



Samenvatting en algemene discussie

Samenvatting en algemene discussie

Aërobe levensvormen zijn geassocieerd met de vorming van reactieve zuurstof species (RZS) die schade kunnen berokkenen aan macromoleculen zoals vetten, eiwitten, DNA en RNA. Gelukkig beschikt het menselijk lichaam over een uitgebreid verdedigingssysteem tegen RZS-geïnduceerde schade. Dit verdedigingsmechanisme bestaat uit antioxidanten, ofwel moleculen die RZS en andere reactieve species kunnen neutraliseren. Om maximale bescherming te kunnen bieden werken antioxidanten samen in een fijnmazig netwerk. Falen van dit netwerk als gevolg van een overdaad aan RZS of een te lage spiegel van geschikte antioxidanten resulteert in een situatie die oxidatieve stress genoemd wordt. Oxidatieve stress kan daarom gedefinieerd worden als een disbalans tussen de productie van en de bescherming tegen RZS. Oxidatieve stress speelt een belangrijke rol in de pathofysiologie van verschillende chronische, ontstekingsgerelateerde ziektebeelden waaronder sarcoïdose. Behandeling met exogene antioxidanten zou dan ook raadzaam kunnen zijn om niet alleen deze optredende oxidatieve stress, maar hopelijk ook de bijbehorende symptomen van de diverse ziektebeelden te kunnen verminderen. Dergelijke antioxidant therapie zou met name interessant zijn omdat de huidige behandeling van aantal van deze ziektebeelden met bijvoorbeeld glucocorticoïden soms te wensen overlaat. Een geschikte kandidaat voor antioxidant therapie zou het flavonoid quercetine, dat bekend staat om zijn uitstekende antioxidatieve eigenschappen, kunnen zijn. In dit proefschrift staat het effect van quercetine op de gezondheid centraal, van het werkingsmechanisme tot het gebruik van het flavonoid als nutraceutical.

In **hoofdstuk 2** wordt aangetoond dat catechol-bevattende antioxidanten zoals quercetine uitstekend in staat zijn om RZS en andere vrije radicalen weg te vangen en op deze manier bescherming te bieden tegen oxidatieve schade aan vetten, ook wel lipide peroxidatie genoemd. Tijdens het uitoefenen van deze antioxidant activiteit worden er diverse catechol oxidatieproducten gevormd, zoals bijvoorbeeld semiquinon radicalen en quinonen. Deze oxidatieproducten zijn in staat zowel de GSH-afhankelijke bescherming tegen lipide peroxidatie als de calcium binding in lever microsomen te inactiveren. Deze inactivatie vindt vermoedelijk plaats door de arylatie van de vrije thiolgroepen van de enzymen die verantwoordelijk zijn voor deze twee processen, namelijk het vrije radicaal reductase en het calcium ATPase. Vandaar dat geconcludeerd wordt dat een catechol-bevattende antioxidant zoals quercetin in staat kan zijn om radicaal schade te verschuiven van lipide peroxidatie naar sulfhydryl arylatie.

De oxidatieproducten van quercetine zijn nader bestudeerd in **hoofdstuk 3**. Het belangrijkste oxidatieproduct van quercetine is een *ortho*-quinone,

weergegeven als QQ. QQ heeft vier tautomeren, te weten het *ortho*-quinone en drie quinone-methides. De reactie van QQ met twee van de meest belangrijke en veelvoorkomende antioxidanten, namelijk vitamine C and GSH, is nader onderzocht. Het is gebleken dat vitamine C QQ kan recyclen tot zijn moederstof quercetine. De reactie van GSH met QQ daarentegen leidt tot de vorming van twee glutathionyladducten (GSQ), namelijk 6-GSQ en 8-GSQ. In de aanwezigheid van zowel GSH als vitamine C wordt QQ exclusief omgezet in GSQ. In de afwezigheid van GSH aryleert QQ thiolgroepen van eiwitten. Ook deze reactie kan niet voorkomen worden door de aanwezigheid van vitamine C.

