

REVIEW ARTICLE / DERLEME MAKALESİ

Propolisin Bileşenlerinden Olan Kafeik Asit Fenil Esterin Antiinflamatuvar Etkileri

Antiinflammatory Effects Of Caffeic Acid Phenethyl Ester, One Of The Components Of Propolis

Ozan ALDEMİR¹, Hikmet MEMMEDOV²

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

²Azerbaycan Tıp Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Bölümü, Bakü, Azerbaycan.

MAKALE BİLGİSİ

ÖZET

Geliş : 18.11.2019

Kabul : 29.11.2019

Anahtar kelimeler:

Kafeik asit fenil ester (CAPE),
Propolis, İnflamasyon,
Antiinflamatuvar

Sorumlu yazar:

Ozan ALDEMİR
ozanaldemir3@gmail.com

Kafeik asit fenil ester (CAPE), bol miktarda biyolojik aktivite barındıran bal arısı propolisinin önemli bir aktif bileşenidir. Kafeik asit fenil ester (CAPE), inflamasyon ve kanser de dahil olmak üzere çeşitli hastalıklardaki terapötik potansiyeli nedeniyle büyük ilgi görmektedir. Bu çalışmada Propolisin önemli bileşenlerinden olan CAPE'in antiinflamatuvar etkileri incelenmiş ve CAPE'in, ksantin oksidaz, siklooksijenaz ve nükleer faktör - κB (NF - κB) aktivasyonu gibi bazı enzim aktivitelerinin inhibisyonunu içeren antiinflamatuvar özelliklere sahip olduğu bildirilmiştir.

ARTICLE INFO

ABSTRACT

Received : 18.11.2019

Accepted : 29.11.2019

Keywords:

Caffeic acid phenethyl ester
(CAPE), Propolis,
Inflammation,
Antiinflammatory

Corresponding author:

Ozan ALDEMİR
ozanaldemir3@gmail.com

Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) is an important active ingredient of honey bee propolis, which contains abundant biological activity. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) has recently received great attention due to its therapeutic potential in a variety of diseases including inflammation and cancer. In this study, antiinflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester, one of the important components of propolis, were investigated and it was reported that CAPE has antiinflammatory properties including inhibition of some enzyme activities such as xanthine oxidase, cyclooxygenase and nuclear factor - κB (NF - κB) activation.

1. Giriş

Propolis, nutrasötik maddelerin potansiyel matrisini temsil eden en zengin polifenol kaynaklarından biridir. Propolisin içeriğinde bulunan bileşenlerden olan kafeik asit fenil ester (CAPE), diğer propolis bileşenlerine göre antiinflamatuvar, antibakteriyel, antiproliferatif, antikanser ve antioksidan etkiler de dahil olmak üzere geniş farmakolojik aktiviteleri nedeniyle dikkat çeken bir propolis bileşenidir. CAPE, yapısal özelliklerinden dolayı diğer doğal hidroksisanimik asit türevlerinden biyolojik olarak daha etkilidir, dağılım katsayısı nedeniyle lipofilik sistemlerde daha iyi biyoyararlanıma sahiptir (Carreno et al. 2017) Fonksiyonel iki OH- grubuna sahip olan CAPE, elektronları aktif bir şekilde alıp verme özelliğine sahiptir ve bu nedenle de oksitleyici ve redükleyici özellik göstermektedir. CAPE, lipoksijenaz, siklooksijenaz, glutatyon S- transferaz ve ksantin oksidaz gibi bazı enzim aktivitelerini ve spesifik NF-kB aktivasyon inhibitörünü inhibe etme özelliğine sahiptir (Son et al. 2001 ; Sforcin and Bankova 2011).

