

**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΥΜΑ**

**ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**Αντικαρκινική δράση αντιοξειδωτικών ουσιών φυτικής προέλευσης**

**Της : Γραμμένου Αναστασίας**

**Επιβλέπων καθηγητής : Φαρμάκης Λάμπρος**

**ΚΑΛΑΜΑΤΑ 2013**

**ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΥΜΑ**

**ΚΑΛΑΜΑΤΑΣ**

**ΣΧΟΛΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΠΟΝΙΑΣ**

**ΤΜΗΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

**ΤΙΤΛΟΣ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:**

**Αντικαρκινική δράση αντιοξειδωτικών ουσιών φυτικής προέλευσης**

**Της : Γραμμένου Αναστασίας**

**Επιβλέπων καθηγητής : Φαρμάκης Λάμπρος**

**ΚΑΛΑΜΑΤΑ 2013**

## Περίληψη

Ο καρκίνος θεωρείται ένα από τα πιο σύγχρονα, χρόνια νοσήματα του οποίου η μη έγκαιρη διάγνωση, μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Το υψηλό ποσοστό θνητότητας έχει επιβάλλει μια διαφορετική προσέγγιση για τον έλεγχο της νόσου, όπως η χημειοπροφύλαξη. Η χημειοπροφύλαξη, η οποία ορίζεται ως η χρήση ουσιών που αναστέλλουν ή αποτρέπουν την βιολογική εξέλιξη της καρκινογένεσης, στοχεύει σε θεραπευτική παρέμβαση σε πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης πριν την εμφάνιση του καρκίνου. Προς αυτήν την κατεύθυνση έχουν μελετηθεί ένας μεγάλος αριθμός φυτικών ουσιών με γενικότερα σκοπό την αναζήτηση του ρόλου τους στην χημειοπροφύλαξη έναντι του καρκίνου. Σε αυτές τις φυτικές ουσίες έχουν αποδοθεί πολλές ευεργετικές δράσεις όσον αφορά την υγεία του ανθρώπου, όπως αντιοξειδωτική, αντικαρκινική και άλλες, οι οποίες υποστηρίζονται από επιδημιολογικές μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία χρόνια. Υπεύθυνα για τις δράσεις αυτές θεωρούνται τα διάφορα ενεργά συστατικά που έχουν προσδιοριστεί στα φυτά, τα οποία είναι γνωστά με τον όρο *φυτοχημικά* και στα οποία περιλαμβάνονται οι πολυφαινόλες, τα τερπενοειδή, οι σουλφονό-ενώσεις και άλλα. Τα ενεργά αυτά συστατικά έχουν προκαλέσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας με αποτέλεσμα να πραγματοποιούνται έρευνες για τον προσδιορισμό τόσο της χημικής τους σύστασης αλλά και των οφελών που μπορούν να παρέχουν στον άνθρωπο σχετικά με την πρόληψη ασθενειών, την ανακούφιση μεγάλου εύρους συμπτωμάτων ή τη χρήση τους ως εναλλακτική ή και συμπληρωματική μορφή θεραπείας.

## Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή .....	1
2. Τι είναι ο καρκίνος .....	4
3. Διαδικασία καρκινογένεσης .....	4
3.1. Στάδια καρκινογένεσης .....	6
4. Ελεύθερες ρίζες.....	7
5.Αντιοξειδωτικά .....	12
5.1. Κατάταξη αντιοξειδωτικών ουσιών και μηχανισμός δράσης .....	12
6. Αντιοξειδωτικές ουσίες φυτικής προέλευσης με δράση έναντι στον καρκίνο	16
6.1. Πολυφαινολικές ενώσεις .....	17
6.1.1. Απλές φαινόλες .....	19
6.1.2. Φαινολικά οξέα .....	22
6.1.3 Φλαβονοειδή .....	24
6.1.4. Στιλβένια .....	35
6.1.5. Λιγνάνες .....	37
6.2. Τερπένια .....	38
6.2.1.Καροτενοειδή.....	38
6.2.2. Λιμονοειδή .....	45
6.2.3. Φυτοστερόλες .....	46
6.3. Σουλφίδο – ενώσεις .....	46
6.4. Γλυκοσινολάτες – Ισοθειοκυανάτες .....	48
6.5. Αλκαλοειδή .....	49
6.5.1. Καψαϊκίνη .....	49
6.5.2. Πιπερίνη .....	50
6.6. Χλωροφύλλη και τα παράγωγά της .....	51
6.7. Σάκχαρα και παράγωγα σακχάρων.....	52
6.7.1. Ινουλίνες .....	52
6.7.2. β – γλυκάνες .....	52
6.8. Λιπαρά οξέα .....	53
6.9. Άλλες ενώσεις .....	55
6.9.1. Κουρκουμίνη .....	55
6.9.2.Κρόκος Κοζάνης .....	56
7. Συμπεράσματα .....	58

8. Βιβλιογραφία .....	59
-----------------------	----

## 1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί το σημαντικότερο πρόβλημα υγείας παγκοσμίως και τα κρούσματα του, όλο και αυξάνονται. Στις αναπτυγμένες χώρες θεωρείται η δεύτερη αιτία θανάτου, μετά από τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Παγκοσμίως έξι εκατομμύρια άνθρωποι πεθαίνουν τον χρόνο από καρκίνο. Σύμφωνα με στοιχεία έχει υπολογιστεί, ότι περίπου ένας στους τέσσερις πολίτες μιας ανεπτυγμένης χώρας, θα νοσήσει από καρκίνο κατά την διάρκεια της ζωής του.

Για το 2007 σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Καρκίνου στην ετήσια έκθεση που παρουσίασε, ανακοίνωσε ότι κάθε μέρα πέθαιναν από καρκίνο σε όλο τον κόσμο 20.000 άνθρωποι δηλ. 7,6 εκατομμύρια περίπου θάνατοι. Επίσης, κατά το ίδιο έτος, τουλάχιστον 12,3 εκατομμύρια νέα κρούσματα καρκίνου έχουν διαγνωστεί. Η πλειονότητα των νέων κρουσμάτων 6,7 εκατ. και 4,7 εκατ. των θανάτων έχουν σημειωθεί στις αναπτυσσόμενες χώρες, ενώ 5,4 εκατ. κρούσματα και 2,9 εκατ. θάνατοι έχουν σημειωθεί στις οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο αριθμός των θανάτων από καρκίνο αναμένεται να ξεπεράσει τα 10 εκατομμύρια το 2020 και οι νέες περιπτώσεις της νόσου να αυξηθούν στα 16 εκατομμύρια.

Όσο αφορά στην Ελλάδα, μια από της πηγές πληροφόρησης για την κατάσταση που επικρατεί στην χώρα μας είναι τα στοιχεία της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας. Βλέποντας λοιπόν κάποιος τα σχετικά στοιχεία ανακαλύπτει, αυτό που ισχύει στις περισσότερες χώρες του κόσμου, ότι ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Η αυξητική τάση στους θανάτους από καρκίνο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες την 20ετία από το 1980 έως και το 2006, είναι φαινόμενο το οποίο είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό, εάν λάβουμε υπόψη μας, ότι οι δείκτες θνησιμότητα από καρκίνο ακολουθούν πτωτικές τάσεις στις περισσότερες οικονομικά ανεπτυγμένες χώρες από τα μέσα του 1980.

Η θνησιμότητα από κακοήθη νεοπλασμάτα στην Ελλάδα, είναι μικρότερη από το μέσο όρο της Ευρωπαϊκής Ένωσης και ανερχόταν, το 2004, σε 161,9 θανάτους ανά 100.000 κατοίκους, έναντι 182,43 στην Ε.Ε. Ωστόσο, ο ρυθμός με τον οποίο μειώνεται η θνησιμότητα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης είναι μεγαλύτερος απ' ότι στον ελληνικό χώρο, όπου η θνησιμότητα από κακοήθη νεοπλασμάτα

παραμένει στα ίδια περίπου επίπεδα τα τελευταία 20 χρόνια, με μικρές διακυμάνσεις (161,14 το 1985 και 161,9 ανά 100.000, το 2004).

Η συνεχής αύξηση της συχνότητας των κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως είναι τα καρκινώματα του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, και του προστάτη και η σχετική αποτυχία της παραδοσιακής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της προχωρημένης διηθητικής νόσου καταδεικνύουν την ανάγκη για νέες στρατηγικές αντιμετώπισης και ελέγχου του καρκίνου. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές πρόοδοι στη βασική έρευνα, καθώς και στη θεραπευτική αντιμετώπιση ορισμένων νεοπλασμάτων το συνολικό ποσοστό θνητότητας από κακοήθη νεοπλάσματα συνεχώς αυξάνεται.

Η επαναξιολόγηση των βασικών θεωρήσεων σχετικά με τη φύση του καρκίνου επομένως είναι επιτακτική, όπως επίσης και η υιοθέτηση μίας διαφορετικής προσέγγισης πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου.

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότεροι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να εστιάσουμε στον έλεγχο των αρχικών σταδίων της καρκινογένεσης παρά στην προσπάθεια θεραπείας των τελικών σταδίων της νόσου. Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί την πρακτική προσέγγιση σε αυτό το συλλογισμό.

Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί ένα σημαντικό και πολλά υποσχόμενο κομμάτι της συνολικής προσπάθειας πρόληψης και αποτελεσματικής θεραπείας του καρκίνου.

Ο όρος χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1976 από τον Sporn και ορίστηκε ως η χρήση ειδικών φυσικών και συνθετικών χημικών ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, καταστέλλουν ή προλαμβάνουν την εξέλιξη προκαρκινικών βλαβών σε διηθητικό καρκίνωμα. Η χημειοπροφύλαξη δε θα πρέπει να συγχέεται με τη χημειοθεραπεία. Σκοπός της χημειοθεραπείας είναι η θανάτωση των καρκινικών κυττάρων με σκοπό την αποφυγή παραπέρα εξέλιξης του καρκίνου. Αντίθετα, η χημειοπροφύλαξη αφορά στη χορήγηση μη-τοξικών ουσιών σε υγιή άτομα τα οποία έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Η χημειοπροφύλαξη του καρκίνου μπορεί να στοχεύει πολλές κυτταρικές διαδικασίες, όπως έχει στοιχειοθετηθεί από πειράματα καρκινογένεσης, προκλινικές και κλινικές μελέτες. Οι παράγοντες χημειοπροφύλαξης μπορεί να είναι συνθετικές ενώσεις ή φυσικές ουσίες – μακροστοιχεία ή μικροστοιχεία – που περιέχονται στη φυσιολογική διατροφή. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε φυτοχημικές ενώσεις, δηλαδή μη διατροφικά συστατικά φυτών που φαίνεται να έχουν ιδιότητες χημειοπροφύλαξης. Πολλοί μηχανισμοί

έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στην αντί-καρκινογόνο δράση όλων αυτών των ουσιών, ενώ οι συνεχώς αυξανόμενες γνώσεις μοριακής ογκολογίας είχαν σαν αποτέλεσμα το επιστημονικό ενδιαφέρον να έχει εστιασθεί στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σήματος και την αναζήτηση σημαντικών μοριακών στόχων για νέους παράγοντες χημειοπροφύλαξης.



## **2.Τι είναι ο καρκίνος ;**

Ο καρκίνος είναι μια ασθένεια των κυττάρων, τα οποία είναι βασικά δομικά στοιχεία του σώματος. Το σώμα μας φτιάχνει συνεχώς νέα κύτταρα για να μας βοηθήσει να αναπτυχθούμε, να αντικαταστήσουμε φθαρμένα κύτταρα, ή να θεραπεύσουμε τα κατεστραμμένα κύτταρα μετά από έναν τραυματισμό. Ορισμένα γονίδια ελέγχουν αυτή τη διαδικασία και όλες οι μορφές καρκίνου προκαλούνται από κάποια βλάβη σε αυτά τα γονίδια. Αυτή η βλάβη συνήθως συμβαίνει στη διάρκεια της ζωής μας, αν και ένας μικρός αριθμός ατόμων κληρονομεί κάποιο κατεστραμμένο γονίδιο από έναν γονέα. Κανονικά, τα κύτταρα αναπτύσσονται και πολλαπλασιάζονται με μεθοδευμένο τρόπο. Ωστόσο, κατεστραμμένα γονίδια είναι δυνατόν να αναγκάσουν τα κύτταρα να συμπεριφέρονται αφύσικα. Μπορεί να πάρουν τη μορφή εξογκώματος που ονομάζεται “όγκος”.

Οι όγκοι μπορεί να είναι καλοήθεις (όχι καρκίνος) ή κακοήθεις (καρκίνος). Οι καλοήθεις όγκοι δεν εξαπλώνονται πέρα από τα συνήθη όριά τους σε άλλα μέρη του σώματος.

Όταν ένας κακοήθης όγκος αναπτύσσεται για πρώτη φορά, ίσως να περιοριστεί στην αρχική του περιοχή. Αν δεν αντιμετωπιστούν αυτά τα κύτταρα, είναι δυνατόν να εξαπλωθούν πέρα από τα κανονικά όριά τους και σε περιβάλλοντες ιστούς, κι έτσι να εξελιχθούν σε διηθητικό καρκίνο.

## **3. Διαδικασία καρκινογένεσης**

Ο καρκίνος μπορεί να χαρακτηριστεί ως ασθένεια των σωματικών κυττάρων. Η ανάπτυξή του προκαλεί την καταστροφή του DNA των κυττάρων, μια καταστροφή που συσσωρεύεται με το πέρασμα του χρόνου. Ο καρκίνος εξαπλώνεται εισβάλλοντας στους περιφερικούς ιστούς μέχρι να φτάσει στα αιμοφόρα αγγεία ή στη λέμφο. Μικρές ομάδες κυττάρων μπορεί να αποκοπούν από τον κύριο όγκο και να μεταφερθούν σε άλλα μέρη του σώματος, όπου εγκαθίστανται και αναπτύσσονται δημιουργώντας μεταστάσεις. Πιο αναλυτικά θα λέγαμε, ότι, όταν τα κατεστραμμένα κύτταρα ξεφύγουν από τον έλεγχο των μηχανισμών, που προστατεύουν τον οργανισμό από τον ταχύτατο

πολλαπλασιασμό τέτοιων κυττάρων, σχηματίζεται το νεόπλασμα. Η ανάπτυξη ενός τέτοιου, κακοήθους νεοπλάσματος καταστρέφει τους περιβάλλοντες ιστούς με αποτέλεσμα όταν εξαπλωθεί σε πιο απομακρυσμένους ιστούς να δημιουργηθεί η μετάσταση.

