

Received: 2012.03.29
Accepted: 2012.08.09
Published: 2012.09.11

Immunomodulacyjna rola polifenoli roślinnych

The immunomodulatory role of plant polyphenols

**Małgorzata Paszkiewicz, Aleksandra Budzyńska, Barbara Różalska,
Beata Sadowska**

Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska, Uniwersytet Łódzki

Streszczenie

Polifenole, należące do metabolitów wtórnych roślin, obecne są w diecie człowieka i szeroko stosowane zarówno w celach kosmetycznych, jak i leczniczych. Mają wiele właściwości biologicznych korzystnych dla organizmu, w tym antyoksydacyjne, immunomodulacyjne, działają przeciwnowotworowo i przeciwdrobnoustrojowo. Istnieją przesłanki wskazujące na możliwość stosowania ich we wspomaganiu gojenia ran. Jednak coraz więcej danych wskazuje, iż w pewnych warunkach mogą wykazywać inne, trudne do przewidzenia, często niepożądane działanie. Udowodniono, że polifenole, powszechnie znane ze swych właściwości antyoksydacyjnych, przejawiają także aktywność prooksydacyjną, a więc cytotoksyczną w zależności od zastosowanego stężenia. Okazuje się, że takie działanie może m.in. indukować proces apoptozy komórek nowotworowych czy uszkodzenie komórek drobnoustrojów. Warto podkreślić, iż fitozwiązki dostają się do organizmu drogą pokarmową i ulegają przemianom metabolicznym, które niejednokrotnie zmieniają ich właściwości. Należy zwrócić uwagę na duży wpływ mikroflory przewodu pokarmowego na biodostępność i absorpcję polifenoli w jelicie. Problemem w określeniu rzeczywistej skuteczności fitozwiązków jest, oprócz przemian biochemicznych jakim podlegają w organizmie, trudność w osiągnięciu stężenia terapeutycznego w tkankach. Niejednoznaczne lub nawet sprzeczne wyniki wielu badań wskazują na potrzebę dokładniejszej analizy mechanizmów działania tych związków oraz wystandaryzowania stosowanych metod badawczych. Bardziej kompleksowe spojrzenie na interakcje zachodzące między organizmem a fitozwiązkami, uwzględniające także wpływ dodatkowych czynników na ich przebieg, jest niezbędne do lepszego wykorzystania tak licznych właściwości polifenoli roślinnych w zapobieganiu chorobom i w terapii.

Słowa kluczowe:

polifenole • immunomodulacja • antyoksydanty • zapalenie • gojenie ran • działanie przeciwdrobnoustrojowe

Summary

Polyphenols, plant secondary metabolites, are present in human diet and have been widely used for medical and cosmetic purposes. They possess beneficial features such as antioxidant, immunomodulatory, anti-cancer and antibacterial activity. There is some evidence that these phytochemicals can improve wound healing. However, more and more data suggest that, under certain conditions, they can act in a different, often unpredictable way. Some investigations indicate that polyphenols, generally known as antioxidants, can exhibit pro-oxidant, and therefore cytotoxic, activity. Hence, the ability of phytochemicals to induce apoptosis of cancer cells and bacterial cell damage may be, at least partly, due to their prooxidant properties. Phytocompounds enter the body through the digestive system where they undergo metabolic processes that often change their chemical features. The gastrointestinal microbiome interacts with phytochemicals and influences their bioavailability and absorption in the gut. Except for biochemical changes of plant polyphenols in the host, the achievement of therapeutic concentration *in vivo* may be the main problem in the determination of their real efficacy. Ambiguous results of some studies demonstrate

the need for the development of more accurate and standardized methods for the evaluation of polyphenols' properties. Better understanding of human body-polyphenol interactions is crucial for more effective use of these phytochemicals in disease prevention and therapy.

Key words: polyphenols • immunomodulation • antioxidants • inflammation • wound healing • antibacterial activity

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1009908>

Word count: 4986

Tables: –

Figures: 2

References: 45

Adres autorki: dr hab. Beata Sadowska, Pracownia Biologii Zakażeń, Katedra Immunologii i Biologii Infekcyjnej, Uniwersytet Łódzki, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź; e-mail: bsad@biol.uni.lodz.pl

Wykaz skrótów: **DC** – komórka dendrytyczna (dendritic cell); **EGCG** – galusan epigallokatechiny (epigallocatechin gallate); **EGF** – naskórkowy czynnik wzrostu (epidermal growth factor); **GPR43** – receptor 43 sprzężony z białkiem G (G protein-coupled receptor 43); **ICAM** – cząsteczka adhezji międzykomórkowej (intercellular adhesion molecule); **IFN** – interferon; **IgE** – immunoglobulina E; **IRAK** – kinaza związana z receptorem dla IL-1 (IL-1 receptor-associated kinase); **I-κB** – inhibitor NF-κB; **LPS** – lipopolisacharyd; **MAPK** – kinazy białkowe aktywowane mitogenami (mitogen-activated protein kinases); **MIC** – minimalne stężenie hamujące (minimal inhibitory concentration); **NF-κB** – czynnik jądrowy kappa B (nuclear factor kappa B); **NK** – naturalny zabójca (natural killer); **PGE₂** – prostaglandyna E₂ (prostaglandin E₂); **PMA** – 12-octan-13-mirystynianoforbolu (phorbol 12-myristate 13-acetate); **PMN** – leukocyty wielojądrzaste (polymorphonuclear leukocytes); **TGF** – transformujący czynnik wzrostu (transforming growth factor); **TNF** – czynnik martwicy guza (tumor necrosis factor); **VCAM** – cząsteczka adhezji komórkowej naczyń (vascular cell adhesion molecule).

WSTĘP

Rośliny i uzyskiwane z nich ekstrakty od wieków wykorzystywane były w etnomedycynie oraz w celach kosmetycznych [1]. Było to jednak leczenie empiryczne, nieoparte na badaniach, które pozwoliłyby poznać mechanizmy działania poszczególnych komponentów roślinnych. Obecnie wiadomo, że do składników pochodzenia roślinnego o najsilniejszej aktywności biologicznej należą m.in. olejki eteryczne i polifenole, zaliczane do metabolitów wtórnych roślin. Olejki eteryczne to charakteryzujące się intensywnym zapachem złożone mieszaniny lotnych związków, takich jak terpeny (monoterpeny, diterpeny, seskwiterpeny), terpenoidy (izoprenoidy) i inne związki aromatyczne oraz alifatyczne (aldehydy, alkohole, fenole, garbniki, estry, ketony). Mogą zawierać 20–60 składników, z których dwa lub trzy wykazują aktywność przeciwdrobnoustrojową. Przykładem jest olejek z oregano (*Origanum compactum*), którego główne składniki: karwakrol i tymol, stanowią odpowiednio 30 i 27% mieszaniny czy olejek z mięty pieprzowej (*Mentha piperita*), w skład którego wchodzi m.in. mentol (59%) i menton (19%) [1].

Polifenole roślinne stanowią bardzo zróżnicowaną grupę związków, których wspólną cechą jest obecność co najmniej dwóch grup hydroksylowych przyłączonych do pierścienia lub pierścieni aromatycznych. Polifenole, w zależności od liczby pierścieni aromatycznych oraz sposobu ich

połączenia, dzieli się na klasy, z których największe stanowią flawonoidy, kwasy fenolowe, alkohole fenolowe, stilbeny i lignany [8]. Flawonoidy zbudowane są z dwóch pierścieni benzenowych połączonych heterocyklicznym pierścieniem piranu lub pironu [31]. W zależności od stopnia oksydacji pierścienia piranu dzieli się je na podklasy: flawonole, flawony, izoflawony, flawanony, antocyjany, flawanole, katechiny, chalkony, aurony i inne. Związki należące do polifenoli są szeroko rozpowszechnione w świecie roślinnym, także w produktach stanowiących dietę człowieka. Znaleźć je można w owocach (w tym w orzechach), warzywach, zbożach, kwiatach, a także w napojach (kawa, herbata) i w czekoladzie [7,8,43].

Najbardziej rozpowszechnioną klasą flawonoidów są flawonole, których źródłem jest cebula, jarmuż czy jagody, a najważniejszym przedstawicielem kwercetyna. Znanym flawonoidem jest także galusan epigallokatechiny (EGCG), występujący m.in. w zielonej herbacie. Kwasy fenolowe tworzą dwie podklasy: pochodne kwasu benzoowego i cynamonowego. Do tej pierwszej zalicza się kwas galusowy, występujący w herbacie, jeżynach i malinach. Tyrozol i hydroksytyrozol, główne alkohole fenolowe, znaleźć można w oliwie z oliwek, a tyrozol także w piwie oraz w czerwonym i białym winie. Jeden z najbardziej znanych polifenoli, resweratrol, należący do klasy stilbenów, syntetyzowany jest przez rośliny w czasie infekcji oraz w warunkach stresu. Występuje w dużym stężeniu w winogronach, orzechach

arachidowych i jagodach, które zawierają też znaczne ilości antocyjanów. Niezbyt dobrze poznaną grupą polifenoli pozostają lignany, które w przewodzie pokarmowym są metabolizowane przez mikroflorę do enterodioli i enterolaktonu. Głównym źródłem przedstawiciela tej klasy w diecie – sekoizolaryciresinolu – jest siemię lniane [8].

AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA POLIFENOLI

Powszechnie znane są prozdrowotne właściwości polifenoli roślinnych, w tym działanie antyoksydacyjne, przeciwzapalne, przeciwniażdżycowe, przeciwalergiczne, przeciwobrzękowe i antymutagenne [11]. Pewne prace wskazują na zdolność substancji pochodzenia roślinnego do modulacji funkcjonowania układu odpornościowego człowieka, przez wpływ na proliferację komórek układu immunologicznego oraz wytwarzanie cytokin czy innych czynników biorących udział w reakcjach obronnych [21]. Związki te, często wytwarzane przez rośliny w odpowiedzi na zakażenie, wykazują także aktywność przeciwdrobnoustrojową [7]. Najlepiej poznane wydają się własności antyoksydacyjne polifenoli roślinnych.

Rola immunomodulacyjna polifenoli roślinnych

Etapu rozwoju reakcji zapalnej

Prześledzenie aktywności immunomodulacyjnej polifenoli wymaga przypomnienia podstawowych zjawisk zachodzących podczas kolejnych etapów rozwoju stanu zapalnego w organizmie. Reakcja zapalna jest miejscową i/lub uogólnioną immunologiczną, biochemiczną i hematologiczną odpowiedzią organizmu na różnorodne bodźce stresowe, takie jak infekcje, mechaniczne czy chemiczne uszkodzenie tkanek. Pierwszym etapem reakcji jest faza ostra, która po pewnym czasie (kilkadziesiąt sekund do 12 godzin) przechodzi w przewlekłą. W początkowej fazie dochodzi do uwalniania z miejsca działania bodźca wczesnych mediatorów reakcji zapalnej (histaminy, serotoniny, kinin, prostaglandyn). Powoduje to zaburzenia hemodynamiczne, wzrost przepuszczalności śródbłonna naczyń krwionośnych, przechodzenie do przestrzeni międzykomórkowej wody i białek osocza oraz powstanie obrzęku. Skutkiem jest odsłonięcie włókien kolagenowych naczyń, co z kolei prowadzi do gromadzenia się płytek krwi i występowania zjawiska wykrzepiania śródnaczyniowego. Procesom tym towarzyszy reakcja bólowa. Oprócz uruchomienia kaskady krzepnięcia i fibrynolizy, następuje aktywacja układu dopełniacza, co wraz ze wzmożoną proteolizą białek mięśniowych i gorączką ma na celu eliminację czynnika stresowego. Uszkodzenie tkanek, obecność enzymów nekrotycznych (nukleaz, enzymów lizosomalnych), a także aktywacja dopełniacza oraz receptorów rozpoznających wzorce molekularne drobnoustrojów (pattern recognition receptors – PRRs) prowadzi do wydzielania cytokin prozapalnych i rekrutacji komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego – głównie neutrofilów (PMNs) i monocytów (przekształcających się po przejściu do tkanek w makrofagi). Ich zadaniem jest eliminacja patogenów i uszkodzonych komórek organizmu głównie poprzez fagocytózę oraz realizowany proces wewnątrz- i zewnątrzkomórkowego zabijania (procesy zależne od tlenu – wytwarzanie reaktywnych form tlenu (RFT) i azotu (NO), procesy niezależne od tlenu, formowanie sieci pułapkowych NETs). Wynikiem aktywacji

tych komórek jest również wytwarzanie cytokin prozapalnych (m.in. IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ) oraz czynników wzrostowych, w wyniku czego dochodzi do eskalacji procesu zapalnego [3,5]. Istotnym regulatorem wrodzonej odpowiedzi immunologicznej jest czynnik jądrowy NF- κ B, indukujący ekspresję genów dla wielu cytokin prozapalnych czy chemokin, np. TNF- α , IL-6, IL-12, MIP-2 (białko zapalne makrofagów), NO [6]. Jeśli organizm rozpozna czynnik patologiczny dochodzi do uruchomienia mechanizmów odporności nabytej, aktywacji limfocytów T cytotoksycznych (zaangażowanych w odpowiedź komórkową) i pomocniczych (Th1, Th2), a także limfocytów B, przekształcających się w komórki plazmatyczne, wytwarzające swoiste dla danego antygeny przeciwciała. W zależności od charakteru bodźca może nastąpić polaryzacja reakcji w kierunku odpowiedzi komórkowej, angażującej limfocyty Th1, stymulujące makrofagi i limfocyty T lub w kierunku odpowiedzi humoralnej, związanej z aktywnością limfocytów Th2, kooperujących z limfocytami B w wytwarzaniu przeciwciał. W zjawisku polaryzacji odpowiedzi immunologicznej istotny udział mają komórki dendrytyczne (DC). Od stanu układu immunologicznego organizmu, rodzaju bodźca stresowego, a także dodatkowych czynników, takich jak promieniowanie jonizujące, obecność metali ciężkich czy trwałych związków organicznych, zależy przebieg, czas trwania reakcji zapalnej oraz jej rezultat [3,5].

Polifenole roślinne jako antyoksydanty

Komórki fagocytarne w czasie infekcji lub uszkodzenia tkanek innej natury ulegają aktywacji, która skutkuje m.in. wytwarzaniem reaktywnych form tlenu, w tym anionorodnika ponadtlenkowego. Jest on prekursorem innych rodników, np. rodnika hydroksylowego. RFT powstają także w procesie oddychania komórkowego oraz jako produkty działania enzymów (oksydazy ksantynowej, lipooksygenazy, cyklooksygenazy). Reaktywne formy tlenu nie działają w sposób wybiórczy. Mogą prowadzić (zwłaszcza w wyższych stężeniach) do niszczenia komórek organizmu, co z kolei często przyczynia się do rozwoju stanu zapalnego. Dlatego ich działanie powinno być ograniczone do wydzielonych kompartmentów komórkowych (np. fagolizosomów). Natomiast masowa degranulacja fagocytów i uwolnienie RFT zwykle związane jest z niepożądanym uszkodzeniem zdrowych tkanek gospodarza. W takich sytuacjach ważnym elementem terapii byłoby zastosowanie środków mających właściwości antyoksydacyjne.

Związki polifenolowe wpływają na zahamowanie aktywności enzymów odpowiedzialnych za powstawanie RFT – oksydazy ksantynowej, oksydazy NADPH, czy mielo-peroksydazy [13,29,31]. Prawdopodobnie pełnią one m.in. rolę donorów elektronów dla tych enzymów [24]. Mają też zdolność chelatowania metali katalizujących reakcje powstawania RFT, w tym jonów miedzi i żelaza. Oprócz zapobiegania tworzeniu rodników tlenowych, związki roślinne mogą także wiązać i inaktywować już powstałe rodniki. Polifenole wykazują zdolności przeciwutleniające związane z ich budową chemiczną, m.in. z obecnością grup hydroksylowych, które biorą udział w redukcji wolnych rodników. Podczas tej reakcji polifenol oddaje jeden elektron przekształcając się w rodnik aroksylowy, który jest jednak stabilizowany dzięki obecności pierścienia aromatycznego [13,29,31]. Nie wszystkie RFT wychwytywane są

z jednakową łatwością – flawonoidy najłatwiej wiążą rodniki hydroksylowe (najbardziej niebezpieczne dla organizmu człowieka), anionorodnik ponadtlenkowy, tlen singletowy i rodniki lipidowe. Wiążąc rodniki, polifenole same ulegają utlenianiu do produktów stabilnych lub cząsteczek niestabilnych przekształcanych w dalszych reakcjach [31].

Polifenole powodują także wzrost aktywności enzymów antyoksydacyjnych, takich jak dysmutaza ponadtlenkowa (SOD), katalaza i peroksydaza glutationowa, a także przyczyniają się do wzrostu stężenia niskocząsteczkowych antyoksydantów – kwasu askorbinowego i α -tokoferolu [29,31]. Flawonoidy, takie jak kwercetyna i rutyna, chronią kwas askorbinowy przed utlenianiem, przez chelatowanie jonów metali przejściowych (np. miedzi) katalizujących tę reakcję. Polifenole wspomagają jednocześnie wchłanianie askorbinianu w przewodzie pokarmowym i stabilizują cząsteczki tego kwasu. Działają też skuteczniej niż tokoferol, zapobiegając lub wpływając na intensywność i przebieg procesu peroksydacji składników komórkowych, w tym lipidów. Hamują utlenianie lipoprotein o małej masie cząsteczkowej (LDL) przez mieloperoksydazę [19,31]. Istnieją jednak znaczne różnice w zdolności polifenoli do hamowania aktywności lipooksygenazy – flawonole (kempferol, kwercetyna, mirycetyna) działają silniej niż flawony, natomiast flawanony (naringenina) nie wykazują takiego działania [40].

