvercetin és metabolitjai legmagasabb felhalmozódását a tüdőben (patkány) és a májban és vesében találták (sertés).

A vékonybél nyálkahártyájának epiteliális sejtjeiben található enterobaktériumok és enzimek a kvercetint és származékait különböző metabolitokká (fenolsav) alakítják át. Később ezek a metabolitok felszívódnak, transzformálódnak és kiürülnek. Az aglikon baktérium által előidézett gyűrűhasadása előfordul továbbá mind a vékonybélben, mind pedig a vastagbélben, ami a kvercetin vázszerkezetének összeroppanását, ezt követően pedig kisebb fenolok kialakulását eredményezi.

A plazma- és májmintákban elemzett kvercetin metabolitok azt mutatták, hogy származékainak koncentrációja a májban alacsonyabb volt, mint a plazmában és a máj metabolitok intenzíven metilálódtak (90 % – 95 %). Kevés az olyan kutatás, amely arra utal, hogy a kvercetin metilálódott, vulkanizálódott és glükuronidálódott a májban.

A folyamatos kvercetin tartalmú étel-miszer-bevitel következtében a kvercetin felhalmozódott a vérben és szignifikánsan növelte a kvercetin koncentrációt a plazmában, ami jelentősen korrelált az étrend kvercetin tartalmával. A kvercetin konjugált formában van jelen az emberi vérben, fő formája a glikozid. Miközben a kvercetin izorhamnetin és a glükozid sav szulfatált származékai teszik ki a metabolitjainak a 91,5 %-át, az egyéb metabolitok közé tartozik a glükuronozid és a metilált formája. Boulton azt is megállapította, hogy a kvercetin konjugálta a plazma proteint (aminek az albumin teszi ki a 99,4 %-át), így csökkentette annak biológiai hasznosulását a sejtekben.

### 4.3. Kiürülés

A korlátozottan rendelkezésre álló kutatási források arra utalnak, hogy a kvercetin és metabolitjai általában azokban a szervekben akkumulálódnak, amelyek részt vesznek a metabolizmusában és kiürítésében, és a sejteken belül talán a mitokondrium lehet az a terület, ahol a kvercetin koncentrálódik. A vese a kiürítés egyik fő szerve. Emberek esetében az elfogyasztott gyümölcsle kvercetin tartalmának emelésével és az eltelt idővel együtt emelkedett a vizelet kvercetin koncentrációja, talán azért, mert a benzoésav-származékok a kvercetin gyakori metabolitjai. Az emberi alanyok jelentős mennyiségű étel-miszertől és táplálék-kiegészítőtől származó kvercetin adszorbeálására képesek, és az elimináció meglehetősen lassú, a felezési idő a közlések szerint 11-től 28 óráig terjed. A kvercetin átlagos terminális felezési ideje 3,5 óra. A vizeletben, a székletben és a kilélegzett levegőben levő C-kvercetin teljes helyreállása egyéntől függően erősen változó. A felszívódott kvercetin nagy része kiterjedten metabolizálódik és végül a tüdő eliminálja. Több szakirodalmi forrás is felveti, hogy az izokvercetin (glikozilált kvercetin) sokkal teljesebben szívódik fel, mint a kvercetin aglikon formájában és, hogy a kvercetin C vitaminnal, foláttal és további flavonoidokkal való együttes fogyasztása javítja biológiai hasznosulását.

Ezen kutatások mindegyike azt jelzi, hogy a kvercetin glikozid a vékonybél felső szakaszában szívódik fel és ezután a biotranszformációs enzimek metilálják, szulfoszubsztitulálják és glükuronidálják a vékonybélben és végül a vese kiüríti a vizelettel.

