

# Biologické účinky bergamotu a jeho potenciálne terapeutické využitie ako protizápalového, antioxidačného a protirakovinového činidla

## Abstrakt

Bergamot, vyrábaný hlavne v iónskych pobrežných oblastiach južného Talianska (Kalábria), sa používa od roku 1700 pre svoje balzamové a liečivé vlastnosti. Fytochemické profilovanie potvrdilo, že bergamotové šťavy sú bohaté na flavonoidy vrátane flavónu a flavanónových glykozidov, ktoré sú zodpovedné za jeho priaznivé účinky.

**Cieľ:** Nedávno sa ukázalo, že kombinácia prírodných zlúčenín s konvenčnou liečbou zlepšuje účinnosť protirakovinových terapií. Prírodné zlúčeniny s protirakovinovými vlastnosťami napádajú rakovinové bunky bez toho, aby boli toxické pre zdravé bunky. Bergamot môže vyvolať cytotoxické a apoptotické účinky a zabrániť bunkovej proliferácii v rôznych rakovinových bunkách.

**Metódy:** V tomto prehľade sú opísané antiproliferatívne, proapoptotické, protizápalové a antioxidačné účinky bergamotu. Informácie boli zostavené z databáz ako PubMed, Web of Science a Google Scholar s použitím kľúčových slov „bergamot“ sprevádzaných „zápalom“ a „rakovinou“ pre údaje publikované v rokoch 2015–2021.

**Výsledky:** Štúdie *in vitro* a *in vivo* poskytli dôkaz, že rôzne formy bergamotu (extrakt, šťava, esenciálny olej a polyfenolová frakcia) môžu ovplyvniť niekoľko mechanizmov, ktoré vedú k antiproliferatívnym a proapoptotickým účinkom, ktoré znižujú rast buniek, ako aj protizápalové a antioxidačné účinky.

**Záver:** Vzhľadom na účinky bergamotu a jeho nových formulácií potvrdzujeme dôležitosť jeho racionálneho použitia u ľudí a ilustrujeme, ako možno bergamot využiť v klinických aplikáciách. Početné štúdie hodnotili účinok nových bergamotových formulácií, ktoré môžu ovplyvniť vstrebávanie a tým aj konečné účinky zmenou terapeutického profilu bergamotu a rozšírením vedeckých poznatkov o bergamote.

## ÚVOD

Chemické látky izolované z rastlín zohrávali ústrednú úlohu v medicíne tým, že tvorili základ pre vývoj mnohých základných liekov. Napríklad v onkológii sa paclitaxel a iné rastlinné zlúčeniny použili ako modely pre návrh syntetických liečiv. Lieky izolované z rastlín sú zahrnuté v tom, čo sa nazýva tradičná medicína (TM). Podľa Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) sa TM odvoláva na vedomosti, zručnosti a postupy založené na teóriách, presvedčeníach a skúsenostiach domorodej kultúry používanej na udržanie zdravia a prevenciu, diagnostiku alebo liečbu fyzických a duševných chorôb. TM zahŕňa celý rad rôznych terapií a postupov, ktoré sa líšia v závislosti od krajiny a regiónu, vrátane liekov zložených z bylín, živočíšnych extraktov a/alebo minerálov“ (Adorisio et al. 2016).

V Taliansku je TM známa aj ako ľudová medicína a jej používanie sa od 40. rokov 20. storočia výrazne znížilo, súbežne s rozmachom chemického a farmaceutického priemyslu. Za posledných 20 rokov sa však v Taliansku a v mnohých častiach sveta obnovil záujem o TM, konkrétne v súvislosti s liekmi na báze liečivých rastlín (Navarra et al. [2015](#)). Napríklad množstvo liekov na liečbu infekčných kožných ochorení vrátane antraxu, vriedkov, erysipelu, impetigo a pľuzgierov bolo vyvinutých na základe pozorovania, že lokálna aplikácia čerstvého rastlinného materiálu má antimikrobiálne účinky (Mazzei et al. [2020](#)). Okrem toho, iné rastliny, ktoré sa zvyčajne používajú na iné ako medicínske účely, ako je *Peristrophe bivalvis* (L.) Merr. (Acanthaceae), ktorých vodný extrakt z listov sa používa ako netoxické potravinárske farbivo, boli nedávno študované z hľadiska ich biologických a farmakologických aktivít (Thuy et al. [2013](#)). Rastlinné potraviny, iné ako liečivé rastliny, sú tiež vynikajúcim zdrojom zlúčenín užitočných na ovplyvňovanie metabolických procesov ako koadjuvans farmakologických látok. Avšak ich použitie ako potravinových doplnkov niekedy vyžaduje značné spracovanie na výrobu formulácií, ktoré majú biologické účinky *in vivo*. To je napríklad prípad bergamotu (*Citrus bergamia* Risso & Poit. [Rutaceae]), citrusového ovocia pestovaného na úzkom pobrežnom páse v Kalábrii, regióne južného Talianska, ktoré obsahuje rôzne zložky so širokými biologickými aktivitami. Boli vyrobené rôzne bergamotové formulácie obsahujúce polyfenoly, na ktoré je ovocie bohaté, ktoré zlepšujú zlú gastrointestinálnu absorpciu (Mollace et al. [2019](#)). Okrem toho formulácie bergamotových extraktov s výtťažkami z iných potravín, ako je artičok (Cicero et al. [2019](#)), divoká karda (Ferro et al. [2020](#)) alebo olivovník (Bonfigli et al. [2020](#)), a/alebo s čistými zlúčeninami, napr. ako vitamín K2 (Bonfigli et al. [2020](#)), flavonoidy a pektíny (Capomolla et al. [2019](#)), podporujú pozitívne interakcie, ktoré by mohli rozšíriť škálu chorôb alebo rizikových stavov, ktoré možno účinne liečiť.

