

# Flawonoidy – naturalne związki o potencjale przeciwwirusowym i przeciwnowotworowym

## STRESZCZENIE

Flawonoidy to grupa roślinnych metabolitów wtórnych mająca szereg właściwości prozdrowotnych, wykazująca działanie zarówno profilaktyczne jak i lecznicze. Badania potwierdzają, że flawonoidy działają m.in. przeciwwirusowo oraz przeciwnowotworowo. Udokumentowane działanie przeciwwirusowe wykazuje apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina epikatechina i genisteina. Odkrycie przeciwnowotworowej aktywności flawonoidów (m.in., apigeniny, naryngeniny, hesperetyny) zapoczątkowało szereg badań w celu zidentyfikowania najbardziej aktywnych związków przeciwko różnym nowotworom oraz poznania mechanizmu ich działania. Jednakże związek między spożyciem flawonoidów a ryzykiem chorób nowotworowych wydaje się być nieliniowy. Dostępne dane literaturowe sugerują, że flawonoidy mogą działać jako terapeutyki we wczesnych stadiach zakażenia wirusami oraz jako czynnik przeciwnowotworowy i należy włączyć je do codziennej diety poprzez zwiększenie spożycia przede wszystkim owoców (aronia, czarny bez, wiśnia, mandarynka), warzyw (pietruska, seler, cebula) oraz ziół i przypraw (mięta, oregano, lubczyk, moringa, szafran). Obecne w żywności flawonoidy są transportowane na drodze dyfuzji bierniej (hydrofobowe aglikony) oraz w wyniku transportu aktywnego (hydrofilowe glikozydy). Poszczególne podklasy flawonoidów różnią się ilością występowania w żywności, wytwarzanymi przez siebie metabolitami i możliwym wpływem na zdrowie. Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie obecnej wiedzy na temat potencjalnego wykorzystania wybranych flawonoidów w leczeniu chorób o różnym podłożu etiologicznym, ze wskazaniem na działanie przeciwnowotworowe oraz przeciwwirusowe. Przedstawiono perspektywy i możliwości zastosowania tych związków, z uwzględnieniem problemów wynikających z ich biodostępności.

## WPROWADZENIE

Flawonoidy stanowią największą grupę niskocząsteczkowych związków roślinnych [1]. Związki te powszechnie występują w owocach i warzywach, nasionach roślin, przyprawach oraz napojach, jak soki owocowe, herbata i kawa [2,3]. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym, przeciwzapalnym, przeciwalergicznym, przeciwmiażdżycowym, antyagregacyjnym, przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym, kardioprotekcyjnym i neuroprotekcijnym, flawonoidy odgrywają znaczną rolę w zapobieganiu i leczeniu stanów patologicznych [4-14]. Dotychczas opisano ponad 9 000 flawonoidów, które podzielono na różne klasy [15]. Wśród nich udokumentowane znaczenie medyczne posiadają flawony (m.in. apigenina, luteolina), flawonole (m.in. izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna), flawanony (m.in. hesperetyna, naryngenina), flawan-3-ole (m.in. epikatechina, katechina) oraz izoflawony (m.in. genisteina). Wzory strukturalne poszczególnych klas flawonoidów wraz z ich przedstawicielami zawiera rycina 1. W tabeli 1 opisano rolę wybranych flawonoidów w organizmie człowieka.

Flawonoidy zaangażowane są w różne reakcje prowadzące do zmniejszenia stresu oksydacyjnego, w tym m.in. neutralizują wolne rodniki, przekazując atom wodoru bądź elektron, hamują powstawanie wolnych rodników i ich prekursorów oraz działają jako zmiatacze rodników w łańcuchach reakcji peroksydacji. Ponadto chelatują metale przejściowe, w tym  $Fe^{2+}$ , co wpływa na reakcję utleniania, wywołaną przez rodniki hydroksylowe. Dodatkowo, mogą uczestniczyć w procesach regeneracji różnych witamin, które same są chelatorami i przeciwutleniaczami. Uważane są za induktory enzymów antyoksydacyjnych (peroksydazy glutationowej, katalazy, dysmutazy ponadtlenkowej) [6]. Flawonoidy mogą hamować funkcje układów enzymatycznych zaangażowanych w procesy zapalne, w szczególności kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych. Badania naukowe potwierdziły, że zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia poprzez rozszerzanie naczyń krwionośnych, obniżanie ciśnienia krwi i poziomu lipoproteiny o niskiej gęstości (cholesterolu LDL). Dla przykładu, kwercetyna powoduje hamowanie tworzenia się blaszek miażdżycowych i indukuje działanie enzymu metaloproteinazy, co zmniejsza śmiertelność pacjentów z chorobami wieńcowymi serca [7]. Potwierdzono, że związki fenolowe mogą pozytywnie

dr inż. Iwona Sergiel✉

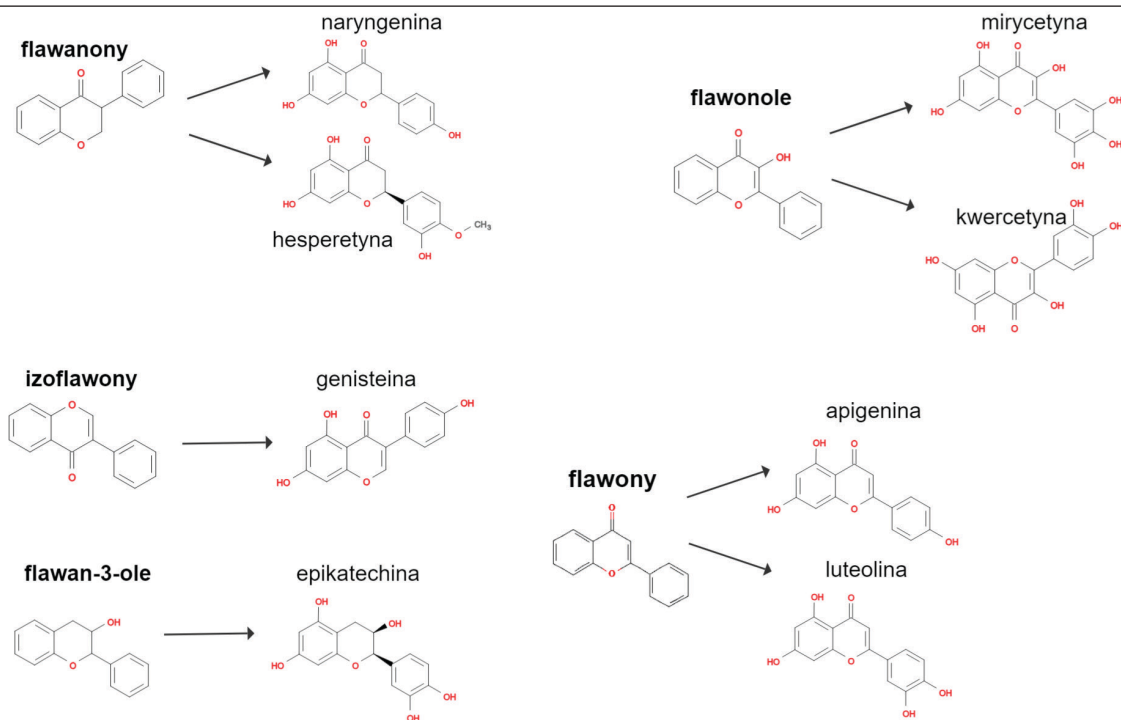
Katedra Biotechnologii, Wydział Nauk Biologicznych, Uniwersytet Zielonogórski