Aangezien één van de meest belangrijke en veelvoorkomende endogene antioxidanten, te weten vitamine C, geen bescherming kon bieden tegen de sterke thiol-reactiviteit van QQ is in **hoofdstuk 4** een andere verdedigingslijn tegen QQ-geïnduceerde toxiciteit nader onderzocht. Het enzym DT-diaphorase (NQO1) staat in de literatuur bekend om zijn bescherming tegen quinone-geïnduceerde toxiciteit door de reductie van quinonen tot hydroquinonen. Voor QQ zou dit impliceren dat DT-diaphorase in staat zou zijn om dit quinone te converteren tot quercetine. Middels deze reactie zou DT-diaphorase niet alleen QQ-geïnduceerde toxiciteit kunnen voorkomen, maar tevens de geconsumeerde antioxidant quercetine kunnen regenereren waardoor het totale antioxidant effect eveneens versterkt kan worden. Onze resultaten hebben inderdaad laten zien dat QQ een substraat is voor DT-diaphorase. Het enzym kan echter niet rivaliseren met thiolen; QQ reageerde veel sneller met GSH of eiwit-thiolen (>1000 maal) dan met het enzym in experimenten met geïsoleerde stoffen, humaan lever cytosol of bloed plasma. Deze resultaten suggereren dat DT-diaphorase geen substantiële rol speelt in de bescherming tegen QQ.

Gebaseerd op onze studies, beschreven in hoofdstuk 2-4, kan geconcludeerd worden dat GSH de belangrijkste reactant van QQ is. Deze reactie leidt tot de vorming van een adduct tussen QQ en GSH, ook wel GSQ genoemd. In **hoofdstuk 5** hebben we aangetoond dat dit GSQ niet stabiel is; het dissocieert snel tot GSH en QQ met een halfwaardetijd van 2 minuten. Verrassend genoeg resulteert de incubatie van GSQ met 2-mercapto-ethanol (MSH), een veel minder reactief thiol, in de omzetting van GSQ in het MSH-adduct MSQ. MSQ bleek veel stabielier te zijn dan GSQ. Incubatie van GSH met een dithiol dihydro-lipoïne zuur (L(SH)₂) resulteert in de vorming van quercetine uit GSQ.

Deze resultaten geven aan dat, zolang de GSH concentratie hoog is, QQ gevangen zal worden in GSQ. Op deze manier beschermt GSH tegen QQ. Bij lage GSH concentraties zal QQ echter reageren met andere thiolgroepen, zoals bijvoorbeeld eiwit sulfhydryl groepen. Er wordt geopperd dat het soort

QQ-adduct dat uiteindelijk zal accumuleren afhankelijk is van (i) de reactiviteit van de aanwezige thiolen (ii) de eigenschappen van de “vertrekkende groep” (leaving group) van de adducten (iii) de relatieve concentraties van de verschillende thiolen en (iv) de lengte van de incubatie periode. De veronderstelde slechte “vertrekkende groep” eigenschappen van de meeste eiwit-sulphydryl groepen geven aan dat op de lange termijn QQ wellicht van GSH naar een eiwit-thiol-Q adduct getransporteerd zal worden. Deze bevindingen impliceren dat de “bescherming” van GSH tegen QQ wellicht slechts van tijdelijke aard is; GSH beschermt tegen QQ door het quinone in te vangen op de plaats waar het gevormd wordt, maar op de lange termijn zal GSH QQ slechts doorgeven aan andere thiolen. Op deze manier zou de QQ-geïnduceerde toxiciteit, die in eerste instantie op cellulair niveau lokaal ontstaat, uiteindelijk verspreid kunnen worden door de vorming van GSQ. Deze verspreiding zou zelfs plaats kunnen vinden over cellen heen.

Om de gevoelige balans tussen de beschermende effecten van quercetine en de mogelijk toxische effecten van zijn oxidatieproducten beter te kunnen beschrijven, is het effect van dit flavonoid bestudeerd in een systeem dat dichter bij de *in vivo* situatie staat, te weten long epitheel cellen van een rat (RLE cellen) (**hoofdstuk 6**). Quercetine was in staat om RLE cellen effectief te beschermen tegen H₂O₂-geïnduceerde DNA schade, maar deze bescherming ging gepaard met een verhoging van markers van celtoxiciteit (bijvoorbeeld GSH-verlies en LDH lekkage) en celfunctie verlies (bijvoorbeeld vrije cytosolische calcium concentratie). Vandaar dat er geconcludeerd kon worden dat zelfs in gekweekte longcellen quercetine in staat is om de ene vorm van toxiciteit uit te wisselen voor een andere. Deze quercetine paradox, die gekenmerkt wordt doordat gedurende het bieden van bescherming quercetine wordt omgezet in een oxidatieproduct met mogelijk schadelijke effecten, is nog niet eerder aangetoond in gekweekte cellen. Deze quercetine paradox komt nog duidelijker naar voren als de cellen geen GSH meer bevatten omdat ze van tevoren met BSO zijn behandeld. Deze bevinding bevestigt een mogelijke rol voor de vorming van thiolreactieve quercetine metabolieten in de quercetine paradox. Daarom wordt er in dit hoofdstuk gesuggereerd dat er tijdens het gebruik van antioxidant suppletie rekening gehouden moet worden met de mogelijke toxiciteit van metabolieten, die gevormd kunnen worden tijdens de eigenlijke antioxidant activiteit van stoffen die vrije radicalen invangen zoals quercetine.