### **História bergamotu**

Bergamot je veľmi citlivý na pedoklimatické pôdne podmienky, preto rastie takmer výlučne v úzkej pobrežnej oblasti, ktorá siaha od Reggio Calabria po Locri v najjužnejšej časti talianskeho polostrova, kde sa sústreďuje 95 % svetovej produkcie bergamotu. Táto provincia má jeden z najlepších biotopov pre bergamot, keďže je to jediné známe miesto, kde je možné optimalizovať výnos aj kvalitu esencie (Navarra et al. [2015](#)). Slovo bergamot mohlo byť odvodené z tureckého slova „beg-a-mudi“, čo znamená „Hrušky princa“, na základe jeho blízkej podobnosti s bergamotovou hruškou. Prípadne môže pochádzať z mesta Bergamo, kde sa bergamotový olej predával po prvýkrát (Rapisarda a Germanò [2013](#)). Presný pôvod tohto citrusového ovocia nie je známy; hoci žltozelená farba môže naznačovať, že ide o odvodenie genetickou mutáciou z už existujúcich druhov citrusov, ako je kyslý pomaranč (*Citrus aurantium* L.) a citrón (*Citrus medica*). Predpokladalo sa, že bergamot pochádza z Kanárskych ostrovov, hoci iné zdroje uvádzajú Čínu, Grécko alebo španielske mesto Berga, odkiaľ bol transportovaný do južného Talianska (Navarra et al. [2015](#); Maruca et al. [2017](#)). Vďaka svojej špecifickej vôni sa bergamot spočiatku používal predovšetkým v parfumerskom priemysle na výrobu parfumovaných vôd známych ako „bergamotová voda“ alebo „kolínska voda“. Okrem toho sa používa na ochutenie v potravinárskom a cukrárenskom priemysle a vo farmaceutickom priemysle na zlepšenie vône masť a liekov, ako aj na výrobu zubných pást, vlasových olejov a kozmetických produktov (Maruca et al. [2017](#)).

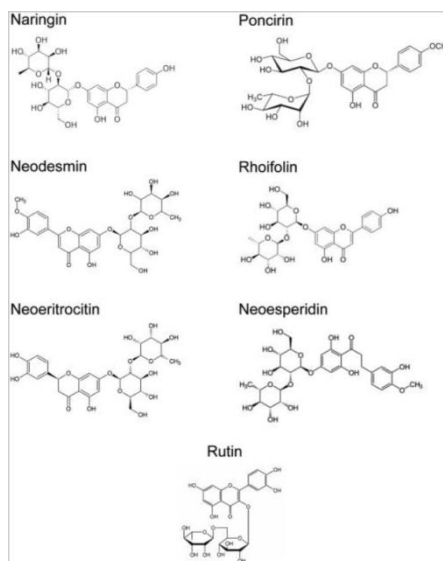
Od svojho uvedenia do Európy sa bergamotový esenciálny olej (BEO) používa v ľudovom liečiteľstve a tejto látke sa pripisujú rôzne liečivé vlastnosti. Podľa jedného zdroja z Flückigera a Hanbury ([1879](#)) bol bergamotový olej zaradený do zoznamu liekov vytlačených

v roku 1688, ktoré boli dostupné v lekární v malom nemeckom meste Giessen. Prvé experimentálne pozorovania liečivých a liečivých vlastností bergamotovej esencie vykonal doktor Francesco Calabrò v meste Reggio Calabria, ktorý vo svojom pojednaní z roku 1800 opísal jej protiinfekčné a liečivé vlastnosti. Mnohé zdroje uvádzajú, že bergamot bol široko používaný v ľudovom liečiteľstve na liečbu rán, popálenín, krčových žíl, furunkulózy a bolesti zubov a ako antipyretikum/protizápalové činidlo (Calabrò et al. 1998). V druhej polovici 18. storočia sa bergamotový olej pridával po kvapkách do čaju ako antimalarikum a ďalej sa podával na liečbu svrabu, ako sedatívum a po kvapkách na prevenciu nespavosti (Ferlazzo et al. 2015). V štúdií z roku 1932 chirurg Antonino Spinelli, vedúci Ospedali Riuniti di Reggio Calabria, poskytol *in vitro* a *in vivo* dôkazy, že bergamot môže predstavovať nové antiseptikum pre chirurgiu vďaka silnej baktericídnej aktivite. Nedávno sa v provincii Reggio Calabria stal bergamot populárny ako prírodná liečba na kontrolu cholesterolu a triglyceridov (TG).