## 5. A kvercetin hatása a gyulladásra és az immunfunkcióra

### 5.1. In vitro

#### 5.1.1. Gyulladásgátlás és immunitás elősegítése

A kvercetinről azt közölték, hogy hosszan-ható gyulladásgátló anyag, amely erős gyulladásgátló képességekkel rendelkezik. Gyulladásgátló potenciállal rendelkezik, amely kifejeződik különböző sejttípusoknál mind az állat-, mind pedig a humán modellekben. Az is ismert, hogy mind hízósejt stabilizáló, mind pedig gasztrointesztinális citoprotektív hatással rendelkezik. Moduláló, bifázikus és szabályozó hatást is képes kifejteni a gyulladásra és az

immunitásra. A kvercetinnek továbbá immunszuppresszív hatása van a dendritikus sejt funkcióra.

### 5.1.2. Hatásmechanizmus

Számos, különböző sejtvonalat használó *in vitro* kutatás kimutatta, hogy a kvercetin gátolja a lipopoliszacharid-indukált (LPS) tumor nekrosis faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) termelődést a makrofágokban és az LPS által előidézett IL-8 termelődést a tüdő A549 sejtekben. A gliasejtekben továbbá még azt is kimutatták, hogy a kvercetin csökkenti a TNF- $\alpha$  és az interleukin (IL)-1 $\alpha$  LPS által indukált mRNS szintjeit, és a kvercetinnek ez a hatása a mikroglialis aktiváció által előidézett apoptotikus neuronális sejthalál csökkenését eredményezte. A kvercetin gátolja a gyulladásokhoz vezető enzimek (ciklooxygenáz (COX) és a lipoxigenáz (LOX)) termelődését. Korlátozza az LPS által előidézett gyulladást az Src- és a Syk-mediált foszfatidilinozitol-3-kináz (PI3K)-(p85) tirozin foszforiláción és az azt követő Toll-szerű receptor 4 (TLR4)/MyD88/PI3K komplex kialakuláson keresztül, ami gátolja a lefelé irányuló jelátviteli útvonalakat a RAW 264.7 sejtekben. Képes gátolni az Fc $\epsilon$ RI által mediált gyulladáskeltő citokinek, a triptáz és a hisztamin felszabadulását az emberi köldökzsinór vérből származó tenyésztett hízósejtekből (hCBMC-k); úgy tűnik, ez a gátlás a kalcium influx, valamint a foszfo- $\text{Ca}^{2+}$  fehérje kináz C (PKC) jelátvitel gátlásának tulajdonítható. A kvercetin vizsgálata a  $\text{H}_2\text{O}_2$  által előidézett gyulladással szemben a kvercetin gyulladással szembeni védő hatásait mutatta a humán köldökzsinór véna endotél sejtekben (HUVEC-ek) és azt jelezte, hogy a hatást a vaszkuláris sejt adhéziós molekula 1 (VCAM-1) és a CD80 kifejeződés alulszabályozódása közvetítette.

A kvercetin jelentős génkifejeződést, valamint a Th-1-ből származó interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) termelődést indukál, és a normál perifériás vér mononukleáris sejtek (PBMC) révén alulszabályozza a Th-2-ből származó interleukin 4-et (IL-4). A kvercetin kezelés továbbá fokozta az IFN- $\gamma$  sejtek fenotípusos kifejeződését, és csökkentette az IL-4 pozitív sejteket az áramlási citometria analízis szerint, amit fehérje kiürítési és génkifejeződési kutatások is alátámasztottak. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kvercetin kedvező immunstimuláló hatásait a Th-1-ből származó IFN- $\gamma$  citokin indukciója és a Th-2-ből származó IL-4 citokin gátlása mediálja.

A kvercetin képes gátolni a mátrix metalloproteinázokat, amelyeket normál esetben a plazminogén aktivátor gátló 1 (PAI-1) gátol a humán dermális fibroblasztokban. Az IL-1 által stimulált IL-6 termelődést a humán hízósejtekből olyan biokémiai útvonalak szabályozzák, amelyek eltérőek az IgE által előidézett degranulációtól, és a kvercetin blokkolhatja mind az IL-6 szekréciót, mind pedig az érintett két, kulcsfontosságú transzdukciós lépést.

