

# Pregled bioloških aktivnosti kvercetina

---

**Mirosavljević, Marija**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of Chemistry / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za kemiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:182:493982>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-19**

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Department of Chemistry, Osijek](#)



Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Odjel za kemiju

Diplomski sveučilišni studij kemije

Marija Miroslavljević

**Pregled bioloških aktivnosti kvercetina**

Diplomski rad

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera

Odjel za kemiju

Diplomski sveučilišni studij kemije

Marija Miroslavljević

**Pregled bioloških aktivnosti kvercetina**

Diplomski rad

Mentor: doc. dr. sc. Ana Amić

Osijek, 2021.

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

Odjel za kemiju

Diplomski studij kemije

Znanstveno područje: Prirodne znanosti

Znanstveno polje: Kemija

## PREGLED BIOLOŠKIH AKTIVNOSTI KVERCETINA

Marija Mirosavljević

**Rad je izrađen na:** Odjelu za kemiju, Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku

**Mentor:** doc. dr. sc. Ana Amić

### Sažetak

Kvercetin (2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksikromen-4-on) je flavonoid koji je u prirodi prisutan u mnogim biljkama u obliku glikozida. Glavne skupine derivata kvercetina su kvercetin O-glikozidi, a najčešće mjesto glikolizacije nalazi se na C3. Cilj rada je detaljno predstaviti osnovne informacije o kvercetinu; njegovu strukturu i svojstva, biokemiju i sintezu, biodostupnost te metabolizam. Analizirane su znanstvene studije koje istražuju bioaktivnost kvercetina te je dan sistematski uvid u značaj i utjecaj prehrane bogate kvercetinom na zdravlje, kao i interakcije kvercetina s lijekovima i njegova potencijalna toksičnost. Kvercetin se smatra snažnim antioksidansom s izraženom sposobnosti uklanjanja slobodnih radikala i keliranja prijelaznih metalnih iona. Osim antioksidacijskih, kvercetin posjeduje i antivirusna, antikancerogena, protuupalna i brojna druga farmakološki značajna svojstva koja su detaljnije objašnjena u radu. U radu su uspoređeni rezultati znanstvenih studija koje ispituju oprečno djelovanje kvercetina, a analizirana istraživanja su pokazala da je kvercetin, ovisno o dozi, potencijalno sredstvo za prevenciju i liječenje raznih bolesti, kao što su neurodegenerativne i kardovaskularne bolesti te mnoge druge.

**Diplomski rad obuhvaća:** 44 stranice, 6 slika, 106 literaturna navoda i 1 prilog

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** antioksidansi / bioaktivnost / flavonoidi / kvercetin / oksidansi

**Rad prihvaćen:**

### Stručno povjerenstvo za ocjenu:

1. doc. dr. sc. Olivera Galović, predsjednica
2. doc. dr. sc. Ana Amić, mentorica i članica
3. doc. dr. sc. Anamarija Stanković, članica
4. izv. prof. dr. sc. Martina Medvidović-Kosanović, zamjena člana

**Rad je pohranjen:** u Knjižnici Odjela za kemiju, Franje Kuhača 20, Osijek

Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

Department of Chemistry

Graduate Study of Chemistry

Scientific Area: Natural Sciences

Field: Chemistry

## REVIEW OF BIOLOGICAL ACTIVITIES OF QUERCETIN

Marija Mirosavljević

**Thesis completed at:** Department of Chemistry, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek

**Supervisor:** Assist. Prof. Ana Amić, PhD

### Abstract

Quercetin (2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4-H-1-benzopyran-4-one) is a flavonoid present in the plant kingdom in the glycoside form. Main group of quercetin derivatives are quercetin *O*-glycosides, and the main place where glycosylation occurs is C3. The aim of the thesis was to present in details main information regarding quercetin structure and properties, biochemistry and synthesis, bioavailability and metabolism. Scientific studies on quercetin bioactivity were analysed and an insight on the importance and impact of a diet rich in quercetin on health was given, interactions of quercetin with medication and its potential toxic effect were also discussed. Quercetin is considered as a powerful antioxidant with a pronounced capability of free radical elimination and chelation of metals. Aside from antioxidant, quercetin also possesses antiviral, anticancer, anti-inflammatory and other pharmacologically significant properties that were also discussed in the thesis. Results of scientific studies that deal with opposed activity of quercetin were also analysed, and they showed that, depending on the dosage, quercetin is a potential remedy for the prevention and treatment of various illnesses, such as neurodegenerative and cardiovascular and many other.

**Thesis includes:** 44 pages, 6 figures, 106 references, 1 appendix

**Original in:** Croatian language

**Keywords:** antioxidants / bioactivity / flavonoids / oxidants / quercetin

**Thesis accepted:**

**Reviewers:**

1. Assist. Prof. Olivera Galović, PhD, chair
2. Assist. Prof. Ana Amić, PhD, supervisor and member
3. Assist. Prof. Anamarija Stanković, PhD, member
4. Assoc. Prof. Martina Medvidović-Kosanović, substitute member

**Thesis deposited:** at the Library of Department of Chemistry, Franje Kuhača 20, Osijek

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. KVERCETIN .....	2
2.1. Kemijska struktura i svojstva kvercetina .....	2
2.2. Biokemija i biosinteza kvercetina .....	5
2.3. Biodostupnost i metabolizam kvercetina .....	6
3. BIOLOŠKA AKTIVNOST KVERCETINA .....	9
3.1. Antioksidacijska aktivnost kvercetina .....	9
3.2. Antimikrobna i antiparazitska aktivnost kvercetina .....	11
3.3. Antitumorska, antikancerogena i antiapoptotska aktivnost kvercetina .....	12
3.4. Protuupalna aktivnost kvercetina .....	14
3.5. Inhibicija aktivnosti pojedinih enzima .....	16
4. ZNAČAJ KVERCETINA ZA ZDRAVLJE I TERAPEUTSKA PRIMJENA KVERCETINA .....	18
4.1. Antialergijski, imunomodulatorni i imunosupresivni učinci kvercetina .....	19
4.2. Kardiovaskularni zaštitni učinci kvercetina .....	22
4.3. Zaštita od neurodegenerativnih bolesti .....	23
4.4. Kvercetin i <i>diabetes mellitus</i> .....	24
4.5. Kvercetin i rak .....	26
4.6. Kratki pregled ostalih učinaka kvercetina .....	26
5. INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA I TOKSIČNOST KVERCETINA .....	29
6. ZAKLJUČAK .....	32
7. LITERATURNI VRELA .....	34
8. ŽIVOTOPIS .....	40
9. PRILOG .....	42
9.1. Pops kratica .....	42

## 1. UVOD

Flavonoidi su prirodni heterociklički spojevi, sekundarni biljni metaboliti, koji posjeduju širok spektar bioloških aktivnosti. Prema kemijskoj strukturi dijele se na 6 skupina: flavonole, flavone, flavanone, flavanole, izoflavone i antocijanidine. Kvercetin pripada flavonolima, a on posjeduje dva prstena, A i B, koji su međusobno povezani prstenom koji sadrži kisik. Kvercetin je široko rasprostranjen u biljnom carstvu u kojima se nalazi u obliku glikozida. Neki od glavnih biljnih izvora kvercetina su luk, jabuke i čaj [1].

Kvercetin je svestrana molekula s mnogim farmakološki značajnim aktivnostima. Ekstrakt kvercetina široko je rasprostranjen i koristi se kao dodatak prehrani i kao terapijski sastojak za liječenje mnogih bolesti [2].

U radu će biti opisane karakteristike kvercetina; njegova struktura i svojstva, biokemija i biosinteza te dostupnost i metabolizam. Zatim, detaljan prikaz bioloških aktivnosti spoja od kojih se najviše ističe antioksidacijska aktivnost budući da sa tom sposobnošću kvercetin uklanja slobodne radikale koji su uzrok mnogih bolesti, osim toga posjeduje i antimikrobnu, antiparazitsku aktivnost, potom antitumorsku, antikancerogenu, antiapoptosku i protuupalnu aktivnost. Kvercetin može također inhibirati pojedine enzime zahvaljujući svojim antivirusnim učincima. Kao takav, kvercetin je vrlo značajan spoj u prevenciji i liječenju raznih oboljenja poput alergija, kardiovaskularnih i neurodegenerativnih bolesti, dijabetesa i raka.

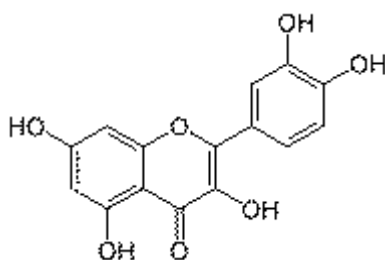
Kvercetin ima veliki potencijal za liječenje raznih bolesti, no potrebno je u budućnosti provesti više istraživanja na zdravim pojedincima i pacijentima kako bi se taj potencijal mogao sa sigurnošću iskoristiti na ljudskoj populaciji.

## 2. KVERCETIN

Flavonoli kvercetiniskog tipa (prvenstveno kvercetin glikozidi), najzastupljeniji od molekula flavonoida, široko su rasprostranjeni u biljnom carstvu. Pronalazimo ih u bobičastom voću, jabukama, grožđu, luku, rajčici, mnogim sjemenkama i orašastim plodovima, cvijeću, kori i lišću. Također ih nalazimo u ljekovitim biljkama kao što su *Ginko biloba* L., *Hypericum perforatum* L. i *Sambucus canadensis* L. Kvercetin je prisutan i u raznim vrstama meda. U crvenom luku, veće koncentracije kvercetina javljaju se u dijelu biljke koji je najbliži korijenu, tako da potonji dio biljke sadrži najveću koncentraciju kvercetina. Unos flavonoida prehranom razlikuje se u različitim zemljama, a kreće se od 50 do 800 mg/dan (kvercetin čini 75 % od unesenih flavonoida), ovisno o konzumaciji voća, povrća i čaja. Luk, čaj i jabuke sadržavaju najveće količine kvercetina te su njegov najvažniji izvor [1].

### 2.1. Kemijska struktura i svojstva kvercetina

Termin „kvercetin“ potječe od latinske riječi *quercetum* što u prijevodu znači hrastova šuma, a koristi se od 1875. godine. S kemijskog gledišta, kvercetin pripada klasi flavonoida, točnije flavonolima [2]. Kemijsko ime prema IUPAC-u je 2-(3,4-dihidroksifenil)-3,5,7-trihidroksikromen-4-on, a često se koriste i sljedeća imena: 3,3',4',5,7-pentahidroksiflavanon (3,3',4',5,7-pentahidroksi-2-fenilkloromen-4-on) [3].



Slika 1. Struktura kvercetina [2].

Kvercetin, koji se u prirodi najčešće nalazi u obliku glikozida, sastoji se od dva aromatska prstena, A i B, koji su međusobno povezani heterocikličkim prstenom koji sadrži kisik (Slika 1.). U reakciji sa slobodnim radikalima, darivanjem protona i sam postaje slobodni radikal, no kao takav nije jako reaktivan zbog stabilizacije



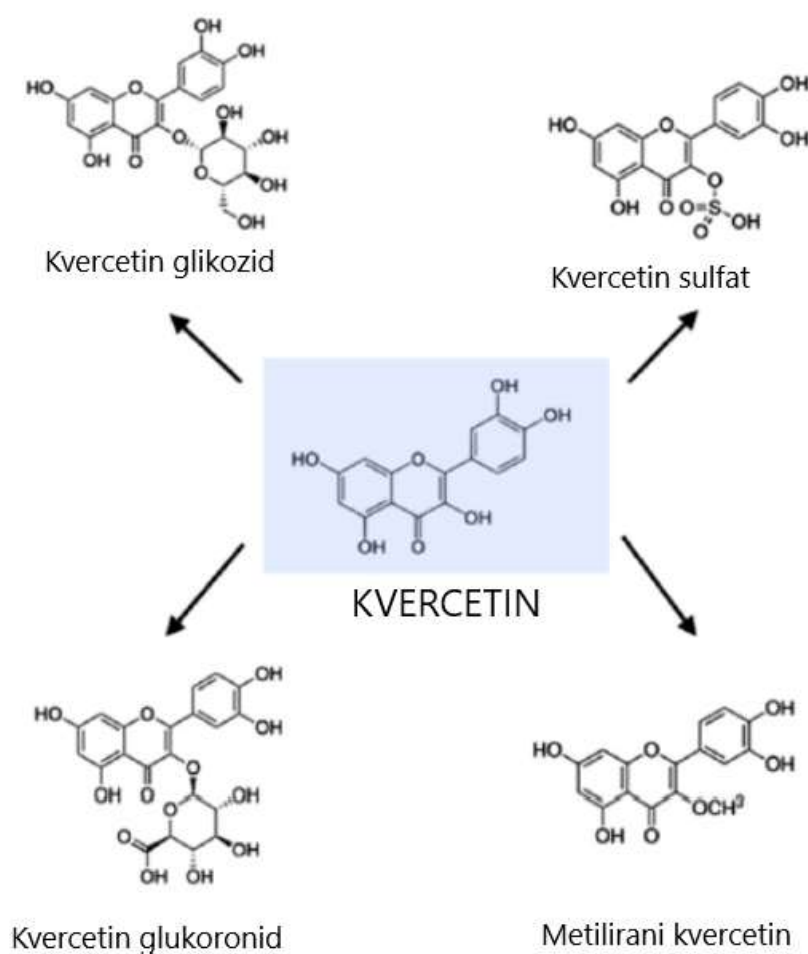
delokalizacijom nesparenog elektrona. Za antioksidacijsko djelovanje i održavanje stabilnosti u reakciji sa slobodnim radikalima odgovorne su *o*-dihidroksilne skupine u prstenu B, 4-okso skupina u konjugaciji s 2,3-alkenom i 3- i 5-hidroksilne skupine [4].

Kvercetin ima pet hidroksilnih skupina. Na položaju 2 kromenskog prstena, nalazi se benzenski prsten s kateholnom skupinom (*orto* izomer dvije hidroksilne skupine) koje se nalaze na položajima C3 i C4 (označeni kao 3' i 4' u imenovanju), a na položaju C3 kromenski se prsten konjugira s hidroksilnom skupinom. Benzenski prsten, odnosno hidroksilne skupine na prstenu, igra ključnu ulogu u hvatanju slobodnih radikala doniranjem vodikovih atoma. Dvije hidroksilne skupine u kromenskom prstenu (C5 i C7) uzrokuju porast elektronske gustoće u tom prstenu, što objašnjava aktivaciju kateholne skupine u benzenskom prstenu (C3 i C4). Prisutnost dviju hidroksilnih skupina u kateholnoj skupini omogućuje njihovu oksidaciju u relativno stabilan fenoksilni radikal kvercetina (jednoelektronska oksidacija) i stabilni *orto*-kinon (dvoelektronska oksidacija) [3].