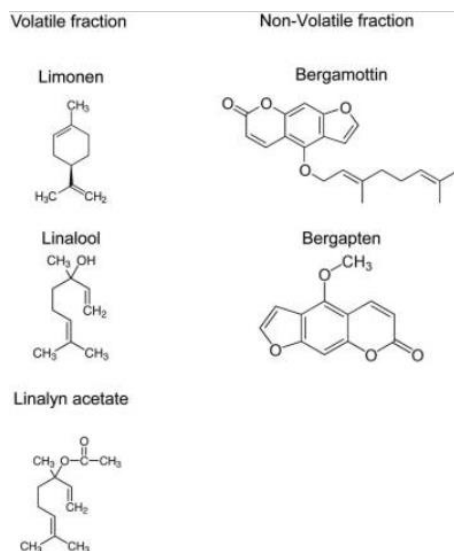
Priaznivé vlastnosti tohto ovocia, ktoré sa v ľudovom liečiteľstve pozorujú a uplatňujú už niekoľko storočí, priťahujú v posledných rokoch opätovnú pozornosť. Počas posledného desaťročia bol bergamot predmetom rozsiahleho moderného vedeckého výskumu a mnohých hĺbkových štúdií. V tomto prehľade zhrnieme hlavné zistenia z týchto štúdií o antiproliferatívnych a protizápalových účinkoch bergamotu a prediskutujeme dôsledky pre súčasnú medicínu.

## **Biológia a chémia bergamotu**

Tri varianty bergamotu – „fantastico“, „feminello“ a „castagnaro“ – sa rozlišujú na základe morfológie rastliny a ovocia a vykazujú odlišné aromatické a chuťové profily. Ako bolo uvedené vyššie, táto prastará rastlina sa už dlho používa na výrobu esenciálneho oleja zo šupky, no nedávny výskum odhalil, že dužina plodov bergamotu obsahuje aj vysoký obsah fenolových zlúčenín. Bergamotová šťava (BJ) sa líši od šťavy iných citrusových plodov vďaka svojmu zvláštnemu profilu a vysokému obsahu flavonoidov a glykozidov (napr. neoeriocitrín, neohesperidín, naringín, rutín, neodesmín, rhoifolin a poncirín), ktoré vykazujú široké spektrum farmakologických aktivít (Mondello et al. 1998).



Pomocou vysokotlakovej chromatografie a hmotnostnej spektrofotometrie bolo charakterizované fytochemické zloženie bergamotu. V šťave extrahovanej za studena a priemyselných extraktoch zo šťavy a oleja (šupky). Kvantitatívna analýza BEO a BJ odhalila, že tieto obsahujú prchavú frakciu (93–96 %), ktorá zahŕňa monoterpénové a seskviterpénové uhlíkovodíky (25–53 % limonén) a okysličené deriváty (2–20 % linalool a 15–40 % linalylacetát) ( Verzera a kol. , 2006 ; BEO tiež obsahuje neprchavú frakciu zloženú z voskov, polymetoxylovaných flavónov, kumarínov a psoralénov (napr. bergapten a bergamottín).



Linalool a linalylacetát dodávajú oleju alebo extraktu čuchové tóny a ich obsah sa považuje za index kvality produktu (Statti et al. 2004; Perna et al. 2019). Použitie plynovej chromatografie, olfaktometrie a hmotnostnej spektrometrie ukázalo, že zreteľné vône spojené s rôznymi zmesami citrusových plodov v čiernom čaji a ich rôznorodé príchute sú spôsobené prítomnosťou zlúčenín, ako sú alkény, ktoré sa líšia podľa druhu *citrusov* a určiť jeho aromatické vlastnosti (Wang et al. 2020).

Extrémna variabilita zloženia pozorovaná v prchavej frakcii bergamotového oleja a extraktov vyplýva z rôznych faktorov vrátane obdobia výroby, kultivaru ovocia, oblasti pôvodu a technológie extrakcie. Napríklad nedávna štúdia uvádza, že metóda extrakcie skrutkovým lisom produkuje šťavu s vyšším obsahom flavanónových glykozidov ako iné procesy, čo vedie k vyššej antioxidačnej aktivite pri zachovaní nutričných vlastností čerstvo vylisovanej šťavy (Cautela et al. 2019). Preto je dôležité určiť najlepšie podmienky kultivácie a zberu Giuffrè a kolegovia určili optimálne obdobie zberu pre každý z troch génových variantov, aby sa získalo maximálne množstvo a kvalita (Giuffrè 2019).