A kvercetinről ismert, hogy mind hízósejt stabilizáló, mind pedig gasztrointesztinális citoprotektív hatással rendelkezik. Egy kutatás szerint a kvercetinnek közvetlen szabályozó hatása van az immunsejtek alapvető funkcionális tulajdonságaira, amelyet feltehetően az extracellulárisan szabályozott kináz 2 (Erk2) mitogén-aktivált protein (MAP) kináz jelátviteli útvonal közvetít a humán mitogén-aktivált PBMC-ben és a (vérből) tisztított T limfocitákban.

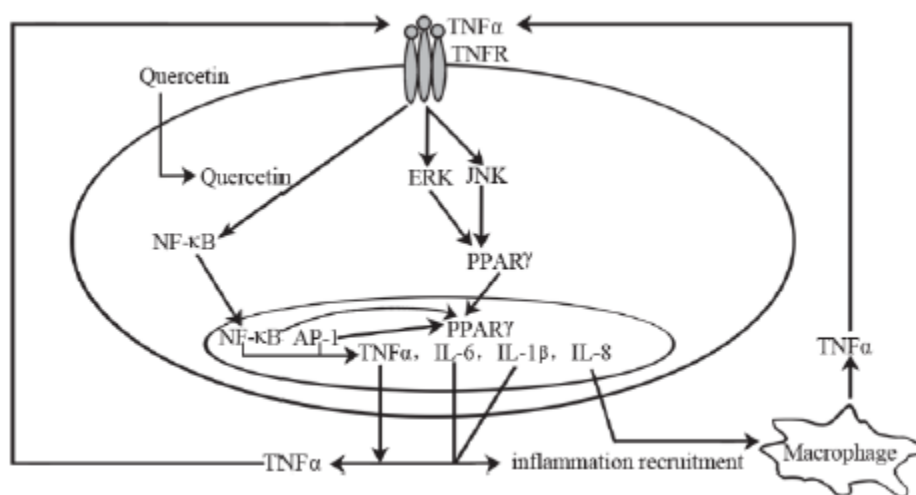
Ez a tulajdonság gátló hatásának bizonyul a molekuláris célpontok nagy számával szemben a mikromoláris koncentrációs tartományban, vagy úgy, hogy alulszabályoz, vagy



pedig úgy, hogy gyulladásos útvonalak és funkciók közül sokat elnyom. A kvercetinről kimutatták, hogy nanomoláris dózisokban a bazofilokban bifázikusan viselkedik, és így a sejtekre gyakorolt hatása részt vesz az allergiás gyulladásban. A kvercetin főleg a leukocitákra gyakorolt hatáson keresztül befolyásolja az immunitást és a gyulladást, számos olyan intracelluláris jelátviteli kinázt és foszfatázt, enzimet és membrán fehérjét véve célba, amelyek gyakran kulcsfontosságúak a sejt specifikus funkciói szempontjából. Ugyanakkor az intracelluláris célpontok széles csoportja és a gyulladásgátló ágensként szóba jöhető potenciálisan hatékony természetes vegyületek megemelkedett száma szükségessé teszi, hogy még több információ és bizonyíték álljon rendelkezésre annak megértéséhez, hogy milyen szerepet töltenek be ezek az anyagok az állati sejtbiológiában.

Az aktivált T sejtek kvercetinnel történő *in vitro* kezelése blokkolja a JAK2, TYK2, STAT3 és STAT4 IL-12-indukált tirozin foszforilációját, ami az IL-12 által indukált T sejt proliferáció és Th1 differenciálódás csökkenését idézi elő.

*In vitro*-ként összefoglalva a kvercetinnek a gyulladásra és az immunfunkcióra gyakorolt hatásának útvonala a következő (2. ábra)



2. ábra

Arra vonatkozó munkamodell, hogy a kvercetin hogyan blokkolja a tumor nekrosis faktor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) által mediált gyulladást. A kvercetin megakadályozza, hogy a TNF- $\alpha$  közvetlenül aktiválja az extracelluláris jellel kapcsolatos kinázt (ERK), a c-Jun NH<sub>2</sub> terminális kinázt (JNK), a c-JUN-t és a nukleáris faktor- $\kappa$ B-t (NF- $\kappa$ B), amelyek a gyulladásos génkifejeződés és protein szekréció potens indukálói. A kvercetin továbbá közvetett módon megelőzheti a gyulladást azáltal, hogy fokozza a peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor c (PPAR $\gamma$ ) aktivitást, ezzel ellensúlyozva az NF- $\kappa$ B vagy az aktivátor fehérje-1 (AP-1) gyulladáskeltő gének transzkripcionális aktiválódását. Ezek együttesen blokkolják a gyulladáskeltő kaszkádok TNF- $\alpha$  által közvetített indukcióját.