Οι παράγοντες που εμπλέκονται στην καρκινογένεση έχουν ως τελικό αποτέλεσμα μεταβολές στο DNA των κυττάρων των ιστών, οι οποίες οδηγούν στην πρόκληση μεταλλάξεων και στην προδιάθεση για νεοπλασίες. Με αυτό τον τρόπο ο αριθμός των γονιδίων που, όντας μεταλλαγμένα, συνεισφέρουν στην εμφάνιση καρκίνου, αυξάνεται διαρκώς.

Με βάση τις γενετικές αλλαγές στην πορεία της ογκογένεσης εμπλέκονται τουλάχιστον δύο κατηγορίες γονιδίων. Η πρώτη κατηγορία αναφέρεται στα ογκογονίδια (ή επικρατή γονίδια), που αποτελούν μεταλλάξεις ορισμένων φυσιολογικών γονιδίων. Μερικά ογκογονίδια οδηγούν στη σύνθεση ενός μεμβρανικού υποδοχέα αυξητικών παραγόντων. Ο υποδοχέας αυτός, εξαιτίας της μετάλλαξης, παράγει αυξητικό σήμα, ακόμη και αν η πραγματική συγκέντρωση των αυξητικών κυττάρων στο πλάσμα δε δικαιολογεί κάτι τέτοιο. Κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλείται η έναρξη της νεοπλασματικής διεργασίας.

Η δεύτερη κατηγορία γονιδίων, που σχετίζεται με τον καρκίνο, είναι ταεπονομαζόμενα ογκοκατασταλτικά (ή υπολλειπόμενα γονίδια). Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν πρωτεΐνες που αναστέλλουν διάφορα στάδια της αντιγραφής. Οι μεταλλάξεις σε ένα μόνο, από τα δύο αλληλόμορφα των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, προκαλούν διακοπή της λειτουργίας του γονιδίου. Αφήνουν, όμως, ανέπαφο το φυσιολογικό γονίδιο στο ομόλογο χρωμόσωμα το οποίο μπορεί να καταστείλει την ογκογόνο ανάπτυξη. Μόνο όταν μεταλλαχθούν και τα δύο αλληλόμορφα χρωμοσώματα του εν λόγω γονιδίου είναι δυνατόν να μετατραπεί ένα κύτταρο σε καρκινικό.

Επομένως, παρατηρούμε ότι οποιαδήποτε μετάλλαξη που δύναται να συμβεί σε οποιονδήποτε από τους δύο τύπους γονιδίων, φέρει ως αποτέλεσμα την αλλαγή της λειτουργικής τους ρύθμισης άρα και το σχηματισμό όγκων, είτε καλοηθών είτε κακοηθών, οπότε και αναπτύσσεται ο καρκίνος.

Ο καρκίνος, επομένως, θεωρείται μια πολυπαραγοντική νόσος στην παθογένεια της οποίας ενέχονται διάφοροι παράγοντες, ενδογενείς και εξωγενείς. Χαρακτηριστικά αναφέρονται η γενετική αστάθεια, η ενεργοποίηση ογκογονιδίων, φυσικές και χημικές ουσίες και ιοί.

### 3.1.Στάδια καρκινογένεσης

Η ανάπτυξη του καρκίνου αποτελεί ένα πολύπλοκο σύστημα διαδικασιών, το οποίο περιληπτικά είναι το ακόλουθο:

1ο στάδιο Έναρξη (initiation): αναφέρεται στην έκθεση σε ουσίες ή άλλες επιρροές που είναι ικανές να προκαλέσουν γενετικές μεταλλάξεις. Κάθε είδους καταστροφή του DNA μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρκίνου.

2ο στάδιο Προώθηση (promotion): κάτω από την επίδραση αυτών των ουσιών η επερχόμενη καταστροφή του DNA ξεκινάει να εκφράζει κυτταρικές αλλαγές.

3ο στάδιο Πρόοδος (transformation): μια πολύπλοκη διαδικασία οδηγεί στην ανάπτυξη κακοηθών κυττάρων που έχουν την ικανότητα να προσβάλλουν άλλους ιστούς.

Επομένως, ο καρκίνος αποτελεί ένα φαινόμενο με πολλαπλές διεργασίες τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο και χαρακτηρίζεται από χρονικά εκτεταμένη περίοδο μεταξύ της αρχικής φάσης καρκινογένεσης και της εμφάνισης της νόσου.

Οι μελέτες στην χημειοπροφύλαξη βασίζονται στην υπόθεση ότι η διακοπή αυτής της διεργασίας σε κάποιο από τα στάδια θα αναστείλει ή θα ανατρέψει την εξέλιξη της καρκινογένεσης και θα μειώσει την επίπτωση του καρκίνου. Οι προσπάθειες αρχικής προφύλαξης εστιάζουν στην αρχική φάση, ενώ ουσιαστικά η χημειοπροφύλαξη στοχεύει στις δύο επόμενες (προαγωγής και προόδου).

Ο μηχανισμός δράσης των φυτικών χημειοπροφυλακτικών παραγόντων είναι σύνθετος και κατηγοριοποιείται ανάλογα από τον μοριακό-στόχο δράσης ή από το είδος της δράσης. Οι μοριακές και κυτταρικές διαδικασίες που επηρεάζονται ή ρυθμίζονται από τις φυτοχημικές ενώσεις περιλαμβάνουν την αποτοξίκωση των καρκινογόνων παραγόντων από τα ξеноβιοτικά ένζυμα του μεταβολισμού, την επιδιόρθωση του DNA, την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου, την επίδραση στην κυτταρική διαφοροποίηση και την απόπτωση, την έκφραση και λειτουργική ενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων, την επίδραση στην

αγγειογένεση και την μετάσταση καθώς και την ορμονική και αυξητική κατάσταση των κακοήθων κυττάρων.

#### 4.Ελεύθερες ρίζες

Η «θεωρία των ελεύθερων ριζών» πρωτοδημοσιεύτηκε το 1969 από έναν Ιρλανδό, τον Irwin Fridovich, αλλά μόλις τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη της βιολογίας προκάλεσε ένα εντυπωσιακό ενδιαφέρον για τον ρόλο τους. Κατά τον Bray (1999), στο Society for Experimental Biology and Medicine, η ανακάλυψη του ρόλου των ελεύθερων ριζών στις χρόνιες εκφυλιστικές ασθένειες, είναι το ίδιο σημαντική με την ανακάλυψη του ρόλου των μικροοργανισμών στις μολυσματικές ασθένειες! Οι ελεύθερες ρίζες είναι υψηλής δραστηριότητας μόρια οξυγόνου και ρίζες οξυγόνου, που περιέχουν ασύζευκτα ηλεκτρόνια και γι' αυτό μπορούν να γίνουν εξαιρετικά δραστικές και να τροποποιήσουν ζωικά βιολογικά μόρια όπως τα λίπη, τις πρωτεΐνες και το DNA. Είναι δηλαδή αντιδρώντα και δυναμικά καταστροφικά μόρια.

Μοιάζει παράδοξο, αλλά το οξυγόνο, πηγή ζωής για τον ανθρώπινο οργανισμό, μπορεί να μετατραπεί σε αμείλικτο εχθρό σε κυτταρικό επίπεδο, οξειδώνοντας και καταστρέφοντας πολύτιμα στοιχεία του.

Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται είτε από οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις, είτε από διάσπαση ομοιοπολικών ή ετεροπολικών δεσμών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο όρος «δραστικές μορφές οξυγόνου» (ROS) είναι γενικός και αναφέρεται όχι μόνο σε ελεύθερες ρίζες με βάση το οξυγόνο, αλλά περιλαμβάνει και δραστικά παράγωγα του οξυγόνου (π.χ. υπεροξειδίου του υδρογόνου). Παρομοίως, ο όρος «δραστικές μορφές αζώτου» (RNS) αναφέρεται τόσο στις ελεύθερες ρίζες αζώτου, όσο και σε άλλα δραστικά μόρια όπου το δραστικό κέντρο είναι το άζωτο.

Οι ελεύθερες ρίζες αποτελούν προϊόντα του φυσιολογικού κυτταρικού μεταβολισμού και έχουν διπλό ρόλο αφού ανάλογα με το ρυθμό παραγωγής και εκκαθάρισής τους, μπορούν να είναι είτε ευεργετικές για τα κύτταρα και τους οργανισμούς, είτε επιβλαβείς.

Οι ευεργετικές δράσεις των ROS παρατηρούνται σε χαμηλές ή μέτριες συγκεντρώσεις και αφορούν σε φυσιολογικές διαδικασίες όπως στην κυτταρική απόκριση στο stress, στη μεταγωγή σήματος, στην κυτταρική διαφοροποίηση, στη

μεταγραφή γονιδίων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, στη φλεγμονή, στην απόπτωση, στη φαγοκυττάρωση, στη χημειοταξία κυττάρων του ανοσοποιητικού και στη σηματοδότηση για την πήξη του αίματος.

Οι βλαβερές δράσεις των ROS έχουν επίπτωση σε βιομόρια όπως οι πρωτεΐνες, τα νουκλεϊνικά οξέα και τα λιπίδια, και μπορούν να προκαλέσουν κυτταρική ή ιστική βλάβη. Η παρουσία ασύζευκτου ηλεκτρονίου, προσδίδει στις ROS ιδιαίτερη δραστηριότητα, αφού μπορούν είτε να δώσουν είτε να λάβουν ένα ηλεκτρόνιο σε/από άλλα μόρια, συμπεριφερόμενες έτσι ως αναγωγικά ή οξειδωτικά μέσα αντίστοιχα. Οι ελεύθερες ρίζες που παράγονται από το οξυγόνο αποτελούν τη σπουδαιότερη ομάδα ελεύθερων ριζών στους ζώντες οργανισμούς. Οι ελεύθερες ρίζες μπορούν να αναστείλουν συμπλέγματα ενζύμων στη μιτοχονδριακή αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων με αποτέλεσμα τη διακοπή της μιτοχονδριακής αναπνοής. Επιπλέον, μπορούν να οδηγήσουν έμμεσα σε ιστικές καταστροφές, μέσω ενεργοποίησης αριθμού κυτταρικών μονοπατιών που είναι ευαίσθητα στο stress, να καταστρέψουν τα κύτταρα που παράγουν ινσουλίνη στο πάγκρεας και να μειώσουν έτσι την ινσουλινοευαισθησία.

Οι κυριότερες ελεύθερες ρίζες που παράγονται στα κύτταρα είναι το ανιόν του υπεروπεροξειδίου ( $O_2^-$ ) και το μονοξειδίο του αζώτου (NO). Το  $O_2^-$  παράγεται είτε από ατελή κατανάλωση του οξυγόνου σε συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων, είτε ως συγκεκριμένο προϊόν ενζυμικών συστημάτων, ενώ το NO παράγεται από μία σειρά συγκεκριμένων ενζύμων (συνθάσες του NO). Τόσο το  $O_2^-$ , όσο και το NO είναι πολύ δραστηρικά και μπορούν να αντιδρούν άμεσα για να σχηματίσουν μια σειρά από άλλες ROS και RNS. Κατά συνέπεια, το  $O_2^-$  ανάγεται ταχύτατα για να σχηματίσει το υπεροξειδίο του υδρογόνου και ακολούθως ρίζες υδροξυλίου, παρουσία καταλυτικών ιόντων μετάλλων. Συγχρόνως, το  $O_2^-$  και το NO αντιδρούν ταχέως για να σχηματίσουν το υπερόξυνιτρόδες και στη συνέχεια άλλες RNS.

Η επίδραση των ριζών αυτών στα βιολογικά συστήματα του κυττάρου είναι καταστροφική και συνίσταται, κυρίως, στην υπεροξειδωση των λιπών και των πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την καταστροφή των κυτταρικών μεμβρανών και την απενεργοποίηση των πρωτεϊνικών ενζύμων του κυττάρου. Τελικό αποτέλεσμα της επίδρασης αυτής είναι ο θάνατος και η αποσύνθεση του κυττάρου.

Οι πηγές παραγωγής ελευθέρων ριζών στον οργανισμό μας μπορεί να είναι είτε από φυσιολογικές διαδικασίες του είτε από εξωτερικές πηγές.



Οι κυριότερες από τις φυσιολογικές διαδικασίες παραγωγής ελευθέρων ριζών περιλαμβάνουν:

(α) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών σουπεροξειδίου, ως παραπροϊόν ή «χημικό ατύχημα» κατά τη λειτουργία της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων των κυττάρων. Κατά τη διαδικασία αυτή ορισμένα ηλεκτρόνια ξεφεύγουν από τα μόρια που μεταφέρουν τα ηλεκτρόνια στην αναπνευστική αλυσίδα και περνούν στο οξυγόνο ανάγοντας το σε σου-περοξειδίο.

(β) Τη φυσιολογική δράση οξειδωτικών ενζύμων όπως, οι λιποξυγονάσες, οι κυκλοοξυγονάσες, οι υπεροξειδάσες και οι αφυδρογονάσες κατά την οποία παράγονται ελεύθερες ρίζες ως παραπροϊόντα των ενζυμικών αντιδράσεων.

(γ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών υδροξυλίου, οι οποίες είναι και οι πλέον δραστικές, με χημικές αντιδράσεις παρουσία μεταλλικών ιόντων.

(δ) Την παραγωγή ελευθέρων ριζών ως μέρος της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Ορισμένα από τα κύτταρα του συστήματος αυτού παράγουν ελεύθερες ρίζες για να εξουδετερώσουν βακτήρια εισβολείς. Σε περιπτώσεις που η διαδικασία αυτή είναι εκτός ελέγχου, όπως συμβαίνει με τις αυτοάνοσες ασθένειες, μερικές ελεύθερες ρίζες που παράγονται προκαλούν βλάβες στα ίδια μας τα κύτταρα.

