

Flavonoidid, immuunsus ja vähk: katseklaasist kliiniliste uuringuteni

Katrin Sak¹

¹ TÜ kliinilise meditsiini instituudi hematoloogia-onkoloogia kliinik

Kirjavahetajaautor:
Katrin Sak
katrin.sak@ut.ee

Võtmesõnad:
flavonoidid,
immunomodulaatorid,
kasvajavastane toime,
taimsed metaboliidid

Flavonoidid on taimede sünteesitud ained, mille arvukad eksperimentaalsed uuringud on näidanud erinevaid soodsaid toimeid inimese tervisele. Need polüfenoolsed ühendid avaldavad pidurdavat mõju kasvaja tekkele ja arengule, toimides mitmete erinevate molekulaarsete mehhanismide kaudu, seejuures reguleerides ka immuunsüsteemi tööd ja alandades põletikuvastust. Artiklis on antud ülevaade flavonoidide olemusest, mitmekesisusest ja peamistest immunomodulaatorsetest mehhanismidest ning toodud esile kitsaskohad katseklaasi- ja loomudelite tulemuste ülekanndisel inimorganismile. On tõenäoline, et üldsuse kasvav huvi flavonoidide ja flavonoidirikaste toiduproduktide kasutamise vastu koos teadlaskonna jätkuvate jõupingutustega suurendada nende taimsete metaboliitide toimetõhusust võivad tulevikus pakkuda uusi võimalusi vähi ennetamiseks ja laiendada olemasolevat ravimiarsenali vähivastaseks võitluseks.

Maaailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel avastati 2012. aastal maailmas 14,1 miljonit uut vähijuhtu ning 8 miljonit inimest suri pahaloomulise kasvaja tagajärjel. Paraku on need arvud suurenenud ja 2025. aastaks arvatakse olevat vähi levimus suurenenud juba 20 miljoni esmasjuhuni aastas ning prognoosid näitavad, et 2030. aastaks võib suremus olla suurenenud 13 miljonini (1).

Vaatamata pidevale ravimiarendusele on vähk jäänud endiselt suures osas ravimatuks haiguseks, mille kliiniline käsitlus seostub sageli raskete ja piinarikaste kõrvaltoimetega. Teisalt on eksperdid seisukohal, et tervislikud eluviisid, sh mittesuitsetamine, liikumine ja tervislik toitumine võivad vähendada vähi esinemust sõltuvalt kasvajatüübist kuni 70%, kusjuures toitumist seostatakse umbes kolmandiku kasvajuhtude tekkega (2–4). Erilist tähelepanu on pööratud puu- ja juurviljarohke toidu tarvitamisele ning arvukad epidemioloogilised tööd on tõepoolest kinnitanud, et taimset päritolu produktide regulaarne söömine seostub krooniliste haiguste, sh vähi levimuse väiksema riskiga (5–8). Paralleelselt on kogu maailmas suurenenud huvi ka taimsete ravimite ja toidulisandite kasutamise vastu. On ilmne, et vähiennetusstrateegiatega väljatöötamine on samavõrra oluline kui vähiravi arendus, seda nii haigusega seotud emotsionaalsete ja füüsiliste läbielamiste vähendamise seisukohast kui

ka majanduslikust aspektist, pidades silmas inimeste töövõimekaotust ja ravikulu.

FLAVONOIDID – VÄHIVASTASE AKTIIVSUSEGA TAIMSED METABOLIIDID

Taimset päritolu produktid sisaldavad rohkesti erinevaid fütokemikaale, mis võivad avaldada vähivastast toimet ja vähendada kasvajate tekkeriski. Üheks olulisemaks ja enim huviorbiiti tõusnud ühendite rühmaks on siinkohal flavonoidid. Need polüfenoolse struktuuriga ained vastutavad taimeriigi (õite, viljade, lehtede) värvikirevuse eest, aga niisamuti pakuvad taimedele kaitset stressitekitajate vastu, sh erinevad patogeenid ja UV-kiirgus (4, 5, 9). Inimorganismil puudub võime flavonoide sünteesida ning nende metaboliitide avastamine bioloogilistes vedelikes (plasmas, seerumis, uriinis) viitab otseselt taimse toidu tarvitamisele.