Obje hidroksilne skupine na kateholu mogu sudjelovati u vezivanju metalnih iona. U heterocikličkom prstenu postoje tri hidroksilne skupine, jedna karbonilna i dvostruka veza između C2 i C3 atoma, što daje efekt konjugacije. Ove skupine imaju vodeću ulogu u keliranju metala. Dvostruka veza između C2 i C3 atoma u kromenskom prstenu u kombinaciji s karbonilnom skupinom na položaju C4 (4-okso skupina) povećava sposobnost kvercetina da uklanja slobodne radikale. C2-C3 dvostruka veza čini heterociklički prsten koplanarnim i uzrokuje nastajanje fenoksilnog radikala i kinona kao rezultat reakcije kvercetina s dvije molekule slobodnih radikala. C4 karbonilna skupina osigurava dodatnu spregnutu dvostruku vezu u kromenskom prstenu, koja doprinosi stabilizaciji radikala delokalizacijom elektrona u svim prstenima kvercetina. C5 hidroksilna skupina može povećati kapacitet kvercetina za uklanjanje slobodnih radikala i na taj način doprinijeti povećanoj stabilnosti fenoksilnog radikala. Konjugacija tri hidroksilne skupine na položajima C3, C5 i C7 u kromenskom prstenu određuje lokalizaciju reaktivnog centra na C3 hidroksilnoj skupini koja je pojačana doniranjem elektrona iz C5 i C7 skupina. Struktura kvercetina zaslužna je za njegova antiradikalna i metal-kelirajuća svojstva i dovodi do njegovih dobrih antioksidacijskih svojstava. Štoviše, struktura kvercetina određuje i njegov potencijal da djeluje kao inhibitor enzima [3].

Glavne skupine derivata kvercetina su kvercetin *O*-glikozidi (Slika 2.). Imaju oblik kristala ili praha žute boje i slabo su topljivi u vodi. Kvercetin *O*-glikozidi su derivati s minimalno jednom *O*-glikozidnom vezom. Mnoge vrste biljaka i povrća sadrže te

glikozide, a najčešće mjesto glikolizacije nalazi se na C3. Povezani monosaharidi mogu biti glukoza, galaktoza i ksiloza. U grahu, kadulji i heljdi pronađen je kvercetin 3-*O*-glukozid, u brusnici i šljivi pronađen je kvercetin 3-*O*-galaktozid, a u plodu manga nalazi se kvercetin 3-*O*-ksilozid. U biljkama su također prisutni i disaharidni oblici derivata kvercetina kao što je rutin (kvercetin 3-*O*-ramnozilglukozid) pronađen u trešnjama, špinatu, grožđu i suhim šljivama. Druga mjesta glikolizacije u derivatima kvercetina mogu biti na hidroksilnoj skupini na C7 i C4. Na primjer, mjesto glikolizacije kvercetina 7-*O*-glukozida koji je prisutan u grahu, nalazi se na ugljiku C7. U luku je prisutan derivat kvercetina s mjestom glikolizacije na ugljiku C4 [5].



Slika 2. Molekulska struktura kvercetina i uobičajenih formi kvercetina [1].

Kvercetin je aglikon kojem, za razliku od spoja koji se može naći u prirodi, nedostaje vezani šećer. To je limunsko žuti igličasti kristal, potpuno netopljiv u hladnoj vodi, djelomično topljiv u vrućoj vodi, a prilično dobro topljiv u alkoholu i lipidima. Molekulska

masa mu je 302,24 g/mol, talište je pri 316 °C, a molekulska formula je C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub>. Glikozid kvercetina nastaje vezivanjem šećera (glukoza, ramnoza ili rutinoza) kao zamjena za jednu od OH skupina (obično na položaju C3). Priključena glikozidna veza može promijeniti topljivost, apsorpciju i *in vivo* učinke nastalog spoja. Općenito se pojam kvercetina treba koristiti za opisivanje isključivo aglikona, međutim naziv se koristi i za opisivanje molekule tipa kvercetina, uključujući njegove glikozide [1].

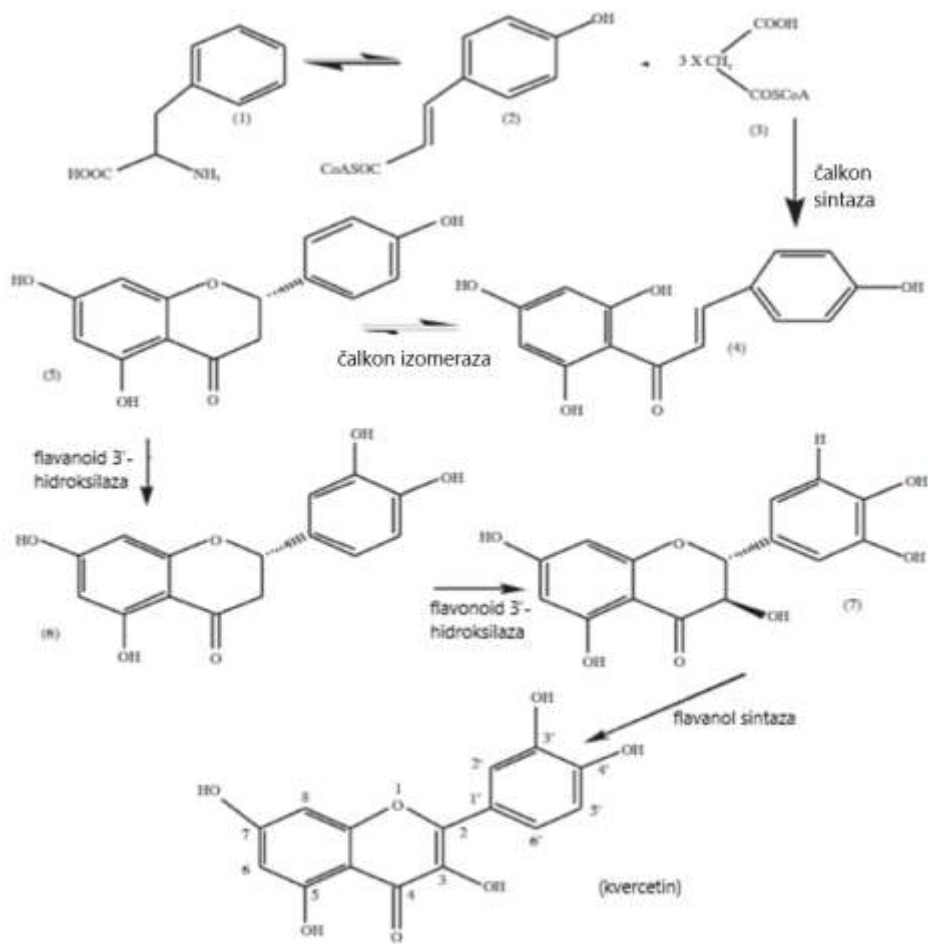
Kvercetin je svestrana molekula s mnogim farmakološkim svojstvima, uključujući antioksidacijska, antivirusna, antikancerogena, protuupalna svojstva i brojna druga koja će detaljnije biti objašnjena u idućem poglavlju [6].

## 2.2. Biokemija i biosinteza kvercetina

Biosinteza flavonoida je obrambeni odgovor biljke na oštećenja izazvana okolišnim čimbenicima. Flavonoidi se izlučuju u većim količinama kao odgovor na UV zračenje, a osobito je povećana sinteza kvercetin-3-*O*- $\beta$ -glukoronida pri izlaganju spomenutom zračenju [4].

Upravo je spomenuti glukoronid jedan od glavnih metabolita kvercetina u ljudskoj plazmi. U plazmi, ovaj se spoj ponaša kao nosač kvercetina, koji je dekonjugiran *in situ* putem  $\beta$ -glukuronidaze i oslobađa aktivni aglikon kao konačni efektor. Tijekom ovog postupka, glukuronidni konjugati kvercetina ne funkcioniraju samo kao detoksificirani metaboliti, već kao i intermedijarni transportni metaboliti plazme koji mogu zaštititi kvercetin od njegovog metabolizma i pomažu u prenošenju flavonoida u tkiva gdje se oslobađa aglikon [7].

Koraci uključeni u biosintezu kvercetina sažeti su na Slici 3. Ovdje se fenilalanin (1) pretvara u 4-kumaroil-CoA (2) u nizu koraka poznatih kao fenilpropanoidni put upotrebom enzima fenilalanin amonijak-lijaze, cinamat-4-hidroksilaze i 4-kumeroul-CoA ligaze. Tada se 4-kumaroil kombinira s tri molekule malonil-CoA (3) upotrebom 7,2'-dihidroksi-4'-metoksiizoflavanol sintaze što dovodi do stvaranja tetrahidroksičalkona (4). Potom se tetrahidroksičalkon pretvara u naringenin (5) pomoću čalkon izomeraze. Zatim, uz pomoć enzima flavanoid 3'-hidroksilaze, naringenin se pretvara u eriodiktiol (6). Nastali spoj se uz pomoć flavanon 3-hidroksilaze pretvara u dihidroksikvercetin (8), koji se na kraju pretvara u kvercetin [8].



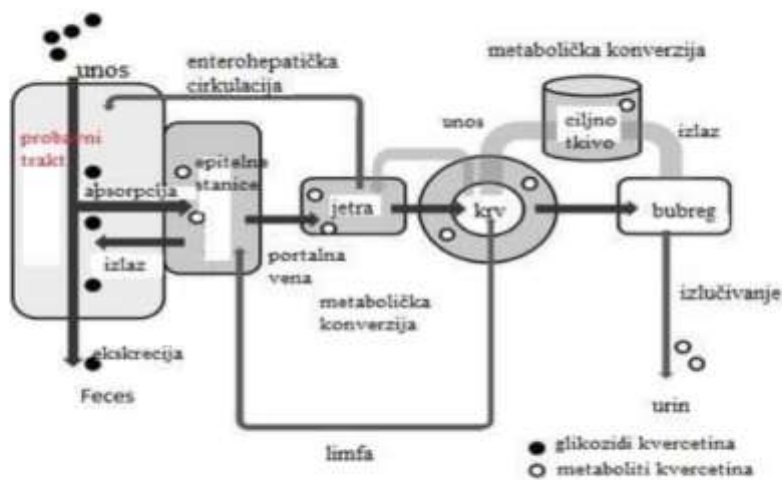
Slika 3. Biosinteza kvercetina [8]. Legenda: (1) Fenilalanin; (2) 4-kumaroil-CoA; (3) malonil-CoA; (4) tetrahidroksičalkon; (5) naringenin; (6) eriodiktol; (7) dihidrokvercetin [8].

### 2.3. Biodostupnost i metabolizam kvercetina

Kvercetin velikim dijelom ulazi u prehranu kao konjugirani glikozid. Zbog hidrofilnih svojstava glikozida, zajedno s relativno visokim molekulskim masama, izravna apsorpcija ovih glikozida je zanemariva. Osim toga, vrsta glikozida utječe na njegovu bioraspoloživost. Kvercetin 3-glukozid (izokvercitrin) i kvercetin-4'-glukozid mogu se hidrolizirati  $\beta$ -glukozidazama u tankom crijevu. Ostali glikozidi uglavnom ulaze u debelo crijevo nepromijenjeni gdje se podvrgavaju hidrolizi mikrofloralnim hidrolazama. Suprotno tomu, kvercetin rutinozidi, ramnozidi i galaktozidi nisu učinkovito hidrolizirani u crijevima. Umjesto toga, ovi se metaboliti kvercetina razgrađuju rezidentnim

enterobakterijama prisutnim u debelom crijevu. Samo se mali postotak oslobođenog kvercetina apsorbira, budući da većina prolazi kroz bakterijski posredovanu fisiju C prstena [9].

Slobodni aglikon u lumenu tankog crijeva ostaje topljiv u okolnim tekućinama tako da onda prolazi kroz enterocite pasivnim transportom. Aglikon prolazi kroz fazu II metabolizma u enterocitima. Reakcije faze II uključuju metilaciju, glukuronidaciju i sulfaciju, a nastali metaboliti ulaze u portalnu cirkulaciju. Mala frakcija ostaje u gastrointestinalnom traktu, koja može djelovati kao inhibitor apsorpcije glukoze u crijevima i kao inhibitor glikoproteina koji služe za eliminaciju mnogih lijekova (Slika 4.) [9].



Slika 4. Prikaz metabolizma kvercetina [10].

Kvercetin i njegovi brojni metaboliti prolaze fazu I metabolizma u jetri. Ovdje se odvija nekoliko reakcija, uključujući oksidaciju, redukciju i hidrolizu, kojima se stvaraju metaboliti spremni za fazu II metabolizma. Metaboliti topivi u vodi mogu se ukloniti putem bubrega ili mogu sudjelovati u enterohepatičkoj cirkulaciji. Konjugirani metaboliti kvercetina vezani su za serumski albumin i cirkuliraju u krvotok [9].

Istraživanja Hollman i sur (1997) i Graefea i sur. (2001) pokazala su da se kvercetin-3-glukozid i kvercetin-4'-glukozid nakon unosa brzo apsorbiraju (dosegnute najviše

koncentracije u plazmi nakon 0,7 h), dok su najviše koncentracije kvercetina dosegnute 7-9 h nakon unosa rutina. U oba slučaja, u krvnoj plazmi nema slobodnog kvercetina, već je u plazmi detektiran samo kvercetin glukuronid. Međutim, dokazano je da konjugati kvercetina zadržavaju antioksidacijska svojstva. Nakon suplementacije kvercetina, pokazano je da se koncentracija metabolita može povećati do visokog nanomolarnog ili niskog mikromolarnog raspona [11, 12]. Istraživanje Manach i sur. (2005) pokazalo je da je poluživot metabolita kvercetina visok (11-28 h), što sugerira da znatne koncentracije u plazmi mogu biti postignute nakon ponovnog uzimanja kvercetina [13].

Unatoč brojnim istraživanjima koja ističu blagotvorne učinke kvercetina u mitohondrijima (Lang i Racker (1974); Di Pietro i sur. (1975); Bindokas i sur. (1996); Silva i sur. (2002); Brini (2003); Orrenius i sur. (2003); Dorta i sur. (2005); Hajnóczky i sur. (2005); Gomes i sur. (2005); Kudin i sur. (2005); Mattarei i sur. (2008); De Marchi i sur. (2009); Biasutto i sur. (2010); Sassi i sur. (2012); Durante i sur. (2013)), ostaje nejasno jesu li ti učinci posredovani aglikonom ili njegovim metabolitima. Predloženo je da kvercetin-3-*O*-glukoronid može predstavljati izvor aglikona, koji se tijekom upale može osloboditi djelovanjem enzima  $\beta$ -glukuronidaza iz tkiva. Na temelju ove hipoteze, glukuronizirani derivati transportiraju kvercetin i njegove metilirane oblike, slobodni aglikoni odlaze u tkivo, posredujući tako zaštitni odgovor [14-28].

### 3. BIOLOŠKA AKTIVNOST KVERCETINA

Ekstrakt kvercetina široko je rasprostranjen i koristi se kao dodatak prehrani i kao terapijski sastojak za liječenje mnogih bolesti. Kvercetin pomaže smanjiti peroksidaciju lipida, agregaciju trombocita i kapilarnu propusnost i može se koristiti u liječenju pretilosti i dijabetesa tipa 2. Kvercetin smanjuje atrofiju skeletnih mišića izazvanu pretilošću na način da inhibira upalne receptore i njihove signalne putove. Koristi se za sprječavanje upala mišića koje su također izazvane pretilošću i za sprječavanje sarkopenije<sup>1</sup> [29].

Ying i sur. (2020) sugerirali su da kvercetin može smanjiti razinu malondialdehida i NO promjenom aktivnosti antioksidativnih enzima, tako da aktivira ekspresiju gena povezanih sa signalnim putem PI3K/PKB, regulira metabolizam glukoze, smanji oksidativno oštećenje i djeluje zaštitno na askorbinsku kiselinu (i terapiju askorbinskom kiselinom) [30].