Ένας αριθμός παραγόντων που βρίσκεται εκτός του σώματος μας μπορεί επίσης να αποτελέσει πηγή παραγωγής ελευθέρων ριζών από τη στιγμή που θα έρθει σε επαφή με το σώμα μας. Μερικά παραδείγματα τέτοιων πηγών αποτελούν ο καπνός του τσιγάρου, οι ακτίνες-X, η υπεριώδης ακτινοβολία, διάφορες χημικές ενώσεις και φάρμακα καθώς επίσης το νέφος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης (όζον, νιτροξειδία). Ως αποτέλεσμα οι ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται, ανοίγουν οπές στις κυτταρικές μεμβράνες που αδυνατίζουν τους ιστούς και τα όργανα στο σώμα μας. Όμως η ζημία συνεχίζεται χωρίς έλεγχο, το σώμα γίνεται «σκουριασμένο» και λιγότερο ικανό να αμυνθεί εναντίον προβλημάτων όπως ο καρκίνος.

Εξ αιτίας της καταστροφικής τους επίδρασης στο κύτταρο οι ελεύθερες ρίζες υπόκεινται άμεσα σε αδρανοποίηση με κατάλληλους, κυτταρικούς μηχανισμούς.

Οι μηχανισμοί αδρανοποίησης συνίστανται σε ενζυμικά συστήματα τα οποία προκαλούν αποδόμηση των ελευθέρων ριζών (degradative enzymes), σε αντιοξειδωτικά συστήματα (antioxidants) και σε μόρια που δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες (scavengers).

Η αποδόμηση των ελευθέρων ριζών επιτελείται κυρίως με τα εξής ένζυμα:

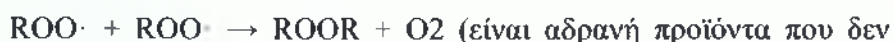
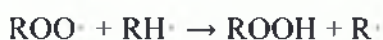
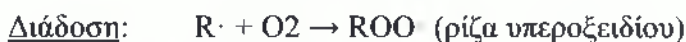
1. Την δισμουτάση του υπεροξειδίου (superoxide dismutase, SOD) η οποία μετατρέπει την ρίζα οξυγόνου σε υπεροξείδιο του υδρογόνου, το οποίο στην συνέχεια με την δράση του ενζύμου καταλάση (catalase) μετατρέπεται σε νερό και μοριακό οξυγόνο.

2. Την υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase), η οποία οξειδώνει την γλουταθειόνη και μετατρέπει το υπεροξείδιο του υδρογόνου σε νερό.

Τα αντιοξειδωτικά συστήματα του κύτταρου συνίστανται στην βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), τις βιταμίνες E και K, το α-λιποϊκό οξύ (ALA), τις θειόλες και την Ουβικινόνη (Ubiquinone ή συνένζυμο Q, το οποίο αποτελεί δομικό στοιχείο της αναπνευστικής αλυσίδας των μιτοχονδρίων). Ουσίες οι οποίες δεσμεύουν τις ελεύθερες ρίζες (scavengers) είναι: η ΗΝ-2-μερκαπτοπριονυλ-γλυκίνη (MPG, ενδοκυττάρια δράση), η διμεθυλ-θειουρία, η μανιτόλη, η γλυκόζη και το διμεθυλ-σουλφοξείδιο οι οποίες απομακρύνουν υδροξυλικές ρίζες. Η αλληλουχία των αντιδράσεων του μηχανισμού δράσης των ελευθέρων ριζών μπορεί να παρασταθεί σχηματικά ως εξής:



όπου RH = το μόριο που αυτοοξειδώνεται



Όσα προαναφέρθηκαν δεν σημαίνουν ότι οι ελεύθερες ρίζες δεν επιτελούν και χρήσιμες λειτουργίες, όπως στην αποδόμηση των φαρμάκων, στη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης στο ανοσοποιητικό. Σε φυσιολογικές συνθήκες υπάρχει στον

οργανισμό μια προστασία από τις ελεύθερες ρίζες, όπως αυτή που προσφέρουν ορισμένα ένζυμα και διάφορα αντιοξειδωτικά μόρια. Όταν η ισορροπία ανάμεσα στις ελεύθερες ρίζες και την αντιοξειδωτική άμυνα διαταραχτεί, τότε οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να συμβάλλουν στην ανάπτυξη διάφορων ασθενειών. Τότε προκύπτει ένα πρόβλημα επαγωγής της δράσης των ελευθέρων ριζών πέραν των φυσιολογικών τους λειτουργιών με αποτέλεσμα, αυτό που μπορεί να προκληθεί, είναι η αναστολή δράσης ορισμένων ενζύμων, η οξείδωση των λιπιδίων, η καταστροφή της δομής του κυτταρικού DNA ή άλλες κυτταροτοξικές δράσεις.

Αν φανταστούμε έναν οργανισμό σαν μια ορισμένη περιοχή του οικοσυστήματος που οφείλει να προστατεύεται από «εξωτερικούς εχθρούς», θα βρούμε ένα ενδιαφέρον παράδειγμα για τη σημασία των ελευθέρων ριζών. Ένας τέτοιος υποθετικός οργανισμός δέχεται συχνά επιθέσεις από το περιβάλλον του, μικρόβια, ιούς, συναισθηματικές πιέσεις, stress, ξένα μόρια, όπως φάρμακα, συντηρητικά τροφίμων, ακτινοβολία (που υδρολύει το μόριο του νερού) και παράγοντες μόλυνσης από το περιβάλλον, όπως κάπνισμα, λιπάσματα, ζιζανιοκτόνα κλπ.

Αυτού του είδους οι «εισβολείς» μπορεί να αποκρουστούν άμεσα και «σιωπηρά» από το αμυντικό σύστημα χωρίς να «δώσουν» συμπτώματα ή μπορεί να προκαλέσουν καταρχήν μια τοπικής έκτασης περιορισμένη βλάβη. Ο οργανισμός μας, προσπαθεί τότε να περικυκλώσει και να καθηλώσει τον «εχθρό» στη συνοριακή ζώνη πριν προχωρήσει στα ενδότερα τμήματα. Τότε ασφαλώς υπάρχουν «μάχες» και θύματα και παράγονται συμπτώματα. Οι οξειδωτικές αντιδράσεις είναι μέρος της προσπάθειας καταστροφής των εισβολέων και οι ελεύθερες ρίζες παράγονται στη διαδικασία βομβαρδισμού του εχθρού.

Αν την μάχη κερδίσει ο οργανισμός, τα συμπτώματα θα υποχωρήσουν, όπως κλείνει μια πληγή και τα υποπροϊόντα, οι «ζημιές» και το πεδίο της μάχης θα πρέπει να «καθαριστούν» από τα αντιοξειδωτικά. Τα αντιοξειδωτικά είναι οι «σκούπες», οι συλλέκτες ελευθέρων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες παραμένουν σαν νάρκες που πρέπει να εξουδετερωθούν σε καιρό ειρήνης. Αν πάλι, ο εχθρός δεν απωθηθεί, θα περιπέσουμε σε μια κατάσταση χρόνιας νόσου με μια δυναμική ισορροπία απωλειών που θα συνεχίζονται. Αυτό το υποθετικό σχήμα μας δίνει μια ιδέα για τον ρόλο των ελευθέρων ριζών.



## 5. Αντιοξειδωτικά

Ως αντιοξειδωτικά χαρακτηρίζονται οι ουσίες εκείνες που εμποδίζουν τις αντιδράσεις των ελευθέρων ριζών προστατεύοντας έτσι τον οργανισμό από την επιβλαβή δράση των τελευταίων.

Σύμφωνα με την υπόθεση των ελευθέρων ριζών, οι σχετιζόμενες με την ηλικία αλλαγές συμβαίνουν ως αποτέλεσμα της αδυναμίας του οργανισμού να ανταπεξέλθει στο οξειδωτικό στρες που δημιουργείται κατά τη διάρκεια της ζωής. Ως οξειδωτικό στρες ορίζεται η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών ουσιών σε βάρος των δεύτερων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να προκαλούνται οξειδωτικές βλάβες σε μόρια όπως το DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες. Επίσης, επί μακράν προσβολή ενός οργάνου από ελεύθερες ρίζες, το οποίο είναι ήδη ευαίσθητο στο οξειδωτικό στρες, παρατηρούνται οργανικές δυσλειτουργίες. Είναι γνωστό ότι οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να αυξηθούν από εξωμεταβολικές (π.χ. μόλυνση, ακτινοβολία, τοξίνες κ.τ.λ.) ή ενδομεταβολικές πηγές. Από τις πιο σημαντικές βιολογικές πηγές ελευθέρων ριζών είναι αυτές που οδηγούν στη δημιουργία ( $O_2$ ) από μεταφορά ηλεκτρονίων στις μιτοχονδριακές μεμβράνες. Για τη μετατροπή του οξυγόνου σε νερό απαιτείται μεταφορά ηλεκτρονίων. Κατά τις αντιδράσεις αυτές παράγονται ( $HO_2$ ) (υδροπεροξυλική ρίζα), ( $H_2O_2$ ) (υπεροξείδιο του υδρογόνου) και ( $OH^*$ ) (ρίζα υδροξυλίου) που είναι το πιο δραστικό προ-οξειδωτικό. Άλλες κυτταρικές πηγές ελευθέρων ριζών είναι τοηπατικό μικρόσωμα και οι πυρηνικές μεμβράνες οι οποίες περιέχουν συστήματα μεταφοράς ηλεκτρονίων που μπορούν να παράγουν ελεύθερες ρίζες.

### 5.1. Κατάταξη αντιοξειδωτικών ουσιών και μηχανισμός δράσης

Τα αντιοξειδωτικά χωρίζονται σε δύο κατηγορίες, τα πρωτοταγή και δευτεροταγή αντιοξειδωτικά.

### Πρωτοταγή αντιοξειδωτικά

Τα πρωτοταγή αντιοξειδωτικά διακόπτουν τις αντιδράσεις διάδοσης των ελευθέρων ριζών παρέχοντας άτομα υδρογόνου στις ελεύθερες ρίζες.

Σ' αυτή την κατηγορία εντάσσονται φαινολικές ενώσεις όπως ΒΗΑ (βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη), ΒΗΤ (βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο), ΤΒΗQ (δι-τριτ.-βούτυλο-υδροκινόνη), ΡG (προπυλικός εστέρας γαλλικού οξέος), τοκοφερόλες, καφεϊκό οξύ, καρνοσόλη, ροσμαρινικό οξύ κ.ά.

Οι τοκοφερόλες ανήκουν στα φυσικά αντιοξειδωτικά. Τέσσερα ομόλογα είναι γνωστά – η α, β, γ και δ-τοκοφερόλη – που η αντιοξειδωτική τους ικανότητα αυξάνεται από το α-ομόλογο προς το δ, εν αντιθέσει με τη βιταμινική τους δράση που ελαττώνεται κατά την ίδια σειρά.

Οι τοκοφερόλες δρουν ως βιολογικά αντιοξειδωτικά, δηλαδή προστατεύουν βιολογικά συστήματα όπως κύτταρα ή όργανα από βλάβες οι οποίες προκαλούνται από την έκθεση τους σε συνθήκες αυξημένου οξειδωτικού στρες.

Όσον αφορά στα φαινολικά αντιοξειδωτικά αυτά εμφανίζουν αυξημένη δράση όταν χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό. Το φαινόμενο αυτό λέγεται συνέργεια ή συνεργισμός.

### Δευτεροταγή αντιοξειδωτικά

Σ' αυτή την κατηγορία ανήκουν κάποιες ομάδες αντιοξειδωτικών μεταφορετικές ιδιότητες:

1. Οι δεσμευτές μετάλλων δεσμεύουν μέταλλα τα οποία με μεταφορά ηλεκτρονίου δημιουργούν ελεύθερες ρίζες. Τέτοιες ενώσεις είναι τα οξέα ή τα παράγωγα τους που σχηματίζουν χηλικές ενώσεις, όπως το EDTA, το κιτρικό και το φωσφορικό οξύ, άλατα κ.ά.
2. Οι δεσμευτές οξυγόνου αντιδρούν με το οξυγόνο και ελαττώνουν τη συγκέντρωσή του σ' ένα κλειστό σύστημα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα το ασκορβικό οξύ και οι εστέρες του.
3. Επίσης, στην κατηγορία των δευτεροταγών αντιοξειδωτικών εντάσσονται τα αναγωγικά, τα οποία αναγεννούν φαινόλες και εμφανίζουν το φαινόμενο του συνεργισμού. Το ασκορβικό οξύ, με τη μορφή εστέρων με λιπαρά οξέα (για να είναι

λιποδιαλυτό) πιστεύεται ότι αναγεννά τα φαινολικά αντιοξειδωτικά, παρέχοντας υδρογόνο στις φαινόξυ-ρίζες και έτσι έχει μία έμμεση δράση ως αντιοξειδωτικό. Ως αναγωγικό, το ασκορβικό οξύ μεταφέρει άτομα υδρογόνου στις κινόνες, που σχηματίζονται στην ενζυμική αμαύρωση των φαινολικώνουσιών και αυτό παρέχει μία προστασία στις πρόσφατα κομμένες επιφάνειες των φρούτων και λαχανικών.

4. Ένας άλλος μηχανισμός δράσης των δευτερογενών αντιοξειδωτικών είναι ως αποσβέστες διηγευμένου (singlet) οξυγόνου, οι οποίοι ενεργοποιούν το μονήρες οξυγόνο. Εδώ ανήκουν οι τοκοφερόλες και το β-καροτένιο.

5. Κάποια ένζυμα λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά, απομακρύνοντας ενεργά είδη οξυγόνου. Τέτοια ένζυμα είναι η δισμουτάση σουπεροξειδίου, η υπεροξειδάση γλουταθειόνης, η οξειδάση της γλυκόζης και η καταλάση.

6. Τέλος, σ' αυτή την κατηγορία ανήκουν τα αντιοξειδωτικά με πολλαπλή ή μη πλήρως γνωστή δράση. Τέτοια είναι τα φωσφολιπίδια και τα προϊόντα των αντιδράσεων Maillard.