Aby sa optimalizoval účinok bergamotových produktov ako potravinových doplnkov, musia sa rôzne prípravky a formulácie posudzovať z hľadiska ich biologicky aktívnych účinkov. Medzi hlavné bežne používané prípravky okrem BEO (Watanabe et al. 2015) patrí extrakt z bergamotu (BE) (Toth et al. 2015) získaný z BJ a/alebo dužiny ovocia a polyfenolická frakcia bergamotu (BPF), ktorá je obohatená o polyfenoly, ako je neoerioditrín, neohesperidín a naringín (Toth et al. 2015; Bruno et al. 2017).

Táto posledná formulácia, ktorá vyvolala značný nutraceutický a priemyselný záujem, bola široko charakterizovaná pomocou ultravýkonnej kvapalinovej chromatografie s hmotnostnou spektrometriou s detekciou diódového poľa. Táto technika, doplnená o sériu preparatívnych

chromatografických separácií a nukleárnej magnetickej rezonančnej spektroskopie analýzy jednotlivých izolovaných zlúčenín, viedla k identifikácii nových glykozylovaných flavonoidov, ako je bergamjuicín (Formisano et al. [2019](#)).

Na základe chémie zlúčenín spojených s bergamotom boli vyvinuté nové metódy chemickej analýzy, ako je plynová chromatografia v kombinácii s plameňovou ionizačnou detekciou a plynovou chromatografiou kombinovanou s hmotnostnou spektrometriou. Tieto poskytujú rýchle, presné a citlivé metódy na stanovenie obsahu každej zlúčeniny prítomnej v rastlinných fyto komplexoch, ako je množstvo skvalénu a voľných sterolov (Siano a Cautela [2021](#)).

Okrem toho nedávne štúdie genotypizácie využívajúce technológie sekvenovania novej generácie na analýzu genómov diploidných a polyploidných organizmov rôznych druhov v rámci rodu *Citrus* zvýšili naše chápanie zložitosti ich genómu a odhalili fylogenetické väzby medzi týmito druhmi. Tieto štúdie odhalili komplexnú fylogenomickú štruktúru bergamotu a naznačujú, že bergamot pochádza z hybridizácie medzi kyslým pomarančom a citrónom (Ahmed et al. [2019](#)).

### **Antiproliferatívne a proapoptotické účinky**

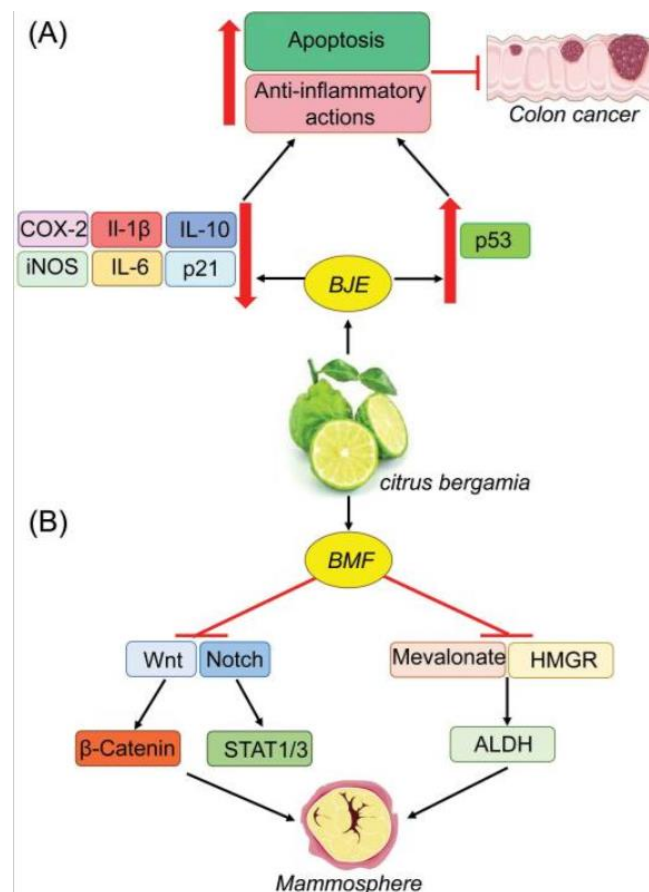
Početné výskumy *in vitro* a *in vivo* poskytli dôkaz, že rôzne formy bergamotu (napr. extrakt, šťava, esenciálny olej a polyfenolová frakcia) môžu zmeniť funkčnosť niekoľkých biologických dráh, čo vedie k antiproliferatívnym a proapoptotickým účinkom proti rakovine. Apoptóza je forma programovanej bunkovej smrti a dve hlavné molekulárne dráhy sú vonkajšia a vnútorná dráha. Vonkajšia dráha zahŕňa stimuláciu receptorov bunkovej povrchovej smrti ich ligandami; po tomto kroku nasleduje nábor adaptorových molekúl, ktoré následne regrutujú a aktivujú kaspázu-8 (Delfino et al. [2011](#)). Vnútorná dráha je nastavená dynamickou rovnováhou medzi anti- a proapoptotickými členmi rodiny B-bunkového lymfómu 2 (Bcl-2), po ktorej nasleduje uvoľnenie cytochrómu c z mitochondrií a aktivácia kaspázy-9. Tieto dve dráhy sa zbiehajú pri aktivácii terminálnej/vykonávacej kaspázy, kaspázy-3, čím sa indukuje apoptóza (Muscari et al. [2020](#)).