Kuigi flavonoidid on taimeriigis eksisteerinud ilmselt enam kui miljard aastat, mainiti neid esimest korda 1930. aastatel, mil Ungari teadlane Albert Szent Gyorgyi avastas apelsinidest uue aine, mille ta nimetas esialgu P-vitamiiniks (praegu tuntud rutiinina) (4, 10, 11). Eluliselt mitteiluliste toitainetena ei tunta flavonoide tänapäeval siiski enam vitamiinidena, kuid teadlaskond on üksmeelel, et just need taimsed koostisosad annavad inimestele teatava kaitse krooniliste ja inimkonna vana-

nemisega seotud haiguste tekke eest (4, 5). Lisaks puu- ja juurviljadele võib flavonoidide leida kaunviljades, teraviljades, pähklites, seemnetes, ürtides, maitse- ja ravimtaimedes, aga ka taimset päritolu jookides, sh tees, kohvis, kakaos, veinis ja õlles (4, 5, 8, 12). Nende taimsete ühendite tarvitamine sõltub suuresti inimeste toitumisharjumustest, aga ka kultuurilistest ja usulistest tõekspidamistest. Kui rafineeritud toite eelistavate läänemaa maailma inimeste päevane flavonoidide tarbimine jääb enamasti 20–30 mg piiridesse, siis erinevates Aasia piirkondades võib see näitaja ulatuda kuni 1 grammini (9, 10, 13, 14).

Flavonoididel on ühtne difenüülpropani (C6-C3-C6) struktuurikarkass, milles on kaks aromaatsset ringi omavahel ühendatud püraani heterotsükliilise ringiga (4, 6, 8, 10, 14). Nüüdseks on kindlaks tehtud enam kui 6000 erineva flavonoidse aine struktuurid, mis omakorda jagatakse kuueks alaklassiks: flavoonid, flavonoolid, flavanoonid, flavanoolid ehk katehhiinid, isoflavoonid ja antotsüanidiinid. Ülevaade vastavate alaklasside enam levinud esindajatest ja nende rikkalikumatest toiduallikatest on toodud tabelis 1. Flavonoidsete ainete põhistruktuurist tulenev eri ühendite suur mitmekesisus loob võimalused ka bioloogiliste toimete paljususeks. Nii on flavonoididel kirjeldatud mikroobi- ja viirusevastast toimet, antioksüdantseid, põletiku-, allergia-, tromboosi- ja kasvavastaseid, sh angiogeneesi ja metastaseerumist pidurdavaid toimeid (6-8, 14). Arvukad rakuliinide ja loomudelitega tehtud eksperimentaalsed uuringud on näidanud flavonoidide vähivastast rolli erinevates kasvaja arengustaadiumides ehk vähi tekkes, arengus ja levikus, toimides paljude erinevate molekulaarsete mehhanismide kaudu, sh vähki tekitava aine inaktivatsioon, vähiraku proliferatsiooni

pidurdamine, rakutsükli peatamine ja rakusurma (apoptoosi) soodustamine (4, 8, 9, 11, 13, 15, 16).

VÄHK JA IMMUUNUS

2000. aastal esitasid kaks Ameerika teadlast, Douglas Hanahan ja Robert Allan Weinberg, kuus vähkkasvajale omast tunnusoont: rakkude pidev paljunemine, kasvu peatavate signaalide tõrjumine, vastupanu rakusurma mehhanismidele, rakkude piiramatu jagunemine, angiogeneesi indutseerimine ning invasiooni ja kaugsiirete tekke aktiveerimine (17). 11 aastat hiljem täiendati neid kasvaja omaseid tunnuseid veel nelja karakteristikuga, lisades genoomse ebastabiilsuse ja muutused raku energiaainetes, aga ka organismi immuunvastuse pareerimise ja kasvaja teket soodustava põletikulise seisundi (18). Nii kliinilised kui ka epidemioloogilised tööd on näidanud kroonilise infektsiooni, põletiku ja vähi vahelist olulist seost: kestva põletiku loob eelsoodumuse pahaloomulise kasvaja tekkeks ja arenguks, kasvaja kude iseloomustab sageli põletikku vahendavate molekulide suurem kontsentratsioon, eksperimentaalsed uuringud on tõestanud põletikule omaste ühendite inhibeerimise tähtsust kasvaja arengu pidurdamises. Niisamuti seostatakse pikaajalist mittesteroidsete põletikuvastaste ainete kasutamist mõningate kasvaja esinemismäära alanemisega (8). Seejuures on flavonoididel täita oluline roll organismi põletikufooni vähendamises ja immuunvastuse modulatsioonis.