Τα κύτταρα μας χρόνο με το χρόνο «σκουριάζουν» αφού είναι εκτεθειμένα στην διαδικασία της οξείδωσης. Στα κύτταρα έχουμε αντιδράσεις του οξυγόνου με μια σειρά από χημικές ενώσεις. Το οξυγόνο, έχει την ιδιότητα να τους «κλέβει» ένα ηλεκτρόνιο για να ολοκληρώσει το χημικό του τύπο με αποτέλεσμα να αφήνει τις χημικές ενώσεις «αποδυναμωμένες». Έτσι δημιουργείται μια σειρά από χημικές ενώσεις γνωστές ως ελεύθερες ρίζες που τους λείπει ένα ηλεκτρόνιο και το αναζητούν όπου μπορούν, προκαλώντας έτσι σοβαρές βλάβες. Παρά το ότι ο οργανισμός μας διαθέτει ισχυρούς μηχανισμούς εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών δεν καταφέρνει πάντα να τις αντιμετωπίσει με επιτυχία λόγω του μεγάλου αριθμού τους. Εκεί λοιπόν χρειάζονται τα αντιοξειδωτικά. Προσφέρουν στις ελεύθερες ρίζες το ηλεκτρόνιο που τους λείπει και έτσι εμποδίζουν τη δράση τους.

Πρόκειται για ουσίες που κατά κάποιο τρόπο «θυσιάζονται» στον αγώνα που δίνει ο οργανισμός στην καταπολέμηση των ελευθέρων ριζών. Προσφέρουν το ηλεκτρόνιο τους κι έτσι συνδέονται με την ελλιπή χημική ένωση δημιουργώντας μια ολοκληρωμένη χημική αλυσίδα. Η κάθε μια από αυτές τις ουσίες ενεργεί και εξουδετερώνει συγκεκριμένη ομάδα ελευθέρων ριζών, ενισχύοντας τους ήδη υπάρχοντες μηχανισμούς εξουδετέρωσης του οργανισμού.

Εάν δεν αντιμετωπιστούν οι ελεύθερες ρίζες θα προκαλέσουν πολύ μεγάλα προβλήματα. Στην αρχή αναζητούν το ηλεκτρόνιο στον περιβάλλοντα χώρο των

κυττάρων. Αν όμως δεν βρουν αυτό που χρειάζονται προχωρούν περισσότερο και «χτυπούν» τον πυρήνα τους, εκεί όπου βρίσκεται το γενετικό υλικό μας ,όλες δηλαδή οι πολύτιμες πληροφορίες, δημιουργώντας σοβαρές αλλοιώσεις.

Τα τελευταία χρόνια έχει επιστημονικά αποδειχθεί ότι υπάρχει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις ελεύθερες ρίζες (οξειδωτικό στρες) και την εμφάνιση διαφόρων μορφών καρκίνου.

Τα αντιοξειδωτικά, συμβάλουν ουσιαστικά στην προστασία του οργανισμού από τις καταστροφικές ελεύθερες ρίζες. Τις δεσμεύουν και έτσι ελαττώνεται η δυνατότητά τους να καταστρέφουν κύτταρα και ιστούς.

Το ενδιαφέρον για τα αντιοξειδωτικά είναι μεγάλο, καθώς η μεγάλη αντιοξειδωτική δράση των φυτικών ουσιών και η καλύτερη απορρόφησή τους από τον ανθρώπινο οργανισμό σε σύγκριση με αυτή των φαρμάκων είναι από τους κύριους παράγοντες, που οδηγούν στη μακροζωία.

## **6. Αντιοξειδωτικές ουσίες φυτικής προέλευσης με δράση έναντι του καρκίνου**

Τα φυτά, εκτός από τους υδατάνθρακες, τα λίπη και τις πρωτεΐνες, παράγουν και μια μεγάλη ποικιλία οργανικών συστατικών όπως ορμόνες, φωτοσυνθετικές χρωστικές (χλωροφύλλες, καροτενοειδή), οργανικά οξέα (καφεϊκό, νικοτινικό, κουμαρικό κ.α.), κηροί, ελαστικό κόμμι, αιθέρια έλαια, αλκαλοειδή (ατροπίνη, κολχικίνη) κ.α. Τα προϊόντα αυτά αναφέρονται ως δευτερογενή προϊόντα ή **φυτοχημικά**.

Με τον όρο φυτοχημικά ορίζονται οι χημικές ουσίες που παράγονται στα φυτά και μπορούν να επηρεάσουν την υγεία, αλλά δεν είναι απαραίτητα θρεπτικά συστατικά.

Τα φυτοχημικά είναι μη θρεπτικές χημικές ουσίες των φυτών που έχουνπροστατευτικές ή προληπτικές ιδιότητες για πολλές ασθένειες. Αρχικάταξινομήθηκαν ως βιταμίνες, όμως αυτή η άποψη ήταν λάθος και τώρα οι φυτοχημικές ουσίες ταξινομούνται με βάση τη μοριακή τους δομή και με τη λειτουργία που εκτελούν στο σώμα. Τα φυτοχημικά προστατεύουν τα φυτά από τα βακτήρια, τους ιούς και τους μύκητες. Δεν είναι ουσιαστικές θρεπτικές ουσίες και δεν απαιτούνται από το ανθρώπινο σώμα για τη στήριξη της ζωής. Οι

ερευνητές ανακάλυψαν ότι η κατανάλωση φυτοχημικών ουσιών ως τμήμα της διατροφής του ανθρώπου μπορεί να αποτρέψει διάφορες ασθένειες όπως τον καρκίνο. Τα φυτοχημικά, στην συγκεκριμένη περίπτωση, επιβραδύνουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων προκαλώντας απόπτωση (κυτταρική αυτοκτονία), αναστέλλοντας ένζυμα **φάσης 1** (ένζυμα που μετατρέπουν βλαβερές ουσίες σε καρκινογόνες), και επάγοντας ένζυμα **φάσης 2** (ένζυμα που μπορούν να προσκολλήσουν καρκινογόνα σε μόρια διευκολύνοντας την απέκκριση τους).

Οι ενώσεις που προέρχονται από τα φυτά και εμφανίζουν χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις ακόλουθες ομάδες :

1. Πολυφαινολικές ενώσεις
2. Τερπένια
3. Σουλφυδο-ενώσεις
4. Γλυκοσινολάτες - Ισοθειοκυανάτες
5. Αλκαλοειδή
6. Χλωροφύλλη και τα παράγωγά της
7. Σάκχαρα και παράγωγα σακχάρων
8. Λιπαρά οξέα
9. Άλλες ενώσεις

### **6.1. Πολυφαινολικές ενώσεις**

Οι πολυφαινόλες αποτελούν μια μεγάλη ομάδα μη βιταμινικών αντιοξειδωτικών, με αξιοσημείωτο ενδιαφέρον στην αντιμετώπιση ασθενειών και την προαγωγή της υγείας. Το γεγονός αυτό έχει απασχολήσει τους ερευνητές τα τελευταία ιδιαίτερα χρόνια. Οι θετικές τους επιδράσεις, όπως και η ανάγκη για αντικατάσταση των συνθετικών αντιοξειδωτικών με ακίνδυνα για τον οργανισμό φυσικά αντιοξειδωτικά, όπου ανήκουν και οι πολυφαινόλες, καθιστά τη μελέτη τους ιδιαίτερα ενδιαφέροντα και επίκαιρη.

Με τον όρο πολυφαινόλες περιγράφεται μια μεγάλη ομάδα φαινολικών ενώσεων, ευρέως διαδεδομένων στο φυτικό βασίλειο. Σήμερα είναι γνωστές περισσότερες από 8000 φαινολικές δομές. Αποτελούν κυκλικά παράγωγα του βενζολίου και περιέχουν ελεύθερες ομάδες υδροξυλίου στο βενζολικό τους δακτύλιο.



Οι φυτικές πολυφαινόλες μπορούν να κυμαίνονται από απλά μόρια, όπως οι φαινόλες και τα φαινολικά οξέα, έως υψηλά πολυμερισμένες ενώσεις, όπως οι ταννίνες. Απατώνται κυρίως σε συζευγμένη μορφή, όπου ένα ή περισσότερα μόρια σακχάρου συνδέονται είτε με τις ομάδες υδροξυλίου είτε με τα άτομα άνθρακα του αρωματικού δακτυλίου. Τα σάκχαρα είναι δυνατόν να βρίσκονται με τη μορφή μονοσακχαριτών, δισακχαριτών ή ακόμη και ολιγοσακχαριτών. Συνήθως στο μόριο των πολυφαινολών περιέχεται η γλυκόζη αλλά και η γαλακτόζη, η ραμνόζη, η ξυλόζη και η αραβινόζη. Συνδέσεις όμως και με άλλες ενώσεις όπως καρβοξυλικά και οργανικά οξέα, αμίνες, λιπίδια και άλλες φαινόλες είναι επίσης κοινές.

Οι πολυφαινολικές ενώσεις είναι ευρέως διαδεδομένες στα φυτικά προϊόντα και διακρίνονται σε τουλάχιστον δεκατέσσερις μεγάλες κατηγορίες: απλές φαινόλες, βενζοκινόνες, φαινολικά οξέα, ακετοφαινόλες, φαινυλοξικά οξέα, φαινυλοπροπανοειδή, (υδροξυ)κιναμμωμικά οξέα, κουμαρίνες, χρωμόνες, ναφθοκινόνες, ξανθόνες, στυλβένια, ανθρακινόνες, φλαβονοειδή και λιγνάνες. Οι κυριώτερες και πιο μελετημένες κατηγορίες των φαινολικών ενώσεων αποτελούν οι απλές φαινόλες, τα φαινολικά οξέα, τα φλαβονοειδή, τα στυλβένια και οι λιγνάνες.

Οι φαινολικές ενώσεις παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην πρόληψη διαφόρων παθολογικών καταστάσεων όπως ο καρκίνος, και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι έχουν την ικανότητα να δρουν ως «δεσμευτές» ελευθέρων ριζών.

Οι πολυφαινόλες παρεμβαίνουν και αναστέλλουν την οξειδωση μέσω ελευθέρων ριζών με 3 τρόπους:

(α) Αντιδρούν και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται στον οργανισμό. Έτσι, καθίστανται οι ίδιες ελεύθερες ρίζες, που είναι όμως πολύ σταθερές λόγω της πολυφαινολικής δομής που μέσω συντονισμού σταθεροποιείται σημαντικά.

(β) Δρουν ως δεσμευτές μεταλλικών ιόντων τα οποία συχνά είναι απαραίτητα της οξειδωσης, μέσω της δημιουργίας ενός χηλικού συμπλόκου.

(γ) Αναγεννούν ένα από τα σημαντικότερα αντιοξειδωτικά του οργανισμού, τη βιταμίνη Ε.

Η αντιοξειδωτική ικανότητα των πολυφαινολών εξαρτάται πολύ από τη δομή της πολυφαινόλης. Αντιοξειδωτική δράση παρουσιάζουν οι ortho- και para-δифαινολικές ενώσεις, ενώ η φαινόλη είναι αδρανής ως αντιοξειδωτικό.

Κατά τη διάρκεια του σχηματισμού και της ανάπτυξης πολλών μορφών καρκίνου γίνονται διαφορές οξειδωτικές αντιδράσεις που έχουν καθοριστικό ρόλο στη καρκινογένεση. Αυτές οι αντιδράσεις συμπεριλαμβάνουν τη δημιουργία ενεργών ριζών οξυγόνου, όπως υδροξυλίου και υπεροξειδίου του υδρογόνου, οι οποίες ελέγχουν το διπλασιασμό των κυττάρων και μπορεί να επηρεάζουν μηχανισμούς απόπτωσης αυτών. Τα αντιοξειδωτικά, όπως οι πολυφαινόλες, ανταγωνίζονται δυναμικά τους καθοριστικούς παράγοντες της καρκινογένεσης. Κατ'ακρίβεια, τα νέα δεδομένα δείχνουν ότι αυτή η δράση των αντιοξειδωτικών μπορεί να μειώσει τα κακοήθη, αλλά και τα καλοήθη καρκινικά κύτταρα που έχουν ήδη δημιουργηθεί.

### **6.1.1.Απλές φαινόλες**

Στην κατηγορία των απλών φαινόλων ανήκουν οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες ή αλλιώς βιταμίνη Ε και ανήκουν στις λιποδιαλυτές βιταμίνες. Συγκεκριμένα, οι τοκοφερόλες απαντώνται στα φυτά, σε ζωικής προέλευσης τρόφιμα και σε μερικά είδη άλγης. Οι πλουσιότερες πηγές της βιταμίνης βρίσκονται σε μη επεξεργασμένα εδάδιμα φυτικά έλαια, συμπεριλαμβανομένου του σιτέλαιου, του ηλιέλαιου, του βαμβακέλαιου, του ελαιολάδου και του έλαιου canola. Σε αυτά τα έλαια, περίπου το 50% της περιεκτικότητας σε τοκοφερόλες απαντάται με την μορφή της α-τοκοφερόλης. Το σογιέλαιο και το καλαμποκέλαιο περιέχουν περίπου δέκα φορές περισσότερο γ-τοκοφερόλη από ότι α-τοκοφερόλη. Άλλα τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη Ε περιλαμβάνουν τα μη επεξεργασμένα δημητριακά, τα φρούτα, τα καρύδια και τα λαχανικά.

Η κύρια πηγή των τοκοτριενολών είναι τα φυτικά έλαια και καλύτερες πηγές αποτελούν το φοινικέλαιο, το έλαιο καρύδας και το έλαιο από πίτουρο ρυζιού. Οι τοκοτριενόλες απαντώνται επίσης σε καρπούς δημητριακών όπως η βρώμη, το κριθάρι και η σίκαλη. Φυτικά έλαια όπως το λάδι canola, το βαμβακέλαιο, το ελαιόλαδο, το φυστικέλαιο, το σογιέλαιο και το ηλιέλαιο περιέχουν ελάχιστη έως καμία ποσότητα τοκοτριενολών. Το αραβοσιτέλαιο περιέχει μικρές ποσότητες τοκοτριενολών. Όλες οι φυτικής προέλευσης τοκοτριενόλες είναι λιποδιαλυτές ενώσεις.

Η βιταμίνη Ε έχει ζωτικό ρόλο στην προστασία του οργανισμού ενάντια στη δράση των δραστικών μορφών οξυγόνου που σχηματίζονται μεταβολικά ή που συναντώνται στο περιβάλλον. Πρόκειται για σύμπλεγμα βιταμινών, το οποίο αποτελείται από τέσσερις τοκοφερόλες και τέσσερις συγγενείς δομικά τοκοτριενόλες.