[https://doi.org/10.18388/pb.2017\\_563](https://doi.org/10.18388/pb.2017_563)

✉ autor korespondujący: i.sergiel@wnb.uz.zgora.pl

**Słowa kluczowe:** flawonoidy, właściwości przeciwwirusowe, właściwości przeciwnowotworowe, biodostępność, nanosystemy

**Wykaz skrótów:** CHPV – wirus Chandipura (ang. *Chandipura virus*); DENV-2 – wirus Dengi 2 (ang. *Dengue virus*); EBV – wirus Epstein-Barr (ang. *Epstein-Barr virus*); EGCG – Galusan epigallokatechiny (ang. *epigallocatechin-3-gallate*); HAV, HBV, HCV – wirusy zapalenia wątroby typu A, B, C (ang. *hepatitis virus A, B, C*); HIV – ludzki wirus niedoboru odporności (ang. *Human Immunodeficiency Virus*); HSV1 – wirus opryszczki pospolitej (ang. *Herpes simplex virus*);  $IC_{50}$  – stężenie hamujące wzrost komórek w 50% (ang. *half-maximal inhibitory concentration*); JEV – wirus japońskiego zapalenia mózgu (ang. *Japanese encephalitis virus*); MERS-CoV-2 – koronawirus wywołujący bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej (ang. *Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus 2*); NRF2 – czynnik transkrypcyjny (ang. *nuclear factor erythroid 2-related factor 2*); RFT – reaktywne formy tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*); RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. *Respiratory Syncytial Virus*); SARS-CoV-2 – koronawirus wywołujący zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*); Syndbis – wirus Syndbis (ang. *Sindbis virus*)



**Rycina 1.** Wzory strukturalne poszczególnych klas flawonoidów wraz z ich przedstawicielami. Kolorem czerwonym oznaczono charakterystyczne grupy dla klas flawonoidów i ich przedstawicieli.

nie wpływać na zdrowie neurologiczne u osób starszych [8]. Doustne podawanie myszom związków fenolowych z soku z białych winogron zmniejszyło procesy zapalne i oksydacyjne u osobników z autoimmunologicznym zapaleniem mózgu i rdzenia, co z kolei jest wykorzystywane jako model stwardnienia rozsianego. Ekstrakty z rzodkiewnika pospolitego (*Arabidopsis thaliana*), które zawierają kwercetynę oraz kemferol, przyczyniły się do zmniejszenia postępowania choroby Alzheimera, poprzez aktywację odpowiedzi

antyoksydacyjnej, związanej z czynnikiem transkrypcyjnym NRF2 [9]. Działanie związków fenolowych w leczeniu cukrzycy wynika m.in. z hamowania wchłaniania glukozy w jelicie i jej wychwytu przez tkanki obwodowe. Działanie kwercetyny związane jest z wychwytem glukozy i modulacją szlaku kinazy białkowej, aktywowanej mitogenami oraz ochroną przed peroksydacją lipidów i stresem oksydacyjnym. Mirycetyna wykazuje kontrolę glikemii, dzięki łagodzeniu insulinooporności oraz hamowaniu  $\alpha$ -amylazy

**Tabela 1.** Rola wybranych flawonoidów w organizmie człowieka.

Rola flawonoidu	Przykład	Literatura
<b>Działanie antyoksydacyjne:</b> wychwyt /neutralizacja /wymiatanie wolnych rodników tlenowych i ich reaktywnych form indukowanie enzymów antyoksydacyjnych (m.in. peroksydazy glutationowej, dysmutazy ponadtlenkowej) hamowanie aktywności enzymów biorących udział w powstawaniu RFT (m.in. oksydazy ksantynowej) chelatowanie jonów metali przejściowych (miedzi i żelaza), co zapobiega powstawaniu w komórkach reaktywnego rodnika hydroksylowego przerywanie kaskady reakcji wolnorodnikowych w enzymatycznej i nieenzymatycznej peroksydacji lipidów modulacja szlaku kinazy białkowej aktywowanej mitogenami ochrona niskocząsteczkowych antyoksydantów (m.in. $\alpha$ -tokoferolu w błonach biologicznych) przed utlenianiem	kwercetyna, mirycetyna, genisteina	[1], [6], [10], [11]
<b>Działanie przeciwzapalne i przeciwalergiczne:</b> hamowanie funkcji układów enzymatycznych zaangażowanych w procesy zapalne (m.in. kinaz tyrozynowych i serynowo-treoninowych) hamowanie aktywności enzymów uczestniczących w syntezie kwasu arachidonowego prostaglandyn i leukotrienów (mediatorów odpowiedzi zapalnej) regulowanie stanu napięcia naczyń włosowatych i zmniejszenie odczynu zapalnego hamowanie proliferacji limfocytów, hamowanie syntezy immunoglobulin Ig oraz uwalnianie cytokin hamowanie aktywności enzymów lizosomalnych, biorących udział w procesach zapalnych i alergicznych obniżanie syntezy mediatorów zapalnych hamowanie uwalniania histaminy z mastocytów	kwercetyna, kemferol, apigenina, naryngenina, mirycetyna	[1], [7], [8], [9], [12]
<b>Działanie przeciwmiażdżycowe:</b> hamowanie tworzenia blaszek miażdżycowych i indukowanie działania enzymu metaloproteinazy hamowanie reduktazy HMG-CoA (obniżenie poziomu cholesterolu we krwi) obniżenie zdolności monocytów do adhezji do nabłonka naczyń i przenikania przez ściany naczyń hamowanie proliferacji mięśni gładkich naczyń hamowanie agregacji trombocytów	kwercetyna, luteolina, hesperetyna, mirycetyna	[1], [7], [10]

trzustkowej [10,11]. Potwierdzono także, że naturalną alternatywą, dla powszechnie dostępnych leków na zakażenia dolnych dróg moczowych (ZUM), są polifenole zawarte w żurawinie. Świeże lub suszone owoce, soki, ekstrakty z żurawiny zmniejszają występowanie i nasilenie ZUM, zapobiegając przyleganiu patogennych bakterii w drogach moczowych, a dodatkowo hamują kaskady zapalne, będące odpowiedzią immunologiczną na wniknięcie bakterii do organizmu [12].

W badaniach naukowych wykazano niezwykłą skuteczność przeciwwirusową flawonoidów, pozycjonując je jako obiecujące środki w leczeniu chorób wywołanych przez te patogeny. Działanie przeciwwirusowe flawonoidów sprowadza się do blokowania procesu przyłączania oraz wnikania wirusa do komórek gospodarza, modyfikacji struktury wirionu, inhibicji wczesnych etapów replikacji materiału genetycznego wirusa, blokowania transkrypcji i translacji, obróbki potranslacyjnej wirusowych białek, jak również oddziaływania z czynnikami komórkowymi, niezbędnymi w cyklu replikacyjnym wirusa oraz działania modulującego układ immunologiczny gospodarza [4,9,13,14].