A kvercetin a gyulladásra és az immunfunkcióra gyakorolt főbb hatásait *in vitro* az 1. táblázat foglalja össze.

| Adagolás                   | Sejtvonalak                                                          | Hatás                                                         | Mechanizmus                                                                                                                                                                                          | Referencia |
|----------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Állatokból származó sejtek |                                                                      |                                                               |                                                                                                                                                                                                      |            |
| 100 μmol/l                 | tüdő epiteliális sejt (A549)                                         | gyulladásgátló                                                | PARP-1 gátlás és a celluláris NAD1 megőrzés és energiatermelés                                                                                                                                       | [46]       |
| 100 μmol/l                 | N9 mikroglia sejtek                                                  |                                                               | A TNFα és az IL-1α gátlása; csökkenti a mikroglia aktiváció által indukált apoptotikus neuronális sejthalált                                                                                         | [47]       |
| 3 μmol/l                   | tengerimalac epiteliális sejtek                                      |                                                               | Mind a ciklooxygenáz, mind pedig a lipoxigenáz gátlása                                                                                                                                               | [48]       |
| 15-30 μmol/l               | patkány máj epiteliális (RLE) sejtek                                 |                                                               | Az arzenit által indukált COX-2 kifejeződés gátlása, főleg a PI3K jelátviteli út vonal blokkolásával                                                                                                 | [49]       |
|                            | RAW 264.7                                                            |                                                               | Az Src- és Syk által közvetített PI3K-(p85) tirozin foszforiláció és az ezt követő TLR4/MyD88/PI3K komplex kialakulás gátlása, amely korlátozza a lefelé irányuló jelátviteli útvonalak aktivációját | [50]       |
| Emberi sejtek              |                                                                      |                                                               |                                                                                                                                                                                                      |            |
| 10 μmol/l                  | Emberi köldökszinór vérből származó tenyésztett hízósejtek (hCBMC-k) | antiallergén és gyulladásgátló; sejt-sérüléssel szembeni védő | Az intracelluláris kalcium influx és a PKC téta jelátvitel gátlása                                                                                                                                   | [51]       |
| 50 vagy 100 μg             | T limfocita                                                          |                                                               | Az interleukin-12 jelátvitel blokkolása a JAK-STAT útvonalon keresztül                                                                                                                               | [52]       |
|                            | Hízósejt                                                             |                                                               | A hízósejt stabilizálása és gasztrointesztinális citoprotekció a lakton stimuláló nyálkatermelődéssel, valamint a bél hízósejtjeiből származó hisztamin és szerotonin kibocsátás gátlása             |            |
| 12,5-25,0 mmol/l           | Emberi besugárzott bőr                                               |                                                               | Az MMP-1 gátlása és az MMP-1 kifejeződés alulszabályozása az AP-1 aktiváció gátlása révén                                                                                                            | [54]       |