Διαφέροντας η μία από την άλλη κατά τον αριθμό και τη θέση των ομάδων μεθυλίου (CH<sub>3</sub>) γύρω από το δακτύλιο, στη σειρά αυτές είναι: η α-, η β-, η γ- και η δ- τοκοφερόλη, καθώς και η α-, η β-, η γ- και η δ- τοκοτριενόλη. Οι τοκοφερόλες και οι τοκοτριενόλες διαφέρουν ως προς την παρουσία διπλών δεσμών στην πλευρική αλυσίδα. Οι α, β, γ, δ τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την υποκατάσταση του χρωμανικούδακτυλίου.

Η α-τοκοφερόλη παρουσιάζει τη μεγαλύτερη δραστικότητα βιταμίνης Ε και ακολουθεί η β-τοκοφερόλη η οποία ωστόσο έχει μεγαλύτερη δραστικότητα από τη γ- και δ-. Δηλαδή η αντιοξειδωτική τους ικανότητα αυξάνεται από το α-ομόλογο προς το δ-, αντίθετα με τη βιταμινική τους δράση που ελαττώνεται κατά την ίδια σειρά. Από τις τοκοτριενόλες, μόνο το α- βιταμερές έχει σημαντική δραστικότητα. Η α- τοκοτριενόλη έχει δραστικότητα ελαφρώς χαμηλότερη από τη β- τοκοφερόλη. Οι βιολογικές δραστικότητες της γ- και της δ- τοκοτριενόλης δεν είναι γνωστές.

Η βιταμίνη Ε είναι το πιο σημαντικό λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό που βρίσκεται στο κύτταρο. Βρίσκεται στη λιπιδική στοιβάδα των κυτταρικών μεμβρανών, όπου και προστατεύει τα ακόρεστα φωσφολιπίδια των μεμβρανών από την οξειδωτική προσβολή, η οποία προκαλείται από τις δραστικές μορφές οξυγόνου και άλλες ελεύθερες ρίζες. Η λειτουργία αυτή της βιταμίνης Ε οφείλεται στην ιδιότητα που έχει να μειώνει τη δραστικότητα αυτών των ριζών μετατρέποντας τις σε αβλαβείς μεταβολίτες, δίνοντας τους ένα ηλεκτρόνιο. Αυτή η διαδικασία ονομάζεται συλλογή ελευθέρων ριζών. Με τον τρόπο αυτό προστατεύει τα κύτταρα από τοξικές ενώσεις που σχηματίζονται από την οξείδωση των πολυακόρεστων λιπών.

Επιπλέον, πιστεύεται ότι η βιταμίνη Ε ασκεί προστατευτική δράση κατά του καρκίνου. Προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες από την οξειδωτική επίδραση των ελεύθερων ριζών, η οποία μπορεί να προκαλέσει καρκίνο. Επίσης, μπορεί να εμποδίσει το σχηματισμό των νιτροζαμινών, που είναι καρκινογόνες ουσίες που σχηματίζονται στο στομάχι από νιτρικές ενώσεις που περιέχονται σε τρόφιμα που



καταναλώνονται (NationalInstitutesofHealth, Officeofdietarysupplements, 2004). Θεωρείται ότι μπορεί να προστατεύσει από καρκίνους που προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό από υπολειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος (American Health Association, 2004), καθώς και να μειώσει τους θανάτους από καρκίνο της ουρήθρας, όταν προσλαμβάνεται σε κανονικές ποσότητες σε μορφή συμπληρωμάτων για πάνω από 10 χρόνια (American Cancer Society, 1998).

Ένας μεγάλος αριθμός μελετών σε ζώα και σε ανθρώπους, έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Ε προστατεύει αποτελεσματικά από την ανάπτυξη καρκίνων, όπως του στόματος, του παχέος εντέρου, του δέρματος, του πνεύμονος και του μαστού. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της δράσης της βιταμίνης Ε στην καρκινογένεση δεν είναι ακόμα σαφής, έχει διατυπωθεί η θεωρία ότι η αντικαρκινογόνος δράση της βιταμίνης Ε οφείλεται σε ένα αριθμό από διαφορετικούς βιοχημικούς μηχανισμούς. Για παράδειγμα, η προφύλαξη κατά του καρκίνου του δέρματος που επιτυγχάνεται από τη βιταμίνη Ε, πιστεύεται ότι προέρχεται από την ικανότητά της να προλαμβάνει τις τοξικές επιδράσεις που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες κατά την καρκινογένεση από ακτινοβολία. Η προστασία κατά του καρκίνου του παχέοςεντέρου που παρέχεται από τη βιταμίνη Ε, θεωρείται ότι προέρχεται απόαντιοξειδωτικές δράσεις της βιταμίνης Ε. Οι παράγοντες που ενοχοποιούνται για τηδημιουργία τοξικών ελευθέρων ριζών οξυγόνου στο παχύ έντερο περιλαμβάνουν τηνεντερική χλωρίδα, βακτήρια των κοπράνων, διαιτητικούς παράγοντες όπωςπολυακόρεστα λιπαρά οξέα και ενδογενείς μεταβολίτες. Επιπροσθέτως, ελεύθερεςρίζες οξυγόνου όπως διοξείδιο του αζώτου (NO<sub>2</sub>) παράγονται από φλεγμονώδηκύτταρα που βρίσκονται στο παχύ έντερο. Όπως φαίνεται από *in vitro* μελέτες και από μελέτες σε ζώα, η παραγωγή των καρκινογόνων νιτροζαμινών αναστέλλεταιαποτελεσματικά από τη βιταμίνη Ε. Υπάρχουν αρκετά στοιχεία που δείχνουν ότι οκίνδυνος καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται από τις μεταλλάξεις πουπροκαλούνται από ελεύθερες ρίζες. Η βιταμίνη Ε ίσως είναι η αποτελεσματικότερηαντιοξειδωτική ουσία που δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες που γνωρίζουμε σήμερα καιφαίνεται να μειώνει τη δημιουργία των ελευθέρων ριζών στο παχύ έντερο και ναπροστατεύει κατά της ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου.

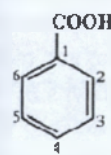
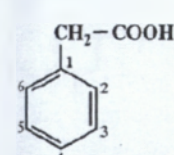
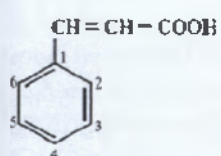
Η βιταμίνη Ε έχει βρεθεί ότι αναστέλλει τις βλάβες που προκαλούνται στο DNA στα πλαίσια της καρκινογένεσης και της αύξησης των όγκων. Επίσης η βιταμίνη

Ε ίσως επιβραδύνει την καρκινογένεση μέσω της διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος προκειμένου αυτό να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

Ωστόσο, οι αντικαρκινικές δράσεις της βιταμίνης Ε δεν υποστηρίζονται από όλες τις μελέτες, ίσως λόγω των δυσχερειών στον προσδιορισμό της διαιτητικής πρόσληψης στις επιδημιολογικές μελέτες και άλλων σχετικών προβλημάτων. Συνεπώς, πολλοί ερευνητές συμπεραίνουν ότι δεν είναι δυνατόν να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα όσον αφορά στη σχέση μεταξύ της βιταμίνης Ε και του καρκίνου μέχρις ότου δημοσιευτούν τα τελικά συμπεράσματα των συνεχιζόμενων μελετών παρέμβασης μεγάλης κλίμακας.

### 6.1.2. Φαινολικά οξέα

Τα φαινολικά οξέα, είναι αρωματικά οξέα τα οποία είναι κυρίως υδροξυλιωμένα παράγωγα του βενζοϊκού οξέος ή του κινναμωμικού οξέος. Τα δεύτερα απαντούν συνήθως δεσμευμένα με την μορφή εστέρων ή γλυκοζιτών.

Γενική δομή	Υδροξυ-παράγωγα	Υποκαταστάτης
 <p>Βενζοϊκό οξύ</p>	Υδροξυβενζοϊκό οξύ Βανιλικό οξύ Σαρινγικό οξύ Πρωτοκατεχικό οξύ Γαλλικό οξύ	4-OH 4-OH, 3-OCH <sub>3</sub> 4-OH, 3,5-OCH <sub>3</sub> 3,4-OH 3,4,5-OH
 <p>Φαινυλοξικό οξύ</p>	π-Υδροξυφαινυλοξικό οξύ Ομοβανιλικό οξύ	4-OH 4-OH, 3-OCH <sub>3</sub>
 <p>Κινναμωμικό οξύ</p>	ο-Κουμαρικό οξύ π-Κουμαρικό οξύ Καφεϊκό οξύ Φερούλικό οξύ Σιναπικό οξύ Χλωρογενικό οξύ Ροσμαρινικό οξύ	2-OH 4-OH 3,4-OH 4-OH, 3-OCH <sub>3</sub> 4-OH, 3,5-OCH <sub>3</sub> Εστέρας του καφεϊκού με κινικό οξύ Διμερές του καφεϊκού οξέος

Δομή των φαινολικών οξέων. (Παπαγεωργίου, 2005)

Σχετικά με την χημειοπροφυλακτική και την αντιοξειδωτική τους δράση, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες, όμως κυρίως για το καφεϊκό, το χλωρογενικό, το φερουλικό, το πρωτοκατεχικό και το ελλαγικό οξύ.

## **Καφεϊκό και Φερουλικό Οξύ**

Το καφεϊκό οξύ, απαντάται στα φυτά κυρίως με την εστεροποιημένη του μορφή και καλείται χλωρογενικό οξύ. Ενώ το φερουλικό οξύ είναι ένα φαινολικό οξύ το οποίο απαντάται ευρέως στον φλοιό του ρυζιού.

Το καφεϊκό και το φερουλικό οξύ, επιδεικνύουν αξιοσημείωτη προστατευτική δράση κατά της καρκινογένεσης, πιθανότατα μέσω της παρεμπόδισης του σχηματισμού των N-νιτροσοπροϊόντων στον οργανισμό. Σε *in vitro* πειράματα, τα οξέα αυτά έδειξαν ότι αντιδρούν με N0<sub>2</sub>, ενώ σε *in vivo* δοκιμασίας ανέστειλαν το σχηματισμό της νιτροζαμίνης. Αντίστοιχα, σε προσομοιώσεις του γαστρικού υγρού, τα οξέα αυτά αντέδρασαν ταχύτατα και ποσοτικά με ισομοριακή ποσότητα NaN0<sub>2</sub>.

Τέλος θα πρέπει να σημειωθεί ότι όσο στα *in vivo* όσο και στα *in vitro* πειράματα, το καφεϊκό πάντοτε παρουσίασε υψηλότερη δραστηριότητα σε σύγκριση με το φερουλικό.

Επίσης το καφεϊκό οξύ σε *in vitro* μελέτες έδειξε ότι αλληλεπιδρά με τον δισθενή σίδηρο και εμποδίζει την οξείδωση του DNA.

## **Πρωτοκατεχικό οξύ**

Επιστημονικά στοιχεία σχετικά με τον ακριβή μηχανισμό δράσης του πρωτοκατεχικού οξέος δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής. έχει βρεθεί ότι εμφανίζει χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου σε διάφορα όργανα του γαστρεντερικού συστήματος όπως στην στοματική κοιλότητα, το ήπαρ, καθώς και στην ουροδόχο κύστη, αναστέλλοντας της καρκινογενετική δράση διαφόρων καρκινογόνων παραγόντων.

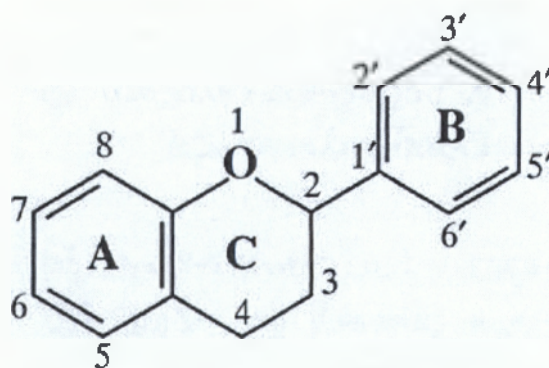
## Ελλαγικό οξύ

Στα φυτά το ελλαγικό οξύ υπάρχει στην μορφή ελλαγιταννίνης, η οποία είναι ελλαγικό οξύ δεσμευμένο με μόριο σακχάρου. Το ελλαγικό οξύ είναι το κύριο συστατικό αρκετών φυτών που φέρουν ταννίνες, που παράγουν την κατηγορία ταννινών γνωστές ως γαλλοταννίνες, οι οποίες, όταν υδρολύονται, δίνουν ελλαγικό οξύ και γαλλικό οξύ.

Μελέτες έχουν δείξει την αντικαρκινική δραστηριότητα του ελλαγικού οξέος σε καρκινικά κύτταρα του μαστού, οισοφάγου, δέρματος, εντέρου, προστάτη, και παγκρέατος. Ειδικότερα, το ελλαγικό οξύ αποτρέπει την καταστροφή του P53 γονιδίου από καρκινικά κύτταρα. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι το ελλαγικό οξύ προκαλεί απόπτωση (κυτταρικό θάνατο) σε καρκινικά κύτταρα. Το ελλαγικό οξύ δεσμεύει μόρια που προκαλούν καρκίνο καθιστώντας τα ανενεργά. Επιπλέον, το ελλαγικό οξύ έχει δείξει χημειοπροστατευτική επίδραση σε καρκίνους που προκαλούνται από χημικά.

### 6.1.3.Φλαβονοειδή

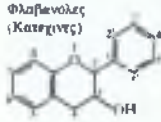
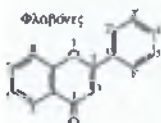
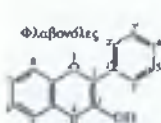
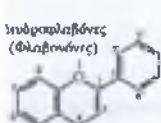
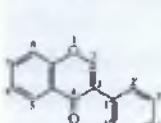
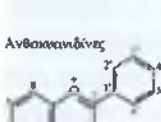
Τα φλαβονοειδή αποτελούν τη μεγαλύτερη τάξη των φαινολικών ενώσεων. Οι ενώσεις αυτές περιέχουν φαινολικά υδροξύλια συνδεδεμένα στους δακτύλιους A, B και C.



Γενική δομή των φλαβονοειδών.