CAPE kateşol halkalı hidroksil grupları içeren polifenolik bir bileşiktir. Bu polifenolik ester kafeik asit ile fenetil alkolün reaksiyona girmesi sonucunda oluşmaktadır. Propolisin bu etkin bileşeni antiinflamatuvar, immunomodülatör, antineoplastik, antioksidan etki gibi çeşitli biyolojik aktivitelere sahiptir (Murteza et al. 2014). İnflamasyon, patojenler, hasarlı hücreler ve toksik bileşikler dahil olmak üzere çeşitli faktörlerle tetiklenebilen bağışıklık sisteminin biyolojik bir tepkisidir. Bu faktörler, kalp, pankreas, karaciğer, böbrek, akciğer, beyin, bağırsak sistemi ve üreme sisteminde akut veya kronik inflamatuvar tepkileri indükleyerek potansiyel olarak doku hasarına veya hastalığa yol açabilir. Hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan ajanlar ve hücre hasar, inflamatuvar hücreleri aktive eder ve en yaygın olarak NF-kB, MAPK ve JAK-STAT yolları gibi inflamatuvar sinyal yollarını uyarır (Chen et al 2018) Propolisin yapısında bulunan CAPE, antiinflamatuvar ajan olarak, prostoglandinlerin sentezini inhibe eden, timus bezini aktive eden, fagositik aktiviteyi tetikleyerek savunma sistemine yardımcı olan, hücre hasarını stimüle eden ve epitelyal dokularda iyileşmeyi olumlu etkileyen özelliklere sahiptir. Akut ve kronik durumlarda antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir.

2. Kafeik Asit Fenil Esterin Kimyasal ve Biyolojik Özellikleri

Kafeik asit fenil ester (CAPE), bal arısı kovanlarından gelen propolisin merkezi bir aktif bileşenidir. Biyolojik olarak aktif bir propolis bileşeni olan kafeik asit fenetil ester (CAPE, ampirik formül C₁₇H₁₆O₄), 284.31 g mol⁻¹ moleküler ağırlığa sahip flavonoidlere benzer bir yapıya sahiptir (Cho et al 2014).

Kafeik asit fenil ester (CAPE), bir katekol halkası içindeki iki hidroksil grubundan oluşan bir polifenoldür. CAPE'in kantitatif yapı-aktivite ilişkisi (QSAR) çalışması, moleküler şeklinin ve katekol halkasının, sitotoksik yapısı için önemli olduğunu ortaya koymaktadır. CAPE, Fenetil alkol ve kafeik asidin esteridir ve yapısal olarak 3, 4-dihidroksi sinamik asit ile bağlantılıdır. CAPE'in fenetil yapısı nedeniyle lipofilik özelliği ve membran geçirgenliği yüksektir. Bir Kafeik asit esteri olmasına rağmen, Kafeik asitten daha iyi biyoyararlanım ve stabiliteye sahip olması, Kafeik asit fenil esteri çeşitli fizyolojik ve biyolojik etkiler için uygun hale getirir (Murteza et al. 2014; Anjaly et al 2018)

CAPE, eski zamanlardan beri halk tıbbında kullanılmıştır ve çeşitli sistemlerde antiviral, antitümoral, antiinflamatuvar, antioksidan, nöroprotektif, antiaterosklerotik ve immünomodülatör etkileri de dahil olmak üzere potansiyel olarak faydalı özelliklere sahiptir. CAPE'nin çeşitli etkileri, hücre zarını geçme kabiliyetine bağlanabilir. CAPE, lipoksijenaz, siklooksijenaz, glutatyon S-transferaz ve ksantin oksidaz gibi bazı enzimlerin aktivitelerini inhibe etme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda, nükleer transkripsiyon faktörü-kB (NF-kB) aktivasyonunun güçlü ve spesifik bir inhibitörüdür (Cho et al, 2014) CAPE normal dokularda kemoterapötik ilaca bağlı toksisiteyi azaltabilir, diğer yandan apoptoz da dahil olmak üzere çeşitli mekanizmaları indükleyerek kemoterapötik ilaçların kanser hücrelerine toksisitesini artırabilir. CAPE'in ayrıca nefrotoksitesite, ototoksitesite ve periodontal hastalıklara karşı koruma sağladığı bildirilmiştir (Anjaly et al. 2018) CAPE' in çok çeşitli biyolojik aktiviteleri vardır ve mTOR aktivasyonundan NF-kB ve PI3K'ye kadar çeşitli sinyal yollarını, in vitro ve in vivo ortamda normal hücrelere karşı toksitesite olmadan modüle ettiği bildirilmiştir.