| Adagolás                                | Sejtvonalak                                                          | Hatás                                             | Mechanizmus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Referencia |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 0-210 $\mu\text{mol/l}$                 | Emberi köldökszínór véna endoteliális sejtek (HUVEC-ek)              | hatások; gasztrointesztinális citoprotektív hatás | A VCAM-1 és a CD80 kifejeződés alulszabályozása                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | [56]       |
| 0,5-50 mmol/l                           | Humán normális perifériás vér mononukleáris sejtek                   | kedvező immunstimuláló hatások                    | A Th-1-ből származó citokin, az IFN $\gamma$ indukálása és a Th2-ből származó citokin IL-4 gátlása                                                                                                                                                                                                                                                        | [57]       |
| 1-100 mmol/l                            | Emberi köldökszínór vérből származó tenyésztett hízósejtek (hCBMC-k) |                                                   | IL-1 által indukált IL-6 szekréció, p38 és PKC-téta foszforiláció gátlása                                                                                                                                                                                                                                                                                 | [58]       |
| $\geq 100$ mmol/l vagy $\leq 50$ mmol/l | Egér dendritikus sejtek (mDC-k)                                      | immunszuppresszió                                 | A DC aktiváció gátlása; DC apoptózis; a citokinek és a kemokinek alulszabályozása, az immunszabályozás megzavarása; az LPS által indukált DC érés csillapítása és az immunstimuláló aktivitás korlátozása; az endocitózis alulszabályozása és az Ag terhelés károsítása; a DC migráció elnyomása és az adaptív immunválaszok indukciójának szétválasztása | [55]       |

## 5.2. In vivo

### 5.2.1. Állatkísérletek

A kvercetin gyulladásos és immunmoduláló hatást fejt ki számos autoimmunitást vizsgáló egérikísérletben. *In vivo* állatkísérletek szintén alátámasztják a gyulladásgátló hatást. A kvercetin enyhíti a karragén és a magas zsírtartalmú étrend által indukált gyulladásos választ. A kvercetin csökkentette a vizszerális zsírszövet TNF- $\alpha$  és nitrogén monoxid termelését és alulszabályozta a nitrogén monoxid szintáz (NOS) kifejeződést az elhízott Zucker patkányoknál. A patkányoknál az adjuváns által kiváltott krónikus arthritisz esetében – összehasonlítva a nem kezelt kontrollokkal – a kvercetin csökkentette az arthritisz klinikai tüneteit.

Patkányoknál a kvercetin traumát követően történő beadása javítja a motoros funkció helyreállítását az akut traumás gerincvelő sérülést követően. Az 5-100 mikromol kvercetin/testsúly kg intraperitoneális (IP) dózisa azt eredményezték, hogy az állatok fele vagy még több, bár nehézségekkel, de járt. Úgy tűnik, hogy az a képesség, amivel elősegíti a felépülést a gerincvelő sérülésből, nagymértékben függ a dózistól és az adagolás gyakoriságától. Ebben a kutatásban egy alacsonyabb IP dózis hatástalan volt. Egy másik kutatásban, összehasonlítva az állatok egy nem kezelt csoportjával (amelyek közül egyik sem nyerte vissza azt a motoros funkciót, hogy járni tudjon), a kvercetin napi kétszeri beadása három vagy tíz napig azt eredményezte, hogy az állatok körülbelül 50 százaléka visszanyert annyi motoros funkciót, hogy járni tudjon. Azonban amikor a kvercetint naponta háromszor beinjektáltuk, a kilenc állat egyike sem nyerte vissza a járás képességét.

### 5.2.2. Hatásmechanizmus állatoknál

Kutatás mutatta ki, hogy a kvercetin védő hatást mutatott a sugárzás által előidézett gyulladással szemben egereknél azáltal, hogy növelte a citokin szekréciót. A kvercetin hat az izoproterenol által előidézett miokardiális oxidatív sérüléssel és az immunműködés károsodásával szemben, és a farmakológiai hatás mechanizmusa összefüggött, legalábbis részben, a kvercetin antioxidáns hatásával. A kvercetin dóziszfüggő módon csökkentette az akut gyulladás hisztológiai jeleit a kezelt állatoknál azzal, hogy elnyomta a leukociták odatoborzását, csökkentette a kemokin szinteket és a lipid peroxidáció végtermékének, a malondialdehidnek a szintjeit, valamint növelte az antioxidáns enzim aktivitást a kísérleti patkánymodellben.