Niekoľko štúdií hodnotilo účinok extraktov z bergamotu na apoptózu a proliferáciu pomocou rôznych formulácií a rakovinových bunkových línií. Napríklad BJE znižuje rýchlosť rastu a apoptózu v bunkách rakoviny hrubého čreva prostredníctvom inhibície dráhy MAPK a poškodenia apoptotických proteínov (Visalli et al. [2014](#)). Ďalšia štúdia prezentovala potenciálne antiproliferatívne vlastnosti BJ v bunkách neuroblastómu; tieto účinky boli spôsobené vysokými hladinami flavonoidov obsiahnutých v bergamote, ktoré inhibujú príľnavosť rakovinových buniek ovplyvnením aktínových filamentov a aktívnej formy fokálnej adhéznej kinázy (FAK) a jej asociácie s adhéznu molekulou nervových buniek (NCAM) (Delle Monache a kol.. Okrem toho BJ vykazuje antiproliferatívne a proapoptotické účinky v bunkách ľudského hepatocelulárneho karcinómu (HepG2) (Ferralazzo et al. [2016](#)) a inhibuje rast buniek a adhéziu v bunkových líniách neuroblastómu (Navarra et al. [2014](#)). Podobne, tieto *in vitro* inhibičné účinky môžu byť základom pozorovaného zníženia pľúcnych metastáz v reakcii na BE v *in vivo* myšom xenoštepovom modeli (Navarra et al. [2014](#)).

Porovnanie nových formulácií bergamotu bolo tiež testované na možnú protirakovinovú aktivitu. V jednej štúdií viedlo začlenenie BEO do nanočastíc k zvýšeniu jeho cytotoxického kapacity v porovnaní s voľným olejom pri ekvivalentne nízkych koncentráciách v nádorovej bunkovej línii Caco-2 CRC (Marchese et al. [2020](#)), čo naznačuje možné terapeutické použitie pri liečbe rakoviny .

Ďalšia štúdia zistila, že zmes dvoch flavonoidov odvodených z bergamotu, brutieridínu a melitidínu (BMF), pôsobí ako netoxický inhibítor metabolizmu mevalonátu a 3-hydroxy-3-metylglutaryl-CoA-reduktázy (HMGR) v bunkách rakoviny prsníka. Línie T47D a MCF7, čo účinne znižuje aktivitu aldehyddehydrogenázy a tvorbu mamosféry. Táto zlúčenina tiež blokuje aktiváciu signálnych dráh spojených s kmeňovými bunkami, vrátane STAT1/3, Notch a WNT/beta-katenínu, čím inhibuje signalizáciu Rho-GDI. Okrem toho vysoké hladiny HMGR mRNA u pacientov s rakovinou prsníka sú spojené so zlým klinickým výsledkom, čo naznačuje potenciálnu stratégiu, ktorá by sa mohla použiť v spojení s personalizovanou terapiou sprostredkovanou BMF (Fiorillo et al. 2018).

Jedna z prvých štúdií vykonaných na experimentálnom *in vivo* modeli pre CRC (Navarra et al. 2020) preukázala významnú downreguláciu génov súvisiacich so zápalom, vrátane cyklooxygenázy-2 (COX-2), syntázy oxidu dusnatého, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10 a argináza u potkanov s nádorom liečených BJE. U zvierat liečených bergamotom bola tiež pozorovaná zvýšená apoptóza, upregulácia p53 a downregulácia génov survivínu a p21. Tieto údaje naznačujú silnú chemopreventívnu aktivitu pre BJE, ktorá je aspoň čiastočne spôsobená jej proapoptickými a protizápalovými aktivitami. Tieto účinky, ak sa potvrdia v štúdiách na ľuďoch, majú potenciál byť využité nielen ako stratégia prevencie CRC u vysokorizikových pacientov, ale aj na zlepšenie diagnostiky a liečby iných typov rakoviny.



**Obrázok:** Liečba BJE znížila expresiu COX-2, iNOS, IL-1 $\beta$ , IL-6 a IL-10 V CRC a zvýšila expresiu p53, apoptózu a protizápalové aktivity (A). BMF blokuje aktiváciu STAT1/3, Notch a signálnej dráhy WNT/ beta-katenínu a pôsobí ako netoxický inhibítor HMGR na zníženie tvorby mammosféry (B).