CAPE'in doğal olarak ortaya çıkan diğer fitokimyasallara göre avantajı, ticari olarak ayrıca çeşitli yöntemlerle de sentezlenebilmesi ve bu durumun kafeik asit fenil esteri ekonomik olarak daha uygun hale getirmesidir. Bu nedenle, CAPE, kanserlerin radyoterapisinin modülasyonu ve farklı inflamatuvar hastalıklar da dahil olmak üzere çeşitli terapötik amaçlar için önemli bir potansiyel ilaç adayı olabilir (Anjaly et al 2018).

3. İnflamasyon ve Kafeik Asit Fenil Esterin Antiinflamatuvar Etkileri

İnflamasyon; mikroorganizmalar veya toksinlerin hücrelere zarar vermesinin önlenmesi veya hasar sonucunda oluşan nekrotik dokuların uzaklaştırılmasına dönük olarak, organizmanın devamlılığının sağlanması amacı ile geliştirilmiş olan koruyucu bir biyolojik yanıtıdır (Ferrero et al., 2007). İnflamasyon kan damarları ve lökositlerin önemli rol oynadığı karmaşık bir olay olmasının yanı sıra,

vasküler ve sellüler reaksiyonları, farklı hücreler tarafından üretilen veya bazı plazma proteinlerinden kaynaklanan mediatörler tarafından başlatılmaktadır. Toksinler, nekrotik hücreler, mikroorganizmalar, mekanik ve kimyasal ajanlar inflamatuvar mediatörlerin salınmasına ve bu şekilde inflamasyonun oluşumuna neden olabilmektedirler (Goldman and Schafer, 2012). İnflamasyonun erken döneminde, nötrofiller, dokularda oluşan mast hücreleri ve makrofajlara yanıt olarak hızlı bir şekilde inflamatuvar bölgelere göç etmektedirler. İnflamasyon ilerlerken, farklı tip lökosit, lenfosit ve diğer inflamatuvar hücreler aktive olmakta ve çok sayıda büyüme faktörü, sitokin ve kemokinleri kapsayan bir sinyalizasyon ağı vasıtasıyla inflamasyon bölgesine çekilmektedirler. Tüm hücreler doku hasarının olduğu inflamatuvar bölgede toplanmakta ve enfeksiyona karşı savunmanın sürdürülmesinde ve direnç sağlanmasında yararlı olmaktadır (Lu et al., 2006).

İnflamasyon, fagosit migrasyonu, nötrofil, monosit ve makrofaj birikimi ve doku fonksiyonu kaybı ile ifade edilebilmektedir. İnflamasyon prosesi süresince, interlökin 6 (IL-6), İnterlökin 1 (IL-1) ve Tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi serbest kalan pro-enflamatuvar sitokinler makrofajlar tarafından aktive edilmektedirler. Bu makrofajlar, inflamatuvar sitokinler ve medyatörlerin ağ oluşturmasında önemli bir role sahip olan Nükleer Faktör Kappa-B (NF-Kb)'nin translokasyonunu stimule etmektedirler. NF-kb proteinleri alt birimi IK-Ba olarak isimlendirilen non-stimule halde olan inhibitör proteinlerdir. NF-kb'nin aktivasyonu, nitrik oksit üreten nitrik oksit sentaz (NOS) gibi enzimlerin üretimini stimule etmektedir. Bu yüzden NF-kb'nin aktivasyonunu kontrol eden ajanların terapötik amaçlı kullanımının mümkün olabileceği düşünülmektedir.

NF - κ B transkripsiyon faktörü, immün yanıtlar, hücre proliferasyonu ve inflamasyon dahil olmak üzere vücuttaki çeşitli fizyolojik süreçlerde önemli bir role sahiptir. NF - κ B, çeşitli sitokinler, enzimler, kemokinler ve antiapoptotik ve hücre büyüme faktörlerinin transkripsiyonunu teşvik ederek etkilerini ortaya çıkarır. Bazı in vitro ve in vivo çalışmalar, NF - κ B 'nin spesifik inhibisyonu ve inflamasyon sırasında araşidonik asit metabolizmasının lipoksijenaz yolunun baskılanması gibi CAPE'nin çeşitli biyolojik aktivitelerini göstermiştir. CAPE'in, insan histiyositik ve koroner arter endotel hücrelerinde reaktif oksijen üreten ajanların neden olduğu NF - κ B aktivasyonunu baskıladığı da gösterilmiştir. CAPE güçlü antioksidan ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir ve yara iyileşmesi üzerindeki etkileri NF κ B inhibisyonuna bağlanmıştır (Armutçu et al. 2015).