A kvercetin enyhítette a kísérleti allergiás encefalomyelitiszt (EAE) azzal, hogy blokkolta az IL-12 jelátvitelt és a Th1 differenciálódást, valamint a kísérleti autoimmun miokarditiszt (EAM) a Dark Agouti patkányoknál azzal, hogy interferált a gyulladást elősegítő (TNF- $\alpha$  és IL-17) és/vagy a gyulladásgátló (IL-10) citokinekkal. A legvalószínűbb, hogy a kvercetin általánosan elnyomja az immunsejtek – beleértve a gyulladásgátló sejteket is – akkumulációját és aktivációját, miközben specifikusan növeli a mitokondriális oxidatív foszforilációhoz társuló génkifejeződést a nyugati étrend miatt elhízott egereknél. Az oxidatív stressz és az NF- $\kappa$ B aktivitás elnyomása valószínűleg hozzájárult az immunsejtek felhalmozódásának és aktiválódásának a megelőzéséhez, és ennek eredményeképpen az epididimális zsírszövet gyulladásához a nyugati étrend miatt elhízott egereknél.

### 5.2.3. Klinikai kutatások

A rezveratrol, a pterosztilbén, a morin hidrát, a kvercetin, a  $\delta$ -tokotrienol, a riboflavin és nikotinsav kombinációjával történő étrend-kiegészítés csökkenti a kardiovaszkuláris rizikófaktorokat az embereknél, amikor akár más, az étrendben végrehajtott változással együtt, akár ilyen változás nélkül táplálék-kiegészítőként használtuk ezeket egészséges időszerűknél és hiperkoleszterolémias alanyoknál.

Egy randomizált, kettős vak, placebóval ellenőrzött kísérletben 1002 alany kapott napi 500 vagy 1000 mg kvercetin, vagy pedig placebót 12 héten keresztül. A csoport egészét tekintve a kvercetin táplálék-kiegészítésnek nem volt szignifikáns hatása a felső légúti fertőzések (URTI) rátájára, összehasonlítva a placebóval. Az alanyok egyik alcsoportjában, akik 40 évesek voltak és önmagukat fizikailag fittnak tartották, 1000 mg/nap kvercetin statisztikailag szignifikáns csökkenést mutatott az URTI-val összefüggő összes beteg nap, és a tünetek súlyossága vonatkozásában. A női alanyok napi 500 vagy 1000 mg kvercetin vagy placebo kaptak táplálék-kiegészítésként 12 héten keresztül. Miközben a kvercetinnel történő táplálék-kiegészítés szignifikánsan növelte a plazma kvercetin szintjeit, nem volt hatása az immunfunkció mértékére. A kvercetin (100 mg/nap) nem változtatta meg az immunfunkció különböző mutatóiban a testgyakorlás által előidézett változásokat három napos intenzív testgyakorlást követően az edzésben lévő sportolóknál, de jelentősen csökkentette az URTI előfordulását (20 alanyból 1 az aktív alanyoknál szemben a 20-ból 9-cel a placebo csoportban) a két hetes testgyakorlást követő időszak során. A kimerítő testgyakorlás által kiváltott immunrendszer-zavarra gyakorolt hatás hasonló hiányát tapasztalták olyan alanyoknál, akik napi 1000 mg kvercetin szedtek a 160 km-es Western States Endurance Run-t (Nyugati Államok Állóképességi Futása) megelőzően három hétig, alatta és azt követően két hétig. Ebben a kutatásban azonban nem volt különbség a versenyt követő betegségi rátákban a kvercetin és a placebo csoportok között.

Számos olyan, emberek körében végzett kutatás van, amely a kvercetin és immunmoduláló hatásai közötti korrelációt vizsgálja. A kvercetin valóban csökkenti a betegségek előfordulását az intenzív testgyakorlást követően. És még valami: Nieman és munkatársai kettős-vak feltételek mellett kimutatták, hogy a csak 1000 mg kvercetinnel történő táplálék-kiegészítés egy három napos időtartamú 3 órás téli kerékpározás előtt három hétig, annak során és két héttel azt követően, az URTI markánsan alacsonyabb előfordulását eredményezte az edzett alanyoknál az intenzív tréninget követő két hét során, de nem volt hatása a testgyakorlás által kiváltott immun-diszfunkcióra, gyulladásra és oxidatív stresszre.