FLAVONOIDIDE IMMUNOMODULATOORSED MEHHAANISMID

Immuunsüsteem on rakkude ja nende toodetud produktide ulatuslik vastastikune võrgustik haigustekitajate, kahjustatud

Tabel 1. Ülevaade flavonoidide alaklassidest, enam leiduvatest ühenditest ja nende toiduallikatest

Alaklass	Tuntumad ja enam leiduvad flavonoidid	Rikkalikumad toiduallikad
Flavoonid	Apigeniin, luteoliin	Maitsetaimed (petersell, tüümian), rohelised lehtköögiviljad
Flavonoolid	Kvertsetiin, kemferool, müritsetiin, rutiin	Sibul, õun
Flavanoonid	Hesperetiin, naringeniin	Tsitruselised viljad (apelsin, mandariin, greip)
Flavanoolid ehk katehhiinid	Katehhiin, epikatehhiin, epigallokatehhiin 3-gallaat	Roheline tee, must tee, kakao, šokolaad
Isoflavoonid	Genisteiin, daidseiin	Soja, sojatooted
Antotsüanidiinid	Tsüanidiin, delfinidiin, petunidiin	Erinevad punase, sinise ja lilla värvusega marjad

ja muundunud rakkude jt kehavõraste osakeste eemaldamiseks. Tulenevalt selle süsteemi kompleksisusest ei suuda ükski immuunmarker piisava täpsusega peegeldada indiviidi immuunkompetentsi. Flavonoidide immuunsüsteemi mõjutavat, sh põletikuvastast aktiivsust on näidatud nii *in vitro* katseklaasiuuringutes kui ka *in vivo* loomudelites. Seejuures on kirjeldatud mitmeid toimemehhanisme: antioksidantset aktiivsust, immuunrakkude (sh loomulike tappurrakkude) aktiivsuse modulatsiooni, põletikuga seotud ensüümide ekspressiooni ja aktiivsuse mahasurumist, immuunvastuses osalevate molekulide produktsiooni regulatsiooni ning vastavaid toimeid raku signalisatsiooni tasandil, aga ka potentsiaalselt kartsinogeensete mikroobide ja viiruste vastaseid omadusi (5, 7, 8, 14, 19). Ülevaade flavonoidide immunomodulaatorsetest toimetest on esitatud joonisel 1.