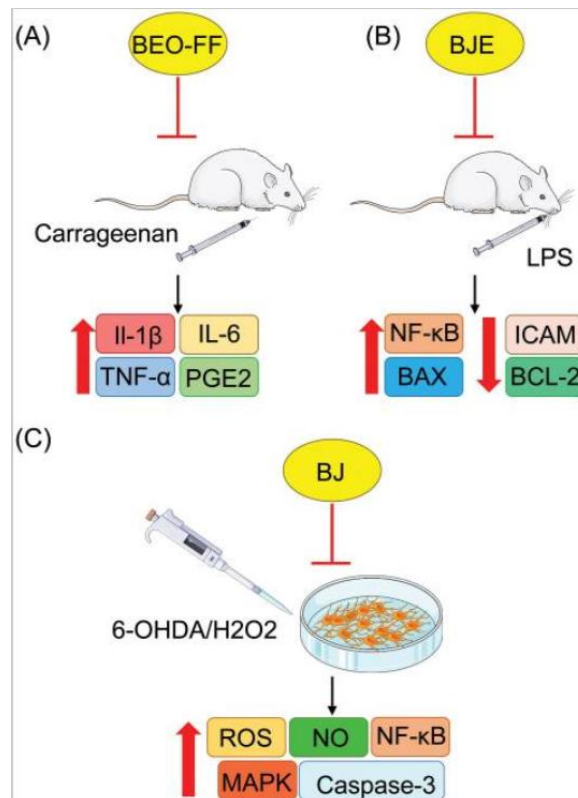
Preto *in vitro* a *in vivo* modely rôznych typov rakoviny s použitím rôznych formulácií zdôrazňujú širokú škálu proapoptotických a antiproliferatívnych účinkov bergamotu, ktoré sa môžu preniesť do protirakovinových terapeutík.

### **Protizápalové a antioxidačné účinky**

V poslednom desaťročí obnovený záujem o prírodné produkty ako potenciálne zdroje liečiv a terapeutík viedol k skúmaniu možných protizápalových aktivít BEO, často súvisiacich s jeho analgetickou aktivitou, na experimentálnych zvieracích modeloch (Karaca et al. 2007; Sharifi-Rad a kol., 2017; Jedna takáto štúdia použila karagénanom indukovaný edém labky u potkanov ako experimentálny model zápalu. Kvôli toxicite furokumarínov bola použitá frakcia BEO bez furokumarínu (BEO-FF); predbežné ošetrenie touto frakciou významne znižuje hladiny IL-1 p, IL-6 a hladiny tumor nekrotizujúceho faktora (TNF)-a v zapálených homogenátoch labky, ako aj obsah dusitanov/dusičnanov a prostaglandínu E2 (PGE2) v exsudátoch labky.

Podobne sa protizápalová aktivita BJE testovala na potkanoch s experimentálnou periodontitídou vyvolanou jednou intragingiválnou injekciou lipopolysacharidu (LPS). Perorálna dávka BJE podávaná počas 14 po sebe nasledujúcich dní viedla k gingiválnej redukcii typických zápalových markerov, vrátane translokácie nukleárneho faktora kappa-light-chain-enhancer aktivovaných B buniek (NF- $\kappa$ B) a produkcie myeloperoxidázy a adhézných molekúl, ako napr. intercelulárna adhézna molekula (ICAM) a P-selektín. Na génovej úrovni BJE indukoval down-reguláciu BCL-2-asociovaného X proteínu (BAX) a up-reguláciu expresie B bunkového lymfómu-2 (BCL-2). Preto BJE znižuje lokálne poškodenie tkaniva a môže byť novým terapeutikom pre periodontálne ochorenia (Gugliandolo et al. 2018). Okrem toho v dôsledku rôznych protizápalových mechanizmov môžu tieto bergamotové formulácie zvýšiť protizápalové účinky liekov, ako sú nesteroidné protizápalové lieky (NSAID), bez širokého spektra vedľajších účinkov pozorovaných u iných liekov, ako sú glukokortikoidy.

Čoraz viac dôkazov naznačuje, že oxidačný stres aj apoptóza hrajú kľúčovú úlohu v patogenéze Parkinsonovej choroby (PD). Na základe predtým uvádzaných protizápalových a ochranných aktivít bergamotu jedna štúdia Ferlazza et al. (2020) hodnotili, či BJ môže mať ochranný účinok proti bunkovej smrti vyvolanej 6-hydroxydopamínom (6-OHDA) alebo peroxidom vodíka ( $H_2O_2$ ) v bunkách neuroblastómu. Ošetrenie diferencovaných ľudských neuroblastómových buniek (SH-SY5Y) 6-OHDA alebo  $H_2O_2$  viedlo k bunkovej smrti, ktorá bola významne znížená predbežným ošetrením BJ. Zdá sa, že tieto ochranné účinky BJ súvisia so znížením intracelulárnych ROS a NO, ktoré vznikajú v reakcii na 6-OHDA alebo  $H_2O_2$ . BJ tiež zoslabil mitochondriálnu dysfunkciu, aktiváciu CASP3, nerovnováhu pro- a antiapoptotických proteínov, aktiváciu MAPK a nukleárnu translokáciu NF-KB, ktoré sú všetky indukované liečbou neurotoxickými látkami. Na základe výsledkov získaných z tejto štúdie má bergamot antioxidačnú kapacitu, vďaka ktorej si zaslúži pozornosť pri liečbe neurodegeneratívnych ochorení.