A szakirodalom alátámasztja a kvercetin anti-patogén képességeit, amikor együtt tenyésztjük a célsejtekkel és patogének széles spektrumával, beleértve az URTI-hez kapcsolódó rinovírusokat, adenovírusokat és koronavírusokat. A két vagy több flavonoid együttes bevétele növeli biológiai hasznosulásukat és az immunitásra gyakorolt hatásuk eredményességét. Nieman és munkatársai meghatározták az 1000 mg/nap kvercetin két hetes szedésének a testgyakorlásra és a vázizomzat mitokondriális biogenezisére gyakorolt hatását nem edzett fiatal felnőtt férfiaknál a placebóval összehasonlítva. A testgyakorlást követően jelentősen csökkentette mind a gyulladás, mind pedig az oxidatív stressz mutatószámait a granulocita oxidatív robbantási aktivitás tartós megnövelésével. Összefoglalva: a kvercetin

sikeresen csökkentette a testedzéssel stresszelt atléták megbetegedési arányát, valamint tartósan fokozta a veleszületett immunfunkciót.

A legtöbb *in vitro* kutatás felveti, hogy a kvercetin gyulladásgátló és immunjavító tulajdonságokkal rendelkezik. Azonban egy kettős vak, placebóval ellenőrzött randomizált kísérletből származó eredmények azt jelezték, hogy a 12 napig tartó 500 és 1000 mg/nap kvercetines táplálék-kiegészítés szignifikánsan növelte a plazma kvercetin szinteket, de nem volt hatása a veleszületett immunfunkció és a gyulladás mérőszámaira a közösségi házakban lakó felnőtt nőknél.

A kvercetinnek a gyulladásra és az immunfunkcióra gyakorolt *in vivo* fő hatását a 2. táblázat foglalja össze.

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a kvercetin gyulladásgátlást és immunnövelést mutat *in vitro* (sejtek) és *in vivo* (állatok), azonban a humán kutatások nem teljesen támasztják alá ezeket a sejtekből és állatoktól származó eredményeket. Az a hatás, amelyben a kvercetin immunerősítőként működik az embereknél, további igazolást igényel a jövőbeni széleskörű alkalmazás számára.

2. táblázat A kvercetinnek a gyulladásra és az immunfunkcióra *in vivo* gyakorolt fő hatásainak összefoglalása

| Dózis                                                                                    | Alanyok                     | Hatás<br>Állatok                                                          | Mechanizmus                                                                                                                                                                   | Referencia |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 10 mg/kg étrend                                                                          | Patkány                     | Gyulladásgátló                                                            | A prosztanoid szintézis és a citokin termelés modulációja                                                                                                                     | [60]       |
| 0,8 %-os étrend                                                                          | C57BL/6J egér               |                                                                           | Az energiafelhasználás növelése; az interferon- $\gamma$ , az interleukin-1 $\alpha$ és az interleukin-4 csökkentése                                                          | [61]       |
| 10 mg/testsúly kg                                                                        | Zucker patkány              |                                                                           | A vizcerális zsírszövet által indukálható nitrogén monoxid szintáz kifejeződés alulszabályozása, az endoteliális nitrogén monoxid szintáz kifejeződés növekedése              | [62]       |
| 160 mg/testsúly kg (szájon át történő beadás)<br>60 mg/kg (intrakután beadott injekciók) | Lewis patkány               |                                                                           | A makrofágból származó citokinek és nitrogén monoxid gátlása                                                                                                                  | [63]       |
| 10 és 40 mg testsúly kg                                                                  | Egér                        |                                                                           | A citokin (interleukin-1 $\beta$ és interleukin-6) szekréció megnövekedése                                                                                                    | [66]       |
| 5-100 mikromol /testsúly kg (intraperitoneálisan beadva) 25 $\mu$ mol/kg                 | Wistar patkány              | Az akut gerincvelő sérülés és a motoros funkció funkcionális helyreállása | A másodlagos károsodás csökkenése vas-keláció révén. Nincs hatás                                                                                                              | [64, 65]   |
| 0,05 %-os étrend                                                                         | C5/BL/6J egér               |                                                                           | Az immunsejtek akkumulációjának és aktiválódásának elnyomása. Az oxidatív stressz és az NF $\kappa$ B aktivitás elnyomása                                                     | [70]       |
| 50, 100, 150 mg/ testsúly kg                                                             | Wistar patkány              |                                                                           | Az aszpartát transzamináz, a kreatinin kináz, a nitrogén monoxid szintáz, az interleukin-10, az interleukin-1, az interleukin-8 és a laktát dehidrogenáz aktivitás növekedése | [59]       |
| 50 mg/kg                                                                                 | Sprague-Dawley (SD) patkány | Az izoproterenol által előidézett immunfunkció károsodás csökkenése. Az   | Az endogén antioxidáns enzimek aktivitásának növekedése és a szabad gyök képződés gátlása                                                                                     | [67]       |