Wśród różnych właściwości flawonoidów, zdolność do wmytania wolnych rodników jest kluczową cechą [16,17]. Kiedy homeostaza komórkowa pomiędzy działaniem prooksydacyjnym a obroną antyoksydacyjną jest nieprawidłowa, wzrasta produkcja reaktywnych form tlenu (RFT) i kumulują się wolne rodniki. Ilość wytwarzanych RFT powoduje stres oksydacyjny, który bierze udział w rozwoju procesów zapalnych prowadzących do wielu chorób, w tym nowotworowych [16]. Działanie przeciwnowotworowe flawonoidów wynika m.in. z właściwości antyoksydacyjnych, zdolności do obniżania aktywności mutagennej wybranych promutagenów, blokowania replikacji DNA na skutek hamowania aktywności enzymów biorących udział w tym procesie, blokowania cyklu komórkowego, co ma bezpośrednie przełożenie na zahamowanie proliferacji i indukcję apoptozy komórek nowotworowych. Ponadto, flawonoidy mają zdolność do modulowania aktywności enzymów, które są odpowiedzialne za metabolizm ksenobiotyków

[17-19]. Za możliwość działania przeciwnowotworowego odpowiada również ich zdolność do chelatowania metali [20,21]. Odkrycie, że kompleksy flawonoidów z jonami metali są bardziej skuteczne niż same flawonoidy, zmieniło przebieg badań nad lekami.

Niewątpliwie badania dowodzą, że spożywanie pokarmów bogatych we flawonoidy lub/i suplementacja tymi związkami może mieć korzystny wpływ na zdrowie. Jednakże potencjał przeciwwirusowy i przeciwnowotworowy żywności/suplementów zawierających flawonoidy nadal wymaga scharakteryzowania w odniesieniu do rzeczywistej zawartości poszczególnych związków. Celem niniejszego przeglądu jest podsumowanie obecnej wiedzy na temat potencjalnego wykorzystania wybranych flawonoidów w leczeniu chorób o różnym podłożu etiologicznym, ze wskazaniem na działanie przeciwnowotworowe oraz przeciwwirusowe. Przedstawiono perspektywy i możliwości zastosowania tych związków, z uwzględnieniem problemów wynikających z ich biodostępności. Przeanalizowano badane modele zaawansowanych nanosystemów, wykorzystywanych w celu poprawy dostarczenia i uwalniania flawonoidów w miejscach docelowych.

## PRZECIWWIRUSOWE DZIAŁANIE FLAWONOIDÓW

Flawonoidy wykazują działanie hamujące na kilku etapach cyklu życiowego wirusów. Mogą blokować proces przyłączania i wnikania cząstki wirusowej do komórki gospodarza. W niektórych przypadkach mogą modyfikować strukturę wirionu (co zaburza odplaszczanie cząstki wirusowej), jak również być inhibitorami wczesnych etapów replikacji materiału genetycznego wirusów, blokować transkrypcję i translację oraz obróbkę potranslacyjną wirusowych białek. Aktywność przeciwwirusowa flawonoidów to również oddziaływanie z czynnikami komórkowymi niezbędnymi w cyklu replikacyjnym wirusów oraz modulacja układu immunologicznego gospodarza [22-24]. Flawonoidy wykazują udokumentowane działanie przeciwwirusowe w chorobach wywołanych przez koronawirusa odpowiedzialnego za bliskowschodni zespół niewydolności oddechowej

Tabela 2. Przykłady przeciwwirusowego działania wybranych flawonoidów.

Wirus	Flawonoid	Działanie	Literatura
MERS-CoV-2 (koronawirus)	kemferol, kwercetyna	ekstrakt z Morwy papierowej ( <i>Broussonetii papyrifera</i> ) hamuje wirusa przy stężeniu hamującym IC <sub>50</sub> wynoszącym 27,9 μM (kemferol) i 30,2 μM (kwercetyna)	[25]
Wirus grypy H3N2	kwercetyna, kemferol, apigenina, katechina	ekstrakt z Bodziszka czerwonego ( <i>Geranium sanguineum</i> ) podawany w aerozolu w dawce 5,4 mg/ml zmniejsza czas przeżycia wirusa o 70% w porównaniu z kontrolą	[26]
Wirus zapalenia wątroby typu C (HCV)	apigenina, luteolina, kwercetyna, naryngenina	hamowanie wnikania wirusa do komórek gospodarza, replikacji wirusa, translacji wirusa poprzez blokowanie replikazy HCV, polimeraz NS3, NS5A, NS5B	[27,28]
Wirus Epsteina-Barr EBV (herpes)	EGCG	ekstrakt z zielonej herbaty (50 μM) blokuje cykl lityczny EBV, poprzez hamowanie transkrypcji genów (40-50%)	[29,30]
Wirus Sindbis (SINV, wirus gorączki krwotocznej)	hesperetyna, naryngenina	hamowanie replikacji wirusa do 50% (hesperetyna, IC <sub>50</sub> = 20,5 μg/ml) i 80% (naryngenina, IC <sub>50</sub> = 14,9 μg/ml)	[31]
Wirus Coxsackie (koksakiwirus)	apigenina	ekstrakt z Bazylki pospolitej ( <i>Ocimum basilicum</i> ) hamuje replikację wirusa (IC <sub>50</sub> = 9,7 mg/l)	[32]
Ludzki wirus niedoboru odporności (HIV)	kwercetyna, EGCG, mirycetyna	hamowanie wytwarzania wirionów oraz hamowanie replikacji wirusa przez blokowanie proteazy HIV i odwrotnej transkryplazy	[33]



(MERS-CoV-2); wirusa opryszczki pospolitej typu 1 (HSV1); wirusa zapalenia wątroby typu A, B, C (HAV, HBV, HCV); wirusa grypy A (H1N1, H3N2); ludzkiego wirusa niedoboru odporności (HIV); syncytialnego wirusa oddechowego (RSV); wirusa Chandipura (CHPV); wirusa dengi (DENV-2); wirusa japońskiego zapalenia mózgu (JEV); wirusa Epsteina-Barr EBV; wirusa Sindbis, odpowiedzialnego za wywołanie gorączki krwotocznej; czy koksawirusa, odpowiedzialnego za infekcje i paraliż mięśni [4,9,10,13,14,24-33]. Tabela 2 zawiera przykłady przeciwwirusowego działania wybranych flawonoidów. Dla przykładu, kwercetyna, apigenina, kemferol i katechina hamują aktywność wirusa grypy H3N2 oddziałując z hemaglutyniną na powierzchni cząstki wirusowej i blokując jej wnikanie do komórki oraz hamują wczesne fazy replikacji [25]. Niektóre flawonoidy, takie jak kwercetyna, epikatechina, czy mirycetyna, mogą być wykorzystane w leczeniu zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS), ponieważ są inhibitorami odwrotnej transkryptazy, enzymu, który odgrywa kluczową rolę w rozwoju wirusa HIV [33]. Badano również wpływ flawonoidów na koronawirusa ciężkiego ostrego zespołu oddechowego (SARS-CoV-2). Temat ten szczegółowo został omówiony w innym artykule, w tym samym zeszycie *Postępyw Biochemii* [34].