Moreno i sur. (2006) utvrdili su da je kvercetin učinkovit antiparazitik, a taj učinak je povezan s uništavanjem funkcije mitohondrija i inhibicijom važnih enzima i molekula, uključujući proteine toplinskog šoka (engl. *Heat-Shock Protein*, HSP), acetilkolinesterazu, DNA topoizomeraze i kinaze [31].

Uz to, kvercetin može obrnuti kognitivna oštećenja i poboljšati pamćenje u procesu starenja. Kvercetin pomaže u sanaciji antioksidacijskih oštećenja i simptoma neuroinflamacije, pa je potencijalni terapijski kandidat za liječenje neuroloških bolesti i kognitivnih oštećenja. Kvercetin također može ublažiti oštećenje živaca nastalo teškim metalima, poput olova i žive, te kemikalijama, poput insekticida endosulfana [32].

#### 3.1. Antioksidacijska aktivnost kvercetina

Kvercetin se smatra snažnim antioksidansom zbog izražene sposobnosti uklanjanja slobodnih radikala i keliranja prijelaznih metalnih iona. Antioksidacijski potencijal kvercetina pripisuje se prisutnosti brojnih OH skupina i konjugirajuće p vezne orbitale, posebno kateholnoj skupini u B prstenu i OH skupini na položaju 3 u prstenu A. Osim antioksidacijske, kvercetin pokazuje i prooksidacijsku aktivnost, što ovisi o redoks stanju stanice i koncentraciji kvercetina. Naime, utvrđeno je antioksidacijsko djelovanje

---

<sup>1</sup> Sindrom koji iznačava gubitak mišićne mase uz gubitak snage i funkcije.

kvercetin pri niskoj koncentraciji te prooksidacijsko djelovanje pri visokoj koncentraciji kvercetina [33].

Među flavonoidima, kvercetin je najmoćniji čistač reaktivnih kisikovih vrsta (engl. *Reactive Oxygen Species*, ROS), uključujući  $O_2^{\cdot -}$  i  $ONOO^-$ . Kvercetin reagira s  $O_2^{\cdot -}$  radikalom u prisutnosti peroksidaze i tvori  $H_2O_2$  i radikal semikinon, koji može oštetiti proteine, lipide i DNA što naposljetku dovodi do staničnih oštećenja. Semikinonski oblik kvercetina (kvercetin kinon, QQ) također reagira s tiolima, prvenstveno s glutationom (GSH), kako bi nastao stabilni 6-glutation-kvercetin (GSQ) kompleks. Antioksidacijsko djelovanje kvercetina ovisi o razini GSH. Visoka razina GSH potiče stvaranje GSQ, poboljšavajući antioksidacijsko djelovanje kvercetina, dok niska razina GSH povećava razinu QQ uzrokujući tako stanično oštećenje i promičući prooksidacijski učinak kvercetina [34]. Takva QQ-inducirana toksičnost dokazana je u raznim virusima u *in vitro* studijama i nedavno je definirana kao „paradoks kvercetina“, tj. dok kvercetin nudi zaštitu uklanjanjem ROS-a on se ujedno prevodi u potencijalno toksičan spoj [2].

Dobar antioksidacijski potencijal čini kvercetin dobrim inhibitorom peroksidacije lipida koja može uzrokovati razne bolesti. Naime, oksidacija lipidnih biomolekula poput lipoproteina male gustoće (engl. *Low-Density Lipoprotein*, LDL) može dovesti do stvaranja aterosklerotskih plakova koji su odgovorni za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Uz to, smatra se da oštećenje lipidnih membrana stanica mozga peroksidacijom lipida dovodi do neurodegenerativnih stanja, poput Alzheimerove i Parkinsonove bolesti. Međutim, peroksidacija lipida može biti prekinuta antioksidansima, kao što je kvercetin koji reagira sa slobodnim radikalima čime zaustavlja napredovanje peroksidacije lipida i povećava razinu glutationa (doprinosući tako sprječavanju stvaranja slobodnih radikala) [2].

Hvatanjem slobodnih radikala, kvercetin može smanjiti upalne procese u organizmu. Keliranjem kalcija, kvercetin sprječava staničnu smrt ovisnu o  $Ca^{2+}$  ionima, čime se stanice štite od oksidacijskog stresa. Begum i Terao (2002) otkrili su da aglikon kvercetina i njegovi konjugirani metaboliti (kvercetin-3-*O*- $\beta$ -glukuronid i kvercetin-3-*O*- $\beta$ -glukozid) mogu zaštititi eritrocite od štete uzrokovane pušenjem [35]. *In vivo* istraživanje Coballase-Urrutia i sur. (2013) utvrdilo je da oksidacijska oštećenja uzrokovana ugljikovim tetrakloridom mogu biti učinkovito smanjena korištenjem metanolskog ekstrakta biljke *Heterotheca inuloides* Cass, koji sadrži kvercetin [36]. Štoviše, Moretti i sur. (2012) utvrdili su da kvercetin *in vivo* inhibira *tert*-butil hidroperoksid induciranu peroksidacijom lipida u stanicama sperme [37].



Kvercetin može reagirati s metalnim ionima stvarajući kvercetin-metalne komplekse, a metalni ioni vezani za kvercetin mijenjaju njegov oksidacijski potencijal. Aktivnost kvercetina za uklanjanje radikala DPPH (2,2-difenil-1-pikrilhidrazil) povećana je u prisutnosti  $Cu^{2+}$  i  $Cr^{3+}$ , dok  $Sn^{2+}$  i  $Cd^{2+}$  smanjuju ovu aktivnost. Naime, metalni ioni se vežu za karbonilni kisik i 3-OH skupinu (C prsten) kvercetina čime se smanjuje daljnja sposobnost kvercetina da hvata dodatne slobodne radikale [5]. Ravichandran i sur. (2014) su utvrdili da kvercetin-kadmijevi kompleksi imaju veću vrijednost konstante stabilnosti ( $K_f$ ), zbog čega su predložili da se kvercetin koristi kao kelatni agens u terapiji uklanjanja toksičnih metalnih iona [38].

### 3.2. Antimikrobna i antiparazitska aktivnost kvercetina

Istraživanje Qin i sur. (2009) pokazalo je da kvercetin pokazuje širok spektar antibakterijske aktivnosti, a inhibira rast i razvoj bakterijskih kolonija i gljivica. Tako na primjer, kvercetin inhibira rast patogenih bakterija poput *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus* te patogene gljivice *Aspergillus flavus* [39]. Slične rezultate dobili su Hossion i sur. (2011), koji su ustanovili da nosintetizirani acil glukozidi kvercetina učinkovito inhibiraju rast *E. coli*, *S. aureus* i *P. aeruginosa* [40].

Antibakterijski mehanizam kvercetina uglavnom uključuje uništavanje stanične stijenke bakterija i mijenjanje propusnosti membrane, utječući na sintezu proteina i njihovu ekspresiju, smanjenje enzimskih aktivnosti i inhibiranje sinteze nukleinskih kiselina. Wang i sur. (2018) su pomoću transmisijskog elektronskog mikroskopa (engl. *Transmission Electron Microscopy*, TEM) utvrdili da kvercetin može oštetiti staničnu stijenku i membranu *S. aureus* te su dokazali da liječenje *E. coli* s kvercetinom na kraju dovodi do smrti bakterijske stanice [41].

Zhao i sur. (2015) utvrdili su da bagasa od šećerne trske (s 470 mg kvercetina/g ekstrakta polifenola) pokazuje bakteriostatsku aktivnost protiv rasta *S. aureus*, *Listeria monocytogenes*, *E. coli* i *Salmonella tifimurij* [42]. Uz to, Plaper i sur. (2003) su utvrdili da kvercetin može promijeniti aktivnost ATP-a te na taj način utjecati na rast *E. coli*. Osim toga, autori su utvrdili da kvercetin može spriječiti adheziju bakterijskih stanica, kidati ili mijenjati sastav plazma membrane, inhibirati protočne crpke i blokirati sintezu nukleinskih kiselina [43]. Jedan od načina na koji kvercetin može djelovati kao bakteriostatik je tako da

inhibira ligaciju *D*-Ala-*D*-Ala u bakterijskim stanicama, to je posljedica inhibicije enzima *D*-alanin ligaze, a čime se blokira rast bakterijskih stanica [6].

Antiparazitsko djelovanje prirodnih proizvoda pripisuje se biljnim sekundarnim metabolitima, koji uključuju i kvercetin i njegove derivate, a povezano je s poremećajem funkcioniranja mitohondrija i inhibicijom različitih važnih enzima kao što su acetilkolinesteraza, DNA topoizomeraze i kinaze. Pretpostavlja se da biljni sekundarni metaboliti potiču apoptozu parazitskih stanica, što potvrđuje porast koncentracije ROS-a i razgradnje DNA u parazitskim stanicama. Smatra se da bi neizravni biološki učinci kvercetina mogli imati antiparazitsko djelovanje, a većina znanstvenih studija ispituje antiparazitsko djelovanje kvercetina na parazitima poput *Leishmanije*, *Trypanosoma* i *Plasmodiuma* [43].

*Streptococcus suis* je gram-pozitivna bakterija koja može uzrokovati meningitis, septikemiju, endokarditis i gluhoću. Huang i sur. (2005) su otkrili da kvercetin u miševa inhibira aktivnost *suilysina*, citotoksina koji izlučuje *S. suis*, čime se smanjuje citotoksičnost izazvana ovom bakterijom i što bi moglo biti izuzetno važno u borbi protiv infekcije izazvane ovom bakterijom. Mehanizam djelovanja kvercetina uključivao je smanjenje koncentracije interleukina (IL, i to IL-1 $\beta$ , IL-6) i tumor-nekrotizirajućeg faktora alfa (engl. *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ), pa je kvercetin potencijalni kandidat za terapiju infekcije i upala povezanih s njom [44]. Osim toga, Bustos i sur. (2016) su otkrili da kvercetin učinkovitije inhibira proizvodnju ROS-a i lipidnu peroksidaciju od referentnog inhibitora, tj. od askorbinske kiseline [45].

### **3.3. Antitumorska, antikancerogena i antiapoptotska aktivnost kvercetina**

U pozadini antitumorske aktivnosti kvercetina nalaze se različiti mehanizmi, što je potvrđeno putem različitih *in vivo* i *in vitro* modela tumora. Tako na primjer kvercetin može značajno spriječiti odvijanje staničnog ciklusa, promovirati apoptozu i inhibirati angiogenezu [32]. Lee i sur. (2006) otkrili su da u humanim stanicama leukemije U937, kvercetin može zaustaviti stanični ciklus u  $G_2$  fazi (kasna faza sinteze DNA) [46], dok su Suh i sur. (2010) otkrili da kvercetin može inducirati promjenu faze  $G_0/G_1$  (predfaza DNA sinteze) u stanicama 232B4 kronične limfocitne leukemije i HOS stanicama osteosarkoma [47].

Uz to, Chou i sur. (2010) dokazali su da kvercetin utječe na regulaciju puteva povezanih s p53 u staničnom ciklusu tumorskih stanica. Otkrili su da kvercetin može

izazvati stres endoplazmatskog retikuluma i unaprijediti oslobađanje proteina p53, čime se inhibira aktivnost CDK2 (ciklin ovisne kinaze 2), ciklina A i B. Kao rezultat toga, MCF-7 stanice karcinoma dojke stagniraju u *S* fazi staničnog ciklusa [48]. Hamidullah i sur. (2015) su otkrili da u PC-3 i DU145 staničnim linijama raka prostate, liječenje kvercetin-6-*C-β-D*-glukopiranozidom može dovesti do zaustavljanja staničnog ciklusa u fazi *G*<sub>0</sub>/*G*<sub>1</sub>. Ovaj fenomen je povezan sa smanjenom ekspresijom ciklina E i D, PNCA i CDK2 te povećanom ekspresijom p21 i p27 [49].

Kvercetin može utjecati na put apoptoze stanica raka i inducirati smrt tumorskih stanica. Utvrđeno je da kvercetin može povećati ekspresiju proapoptotskog proteina i smanjiti razinu ekspresije antiapoptotskog proteina [15].

Teekaraman i sur. (2019) proučavali su ulogu kvercetina u apoptozi stanične linije PA-1 humanog metastatskog karcinoma jajnika. Rezultati ovog istraživanja su pokazali da kvercetin inducira mitohondrijski posredovanu apoptozu i tako inhibira rast stanica karcinoma [50]. Seo i sur. (2016) pokazali su da kvercetin inducira apoptozu na način da inhibira STAT3 signalizaciju pa ima potencijal primjene u prevenciji ili liječenju raka dojke [51].

Utvrđeno je da kvercetin inhibira proizvodnju receptora za vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *Vascular Endothelial Growth Factor receptor*, VEGF) i ograničava rast tumora i angiogenezu. Također inhibira lučenje metaloproteinaza matriksa (engl. *Matrix Metalloproteinase*, MMP) i ograničava invazivnost tumorskih stanica. Osim toga, kvercetin može potaknuti aktivnost enzima mikrosoma, inhibirati aktivnost citokroma P-450 i reducirati kancerogenost benzopirena putem hidroksilacije ili hidrolize [52].

Kvercetin može povećati unutarstaničnu koncentraciju  $Ca^{2+}$ , smanjiti membranski potencijal mitohondrija te izazvati apoptozu na način da potakne migraciju faktora koji izazivaju apoptozu u jezgri. Može smanjiti ekspresiju antiapoptotskog proteina Bcl2 i pojačati ekspresiju proapoptotskog proteina Bax, koji zatim inducira apoptozu stanica karcinoma. Također može promovirati aktivaciju apoptotskih enzima CASP-3 i CASP-9 te aktivirati CASP apoptozni put [52].

Kvercetin može spriječiti apoptozu kardiomiocita, koja je inducirana ishemijom i reperfuzijom miokarda. Mehanizam njegove kardiozaštitne aktivnosti povezan je s inhibicijom proteasom-peptidaze, kontrolirajući i regulirajući ključne unutarstanične procese koji vode do apoptoze [53].

Flavonoidi, pa tako i kvercetin, pokazuju i antiapoptotsku aktivnost te reguliraju i učinke na ekspresiju HSP-a koje stanica proizvodi kao odgovor na izloženost stresnim

situacijama (izlaganje niskim temperaturama, UV svjetlu, prilikom zarastanja rana ili remodeliranja tkiva i sl.). Antiapoptotska aktivnost potvrđena je na modelu osteoartritisa štakora. Osnovni uzrok bolesti je propadanje zglobne hrskavice, a rezultati ovog istraživanja pokazali su značajni pad u apoptozi hondrocita zbog čega je ovaj učinak jedan od komponenti hondroprotektivne aktivnosti kvercetina [54].

### 3.4. Protuupalna aktivnost kvercetina

Kvercetin je poznat kao snažan protuupalni spoj s izraženom gastrointestinalnom citoprotektivnom aktivnosti i koji može stabilizirati mastocite. Također, ima važnu ulogu u modulacijskom, dvofaznom i regulatornom djelovanju na upalu i imunitet, a ima i imunosupresivni učinak na funkciju dendritičnih stanica [1].