Flavonoidid kui antioksidandid

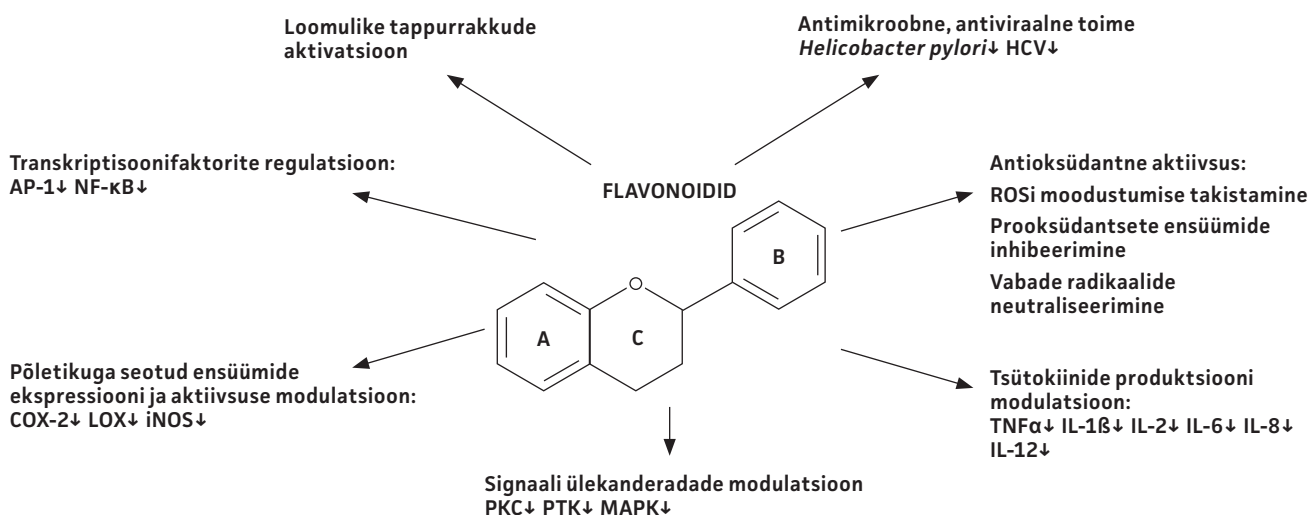
Nii normaalse metabolismi käigus moodustunud kui ka erinevate eksogeensete tegurite (sh suitsetamine ja saasteained) tekitatud vabad radikaalid ja reaktiivsed hapnikuosakesed (ROS) võivad avaldada kahjulikke toimeid rakkudele ja kudedele (8, 10, 11). Selliste osakeste liig nihutab prooksidantset-antioksidantset tasakaalu oksüdatiivsete protsesside valdavuse ehk oksüdatiivse stressi suunas, mis tõenäoliselt

mängib rolli ka kasvajate tekke ja arengu soodustamisel (7). Taimse toidu tarvitamisel saadavad flavonoidid on ühed olulisemad ja dieedis külluslikumalt leiduvad looduslikud antioksidandid, mis tänu oma polüfenoolsele struktuurile stabiliseerivad ja neutraliseerivad erinevaid vabu radikaale (sh superoksiidanioon, hüdroksüülradikaal, hüpokloorishape, peroksünitrit, lämmastikoksiidi radikaal) ja takistavad nende moodustumist, kaitstes seeläbi keha kudesid oksüdatiivse stressi eest ning ennetades vähi teket (6–8, 10, 11, 14, 19).

Flavonoidid kui põletikuga seotud ensüümide ekspressiooni ja aktiivsuse modulaatorid

Flavonoidid on võimelised mõjutama mitmete põletikulise vastusega seotud ensüümide aktiivsust (8). Need taimsed ühendid pärsvivad arahhidoonhapet metaboliseerivate ensüümide toimet (sh tsüklooksügenaas-2 (COX-2), lipoksügenaas (LOX), fosfolipaas A2 (PLA2) ja lämmastikmonooksiidi süntaas (NOS)), vähendades nii põletikureaktsiooni vahendavate molekulide arahhidoonhappe, prostaglandiinide, leukotrieenide ja lämmastikoksiidi teket (8, 10, 14). Heaks näiteks on siin flavonool kvartsetiini toime nii COX-2 kui ka LOXi aktiivsuse inhibiitorina (10, 14, 20).

Lisaks ensümaatilise aktiivsuse kontrollile mõjutavad flavonoidid ka vasta-



Joonis 1. Ülevaade flavonoidide immunomodulaatorsetest mehhanismidest (AP – aktivaatorvalk; COX – tsüklooksügenaas; HCV – C-hepatiidi viirus; IL – interleukiin; LOX – lipoksügenaas; MAPK – mitogeeni aktiveeritud proteiini kinaas; NF – tuumafaktor; iNOS – lämmastikmonooksiidi süntaas; PKC – proteiini kinaas C; PTK – proteiini türosiini kinaas; ROS – reaktiivsed hapnikuosakesed; TNF – tuumori nekroosi faktor).

vate geenide ekspressiooni. Uuringud on näidanud, et genisteiin, apigeniin, kemferool, müritsetiin ja katehiin suruvad maha lipopolüsahhariidiga (LPS) töödeldud makrofaagides COX-2 ekspressiooni (10, 20). Luteoliini põletikuvastane toime on suurel määral omistatud selle flavooni võimele pärssida iNOS-i ja COX-2 mRNA taset LPSiga stimuleeritud makrofaagides (8).