(Παπαγεωργίου, 2005)

Τα φλαβονοειδή αποτελούν μια από τις πιο σημαντικές κατηγορίες πολυφαινολών. Περιλαμβάνουν τις φλαβανόλες (κατεχίνες), φλαβονόλες (π.χ. κερκετίνη), φλαβόνες, φλαβανόνες, ισοφλαβόνες, ανθοκυανιδίνες, προανθοκυανιδίνες και χαλκόνες. Στο Σχήμα που ακολουθεί δίνεται η δομή των κυριότερων φλαβονοειδών.

Γενική δομή	Φλαβονοειδές	Υποκαταστάτες
 <p>Φλαβανόλες (Κατεχίνες)</p>	(+)-Κατεχίνη (-)-Επικατεχίνη 3-Γαλλούλο-επικατεχίνη	3,5,7,3',4'-OH 3,5,7,3',4'-OH 5,7,3',4'-OH, 3-γαλλικό
 <p>Φλαβόνες</p>	Χρυσίνη Απιγενίνη Λουτεολίνη 4',7-διγλυκωσίδιο-λουτεολίνης	5,7-OH 5,7,4'-OH 5,7,3'-OH, 4'-OH 5,4'-OH, 4',7-γλυκώζη
 <p>Φλαβονόλες</p>	Καμπερόλη Κερκετίνη Μυρικετίνη Ταμαριξετίνη	3,5,7,4',-OH 3,5,7,3', 4',-OH 3,5,7,3', 4',5',-OH 3,5,7,3',-OH, 4'-OCH <sub>3</sub>
 <p>Ισοφλαβονόλες (Φλαβονόλες)</p>	Ναριγγενίνη Ναριγγίνη Ταξιφολίνη Εσπεριδίνη	5,7,4'-OH 5, 4'-OH, 7-ραμνογλυκώζη 3,5,7,3',4' OH 5,7,3',4'-OH
 <p>Ισοφλαβόνες</p>	Γενισίνη Γενιστεΐνη Δαιδζίνη Δαιδζείνη	5,4'-OH, 7-γλυκώζη 5,7,4'-OH 4'-OH, 7-γλυκώζη 7,4'-OH
 <p>Ανθοκυανιδίνες</p>	Απιγενιδίνη Κυανιδίνη	5,7,4'-OH 3,5,7,4'-OH, 3,5-OCH <sub>3</sub>

Δομή των κυριότερων φλαβονοειδών.  
(Παπαγεωργίου, 2005)

Όλα τα φλαβονοειδή έχουν παρόμοιο βασικό σκελετό. Η γενική τους δομή είναι C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, δηλαδή φέρουν 2 αρωματικούς δακτυλίους (A και B) στα άκρα οι οποίοι ενώνονται με 3 άτομα άνθρακα προς έναν οξυγονωμένο ετεροκυκλικό δακτύλιο (C). Λόγω της ύπαρξης διαφόρων τύπων υδροξυλίωσης στο δακτύλιο C προκύπτουν υποκατηγορίες των φλαβονοειδών.



Τα φλαβονοειδή μπορεί να είναι μονομερή, διμερή ή ολιγομερή. Οι πολυμερείς ενώσεις ονομάζονται ταννίνες και ανάλογα με τη δομή τους διαχωρίζονται σε συμπυκνωμένες και υδρολυόμενες ταννίνες. Οισυμπυκνωμένες ταννίνες είναι πολυμερή των φλαβονοειδών, ενώ οι υδρολυόμενες περιέχουν συνήθως γαλλικό οξύ εστεροποιημένο μευδατάνθρακα. Οι ταννίνες αποτελούν ενώσεις μεσαίου και υψηλού Μοριακού Βάρους.

Εκτεταμένες μελέτες έχουν γίνει ως προς την αντικαρκινική και αντιοξειδωτική τους δράση. Ως αντιοξειδωτικά δρουν με δύο μηχανισμούς. Κυρίως ανακόπτουν τις αλυσιδωτές αντιδράσεις της οξείδωσης δίνοντας άτομα υδρογόνου στις υπεροξυρίζες, όπως όλα τα φαινολικά αντιοξειδωτικά. Επίσης σχηματίζουν σύμπλοκα με μεταλλικά ιόντα, όπως τα ιόντα σιδήρου και χαλκού, που εμφανίζουν προ-οξειδωτική δράση.

Όσον αφορά την δράση τους έναντι του καρκίνου, τα φλαβονοειδή εμφανίζουν ποικίλους μηχανισμούς δράσεις που περιλαμβάνουν επιδράσεις σε κυτταρικά μηνύματα και την κυτταρική ανάπτυξη, αναστολή της δράσης ενζύμων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και επαγωγή της διαδικασίας της απόπτωσης.

Οι κυριότερες κατηγορίες φλαβονοειδών που παρουσιάζουν αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση έναντι του καρκίνου είναι :

## **Φλαβανόλες**

Οι φλαβανόλες αντιπροσωπεύονται κυρίως από τις κατεχίνες. Οι κατεχίνες είναι μία ομάδα εξαιρετικά δραστηκών ενώσεων οι οποίες ανήκουν στην οικογένεια των φλαβονοειδών. Οι κατεχίνες υπάρχουν σε διάφορα φυτά σε μικρές ποσότητες. Την μεγαλύτερη συγκέντρωση συναντούμε στην *Camellia sinensis* και στο πράσινο τσάι που παράγεται από τα φύλλα της.

Τα κύρια φλαβονοειδή που περιέχονται στο τσάι είναι η επικατεχίνη (EC στο εξής), η επιγαλλοκατεχίνη (EGC) και οι εστέρες τους με το GA, ο γαλλικός εστέρας της επικατεχίνης (ECG) και ο γαλλικός εστέρας της επιγαλλοκατεχίνης (EGCG), αντίστοιχα, καθώς και η κατεχίνη (C), η γαλλοκατεχίνη (GC) και ο γαλλικός εστέρας της γαλλοκατεχίνης (GCG). Η περιεκτικότητα κάθε τσαγιού σε ισομερή κατεχινών εξαρτάται από το είδος του, το κλίμα, τις καλλιεργητικές πρακτικές, και στην περίπτωση του πράσινου τσαγιού, επιπλέον και από την τεχνολογία που χρησιμοποιείται για την παραλαβή και αποθήκευσή τους. Τα

αποξηραμένα φύλλα του πράσινου τσαγιού περιέχουν τα συστατικά EC, EGC, ECG και EGCG σε ποσοστό περίπου 10-30% , ή μέχρι και 42% σύμφωνα με άλλες αναφορές.

Διάφορες επιδημιολογικές έρευνες τεκμηριώνουν ότι το πράσινο τσάι έχει προστατευτικές ιδιότητες έναντι μιας ποικιλίας μορφών καρκινικών νόσων. Αυτό το προληπτικό δυναμικό του τσαγιού έναντι του καρκίνου οφείλεται στις βιολογικά δραστικές κατεχίνες. Ο γαλλικός εστέρας της επιγαλλοκατεχίνης (EGCG), η κύρια κατεχίνη του πράσινου τσαγιού, μεσολαβεί σε ποικίλες φυσιολογικές και φαρμακολογικές λειτουργίες που προκαλούν τον υποτροπιασμό των όγκων και επίσης μειώνει τον κίνδυνο κακοηθών καρκινωμάτων. *In vitro* κυτταρικές καλλιέργειες έδειξαν ότι τα φλαβονοειδή του τσαγιού προκαλούν τον κυτταρικό θάνατο και τον εγκλωβισμό καρκινικών κυττάρων, όχι όμως στα φυσιολογικά κυτταρικά τους στελέχη. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού επιδρούν σε διάφορες πορείες διάδοσης σήματος, συμπεριλαμβανόμενων πορειών αυξητικών παραγόντων-ενδιάμεσων, της εξαρτώμενης από την mitogenactivated reosorkinase (MARK) πορεία, και την πορεία διάσπαση της ουβικιμόνης. Επιδημιολογικές έρευνες προτείνουν κατανάλωση πράσινου τσαγιού για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου.

Ο ρόλος του τσαγιού στην προστασία από τον καρκίνο έχει υποστηριχθεί από αργά, αλλά σταθερά, συλλεγμένα συμπεράσματα ερευνών κυτταρικής καλλιέργειας και μοντέλων ζώων. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το πράσινο τσάι αποτρέπει την καρκινογένεση στο δέρμα, στους πνεύμονες, στην στοματική κοιλότητα, στον οισοφάγο, στο στομάχι, στο ήπαρ, στα νεφρά, στον προστάτη καθώς και άλλα όργανα. Σήμερα το πράσινο τσάι έχει αποδεχθεί ως προληπτικό μέσο έναντι του καρκίνου, βάση πολλών *in vitro* και *in vivo* επιδημιολογικών ερευνών. Το ChemopreventionBranch του theNationalCancerInstitute των ΗΠΑ έχει εισάγει ένασχέδιο για την ανάπτυξη συστατικών του τσαγιού ως συντελεστή καρκίνου-χημείο προληπτικού σε κλινικές μελέτες. Οι κατεχίνες του πράσινου τσαγιού έχει αποδειχθεί, ότι η αρωματική τους φύση τις καθιστά πιθανούς στόχους του υποχλωριώδους οξέος και υπεροξυνιτρώδους, και αυτές οι αντιδράσεις δημιουργούν καινοφανή αγωγή κατά της φλεγμονής. Επιπρόσθετα, αρκετές έρευνες υπόσχονται τις δυνατότητες του γαλλικού εστέρα της επιγαλλοκατεχίνης (EGCG), σεσχέση με την αντιοξειδωτική του δράση, την αντιμεταλλαξιογόνο δράση κα τις χημείο-προληπτικές του δυνατότητες.

Επιπλέον, *in vitro* μελέτες έχουν αποδείξει ότι ο συνδυασμός του EGCG με συγκεκριμένες ουσίες μπορεί να είναι κυτταροτοξικός για καρκινικά κύτταρα του μαστού. Αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι οι κατεχίνες έχουν σημαντική ιδιότητα για την αντιμετώπιση καρκίνου του μαστού.

Μελέτες της επίδρασης πράσινου και μαύρου τσαγιού στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα σε ποντίκια έχουν υποσχόμενα αποτελέσματα για τους ανθρώπους. Μείωση του αριθμού όγκων στους πνεύμονες έχει παρατηρηθεί όταν στα ποντίκια χορηγούνταν πράσινο ή μαύρο τσάι, EGCG, ή ντε-καφεϊνέ τσάι πρωτού την χημική εισαγωγή ογκογενετικών στον πνεύμονα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν όταν μια ειδική στον καπνό νιτροζαμίνη (NNK) χορηγήθηκε ή όταν όγκοι του πνεύμονα επιτρέπονταν να αναπτυχθούν αυθόρμητα. Το πράσινο τσάι επίσης καταπολεμά την αύξηση σχηματισμού 8-υδροξυδεοξυγουανόζη σε πνευμονικό DNA ποντικίου αλλά όχι της Ο6-μεθυλογουανίνης. Και οι δύο βάσεις, που προέρχονται από πουρίνες είναι ουσιαστικές στην ανάπτυξη όγκων σε ποντίκια.

Όσον αφορά τις επιδημιολογικές έρευνες, τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα ερευνών της χημειοπροφυλακτικής δράσης του τσαγιού έναντι του καρκίνου στον άνθρωπο είναι αντιφατικά. Οι περισσότερες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στην Ιαπωνία και την Κίνα, όπου είναι συχνή η κατανάλωση πράσινου τσαγιού.

Γίνεται λοιπόν φανερό ότι παρά την πληθώρα των ερευνών για το τσάι και τα οφέλη του για την υγεία, θα χρειαστούν πολύ περισσότερες στο μέλλον, προτού κατασταλάξουμε σε ένα αξιόπιστο συμπέρασμα για το ποιες είναι οι δυνατότητες και τα όριά του, και πάνω από όλα αν μπορούμε να ελπίζουμε στην πρακτική χρησιμοποίησή του σε κάποιο προληπτικό ή θεραπευτικό σχήμα.

## **Φλαβονόλες**

Οι κυριότερες φλαβονόλες που παρουσιάζουν αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση είναι η κερκετίνη και η καμφερόλη.



## Κερκετίνη

Η κερκετίνη είναι ευρέως διαδεδομένη στα λαχανικά και στα φρούτα συμπεριλαμβανομένων της κάπαρης, των κρεμμυδιών, μήλων, του μπρόκολου, των σταφυλιών, φραγκοστάφυλων, βατόμουρων, κερασιών, πράσινων φυλλωδών λαχανικών, και του τσαγιού.

Η κερκετίνη εμφανίζει έντονη αντιοξειδωτική δράση, γεγονός που αποδίδεται στα παρακάτω χαρακτηριστικά της : i) στην ακορεστότητα του ετεροκυκλικού δακτυλίου, η οποία είναι υπεύθυνη για τον απεντοπισμό των ηλεκτρονίων στον Β δακτύλιο, ii) στην παρουσία του ο- διφαινολικού τμήματος στον Β δακτύλιο, ο οποίος είναι ικανός να λειτουργήσει ως δότης Η για να σταθεροποιηθούν οι ελεύθερες ρίζες και iii) στις ομάδες -OH στις θέσεις 3 και 5, που αυξάνουν την ικανότητα δέσμευσης ελευθέρων ριζών.

Η κερκετίνη μπορεί να έχει θετικά αποτελέσματα στην καταπολέμηση ή στην πρόληψη καρκίνου. Μελέτες έδειξαν ότι η κερκετίνη, αναστέλλει την ανάπτυξη καρκίνου του παγκρέατος μέσω επαγωγής της απόπτωσης, δηλαδή του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου.

## Καμφερόλη

Η καμφερόλη είναι ένα φλαβονοειδές που απομονώνεται από το *Delphinium*, το γκρέιπ-φρουτ και άλλα φυτικά είδη όπως μήλα, κρεμμύδια, εσπεριδοειδή, σταφύλια. Επίσης ανευρίσκεται στο πράσινο τσάι, στα μούρα καθώς και στα είδη *Brassica* και *Allium* (σκόρδο). Συγκαταλέγεται στην κατηγορία των φυτοοιστρογόνων. Έχει αναφερθεί ότι η καμφερόλη αποτελεί την κυριότερη πηγή φλαβονολών, συνεισφέροντας κατά 22–29% στην ολική πρόσληψη φλαβονοειδών μέσω της διαίτας.