Literatürde CAPE'in antiinflamatuvar etkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır, Abdel-Latif et al. CAPE'nin antikanser ve antiinflamatuvar aktivitelerini bir gastrik epitel hücre hattında göstermişler ve CAPE'nin doku nekroz faktörü (TNF-a) ve interlökin

(IL) -8 üretimini inhibe ettiğini; sonunda NF-kB, AP-1 ve COX-2 ekspresyonunu geciktirdiğini bildirmişlerdir. Burada, CAPE'in vücudun diğer dokularını etkilemediği ve bu nedenle bu doğal antikanser ajanının kullanımının, etkili kemopreventif özelliğe sahip yan etkilerden arındırıldığı belirtilmesi dikkat çekicidir (Abdel-Latif et al. 2005).

İnsan nötrofillerinde lipopolisakarit aracılı inflamasyon, TNF-a ve IL-6'nın sentezini baskılayan CAPE kullanılarak da incelenmiştir.

Raso et al. CAPE'in, normal olarak inflamasyon kaynağı olan aktive edilmiş T hücrelerinde IL-2 genini inhibe ederek inflamasyonu azaltma potansiyeline sahip olduğunu bildirmişlerdir (Raso et al. 2001).

Khan et al. CAPE'in nörovasküler inflamasyonu azalttığını ve geçici fokal beyin iskemisini takiben sıçan beynini NF - kb, sitokinler ve indüklenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi belirli mediatörleri azaltarak koruduğunu göstermişlerdir (Khan et al. 2007).

İlhan et al. CAPE'in anti-inflamatuvar etkisinin büyük olasılıkla, NF - κ B aktivasyonunun baskılanması ve iNOS'un katalitik aktivitesinin doğrudan inhibisyonu yoluyla transkripsiyonel seviyede reaktif oksijen türleri(ROS) üretiminin inhibe edilmesinden kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (İlhan et al 2004).

Toyoda et al. CAPE tedavisinin, gastrik kanser hücre hattında IKB- α degradasyonu ve p65 fosforilasyonunu baskılayarak Helikobakter pylori kaynaklı NF - κ B aktivasyonunu indüklediğini bildirmişlerdir (Toyoda et al. 2009).

Borrelli et al. yaptıkları çalışmalarında kafeik asit fenil ester içeren ve içermeyen iki farklı etanolik propolis ekstraktı (EPE), CAPE ve galanginin sıçanlardaki ayak ödemi, plörezi ve eklem iltihabını (arterit) kullanarak antiinflamatuvar aktivite yönünden incelemişlerdir. Yapılan çalışma sonucunda, CAPE içeren EPE ve CAPE ayak ödemi, plörezi ve eklem iltihabını büyük ölçüde önlediğini, bunun tersine CAPE içermeyen EPE ve galanginin akut ve kronik inflamasyonda antiinflamatuvar etki göstermediğini bildirmişlerdir (Borrelli et al. 2002).

Bezerra et al. CAPE tedavisinin, bir fare modelinde yüksek yağ diyetiyle indüklenen hepatik steatozu iyileştirdiğini göstermiştir. Siklooksijenaz 2 (COX-2) ekspresyonunun azalması ile birlikte NF-kB aktivasyonu ve c-jun-N-terminal kinazın redüksiyonu CAPE'e bağlanmıştır (Bezerra et al 2012).