Nekoliko je *in vitro* studija (Manjeet i sur. 1999, Gerates i sur. 2007) pokazalo da kvercetin inhibira proizvodnju lipopolisaharidno (LPS)-induciranih TNF- $\alpha$  u makrofazima i LPS-induciranu proizvodnju interleukina<sup>2</sup> (IL) IL-8 u plućnim stanicama A549<sup>3</sup>. U glijalnim stanicama, kvercetin može inhibirati LPS-inducirane mRNA razine TNF- $\alpha$  i IL-1 $\alpha$ , što dovodi do smanjene stope apoptoze neurona uzrokovane mikroglijalnom aktivacijom [55, 56]. Kvercetin inhibira proizvodnju enzima koji uzrokuju upalu, kao što su ciklooksigenaze (COX) i lipoksigenaze (LOX), što onda ograničava upalu izazvanu LPS-om tako da se inhibira fosforilacija tirozina fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K)-(p85) i vezano uz to stvaranje kompleksa receptora Toll Like Receptor 4 (TLR4)/MyD88/PI3K čime se ograničava aktivaciju signalnih puteva u RAW 264.7 stanicama. Također, kvercetin može inhibirati oslobađanje proupalnih citokina, triptaza i histamina (koje je posredovano Fc $\epsilon$ RI) iz kulture mastocita hCBMC (engl. *Human Umbilical Cord Blood-Derived Cultured Mast Cell*, hCBMC); ova inhibicija uključuje i inhibiciju unosa kalcija i inhibiciju fosfo-protein kinaze C (PKC) [1].

Ispitivanje primjene kvercetina protiv upale izazvane  $H_2O_2$  pokazalo je njegove zaštitne učinke protiv upale u endotelnim stanicama HUVECs (engl. *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*, HUVECs) i naznačilo da je ovaj učinak posredovan smanjenom

---

<sup>2</sup> Kemokini koji se oslobađaju iz nekoliko vrsta stanica kao odgovor na upalu.

<sup>3</sup> Stanice humanog adenokarcinoma pluća.

regulacijom vaskularnog adhezijskog proteina 1 (engl. *Vascular Cell Adhesion Molecule 1*) i ekspresijom CD80<sup>4</sup> [1].

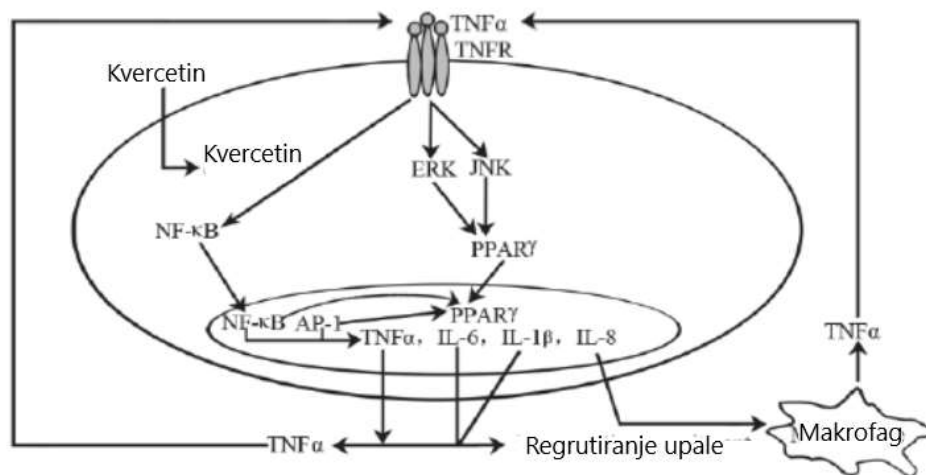
Kvercetin inducira ekspresiju gena kao i proizvodnju interferona- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) izvedenog iz stanica Th-1 (engl. *T helper*, Th) i regulira IL-4 izveden iz Th-2 stanica. Nadalje, liječenje kvercetinom povećalo je fenotipsku ekspresiju IFN- $\gamma$  stanica i smanjilo IL-4 pozitivne stanice. Ovo ukazuje da se korisni učinci kvercetina kao imunostimulatora mogu posredovati indukcijom citokina izvedenih iz Th-1, IFN- $\gamma$  i inhibicijom citokina izvedenih iz Th-2 [1].

Kvercetin je sposoban inhibirati metaloproteinaze matriksa u humanim dermalnim fibroblastima, koje su normalno inhibirane inhibitorom aktivatora plazminogen-1 (engl. *Plasminogen Activator Inhibitor 1*). IL-1 stimulira proizvodnju IL-6, koje se reguliraju biokemijskim putovima različitim od IgE-inducirane degranulacije, a kvercetin može blokirati i lučenje IL-6 i dva ključna koraka signalne transdukcije [1].

Kvercetin ima izravan regulatorni učinak na aktivnosti imunoloških stanica čija aktivnost inače može biti posredovana raznim kinazama, kao na primjer kinazom reguliranom izvanstaničnim signalima 2 (engl. *Extracellular Regulated Kinase 2*) i protein-kinazom aktiviranom mitogenom (engl. *Mitogen-Activated Protein Kinase*). Kvercetin se pokazao inhibitorom za veliki broj molekularnih meta, pri raznim koncentracijama, što rezultira ili snižavanjem ili suzbijanjem mnogih upalnih puteva i procesa. Zapravo, kvercetin djeluje na imunitet i upalu tako što djeluje uglavnom na leukocite i ciljne unutarstanične signalne kinaze i fosfataze te druge enzime i membranske proteine koji su često presudni za specifičnu staničnu funkciju [1].

---

<sup>4</sup> *Cluster of differentiation 80*, membranski protein B7 tipa 1, pripada nadporodici imunoglobulina, može se pronaći na površini različitih imunoloških stanica.



Slika 5. Shematski prikaz uloge kvercetina u blokiranju upale posredovane TNF- $\alpha$  [1].

Mogući način djelovanja kvercetina na upalu i imunitet prikazan je na slici 5. Kvercetin sprječava TNF- $\alpha$  da izravno aktivira izvanstaničnu signalnu kinazu (ERK), c-Jun NH2-terminalnu kinazu (JNK), c-Jun i nuklearni faktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), koji su snažni induktori upalne ekspresije gena i sinteze proteina. Osim toga, kvercetin može neizravno spriječiti upalu tako da poveća aktivnost receptora C (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor c*, PPAR $\gamma$ ), čime se antagonizira NF- $\kappa$ B ili aktivatorski protein-1 (AP-1). Zajedno, oni blokiraju indukciju upalnih kaskada posredovanih TNF- $\alpha$  [1].

### 3.5. Inhibicija aktivnosti pojedinih enzima

*In vitro* antivirusni učinci kvercetina na herpesviruse i adenoviruse ukazuju na inhibiciju replikacije virusa u ranoj fazi, kao i na inhibiciju virusne DNA i RNA polimeraze [57].

U bubrežnim stanicama humanog embrija inokuliranog s poliovirusom, 3-metil-kvercetin poremetio je stvaranje plaka dok je kvercetin sam pokazao ove učinke kada se primjenjuje zajedno s vitaminom C. Zapravo, vitamin C spriječio je spontanu razgradnju kvercetina sugerirajući nužnu istodobnu primjenu kvercetina s askorbatom za postizanje antivirusnog učinka. Antivirusni učinak temelji se na inhibiciji virusnih enzima i ometanju citoplazmatske replikacije i sinteze virusne RNA [57].

Kvercetin može inhibirati enzim reverznu transkriptazu (RT), integrazu (IN) i proteazu (PR), čime se značajno smanjuje replikacija virusa HIV-a- Kada se doda stanicama zaraženim HIV-om (i u usporedbi s kontrolom), kvercetin smanjuje razinu p24 antigena, ekspresiju gena i virusnu infektivnost zajedno s inhibicijom TNF- i regulacijom IL-13. Smatra se da su antivirusni učinci kvercetina povezani s pet hidroksilnih skupina na 3, 3', 4', 5 i 7 položaju, budući da je inhibitorna aktivnost niža za baikalein, kvercetagetin ili luteolin kojima nedostaju ove skupine [57].

Osim što je snažan inhibitor HIV proteaze, kvercetin izravno inhibira katalitičku aktivnost NS3 serinske proteaze hepatitis C virusa (95 % NS3 inhibirano pri 1,25 mg/mL kvercetina). Blokirao je virusnu RNA proizvodnju i otežao replikaciju virusa do 70 % na 72 h bez utjecaja na održivost stanica [58].

## 4. ZNAČAJ KVERCETINA ZA ZDRAVLJE I TERAPEUTSKA PRIMJENA KVERCETINA

*In vitro* i *in vivo* istraživanja pokazala su da je kvercetin snažna pleiotropna<sup>5</sup> molekula te da ostvaruje interakciju s nekoliko molekularnih meta. Dokazano je da kvercetin i njegovi derivati aktiviraju ili povećavaju ekspresiju različitih enzima i gena, poput nuklearnog faktora Nrf2 (engl. *Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like, Nrf2*), receptora aktiviranog proliferatorom peroksisoma (engl. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor, PPAR,  $\alpha$  i  $\gamma$* ) i hem oksigenaza 1. Suprotno tome, oni su učinkoviti regulatori proteina visoke pokretljivosti iz skupine 1 (engl. *High-Mobility Group Protein 1, HMGB1*), nuklearnog faktora  $\kappa$  B (engl. *Nuclear Factor kappa B, NF- $\kappa$ B*), signalnog transduktora i aktivatora transkripcije 1 (engl. *Signal Transducer and Activator of Transcription 1, STAT1*), timusni stromalnog limfopoietina (engl. *Thymic Stromal Lymphopoietin, TSLP*), protein kinaze, kemokina, citokina i proupalnih biomarkera [59].

Antiradikalna svojstva kvercetina i njegovi inhibitori učinci na peroksidaciju lipida imaju važnu ulogu u regulaciji reologije krvi, uključujući viskoznost krvi i plazme, sadržaj fibrinogena i agregaciju eritrocita. Hiperagregacija trombocita prati mnoga akutna patološka stanja poput infarkta miokarda, moždanog udara i arterijske hipertenzije. Zato su hemorološka i antitrombocitna svojstva kvercetina važna za prevenciju ishemijskih bolesti srca i mozga. Zaštitni učinci ovog flavonoida i njegovih metabolita rezultat su suzbijanja katalitičkih aktivnost trombina i stabilizacije membrane eritrocita. Mnoga ispitivanja pokazala su da kvercetin može djelovati kao vazodilatator koronarnih arterija, povećavajući razine cAMP u endotelnim stanicama i inhibirajući agregaciju trombocita. Učinci disagregacije trombocita kvercetinom temelje se na mehanizmu inhibicije sinteze leukotriena, interferirajući s transportom kalcija u trombocite i inhibicijom fosfolipaze D. Disagregacija trombocita je uzrokovana smanjenom aktivnošću različitih faza transformacije glikoproteina VI trombocita i inhibicijom mnogih unutarstaničnih enzima. Kvercetin inhibira aktivnost protein kinaze C i fosfatidilinozitol-3-kinaze, što je važan čimbenik u kontroli agregacije trombocita. Antitrombocitni učinci kvercetina mogu se ostvariti inhibicijom sinteze tromboksana A<sub>2</sub>, koja je vjerojatno uzrokovana inhibicijom COX. Antikoagulacijska aktivnost kvercetina realizira se inhibicijom katalitičke aktivnosti trombina i rezultira inhibicijom fosfodiesteraze koja dovodi do porasta cAMP-a. Dokazano

---

<sup>5</sup> Ima više učinaka.



je da kvercetin ima ne samo antikoagulantne i dezagregacijske učinke, već i sposobnost za pojačavanje učinaka endogenih antikoagulansa i antiagregata [53].

#### 4.1. Antialergijski, imunomodulatorni i imunosupresivni učinci kvercetina

Biljni ekstrakt kvercetina koristi se kao glavna komponenta mnogih potencijalnih antialergijskih lijekova. U usporedbi s antialergijskim lijekom kromolinom, njegova sposobnost za inhibiranje IL-8 je jača te može inhibirati IL-6 i povećati citosolnu razinu kalcija [32].

Studije imunomodulatornog učinka kvercetina pokazuju da kvercetin može smanjiti bol nakon napornog vježbanja. Nieman i sur. (2009) pokazali su da u slučaju intenzivnog treninga suplemenacija prehrane kvercetinom i epigalokatehin-3-galatom (Q-EGCG) tijekom dva tjedna može povećati koncentraciju GOBA granulocita i spriječiti upalu nastalu nakon tri dana intenzivnih vježbi. Osim toga, utvrđeno je da kvercetin i resveratrol, EGCG i genistein pojačavaju funkciju staničnog i humoralnog imuniteta (imunološki odgovor posredovan antitijelima) [60].

Chang i sur. (2010) otkrili su da prehrambeni polifenoli (među njima je i kvercetin) inhibiraju ekspresiju gena MUC5AC u NCI-H292 stanicama te utječu na cilijarnu frekvenciju treperenja stanica sluznice nosa (engl. *Ciliafy Beat Frequency*, CBF). Zaključili su da se kvercetin može smatrati antihipersekretornim agansom jer učinkovito inhibira izlučivanje sluzi iz respiratornih epitelnih stanica dok održava normalno treperenje cilija epitelnih stanica nosne sluznice [61].

U istraživanju Li i sur. (2010) istražen je učinak kvercetina na ekspresiju MUC5AC induciranu neutrofilnom elastazom (engl. *Human Neutrophile Elastase*, HNE) u epitelnim stanicama HBE16 (engl. *Human Airway Epithelial*, HBE16) i pripadni molekularni mehanizmi. Autori su prethodno tretirali stanice HBE16 kvercetinom i također s HNE-om. Rezultati pokazuju da kvercetin može inhibirati HNE-induciranu ekspresiju MUC5AC u epitelnim stanicama na nekoliko načina: putem protein kinaze C (engl. *Protein Kinase C*, PKC) ili putem receptora epidermalnog faktora rasta (engl. *Epidermal Growth Factor Receptor*, EGFR) ili putem ekstracelularno regulirane kinaze (engl. *Extracellular-Regulated Kinase (ERK) Signal Transduction Pathway*). Ta *in vitro* studija pokazuje da je kvercetin koristan za liječenje hipersekrecije sluzi, česte patološke promjene kod kroničnih upalnih bolesti dišnih puteva. Sukladno tome, kvercetin bi u budućnosti mogao biti vrijedan lijek za hipersekreciju kod upalnih bolesti dišnih puteva [62].

Većina *in vivo* studija usredotočila se na učinke kvercetina na imunološke aspekte astme, kao što su razine citokina, aktivacija leukocita i regulacija ravnoteže Th1/Th2. Tako su Jung i sur. (2007) i Moon i sur. (2008) istraživali učinak kvercetina u ranom odgovoru (engl. *Immediate Phase Response*, IAR) i u kasnom odgovoru (engl. *Late-Phase Response*, LAR) na inhalirane alergene [63, 64]. Jung i sur. (2007) su istraživali učinak kvercetina i rutina te su uočili da ta dva spoja inhibiraju specifični otpor dišnih putova (engl. *Specific Airway Resistance*, sRaw) u LAR-u i IAR-u, a inhibiraju i aktivaciju leukocita, posebno eozinofila i neutrofila u LAR-u. Također, djelovanje kvercetina i rutina bilo je slično djelovanju deksametazona u LAR-u i salbutamola u IAR-u, zbog čega autori smatraju da bi kvercetin i rutin mogli biti korisni u liječenju IAR i LAR kod astme [63].