Inną cechą polifenoli, wpływającą na ich właściwości antyoksydacyjne, jest ich zdolność do wbudowywania się w błony komórkowe. Powoduje to zmianę stabilności struktur komórkowych i zmniejsza wrażliwość na działanie czynników niekorzystnych, w tym RFT [31].

Pewne dane wskazują, iż polifenole działają nie tylko jako anty- ale też w odpowiednio wysokim stężeniu i pewnych warunkach, jako prooksydanty. Związki te są traktowane przez organizm jako ksenobiotyki, ulegają przemianom metabolicznym, częściowo modyfikującym ich właściwości, a ich stężenie w organizmie często jest zbyt małe, aby można było uznać bezpośrednie działanie antyoksydacyjne za jedyny ochronny wpływ na komórki organizmu. Prawdopodobnie istotne znaczenie mają interakcje polifenoli z komórkowymi szlakami sygnałowymi oraz wpływ na ekspresję genów, m.in. tych odpowiedzialnych za syntezę enzymów antyoksydacyjnych [19,29]. Wykazano, że polifenole zawarte w zielonej herbacie, przyswajane w większych stężeniach (np. podczas żucia liści herbaty) powodują wytworzenie znacznych ilości nadtlenu wodoru. Jest to związane przeważnie z procesem utleniania polifenoli w obecności jonów metali przejściowych, w wyniku czego powstają produkty cytotoksyczne, m.in. anionorodnik ponadtlenkowy, H_2O_2 oraz mieszanina chinonów. Wiadomo, że polifenole ulegają utlenieniu w wysokiej temperaturze, proces ten obserwowano także w podłożach hodowlanych. Choć stosunkowo wysokie stężenie polifenoli roślinnych oraz obecność jonów metali przejściowych wskazują na możliwość działania związków roślinnych jako prooksydantów w przewodzie pokarmowym, nie wykazano istotnego działania prooksydacyjnego tych związków po ich absorpcji z układu pokarmowego [18,19].

Aktywność przeciwzapalna

Zarówno niedobory immunologiczne, jak i wzmożona reakcja zapalna mogą być przyczyną poważnych chorób.

Nadmierna odpowiedź układu immunologicznego może prowadzić do rozwoju przewlekłego stanu zapalnego, sepsy, a nawet śmierci. Dlatego tak istotne jest poszukiwanie substancji regulujących funkcjonowanie układu odpornościowego człowieka. Jak wspomniano wcześniej, polifenole mogą interferować z komórkowymi szlakami sygnałowymi oraz ekspresją licznych genów. Istotnym celem działania tych związków jest czynnik jądrowy NF- κ B, zaangażowany w ekspresję genów dla chemokin i cytokin prozapalnych, cząsteczek adhezyjnych czy białek ostrej fazy. Ścieżka sygnałowa, której elementem jest NF- κ B, wykazuje wrażliwość na zmiany potencjału redoks, a więc właściwości przeciw- i prozapalne polifenoli roślinnych mają tu podstawowe znaczenie [6,25,33]. Polifenole mogą hamować także działanie czynnika transkrypcyjnego AP-1 (activator protein 1), jednocześnie wykazując zdolność aktywacji czynnika jądrowego Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), odpowiedzialnego za ekspresję wielu genów cytoprotekcyjnych (genów dla S-transferazy glutationowej, reduktazy NADPH). Wynika z tego, że związki roślinne modulują działanie enzymów i cytokin zaangażowanych w reakcję zapalną przynajmniej częściowo poprzez regulację aktywności czynników transkrypcyjnych [25,40].

W badaniach na makrofagach mysich wykazano, że flawonoidy, w tym flawonole (kwercetyna, kempferol) i flawony (apigenina), mogą wpływać na aktywność enzymów związanych z syntezą mediatorów zapalenia (NO, prostanoidów, leukotrienów), do których należą indukowana syntaza NO (iNOS) czy cyklooksygenaza COX-2. Daikonya i wsp. wykazali, że polifenole uzyskane z korzenia rośliny *Sophora yunnanensis* obniżają wytwarzanie NO przez makrofagi stymulowane IFN- γ i LPS [9]. Luteolina zmniejsza wytwarzanie COX-2 i iNOS, natomiast apigenina i kwercetyna obniżają poziom ekspresji COX-2 w komórkach stymulowanych LPS [14]. Także resweratrol hamuje ekspresję COX-1 i COX-2, a dodatkowo indukowanej mikrosomalnej syntazy PGE₂-1 (mPGES-1), co prowadzi do obniżenia wytwarzania prostaglandyny E₂ w komórkach mikrogleju stymulowanych LPS [42]. Ruiz i Haller wykazali, że grupy flawonoidów o odmiennym umiejscowieniu reszt hydroksylowych lub ich niemające, wykazują duże zróżnicowanie w sposobie regulacji reakcji zapalnej. Stwierdzili oni, iż 3'-hydroksyflawon hamował indukowaną przez TNF- α aktywność transkrypcyjną NF- κ B oraz ekspresję genu dla IP-10 (białka indukowanego przez IFN- γ) w komórkach nabłonka jelitowego myszy, czego nie zaobserwowali w przypadku flawonu (rdzenia pozbawionego grup hydroksylowych). Wykazali także zdolność blokowania kinazy Akt przez apigeninę i luteolinę, podczas gdy genisteina blokowała ekspresję IP-10 niezależnie od Akt, czynnika regulatorowego interferonu (IRF) i NF- κ B [36]. Liczne doniesienia opisują działanie innych polifenoli roślinnych, takich jak galusan epigallokatechiny, który wykazuje zdolność blokowania aktywacji NF- κ B, nie tylko przez oddziaływanie z TNF- α , ale także hamowanie degradacji związanego z kinazą IRAK receptora dla IL-1 β w ludzkich komórkach nabłonka płuc. Może także hamować fosforylację czynnika I- κ B lub białka p65 (podjednostki NF- κ B) [11,45].

Aktywność przeciwzapalna polifenoli związana jest ściśle z oddziaływaniem na komórki układu immunologicznego. Liczne badania wskazują na zdolność polifenoli roślinnych do hamowania bądź modulowania ekspresji cytokin

prozapalnych i chemokin, takich jak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 i białko chemotaktyczne monocyty MCP-1, w wielu rodzajach komórek, włączając jednojądrzaste komórki krwi obwodowej (PBMC) oraz komórki nowotworowe – limfocyty T linii Jurkat, czy makrofagi RAW. Prowadzi to do zmian aktywności (m.in. fagocytarnej, cytotoksycznej), zdolności adhezji komórek układu immunologicznego do komórek śródbłonna i diapedezy, a przez to ma istotny wpływ na przebieg odpowiedzi organizmu na bodźce stresowe [40].

Ekstrakt polifenolowy ze skórki pigwy pospolitej (*Cydonia oblonga*), zawierający m.in. kwas hydroksycynamonowy, chlorogenowy, kemferol i kwercetynę, hamował wydzielanie cytokin prozapalnych TNF- α i IL-8, przy jednoczesnym wzmacnianiu sekrecji IL-10 (cytokiny przeciwzapalnej) przez stymulowane LPS makrofagi wyprowadzone z linii komórkowej THP-1. Działanie przeciwzapalne tego ekstraktu polega na hamowaniu aktywacji NF- κ B, kinazy p38 MAPK oraz Akt [12]. Niezbędna do prawidłowego funkcjonowania komórek, takich jak makrofagi, jest ekspresja cząsteczek adhezyjnych, biorących udział w przechodzeniu tych komórek przez śródbłonek naczyń do miejsca reakcji zapalnej. Wykazano zdolność niektórych polifenoli, zwłaszcza apigeniny (hydroksyflawon), galanginy, kemferolu i kwercetyny (flawonole), do obniżania ekspresji cząsteczek ICAM-1, VCAM-1 czy E-selektyny na powierzchni komórek śródbłonna naczyń. Ponieważ inne flawonoidy, np. naringenina (flawanon) czy epikatechina (flawanol) nie wykazują podobnego działania, wnioskuje się o ważnym znaczeniu w tym zjawisku budowy chemicznej i obecności podstawników w określonych pozycjach pierścieni aromatycznych. Ważnym elementem układu immunologicznego są komórki dendrytyczne (DC), będące łącznikiem między odpornością nieswoistą i nabytą. Wykazano hamujący wpływ glikozydu taksyfoliny na ekspresję cytokin, wytwarzanie NO i poziom Ca²⁺ w DC pochodzących ze szpiku kostnego i śledziony. Z polaryzacją odpowiedzi immunologicznej interferuje także inny polifenol – moryna, powodująca spadek wytwarzania IL-12 i TNF- α przez stymulowane LPS makrofagi. Taka aktywność może się przyczyniać do zmian w dojrzewaniu i funkcjonowaniu komórek dendrytycznych, prowadząc do rozwoju odpowiedzi typu Th2. Podobny skutek wywołuje flawonolignan sylibinin [14]. John i wsp. badali działanie polifenoli uzyskanych z rośliny *Cassia auriculata* z rodzaju *Cassia* (strączyniec) w stosunku do limfocytów oraz splenocytów szczura. Zaobserwowali wzrost udziału procentowego limfocytów T (pomocniczych, cytotoksycznych i regulatorowych) oraz B w ogólnej liczbie komórek po podaniu zwierzętom określonych dawek polifenoli. Wzrost odsetka limfocytów B był widoczny już przy stężeniu związków równym 25 mg/ml, podczas gdy udział procentowy limfocytów T zmienił się istotnie dopiero przy dawce 50 mg/ml [21]. Polifenole *Cassia auriculata* wzmacniały także proliferację splenocytów niestymulowanych i stymulowanych LPS, a jednocześnie redukowały proces wybuchu tlenowego w neutrofilach inkubowanych z PMA i komórkami *E. coli*. Flawony, np. luteolina i apigenina, wykazują zdolność hamowania ekspresji cytokin związanych z odpowiedzią typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) przez ludzkie bazofile. Natomiast polifenole zielonej herbaty hamują wydzielanie IL-8 przez ludzkie fibroblasty [14].