**Obrázok:** Predbežné ošetrenie BEO-FF významne znížilo hladiny expresie IL-1p, IL-6, TNF-a a PGE2 pri edéme labky potkanov liečených karagénanom (A). Perorálna dávka BJE znížila expresiu NF-KB ICAM, BAX a BCL-2 (B). Bunky ľudskeho neuroblastómu vopred ošetrené BJ vykazujú zníženú aktiváciu ROS, NO, NF-KB, kaspázy-3 a MAPK (C).

Ďalšie nedávne štúdie hodnotili protizápalovú aktivitu novej fytochemickej formulácie s názvom bergapten (Sicari 2018), furanokumarínu odvodeného z rôznych druhov citrusov (vrátane bergamotu) prostredníctvom zložitého separačného procesu vyžadujúceho optimalizované podmienky CO<sub>2</sub> a teploty. V štúdiách *in vitro* tento fyto komplex znížil expresiu a uvoľňovanie prozápalových cytokínov, ako sú TNF- $\alpha$  a interleukíny, znížil hladiny prostaglandínov, podporil odstraňovanie neutrofilov a makrofágov z miest zápalu a znížil oxidačný stres prostredníctvom inhibície ROS (Zhou et al. 2017). Okrem toho boli protizápalové vlastnosti bergapténu ďalej potvrdené na modeli kolitídy s kyselinou octovou u potkanov. Po liečbe bergapténom potkany s kolitídou vykazovali normálny pomer hmotnosti hrubého čreva a dĺžky, znížené poškodenie hrubého čreva a zníženú degranuláciu žírnych buniek, ktoré sa podieľajú na zápalovom procese, v sliznici (Adakudugu et al. 2020).

Podobne ďalší derivát bergamotu, heteropolysacharid nazývaný CMSPB80-1, ktorý bol izolovaný a purifikovaný z *Citrus medica var. sarcodactylis* alkalickou extrakciou a charakterizovaný hmotnostnou spektrometriou, vykazuje silnú antioxidačnú aktivitu. Táto zlúčenina zvyšuje fagocytózu makrofágov a významne podporuje produkciu NO a proliferáciu myšich splenocytov, čo naznačuje potenciál ako imunomodulačné činidlo (Peng et al. 2019).



Antioxidačné a kardioprotektívne účinky BPF boli tiež hodnotené v kontexte poškodenia srdca vyvolaného doxorubicínom (DOXO), bežným antineoplastickým liekom. Významný autofagický účinok bol pozorovaný u potkanov liečených DOXO plus BPF, vrátane významného zníženia kardiomyocytárnej apoptózy a reaktívnej hypertrofie v porovnaní so zvieratami liečenými samotným DOXO. Integrácia bergamotu s liečbou DOXO teda pôsobí proti nežiaducim udalostiam spojeným s kardiotoxicitou DOXO znížením produkcie ROS a zvýšením prežitia rezidentných endogénnych srdcových kmeňových buniek c-kitpos (Carresi et al. 2018).

Nedávny pokrok smerom k pochopeniu mechanizmu, ktorý je základom protizápalovej aktivity BJE, odhalil, že tento extrakt môže priamo aktivovať transkripčný faktor NAD-dependentnú sirtuín-1 deacetylázu (SIRT1) (Cantó et al. 2009). BJE-sprostredkované zvýšenie aktivity SIRT1 deacetylázy prostredníctvom mechanizmu zahŕňajúceho aktiváciu AMPK bolo demonštrované prostredníctvom bezbunkových *insilico* a *in vitro* experimentálnych modelov (THP-1 leukemické monocyty vystavené LPS). V súlade s výsledkami opísanými vyššie tieto údaje naznačujú, že bergamot a deriváty bergamotu sú sľubnými kandidátmi na liečbu degeneratívnych patológií, pri ktorých je ohrozená os AMPK/SIRT1, vrátane cukrovky, aterosklerózy a Alzheimerovej choroby (Maugeri et al. 2019).