Moon i sur. (2008) proučavali su učinke udisanja kvercetina na IAR, LAR i kasni LAR (engl. *Late LAR*, LLAR) na inhalirane alergene. Kvercetin je značajno smanjio koncentraciju histamina, aktivnost fosfolipaze A2 i aktivaciju leukocita, tj. pokazao je djelovanje slično djelovanju kromolina i deksametazona. U alergijskim bolestima ravnoteža Th1/Th2 pomiče se na Th2 fenotip, pa je bitno istražiti učinak kvercetina na Th1/Th2 ravnotežu [64].

U istraživanju Park i sur. (2009) proučavana je uloga kvercetina u regulaciji ravnoteže Th1/Th2 i proizvodnje citokina, ekspresiji proteina T-box u T stanicama (T-bet) i ekspresiji gena GATA-3 kod miševa. Rezultati pokazuju da kvercetin smanjuje alergijsku upalu dišnih putova i preosjetljivost zbog promjene Th1/Th2 diferencijacije putem potiskivanja GATA-3 i povećanja ekspresije T-bet-a. Također su pokazali da kvercetin smanjuje koncentraciju IL-4, povećava interferon (IFN)- $\gamma$  i inhibira sve astmatične reakcije. Stoga autori smatraju da kvercetin može biti novi terapijski smjer u liječenju alergija dišnih putova [67].

Sozmen i sur. (2016) procijenili su utjecaj kvercetina na histopatološke aspekte epitelnih stanica kod alergijske upale dišnih putova u miša. Liječenje kvercetinom rezultira manjom debljinom epitela i subepitelnih glatkih mišića te manjim brojem vrčastih stanica (goblet) i mastocita. Međutim, liječenje kvercetinom nije bilo učinkovito u poboljšanju debljine bazalne membrane. Neki od imunohistokemijskih rezultata (npr. za IL-25, IL-33, timski stromalni limfoprotein (engl. *Thymic Stromal Lymphopoietin*, TSLP), kaspazu-3, i dr.) bili su bolji, odnosno niži u miševa tretiranih kvercetinom u usporedbi s netretiranim miševima s alergijskom upalom dišnih putova [68].

Ovi rezultati sugeriraju da kvercetin poboljšava kronične histopatološke promjene, osim debljine bazalne membrane plućnog tkiva i njezini blagotvorni učinci na upalu

povezani su s epitelnim modulatorima citokina i apoptoze epitela. Protuupalni učinci kvercetina su rezultat smanjenja IL-4 i IgE u serumu što ima pozitivan učinak na alergijsku astmu [64].

Većina *in vivo* i *in vitro* studija također su istraživale učinak kvercetina na leukocite i kontrakciju glatkih mišića. Nana i sur. (2006) su pretpostavili da kvercetin blokira ekspresiju kemokina epitelnih stanica dišnih putova putem mehanizma koji uključuje fosfatidilinozitol (PI) 3 ovisan o kinazi. Pokazali su da kvercetin blokira ekspresiju proteina MCP-1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein*, MCP) tako da ometa signalne puteve (koji se odvijaju putem PI-3 kinaze/Akt/NF- $\kappa$ B) i ometa pravilno odvijanje transkripcije i posttranslacije kemokina, a time i njihovu ekspresiju. Kvercetin inhibira senzibilizaciju na alergene, ekspresiju MCP-1 i preosjetljivost dišnih putova *in vivo* [69].

Joskova i sur. (2011) proučavali su akutni učinak kvercetina na alergijsku astmu nakon oralne primjena jedne doze *in vivo* i *in vitro*. Utvrdili su da kvercetin uzrokuje značajnu bronhodilataciju (*in vivo* i *in vitro*) i u laboratorijskim uvjetima može smanjiti preosjetljivost dišnih putova, što je jedna od glavnih značajki alergijske astme [70].

Townsend i sur. (2013) su pretpostavili da kvercetin opušta glatke mišiće dišnih putova (engl. *Airway Smooth Muscles*, ASM) pomoću cAMP-posredovanih putova i također povećava opuštanje  $\beta$ -agonista. U *in vitro* testovima, kvercetin izravno smanjuje aktivnost fosfolipaze C, sintezu inozitol fosfata i unutarstaničnu reakciju kalcija na histamin ili bradikinin. Utvrđeno je i da raspršivanje kvercetina (pomoću medicinskog raspršivača) u *in vivo* modelu povećava otpor dišnih puteva [71].

Edo i sur. (2018) istraživali su učinke kvercetina na simptome alergijskog rinitisa i ulogu proizvodnje tireoksina (TRX) epitelnih stanica nosa *in vitro* i *in vivo*. Rezultati su pokazali da oralna primjena kvercetina značajno smanjuje nazalne simptome i povećava koncentraciju TRX-a, pa je kvercetin potencijalni kandidat za liječenje alergijskog rinitisa [72].

Castangia i sur. (2014) razvili su biokompatibilne nanovezikule kvercetina i kurkumina kao novi pristup za sprječavanje daljnjeg oštećenja i za liječenje već postojećih oštećenja kožnog tkiva. Njihovi su rezultati pokazali da tako pripremljeni polifenoli sprječavaju stvaranje kožnih lezija ukidajući razne biokemijske procese koji uzrokuju gubitak epitela i oštećenje kože [73].

## 4.2. Kardiovaskularni zaštitni učinci kvercetina

Zaštitni učinak kvercetina na kardiovaskularni sustav uključuje:

- 1.) smanjenje sistoličkog krvnog tlaka, dijastoličkog krvnog tlaka i srednjeg arterijskog tlaka;
- 2.) smanjenje razine ST segmenta, peroksidacije lipida u plazmi i srcu, slobodnih masnih kiselina, fosfolipida, ukupnog kolesterola i triglicerida u serumu;
- 3.) regeneriranje krvnih žila i smanjenje koncentracije šećera u krvi [32].

Edwards i sur. (2007) utvrdili su da je suplementacija kvercetinom dovela do pada sistoličkog, dijastoličkog i srednjeg arterijskog tlaka. Kvercetin pokazuje značajan inhibirajući učinak na oksidaciju LDL-a i endotelno-ovisnu vazodilataciju te smanjuje učinke adhezijskih molekula i drugih upalnih markera. Rezultati istraživanja na pacijentima s prekomjernom tjelesnom težinom (ili pretilošću) i s visokim rizikom od metaboličkog sindroma, čija je terapija uključivala suplementaciju kvercetinom, pokazali su značajno smanjenje koncentracije oksidiranog LDL-a u plazmi [74].

Wei i sur. (2018) utvrdili su da se kvercetin potencijalno može koristiti u liječenju bolesti srca. Otkriveno je da terapija kvercetinom može smanjiti pojavu srčanih abnormalnosti izazvanih lipopolisaharidom (LPS) u miševa [75].

Kvercetin može kontrolirati dislipidemiju (poremećaj masnoća u krvi) i funkcioniranje masne jetre, što je ključno za kontrolu razine masnoća u serumu. Gnani i sur. (2009) istraživali su učinak kvercetina na proizvodnju masti u hepatocitima štakora. Utvrdili su da kvercetin (u određenoj koncentraciji i vremenu primjene) može inhibirati sintezu masnih kiselina u stanicama jetre [76].

Tian i sur. (2017) utvrdili su da kvercetin koji se davao oralno štakorima štiti od infarkta miokarda [77]. Kleemann i sur. (2011) pokazali su da kvercetin može smanjiti ekspresiju C-reaktivnog proteina i faktora kardiovaskularnog rizika (npr. fibrinogena) u miševa. Kvercetin je također štitio miševe hranjene s visokim udjelom masti od disfunkcija endotela uzrokovanih oksidansima i od ateroskleroze, ovi rezultati sugeriraju da kvercetin ima potencijalni kardio-vaskularno protektivni učinak [78].

Neke su studije (Vanhees i sur. (2011) (čovjek), Maschio i sur. (2017) (štakor), Liu i sur. (2017) (miš)) pokazale da kvercetin pozitivno utječe na razvoj embrija, fetusa i

placente. Budući da ovaj flavonoid nema teratogenih učinaka i ne izaziva pobačaj, općenito se smatra sigurnim [79, 80, 81].

### 4.3. Zaštita od neurodegenerativnih bolesti

Zhu i sur. (2007) su istražili primjenu kvercetina u liječenju neurodegenerativnih bolesti. Utvrđeno je da kvercetin-3'-glukozid smanjuje proizvodnju ROS-a i štiti od inducirane apoptoze PC12<sup>6</sup> stanica [82]. Ansari i sur (2009) su istraživali zaštitno djelovanje kvercetina protiv oksidacijskog stresa i inducirane apoptoze primarnih neurona. Utvrđeno je da niže koncentracije kvercetina smanjuju stopu stanične smrti neurona, dok su veće koncentracije kvercetina pokazale suprotan učinak [83].

Budući da inhibitori acetilkolinesteraze (AChE), koji se široko koriste u liječenju Alzheimerove bolesti, mogu izazvati značajne nuspojave, *in silico* je ispitan inhibitorski učinak kvercetina i uspoređen s konvencionalnim lijekovima (Islam i sur. (2013)). Utvrđeno je da je jakost vezanja kvercetina na aktivno mjesto enzima bolja nego u slučaju konvencionalnih lijekova i da 4-OH metilirani oblik kvercetina ima još veći afinitet vezanja od kvercetina, što sugerira da u usporedbi s korištenim lijekovima kvercetin pokazuje značajan inhibitorski učinak AChE [84].

Zbog antioksidativnih i protuupalnih svojstava, kvercetin bi mogao imati neuroprotektivno djelovanje i u liječenju Parkinsonove bolesti. Tako na primjer, izokvercetin ima neuroprotektivno djelovanje protiv 6-hidroksidopamin (6-OHDA)-inducirane neurotoksičnosti u PC12 stanicama. U ovom istraživanju, Magalingam i sur. (2014) su pokazali je da tretman izokvercetinom povećao koncentraciju enzima koji uklanja ROS i smanjuje lipidnu peroksidaciju u 6-OHDA tretiranim PC12 stanicama [85]. Slično tome, pokazano je da kvercetin smanjuje koncentraciju proteinskih karbonila i lipidnih hidroperoksida u striatumu štakora tretiranih sa 6-OHDA (Haleagrahara i sur. (2011)). Otkriveno je i da liječenje kvercetinom značajno smanjuje potrošnju dopamina i GSH, čime se poboljšava preživljavanje neurona u štakora tretiranih sa 6-OHDA [86].

Istraženo je i zaštitno djelovanje kvercetina od 1-metil-4-fenilpiridinijevim ionom (MPP<sup>+</sup>)-inducirane neurotoksičnosti u PC12 stanicama (Bournival i sur. (2009)). Autori su ustanovili da je predtretman s kvercetinom značajno smanjio MPP<sup>+</sup>-induciranu staničnu

---

<sup>6</sup> Stanična linija nastala iz feokromocitoma medule nadbubrežne žlijezde štakora, koja ima embrionalno podrijetlo iz živčanog grebena koji sadrži mješavinu neuroblastičnih i eozinofilnih stanica.

smrt [87]. Lv i sur. (2012) istražili su potencijalni zaštitni učinak kvercetina sa 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinom (MPTP) u modelu Parkinsonove bolesti miša. Utvrdili su da liječenje kvercetinom smanjuje motoričke deficite i trošenje dopamina u striatumu te povećava aktivnost antioksidacijskih enzima u miševa liječenih MPTP-om [88]. Osim toga, utvrđeno je da tretman kvercetinom smanjuje lipidnu peroksidaciju u miševa liječenih MPTP-om i djeluje kao protuupalno sredstvo koje ograničava MPP<sup>+</sup>-induciranu aktivaciju mikroglia (Bournival i sur. (2012)) [89].

Zaštitni učinci kvercetina također su bili istraženi i primijećeni i kod drugih neurodegenerativnih bolesti, uključujući Huntingtonovu bolest i amiotrofičnu lateralnu sklerozu (Said Ahmed i sur. (2000), Sandhir i Mehrotra (2013), Chakraborty i sur. (2014)). Ova istraživanja sugeriraju da je kvercetin perspektivno neuroprotektivno sredstvo za liječenje neurodegenerativnih bolesti [89-91].

Kvercetin suzbija oštećenja neurona posredovana oksidativnim stresom pomoću aktivatora Nrf2-ARE. Aktiviranje Nrf2-ARE inducira ekspresiju  $\gamma$ -glutamil-cistein sintetaze, a to je ključni enzim u sintezi staničnog endogenog antioksidansa GSH. Nekoliko *in vitro* studija koje koriste neuronske stanične linije, moždanu koru i primarne neurone ilustrirali su da kvercetin povećava otpornost stanica na oksidativni stres, bilo izravnim ili neizravnim antioksidativnim djelovanjem. Paraoksidaza 2 (PNO2) je sveprisutni enzim u ljudskom mozgu, koji igra glavnu ulogu u neuroprotekciji i sprječava oštećenja uzrokovana oksidativnim stresom. Nekoliko studija izvijestilo je da kvercetin povećava ekspresiju PNO2 u makrofazima, stanicama mozga, astrocitima i neuronima [34].

#### **4.4. Kvercetin i *diabetes mellitus***

Kvercetin glukuronska kiselina, metabolit kvercetina, može regulirati ekspresiju receptora „hvatača“ klase A i srodnih CD36 proteina, inhibirati formaciju „pjenastih stanica“ (makrofagi), ublažavati disfunkciju endotelnih stanica i poboljšavati aterosklerozu. Pokazalo se da kvercetin inhibira ekspresiju gena TNF- $\alpha$  i povećava unos glukoze u stanice skeletnih mišića i osjetljivost na inzulin. Kvercetin može poboljšavati aktivnost katalaze vezanjem na komponentu hema ili proteinsko područje katalaze i poboljšati unos glukoze u preadipocitima 3T3-L1 bez utjecaja na proizvodnju masti [52].

Na životinjskom modelu (miš) s *diabetes melitusom* tip 2 istraženi su hipoglikemijski, hipolipidemijski i antioksidacijski učinci kvercetina. U ovoj studiji (Jeong

i sur. (2012)) miševi su bili podvrgnuti prehrani s niskom (engl. *Low Quercetin*, LQE) ili visokom koncentracijom kvercetina (engl. *High Quercetin*, HQE). Koncentracija glukoze u plazmi bila je znatno niža u LQE skupini nego u kontrolnoj skupini, a ona u HQE skupini je bila još niža. Utvrđene su niže vrijednosti i u LQE i u HQE u odnosu na kontrolu. Nadalje, u usporedbi s kontrolom, 0,08 % doziranog kvercetina povećao je adiponektin u plazmi, smanjio ukupni kolesterol i povećao HDL-kolesterol. Triacilgliceroli u plazmi u obje skupine bili su niži od kontrole, a u obje skupine uočena je smanjena razina reaktivnih tvari tiobarbiturine kiseline (engl. *thiobarbituric acid reactive substances*, TBARS) što dovodi do povećane aktivnosti jetrenih enzima uključenih u procese detoksikacije ROS-a. Stoga bi kvercetin mogao pomoći u liječenju hiperglikemije i dislipidemije te poboljšati antioksidativni status u dijabetesa tipa 2 [92].

U stanicama jetre u oboljelih od dijabetesa uočeno je povećanje ekspresije CYP2E1, a jetru od oksidacijskog stresa prvenstveno štiti inhibicija enzima. U *in vivo* istraživanju Dey i sur. (2011) na štakorima utvrđeno je da dijabetes induciran streptozocinom izaziva hiperglikemiju, gubitak tjelesne težine, oštećuje ultrastrukturu hepatocita, povećava razinu proteina i CYP2E1 aktivnost u jetri. Primjena kvercetina dovodi do izrazite inhibicije CYP2E1 i poboljšanja prooksidans-antioksidans ravnoteže [93].