Wang i wsp. badali wpływ wzbogaconego w polifenole ekstraktu z palmy betelowej (*Areca katechu*) na apoptozę

limfocytów wyizolowanych ze śledziony myszy. Uzyskane wyniki wskazywały na zdolność ekstraktu do wzmacniania apoptozy limfocytów, natomiast dalsze badania dowiodły, iż jedynie procyanidyny zbudowane z pięciu do dziesięciu monomerów katechiny i epikatechiny wykazywały takie działanie, w przeciwieństwie do monomerów i mniejszych oligomerów [44]. Polifenole, np. resweratrol, prawdopodobnie wzbudzają apoptozę limfocytów T zarówno zależnie, jak i niezależnie od kaspaz [42]. Z kolei inne badania wykazały korzystny wpływ polifenoli zawartych w ekstrakcie z daktylowca właściwego (*Phoenix dactylifera*), takich jak kwas chlorogenowy, kawowy, pelargonidyna i kwas ferulowy, na liczbę komórek układu immunologicznego izolowanych z kępek Peyera. Kwas chlorogenowy i kawowy spowodowały wzrost liczby limfocytów T CD4⁺ z ekspresją mRNA dla IFN- γ , kwas chlorogenowy, pelargonidyna i kwas ferulowy przyczyniły się do wzrostu liczby komórek NK IFN- γ CD49⁺, kwas chlorogenowy wpływał także, podobnie jak kwas kawowy i ferulowy, na wzrost liczby komórek IL-12⁺CD11b⁺ (makrofagów i DC) [22].

Dane pochodzące z badań nad wpływem polifenoli spożywanych w napojach i pokarmie na ekspresję markerów zapalenia w organizmie ludzkim nie są jednoznaczne. Niektóre z nich, np. ocena efektu długotrwałego spożywania soi na poziom CRP (białka C-reaktywnego) we krwi, w kilku przypadkach potwierdziły redukcję stężenia tego białka, w innym zaś badaniu wykazały brak modulacji jego stężenia w czasie spożywania soi. Za sprzeczne wyniki badań mogą odpowiadać różnice osobnicze wpływające chociażby na procesy metaboliczne i przyswajanie związków chemicznych, ale także wykorzystanie w prowadzonych badaniach różnych testów i metod oceny działania danych substancji. Istotnym problemem wydaje się też stężenie fito związków osiągane w organizmie po absorpcji z przeżuwu pokarmowego, najczęściej dużo niższe niż stężenie uznawane za terapeutyczne [40].

Działanie przeciwalergiczne

Poprzez znaczący wpływ na tak wiele elementów i etapów reakcji zapalnej, polifenole mogą interferować z rozwojem alergii. Związki te mogą wpływać na ekspresję receptorów powierzchniowych, czy nasilenie lub osłabienie aktywności komórek zaangażowanych w odpowiedź na alergen. Rozwój reakcji alergicznej wymaga udziału wielu typów komórek immunokompetentnych i przebiega kilkufazowo. Limfocyty pomocnicze Th2, aktywowane wcześniej przez komórki dendrytyczne prezentujące alergen, wytwarzają m.in. IL-4 i -13, cytokiny stymulujące limfocyty B do wytwarzania przeciwciał IgE. Te immunoglobuliny łączą się z receptorami IgE o dużym powinowactwie (Fc ϵ RI) na powierzchni komórek tucznych. Kiedy przeciwciała związane na powierzchni komórek tucznych rozpoznają swoisty alergen następuje aktywacja tych komórek, w efekcie czego dochodzi do uwolnienia cytokin, chemokin, czynników wzrostu i mediatorów zapalenia, takich jak histamina czy prostaglandyny. Innym ważnym typem komórek w reakcji alergicznej są eozynofile (granulocyty kwasochłonne), których długotrwała, nasilona aktywność może się przyczyniać do uszkodzenia śródbłonna dróg oddechowych [2,20].

Wykazano, iż EGCG może selektywnie oddziaływać z trawami lipidowymi błony komórkowej, w których występują

białka zaangażowane w przekazywanie sygnałów i transport komórkowy, m.in. receptory dla lamininy i nabłonkowego czynnika wzrostu. Interakcje z receptorami prowadzą do aktywacji ścieżki sygnałowej związanej z reakcją alergiczną i proliferacją komórek [13]. Jak wspomniano wcześniej wiele z polifenoli nasila odpowiedź typu Th1 (komórkową), a zmniejsza aktywność limfocytów pomocniczych Th2 - związanych z odpowiedzią humoralną i wytwarzaniem przeciwciał przez komórki plazmatyczne. Iwamura i wsp. badali wpływ doustnego podawania naringeniny na przebieg astmy alergicznej indukowanej owoalbuminą u myszy [20]. Liczba neutrofilów, eozynofików, makrofagów i limfocytów była obniżona u myszy, które otrzymywały chalkon naringeniny w porównaniu ze zwierzętami otrzymującymi placebo. U zwierząt tych zaobserwowano także obniżenie stężenia cytokin typu Th2 (IL-4, -5, -13) wytwarzanych przez limfocyty T. Jednocześnie stężenia IFN- γ i IL-2 nie różniły się znacząco w obu grupach, co wskazuje na zdolność naringeniny do wybiórczego obniżania aktywności limfocytów Th2. W innym badaniu nad rolą polifenoli w astmie zaobserwowano, oprócz obniżenia stężenia IL-4, wzrost wytwarzania IFN- γ po podaniu kwercetyny chorym zwierzętom. Odmienny rezultat otrzymano w badaniach na modelu reumatoidalnego zapalenia stawów u szczura, gdzie genisteina hamowała wydzielanie IFN- γ , przy jednoczesnym nasileniu sekrecji IL-4 przez komórki jednojądrzaste krwi obwodowej (PBMC), co przyczyniało się do utrzymania równowagi między odpowiedzią Th1 i Th2. Istnieją doniesienia wskazujące, iż nasilenie wytwarzania IgE po podaniu owoalbuminy może być osłabiane przez apigeninę i chryzynę (flawon), prawdopodobnie jako następstwo tłumienia odpowiedzi Th2 [14].

Modulacja składu mikrobiomu przewodu pokarmowego

Naturalna mikroflora przewodu pokarmowego odgrywa znaczącą rolę w przyswajaniu polifenoli z pokarmu i ich metabolizowaniu, a więc także późniejszym oddziaływaniu na organizm. Jednak istnieje inny aspekt interakcji polifenole-mikrobiom jelitowy. Roślinne metabolity wtórne mogą bowiem wpływać na skład i aktywność drobnoustrojów zasiedlających przewód pokarmowy, a tym samym pośrednio również na czynność układu odpornościowego. Drobnoustroje bytujące w układzie pokarmowym są niezbędne do prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego, czego dowodzą badania przeprowadzone na myszach pozbawionych receptora GPR43, występującego na powierzchni komórek związanych z odpornością wrodzoną (neutrofilów, eozynofików i aktywowanych makrofagów). U myszy tych obserwowano zaostrzenie odpowiedzi zapalnej w modelowym zapaleniu stawów i alergicznym zapaleniu dróg oddechowych. Jedynymi znanymi ligandami dla tego receptora są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (głównie kwas octowy i propionowy), które wytwarzane są głównie w trakcie przemian metabolicznych błonnika przez mikroflorę jelitową [30].