## PRZECIWNOWOTWOROWE DZIAŁANIE FLAWONOIDÓW

Flawonoidy zapobiegają uszkodzeniom komórek spowodowanym przez reaktywne formy tlenu powstające w procesach metabolicznych oraz z czynników zewnętrznych, np. promieniowania UV czy ksenobiotyków. Zapobiegają aktywacji protoonkogenu, czyli genu posiadającego zdolność przekształcenia się w aktywny gen, wywołujący nowotwór. Wpływają również na zmiany w genach supresorowych, których rolą jest hamowanie rozwoju choroby nowotworowej. Ponadto wykazują działanie przeciwproliferacyjne, hamując podziały mitotyczne komórki [35]. Za możliwość działania przeciwnowotworowego flawonoidów odpowiada również ich zdolność do chelatowania metali (głównie żelaza, miedzi, rutenu, platyny) [36-38]. Kompleksy z jona-

mi metali mogą wykazywać właściwości jak macierzyste flawonoidy, ale też mogą przejawiać zupełnie inną aktywność biologiczną, ze względu na unikalne cechy strukturalne. Potwierdzają to badania nad komórkami nowotworowymi wątrobowokomórkowymi oraz nowotworowymi komórkami żołądka. Zsyntetyzowano kompleksy miedzi (II) z hesperetyną, naryngeniną i apigeniną, a następnie scharakteryzowano je za pomocą analizy spektroskopowej i analizy termicznej. Wolne ligandy i kompleksy metali badano *in vitro* przeciwko ludzkim liniom komórek nowotworowych wątrobowokomórkowych (HepG-2) oraz nowotworowych komórek żołądka (SGC-7901). Stwierdzono, że powstałe kompleksy wykazują hamowanie wzrostu badanych linii komórkowych w odniesieniu do wolnych ligandów [38]. Inne badania wykazały, że kompleks platyny (*cis*-Pt(3-af)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) z flawonoidem (z grupy aminoflawonów) wykazuje wysoką aktywność w indukowaniu apoptozy i nekrozy komórek nowotworowych. Badania prowadzono na linii komórkowej A549 gruczolakoraka płuc. Natomiast izomer *trans*-Pt(3-af)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wykazywał aktywność przeciwnowotworową w stosunku do linii komórek nowotworu jajnika CAO3 oraz OVCAR3 [39]. Aktywność farmakologiczną kompleksów rutenu z flawonoidami z grupy flawanonów badano wobec linii komórkowych ludzkiego nowotworu pęcherza moczowego i wykazano wysoką cytotoksyczność przeciwko komórkom nowotworowym. Co więcej, badania *in vitro* potwierdziły niską toksyczność tych kompleksów wobec zdrowych limfocytów [40]. Na podstawie metaanalizy z 35 badań, w tym 19 badań kliniczno-kontrolnych oraz 15 badań kohortowych wykazano, że przedstawiciele flawonów (apigenina i luteolina), flawanonów (naryngenina) i flawan-3-oli (katechina) nie były istotnie powiązane z ryzykiem nowotworu związanego z paleniem tytoniu (nowotwory płuc, przelyku i krtani), ale hesperetyna, przedstawiciel flawanonów, była dodatnio powiązana z takim ryzykiem [41]. Ryzyko nowotworu piersi było istotnie zmniejszone przy wysokim spożyciu flawonoli i flawonów, szczególnie wśród kobiet po menopauzie, natomiast zaobserwowano nieistotny związek pomiędzy flawanonami i całkowitym spożyciem flawonoidów [42]. Wnioski te wyciągnięto, analizując wyniki z 12 badań (6 badań kohortowych, 6 badań

Tabela 3. Przykłady przeciwnowotworowego działania wybranych flawonoidów.

Typ nowotworu	Flawonoid	Działanie	Literatura
Nowotwór wątrobowokomórkowy oraz nowotwór żołądka	kompleksy flawonoidów (hesperetyna, naryngenina i apigenina) z miedzią	hamowanie wzrostu badanych linii komórkowych: HepG-2 oraz SGC-7901	[38]
Gruczolakorak płuc	aminoflawony z ( <i>cis</i> -Pt(3-af) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )	indukowanie apoptozy i nekrozy linii komórkowej A549	[39]
Nowotwór pęcherza moczowego	kompleks rutenu z flawanonami	wysoka cytotoksyczność przeciwko linii komórkowej EJ	[40]
Nowotwór jajnika	aminoflawony z <i>trans</i> -Pt(3-af) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	aktywność przeciwnowotworowa w stosunku do linii komórkowych CAO3 oraz OVCAR3	[39]
Nowotwór piersi	flawonole i flawony	istotnie zmniejszone ryzyko nowotworu (na podstawie badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych)	[42]
Nowotwór tarczycy	flawan-3-ole i flawanony	ryzyko nowotworu odwrotnie powiązane ilością spożywanych flawonoli (dane za pomocą kwestionariusza częstotliwości spożywania posiłków)	[43]
Nowotwór kosmówkowy łożyska, ludzki płaskonabłonkowy nowotwór naskórka oraz nowotwór prostaty	naryngenina	działanie przeciwnowotworowe na liniach komórkowych JAR i JEG-3, A431, PC3 i LNCaP	[44]

kliniczno-kontrolnych), na podstawie których obliczono sumaryczne współczynniki ryzyka nowotworu piersi (RR), odpowiednio dla każdej podklasy flawonoidów. Ryzyko nowotworu piersi znacząco spadło u kobiet spożywających duże ilości flawonoli (RR=0,88) i flawonów (RR=0,83), w porównaniu do grupy kontrolnej. W celu zbadania ryzyka nowotworu tarczycy w zależności od spożycia flawonoidów zebrano dane, za pomocą kwestionariusza częstotliwości spożywania określonych posiłków, od 491840 mężczyzn i kobiet w wieku od 50 do 71 lat. Wyniki wskazują, że ryzyko nowotworu tarczycy było odwrotnie powiązane z flawan-3-olami w diecie, ale dodatkowo powiązane z flawanonami, podczas gdy dla innych podklas flawonoidów i całkowitej zawartości flawonoidów nie znaleziono żadnej korelacji [43]. W badaniach *in vitro* wykazano działanie przeciwnowotworowe flawanonu (naryngeniny) na liniach komórkowych nowotworowych kosmówkowego łożyska JAR i JEG-3, ludzkim płaskonabłonkowym nowotworze naskórka A431 oraz na liniach komórkowych nowotworowych prostaty PC3 i LNCaP [44]. Tabela 3 przedstawia przeciwnowotworowe właściwości wybranych flawonoidów.

### BIODOSTĘPNOŚĆ FLAWONOIDÓW

Przeciętne spożycie związków flawonoidowych w dużej mierze zależy od zwyczajów żywieniowych i wynosi około 3–70 g/dobę, przy czym w formie aglikonów od 23 do 170 mg/dobę, a w postaci glikozydów od 230 do 1000 mg/dobę [16]. Głównymi dietetycznymi źródłami flawonoidów są warzywa (pietruszka, seler, cebula), owoce (czarny bez, aronia, mandarynka, wiśnia) oraz zioła i przyprawy (mięta, oregano, lubczyk, moringa, szafran). Zawierają one znaczną ilość apigeniny (pietruszka, seler, oregano, mięta); hesperetyny (mięta, mandarynka); izoramnetyny (wiśnia); kemferolu (szafran, moringa); kwercetyny (cebula, moringa, lubczyk, oregano, wiśnia, czarny bez-sok, aronia); luteoliny (seler, oregano, mięta); mirycetyny (pietruszka) i naryngeniny (oregano) [24,45–49]. Mimo, że ta grupa związków związana jest i z farmacją i z dietetyką, które to podlegają pewnym ramom regulacyjnym, to nie ma zalecanej dziennej dawki (RDA) dla flawonoidów [49]. Określenie RDA dla tej grupy związków wiąże się bowiem z wieloma przeszkodami, uwarunkowanymi różną biodostępnością i bioaktywnością poszczególnych klas [50]. Jednakże podejmowane są próby standaryzacji RDA dla flawonoidów. Na podstawie analizy ze 157 badań kontrolnych i 15 badań kohortowych, dotyczących wpływu suplementacji kwercetyną (1000 mg/dobę) zalecono zwiększenie wśród ogólnej populacji osób pełnoletnich spożycia pokarmów o wysokiej zawartości flawan-3-oli. Badacze sugerują, że spożycie 400–600 mg/dobę tej grupy związków może zmniejszać ryzyko związane z chorobami układu krążenia i cukrzycy [51]. Na podstawie innych badań stwierdzono terapeutyczną rolę kwercetyny we wczesnym stadium COVID-19. Po tygodniu leczenia, pacjenci w grupie przyjmującej kwercetynę w ilości 500 mg/dobę (oprócz standardowego leczenia) wykazali szybszy powrót do zdrowia niż w grupie kontrolnej [52].