Flavonoidid kui põletikureaktsiooni vahendavate molekulide produktsiooni regulaatorid

Paljud flavonoidid on võimelised vähendama põletikureaktsiooni vahendavate tsütokiinide (sh tuumori nekroosi faktor α (TNF α), interleukiinid (IL) IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 ja IL-12) produktsiooni erinevates rakkudes (5, 6, 8, 10, 12). Uuringutes on kirjeldatud kvartsetiini ja katehiinide pärssivat mõju TNF α ja IL-1 β produktsioonile (5, 8, 10). Isoflavoon genisteiin võib aga inhibeerida IL-1 β , IL-6 ja TNF α vabanemist LPSiga töödeldud monotsüütides ja makrofaagides (5, 8, 10), IL-6 moodustumist osteoblastides ja mao epiteelirakkudes (10) ning IL-2 sekretsiooni perifeerse vere mononukleaarsetes rakkudes ja T-lümfotsüütides (12). Nii kvartsetiin kui ka luteoliin võivad pidurdada TNF α moodustumist ligikaudu 80% ulatuses (10). Neid põletikuvastuseid moduleerivad toimeid reguleerivad mitmed rakusisesed signaaliülekanne mehhanismid, hõlmates erinevaid proteiini kinaase ja transkriptsioonifaktoreid (5, 6, 8, 10, 14).

FLAVONOIDIDE TOIMED INIMORGANISMIS, KLIINILISED UURINGUD

Vaatamata rohkearvulistele ja paljutöötavatele eksperimentaalsetele töödele on kliiniline tõendus flavonoidide toime kohta inimorganismis seni siiski veel suhteliselt piiratud ja ka mõnevõrra vastuoluline. Sellisele lahknevusele pakuvad seletust järgmised tegurid. Esiteks on enamik prekliinilisi uuringuid tehtud flavonoidide kontsentratsioonide korral (5–100 μ M), mis on inimorganismis raskesti saavutatavad (4–6, 14). Rikkalikult flavonoide sisaldava toidu tarvitamise järel jääb nende ühendite sisaldus veres enamasti nanomolaarsetesse piiridesse, ületades harva 1 μ M (3, 5). Nii näiteks jääb ühe peamise flavanooli, epigallokatehiini 3-gallaadi sisaldus veres

pärast kahe tassi rohelise tee joomist 0,15 μ M lähedale ning isoflavoon genisteiini kontsentratsioon veres ületab sojatoitude tarvitamise järel harva 1 μ M piiri (4). Seega on tõenäoline, et nende taimsete metaboliitide kontsentratsioon veres ja kudedes jääb inimorganismis liiga väikseks, et mõjutada bioloogilisi funktsioone. Lisaks peab arvestama, et flavonoidide biokättesaadavus sõltub toiduallikast ja teistest toidukomponentidest, aga ka isiku vanusest, tervislikust seisundist ja isegi etnilisest kuuluvusest.

Teine oluline aspekt, mida peab flavonoidide uurimise puhul arvestama, on nende ühendite imendumine ja metabolism. Pärast imendumist läbi peensoole seina alluvad flavonoidid nii peensooles kui ka maksas ulatuslikule ensümaatilisele biokonversioonile, mille käigus lisatakse vastavatele molekulidele sulfaat-, metüül- või glükuronüülrühmi (4, 21). On ilmne, et sel viisil moodustunud ja vereringesse suunduvate konjugaatide bioloogiline aktiivsus erineb taimse päritoluga toiduproduktides leiduvate lähteühendite toimetest; samas on siiani vaid väga vähesed eksperimentaalsed uuringud käsitlenud flavonoidide metaboliitide potentsiaalset aktiivsust (4–6, 14). Flavonoidide metabolismirajad sõltuvad oluliselt ka teistest toidukomponentidest, uuritavate soost ja vanusest ning tõenäoliselt on mitmed metaboliidid veel tundmata ja struktuuriselt iseloomustamata (4, 6).