Kvercetin može poboljšati oblik bubrega promijenjen hiperglikemijom kroz inhibicijsku aktivnosti protein kinaze C (PKC), regulaciju ekspresije transformiranog faktora rasta  $\beta$  1, redukciju formacije izvanstaničnog matriksa i odgađanje hipertrofije bubrega. Kvercetin može također spriječiti bubrežne patološke promjene, odgoditi napredovanje dijabetičke nefropatije i poboljšati metabolizam glikolipida kod štakora s dijabetesom tipa 2. Štoviše, kvercetin bi mogao spriječiti oksidativni stres izazvan dijabetesom u bubrežnim tkivima. Kvercetin slabi dislipidemiju tkiva zbog naslaga lipida u dijabetičkih štakora s bubrežnom bolešću aktiviranjem AMPK fosforilacije i suzbijanjem sterolnog regulatornog elementa veznog proteina-1c (engl. *Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c*, SREBP-1c) [94].

*In vitro* istraživanje Thomas i sur. (2017) na ljudskim endotelnim stanicama mrežnice dokazalo je da kvercetin inhibira proliferaciju stanica, koja je potaknuta visokom koncentracijom glukoze, tako što smanjenjuje ekspresiju VEGF-a. Nadalje, kvercetin štiti retinu od neurodegeneracije smanjenjem oksidativnih oštećenja, povećava koncentraciju neurotrofnih faktora i inhibira apoptozu neurona [95].

#### 4.5. Kvercetin i rak

Inhibicija metastatskog rasta B16M-F10 stanica u jetri primijećen je kod miševa nakon intravenske primjene pterostilbena i kvercetina. Ova antimetastatička uloga je povezana s kombiniranim učinkom kvercetina i pterostilbena. Femia i sur. (2003) pokazali su da ni jedna dijeta s kvercetin-glikozidom korištenim kao suplementom (neovisno o dozi) nije pokazala kemopreventivni učinak na azoksimetan-inducirana aberantna kriptična žarišta i na preneoplastične lezije u debelom crijevu štakora. *In vitro* kvercetin ima širok spektar inhibicijskih učinaka pa se specifična svojstva kvercetina istražuju se kao dodatak terapiji [96].

Debes i sur. (2003) su pokazali da kvercetin može biti koristan u terapiji raka kao termosenzibilizator povećanjem učinka hipertermije i kemoterapije jer je sposoban suzbijati ekspresiju proteina toplinskog šoka. Nedavno su proučavani COX enzimi, posebno COX-2, zbog pretpostavljene veze s karcinogenezom. Kvercetin može interferirati s COX-om tako da inhibira aktivnost COX-2 promotora, ekspresiju COX-2 proteina i enzimsku aktivnost COX-2 [97].

#### 4.6. Kratki pregled ostalih učinaka kvercetina

*In vivo* istraživanja (Alarcon de la Lastra i sur. (1994); Mizui i sur. (1987)) izvještavaju o zaštitnom učinku kvercetina protiv čira želuca i refluksa. Dokazano je da kvercetin slabo inhibira rast *Helicobacter pylori in vitro*, a zamorčići zaraženi *H. pylori* i liječeni s kvercetinom pokazali su smanjenu bakterijsku infekciju u želučanoj sluznici i smanjenu upalnu reakciju. Ipak, iako je utvrđeno da kvercetin posjeduje gastroprotektivnu aktivnost, nije utvrđeno ima li zaštitnu aktivnost protiv manjih oštećenja želučanih epitelnih stanica [98, 99].

Chondrogianni i sur. (2010) proveli su istraživanje koje je potvrdilo pozitivan učinak kvercetina na preživljavanje, održivost i životni vijek primarnih ljudskih fibroblasta 1 (HLF-1). Štoviše, kada su senescentni fibroblasti uzgojeni u prisutnosti kvercetina, primijećen je pomlađujući učinak kvercetina. Kvercetin se smatra senolitičkim agensom<sup>7</sup> te se smatra da ima pozitivan učinak protiv senescentnih ljudskih endotelnih stanica [100].

---

<sup>7</sup> Male molekule koje mogu izazvati smrt zastarjelih stanica.



Proteasomske aktivnosti smanjuju se nakon replikativnog starenja, gdje aktivacija proteasoma osigurava pojačano preživljavanje oksidativnog stresa, produljenje životnog vijeka i održavanja mlade morfologije tijekom duljeg razdoblja u primarnim fibroblastima kod ljudi. Kvercetin i njegov derivat, kvercetin kaprilat, pokazao je svojstva aktivatora proteasoma koji utječe na životni vijek stanice, preživljavanje i održivost ljudskih fibroblasta [8].

Afanasev i sur. (1989) utvrdili su da je lipidna peroksidacija ovisna o željezu u mikrosomima jetre štakora ublažena liječenjem kvercetinom te su autori predložili da stvaranje inertnog kompleksa željezo-kvercetin može pridonijeti pozitivnim učincima kvercetina [101].

Morel i sur. (1993) koristili su hepatocite štakora opterećene Fe-NTA-om za istraživanje učinkovitosti kvercetina u keliranju željeza. Ovo je bilo prvo istraživanje o učinkovitosti kvercetina u keliranju željeza u biološkim modelima, nakon kojeg su uslijedila brojna druga istraživanja. Upotreba radiokativnog željeza, inkubacija kvercetina jasno je pokazala sniženje koncentracije citoplazmatskog  $^{55}\text{Fe}$  u hepatocita štakora predtretiranih s  $^{55}\text{Fe}$ , a istodobno je uočeno povećanjem  $^{55}\text{Fe}$  u mediju stanične kulture [102].

Zhang i sur. (2006 i 2011) utvrdili su da kvercetin učinkovito smanjuje taloženje željeza i ublažava lipidnu peroksidaciju i oksidaciju proteina u jetri, bubrezima i srcu miševa preopterećenih željezo-dekstranom. Nedavna istraživanja pokazala su da etanol rezultira preopterećenjem željezom, uključujući pretjerano zadržavanje LIP u jetri i željeza u lizosomima, uz naknadnu hiperprodukciju ROS-a i permeabilizaciju lizosomske membrane. Eksperimenti *in vivo* i *in vitro* pokazali su da su ovi učinci obrnuti u slučaju liječenja kvercetinom. Dakle, kvercetin djeluje kao zaštitnik jetre za spriječavanje oksidacijskih oštećenja izazvanih željezom [103, 104].

Kvercetin potiče autofagne odgovore i štiti HUVECs stanice (engl. *human umbilical vein endothelial cells*, HUVECs) od oštećenja izazvanih visokom koncentracijom glukoze te je potencijalna terapija za dijabetičku angiopatiju. Studija Rezabakhsh i sur. (2019) pokazala je da kvercetin pomaže preživljavanje stanica putem indukcije GSH i smanjenja razine markera oksidativnog stresa. Kvercetin može inducirati apoptozu i autofagne odgovore u stanicama glatkih mišića plućne arterije, što je povezano sa sposobnošću kvercetina da potakne ekspresiju i transkripciju regulatora autofagije, proteina FOXO1 (engl. *Forkhead Box Protein*, FOXO1). Stoga kvercetin ima potencijalnu primjenu u liječenju hipoksije povezane s hipertenzijom plućne arterije, tako da potiče autofagiju. Uz

to, kvercetin može potaknuti autofagiju u slučaju alkoholne bolesti jetre (koja može biti smanjena zbog oštećenja lizosoma karakterističnih za ovakve bolesti) [105].

Izvešteno je da kvercetin smanjuje bol i upale povezane s artritisom. Ovaj je prehrambeni flavonoid inhibirao, u miševa, mehaničku hiperalgeziju koljena, edem i aktivaciju leukocita bez štetnih učinaka na druge organe [94].

Kvercetin je prijavljen kao potencijalni lijek za liječenje reumatoidnog artritisa. Primjena kvercetina je bila učinkovita kao sama ili u kombinaciji s metotreksatom za smanjenje upale zglobova kod miševa. Mehanizmi uključuju smanjenje TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-17 i smanjenje razine monocitnog kemoatraktantnog proteina-1 (engl. *Monocyte Chemoattractant Protein-1*, MCP-1). Stoga kvercetin predstavlja perspektivni prirodni spoj za liječenje boli i upale povezane s artritisom [90].

Pokazalo se da kvercetin poboljšava etanolom induciranu steatozu jetre u miševa. Ovaj terapijski potencijal bio je povezan s poboljšanjem lipofagije. Uz to, kvercetin umanjuje oštećenje jetre, povećanu koncentraciju serumskih triglicerida, alanin aminotransferaze i razinu aspartat aminotransferaze. Štoviše, neki ksenobiotici mogu imati ozbiljne štetne učinke na jetru. Među ksenobioticima, rotenon, pesticid, uzrokuje toksičnost jetre. Kvercetin je pokazao značajnu melioracijsku aktivnost kod rotenon inducirane hepatocelularne disfunkcije [90].

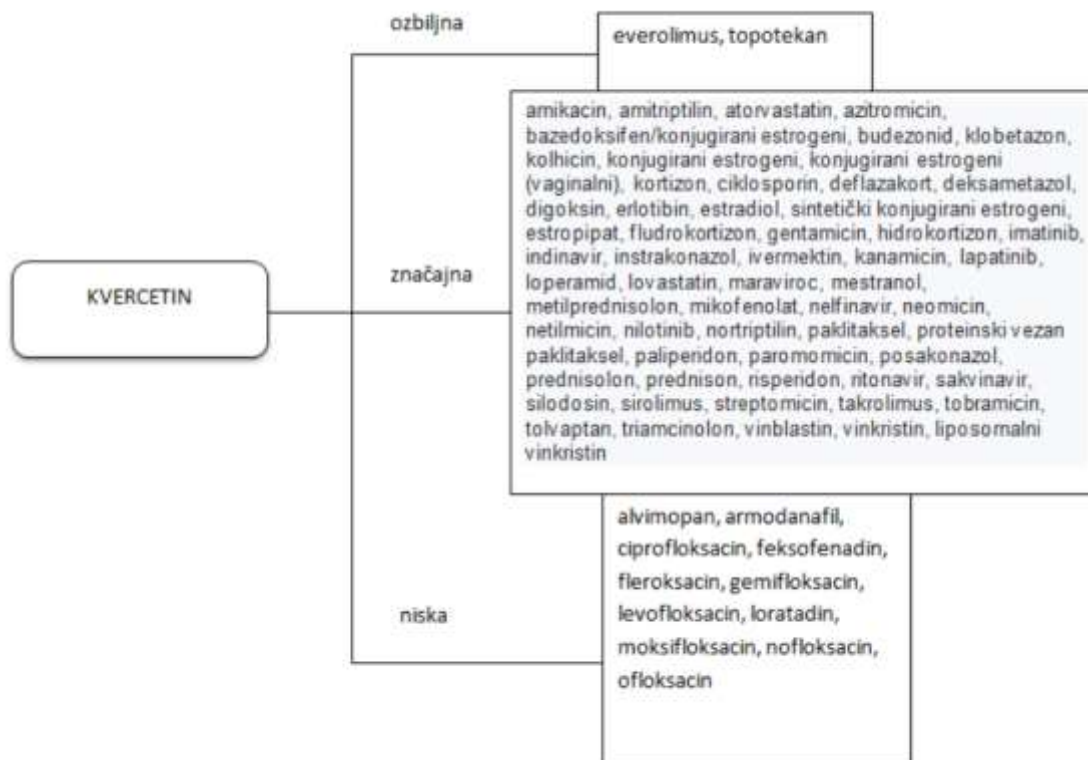
## 5. INTERAKCIJA S LIJEKOVIMA I TOKSIČNOST KVERCETINA

Kvercetin, u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima, ima sinergijski učinak protiv mnogih tumora. Utvrđeno je da je kombinacija kvercetin-cisplatin učinkovita protiv stanica karcinoma nazofarinksa. U staničnoj liniji raka debelog crijeva, Caco2, i staničnoj liniji raka dojke, PMC42, kombinacija kvercetin-kaempferola pokazala je sinergijsko djelovanje. Još je jedna učinkovita kombinacija lijekova otkrivena, a to je ona kombinacija kvercetina i genisteina protiv stanica karcinoma jajnika. Kvercetin također djeluje u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima poput doksorubicina, TRAIL-a i dakarbazina dajući sinergistički citotoksični učinak [4].

Kvercetin pokazuje *in vivo* inhibitorni učinak i na CYP3A4 i na CYP1A2, dok se povećava aktivnost CYP2A6, ksantin oksidaze i *N*-acetiltransferaze. Kvercetin *in vivo* također inhibira P-glikoprotein (Pgp), koji može igrati ključnu ulogu u eliminaciji mnogih lijekova i njihovih metabolita. Zbog tih interakcija, kvercetin može promijeniti koncentraciju ovih lijekova u serumu. Međutim, iako svakodnevna primjena rutina smanjuje antikoagulantni učinak varfarina, interakcije između kvercetina i antikoagulansa još nisu istražene. Interakcije između kvercetina i različitih lijekova proučavane su zbog njegove interakcije s CYP3A4 i Pgp. S tim u vezi, Slika 6. prikazuje stupanj ozbiljnosti poznatih interakcija između kvercetina i različitih lijekova. U većini tih interakcija kvercetin smanjuje razinu ili učinak lijeka putem Pgp-a. U slučaju „manje težine“, kvercetin smanjuje učinak lijeka farmakodinamičkim antagonizmom [2].

Na interakciju lijek-nutrijent može utjecati doza kvercetina. Wang i sur. (2004) utvrdili su smrtonosnu interakciju između digoksina, supstrata Pgp-a, i kvercetina u svinja. Istodobna primjena kvercetina i digoksina rezultirala je iznenadnom smrću svinje unutar 30 minuta od primjene. Iznenadujuće, iako je istodobna primjena s nižom dozom kvercetina snažno povisila maksimalnu koncentraciju digoksina, nije imala smrtonosne učinke [106].

Kvercetin također može promijeniti biorasploživost nekih dodataka prehrani. Čini se da poboljšava biorasploživost epigalokatehin galata, a moguće i drugih flavonoida. Preliminarni dokazi ukazuju na sinergijske učinke kvercetina s nekim lijekovima te na značajnu ulogu kvercetina u rezistenciji na lijekove [2].



Slika 6. Interakcija kvercetina i raznih lijekova [2].

Većina *in vivo* studija na životinjama potvrđuje da kvercetin nije kancerogen, a smatra se mutagenim prema Amesovom testu. Iako *in vitro* studije sugeriraju da bi kvercetin mogao imati blage negativne učinke na razvoj embrija, do danas nema konačnih dokaza o teratogenim učincima kvercetina. Rezultati brojnih kratkoročnih i dugoročnih studija genotoksičnosti i mutagenosti na životinjama i ljudima dosljedno su pokazivali da mutagenost povezana s kvercetinom nije razvila kancerogenost *in vivo*. Dakle, dostupni dokazi podupiru sigurnost kvercetina kao suplementa [2].

Ovisno o dozi, kvercetin i kvercetin-3-*O*-glukozid inhibiraju katalitičku aktivnost topoizomeraze II dovodeći do visokih prinosa metafaze (diplokromosomi). Time je potvrđena veza između razvoja tumora i kvercetina, što dovode u pitanje korisnost kvercetina [2].