Głównym miejscem metabolizmu flawonoidów są jelita i wątroba, a jego sposób zależy od formy występowania w pokarmie. Związki o strukturze flawonoidowej obecne są w diecie, a także wchodzą w skład preparatów leczniczych

stosowanych w chorobach serca i zaburzeniach krążenia (rutozyd, diosmina, hesperydyna), schorzeniach wątroby (sylimaryna), czy profilaktyki i łagodzenia objawów menopauzalnych (fitoestrogeny) [50]. Należy więc, w kontekście ich działania, rozważyć stopień wchłaniania z przewodu pokarmowego człowieka. Aglikony flawonoidowe mają charakter hydrofobowy i mogą być transportowane przez błony biologiczne na drodze dyfuzji biernej. Połączenie z cukrem w postać glikozydową zmienia charakter związku na bardziej hydrofilny, i takie połączenia mogą przechodzić przez błonę enterocytów podczas transportu aktywnego. Enzymy  $\beta$ -glukozydazy, obecne w aktywnym enzymatycznie nabłonku jelita cienkiego, umożliwiają wchłanianie wolnych aglikonów, poprzez rozszczepienie wiązania  $\beta$ -glikozydowego. Badania, które prowadzono na hodowli komórek nowotworu jelita grubego (Caco-2), obrazujące transport aktywny 4'-O-glikozydu kwercetyny przy udziale przenośnika glukozy (SGLT-1), potwierdziły lepszą dostępność glikozydów kwercetyny w porównaniu z jej aglikonem [53]. Niewchłonięte oraz wydzielone z żółcią metabolity flawonoidów są przetwarzane przez mikroflorę jelitową, głównie w jelicie grubym z utworzeniem fenolokwasów [50]. Udowodniono, że flawonoidy mogą wchodzić w interakcje z innymi składnikami odżywczymi. Spożycie białek może zmniejszyć biodostępność tych związków, wpływając zarówno na ich skuteczność przeciwutleniającą, jak i na sam proces trawienia białka. Natomiast spożycie tłuszczów poprawia biodostępność flawonoidów i zwiększa ich wchłanianie jelitowe poprzez zwiększone wydzielanie soli kwasów żółciowych [1,18]. W celu zwiększenia biodostępności flawonoidów rozważa się zastosowanie, w chorobach, w których takie podanie jest możliwe, systemów dostarczania w postaci aerozolu, poprzez nebulizatory i inhalatory.

Optymalne dostarczanie terapeutyczne flawonoidów wymaga w niektórych przypadkach podejścia nanotechnologicznego. W badaniach naukowych zastosowano różne techniki otrzymywania nanosystemów na bazie flawonoidów, zmniejszających hydrofobowość i zwiększających biodostępność składnika aktywnego [54–57]. Wykorzystuje się zaawansowane nanosystemy w celu skutecznego kapsułkowania flawonoidów, aby zapewnić optymalne i kontrolowane ich uwalnianie. Opracowane zostały modele nanosystemów na bazie polimerów, zawierające takie struktury jak: micelle, nanocząstki polimerowe, polimersony, hydrożele [58–61]. Drugą grupą nanosystemów są struktury oparte na bazie błony lipidowej [62–68]. Należą do nich liposomy, stałe nanocząstki lipidowe, nanostrukturalne cząstki lipidowe. Natomiast nanosystemy oparte na nanocząstkach nieorganicznych, to nietoksyczne i biokompatybilne struktury o właściwościach magnetycznych, które umożliwiają ich zastosowanie jako teranostyki, łącząc diagnostykę z leczeniem. Głównymi nanomateriałami używanymi do ich wytwarzania są tlenki złota i cynku [69–71]. Oddzielną grupę stanowią nanosystemy oparte na środkach powierzchniowo czynnych, w tym niosomy i nanoemulsje [72–75]. Większość z dostępnych nanosystemów została przebadana na komórkach nowotworowych w modelach zwierzęcych. Nanosystemy dostarczające flawonoidy badane w terapiach chorób nowotworowych zostały przedstawione w tabeli 4. Każdy z dostępnych nanosystemów wykazuje szczególne cechy i właściwości, niezbędne do kontrolowanego uwal-

**Tabela 4.** Nanosystemy dostarczające flawonoidy, przebadane w nowotworowych liniach komórkowych.

Rodzaj nanosystemu	Struktura	Typ badanych nowotworowych linii komórkowych	Literatura
Nanosystemy oparte na polimerach	polimeryczne nanocząstki	nowotwór wątroby	[58]
		nowotwór jelita grubego	[59]
		nowotwór piersi	[60]
Nanosystemy oparte na błonie lipidowej	micele	nowotwór piersi	[61]
		liposomy	nowotwór jamy ustnej
	stałe nanocząstki lipidowe	nowotwór jelita grubego	[63]
		nowotwór pęcherza moczowego	[64]
		nowotwór płuc	[65]
		nowotwór piersi	[66]
nanostrukturalne cząstki lipidowe	nowotwór jelita grubego	[67]	
	nowotwór skóry	[68]	
Nanosystemy oparte na nanocząstkach nieorganicznych	nanocząstki złota	nowotwór piersi	[69]
	nanocząstki cynku	nowotwór piersi	[70]
		nowotwór jajnika	[71]
Nanosystemy oparte na środkach powierzchni czynnych	nanoemulsje	nowotwór piersi i wątroby	[72-74]
		nowotwór płuc	[75]

niania składnika aktywnego, penetracji do komórek i/lub tkanek oraz sposobu podawania terapeutycznego. Niemniej jednak każdy z systemów towarzyszą pewne ograniczenia, wpływające na wybór odpowiedniego nanosystemu. Pod uwagę brane są takie cechy jak: biokompatybilność, biodegradowalność, stabilność fizykochemiczna, immunogenność, toksyczność, koszt produkcji czy brak odpowiednich regulacji prawnych [71].