Η καμφερόλη δρα ως ισχυρό αντιοξειδωτικό προστατεύοντας τις βλάβες που προκαλούνται στα κύτταρα, τα λιπαρά οξέα και το DNA από την επίδραση της οξειδωσης.

Επίσης, μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τη δράση της καμφερόλης ως παράγοντα χημειοθεραπείας, αφού αναστέλλει την πρωτεΐνη MCP-1, η οποία επιδρά στα αρχικά στάδια του σχηματισμού αθηρωματικής πλάκας. Η καμφερόλη και η

κερκετίνη αναφέρεται ότι δρουν συνεργιστικά και παρεμποδίζουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Ο μηχανισμός δράσης της καμφερόλης είναι μέσω της μείωσης της αντίστασης των καρκινικών κυττάρων σε φαρμακευτική αγωγή όπως είναι η vinblastine και η paclitaxel.

## **Φλαβόνες**

Οι κυριότερες φλαβόνες που παρουσιάζουν αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση είναι η ρουτίνη, χρυσίνη και απιγενίνη.

## **Ρουτίνη**

Η ρουτίνη είναι ένα γλυκοσίδιο μεταξύ της φλαβονόλης κερκετίνη και του δισακχαριδίου ρουτινόζη. Απαντάται στα εσπεριδοειδή και στην *dimorphandra mollis*, φυτό της κεντρικής Βραζιλίας.

Η ρουτίνη είναι ένα φαινολικό αντιοξειδωτικό που δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες του υπεροξειδίου. Σε μελέτες έχει δείξει ότι ανέστειλε την εξάπλωση του καρκίνου του πνεύμονα και αύξησε τη διάρκεια ζωής στα ποντίκια. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ρουτίνη ήταν αποτελεσματική στην αναστολή της ανάπτυξης των χημικώς προκληθέντων νεοπλασιών στο παχύ έντερο πειραματόζωων.

Η *in vivo* αντιοξειδωτική δράση της ρουτίνης αποδίδεται πιθανά στην κερκετίνη στην οποία μεταβολίζεται μετά την απορρόφησή της. Αν και κάποιες μελέτες αναφέρουν ότι η ρουτίνη αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων, κάποιες άλλες δεν υποστηρίζουν αυτή την δράση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ρουτίνη και ο μεταβολίτης της κερκετίνη κάτω από ορισμένες συνθήκες μπορεί να εμφανίσουν προ-οξειδωτική δράση. Συγκεκριμένα, η νίτρωση της ρουτίνης ή της κερκετίνης παράγουν ένα προ-οξειδωτικό μόριο που εμφανίζει μεταλλαξιογόνο δράση.

## Χρυσίνη

Η χρυσίνη απαντάται στη φύση με τη μορφή γλυκοζιτών και παραλαμβάνεται με απόσταξη από το χρώματος κυανού φυτό *Passifloracaerulea*. Ανευρίσκεται επίσης στα είδη *Pelargonium*, *Pinaceae* και μικρά ποσά περιέχονται και στις κηρήθρες.

Ο μηχανισμός δράσης είναι μέσω της δέσμευσης της χρυσίνης στον  $\alpha$  και  $\beta$  υποδοχέα οιστρογόνων.

Έχει αναφερθεί ότι μπορεί να διαθέτει φυτό-οιστρογονική δράση και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η αντιοξειδωτική της δράση επιδεικνύεται μέσω της ικανότητάς της να αναστέλλει το ένζυμο οξειδάση της ξανθίνης και συνεπώς να παρεμποδίζει το σχηματισμό του ουρικού οξέος και μερικών δραστικών μορφών οξυγόνου. Επίσης αναστέλλει και την προ-οξειδωτική δράση του λίπους.

Η χρυσίνη εκδηλώνει επίσης αντικαρκινικές δράσεις, μέσω αναστολής της έκφρασης του ινσουλινο-εξαρτώμενου παράγοντα (hypoxia-inducible factor-1 ) HIF-1 και του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του προστάτη (DU145). Ένας πιθανός μηχανισμός με τον οποίο εκδηλώνει αυτή την δράση είναι μέσω αύξησης της προλύλ- υδροξυλίωσης του παράγοντα HIF-1 , μειώνοντας έτσι τη σταθερότητά του. Αυτή η παρεμποδιστική δράση της χρυσίνης, στον παράγοντα HIF-1 , έχει ως αποτέλεσμα αναστολή στην έκκριση του DU145.

## Απιγενίνη

Την συναντάμε σε διάφορα είδη φυτών και αποτελεί κύριο συστατικό του χαμομιλιού.

Σε μελέτες έχει βρεθεί ότι εμφανίζει χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου, αναστέλλοντας την αύξηση των καρκινικών κυττάρων.

Μέσω της κατανάλωσης τροφίμων που περιέχουν απιγενίνη, εκδηλώνονται και οι αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της, ενώ επίσης αναφέρεται ότι προάγει τον μεταβολισμό υδατανθράκων καθώς και ότι ρυθμίζει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

Διαθέτει αντικαρκινικές ιδιότητες, γεγονός που εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την ανάπτυξη ενός νέου παράγοντα χημειοθεραπείας για τον καρκίνο.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες ανθρώπινες καρκινικές κυτταρικές σειρές όπως του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένα, του καρκίνου του μαστού, του ορθοκολικού καρκίνου, του καρκίνου του προστάτη και του μελανώματος, η χορήγηση της ένωσης οδήγησε σε επαγωγή της απόπτωσης ενώ σε κύτταρα της επιδερμίδας και σε ινοβλάστες προκάλεσε παύση του κυτταρικού κύκλου στην φάση G2/M αναστέλοντας την δράση της p34κινάσης, αυξάνοντας παράλληλα την σταθερότητα της p53 πρωτεΐνης.

## **Φλαβανόνες**

Οι κυριότερες είναι η εσπεριτίνη ή εσπεριδίνη και η ναρινγκενίνη. Τις συναντάμε στα είδη του γένους citrus με την μορφή γλυκοζίτη.

Η αντιοξειδωτική δράση της εσπερίνης βασίζεται στην ικανότητά της να δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες, προστατεύοντας τα κύτταρα από την υπεροξειδωση. Πιθανά ασκεί δράση έναντι του καρκίνου που μπορεί να οφείλεται στην αντιοξειδωτική της δράση αλλά απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Η ναρινγκενίνη εκδηλώνει αντί-οιστρογονική δράση, η οποία πιθανόν να οφείλεται και για την μειωμένη επίπτωση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που καταναλώνουν μεγάλες συγκεντρώσεις φυτό-οιστρογόνων.

Πρόσφατα, βρέθηκε ότι η ναρινγκενίνη αναστέλλει την πρόσληψη γλυκόζης από κακοήθη κύτταρα καρκίνου του μαστού οδηγώντας με αυτόν τον τρόπο σε αναστολή της διαφοροποίησής τους.

## **Ισοφλαβόνες**

Οι ισοφλαβόνες είναι μια κατηγορία ενώσεων που παράγονται από τα φυτά και έχουν παρόμοια δομή με τα οιστρογόνα του ανθρώπου γι' αυτό το λόγο είναι ταξινομημένα ως **φυτοοιστρογόνα**.

Οι σπόροι των ροδιών, ο μαϊντανός, τα σιτάρια και τα όσπρια, όπως τα φασόλια και ιδιαίτερα η σόγια είναι από τις πλουσιότερες πηγές ισοφλαβονών στην ανθρώπινη διατροφή.

Στη σόγια, οι ισοφλαβόνες είναι παρόντα ως γλυκοσίδια (που δεσμεύονται σε ένα μόριο σακχάρου). Η ζύμωση ή η πέψη της σόγιας ή των προϊόντων της οδηγεί στην απελευθέρωση του σακχάρου από το γλυκοσίδιο ισοφλαβόνης, αφήνοντας

την ισοφλαβόνη χωρίς σάκχαρο. Τα γλυκοσίδια ισοφλαβόνης της σόγιας είναι τα: γενιστίνη, δαϊδζίνη και γλυκίνη. Τα βιολογικά αποτελέσματα των ισοφλαβονών σόγιας επηρεάζονται έντονα από τον μεταβολισμό, ο οποίος εξαρτάται από τη δραστηριότητα των βακτηρίων που συμβιώνουν στο ανθρώπινο έντερο.

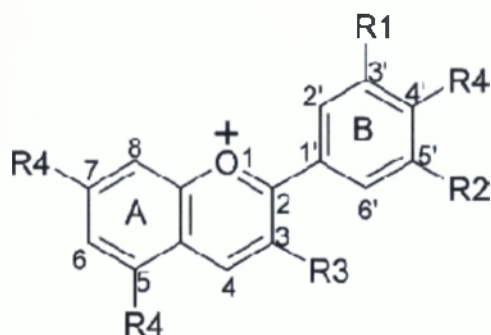
Οι ισοφλαβόνες σόγιας είναι γνωστά για την ομοιότητα που διαθέτουν με τα οιστρογόνα του ανθρώπου και την ικανότητα τους να δεσμεύονται στους δέκτες του οιστρογόνου μέσα στο κύτταρο. Το σύμπλοκο οιστρογόνο-υποδοχέα επιδρά με το DNA για να αλλάξει την έκφραση γονιδίων που ρυθμίζονται από οιστρογόνα. Οι υποδοχείς οιστρογόνου είναι παρόντες σε πολυάριθμους ιστούς εκτός από εκείνους που συνδέονται με την αναπαραγωγή συμπεριλαμβανομένου των οστών, του ήπατος, της καρδιάς και του εγκεφάλου. Οι ισοφλαβόνες της σόγιας και των άλλων φυτοοιστρογόνων μπορούν να δεσμεύσουν τους υποδοχείς οιστρογόνου τα οποία μιμούνται τα αποτελέσματα των διαφόρων ιστών και μπλοκάρουν τα αποτελέσματα των άλλων οιστρογόνων. Οι επιστήμονες ενδιαφέρονται για τις ιστο-εκλεκτικές δραστηριότητες των φυτοοιστρογόνων, επειδή τα αντί-οιστρογονικά αποτελέσματα που επιφέρουν στους ιστούς θα μπορούσαν να βοηθήσουν να μειωθεί ο κίνδυνος σχετικά με τη δημιουργία της καρκινικής ορμόνης (στήθος, μήτρας και προστάτη), ενώ τα αποτελέσματα σε άλλους ιστούς θα μπορούσαν να βοηθήσουν να διατηρηθεί η πυκνότητα των οστών και να βελτιωθεί η κανονική ροή του αίματος που οφείλεται στα επίπεδα χοληστερόλης. Οι ισοφλαβόνες είναι επίσης γνωστές ότι ενεργούν ως ισχυρά αντιοξειδωτικά ενάντια στο υπεροξειδίο και το υπεροξειδίο του υδρογόνου σε δοκιμές που έγιναν *in vitro*.

Η γενιστίνη μπορεί να προλάβει τον καρκίνο του μαστού καθώς επίσης και να βοηθήσει στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομήτριου. Τέλος, μπορεί να μειώσει την παρουσία του προστάτη κατά 30%.

### **Ανθοκυανιδίνες**

Οι ανθοκυανιδίνες ή ανθοκυανίνες είναι παρούσες σε διαφορετικά μέρη του φυτού, όπως είναι τα άνθη, οι στήμονες, τα φύλλα, και οι ρίζες. Αυτές οι χρωστικές βρίσκονται συνήθως διαλυμένες ομοιόμορφα στα χυμοτόπια των επιδερμικών κύτταρων. Είναι υπεύθυνα για το χρώμα σε φρούτα και λαχανικά

Παρόλα αυτά σε κάποια είδη, εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές των χυμοτοπίων του κυττάρου, τους ανθοκυανοπλάστες.



απεικόνιση του χημικού τύπου των ανθοκυανών.

(Παπαγεωργίου, 2005).

Ουσίες που ανήκουν στην ομάδα των ανθοκυανιδινών είναι η δελφινιδίνη, η κυανιδίνη, η πετουνιδίνη, η πελαργονιδίνη, η πεονιδίνη και η μαλβιδίνη. Είναι από τις σημαντικότερες ομάδες ορατών χρωστικών ουσιών στα φυτά μετά τη χλωροφύλλη. Οι ανθοκυανιδίνες είναι διαλυτές στο νερό και σε οργανικούς διαλύτες. Η σταθερότητα των ανθοκυανιδινών σε διαλύματα εξαρτάται και από διάφορους παράγοντες όπως το PH, και η θερμοκρασία. Οι ανθοκυανιδίνες είναι σχετικά ασταθείς και οξειδώνονται εύκολα. Μια από τις δυσκολίες που αντιμετωπίζει η έρευνα στις ανθοκυανίνες είναι η έλλειψη σταθερότητας της δομής τους. Αυτή η δυσκολία μπορεί να έθετε όρια στην έρευνα της βιοσύνθεσης και του μεταβολισμού των ανθοκυανών. Είναι απαραίτητο να γίνουν μελέτες γύρω από την απορρόφηση τους και την κατανομή τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Η μακρόχρονη έκθεση ενός οργανισμού στις ανθοκυανίνες δεν είναι ακριβώς γνωστό τι επιπτώσεις θα μπορούσε να έχει. Η υπάρχουσα βιβλιογραφία στις βιολογικές ικανότητες, δίνει αρκετά στοιχεία να πιστεύουμε ότι τα φρούτα και λαχανικά πλούσια σε ανθοκυανίνες, μπορεί να έχουν κάποια προστατευτικά αποτελέσματα σε κάποιες μορφές καρκίνου και σε καρδιαγγειακές παθήσεις.

Στα οφέλη που προσφέρουν οι ανθοκυανίνες είναι και η προστασία που προσφέρουν ενάντια στην οξείδωση του DNA, των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και άλλων μακρομορίων. Έχει αναφερθεί ότι οι ανθοκυανίνες ενεργούν σε δύο



επίπεδα. Κατά πρώτον έχουν μία συστηματική δράση από τη στιγμή που απορροφούνται και κυκλοφορούν στο αίμα και κατά δεύτερον την μορφή που δρα συγκεκριμένα σε ιστούς του ανθρώπινου σώματος.