U svakom slučaju, toksični učinci kvercetina najvjerojatnije su povezani sa stvaranjem toksičnih proizvoda oksidacijom kvercetina prilikom uklanjanja ROS-a. Tijekom *in vivo* suplementacije kvercetinom, treba biti oprezan zbog moguće toksičnosti njegovih metabolita, posebno kada se suplementacija proteže na duže vremensko razdoblje [2].

Unatoč mnogim znanstvenim istraživanjima, i dalje se ograničava njegova upotreba u medicinske svrhe. Razlozi su nepotpuna ili neodgovarajuća primjena analitičke metode, ograničeni podaci i/ili opis materijala korištenih u ispitivanjima prehrambene intervencije te izazovi s primjenom odgovarajućih metoda za procjenu bioraspoloživosti i stvaranja metabolita u biološkim tkivima koji mogu dati ključne uvide u kliničke ishode.

Konkretno, potrebno je usporediti učinkovitost različitih doza kvercetina, ispitati biološku aktivnost aglikona kvercetina u odnosu na kvercetin glikozide i njegove metabolite. Također su potrebni dodatni podaci za bolju procjenu antioksidativne aktivnosti kvercetina i bioloških svojstava te se očekuje da će se provesti dobro osmišljena klinička ispitivanja na zdravim pojedincima i pacijentima kako bi se gore opisani blagotvorni učinci kvercetina mogli primjeniti i kako bi se odredila optimalna doza i oblik isporuke kvercetina.

## 6. ZAKLJUČAK

Kvercetin je najzastupljeniji flavonoid, široko rasprostranjen u biljkama. On posjeduje dva aromatska prstena koji su međusobno povezani heterocikličkim prstenom koji sadrži kisik, potom ima pet hidroksilnih skupina, jednu dvostruku vezu i jedan karbonilni kisik te je njegova struktura odgovorna za njegova biološka svojstva. Kvercetin se u prirodi nalazi u obliku glikozida, najčešće mjesto glikolizacije je na C3 atomu, no moguće je uspostaviti vezu i na C4 i C7. Općenito, sinteza flavonoida odvija se kao obrambeni odgovor biljke na stresne uvijete, u tom slučaju, povećava se sinteza kvercetin 3-O- $\beta$ -glukoronida. Iako u plazmi nije detektiran aglikon kvercetina, već njegovi glikozidi, dokazano je da i oni sadržavaju dobra biološka svojstva poput kvercetina.

Zbog svoje sposobnosti uklanjanja slobodnih radikala, kvercetin se smatra jakim antioksidansom koji može inhibirati peroksidaciju lipida koja je odgovorna za kardiovaskularne bolesti poput ateroskleroze i neurodegenerativne bolesti kao što su Alzheimerova i Parkinsonova bolest. Antibakterijski mehanizam uključuje uništavanje stanične stijenke, smanjenje aktivnosti raznih enzima što posljedično izaziva smrt bakterijske stanice, a antiparazitskim djelovanjem kvercetin inhibira različite važne enzime. Antitumorska i antikancerogena svojstva pripisuju se sposobnosti kvercetina da spriječava odvijanje staničnog ciklusa, angiogenezu i promovira apoptozu. Kvercetin je poznat i kao snažan protuupalni spoj, djeluje na imunitet i upalu tako što djeluje na razne leukocite i ciljne unutarstanične signalne kinaze i fosfataze te druge enzime koji su presudni za određenu staničnu funkciju.

Kardiovaskularni zaštitni učinci kvercetina uključuju smanjenje krvnih tlakova, smanjenje slobodnih masnih kiselina, fosfolipida, ukupnog kolesterola te koncentracije šećera u krvi. Istraživana je i primjena kvercetina u liječenju neurodegenerativnih bolesti i dokazano je da on spriječava oksidativni stres i inducira apoptozu primarnih neurona. Istražen je i utjecaj kvercetina na životinjskom modelu s dijabetesom tipa 2 i utvrđeno je da kvercetin povećava adiponektin u plazmi, smanjuje ukupni kolesterol i povećava HDL kolesterol. Kvercetin se može koristiti u terapiji raka jer suzbija proteine toplinskog šoka i ciklooksigenazu koji su povezani sa karcinogenezom. Kvercetin posjeduje gastroprotektivnu aktivnost inhibirajući rast *Helicobacter pylori*. Također, usporava proces starenja produljujući životni vijek fibroblasta. Kvercetin inducira ekspresiju i transkripcijsku aktivnost regulatora autofagije i spriječava oboljenja jetre kao što su steatoza, hepatocelularna disfunkcija i štiti jetru od oksidacijskih oštećenja izazvanih

željezom. Kvercetin smanjuje bol uzrokovanu artritism, kada se koristi sam ili u kombinaciji sa metotreksatom.

Dokazano je da kvercetin u kombinaciji sa mnogim kemoterapijskim lijekovima ima sinergistički učinak protiv mnogih tumora, dok je njegova toksičnost povezana sa oksidacijom tijekom uklanjanja ROS-a jer tada nastaje kvercetin-kinon radikal. Sukladno tomu, potrebno je voditi računa o mogućoj toksičnosti njegovih metabolita tijekom suplementacije.

Njegova upotreba u medicinske svrhe se ograničava jer su potrebna daljnja istraživanja na zdravim pojedincima i pacijentima kako bi se opisani učinci mogli iskoristiti bez izazivanja štetnih učinaka na ljudsko zdravlje.

## 7. LITERATURNA VRELA

- [1] Y. Li, J. Yao, C. Han, J. Yang, M. Tabassum Chaundhry, S. Wang, H. Liu, Y. Yin, *Nutrients* **8** (2016), 167.
- [2] G.D'Andrea, *Fitoterapia* **106** (2015), 256-271.
- [3] J. Czepas, K. Gwozdziński, *Biomed. Pharmacother.* **346** (2014), 1-11.
- [4] G. Mohan Shankar, J. Antony, R.J. Anto, *Enzymes* **37** (2015), 43-73.
- [5] W. Wang, C. Sun, L. mao, P. Ma, F. Liu, J. Yanf, Y. Gao, *Trends Food Sci. Technol.* **56** (2016), 21-38.
- [6] A. Maalik, F.A. Khan, A. Mumatz, A. Mehmood, S. Azhar, M. Atif, S. Karim, Y. Altaf, I. Tariq, *Trop. J. of Pharm. Res.* **13** (2014), 1561-1566.
- [7] L. Xiao, G. Luo, Y. Tang, P. Yao, *Food Chem. Toxicol.* **114** (2018), 190-202.
- [8] A. Gupta, K-Birhman, I. Raheja, S.K. Sharma, H.K. Kar, *Asian Pac J Trop Dis.* **6** (2016), 248-252.
- [9] M.R. de Oliveira, S.M. Nabavi, N. Braidý, W.N. Setzer, T. Ahmed, S.F. Nabavi, *Biotechnol Adv.* **34** (2015), 532-549.
- [10] <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Frepozitorij.pharma.unizg.hr%2Fislandora%2Fobject%2Fpharma%3A1871%2Fdatastream%2FPDF%2Fdownload&psig=AOvVaw33Y9EzXXg9zIjrdON9SWqF&ust=1632129215606000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCLDul5XZivMCFQAAAAAdAAAAABAD> (19. 9. 2021.)
- [11] P.C. Hollman, J.M. van Trijp, M.N. Buysman, M.S. van der Gaag, M.J. Mengelers, J.H. de Vries, M.B. Katan, *FEBS Lett.* **418** (1997), 152-156.
- [12] E.U. Graefe, J. Wittig, S. Mueller, A.K. Riethling, B. Uehleke, B. Drewelow, H. Pforte, G. Jacobasch, H. Derendorf, M. Veit, *J. Clin. Pharmacol.* **41** (2001), 492-499.
- [13] C. Manach, G. Williamson, C. Morand, A. Scalbert, C. Remesy, *Am. J. Clin. Nutr.* **81** (2005), 230S-242S.
- [14] D.R. Lang, E. Racker, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **333** (1974), 180-186.
- [15] A. Di Pietro, C. Godinot, M.-L. Bouillant, D.C. Gautheron, *Biochimie* **57** (1975), 959-967.
- [16] V.P. Bindokas, J. Jordan, C.C Lee, R.J. Miller, *J. Neurosci.* **16** (1996), 1324-1336.
- [17] M.M. Silva, M.R. Santos, G. Carço, R. Rocha, G. Justino, L. Mira, *Free Radic. Res.* **36** (2002), 1219-1227.
- [18] M. Brini, *Cell Calcium.* **34** (2003), 399-405.



- [19] S. Orrenius, B. Zhivotovsky, P. Nicotera, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **4** (2003), 552-565.
- [20] D.J. Dorta, A.A. Pigoso, F.E. Mingatto, T. Rodrigues, I.M. Prado, A.F.C. Helena, S.A. Uyemura, A.C. Santos, C. Curti, *Chem.-Biol. Interact.* **152** (2005), 67-78.
- [21] G. Hajnóczky, E. Davies, M. Madesh, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **304** (2003), 445-454.
- [22] A. Gomes, E. Fernandes, J.L. Lima, *J. Biochem. Biophys. Methods* **65** (2005), 45-80.
- [23] A.P. Kudin, G. Debska-Vielhaber, W.S. Kunz, *Biomed. Pharmacother.* **59** (2005), 163-168.
- [24] A. Mattarei, L. Biasutto, E. Marotta, U. De Marchi, N. Sassi, S. Garbisa, M. Zoratti, C. Paradisi, *Chembiochem.* **9** (2008), 2633-2642.
- [25] U. de Marchi, L. Biasutto, S. Garbisa, A. Toninello, M. Zoratti, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **1787** (2009), 1425-1432.
- [26] L. Biasutto, N. Sassi, A. Mattarei, E. Marotta, P. Cattelan, A. Toninello, S. Garbisa, M. Zoratti, C. Paradisi, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **1797** (2010), 189-196.
- [27] N. Sassi, L. Biasutto, A. Mattarei, M. Carraro, V. Giorgio, A. Citta, P. Bernardi, S. Garbisa, I. Szabo, C. Paradisi, M. Zoratti, *Biochim. Biophys. Acta Bioenerg.* **1817** (2012), 1095-1106.
- [28] M. Durante, G. Sgaragli, L. Biasutto, A. Mattarei, F. Fusi, *Planta Med.* **79** (2013), 465-467.
- [29] N.H. Le, C.S. Kim, T. Park, J.H. Park, M.K. Sung, D.G. Lee, S.M. Hong, S.Y. Choe, T. Goto, T. Kawada, R. Yu, *Mediators Inflamm.* **2014** (2014), 834294.
- [30] L. Ying, M.T. Chaudhry, F. Xiao, Y. Mao, M. Wang, B. Wang, S. Wang, Y. Li, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020** (2020), 9585047.
- [31] V. Jean-Moreno, R. Rojas, D. Goyeneche, G.H. Coombs, J. Walker, *Exp. Parasitol.* **112** (2006), 21-30.
- [32] D. Yang, T. Wang, M. Long, P. Li, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2020** (2020), 8825387.
- [33] M. Ezzatia, B. Yousefib, K. Velaeia, A. Safac, *Life Sci.* **248** (2020), 117463.
- [34] N. Suganthy, K.P. Devi, S.F. Nabavi, N. Braidy, S.M. Nabavi, *Biomed. Pharmacother.* **84** (2016), 892-908.
- [35] A.N. Begum, J. Terao, *J. Nutr. Biochem.* **13** (2002), 265-272.
- [36] E. Coballase-Urrutia, J. Pedraza-Chaverri, N. Cardenas- Rodriguez, B. Huerta-Gertrudis, M.E. Garcia-Cruz, H. Montesinos-Correa, D.J. Sanchez-Gonzalez, R. Camacho-Carranza, J.J. Espinosa-Aguirre, *eCAM* **2013** (2013), 659165.

- [37] E. Moretti, L. Mazzi, G. Terzuoli, C. Bonechi, F. Iacoponi, S. Martini, C. Rossi, G. Collodel, *Reprod. Toxicol.* **34** (2012), 651-657.
- [38] R. Ravichandran, M. Rajendran, D. Devapiriam, *Food Chem.* **146** (2014), 472-478.
- [39] X.R. Qin, M.J. Zhang, X.N. Gao, Y. Lin, M.A. Li, H.E. Si-Yi, *Chem. Bioeng.* **26** (2009), 55-57.
- [40] A.M.L. Hossion, Y. Zamami, R.K. Kandahary, T. Tsuchiya, W. Ogawa, A. Iwado, K. Sasaki, *J. Med. Chem.* **54** (2011), 3686-3703.
- [41] S. Wang, J. Yao, B. Zhou, J. Yang, M.T. Chaudry, M. Wang, F. Xiao, Y. Li, W. Li, *J. Food Prot.* **81** (2018), 68-78.
- [42] Y. Zhao, M. Chen, Z. Zhao, S. Yu, *Food Chem.* **185** (2015), 112-118.
- [43] A. Plaper, M. Golob, I. Hafner, M. Oblak, T. Solmajer, R. Jerala, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **306** (2003), 530-536.
- [44] Y.T. Huang, L.J. Teng, S.W. Ho, P.R. Hsueh, *J. Microbiol. Immunol. Infect.* **38** (2005), 306-313.
- [45] P.S. Bustos, R. Deza-Ponzio, P.L. Paez, I. Albesa, J.L. Cabrera, M.B. Virgolini, M.G. Ortega, *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **48** (2016), 253-264.
- [46] T.J. Lee, O.H. Kim, Y.H. Kim, J.H. Lim, S. Kim, J.W. Park, T.K. Kwon, *Cancer Lett.* **240** (2006), 234-242.
- [47] D.K. Suh, E.J. Lee, H.C. Kim, J.H. Kim, *Arch. Pharm. Res.* **33** (2010), 781-785.
- [48] C.C. Chou, J.S. Yang, H.F. Lu, S.W. Ip, C. Lo, C.C. Wu, J.P. Lin, N.Y. Tang, J.G. Chung, M.J. Chou, Y.H. Teng, D.R. Chen, *Arch. Pharm. Res.* **33** (2010), 1181-1191.
- [49] Hamidullah, R. Kumar, K.S. Saini, A. Kumar, S. Kumar, E. Ramakrishna, R. Maurya, R. Konwar, N. Chattopadhyay, *Biochimie.* **119** (2015), 68-79.
- [50] D. Teekaraman, S.P. Elayapillai, M.P. Viswanathan, A. Jagadeesan, *Chem.-Biol. Interact.* **300** (2019), 91-100.
- [51] H.S. Seo, J.M. Ku, H.S. Choi, Y.K. Choi, J.K. Woo, M. Kim I. Kim, C.H. Na, H. Hur, B.H. Jang, Y.C. Shin, S.G. ko, *Oncol. Rep.* **36** (2016), 31-42.
- [52] L. Zhao, H. Wang, X. Du, *Biomed. Pharmacoth.* **137** (2021), 111371.
- [53] S.K. Shebeko, I.A. Zupanets, O.S. Popov, O.O. Tarasenko, A.S. Shalamay, *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease*, Academic Press, Elsevier, 2018.
- [54] V.F. Usenko, I.A. Zupanets, O.O. Tarasenko, S.K. Shebeko, *Ukr. J. Rheumatol.* **3** (2011), 62-66.
- [55] K.R. Manjeet, B. Ghosh, *Int. J. Immunopharmacol.* **21** (1999), 435-443.