In onze humane studies had quercetine suppletie in zowel gezonde vrijwilligers (**hoofdstuk 7**) als sarcoïdose patiënten (**hoofdstuk 9**) geen invloed op de GSH niveaus. Deze bevinding impliceert dat het effect van mogelijke thiolreactieve oxidatieproducten in de gebruikte doseringschema's van beide studies slechts beperkt is. Dit beperkt effect van oxidatieproducten

had ook al voorspeld kunnen worden op basis van de relatief lage quercetine plasmaconcentraties die in beide studies bereikt zijn (respectievelijk 0.05 en 0.27 μM) in vergelijking met de hoge cellulaire GSH concentraties (1 tot 10 mM). Klaarblijkelijk zal quercetine suppletie alleen tot QQ-geïnduceerde toxiciteit leiden als, ten gevolge van verhoogde oxidatieve stress, substantiële hoeveelheden QQ gevormd zullen worden terwijl de GSH spiegel relatief laag is. Dit zou kunnen impliceren dat QQ-geïnduceerde toxiciteit als gevolg van quercetine suppletie in het bijzonder verwacht kan worden als, gedurende een lange periode, hoge doseringen toegediend zullen worden aan mensen die lijden aan ernstige oxidatieve stress.

Aangezien RZS en ontsteking geassocieerd zijn, wordt regelmatig gesuggereerd dat een antioxidant zoals quercetine, middels het invangen van RZS, ook ontstekingsremmende eigenschappen bezit. Daarom zijn in **hoofdstuk 7** de ontstekingsremmende effecten van klinisch haalbare quercetine concentraties onderzocht. Deze experimenten zijn uitgevoerd in het bloed van gezonde vrijwilligers om de *in vivo* situatie zoveel mogelijk na te bootsen. In deze experimenten is de cytokine productie opgewekt middels *ex vivo* toediening van lipopolysaccharide (LPS), een fysiologisch relevante stimulator van monocyten, neutrofielen en B lymfocyten. De resultaten laten zien dat quercetine in staat was om dosis-afhankelijk de *ex vivo* LPS-geïnduceerde productie van tumor necrose factor α ($\text{TNF}\alpha$), een belangrijke mediator van ontsteking, te remmen. Dit anti- $\text{TNF}\alpha$ effect van quercetine trad al op bij een concentratie van 1 μM . De *ex vivo* LPS-geïnduceerde interleukin (IL)-10 productie werd niet beïnvloed door quercetine. Vandaar dat de ratio van de ontstekingsbevorderende versus -remmende cytokine $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, een regelmatig gebruikte maat voor ontsteking, ook significant verlaagd werd door quercetine.

De grootte van het *in vitro* anti- $\text{TNF}\alpha$ effect van quercetine was afhankelijk van de $\text{TNF}\alpha$ productie door LPS; hoe hoger het LPS-geïnduceerde $\text{TNF}\alpha$ niveau, des te groter het remmende effect van quercetine op dit cytokine niveau. Deze bevinding betekent dat het ontstekingsremmende effect van quercetine afhangt van de ernst van de optredende ontsteking.