Song et al. CAPE'in, insan orta kulak epitel hücrelerinde H₂O₂ kaynaklı inflamatuvar ve oksidatif reaksiyonlara karşı koruyucu etkiye sahip olduğunu bildirmişler ve Bu durumu, proinflamatuvar sitokin TNF-a ve proinflamatuvar enzim COX-2 ekspresyonunun CAPE aracılı inhibisyonuna

bağlamışlardır (Song et al 2012) Boudreau et al. CAPE'in 5-lipoksijenaz (LOX) enziminin aktivitesini inhibe ederek insan polimorfonükleer lökositlerinde güçlü bir lökotrien biyosentezi inhibitörü olduğunu bildirmişlerdir (Boudreau et al. 2012).

Marquez et al. CAPE'nin, NF- κ B'ye bağlı transkripsiyon aktivitesini azaltarak uyarılmış T hücrelerinde hem gen transkripsiyonunu hem de IL-2 sentezini spesifik olarak inhibe ettiğini göstermişlerdir (Marquez et al. 2004).

Çelik ve Erdoğan, CAPE tedavisinin, STZ kaynaklı indüklenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) enzimi ve NO üretimini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (Çelik and Erdoğan 2008).

CAPE, prostaglandin ve lökotrien sentezini azaltarak klasik olarak antiinflamatuvar etkiler gösterir. Ayrıca, CAPE tarafından sergilenen antiinflamatuvar etkinin, hücre zarından araşidonik asit salımının inhibe edilmesinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Bu inhibisyonun bir sonucu olarak, Siklooksijenaz-1 (COX-1) ile Siklooksijenaz-2 (COX-2) aktivitesi ve COX-2 gen ekspresyonu aktivasyonu baskılanır. CAPE, NF- κ B'yi bloke ederek inflamasyonu düşürür

ve adezyon molekülleri, sitokinler ve iNOS dahil olmak üzere çeşitli mediatörleri etkiler.

4. Sonuç

CAPE, eski zamanlardan beri bir besin takviyesi olarak ve çeşitli hastalıkların tedavisinde güvenle kullanılan bal arısı propolisinin umut verici bir bileşenidir. Çok sayıda prelinik çalışmalar CAPE'in geniş bir biyolojik aktiviteye sahip olduğunu ve bu gibi aktivitelere çeşitli mekanizmaların dahil olduğunu göstermiştir. CAPE'nin inflamasyon ve kanserdeki etkisi için olası moleküler hedefler, NF- κ B gibi çeşitli transkripsiyon faktörlerini içerir. CAPE, COX-2 geninin epitelyal hücrelerde transkripsiyonel aktivitesini, makrofaj hücre hatlarında indüklenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) gen ekspresyonunu ve NO üretimini inhibe eder bunun yanında ekzanoid sentezini ve araşidonik asidin hücre zarlarından salımını baskılar. CAPE'nin güçlü ve spesifik bir NF- κ B, lipid peroksidasyonu ve lipoksijenaz inhibitörü olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Terapötik bir ajan olarak kullanılacaksa, CAPE'nin klinik potansiyel toksisiteleri hakkında önceden araştırma yapılması gerekmektedir.