## PODSUMOWANIE

Flawonoidy, dzięki swoim właściwościom przeciwutleniającym, przeciwbakteryjnym, przeciwwirusowym oraz przeciwzapalnym, są wykorzystywane jako naturalne terapeutyki w leczeniu różnych schorzeń. Ze względu na swoje właściwości, wykazują działanie przeciwwirusowe oraz przeciwnowotworowe. Udokumentowane działanie przeciwwirusowe posiada apigenina, luteolina, izoramnetyna, kemferol, mirycetyna, kwercetyna, hesperetyna, naryngenina i genisteina. Prowadzone są badania nad wpływem flawonoidów w zapobieganiu i leczeniu chorób nowotworowych, takich jak nowotwór wątrobowokomórkowy, gruczolak płuc, nowotwór jajnika, nowotwór piersi, nowotwór jelita grubego, tarczycy, pęcherza moczowego, nowotwory przełyku i krtani oraz gruczolę krokowego. Różne związki z grupy flawonoidów mają odmienne właściwości, a ich biodostępność i bioaktywność charakteryzują się dużą zmiennością. Mimo, że w ciągu ostatnich lat pojawiło się wiele doniesień o wynikach badań nad absorpcją, metabolizmem i wydalaniem flawonoidów, to nadal nie określono RDA dla tej grupy związków. Obecne w żywności flawonoidy są transportowane na drodze dyfuzji biernej (hydrofobowe aglikony) oraz w wyniku transportu aktywnego (hydrofilowe glikozydy). W dalszych jego odcinkach są hydrolizowane za pomocą enzymów bakterii jelitowych do aglikonu i cukru, a następnie wchłaniane w jelicie grubym. Wchłonięte końcowe produkty rozpadu flawonoidów trafiają do krwiobiegu, zaś pozostałe są wydalane z organizmu. Na podstawie przeanalizowanych badań można stwierdzić, że flawonoidy mogą działać jako terapeutyki we wczesnych stadiach zakażenia wirusami oraz jako czynniki przeciwnowotworowe i należy włączyć je do codziennej

diety, poprzez zwiększenie spożycia przede wszystkim warzyw (pietruska, seler, cebula), owoców (czarna porzeczka, aronia, mandarynka, wiśnia) oraz ziół i przypraw (mięta, oregano, lubczyk, moringa, szafran). Opracowane nanosystemy pozwalają na polepszenie biodostępności flawonoidów i kontrolowane uwalnianie tych związków w miejscach docelowych. Jednakże, zanim będą zalecenia dotyczące suplementacji wysokimi dawkami flawonoidów, potrzebne są dalsze badania obejmujące różne dawki i pomiary poziomu określonego składnika w osoczu, aby ujawnić zależność dawka/odpowiedź i zrozumieć mechanizm działania tych związków.

## PIŚMIENNICTWO

- Rahman MM, Rahaman MS, Islam MR, Rahman F, Mithi FM, Alqahatani T, Almikhlaifi MA, Alghamdi SQ, Alruwaili AS, Hossain MS, Ahmed M, Das R, Emran TB, Uddin MS (2022) Role of Phenolic Compounds in Human Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *Molecules* 27:233-269
- Khan MK, Zill-E-Huma, Dangles O (2014) A comprehensive review on flavanones, the major citrus polyphenols. *J Food Compos Anal* 33:85-104
- Zamora-Ros R, Knaze V, Luján-Barroso L, Romieu I, Scalbert A, Sliamani N, Hjartáker A, Engeset D, Skeie G, Overvad K, Bredsdorff L, Tjønneland A, Halkjær J, Key TJ, Khaw KT, Mulligan AA, Winkvist A, Johansson I, Bueno-de-Mesquita H, Peeters PH, Wallström P, Ericson U, Pala V, de Magistris MS, Polidoro S, Tumino R, Trichopoulos A, Dilis V, Katsoulis M, Huerta JM, Martínez V, Sánchez MJ, Ardanaz E, Amiano P, Teucher B, Grote V, Bendinelli B, Boeing H, Förster J, Touillaud M, Perquier F, Fagherazzi G, Gallo V, Riboli E, González CA (2013) Differences in dietary intakes, food sources and determinants of total flavonoids between Mediterranean and non-Mediterranean countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Br J Nutr* 109:498-507
- Thirumdas R, Kothakota A, Pandiselvam R, Bahrami A, Barba FJ (2021) Role of food nutrients and supplementation in fighting against viral infections and boosting immunity: A review. *Trends Food Sci Technol* 110:66-77
- Kumar S, Pandey AK (2013) Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *Sci World J* 1-16
- Amić A, Lučić B, Stepanić V, Marković Z, Marković S, Dimitrić Marković JM, Amić D (2017) Free radical scavenging potency of quercetin catecholic colonic metabolites: Thermodynamics of 2H<sup>+</sup>/2e<sup>-</sup> processes. *Food Chem* 218:144-151