Elkirjeldatud põhjustel on katseklaasiuuringute tulemuste ülekandmine inimorganismile ja tervisetoiemetele keeruline ning nõuab teatavat ettevaatust (5–7). Lisaks on ilmne, et rikkalikult flavonoide sisaldavate toitide mõju võib tervetel ja haigetel indiviididel erineda, arvestades riskitegureid ja patoloogilisi muutusi immuunsüsteemi töös (6, 14). Tulenevalt eksperimentaalsetes uuringutes kirjeldatud flavonoidide paljutöötavatest vähivastastest toimetest otsib teadlaskond võimalusi, kuidas neid tulevikus ka kliinilisel tasandil tõhusamalt rakendada. Seejuures on huviorbiidis nii flavonoidi molekulide sünteetilised modifikatsioonid biokättesaadavuse parandamiseks (imendumise soodustamiseks ja metaboolse stabiilsuse suurendamiseks) kui ka nanotehnoloogilised lahendused flavonoidse ühendi muutmata kujul kohaletoimetamiseks märklaudkoeni (4, 13).

Ülevaade flavonoididega teostatavatest kliinilistest uuringutest on toodud tabelis 2, kuhu on koondatud andmed ainult puhaste ühendite suukaudsel manustamisel tehtavatest töödest. Enamikus vastavasisulistes inimuuringutes on rakendatud siiski kindlate flavonoidirikaste toitude või ekstraktide tarvitamise jälgimist (näiteks isoflavoone genisteiin ja daidseiin sisaldavad sojatoidud, erinevaid flavanoole sisaldavad rohelise ja musta tee ekstraktid või rohkelt kvartsetiini sisaldava sibula lisand), jättes võimatuks välistada teiste selles produktis leiduvate ühendite toimeid või erinevate ainete kombineeritud aktiivsust (5, 12, 14).

KOKKUVÕTE, EDASISED PERSPEKTIIVID

Arvestades WHO prognoositud vähkkasvatjatesse haigestumise pidevat suurenemist, samas tõdedes ka tänapäeval kliinilises rakenduses olevate raviviiside raskesti talutavaid kõrvaltoimeid, on teadlaskonna huvi üha enam suunatud loodusliku päritoluga vähivastaste ühendite leidmisele, uurimisele ja rakendamisele. Erinevalt keemiaravimistest, mis on enamasti orienteeritud mõjutama üht kindlat vähkkasvaja arenguga seotud molekulaarset protsessi, toimivad flavonoidid samal ajal paljudele erinevatele märklaudmolekulidele ja signaaliradadele,

Tabel 2. Ülevaade flavonoidide kliinilistest uuringutest (*ClinicalTrials.gov*)