- [56] L. Gerates, H.J.J. Moonen, K. Brauers, E.F.M. Wouters, A. Bast, G.J. Hageman, *J. Nutr.* **137** (2007), 2190-2195.
- [57] R.M.L. Colunga Biancatelli, M. Berrill, J.D. Catravas, P.E. Marik, *Front. Immunol.* **11** (2020), 1451.
- [58] L. Bachmetov, M. Gal-Tanamy, A. Shapira, M. Vorobeychik, T. Giterman-Galam, P. Sathiyamoorthy, A. Golan-Goldhirsh, I. Benhar, R. Tur-Kaspa, R. Zemel, *J. Viral Hepat.* **19** (2012), e81–8.
- [59] V. Karuppagounder, S. Arumugam, R.A. Thandavarayan, R. Sreedhar, V.V. Giridharan, K. Watanabe, *Drug Discov. Today* **4** (2016), 632-639.
- [60] D.C. Nieman, D.A. Henson, K.R. Maxwell, A.S. Williams, S.R. McAnulty, F. Jin, R.A. Shanley, T.C. Lines, *Am. J. Sports Med.* **41** (2009), 1467-1475.
- [61] J.H. Chang, K.J. Song, H.J. Kim, J.H. Kom, N.H. Kim, K.S. Kim, *Am. J. Rhinol. Allergy* **24** (2010), e59-62.
- [62] N. Li, Q. Li, X.D. *Int. Immunopharmacol.* **14** (2012), 195-201.
- [63] C.H. Jung, J.Y. Lee, C.H. Cho, C.J. Kim, *Arch. Pharmacol. Res.* **30** (2007), 1599-1607.
- [64] H. Moon, H.H. Choi, J.Y. Lee, H.J. Moon, S.S. Sim, C.J. Kim, *Arch. Pharmacol. Res.* **31** (2008), 771-778.
- [65] H.-J. Park, C.M. Lee, I.D. Jung, J.S. Lee, Y.I. Jeong, J.H. Chang, S.H. Chun, M.J. Kim, I.W. Choi, S.C. Ahn, Y.K. Shin, S.R. Yeom, Y.M. Park, *Int. Immunopharmacol.* **9** (2009), 261-7.
- [66] S.C. Sozmen, M. Karaman, S.C. Micili, S. Isik, A. Bagriyanik, Z.A. Ayyildiz, N. Uzun, O. Anal, O. Karaman, *Iran J. Allergy Asthma Immunol.* **15** (2016), 487-97.
- [67] M. Jafarinia, M.S. Hosseini, N. Kasiri, N. Fazel, F. Fathi, M.G. Hakemi, N. Eskandri, *Allergy Asthma Clin. Immunol.* **16** (2020), 36.
- [68] S. Nanua, S.M. Zick, J.E. Andrade, U.S. Sajjan, J.R. Burgess, N.W. Lukasc, M.B. Hershenson, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **35** (2006), 602-610.
- [69] M. Joskova, S. Franova, V. Sadlonova, *Bratisl. Lek. Listy.* **112** (2011), 9-12.
- [70] E.A. Townsend, C.W. Sr Emala, *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* **305** (2013), L396-403.
- [71] Y. Edo, A. Otaki, K. Asano, *Medicines* **5** (2018), 124.
- [72] I. Castangia, A. Nacher, C. Caddeo, D. Valneti, A.M. Fadda, O. Diez-Sales, A. Ruiz-SAuri, M. Manconi, *Acta Biomater.* **10** (2014), 1292-300.

- [73] R.L. Edwards, T. Lyon, S.E. Litwin, A. Rabovsky, J.D. Symons, T. Jalili, *J. Nutr.* **137** (2007), 2405-2411.
- [74] X. Wei, X. Meng, Y. Yuan, F. Shen, C. Li, J. Yang, *Mol. Cell. Biochem.* **446** (2018), 43-52.
- [75] G.V. Gnoni, G. Paglialonga, L. Siculella, *Eur. J. Clin. Invest.* **39** (2009), 761-768.
- [76] H. Tian, Q. Liu, S. Qin, C. Zong, Y. Zhang, S. Yao, N. YAng, T. Guan, S. Guo, *J. Cell. Mol. Med.* **21** (2017), 107-120.
- [77] R. Kleemann, L. Verschuren, M. Morrison, S. Zadelaar, M.J. van Erk, P.Y. Wielinga, T. Kooistra, *Atherosclerosis* **218** (2011), 44-52.
- [78] K. Vanhees, R.W. Godschalk, A. Sanders, S.B. van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, F.J. van Schooten, *Toxicol.* **290** (2011), 350-358.
- [79] B.H. Maschio, B.C. Gentil, E.L.A. Caetano, L.S. Podrigues, L.F. Lautino, S.R.V. Spim, A.F. Jozala, C.A. dos Santos, D. Grotto, M. Gerenutti, *Int. J. Med. Mushrooms* **19** (2017), 991-1000.
- [80] W. Liu, M. Zhang, J. Feng, A. Fan, Y. Zhou, Y. Xu, *Int. J. Environ. Res. Public Health* **14** (2017), 592.
- [81] J.T.T. Zhu, R.C.Y. Choi, G.K.Y. Chu, A.W.H. Cheung, Q.T. Gao, J. Li, Z.Y. Jiang, T.T.X. Dong, K.W.K. Tsim, *J. Agric. Food Chem.* **55** (2007), 2438-2445.
- [82] M.A. Ansari, H.M. Abdul, G. Joshi, W.O. Opii, D.A. Butterfield, *J. Nutr. Biochem.* **20** (2009), 269-275.
- [83] M.R. Islam, A. Zaman, I. Jahan, R. Chakravorty, S. Chakraborty, *J. Young Pharm.* **5** (2013), 173-179.
- [84] K.B. Magalingam, A. Radhakrishnan, N. Haleagrahara, *BMC Res. Notes* **7** (2014), 49.
- [85] N. Haleagrahara, C.J. Siew, N.K. Mitra, M. Kumari, *Neurosci. Lett.* **500** (2011), 139-143.
- [86] J. Bournival, P. Quessy, M.G. Martinoli, *Cell. Mol. Neurobiol.* **29** (2009), 1169-1180.
- [87] C. Lv, T. Hong, Z. Yang, Y. Zhang, M. Dong, J. Zhao, J. Mu, Y. Meng, *eCAM Special Issue* (2012), 928643.
- [88] J. Bournival, M. Plouffe, J. Renaud, C. Provencher, M.G. Martinoli, *Oxid. Med. Cell. Longev.* **2012** (2012), 921941.
- [89] M.S. Ahmed, W.Y. Hung, J.S. Zu, P. Hockberger, T. Siddique, *J. Neurol. Sci.* **176** (2000), 88-94.
- [90] R. Sandhir, A. Mehrotra, *Biochim. Biophys. Acta* **1832** (2013), 421-430.

- [91] J. Chakraborty, R. Singh, D. Dutta, A. Naskar, U. Rajamma, K.P. Mohanakumar, *CNS Neurosci. Ther.* **20** (2014), 10-19.
- [92] S.M. Jeong, M.J. Kang, H.N. Choi, J.H. Kim, J.I. Kim, *Nutr. Res. Pract.* **6** (2012), 201-207.
- [93] A. Dey, S. M. Kumar, *Cell. Biol. Toxicol.* **27** (2011), 285-310.
- [94] B. Salehi, L. Machin, L. Monzote, J. Sharifi-Rad, S.M. Ezzat, M.A. Salem, R.M. Merghany, N.M. El Mahdy, C.S. Kilic, O. Sytar, M.Sharifi-Rad, F. Sharopov, N. Martins, M. Martorell, W.C. Cho, *ACS Omega* **5** (2020), 11849-11872.
- [95] A.A. Thomas, B. Feng, S. Chakrabarti, *Invest Ophthalmol. Visual Sci.* **58** (2017), 470-480.
- [96] A.P. Femia, G. Caderni, M. Ianni, M. Salvadori, E. Schijlen, G. Collins, A. Bovy, P. Dolara, *Eur. J. Nutr.* **42** (2003), 346-352 .
- [97] A. Debes, M. Oerding, R. Willers, U. Gobel, R. Wessalowski, *Anticancer Res.* **23** (2003), 3359-3366.
- [98] C. Alarcón de la Lastra, M.J. Martín, V. Motilva, *Pharmacology* **48** (1994), 56-62.
- [99] T. Mizui, H. Sato, F. Hirose, M. *Life Sci.* **41** (1987), 755-763.
- [100] N. Chondrogianni, S. Kapeta, I. Chinou, K. Vassilatou, I. Papassideri, E.S. Gonos, *Exp. Gerontol.* **45** (2010), 763-771.
- [101] I.B. Afanas'ev, A.I. Dorozhko, A.V. Brodskii, V.A. Kostyuk, A.I. Potapovich, *Biochem. Pharmacol.* **38** (1989), 1763-1769.
- [102] I. Morel, G. Lescoat, P. Cogrel, O. Sergent, N. Padeloup, P. Brissot, P. Cillard, J. Cillard, *Biochem. Pharmacol.* **45** (1993), 13-19.
- [103] Y. Zhang, H. Li, Y. Zhao, Z. Gao, *Eur. J. Pharmacol.* **535** (2006), 263-269.
- [104] Y. Zhang, Z. Gao, J. Liu, Z. Xu, *Nat. Prod. Res.* **25** (2011), 1150-1160.
- [105] A. Rezaabakhsh, R. Rahbarghazi, H. Malekinejad, F. Fathi, A. Montaseri, A. Garjani, *Phytomedicine* **56** (2019), 183-193.
- [106] Y.H. Wang, P.D. Chao, S.L. Hsiu, K.C. Wen, Y.C. Hou, *Life Sci.* **74** (2004), 1191-1197.

## 8. ŽIVOTOPIS

<b>Osobni podaci</b>	
Ime i prezime	<b>Marija Miroslavljević</b>
Datum i mjesto rođenja	12.11.1997., Slavonski Brod
Adresa	Grabarje 41
e-mail	<a href="mailto:marija.miroslavljevic17@gmail.com">marija.miroslavljevic17@gmail.com</a>
<b>Obrazovanje</b>	
2019.-2021.	<b>Diplomski sveučilišni studij kemije; istraživački smjer</b>  Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Odjel za kemiju, Ulica cara Hadrijana 8/A, 31000 Osijek
2016.-2019.	<b>Preddiplomski sveučilišni studij kemije</b>  Sveučilište Josip Juraj Strossmayer u Osijeku, Odjel za kemiju, Ulica cara Hadrijana 8/A, 31000 Osijek  Završni rad: Ispitivanje utjecaja koncentracije titranta na potenciometrijsko određivanje anionskih tenzida koristeći senzor s funkcionaliziranim ugljikovim nanocjevčicama

	Mentor: doc.dr.sc. Mirela Samardžić
2012.-2016.	<b>Opća gimnazija Matija Mesić, Slavonski Brod</b>
<b>Osobne vještine</b>	
Materinski jezik	Hrvatski jezik
Strani jezici	Engleski jezik – aktivno u govoru i pismu
Računalne vještine	MS Office sustav, sluzenje internetom i mailom

## 9. PRILOG

### 9.1. Popis kratica

6-OHDA	6-hidroksidopamin
AChE	acetilkolinesteraza
AP-1	aktivatorski protein-1
ASM	glatki mišići dišnih putova (engl. <i>Airway Smooth Muscles</i> )
CBF	frekvencija treperenja stanica sluznice nosa (engl. <i>Ciliafy Beat Frequency</i> )
CDK2	ciklin ovisna kinaza 2
COX	ciklooksigenaza
DPPH	2,2-difenil-1-pikrilhidrazil
EGFR	receptor epidermalnog faktora rasta (engl. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
ERK	ekstracelularno regulirana kinaza (engl. <i>Extracellular-Regulated Kinase</i> )
FOXO1	engl. <i>Forkhead Bob Protein</i>
GSH	glutation
GSQ	6-glutation-kvercetin
HBE16	epitelne stanice (engl. <i>Human Airway Epithelial</i> )
hCBMC	kulture mastocita (engl. <i>Human Umbilical Cord Blood-Derived Cultured Mast Cell</i> )
HLF-1	ljudski fibroblast 1
HMGB1	protein visoke pokretljivosti iz skupine 1 (engl. <i>High-Mobility Group Protein 1</i> )
HNE	neutrofilna elastaza (engl. <i>Human Neutrophile Elastase</i> )
HQE	visoka koncentracija kvercetina (engl. <i>High Quercetin</i> , HQE)
HSP	protein toplinskog šoka (engl. <i>Heat-Shock Protein</i> )
HUVECs	engl. <i>Human Umbilical Vein Endothelial Cells</i> , HUVECs
IAR	rani odgovor (engl. <i>Immediate Phase Response</i> )
IFN- $\gamma$	interferona- $\gamma$
IL	interleukin
IN	integraza
LAR	kasni odgovor (engl. <i>Late-Phase Response</i> )



LDL	lipoprotein male gustoće (engl. <i>Low-Density Lipoprotein</i> )
LLAR	kasni LAR (engl. <i>Late LAR</i> )
LOX	lipoksigenaza
LPS	lipopolisaharid
LQE	niska koncentracija kvercetina (engl. <i>Low Quercetin</i> , LQE)
MCP-1	monocitni kemoatraktantni protein-1 (engl. <i>Monocyte Chemo-attractant Protein-1</i> )
MMP	metaloproteinaza matriksa (engl. <i>Matrix Metalloproteinase</i> )
MPP <sup>+</sup>	1-metil-4-fenilpiridinijev ion
NF-κB	nuklearni faktor B (engl. <i>Nuclear Factor κ B</i> ),
Nrf2	nuklearni faktor (engl. <i>Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like</i> )
Pgp	P-glikoprotein
PI	fosfatidilinozitol
PI2K	fosfatidilinozitol-3-kinaza
PKC	fosfo-protein kinaze C
PKC	protein kinaza C (engl. <i>Protein Kinase C</i> )
PNO2	paraoksigenaza 2
PPAR	receptor aktiviran proliferatorom peroksisoma (engl. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i> , α i γ)
PPRA <sub>γ</sub>	engl. <i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor c</i>
PR	proteaza
Q-EGCG	kvercetin epigalokatehin-3-galat
QQ	kvercetin kinon
ROS	reaktivne kisikove vrste (engl. <i>Reactive Oxygen Species</i> )
sRaw	specifični otpor dišnih putova (engl. <i>Specific Airway Resistance</i> )
SREBP-1c	sterolni regulatorni element veznog proteina-1c (engl. <i>Sterol Regulatory Element Binding Protein 1c</i> )
STAT1	aktivatora transkripcije 1 (engl. <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 1</i> )
TBARS	razina reaktivnih tvari tiobarbiturne kiseline (engl. <i>thiobarbituric acid reactive substances</i> )
TEM	transmisijski elektronski mikroskop (engl. <i>Transmission Electron Microscopy</i> )

Th	engl. <i>T helper</i>
TNF- $\alpha$	tumor-nekrotizirajuć faktora alfa (engl. <i>Tumor Necrosis Factor <math>\alpha</math></i> )
TRX	tireoksin
TSLP	timski stromalni limfoprotein (engl. <i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i> )
VEGF	vaskularni endotelni faktor rasta (engl. <i>Vascular Endothelial Growth Factor receptor</i> )