7. García-Lafuente A, Guillamón E, Villares A, Rostagno MA, Martínez J (2009) Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. *Inflamm Res* 58:537-552
8. Câmara JS, Albuquerque BR, Aguiar J, Corrêa R, Gonçalves JL, Granato D, Pereira JAM, Barros L, Ferreira ICFR (2021) Food Bioactive Compounds and Emerging Techniques for Their Extraction: Polyphenols as a Case Study. *Foods* 10:37-71
9. Mattioli R, Francioso A, d'Erme M, Trovato M, Mancini P, Piacentini L, Casale AM, Wessjohann L, Gazzino R, Costantino P, Mosca L (2019) Anti-Inflammatory Activity of A Polyphenolic Extract from *Arabidopsis thaliana* in *In Vitro* and *In Vivo* Models of Alzheimer's Disease. *Int Mol J Sci* 20:708-727
10. Mutha RE, Tatiya AU, Surana SJ (2021) Flavonoids as natural phenolic compounds and their role in therapeutics: an overview. *Futur J Pharm Sci* 7:1-13
11. Liu IM, Tzeng TF, Liou SS, Lan TW (2007) Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. *Life Sci* 81:1479-1488
12. Sánchez-Patán F, Bartolomé B, Martín-Alvarez PJ, Anderson M, Howell A, Monagas M (2012) Comprehensive assessment of the quality of commercial cranberry products. Phenolic characterization and *in vitro* bioactivity. *J Agr Food Chem* 60:3396-3408
13. Montenegro-Landívar MF, Tapia-Quirós P, Vecino X, Reig M, Valderama C, Granados M, Cortina JL, Saurina J (2021) Polyphenols and their potential role to fight viral diseases: An overview. *Sci Total Environ* 801:149719
14. Nawrot R, Warowicka A, Węglewska M, Baldysz S, Goździcka-Józefiak A (2020) Przeciwwirusowe związki izolowane z roślin. *Postepy Biochem* 66:356- 71
15. Dias MC, Pinto DCGA, Silva AMS (2021) Plant Flavonoids: Chemical Characteristics and Biological Activity. *Molecules* 26:5377- 5393
16. Kałwa K (2019) Właściwości antyoksydacyjne flawonoidów i ich wpływ na zdrowie człowieka. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych* 68:153-159
17. Shen N, Wang T, Gan Q, Liu S, Wang L, Jin B (2022) Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chem* 30:132531
18. Perez-Vizcaino F, Fraga CG (2018) Research trends in flavonoids and health. *Arch Biochem Biophys* 646:107-112
19. Szeliga D, Korabik M, Ochocki J (2018) Farmakologiczna aktywność flawonoidów i aminoflawonów. *Wiadomości Chemiczne* 72:563-583
20. Kasprzak MM, Erxleben A, Ochocki J (2015) Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Adv* 5:45853-45877
21. Selvaraj S, Krishnaswamy S, Devashya V, Sethuraman S, Krishnan UM (2012) Investigations on the membrane interactions of naringin and its complexes with copper and iron: Implications for their cytotoxicity. *RSC Adv* 2:11138-11167
22. Bratosiewicz-Wąsik J, Wąsik TJ (2021) Koronawirusy - jak interakcje kilku białek zmieniły nasze postrzeganie świata. *Postepy Mikrobiol* 60:121-135
23. Cheng FJ, Huynh TK, Yang CS, Hu DW, Shen YC, Tu CY, Wu YC, Tang CH, Huang WC, Chen Y, Ho CY (2021) Hesperidin Is a Potential Inhibitor against SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients* 13:2800
24. Sergiel I (2023) Przeciwwirusowa aktywność flawonoidów względem koronawirusów. Współczesne problemy medycyny i ochrony zdrowia - strategie, trendy i perspektywy, t II, Wydawnictwo Naukowe TYGIEL, Lublin, str. 138- 148
25. Park JY, Yuk HJ, Ryu HW, Lim SH, Kim KS, Park KH, Ryu YB, Lee WS (2017) Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem* 32:504-512
26. Serkedjieva J, Gegova G, Mladenov K (2008) Protective efficacy of an aerosol preparation, obtained from *Geranium sanguineum L.*, in experimental influenza infection. *Pharmazie* 63:160-163
27. Bachmetov L, Gal-Tanamy M, Shapira A, Vorobeychik M, Giterman-Galam T, Sathiyamoorthy P, Golan-Goldhirsh A, Benhar I, Tur-Kaspa R, Zemel R (2012) Suppression of hepatitis C virus by the flavonoid quercetin is mediated by inhibition of NS3 protease activity. *J Viral Hepat* 19:81-88
28. Khachatourian R, Arumugaswani V, Raychaudhuri S, Yeh GK, Maloney EM, Wang J, Dasgupta A, French SW (2012) Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle. *Virology* 433:346-355
29. Chang LK, Wei TT, Chiu YF, Tung CP, Chuang JY, Hung SK, Li C, Liu ST (2003) Inhibition of epstein-barr virus lytic cycle by (-)-epigallocatechin gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 301:1062-1068
30. Cohen JI (2018) Vaccine development for Epstein-Barr virus. *Human Herpesviruses. Adv Exp Med Biol* 1045:477-493
31. Paredes A, Alzuru M, Mendez J, Rodríguez-Ortega M (2003). Anti-sindbis activity of flavanones hesperetin and naringenin. *Biol Pharm Bull* 26:108-109
32. Chiang LC, Ng LT, Cheng PW, Chiang W, Lin CC (2005) Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Exp Pharmacol Physiol* 32:811-816
33. Kehinde I, Ramharack P, Nlooto M, Gordon M (2019) The pharmacokinetic properties of HIV-1 protease inhibitors: A computational perspective on herbal phytochemicals. *Heliyon* 5:e02565
34. Sergiel I (2024) Wybrane aspekty przeciwwirusowej aktywności flawonoidów względem SARS-CoV-2. *Postepy Biochem* 70(4). Praca w druku
35. Kasprzak MM, Erxleben A, Ochocki J (2015) Properties and applications of flavonoid metal complexes. *RSC Adv* 5:45853-45877
36. Selvaraj S, Krishnaswamy S, Devashya V, Sethuraman S, Krishnan UM (2012) Investigations on the membrane interactions of naringin and its complexes with copper and iron: Implications for their cytotoxicity *RSC Adv* 2:11138-11167
37. Tan M, Zhu J, Pan Y, Chen Z, Liang H, Liu H, Wang H, (2009) Synthesis, cytotoxic activity, and DNA binding properties of copper (II) complexes with hesperetin, naringenin, and apigenin. *Bioinorg Chem Appl* doi: 10.1155/2009/347872
38. Orzechowska M, Fabijańska M, Ochocki J, Małecki M (2017) Anticancer activity of a trans-platinum(II) complex of 3-aminoflavone to ovarian cancer cells. *Ginekologia Polska* 2:68-74
39. Szeliga D, Korabik M, Ochocki J (2018) Farmakologiczna aktywność flawonoidów i aminoflawonów. *Wiadomości Chemiczne* 72:563-583
40. Kasprzak MM, Szmigiero L, Elżbieta Zyner, Ochocki J (2011) Proapoptotic activity *in vitro* of two novel ruthenium(II) complexes with flavanone-based ligands that overcome cisplatin resistance in human bladder carcinoma cells. *J Inorg Biochem* 105:518-524
41. Woo HD, Kim J (2013) Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-analysis. *PLOS One* 8:e75604
42. Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M (2013) Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLOS One* 8:e54318
43. Xiao Q, Park Y, Hollenbeck AR, Kitahara CM (2014) Dietary flavonoid intake and thyroid cancer risk in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23:1102-1108
44. Kopustinskiene DM, Jakstas V, Savickas A, Bernatoniene J (2020) Flavonoids as Anticancer Agents. *Nutrients* 12:457-482
45. David AVA, Arulmoli R, Parasuraman S (2016) Overviews of biological importance of quercetin: A bioactive flavonoid. *Pharmacogn Rev* 10:84-89
46. Gutierrez-Grijalva EP, Picos-Salas MA, Leyva-López N, Criollo-Mendoza MS, Vazquez-Olivo G, Heredia JB (2017) Flavonoids and Phenolic Acids from Oregano: Occurrence, Biological Activity and Health Benefits. *Plants (Basel)* 7:2
47. Nakayama H, Tsuge N, Sawada H, Higashi Y (2013) Chronic intake of onion extract containing quercetin improved postprandial endothelial dysfunction in healthy men. *J Am Coll Nutr* 32:160-164
48. Zaidun NH, Thent ZC, Latiff AA (2018) Combating oxidative stress disorders with citrus flavonoid: Naringenin. *Life Sci* 208:111-122
49. Peluso I, Palmery M (2015) Flavonoids at the pharma-nutrition interface: Is a therapeutic index in demand? *Biomed Pharmacother* 71:102-107