De *ex vivo* ontstekingsremmende effecten van het flavonoid zijn nader bestudeerd door middel van een quercetine suppletie studie van vier weken met gezonde vrijwilligers, waarin gebruik werd gemaakt van een quercetine-rijke fruitdrank die 97 mg quercetine per dag leverde (**hoofdstuk 7**). Deze suppletie verhoogde zowel de quercetine plasmaconcentratie als de totale plasma antioxidant capaciteit in de gezonde vrijwilligers, maar had geen effect op de basale plasma (*in vivo*) of LPS-geïnduceerde (*ex vivo*) $\text{TNF}\alpha$ niveaus. Dat hierop geen effect gevonden wordt is waarschijnlijk te verklaren door de lage cytokine en hoge antioxidant niveaus van de gezonde

vrijwilligers op het beginpunt (baseline), die aangeven dat er geen ontsteking of oxidatieve stress aanwezig is. Dit betekent dat quercetine suppletie niet nodig is bij deze vrijwilligers omdat er simpelweg nog geen schade aanwezig is die verminderd moet worden. Verwacht kan worden dat antioxidant suppletie meer effect zal hebben bij mensen bij wie de niveaus van ontsteking en oxidatieve stress verhoogd zijn, zoals bijvoorbeeld patiënten die lijden aan een ziekte waarvan de pathologie geassocieerd is met deze twee processen.

Om na te gaan of sarcoïdose patiënten mogelijk wel baat hebben bij quercetine suppletie zijn dan gezonde vrijwilligers, is de antioxidant- en ontstekingsstatus van deze patiënten bepaald. Zoals beschreven in **hoofdstuk 8** vertoonde het bloed van sarcoïdose patiënten niet alleen een verlaagde totale plasma antioxidant capaciteit, maar ook verlaagde spiegels van de afzonderlijke endogene antioxidanten GSH, vitamine C en urinezuur. Bovendien waren de concentraties van de ontstekingsbevorderende cytokines $TNF\alpha$ en IL-8 verhoogd in het bloed van sarcoïdose patiënten. Het niveau van de ontstekingsremmende cytokine IL-10 was niet verschillend in de sarcoïdose patiënten ten opzichte van gezonde controles. Hierdoor zijn de ratio's van de ontstekingsbevorderende versus -remmende cytokines $TNF\alpha/IL-10$ en $IL-8/IL-10$, regelmatig gebruikte parameters van ontsteking, ook verhoogd in sarcoïdose.

Gedurende het bepalen van de *in vitro* ontstekingsremmende effecten van quercetin op de *ex vivo* LPS-geïnduceerde $TNF\alpha$ en IL-8 productie in bloed van zowel de sarcoïdose patiënten als de gezonde controles viel op dat de remmende effecten van het flavonoid op beide cytokines veel sterker waren in de patiënten dan in de gezonde controles. Aangezien de LPS-geïnduceerde cytokine niveaus ook hoger waren in de patiënten groep, bevestigt deze bevinding het eerder verkregen *in vitro* resultaat dat het ontstekingsremmende effect van quercetine toeneemt met de mate van de optredende ontsteking.

De *in vivo* antioxidatieve en ontstekingsremmende effecten van quercetine in mensen die lijden aan zowel oxidatieve stress als ontsteking zijn onderzocht in een dubbelblinde quercetine suppletie studie (4x500 mg oraal binnen 24 uur) die is uitgevoerd met twee groepen niet-rokende, niet-behandelde sarcoïdose patiënten (**hoofdstuk 9**). Deze quercetine suppletie verhoogde de antioxidant bescherming, zoals afgeleid kan worden uit de waargenomen verhoging in zowel de quercetine plasmaconcentratie als de totale plasma antioxidant capaciteit. Bovendien resulteerde de quercetine suppletie in een afname van malondialdehyde (MDA), een marker van lipide peroxidatie. Deze laatste bevinding suggereert dat het versterken van het

endogene antioxidant netwerk middels quercetine suppletie inderdaad resulteert in meer bescherming tegen oxidatieve schade, veroorzaakt door RZS. Tenslotte zorgde de quercetine suppletie ook voor een verlaging van zowel de basale (*in vivo*) als de LPS-geïnduceerde (*ex vivo*) ratio's van de ontstekingsbevorderende versus -remmende cytokines $\text{TNF}\alpha$ /IL-10 en IL-8/IL-10.

Een interessant gegeven is dat zowel de antioxidatieve als de ontstekingsremmende effecten van quercetine beduidend sterker leken te zijn wanneer het niveau van respectievelijk de oxidatieve stress of de ontsteking hoger was op het beginpunt (baseline). Deze correlatie suggereert dat positieve effecten van antioxidant suppletie met name verwacht kunnen worden in mensen die lijden aan een ziekte waarvan de pathologie geassocieerd is met oxidatieve stress.