Flavonoid (päevane annus, mg)	Uuritavad väljundid*	Faas	Algus	Staatus
Kvertsetiin	Tee polüfenoolide tase eesnäärmeekoes eesnäärmevähipatsientidel; kvartsetiini ja rohelise tee ekstrakti kõrvaltoimed	I	2014	Käimas
Kvertsetiin (1000)	Keemiaravist põhjustatud neuropaatilise valu vähendamine vähipatsientidel	I	2017	Alustamisel
Kvertsetiin (500)	Keemiaravist tingitud suulimaskestapõletiku vähendamine	I, II	2010	Lõpetatud
Kvertsetiin (500), genisteiin (100)	Esmane ennetus: PSA tase, eesnäärmevähi esinemissagedus		2012	Teadmata
Kvertsetiin, rutiin	Sooleepiteeli muutused keskmise ja suurenenud soolevähiriskiga inimestel		1996	Lõpetatud
Isokvertsetiin (500, 1000)	Venoosse tromboosi vältimine pankreasevähi, mitteväikerakulise kopsuvähi ja kolorektaalvähi patsientidel	II, III	2015	Alustamisel
Isokvertsetiin (450, 900)	Väsimustase sunitiinibi ravi saavatel kaugelarenenud neeruvähiga patsientidel	I, II	2016	Alustamisel
Epigallokatehiin 3-gallaat	Kiiritusravist tingitud nahakahjustuse vähendamine rinnavähipatsientidel	II	2015	Alustamisel
Epigallokatehiin 3-gallaat	Kiiritusravist tingitud söögitorukahjustuse vähendamine kopsuvähipatsientidel	II	2015	Alustamisel
Epigallokatehiin 3-gallaat (900)	Kemopreventiivne toime kolorektaalvähipatsientidel		2016	Alustamisel
Epigallokatehiin 3-gallaat (900)	Keemiaravi tsütotoksiliste toimete modulatsioon uroteliaalse kartsinoomi patsientidel		2014	Teadmata
Genisteiin (200)	Koostoime gemtsitabiiniga IV staadiumi rinnavähi patsientidel	II	2004	Lõpetatud
Genisteiin	Toime lokaalse eesnäärmevähiga patsientidel	II	2002	Lõpetatud
Genisteiin	Rinna- ja endometriaalvähi ennetus tervetel postmenopausaalsel naistel	I	2004	Lõpetatud
Genisteiin	Toime põievähipatsientidel, võimalike biomarkerite uuring	II	2005	Lõpetatud
Genisteiin (30)	Sünteesilise genisteiini ohutus ja toimemehhanismid lokaalse eesnäärmevähiga patsientidel	II	2007	Teadmata
Genisteiin	Rinnavähi ennetus suure rinnavähiriskiga naistel	II	2006	Lõpetatud
Genisteiin (60)	Toime metastaatilise kolorektaalvähi ravis, kõrvaltoimed	I, II	2013	Lõpetatud
Genisteiin (354)	Koostoime gemtsitabiini ja erlotiniibiga pankreasevähi ravis	II	2005	Lõpetatud
Genisteiin	Põievähiravi kõrvaltoimete alandamine	II	2017	Alustamisel
Genisteiin	Tõhusus eesnäärmevähi ravis	II	2010	Käimas
Genisteiin (600)	Koostoime IL-2-ga metastaatilise melanoomi ja neeruvähi ravis	II	2005	Lõpetatud
Genisteiin (60)	Kardiometaboolsete häirete leevendamine androgeeni mahasurumisel eesnäärmevähipatsientidel	II	2017	Alustamisel

* IL – interleukiin; PSA – eesnäärme spetsiifiline antigeen

avaldades lisaks otsesele vähirakkude arengut ja levikut pidurdavale toimele ka immuunsüsteemi reguleerivaid omadusi, sh ennetades ja alandades põletikufooni.

Olgu siinkohal mainitud, et flavonoidid moodustavad suure ja üha kasvava nõudlusega osa toidulisandite ja lisaainete müügiturust, nende globaalne müügikäive oli 2015. aastal hinnanguliselt 410,1 miljonit USA dollarit (14, 22). Samas ei ole Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet (FDA) seni heaks kiitnud veel ühtegi flavonoidipõhist ravimit kliiniliseks kasutuseks (14).

On selge, et flavonoidide potentsiaalne kliiniline rakendus tulevikus eeldab tänapäevaseid lahendusi mitmetele senistele kitsaskohtadele, sh vähene biokättesaadavus ja vähene stabiilsus inimorganismis. Edasist selgendamist vajavad nende taimsete metaboliitide täpsed toimerajad ja -mehhanismid inimorganismis, vastastikused mõjud teiste bioaktiivsete ühenditega (sh keemiara- vimatega), farmakokineetika ja kindlasti ka ohutus suures koguses tarvitamisel. Samas võime praeguste teadmiste põhjal väita, et pidev kokkupuude flavonoididega erinevate taimset päritolu produktide regulaarse tarvitamise kaudu tagab nende polüfenoolide ühtlase sisalduse nii veres kui ka uriinis, pakkudes ennetavat kaitset erinevate kasvajatüüpide tekke vastu.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoril puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Flavonoids, immunity and cancer: from *in vitro* experiments to clinical trials