Literatür

- Abdel-Latif MM, Windle HJ, Homasany BS, et al. 2005, Caffeic acid phenethyl ester modulates Helicobacter pylori-induced nuclear factor-kappa B and activator protein-1 expression in gastric epithelial cells. *Br J Pharmacol*;146:1139e47.
- Anjaly Km and Tiku Ashu B. 2018, Radio-Modulatory Potential of Caffeic Acid Phenethyl Ester: A Therapeutic Perspective, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 18, 468-475.
- Armutçu, F., Akyol, S., Ustünsoy S. and Turan, F. F., 2015, Therapeutic potential of caffeic acid phenethyl ester and its anti-inflammatory and immunomodulatory effects, *Experimental and Therapeutic Medicine* 9: 1582-1588.
- Bezerra, R. M., Veiga, L. F., Caetano, A. C., Rosalen, P. L., Amaral, M. E., et al. 2012, Caffeic acid phenethyl ester reduces the activation of the nuclear factor kappaB pathway by high-fat diet-induced obesity in mice. *Metabolism* 61, 1606–1614.
- Borrelli F, Maffia P, Pinto L, Ianaro A, Russo A, Capasso F, Ialenti, A., 2002, Phytochemical compounds involved in the anti-inflammatory effect of propolis extract. *Fitoterapia* 73: S53-S63.
- Boudreau, L. H., Maillet, J., LeBlanc, L. M., Jean-Francois, J., Touaibia, M., et al., 2012, Caffeic acid phenethyl ester and its amide analogue are potent inhibitors of leukotriene biosynthesis in human polymorphonuclear leukocytes. *PLoS One* 7, e31833.
- Carreno, A.L., Alday, E., Quintero, J. Perez, L., Valencia, D., Zepeda, R.R., Ortega, J.V., Hernandez, J., Velazquez C., 2017, Protective effect of Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) against oxidative stress, *Journal of Functional Foods* 29, 178–184.
- Chen L, Deng H, Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X and Zhao, L., 2018, Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs, *Oncotarget*, Vol. 9, (No. 6), pp: 7204-7218
- Cho M. S., Park, W.S., Jung, W.K, Qian, Z.J., Lee, D.S., et al., 2014, Caffeic acid phenethyl ester promotes antiinflammatory effects by inhibiting MAPK and NF-κB signaling in activated HMC-1 human mast cells, *Pharm Biol.*; 52(7): 926–932.
- Celik, S. and Erdogan, S. 2008, Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) protects brain against oxidative stress and inflammation induced by diabetes in rats. *Mol. Cell. Biochem.* 312, 39–46.
- Ferrero-M.L., Nielsen O.H., Andersen P.S. and Girardin S.E., 2007 : Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation, *Clin Exp Immunol*;147:227-35.
- Goldman, L., Schafer, A.I., 2012, “Mechanisms of inflammation and tissue repair” *Cecil Medicine: Expert Consult Premium Edition 24th Saunders (Elsevier)*;1604-7.
- Ilhan A, Akyol O, Gurel A, Armutcu F, Iraz M and Oztas E, 2004, Protective effects of caffeic acid phenethyl ester against experimental allergic encephalomyelitis-induced oxidative stress in rats. *Free Radic Biol Med* 37: 386-394.
- Khan M, Elango C, Ansari MA, Singh I and Singh AK. 2007, Caffeic acid phenethyl ester reduces neurovascular inflammation and protects rat brain following transient focal cerebral ischemia. *J Neurochem* 102: 365-377.
- Lu, H., Ouyang, W. and Huang, C., 2006, Inflammation, a Key Event in Cancer Development, *Mol Cancer Res* ;4(4).
- Marquez, N., Sancho, R., Macho, A., Calzado, M. A., Fiebich, B. L., et al. 2004, Caffeic acid phenethyl ester inhibits T-cell activation by targeting both nuclear factor of activated T-cells and NF-kappaB transcription factors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 308, 993–1001.
- Murtaza, G., Karim, S., Akram, M.R., Khan, S. A., Azhar, S., Mumtaz, A. and Asad, M.H.H., 2014, Review Article Caffeic Acid Phenethyl Ester and Therapeutic Potentials, *BioMed Research International Volume*, 9 p.
- Raso GM, Meli R, Di Carlo G, et al. 2001, Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Sci*;68:921e31.
- Sforcin, J.M. and Bankova, V., 2011, “Propolis: Is there a potential for the development of new drugs?”, *Journal of Ethnopharmacology* 133, 253-260.
- Son, S., Lobkowsky, E.B. and Lewis, B.A., 2001, “Caffeic acid phenethyl ester (CAPE): synthesis and X-ray crystallographic analysis”, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 49, 236-238.
- Song, J. J., Lim, H. W., Kim, K., Kim, K. M., Cho, S., et al. 2012, Effect of caffeic acid phenethyl ester (CAPE) on H₂O₂ induced oxidative and inflammatory responses in human middle ear epithelial cells. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 76, 675–679.
- Toyoda T, Tsukamoto T, Takasu S, Shi L, Hirano N, Ban H, Kumagai T and Tatematsu M, 2009, Anti-inflammatory effects of caffeic acid phenethyl ester (CAPE), a nuclear factor-kappaB inhibitor, on Helicobacter pylori-induced gastritis in Mongolian gerbils. *Int J Cancer* 125: 1786-1795.