50. Makowska-Wąs J, Janeczko Z (2004) Biodostępność polifenoli roślinnych. *Postępy Fitoterapii* 3:126-137
51. Crowe-White KM, Evans LW, Kuhnle GGC, Milenkovic D, Stote K, Wallace T, Handu D, Senkus KE (2022) Flavan-3-ols and Cardio-metabolic Health: First Ever Dietary Bioactive Guideline. *Adv Nutr* 13:2070-2083
52. Önal H, Arslan B, Üçüncü Ergun N, Topuz Ş, Yılmaz Semerci S, Kurnaz M.E, Molu YM, Bozkurt MA, Söner N, Kocataş A (2021) Treatment of Covid-19 patients with quercetin: a prospective, single center, randomized, controlled trial. *Turk J Biol* 45:518-529
53. Walgren RA, Lin JT, Kinne RK, Walle T (2000) Cellular uptake of dietary flavonoid quercetin 4'-beta-glucoside by sodium-dependent glucose transporter SGLT1. *J Pharmacol Exp Ther* 294:837-843
54. Aiello P, Consalvi S, Poce G, Raguzzini A, Toti E, Palmery M, Biava M, Bernardi M, Kamal MA, Perry G, Peluso I (2021) Dietary flavonoids: Nanodelivery and nanoparticles for cancer therapy. *Semin Cancer Biol* 69:150-165
55. Manca ML, Lai F, Pireddu R, Valenti D, Schlich M, Pini E, Ailuno G, Fadda AM, Sinico C (2020) Impact of nanosizing on dermal delivery and antioxidant activity of quercetin nanocrystals. *J Drug Deliv Sci Technol* 55:101482
56. Qin M, Chen W, Cui J, Li W, Liu D, Zhang W (2017) Protective efficacy of inhaled quercetin for radiation pneumonitis. *Exp Ther Med* 14:5773-5778
57. Tomou EM, Papakyriakopoulou P, Saitani EM, Valsami G, Pippa N, Skaltsa H (2023) Recent Advances in Nanoformulations for Quercetin Delivery. *Pharmaceutics* 5:1656
58. Guan X, Gao M, Xu H, Zhang C, Liu H, Lv L, Deng S, Gao D, Tian Y (2016) Quercetin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid)-D- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate nanoparticles for the targeted treatment of liver cancer. *Drug Deliv* 23:3307-3318
59. Sunoqrot S, Abujamous L (2019) Ph-sensitive polymeric nanoparticles of quercetin as a potential colon cancer-targeted nanomedicine. *J Drug Deliv Sci Technol* 52:670-676
60. Zhou Y, Chen D, Xue G, Yu S, Yuan C, Huang M, Jiang L (2020) Improved therapeutic efficacy of quercetin-loaded polymeric nanoparticles on triple-negative breast cancer by inhibiting uPA. *RSC Adv* 10:34517-3452
61. Patel HS, Shaikh SJ, Ray D, Aswal VK, Vaidya F, Pathak C, Sharma RK (2022) Formulation, Solubilization, and *In Vitro* Characterization of Quercetin-Incorporated Mixed Micelles of PEO-PPO-PEO Block Copolymers. *Appl Biochem Biotechnol* 194:445-463
62. Munot N, Kandekar U, Giram PS, Khot K, Patil A, Cavalu SA (2022) Comparative Study of Quercetin-Loaded Nanocochleates and Liposomes: Formulation, Characterization, Assessment of Degradation and *In Vitro* Anticancer Potential. *Pharmaceutics* 14:1601
63. Kulbacka J, Pucek A, Kotulska M, Dubińska-Magiera M, Rossowska J, Rols MP, Wilk KA (2016) Electroporation and lipid nanoparticles with cyanine IR-780 and flavonoids as efficient vectors to enhanced drug delivery in colon cancer. *Bioelectrochemistry* 110: 19-31
64. Shawky S, Makled S, Awaad A, Boraie N (2022) Quercetin Loaded Cationic Solid Lipid Nanoparticles in a Mucoadhesive *In Situ* Gel-A Novel Intravesical Therapy Tackling Bladder Cancer. *Pharmaceutics* 14:2527
65. Gantala PD, Alavala S, Chella N, Andugulapati SB, Bathini NB, Sistla R (2022) Co-encapsulated nanoparticles of Erlotinib and Quercetin for targeting lung cancer through nuclear EGFR and PI3K/AKT inhibition. *Colloids Surf B Biointerfaces* 211:112305
66. Sun M, Nie S, Pan X, Zhang R, Fan Z, Wang S (2014) Quercetin-nanostructured lipid carriers: Characteristics and anti-breast cancer activities *in vitro*. *Colloids Surf B Biointerfaces* 113:15-24
67. Liu Y, Zhang H, Cui H, Zhang F, Zhao L, Liu Y, Meng Q (2022) Combined and targeted drugs delivery system for colorectal cancer treatment: Conatumumab decorated, reactive oxygen species sensitive irinotecan prodrug and quercetin co-loaded nanostructured lipid carriers. *Drug Deliv* 29:342-350
68. Imra M, Iqbal MK, Imtiyaz K, Saleem S, Mittal S, Rizvi MMA, Ali J, Baboota S (2020) Topical nanostructured lipid carrier gel of quercetin and resveratrol: Formulation, optimization, *in vitro* and *ex vivo* study for the treatment of skin cancer. *Int J Pharm* 587:119705
69. Balakishnan S, Mukherjee S, Das S, Bhat FA, Raja Singh P, Patra CR, Arunakaran J (2017) Gold nanoparticles-conjugated quercetin induces apoptosis *via* inhibition of EGFR/PI3K/Akt-mediated pathway in breast cancer cell lines (MCF-7 and MDA-MB-231). *Cell Biochem Funct* 35:217-231
70. Sadhkhani P, Kundu M, Chatterjee S, Ghosh N, Manna P, Das J, Sil PC (2019) Targeted delivery of quercetin *via* pH-responsive zinc oxide nanoparticles for breast cancer therapy. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl* 100:129-140
71. Ramlingam V, Muthukumar Sathya P, Srivalli T, Mohan H (2022) Synthesis of quercetin functionalized wurtzite type zinc oxide nanoparticles and their potential to regulate intrinsic apoptosis signaling pathway in human metastatic ovarian cancer. *Life Sci* 309:121022
72. Ahmadi Oskoei F, Mehrzad J, Asoodeh A, Motavalizadehkakhky A, (2023) Olive oil-based quercetin nanoemulsion (QuNE)'s interactions with human serum proteins (HSA and HTF) and its anticancer activity. *J Biomol Struct Dyn* 41:778-791
73. Samadi A, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H, Navaei-Nigjeh M, Eufrazio-da-Silva T (2021) Ameliorating quercetin constraints in cancer therapy with pH-responsive agarose-polyvinylpyrrolidone -hydroxyapatite nanocomposite encapsulated in double nanoemulsion. *Int J Biol Macromol* 182:11-25
74. Rahan MA, Mittal V, Wahab S, Alsayari A, Bin Muhsinah A, Almaghaslah D (2022) Intravenous Nanocarrier for Improved Efficacy of Quercetin and Curcumin against Breast Cancer Cells: Development and Comparison of Single and Dual Drug-Loaded Formulations Using Hemolysis, Cytotoxicity and Cellular Uptake Studies. *Membrane* 12:713
75. Arban N, Salim N, Masoumi HRF, Wong TW, Basri M, Abdul Rahman MB (2019) *In vitro* evaluation of the inhalable quercetin loaded nanoemulsion for pulmonary delivery. *Drug Deliv Transl Res* 9:497-507



# Flavonoids – natural compounds with antiviral and anticancer potential

Iwona Sergiel✉

Department of Biotechnology, Faculty of Biological Sciences, University of Zielona Góra

✉corresponding author: i.sergiel@wnb.uz.zgora.pl

**Keywords:** flavonoids, antiviral properties, anticancer properties, bioavailability, nanosystems

## ABSTRACT

Flavonoids are a group of plant secondary metabolites that have a number of health-promoting properties and have both preventive and therapeutic effects. Research confirms that flavonoids work, among others: antiviral and anticancer. Apigenin, luteolin, isorhamnetin, kaempferol, myricetin, quercetin, hesperetin, naringenin, epicatechin and genistein have documented antiviral activity. The discovery of the anticancer activity of flavonoids (including apigenin, naringenin, hesperetin) initiated a number of studies to identify the most active compounds against various cancers and to understand the mechanism of their action. However, the relationship between flavonoid intake and cancer risk appears to be non-linear. Available literature data suggest that flavonoids may act as therapeutic agents in the early stages of virus infection and as an anticancer agent and should be included in the daily diet by increasing the consumption of primarily fruit (chokeberry, elderberry, cherry, mandarin), vegetables (parsley, celery, onion) and herbs and spices (mint, oregano, lovage, moringa, saffron). Flavonoids present in food are transported by passive diffusion (hydrophobic aglycones) and by active transport (hydrophilic glycosides). Individual classes of flavonoids differ in the amount they appear in food, the metabolites they produce and their possible impact on health. The aim of this review is to summarize the current knowledge on the potential use of selected flavonoids in the treatment of diseases of various etiologies, with an indication of their anticancer and antiviral effects. The perspectives and possibilities of using these compounds are presented, taking into account the problems resulting from their bioavailability.

