

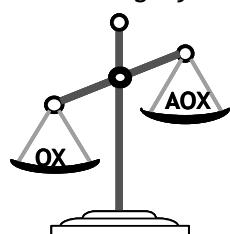
'Health effects of quercetin: from mechanism to nutraceutical'

Samenvatting proefschrift Dr. A.W. Boots

Levensvormen die zuurstof nodig hebben om te overleven kunnen tijdens dit zuurstofverbruik zogeheten oxidanten vormen. Oxidanten zijn stoffen die zowel in als buiten ons lichaam voorkomen en die in staat zijn om andere stoffen te oxideren. Het meest bekende voorbeeld van een oxidatiereactie is waarschijnlijk het roesten van ijzer aan lucht of, beter gezegd, aan zuurstof. Op een vergelijkbare manier kunnen oxidanten ook andere stoffen laten "roesten", waarbij deze zogeheten geoxideerde stoffen ook schade oplopen.



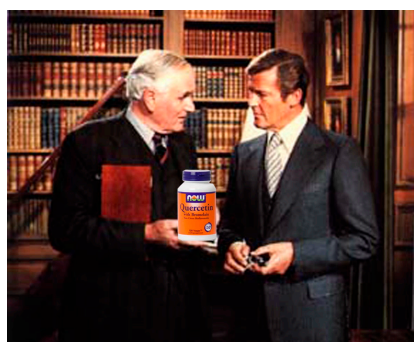
Dergelijke reacties zijn betrokken bij veel belangrijke processen in ons lichaam. Een voorbeeld van zo'n proces is het afweersysteem, waarin gebruik wordt gemaakt van oxidanten om lichaamsvreemde en ziekteverwekkende stoffen onschadelijk te maken. Echter, oxidanten kunnen soms ook lichaamseigen stoffen aanvallen waardoor er schade kan ontstaan aan belangrijke molekulen zoals ons erfelijk materiaal (beter bekend als DNA), maar ook allerlei vetten en eiwitten.



oxidatieve stress

Om dergelijke ongewenste reacties van oxidanten te voorkomen beschikt het menselijk lichaam over antioxidanten, oftewel stoffen die zelf reageren met oxidanten en daardoor andere stoffen kunnen beschermen tegen deze oxidatie reactie. Voorbeelden van lichaamseigen antioxidanten zijn vitamine C en E. Bij gezonde mensen bestaat er een evenwicht tussen de oxidanten aan de ene kant en de antioxidanten aan de andere kant. Echter, in sommige gevallen ontstaat er een disbalans tussen deze twee partijen in het voordeel van de oxidanten. Een dergelijke situatie wordt ook wel oxidatieve stress genoemd en kan bijvoorbeeld optreden als gevolg van een overproductie van oxidanten door blootstelling aan bepaalde stoffen zoals sigarettenrook.

Oxidatieve stress leidt tot een verhoogde oxidatieve schade aan belangrijke molekulen zoals ons DNA. Bovendien kan oxidatieve stress, door overactivatie van het afweersysteem, een optredende ontstekingsreactie versterken. Oxidatieve stress is betrokken bij een grote diversiteit aan ziektebeelden, waaronder ook sarcoïdose. Vandaar dat behandeling met extra antioxidanten om deze optredende oxidatieve stress, en daardoor hopelijk ook de bijbehorende symptomen, te verminderen bij dergelijke ziektebeelden raadzaam zou kunnen zijn. Een dergelijke behandeling zou met name bij sarcoïdose van belang zijn omdat de huidige therapie met bijvoorbeeld glucocorticoïden vaak niet volledig effectief blijkt te zijn.



Een mogelijke kandidaat voor dergelijke antioxidant therapie is de flavonoid quercetine, alias Q. Waarschijnlijk is Q bij het merendeel van de mensen met name bekend als de gadget man van James Bond die steeds weer allerlei nieuwe snufjes weet te ontwikkelen die kunnen helpen in de strijd tegen het kwaad. Welnu, "de antioxidant Q" kan gezien worden als een mogelijk nieuw snufje om het kwaad in het menselijk lichaam te bestrijden!

Q is hoofdzakelijk terug te vinden in groente en fruit, waarbij met name uien en appels grote hoeveelheden Q bevatten. Daarnaast komt Q ook voor in wijn, met name de rode varianten, en chocola. De gemiddelde Q inname in Nederland is 16 mg per dag. Tegenwoordig is het echter moeilijk te voorspellen waar Q zich precies bevindt, aangezien er sinds enige tijd ook veel vitaminesupplementen en -preparaten op de markt zijn waarin Q in hoge mate voorkomt. De reden dat deze producten tegenwoordig zo populair zijn, hangt natuurlijk nauw samen met het eerder besproken beroep van Q: antioxidant, oftewel... license to protect!