Działanie polifenoli roślinnych jest zróżnicowane, i tak aktywność pewnych grup drobnoustrojów ulega osłabieniu pod wpływem niektórych polifenoli, podczas gdy inne gatunki są przez te same związki stymulowane i zasiedlają wolne nisze w przewodzie pokarmowym. Tzounis i wsp. wykazali, że katechina osłabiała wzrost drobnoustrojów z gatunku

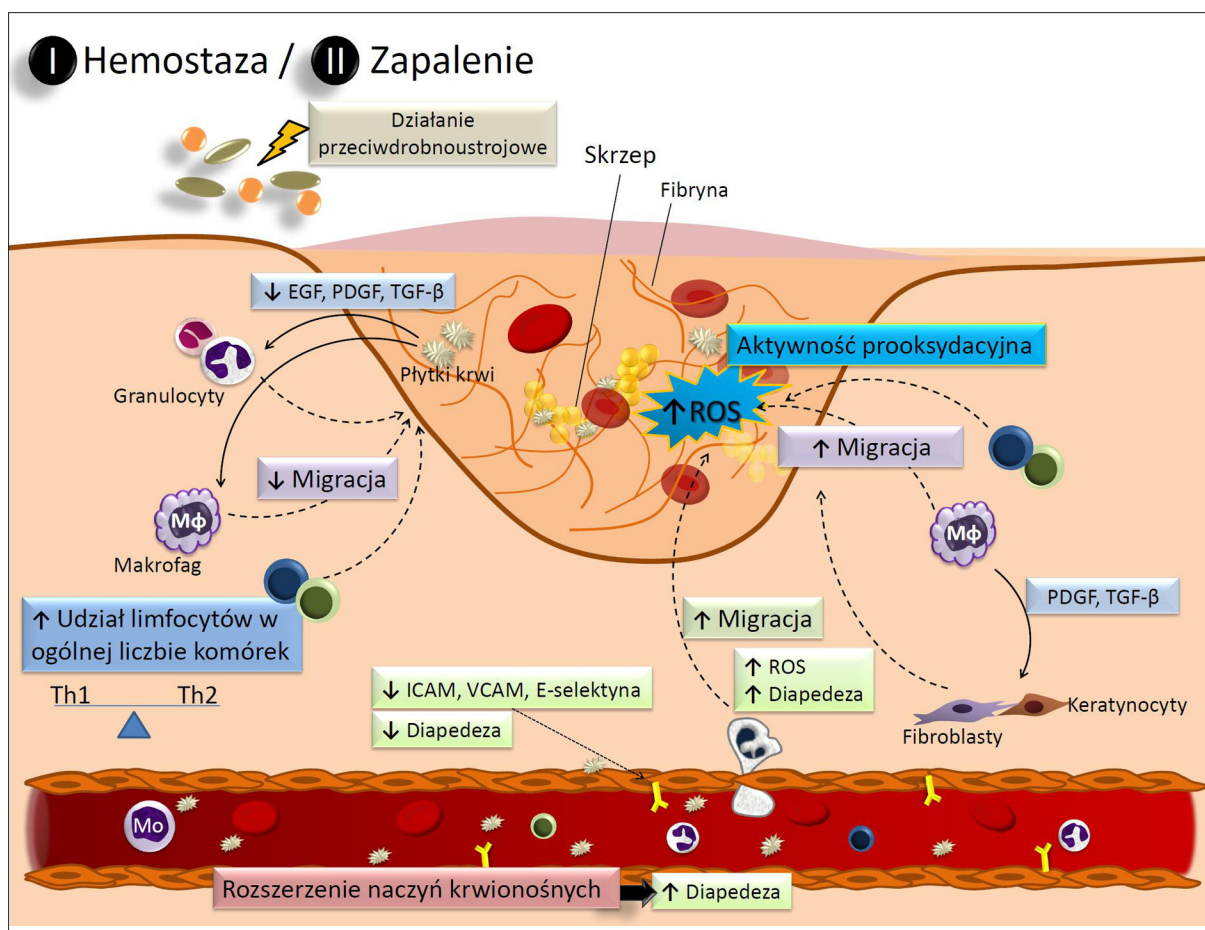
Clostridium histolyticum, a jednocześnie wzmacniała wzrost takich drobnoustrojów, jak *Escherichia coli*, *Eubacterium rectale*, *Lactobacillus* spp. i *Bifidobacterium* spp. [41]. Zaobserwowano również, że działanie innego flawonoidu, epikatechiny, było dużo słabsze. W badaniach przeprowadzonych na szczurach taniny osłabiały wzrost bakterii z gatunku *Clostridium leptum*, a jednocześnie stymulowały wzrost drobnoustrojów z grupy *Bacteroides* [23]. Wzrost *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* wzmacniały także resweratrol, ellagotaniny granatowca i ureolityna A – ich metabolit powstaje z udziałem mikroflory [39]. Prawdopodobnie metabolity roślinne aktywują bakteryjne mechanizmy odpowiedzi na stres, jednak po dłuższym okresie ekspozycji drobnoustroje zaczynają wykazywać tolerancję na te związki [23]. Powyższe dane wskazują na znaczącą rolę związków polifenolowych występujących w diecie na funkcjonowanie naturalnej mikroflory przewodu pokarmowego.

Wykorzystanie polifenoli roślinnych w procesie gojenia ran

Właściwości immunomodulujące polifenoli próbuje się wykorzystać w sposób praktyczny. Znanym przykładem ich zastosowania jest współudział w procesie gojenia ran. Rana jest to przerwanie ciągłości skóry lub błony śluzowej, a w niektórych przypadkach także głębszych tkanek (kostnej, mięśniowej) [4]. Proces gojenia rany obejmuje sekwencję nakładających się na siebie etapów, w tym fazę zapalną, proliferacyjną oraz etap odbudowy i epitelizacji, które szczegółowo opisano we wcześniejszej publikacji [37].

Polifenole roślinne dzięki swoim właściwościom immunomodulacyjnym mogą interferować z kolejnymi etapami gojenia ran, przyspieszając ten proces i dając lepsze efekty gojenia, zarówno przy prawidłowym, jak i zaburzonym przebiegu poszczególnych faz (ryc. 1). Znaczące jest w tym przypadku działanie antyoksydacyjne, przeciwdrobnoustrojowe i przeciwbólowe polifenoli [16].

Jak wspomniano wcześniej polifenole, np. luteolina czy kwercetyna, hamują ekspresję COX-2, enzymu zaangażowanego w proces gojenia ran. Badania wykazały, że hamowanie aktywności COX-2 sprzyja procesom naprawczym [10,42]. Natomiast inhibitory COX-1, do których można zaliczyć resweratrol, osłabiają epitelizację, powodując wzrost stężenia TNF- α , zaburzającego naprawę uszkodzonych tkanek [42]. Sugeruje to możliwość dwukierunkowego – pozytywnego i negatywnego – wpływu związków roślinnych na proces gojenia ran [10]. Dane epidemiologiczne wskazują jednak na pozytywny efekt stosowania produktów roślinnych w leczeniu uszkodzonych tkanek. Ekstrakty z fragmentów roślin można stosować zarówno doustnie, jak i miejscowo na uszkodzoną tkankę. Ten drugi sposób wykorzystania pomija etapy metabolizowania i wchłaniania związków z układu pokarmowego, co zapobiega przekształceniom wyjściowych polifenoli i pozwala na osiągnięcie odpowiednio wysokich stężeń w miejscu docelowego działania. Aloes (*Aloe vera*) – znany i powszechnie wykorzystywany w leczeniu ran i wrzodów, wydziela substancję o konsystencji żelu, zawierającą m.in. olejki eteryczne, polifenole, enzymy i aminokwasy. Kwiaty dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum* L.), zawierające m.in. flawonoidy (rutyne, kwercetynę), mają działanie antyseptyczne, łagodzą stan zapalny, a podawane miejscowo na ranę



Ryc. 1. Wielokierunkowa rola polifenoli roślinnych w procesie gojenia rany – etap I (hemostaza) i II (zapalenie); → sekrecja, - - - migracja, ↑ indukcja, ↓ hamowanie