|                                             |                        |                                                                                                                                |                                                                                                       |      |
|---------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 50 vagy 100 µg                              | SJL/J egér             | agykárosodás csökkenése és neuroprotekción, kísérleti allergiás encephalomyelitis, kísérleti autoimmun miokarditisz            | Az interleukin-12 jelátvitel és a Th1 differenciálódás gátlása                                        | [68] |
| 10 vagy 20 mg/kg (szájon át történő beadás) | Dark Agouti patkány    |                                                                                                                                | A gyulladásokeltő (TNF-α és IL-17) és/vagy a gyulladásokeltő (IL-10) citokin termelés interferenciája | [69] |
| <b>Humán</b>                                |                        |                                                                                                                                |                                                                                                       |      |
| 50 és 100 mg/fő                             | Idősebb emberi alanyok | Gyulladásokeltő tulajdonságok                                                                                                  | A proteasóma (nitrogén monoxid, C-reaktív protein, γ-glutamyltranszferáz) aktivitás gátlása           | [71] |
| 500 és 1000 mg/nap                          | Emberi alany           | A felső légúti fertőzés és az összes beteg nap csökkenése; javulás a 12 perces futószalagon töltött idő teszt teljesítményében | Nincs hatás                                                                                           | [72] |
| 1000 mg/nap                                 | Ember a futószalagon   |                                                                                                                                | Nincs hatás                                                                                           | [76] |
| 500 és 1000 mg/nap                          | Emberi alany           | Nincs hatás a veseszűletett immunfunkcióra vagy                                                                                | Nincs hatás                                                                                           | [73] |
| 1000 mg/nap                                 | Emberi kerékpáros      | gyulladásra, a                                                                                                                 | Nincs hatás                                                                                           | [74] |
| 1000 mg/nap                                 | Emberi futó            |                                                                                                                                | Nincs hatás                                                                                           | [75] |
| 1000 mg/nap                                 | Emberi kerékpáros      | megbetegedési arányra                                                                                                          | Nincs hatás                                                                                           | [77] |



## 6. Összefoglalás

Mint széles körben elterjedt flavonoid, a kvercetin biztonságos étrendi kiegészítő, ami az állatokra gyakorolt biológiai hatásainak széles körén alapszik. Ezeknek a hatásoknak az eredményei azonban nem konzisztensek, és a kimenetek alapos értékelést igényelnek, mert függenek az alany típusától és egészségi szintjétől. Összefoglalva: határozottan tudjuk, hogy a kvercetin glikozid sokkal hatékonyabb, mint a kvercetin más formái. A szakirodalom többségében találunk hivatkozásokat a kvercetinnel történő tartós táplálék-kiegészítés kedvező hatásaira.

A jövőbeni feladatok közül az egyik nagy kihívást a kvercetin optimális kedvező hatásainak vizsgálata jelenti, különösen tekintettel a tartós bevitelre vonatkozó ajánlásokra. Egy szénhidráatos italnak például kedvezőbb hatásai lehetnek, mint egy tiszta kvercetin készítménynek. Az ezen a területen végzett kutatási munka feladata tovább folytatni a megfelelő eredmények, adagolási rezsimek és adjuvánsok meghatározását, amelyek erősíthetik a kvercetin megfigyelt biológiai hatásait *in vivo*.