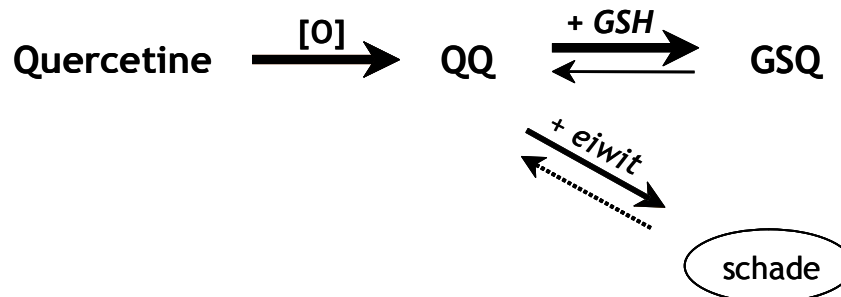


Antioxidanten zoals Q inzetten om de gezondheid te bevorderen is een gedachtengang die ook de producenten van allerlei voedingssupplementen niet ontgaan is. Gevolg is dat er tegenwoordig een overvloed aan producten te koop is die allemaal antioxidanten zoals quercetine bevatten en nagenoeg alles zouden kunnen genezen. Zo zijn er tegenwoordig quercetine pillen te koop die, mits een hoge dosering van enkele grammen per dag wordt geslikt, een remmend effect zouden hebben bij bijvoorbeeld besmetting met HIV of herpes of die genezing kunnen bewerkstelligen bij impotentie en zelfs polio! Uiteraard zijn dergelijke advertenties, alhoewel gestaafd op een theoretisch correcte achtergrond, geen reële afspiegeling van de werkelijkheid. Vermoedelijk zal, zoals in de meeste gevallen, ook bij het gebruik van antioxidanten in het algemeen, en Q in het bijzonder, de waarheid ergens in het midden liggen. Maar wanneer is het nou precies zinvol om antioxidanten zoals Q te slikken? En zijn er geen schadelijke bijwerkingen van het innemen van dergelijke grote hoeveelheden? Oftewel: waar ligt de balans?



Om dergelijke vraagstukken met betrekking tot Q te kunnen beantwoorden, is het onderzoek beschreven in het proefschrift, getiteld "Health effects of quercetin: from mechanism to nutraceutical", uitgevoerd. Hierbij is met name aandacht besteed aan het werkingsmechanisme van Q en het mogelijke gebruik van Q als nutraceutical.

Bij het bestuderen van het werkingsmechanisme van Q valt in eerste instantie op dat Q tijdens het uitvoeren van zijn antioxidant werking zelf slachtoffer wordt van een oxidatie reactie. Als gevolg van deze oxidatie reactie wordt er uit Q een oxidatieproduct gevormd, QQ genoemd. QQ is een stof die makkelijk aan zogeheten thiolgroepen kan binden. Het sterkst is de reactie van QQ met de thiolgroep van het lichaamseigen antioxidant glutathion. Door deze reactie wordt een product gevormd, het zogeheten GSQ. Alleen als er weinig GSH aanwezig is, zal QQ reageren met thiolgroepen van andere stoffen, zoals bijvoorbeeld eiwitten en enzymen. Deze laatste reactie van QQ kan ervoor zorgen dat bepaalde eiwitten of enzymen hun functie kwijtraken. Op deze manier zorgt Q er dus wel voor dat oxidatieve schade voorkomen wordt, maar tegelijkertijd kan het toch niet voorkomen dat er een andere vorm van schade optreedt.



Deze uitwisseling van schade door Q wordt door ons de quercetine paradox genoemd. In rattelongcellen hebben we deze paradox verder bestudeerd, waarbij waterstofperoxide (H_2O_2) gebruikt werd als oxidant. Als er geen Q aanwezig is, dan ontstaat er flinke DNA schade; als er wel Q aanwezig is, dan is er volledige bescherming tegen deze oxidatieve DNA schade. Echter, in aanwezigheid van Q neemt het glutathion-verlies in de cel toe. Daarnaast is lactaat dehydrogenase, een enzym dat normaliter alleen in de cel voorkomt, nu ook buiten de cel meetbaar. Deze bevindingen geven aan dat de cellen dermate beschadigd zijn dat ze lek beginnen te worden. Geen al te beste reclame voor Q en zijn license to protect dus!