Conclusie

Het flavonoid quercetine een uitstekende antioxidant is die tevens ontstekingsremmende capaciteiten bezit. De uitstekende antioxidatieve eigenschappen van quercetine kunnen afgeleid worden uit het feit dat het flavonoid zowel *in vitro* als *in vivo* bescherming biedt tegen RZS-geïnduceerde lipide peroxidatie. De ontstekingsremmende capaciteiten van het flavonoid werden zowel *in vitro* als *in vivo* aangetoond door zijn remmende effect op twee markers van ontsteking, te weten $TNF\alpha/IL-10$ en $IL-8/IL-10$.

Een interessant gegeven is dat zowel de antioxidatieve als de ontstekingsremmende effecten van quercetine beduidend sterker blijken te zijn als de basale niveaus van respectievelijk de aanwezige oxidatieve stress of ontsteking hoog zijn. Deze bevinding suggereert dat het gebruik van quercetine suppletie met name effect zal hebben in mensen die lijden aan een ziektebeeld dat geassocieerd is met beide processen zoals bijvoorbeeld sarcoïdose. Bovendien zou deze correlatie tussen de effecten van quercetine en de basale niveaus van zowel de aanwezige oxidatieve schade als de ontsteking ook kunnen verklaren waarom, na suppletie, geen ontstekingsremmende effecten van het flavonoid aangetoond konden worden in gezonde vrijwilligers.

Tot op de dag van vandaag worden veel studies naar de gezondheidsbevorderende effecten van antioxidant suppletie uitgevoerd in gezonde vrijwilligers. Deze vrijwilligers vertonen slechts lage niveaus van ontsteking en oxidatieve stress en hebben hoge endogene antioxidant niveaus. Bij deze mensen zal additionele suppletie met extra antioxidanten niet leiden tot significante gezondheidsbevorderende effecten, aangezien zij simpelweg geen behoefte hebben aan extra bescherming tegen oxidatieve stress of ontsteking. De opzet van dit soort studies komt overeen met het testen van een nieuw medicijn tegen migraine in gezonde vrijwilligers. Onvermijdelijke niet-specifieke neveneffecten zoals hoofdpijn zullen ten onrechte leiden tot het stoppen van de verdere ontwikkeling van dit nieuwe medicijn. Deze metafoor verklaart de teleurstellende maar voorspelbare negatieve uitkomst van vele interventiestudies met antioxidanten.

Tijdens het invangen van vrije radicalen door quercetine ontstaan er oxidatieproducten van het flavonoid die mogelijk toxisch zijn. Het meest belangrijke oxidatieproduct van quercetine is het *ortho*-quinone, weergegeven als QQ. QQ is uitermate thiol reactief en reageert vrijwel direct met GSH of, in afwezigheid van dit thiol, met eiwit sulphydryl groepen. Deze laatste reactie kan leiden tot functieverlies van verscheidene belangrijke enzymen. Vandaar dat er tijdens *in vivo* quercetine suppletie aandacht besteed moet worden aan de mogelijke toxiciteit van zijn metabolieten. Tijdens onze twee suppletie studies zijn geen tekenen van toxiciteit

waargenomen. Bij een chronische aandoening zoals sarcoïdose zal suppletie echter over een veel langere periode moeten plaatsvinden. De veiligheid, bijwerkingen en effectiviteit van quercetine gebruik op de lange termijn moeten daarom nader worden vastgesteld.

Implicaties en verder onderzoek

Het onderzoek beschreven in dit proefschrift duidt erop dat *in vivo* quercetine suppletie antioxidatieve en ontstekingsremmende effecten kan hebben in mensen die lijden aan een aandoening die geassocieerd wordt met beide processen zoals bijvoorbeeld sarcoïdose. Het aantal patiënten waarmee deze studie is uitgevoerd is relatief klein en de uitgevoerde metingen behelzen alleen biomarkers van oxidatieve stress en ontsteking. Bovendien is het onzeker of deze antioxidatieve en ontstekingsremmende effecten van het flavonoid uiteindelijk ook zullen leiden tot een afname van de klinische symptomen van de sarcoïdose patiënten. Vandaar dat een grotere quercetine suppletie studie uitgevoerd dient te worden bij sarcoïdose patiënten om (i) onze resultaten te bevestigen en (ii) onze data uit te breiden door het meten van het effect van deze suppletie op klinische parameters van het ziektebeeld. Bij sarcoïdose is, naast een verlaagde longfunctie, extreme vermoeidheid het belangrijkste symptoom. Vandaar dat het belangrijk is om na te gaan of langdurige quercetine suppletie zowel de longfunctie als de algemene lichamelijke toestand van sarcoïdose patiënten verbetert.