## **Záver**

Bergamot sa už dlho používa na mnohé účely, najmä v potravinárskom sektore ako dochucovadlo a v kozmetickej oblasti na prípravu voňavých produktov, ako sú deodoranty a parfumsy (Bruno et al. 2017). V posledných rokoch sa bergamot tiež ukázal ako značný prísľub pre použitie v širokej škále klinických a farmaceutických aplikácií. Početné vedecké štúdie naznačujú, že bergamotové formulácie môžu znížiť proliferáciu v širokej škále typov rakovinových buniek *in vitro* indukciou zastavenia bunkového cyklu. Preto by sa bergamot alebo deriváty bergamotu mohli použiť v terapeutických aplikáciách ako antikarcinogénne činidlá (Visalli et al. 2014; Fiorillo et al. 2018). Početné línie vedeckých dôkazov preukazujúcich priaznivé účinky bergamotu predstavujú východiskový bod pre budúce klinické a molekulárne štúdie. Bude mimoriadne dôležité objasniť molekulárne mechanizmy, ktoré sprostredkovávajú komplexné biologické vlastnosti bergamotu.

Different forms of bergamot	Model used	Effects	Reference
Juice	Neuroblastoma cell line	Anti-proliferative	Delle Monache et al. <a href="#">2013</a> ;
	HepG2 cells	Pro-apoptotic	Visalli et al. <a href="#">2014</a>
	Neuroblastoma cell lines	Inhibits cell growth and adhesion	Ferlazzo et al. <a href="#">2016</a>
	<i>In vivo</i> model for CRC	Chemopreventive activity, pro-apoptotic and anti-inflammatory activities	Navarra et al. <a href="#">2014</a>
	Rats with experimental periodontitis induced by LPS	Anti-inflammatory activities	Navarra et al. <a href="#">2020</a>
	Differentiated human neuroblastoma cells (SH-SY5Y)	Reduction in intracellular ROS and NO, antioxidant activity	Gugliandolo et al. <a href="#">2018</a> ;
			Ferlazzo et al. <a href="#">2020</a>
Essential oil	CRC cells	Promoting cell death	Visalli et al. <a href="#">2014</a>
	A mouse xenograft model	Reduction of lung metastases	Navarra et al. <a href="#">2014</a>
	Caco-2 CRC tumor cell line	Increase in its cytotoxic capacity	Marchese et al. <a href="#">2020</a>
	Carrageenan-induced paw edema in rats	Reduce the levels of IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , nitrite/nitrate PGE2	Gandhi et al. <a href="#">2020</a>
	Rat acetic acid-colitis model	Anti-inflammatory activities	Adakudugu et al. <a href="#">2020</a>
	THP-1 leukemic monocytes exposed to LPS	Anti-inflammatory activity	Maugeri et al. <a href="#">2019</a>
Polyphenolic fraction	T47D and MCF7, cell lines	Non-toxic inhibitor of HMGR and mammosphere formation, inhibition Rho-GDI signaling	Fiorillo et al. <a href="#">2018</a>
	Mouse splenocytes	Antioxidant activity	Peng et al. <a href="#">2019</a>
	Cardiac damage induced by DOXO in rats	Antioxidant and cardioprotective effects	Carresi et al. <a href="#">2018</a>

Výskum sa zamerá hlavne na **farmakodynamické aspekty bergamotu**, týkajúce sa dávkovania, času a spôsobu podávania, a čo je dôležité, typu formulácie. Mnohé nedávne pilotné štúdie hodnotili nové bergamotové formulácie, vrátane nových kombinácií s rôznymi nutraceutikami a novými derivátmi bergamotu; nové formulácie môžu zmeniť absorpciu produktu a tým aj konečný efekt (Capomolla a kol. 2019; Cicero a kol. 2019; Mollace a kol. 2019; Bonfigli a kol. 2020; Ferro a kol. 2020).

Charakterizácia a potvrdenie biologických účinkov bergamotu podnietili použitie a štúdium bergamotových fyto komplexov v mnohých rôznych sektoroch, čo viedlo k zvýšenému dopytu po produkcii bergamotu. Kalábrijskí farmári preto prehodnotili jeho potenciál ako dôležitého ekonomického produktu v provincii Reggio Calabria, kde sa nachádza takmer celá svetová produkcia bergamotu. Zvyšujúci sa záujem výskumníkov priniesol množstvo experimentálnych a klinických štúdií, ktoré zlepšili terapeutický profil bergamotu, aby odhalili potenciál pre väčšie využitie a relevantnejšiu úlohu v ľudskom zdraví. Náš dnešný pohľad na bergamot je teda podstatne zložitejší ako v ľudovej tradícii.

Zdroj: Sabrina Adorisio, Isabella Muscari, Alessandra Fierabracci, Trinh Thi Thuy, Maria Cristina Marchetti, Emira Ayroldi, a Domenico Vittorio Delfino

Foligno Nursing School, University of Perugia, Foligno, Italy

Department of Medicine and Surgery, Section of Pharmacology, University of Perugia, Perugia, Italy

Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

Institute of Chemistry, Vietnam Academy of Science and Technology Cau Giay, Graduate University of Science and

Technology, Ha Noi, Vietnam

***Biological effects of bergamot and its potential therapeutic use as an anti-inflammatory, antioxidant, and anticancer agent***

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10114982/>