Maar wat willen deze resultaten nou precies zeggen? Zijn de metingen in rattelongcellen met hoge concentraties oxidanten en antioxidanten een correcte afspiegeling van wat zich ook in het menselijk lichaam kan afspelen? En zo ja, hoe komt het dan dat er al jaren antioxidanten op de markt zijn maar er nog nooit schadelijke effecten van deze supplementen gerapporteerd zijn? En waarom zijn er in een aantal klinische studies al positieve effecten gemeten van het gebruik van antioxidanten in chronische ziekten? Dergelijke vragen suggereren dat de balans in de humane

situatie toch wel eens anders zou kunnen liggen. Vandaar dat het tweede gedeelte van de vraagstelling gericht is op het gebruik van Q als nutraceutical in een ziektebeeld dat geassocieerd is met oxidatieve stress, te weten sarcoïdose.

Allereerst hebben wij het gebruik van deze ziekte als model voor een situatie waarin verhoogde oxidatieve stress een rol speelt geverifieerd. Omdat oxidanten erg snel reageren met andere stoffen, zijn zij moeilijk direct te meten. Vandaar dat wij, als indirect bewijs voor verhoogde oxidant productie, de totale antioxidant capaciteit bepaald hebben bij zowel sarcoïdose patiënten als gezonde controles. Uit deze metingen bleek dat in sarcoïdose patiënten zowel de totale antioxidant capaciteit, als ook de individuele antioxidanten vitamine C, urinezuur en glutathion, verlaagd zijn. Een verlaagde antioxidant capaciteit suggereert een verhoogde aanwezigheid van oxidanten. Daarnaast is een belangrijke marker van ontsteking, te weten $TNF\alpha/IL10$, verhoogd bij sarcoïdose patiënten in vergelijking met gezonde controles. Aanwezigheid van beide processen maakt sarcoïdose een bijzonder geschikt model om het effect van quercetine te bekijken.

Het daadwerkelijke effect van quercetine als nutraceutical in sarcoïdose is bekeken door een aantal patiënten verspreid over 24 uur 2 gram Q of placebo in te laten nemen. Voor en na deze suppletie is bloed afgenomen waarin allerlei markers van oxidatieve stress zijn gemeten. Het feit dat de quercetine concentratie in het bloed toenam geeft aan dat de gegeven quercetine ook daadwerkelijk opgenomen werd. Ook de totale antioxidant capaciteit van het bloed nam toe na de Q suppletie. Deze bevinding suggereert dat het innemen van extra Q daadwerkelijk kan bijdragen tot extra antioxidantbescherming tegen de aanwezige oxidanten. Het feit dat een van de belangrijkste producten van oxidatieve schade aan vetten, namelijk MDA, verlaagd was na de Q suppletie bevestigt deze gedachtengang. Tenslotte had de Q suppletie ook effect op de aanwezige ontsteking, aangezien een van de belangrijkste markers hiervan, namelijk $TNF\alpha/IL10$, ook verlaagd was. Gevolgen van de reactie van oxidatieproduct QQ met thiolgroepen konden niet gemeten worden tijdens deze studie.

Samenvattend kan over het eerste gedeelte van de vraagstelling, namelijk het werkingsmechanisme van Q, gezegd worden dat het een bijzonder goede antioxidant is. Tijdens de bescherming die het als antioxidant kan bieden wordt echter oxidatieproduct QQ gevormd dat snel kan reageren met thiolgroepen. De bescherming die Q als antioxidant biedt zou hierdoor kunnen leiden tot het ontstaan van een andere vorm van schade.



Naar aanleiding van onze tweede vraagstelling, namelijk het mogelijke gebruik van Q als nutraceutical, is de conclusie echter dat Q in sarcoïdose reeds binnen 24 uur leidde tot verlaging van markers van oxidatieve stress zonder dat er schade aan thiolgroepen gemeten kon worden. Oftewel: Q kan vermoedelijk uitstekend bijdragen aan de bescherming tegen het kwaad in het menselijk lichaam en dus heeft James weer even de gelegenheid om in alle rust bij te komen van dit avontuur en te genieten van zijn overwinning!

Echter, net zoals in de film is ook in het menselijk lichaam de strijd tegen het kwaad nooit voorgoed afgelopen en blijft verdere ontwikkeling van gevonden nieuwe snufjes noodzakelijk. Ook met betrekking tot het gebruik van Q in de behandeling van sarcoïdose zal dus voor nu nog afgesloten moeten worden met de bekende zin: to be continued...