Een ander aandachtspunt binnen een grotere suppletie studie met quercetine zou de veiligheid van het gebruik van dit flavonoid moeten zijn. Aangezien sarcoïdose een chronische ziekte is kan verwacht worden dat quercetine langdurig gebruikt zal moeten worden om de gezondheid van patiënten die lijden aan deze ziekte te verbeteren. Tot op de dag van vandaag zijn er nog geen gegevens beschikbaar omtrent de veiligheid van het lange termijn gebruik van hoge doseringen antioxidanten in het algemeen en quercetine in het bijzonder. Zoals beschreven in dit proefschrift wordt quercetine geoxideerd tijdens het uitoefenen van zijn antioxidatieve capaciteiten en worden er mogelijk schadelijke oxidatieproducten gevormd. De cytotoxische effecten van deze oxidatieproducten zouden grondig bestudeerd moeten worden om de veiligheid van chronische quercetine suppletie te bepalen. Dit kan bijvoorbeeld bereikt worden door het evalueren van de gezondheidsstatus van cellen waarvan verwacht wordt dat ze het meest blootgesteld zullen worden aan het flavonoid, zoals bijvoorbeeld bloed- en longcellen. Daarnaast kan de toxiciteit van deze oxidatieproducten gekwantificeerd worden door het meten van de activiteit van enzymen waarvan bekend is dat ze aangetast kunnen worden door de oxidatieproducten van quercetine, zoals bijvoorbeeld calcium ATPase of glutathione transferases. Om het optreden van dergelijke toxiciteit, veroorzaakt door thiolreactieve oxidatieproducten, te voorkomen zou quercetine eventueel gecombineerd kunnen worden met een dithiol dat in staat is om deze producten in te vangen en dus onschadelijk te maken.

Bij suppletie is de wijze waarop de suppletie plaats vindt van groot belang. Voor quercetine zijn er meerdere manieren van suppletie mogelijk. In dit proefschrift worden twee varianten gebruikt, te weten een conventioneel supplement en een voedingsinterventie waarbij gebruik gemaakt wordt van een vruchtensap dat een hoge concentratie quercetine bevat. Het supplement bevat alleen de aglycone vorm van quercetine, terwijl het sap hoge concentraties bevat van diverse quercetine derivaten met een betere biologische beschikbaarheid dan het aglycone zelf. Een ander voordeel van het suppleren van antioxidanten via de voeding, met name bij chronisch gebruik, is een verhoogde therapietrouw. Een nadeel van het suppleren via de voeding is dat de inname van antioxidanten via de voeding relatief laag is, ongeveer 100 mg per dag versus meerdere grammen per dag indien gebruik wordt gemaakt van een supplement. Dit verschil wordt weerspiegeld in de quercetine plasmaspiegels bereikt na toediening van het supplement, die hoger waren dan de spiegels na inname van het quercetine-verrijkt sap. Vandaar dat grotere gezondheidsbevorderende effecten verwacht zouden kunnen worden indien de suppletie uitgevoerd wordt via een supplement in plaats van via de voeding. Meer onderzoek is echter nodig om een uitgebalanceerde totaalvergelijking te kunnen maken tussen beide manieren van suppletie.

Tenslotte dient opgemerkt te worden dat sarcoïdose een multi-systemische aandoening is die zich kan manifesteren door het hele lichaam en daarbij diverse processen kan beïnvloeden. Het is daarom ook niet verwonderlijk dat de huidige behandeling van sarcoïdose met alleen ontstekingsremmende middelen, zoals bijvoorbeeld glucocorticoïden, niet volledig effectief blijkt te zijn. Betere resultaten zijn daarentegen te verwachten van een multi-factoriële behandeling die de diverse aspecten van sarcoïdose zou kunnen aanpakken. Het flavonoid quercetine bezit niet alleen de antioxidatieve en ontstekingsremmende eigenschappen die onderzocht zijn in dit proefschrift. Quercetine heeft tevens immuunsuppressieve, antifibrotische, anticoagulatieve en antiproliferatieve activiteiten. Al deze facetten zijn ook van belang in de behandeling van sarcoïdose. Dit lijkt des te meer te rechtvaardigen dat nader onderzoek dient te worden gedaan naar het effect van Q in sarcoïdose.