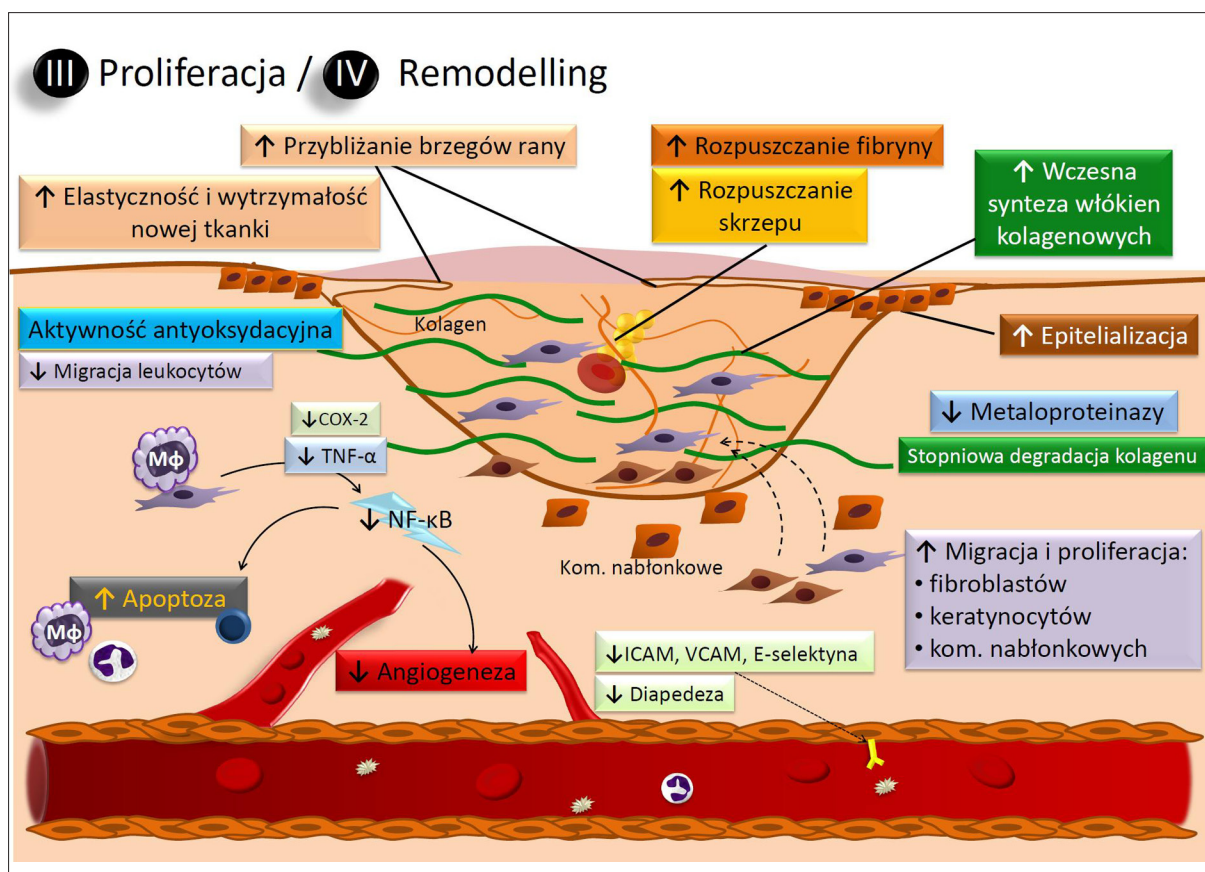
wspomagają jej gojenie. Dziurawiec przyczynia się także do zmniejszenia zmian ropnych i szybszego przywrócenia pełnej aktywności tkanki, gdy podawany jest doustnie. W jednym z badań ekstrakt ze słonecznika (*Helianthus annuus*) zastosowany w postaci maści spowodował skrócenie czasu gojenia rany u szczurów, a testy histologiczne wykazały wcześniejsze pojawienie się fibroblastów w tkance. Sok z kwiatów *Jasminum auriculatum* (gatunku jaśminu), podawany miejscowo przyspieszał gojenie rany u szczurów i zwiększał wytrzymałość tkanki na rozciąganie, prawdopodobnie oddziałując na tworzenie włókien kolagenowych. W terapii naturalnej powszechnie stosowany jest ekstrakt z liści miłorzębu japońskiego (*Ginkgo biloba*), wzmagający epitelializację. Z kolei ekstrakt z ostrzyżu długiego (*Curcuma longa*) imituje aktywność fibroblastów, co skutkuje wczesną syntezą włókien kolagenowych w uszkodzonej tkance. Także jeżówka (*Echinacea purpurea*), znana z właściwości immunomodulacyjnych, wykorzystywana jest we wspomaganiu gojenia ran [16].

Inna aktywność biologiczna polifenoli

Oprócz właściwości typowo immunomodulacyjnych, polifenole wykazują wiele innych aktywności, istotnych z medycznego punktu widzenia. Działanie przeciwnowotworowe roślinnych metabolitów wtórnych jest stosunkowo dobrze poznane i szeroko wykorzystywane. Jest ono związane m.in. z właściwościami antyoksydacyjnymi,

ponieważ powstawanie RFT, prowadzące do zmian w budowie lipidów, białek i kwasów nukleinowych, jest czynnikiem prokarcynogennym. Jest to działanie korzystne dla komórek prawidłowych i stanowi ich ochronę przed transformacją nowotworową. Jednak przez działanie prooksydacyjne w dużych stężeniach, flawonoidy (np. resweratrol) mogą się przyczyniać do powstawania RFT i apoptozy już zmienionych nowotworowo komórek [31]. Badania na komórkach raka piersi wykazały, że resweratrol powodował nagromadzenie COX-2 w jądrach komórkowych, aktywując szlak apoptozy zależny od białka p53 [42]. Polifenole cynamonu zmniejszały obrzęk komórek glejaka, wywołany przez pozbawienie ich dostępu tlenu i glukozy [32]. Ellis i wsp. wykazali, że EGCG hamuje rozwój czerniaka poprzez inhibicję NF-κB, prowadzącą m.in. do zaburzenia funkcjonowania inflamasomu (kompleksu białek zaangażowanych w procesy zapalne i karcynogenezę) [11]. Ponieważ polifenole dostają się do organizmu drogą pokarmową, istnieją przesłanki sugerujące ich działanie ochronne przed rozwojem nowotworów żołądka i okrężnicy [18]. Działanie przeciwnowotworowe związków roślinnych, np. kwasu chlorogenowego, może być też związane ze stymulacją komórek immunokompetentnych (NK, DC, makrofagów), zaangażowanych w reakcje cytotoksyczne i usuwanie zmienionych nowotworowo komórek [22].

W chorobach układu sercowo-naczyniowego polifenole, dzięki właściwościom antyoksydacyjnym, zmniejszają



Ryc. 2. Wielokierunkowa rola polifenoli roślinnych w procesie gojenia rany – etap III (proliferycja) i IV (remodelling); → sekrecja, → migracja, ↑ indukcja, ↓ hamowanie

utlenianie lipoprotein LDL związanych z cholesterolem (LDL-C) oraz agregację płytek krwi [19,26]. W rozwoju tych chorób istotną rolę odgrywa stres oksydacyjny, rozwój stanu zapalnego naczyń krwionośnych i zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń. Jak wspomniano wcześniej, roślinne metabolity wtórne mogą oddziaływać na wszystkie wymienione procesy. Polifenole zawarte w winogronach i czerwonym winie mają działanie przeciwmiażdżycowe, zapobiegają arytmii i rozszerzają naczynia krwionośne. Mogą opóźniać powstawanie blaszki miażdżycowej we wczesnych zmianach w naczyniach krwionośnych [26]. W badaniach na modelu mysim i króliczym stwierdzono, że zahamowanie rozwoju zmian miażdżycowych przez flawonoidy było związane z indukcją czynnika jądrowego Nrf2 [40].

Gupta i wsp. wykazali, że ekstrakt z kory *Bauhinia racemosa* L. zmniejszał indukowany różnymi czynnikami (m.in. histaminą i serotoniną) obrzęk łapy szczura, miał też działanie przeciwbólowe i przeciwgorączkowe [15]. Podobne działanie przeciwozłonkowe i znieczulające w testach na myszach wykazywał ekstrakt z korzenia soi *Glycine tomentella* [27].

Oprócz działania na organizm ludzki i zwierzęcy, polifenole roślinne wykazują też istotną aktywność w stosunku do drobnoustrojów. Mechanizmy ich działania są zróżnicowane, a pojedyncze związki wykazują najczęściej wielokierunkową aktywność. Wykazano, że flawonoidy wpływają hamująco na kiełkowanie spor patogenów roślinnych. Udowodniono też aktywność pewnych flawonoidów

(flawanonu, flawanu, flawonu) przeciwko *Candida albicans* i *Aspergillus flavus*. Inny flawonoid – baikalina, hamuje wnikanie cząsteczek wirusa HIV-1 do wnętrza limfocytów CD4⁺ i wykazuje aktywność antagonisty odwrotnej transkryptazy wirusa. Mirycetyna i kwercetyna hamują integrację HIV, przy czym działanie mirycetyny w stosunku do tego enzymu nie jest swoiste. Polifenole działają także hamująco na inne wirusy, np. wirusa opryszczki (HSV), czy polio [7].