Katrin Sak¹

Numerous experimental studies of flavonoids as plant secondary metabolites have revealed their various benefits to human health. These polyphenolic compounds are able to prevent initiation and development of cancer through acting on several molecular targets and influencing different signalling pathways, including those involved in modulation of immune response and inflammatory reactions. This review article gives a survey about flavonoids, their structural and functional diversities and major

immunomodulatory activities, but brings forth also the bottlenecks in translating preclinical effects to cancer prevention or therapy in humans. It can be expected that growing interest among general public in the use of flavonoids and food products rich in flavonoids, accompanying with ongoing efforts of scientific community to overcome the current barriers in application of these promising compounds, will further provide new opportunities for cancer prevention, as well as will expand our current drug arsenal in the fight against malignant disorders.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. Lyon: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2014.
2. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington: World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research; 2007.
3. Rodriguez-Mateos A, Vauzour D, Krueger CG, et al. Bioavailability, bioactivity and impact on health of dietary flavonoids and related compounds: an update. Arch Toxicol 2014;88:1803–53.
4. Sak K, Everaus H. Nanotechnological approach to improve the bioavailability of dietary flavonoids with chemopreventive and anticancer properties. In: Grumezescu A, ed. Nutraceuticals. Academic Press 2016:427–79.
5. Serafini M, Peluso I, Raguzzini A. Flavonoids as anti-inflammatory agents. Proc Nut Soc 2010;69:273–8.
6. Peluso I, Miglio C, Morabito G, Ioannone F, Serafini M. Flavonoids and immune function in human: a systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr 2014;55:383–95.
7. Neyestani TR. Polyphenols and immunity. In: Watson RR, DeMeester F, eds. Wild-type food in health promotion and disease prevention. Humana Press 2008:413–34.
8. Garcia-Lafuente A, Guillamon E, Villares A, Rostagno MA, Martinez JA. Flavonoids as anti-inflammatory agents: implications in cancer and cardiovascular disease. Inflamm Res 2009;58:537–52.
9. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. Pharmacogn Rev 2014;8:122–46.
10. Durga M, Nathiya S, Devasena T. Immunomodulatory and antioxidant actions of dietary flavonoids. Int J Pharm Pharm Sci 2014;6:50–6.
11. Ren W, Qiao Z, Wang H, Zhu L, Zhang L. Flavonoids: promising anticancer agents. Med Res Rev 2003;23:519–34.
12. Perez-Cano FJ, Franch A, Perez-Berezo T, Ramos-Romero S, Castellote C, Castell M. The effects of flavonoids on the immune system. In: Watson RR, Preedy VR, eds. Bioactive food as interventions for arthritis and related inflammatory diseases. Academic Press 2013:175–88.
13. Sak K. Site-specific anticancer effects of dietary flavonoid quercetin. Nutr Cancer 2014;66:177–93.
14. Comalada M, Xaus J, Galvez J. Flavonoids and immunomodulation. In: Watson RR, Preedy VR, eds. Bioactive food as interventions for arthritis and related inflammatory diseases. Academic Press 2013:555–79.
15. Sak K. Characteristic features of cytotoxic activity of flavonoids on human cervical cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15:8007–19.
16. Sak K. In vitro cytotoxic activity of flavonoids on human ovarian cancer cell lines. Cancer Sci Res: Open Access 2015;2:1–13.
17. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57–70.
18. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646–74.
19. Perez-Cano FJ, Castell M. Flavonoids, inflammation and immune system. Nutrients 2016;8:659.
20. Jantan I, Ahmad W, Bukhari SN. Plant-derived immunomodulators: an insight on their preclinical evaluation and clinical trials. Front Plant Sci 2015;6:655.
21. Prasain JK, Barnes S. Metabolism and bioavailability of flavonoids in chemoprevention: current analytical strategies and future prospectus. Mol Pharm 2007;4:846–64.
22. Flavonoids market size & trend analysis by product (anthocyanins, flavones, anthoxanthins), by application (functional beverages, functional food, dietary supplements), by region (North America, Europe, Asia Pacific, CSA, MEA), and segment forecasts, 2014–2025. Grand View Research. <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/flavonoids-market>.

¹ Department of Hematology and Oncology, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to: Katrin Sak katrin.sak@ut.ee

Keywords: anticancer agents, flavonoids, immunomodulators, plant metabolites