Istnieją liczne dane na temat przeciwbakteryjnych właściwości polifenoli roślinnych. Powszechnie znane są lecznicze, w tym antibakteryjne, właściwości propolisu, który zawiera m.in. duże ilości flawonoidów [7]. Grupą polifenoli rozpowszechnioną zwłaszcza w czerwonych i fioletowych owocach (wiśnie, maliny, jagody), wykazującą działanie bakteriostatyczne i bakteriobójcze w stosunku do wielu drobnoustrojów (w tym *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Helicobacter*, *Bacillus*), są antocyjany [39]. W badaniu nad przeciwbakteryjnymi właściwościami ekstraktu z kłączy nawłoci (*Solidago chilensis*) zaobserwowano jego działanie hamujące wzrost badanych szczepów: *Pseudomonas aeruginosa* (MIC = 3,1 mg/ml), *E. coli* (6,2 mg/ml) oraz *S. aureus* (6,2 mg/ml). W ekstrakcie obecny był m.in. kwas kawowy i chlorogenowy [35]. Związki polifenolowe, za sprawą obecności różnych grup chemicznych, w tym reszt hydroksylowych, mają tendencję do wbudowywania się w błony lipidowe, co powoduje zmiany ich płynności i przepuszczalności. Zwiększa to podatność drobnoustrojów na czynniki antibakteryjne, może prowadzić do

ucieczki ważnych dla mikroorganizmu substancji z wnętrza komórki i do zaburzenia jego wzrostu [7,23]. Badania z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych oraz izolowanych z nich polifenoli potwierdzają, iż związki te mogą wykazywać synergizm między sobą oraz z innymi czynnikami przeciwdrobnoustrojowymi w działaniu biobójczym/biostatycznym. W wielu przypadkach obserwuje się silniejsze działanie mieszanin związków roślinnych niż ich pojedynczych komponentów oraz nasilenie działania antybiotyków, gdy podawane są łącznie z tymi związkami. Wykazano, iż kwercetyna zwiększa przepuszczalność błony komórkowej bakterii, co może powodować wzrost ich wrażliwości na antybiotyki, nawet w przypadku drobnoustrojów wykazujących oporność na dany lek [7,34]. Quave i wsp. wykazali, że mieszanina związków pochodzących z jeżyny (*Rubus ulmifolius*), zawierająca m.in. kwas elagowy, nasilała działanie daptomycyny, klindamycyny i oksacyliny w stosunku do szczepu *S. aureus* wrażliwego na metycylinę (MSSA). Zaobserwowali również istotne zahamowanie tworzenia biofilmu przez szczep gronkowca wrażliwy i oporny (MRSA) na metycylinę w obecności ekstraktu z jeżyny [34]. Ponieważ formy biofilmowe wykazują znacznie większą oporność na działanie antybiotyków niż planktonowe, osłabienie adhezji i tworzenia biofilmu przez naturalne związki roślinne może częściowo wyjaśniać ich synergizm z lekami.

Antybakteryjne działanie polifenoli opiera się w dużej mierze na ich właściwościach prooksydacyjnych. W obecności jonów metali przejściowych i tlenu dochodzi do powstania rodników fenoksyloowych, które działają cytotoksycznie na komórki drobnoustrojów, uszkadzając DNA, a także lipidy błony komórkowej [18,38]. Podnosi się również możliwość wpływu polifenoli roślinnych na ekspresję i/lub aktywność drobnoustrojowych pomp efluksowych, biorących udział w aktywnym usuwaniu antybiotyków z ich komórek. Na przykład wykazano, iż galusan epikatechiny oraz epigallokatechiny – polifenole obecne w ekstrakcie z zielonej herbaty – przywracają wrażliwość gronkowców wykazujących nadekspresję pomp efluksowych TetB lub TetK na tetracykliny [28]. Obecnie rośnie zainteresowanie badaczy zjawiskiem bakteryjnej śmierci komórkowej podobnej do apoptozy (apoptosis-like cell death), zaobserwowanej m.in. w komórkach *Streptococcus pneumoniae*. Ponieważ, jak już wspomniano, polifenole mają zdolność indukcji apoptozy komórek nowotworowych, jest prawdopodobne, że mogą aktywować szlaki śmierci komórkowej podobnej do apoptozy u bakterii, zwłaszcza, że wykazują pewne mechaniczne i biochemiczne podobieństwa do apoptozy komórek eukariotycznych [17].

PODSUMOWANIE

Powyższe dane dowodzą, iż polifenole roślinne to obiecująca grupa związków, które dzięki wielokierunkowemu działaniu mogą służyć zarówno jako czynniki wspomagające utrzymanie dobrej kondycji organizmu, jak i zapobiegać

wielu chorobom, a także wspomagać leczenie już zaistniałych stanów chorobowych. Obecnie, kiedy wiele nowych, do niedawna skutecznych leków, zawodzi, kiedy oporność drobnoustrojów na antybiotyki rozwija się tak szybko, poszukiwanie alternatywnych środków leczniczych staje się niezbędne. Istotne jest to, iż polifenole syntetyzowane są przez rośliny, dzięki czemu stanowią element codziennej diety i są tolerowane przez organizm ludzki. Jednak, mimo tak wielu badań biochemicznych i medycznych nad tymi związkami, uzyskiwane wyniki są często sprzeczne, a mechanizm działania nie do końca wyjaśniony. Istotnym aspektem budzącym wątpliwości wielu badaczy jest problem wchłaniania polifenoli z przewodu pokarmowego. Niektórzy zaznaczają, że znacząca efektywność działania fitozwiązków na organizm obserwowana w badaniach *ex vivo* wynika z użytych w doświadczeniach wysokich stężeń związków, trudnych lub niemożliwych do osiągnięcia w praktyce [40]. Istnieją jednak badania, w których polifenole osiągały stężenie terapeutyczne *in vivo* i moduływały aktywność żywych komórek [29].

Inni naukowcy wskazują na wykorzystanie w badaniach polifenoli w postaciach, np. glikozydowych, które w organizmie są przekształcane do pochodnych, często różniących się właściwościami biologicznymi od wyjściowych. Istotną rolę odgrywa tu mikroflora przewodu pokarmowego. Polifenole obecne są w produktach żywnościowych głównie w postaci estrów, glikozydów lub polimerów, których organizm nie może przyswoić w ich wyjściowej postaci. Większość związków w postaci glikozylowanej nie ulega hydrolizie w żołądku. Wykazano doświadczalnie, że pewne flawonoidy, takie jak kwercetyna, podlegają absorpcji w żołądku, jednak tylko w postaci nieglikozylowanej. Wyjątkiem wśród polifenoli są antocyjany, których postaci glikozylowane przeważają w organizmie człowieka nad aglikonami (antocyjanidynami). Pozostałe związki ulegają hydrolizie przez enzymy jelitowe lub rozkładowi przez mikroflorę, jak w przypadku wspomnianych już lignanów. Polifenole, które nie zostają wchłonięte w jelicie cienkim, trafiają do okrężnicy, gdzie postaci glikozylowane podlegają hydrolizie przez mikroflorę przewodu pokarmowego. Powstające aglikony są następnie przekształcane do kwasów aromatycznych [8,23].

Niezbędne są dalsze, kompleksowe badania nad polifenolami roślinnymi, uwzględniające interakcje między wieloma składnikami występującymi w ekstraktach obok siebie. Ważnym aspektem, który należałoby uwzględnić, jest także zależność działania fitozwiązków od stężenia i obecności dodatkowych czynników (np. mikroflory, jonów metali), które mogą spowodować, że dany związek, zamiast oczekiwanego efektu terapeutycznego przyniesie organizmowi poważne szkody, działając odwrotnie niż oczekiwano (działanie anty- i prooksydacyjne). Lepsze poznanie mechanizmów działania opisanych fitozwiązków jest więc konieczne jeśli polifenole mają stać się efektywnymi terapiami nie tylko w teorii, ale i w praktyce.

PIŚMIENNICTWO

[1] Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M.: Biological effects of essential oils – a review. Food Chem. Toxicol., 2008; 46: 446–475

[2] Bloemen K., Verstraeten S., Van Den Heuvel R., Witters H., Nelissen I., Schoeters G.: The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. Immunol. Lett., 2007; 113: 6–18

- [3] Boehler R.M., Graham J.G., Shea L.D.: Tissue engineering tools for modulation of the immune response. *Biotechniques*, 2011; 51: 239–254
- [4] Burda K., Kus K., Ratajczak P.: Profilaktyka i leczenie miejscowe zakażeń ran przewlekłych. *Zakażenia*, 2011; 1: 72–80
- [5] Calkosiński I., Dobrzyński M., Calkosińska M., Seweryn E., Bronowicka-Szydelko A., Dzierżba K., Ceremuga I., Gamian A.: Charakterystyka odczynu zapalnego. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2009; 63: 395–408
- [6] Chao W.W., Hong Y.H., Chen M.L., Lin B.F.: Inhibitory effects of *Angelica sinensis* ethyl acetate extract and major compounds on NF- κ B trans-activation activity and LPS-induced inflammation. *J. Ethnopharmacol.*, 2010; 129: 244–249
- [7] Cushnie T.P., Lamb A.J.: Antimicrobial activity of flavonoids. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2005; 26: 343–356
- [8] D'Archivio M., Filesi C., Di Benedetto R., Gargiulo R., Giovannini C., Masella L.: Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Ann. Ist. Super. Sanita*, 2007; 43: 348–361
- [9] Daikonya A., Kitanaka S.: Polyphenols from *Sophora yunnanensis*, and their inhibitory effects on nitric oxide production. *Chem. Pharm. Bull.*, 2011, 59: 1567–1569
- [10] Davidson J.M., Breyer M.D.: Inflammatory modulation and wound repair. *J. Invest. Dermatol.*, 2003; 120: xi–xii
- [11] Ellis L.Z., Liu W., Luo Y., Okamoto M., Qu D., Dunn J.H., Fujita M.: Green tea polyphenol epigallocatechin-3-gallate suppresses melanoma growth by inhibiting inflammasome and IL-1 β secretion. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2011; 414: 551–556
- [12] Essafi-Benkhadir K., Refai A., Riahi I., Fattouch S., Karoui H., Essafi M.: Quince (*Cydonia oblonga* Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF- κ B, p38MAPK and Akt inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012; 418: 180–185
- [13] Fraga C.G., Galleano M., Verstraeten S.V., Oteiza P.I.: Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol. Aspects Med.*, 2010; 31: 435–445
- [14] González-Gallego J., García-Mediavilla M.V., Sánchez-Campos S., Tuñón M.J.: Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br. J. Nutr.*, 2010; 104(Suppl.3): S15–S27
- [15] Gupta M., Mazumder U.K., Kumar R.S., Gomathi P., Rajeshwar Y., Kakoti B.B., Selven V.T.: Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic effects of methanol extract from *Bauhinia racemosa* stem bark in animal models. *J. Ethnopharmacol.*, 2005; 98: 267–273
- [16] Gupta N., Jain U.K.: Prominent wound healing properties of indigeno-us medicines. *J. Nat. Pharm.* 2010; 1: 2–13
- [17] Hakansson A.P., Roche-Hakansson H., Mossberg A.K., Svanborg C.: Apoptosis-like death in bacteria induced by HAMLET, a human milk lipid-protein complex. *PLoS One*, 2011; 6: e17717
- [18] Halliwell B.: Dietary polyphenols: good, bad, or indifferent for your health? *Cardiovasc. Res.*, 2007; 73: 341–347
- [19] Halliwell B.: Are polyphenols antioxidants or pro-oxidants? What do we learn from cell culture and *in vivo* studies? *Arch. Biochem. Biophys.*, 2008; 476: 107–112
- [20] Iwamura C., Shinoda K., Yoshimura M., Watanabe Y., Obata A., Nakayama T.: Naringenin chalcone suppresses allergic asthma by inhibiting the type-2 function of CD4 T cells. *Allergol. Int.*, 2010; 59: 67–73
- [21] John C.M., Sandrasaigaran P., Tong C.K., Adam A., Ramasamy R.: Immunomodulatory activity of polyphenols derived from *Cassia auriculata* flowers in aged rats. *Cell. Immunol.*, 2011; 271: 474–479
- [22] Karasawa K., Uzuhashi Y., Hirota M., Otani H.: A matured fruit extract of date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.) stimulates the cellular immune system in mice. *J. Agric. Food Chem.*, 2011; 59: 11287–11293
- [23] Kemperman R.A., Bolca S., Roger L.C., Vaughan E.E.: Novel approaches for analysing gut microbes and dietary polyphenols: challenges and opportunities. *Microbiology*, 2010; 156: 3224–3231
- [24] Kohnen S., Franck T., Van Antwerpen P., Boudjeltia K.Z., Mouithys-Mickalad A., Deby C., Moguilevsky N., Deby-Dupont G., Lamy M., Serteyn D.: Resveratrol inhibits the activity of equine neutrophil myeloperoxidase by a direct interaction with the enzyme. *J. Agric. Food Chem.*, 2007; 55: 8080–8087
- [25] Kuhnert N., Dairpoosh F., Jaiswal R., Matei M., Deshpande S., Golon A., Nour H., Karaköse H., Hourani N.: Hill coefficients of dietary polyphenolic enzyme inhibitors: can beneficial health effects of dietary polyphenols be explained by allosteric enzyme denaturing? *J. Chem. Biol.*, 2011; 4: 109–116
- [26] Leifert W.R., Abeywardena M.Y.: Cardioprotective actions of grape polyphenols. *Nutr. Res.*, 2008; 28: 729–737
- [27] Lu T.C., Ko Y.Z., Huang H.W., Hung Y.C., Lin Y.C., Peng W.H.: Analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous extract from *Glycine tomentella* root in mice. *J. Ethnopharmacol.*, 2007; 113: 142–148
- [28] Marquez B.: Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. *Biochimie*, 2005; 87: 1137–1147
- [29] Masella R., Di Benedetto R., Vari R., Filesi C., Giovannini C.: Novel mechanisms of natural antioxidant compounds in biological systems: involvement of glutathione and glutathione-related enzymes. *J. Nutr. Biochem.*, 2005; 16: 577–586
- [30] Maslowski K.M., Mackay C.R.: Diet, gut microbiota and immune responses. *Nat. Immunol.*, 2011; 12: 5–9
- [31] Ostrowska J., Skrzydlewska E.: Aktywność biologiczna flawonoidów. *Post. Fitoter.*, 2005; 3–4: 71–79
- [32] Panickar K.S., Polansky M.M., Anderson R.A.: Cinnamon polyphenols attenuate cell swelling and mitochondrial dysfunction following oxygen-glucose deprivation in glial cells. *Exp. Neurol.*, 2009; 216: 420–427
- [33] Piotrowska A., Iżykowska I., Podhorska-Okołów M., Zabel M., Dzięgiel P.: Budowa białek z rodziny NF- κ B i ich rola w procesie apoptozy. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2008; 62: 64–74
- [34] Quave C.L., Estévez-Carmona M., Compadre C.M., Hobby G., Hendrickson H., Beenken K.E., Smeltzer M.S.: Ellagic acid derivatives from *Rubus ulmifolius* inhibit *Staphylococcus aureus* biofilm formation and improve response to antibiotics. *PLoS One*, 2012; 7: e28737
- [35] Rafael L., Teresinha N., Moritz J.C., Maria I.G., Dalmacio Eduardo M., Fröde Tânia S.: Evaluation of antimicrobial and antiplatelet aggregation effects of *Solidago chilensis* Meyen. *Int. J. Green Pharm.*, 2009; 3: 35–39
- [36] Ruiz P.A., Haller D.: Functional diversity of flavonoids in the inhibition of the proinflammatory NF- κ B, IRF, and Akt signaling pathways in murine intestinal epithelial cells. *J. Nutr.*, 2006; 136: 664–671
- [37] Sadowska B., Różalska B.: Zaburzenia równowagi reakcji obronnych, jako czynnik ryzyka rozwoju zakażeń ran. *Sepsis*, 2010; 3: 87–92
- [38] Sakihama Y., Cohen M.F., Grace S.C., Yamasaki H.: Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology*, 2002; 177: 67–80
- [39] Selma M.V., Espín J.C., Tomás-Barberán F.A.: Interaction between phenolics and gut microbiota: role in human health. *J. Agric. Food Chem.*, 2009; 57: 6485–6501
- [40] Serafini M., Peluso I., Raguzzini A.: Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proc. Nutr. Soc.*, 2010; 69: 273–278
- [41] Tzounis X., Vulevic J., Kuhnle G.G., George T., Leonczak J., Gibson G.R., Kwik-Uribe C., Spencer J.P.: Flavanol monomer-induced changes to the human faecal microflora. *Br. J. Nutr.*, 2008; 99: 782–792
- [42] Udenigwe C.C., Ramprasath V.R., Aluko R.E., Jones P.J.: Potential of resveratrol in anticancer and anti-inflammatory therapy. *Nutr. Rev.*, 2008; 66: 445–454
- [43] Ullah M.F., Khan M.W.: Food as medicine: potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2008; 9: 187–196
- [44] Wang C.C., Huang P.L., Liu T.Y., Jan T.R.: Highly oligomeric procyanidins from areca nut induce lymphocyte apoptosis via the depletion of intracellular thiols. *Toxicol. In Vitro*, 2009; 23: 1234–1241
- [45] Wheeler D.S., Catravas J.D., Odoms K., Denenberg A., Malhotra V., Wong H.R.: Epigallocatechin-3-gallate, a green tea-derived polyphenol, inhibits IL-1 β -dependent proinflammatory signal transduction in cultured respiratory epithelial cells. *J. Nutr.*, 2004; 134: 1039–1044

Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.