Σημαντική επίσης είναι η αντικαρκινική δράση των ανθοκυανών. Έχει αποδειχθεί ότι η ανθοκυανίνη που περιέχεται σε κομμάτια ιστών από σταφύλι, είναι ικανή να επιβραδύνει ή ακόμα να σταματήσει τον πολλαπλασιασμό των HCT-15 ανθρώπινων κυττάρων τα οποία είναι υπεύθυνα για το καρκίνο του εντέρου και του γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Γενικότερα οι μελετητές δείχνουν ότι εξαρτάται από τη δομή του δακτυλίου των ανθοκυανών από το πώς θα επιδράσουν με την ανάπτυξη των κυττάρων.

## Προανθοκυανιδίνες

Οι προανθοκυανιδίνες είναι τα πολυμερή μιας φλαβαν-3-όλης (κατεχίνη, επικατεχίνη κλπ), και είναι υψηλού μοριακού βάρους. Απαντούν στα σπέρματα του κακάο και των σταφυλιών και είναι γνωστές για την στυφή γεύση των τροφών.

Η αντιοξειδωτική δράση των προανθοκυανιδινών αυξάνει με τον βαθμό πολυμερισμού των ενώσεων. Οι προανθοκυανιδίνες με μεγάλο αριθμό μορίων κατεχίνης και επικατεχίνης εμφανίζουν ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση.

Εκτός της αντιοξειδωτικής τους δράσης, οι προανθοκυανιδίνες του σταφυλιού εμφανίζουν επίσης χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου. Η δράση αυτή αποδίδεται πιθανά στις αντιοξειδωτικές ικανότητες. Η επαγωγή της απόπτωσης αποτελεί έναν ακόμη πιθανό μηχανισμό για την εμφάνιση της αντικαρκινικής δράσης των ενώσεων αυτών.

### 6.1.4. Στιλβένια

Τα στιλβένια είναι πολυφαινολικές ενώσεις που παράγονται από διάφορους φυτικούς οργανισμούς ως απάντηση σε καταστάσεις stress.

Τα στιλβένια απαντούν ευρύτατα στο φυτικό βασίλειο, καθώς ανιχνεύονται στα σταφύλια, τα φιστίκια, τα όσπρια, τον ευκάλυπτο, σε φυτά της οικογένειας *Leguminosae* και αλλού. Μέχρι το 1980 είχαν εξακριβωθεί περίπου 100 δομές στιλβενοειδών, ενώ σήμερα είναι γνωστές περί τις 300. Πρέπει ακόμα να σημειωθεί ότι είναι αποδεδειγμένη η συνεργιστική δράση τους με άλλες ουσίες με σκοπό την προστασία του φυτού.

Σημαντικός εκπρόσωπος της κατηγορίας των στιλβενίων είναι η ρεσβερατρόλη που υπάρχει στο κόκκινο κρασί.

### Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη ανήκει στην κατηγορία των πολυφαινολικών ενώσεων και είναι μια λιποδιαλυτή ένωση. Έχει κινήσει το διεθνές επιστημονικό ενδιαφέρον εξαιτίας των σημαντικών φαρμακολογικών ιδιοτήτων της. Σήμερα, μπορεί να ανιχνευθεί



σε κάποιες φυτικές πηγές, ενώ γίνεται συνεχής προσπάθεια να αυξηθεί η χημική παραγωγή της και να ανιχνευθεί σε νέες φυσικές πηγές. Η μορφή της ρεσβερατρόλης που συνήθως αναζητείται είναι η *trans*, καθώς αυτή είναι υπεύθυνη για σημαντικές θεραπευτικές ιδιότητες.

Η ρεσβερατρόλη εμφανίζει πλούσια φαρμακολογική δράση ώστε να θεωρείται σήμερα ένα δραστικό μέσο στην αντιμετώπιση δύσκολων παθολογικών καταστάσεων για τον άνθρωπο και να συμπεριλαμβάνεται στα πιο δραστικά μόρια φυτικής προέλευσης. Οι δράσεις της συνοψίζονται παρακάτω:

**Αντιοξειδωτική δράση:** Η δράση αυτή είναι η χαρακτηριστικότερη για τη ρεσβερατρόλη και σ' αυτή στηρίζονται όλες σχεδόν οι υπόλοιπες βιολογικές ιδιότητές της. Η αντιοξειδωτικότητά της οφείλεται στην καταστροφή που προκαλεί στις ελεύθερες ρίζες και επομένως στην προστασία που παρέχει στα κύτταρα. Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι προστατεύει τα κύτταρα και με την αναστολή της οξειδωσης των λιπιδίων της μεμβράνης τους.

**Αντικαρκινική δράση:** Η *trans*-ρεσβερατρόλη επιδεικνύει χημειοπροστατευτική δράση ενάντια στον καρκίνο. Δρα ως αντιοξειδωτικός και αντιμεταλλαξιογόνος παράγοντας. Επάγει τα μεταβολικά ένζυμα της φάσης II, εμφανίζοντας δραστηριότητα στην έναρξη της καρκινογένεσης (anti-initiation active).

Επίσης, αναστέλλει τη δράση της κυκλοξυγενάσης (COX) και της υπεροξειδάσης και έχει και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και επομένως αντιπροαγωγική επίδραση επί του καρκίνου (antipromotion active).

Στις μέρες μας, η χρήση ενέσιμων χημειοπροστατευτικών αναδεικνύεται σε ένα από τα ισχυρότερα μέσα αντιμετώπισης του καρκίνου. Επιπλέον, από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (πχ. ινδομεθακίνη) τα οποία αναστέλλουν τη δράση της κυκλοξυγενάσης. Η COX καταλύει τη σύνδεση του αραχιδονικού οξέος με προφλεγμονώδεις παράγοντες και διεγείρει την ανάπτυξη κυτταρικών όγκων και την αποδοτικότητα των αντισωμάτων. Επιπρόσθετα, η COX προκαλεί καρκινογένεση με καταστροφή του γενετικού υλικού. Σύμφωνα με τα παραπάνω, η καταστολή της δράσης της COX είναι σημαντική στην καρκινοθεραπεία. Γι' αυτό το λόγο οι επιστήμονες στράφηκαν σε φυτικά εκχυλίσματα και η ρεσβερατρόλη αποτελεί πια ένα σημαντικό μέσο στο σύνολο των αντικαρκινικών όπλων. Τελευταία μάλιστα γίνεται λόγος για τη χρησιμότητά της στον καρκίνο του στήθους.

### 6.1.5. Λιγνάνες

Οι λιγνάνες είναι χημικές ενώσεις μικρού μοριακού βάρους. Πρόκειται για πολυφαινολικές ενώσεις που προέρχονται από την φαινυλαλανίνη των φυτών μέσω του διμερισμού των υποκαταστημένων κινναμικών αλκοολών. Είναι φυτοοιστρογόνα που εμφανίζονται στα φυτά κυρίως με την μορφή γλυκοζιτών. Οι λιγνάνες, που απαντώνται στις περισσότερες φυτικές τροφές, όπως τα δημητριακά ολικής άλεσης (κριθάρι, σιτάρι και σίκαλη), ξηροί καρποί, σπόροι, όσπρια και λαχανικά.

Ο διγλυκοζίτης της σεκοΐσολαρικορεσινόλης και η ματαΐρετινόλη είναι δύοδιμερή που αποτελούν τους κυριότερους εκπροσώπους της κατηγορίας των λιγνανών. Οι ενώσεις αυτές δεν εμφανίζουν άμεση οιστρογονική ένωση αλλά έμμεση μετά την βιομετατροπή τους στον ανθρώπινο οργανισμό.

Ο διγλυκοζίτη της σεκοΐσολαρικορεσινόλης ή SDG κατατάσσεται στα φυτοοιστρογόνα καθώς είναι μία φυτική μηστεροειδής ένωση που εμφανίζει έμμεση οιστρογονομιμητική δράση.

Μετά την πρόσληψη του SDG από τον άνθρωπο, η ένωση μετατρέπεται στην αγλυκόνη σεκοΐσολαρικορεσινόλη η οποία μεταβολίζεται στην συνέχεια από την μικροβιακή χλωρίδα του παχέος εντέρου στις λιγνάνες των θηλαστικών, εντερολακτόνη και εντεροδιόλη. Οι περισσότερες από τις εμφανιζόμενες δράσεις του SDG ρυθμίζονται από την εντερολακτόνη και την εντεροδιόλη.

Η δράση του SDG έναντι στον καρκίνο αποδίδεται ένα μεγάλο ποσοστό στην αντιοξειδωτική δράση των μεταβολιτών εντερολακτόνη και εντεροδιόλη. Σε *in vitro* μελέτες και μελέτες σε ζώα, ο SDG εμφάνισε χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του προκαλούμενου καρκίνου του μαστού. Στην μελέτη αυτή ο SDG ανέστειλε την πολλαπλότητα του προκαλούμενου καρκίνου με έναν δόσοεξαρτώμενο τρόπο με ισχυρότερη αναστολή σε υψηλότερες δόσεις. Όταν όμως χορηγήθηκε στην ίδια μελέτη, μεμονωμένα, δεν επηρέασε το μέγεθος του όγκου, την πολλαπλότητα ή την επίπτωση αλλά καθυστέρησε την εξέλιξη της ογκογένεσης.

## 6.2.Τερπένια

Τα τερπένια ή τερπενοειδή τα συναντάμε στην φύση και αποτελούν την πιο πολυάριθμη ομάδα των δευτερογενών μεταβολιτών. Τα διάφορα συστατικά της ομάδας αυτής είναι αδιάλυτα στο νερό, ενώ έχουν με κοινή βιοσυνθετική προέλευση. Όλα τα τερπένια προέρχονται από τη συνένωση περισσοτέρων της μιας μονάδας ανθρακικών ενώσεων με πέντε άτομα άνθρακα (C<sub>5</sub>) που έχουν το διακλαδισμένο ανθρακικό σκελετό του ισοπρενίου ή ισοπεντανίου C<sub>5</sub>. Η ταξινόμησή τους γίνεται ανάλογα με τον αριθμό των μονάδων που περιέχουν στο μόριό τους. Έτσι τερπένια με 10 άτομα άνθρακα στο μόριό τους ονομάζονται μονοτερπένια, ενώσεις με 3 δομικές μονάδες αποτελούν τα σесκιτερπένια, ενώ ενώσεις με 20 άτομα άνθρακα αποτελούν τα διτερπένια. Μεγαλύτερα μόρια τερπενίων είναι τα τριτερπένια (με 30 άτομα C) τα τετρατερπένια (με 40 άτομα C) και τα πολυτερπένια [με n ισοπρενικές μονάδες (C<sub>5</sub>) n >20]. Κάθε μια από αυτές τις τάξεις των τερπενίων είναι σημαντική είτε για την αύξηση είτε για τον μεταβολισμό είτε στην οικολογία των φυτών.

Στην ομάδα των τερπενίων ανήκουν τα καροτενοειδή, τα λιμονοειδή και οι φυτοστερόλες, ενώσεις που εμφανίζουν δράση έναντι της καρκινογένεσης.

### 6.2.1.Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή συνιστούν μια ομάδα έγχρωμων, πολυακόρεστων και λιπόφιλων φυτικών χρωστικών στα οποία οφείλουν πολλά φρούτα και λαχανικά το έντονο κόκκινο, κίτρινο ή πορτοκαλί χρώμα τους. Τα καροτενοειδή συντίθενται από τα φυτά και είναι απαραίτητα σε αυτά γιατί απορροφούν φωτεινή ενέργεια που είναι απαραίτητη για τη φωτοσύνθεση κι επιπλέον τους παρέχουν προστασία από την καταστροφική φωτοοξειδωση. Εκτός από τα φυτά συντίθενται επίσης ευρέως σε βακτήρια, μύκητες και άλγη. Δεν συντίθενται στον οργανισμό ανθρώπων και ζώων αλλά λαμβάνονται με τη διατροφική κατανάλωση φρούτων ή λαχανικών. Στους ζωικούς ιστούς εντοπίζονται κυρίως ως σαν βιταμίνη A, που έχει τα καροτενοειδή ως πρόδρομες ενώσεις στη σύνθεσή της στο σώμα. Επίσης προστίθενται ως χρωστικές σε πολλά βιομηχανοποιημένα τρόφιμα, ποτά και

ζωοτροφές, είτε με μορφή φυσικών εκχυλισμάτων ή ως καθαρές ενώσεις που παράγονται με χημική σύνθεση.

Στη φύση απαντώνται περίπου 600 καροτενοειδή και διαρκώς εξακολουθούν να εντοπίζονται νέα. Από αυτά περίπου 40 περιλαμβάνονται στην τροφική αλυσίδα του ανθρώπου, ενώ περίπου 25 βρίσκονται στο ανθρώπινο αίμα και τους ιστούς, μαζί με 9 μεταβολίτες και προϊόντα οξειδωσης τους. Τα κυριότερα καροτενοειδή που βρίσκονται στο ανθρώπινο πλάσμα είναι τα α και β καροτένιο, η λουτεΐνη, η β κρυπτοξανθίνη, η ζεοξανθίνη και το λυκοπένιο. Στα φυσικά προϊόντα το πιο κοινό καροτενοειδές είναι η κίτρινη-πορτοκαλί χρωστική ουσία του καρότου (*carota Daucus*), το β-καροτένιο. Απομονώθηκε σε κρυσταλλική μορφή από το 1831 από τον Wackenroder. Αργότερα, έδωσε το όνομα τη σε ολόκληρη κατηγορία αυτών των ενώσεων.

Από χημική άποψη τα καροτενοειδή ανήκουν στα ισοπρενοειδή και στα λιποειδή. Είναι πολυτερπένια με 40 άτομα άνθρακα και 8 ισοπρενοειδείς ομάδες. Ανήκουν επίσης στα πολυένια δηλαδή έχουν μια σειρά από εναλλασσόμενους απλούς και διπλούς δεσμούς που ονομάζονται συζυγιακοί. Το πλήθος των συζυγιακών δεσμών για τα διάφορα καροτένια κυμαίνεται από 3 έως 15. Το πλήθος αυτό καθορίζει και τις οπτικές ιδιότητες του κάθε καροτενοειδούς, που τυπικά απορροφά φως με μήκος κύματος 400 έως 500 nm, κι έτσι τελικά εμφανίζεται με χρώμα κόκκινο, κίτρινο ή πορτοκαλί. Ανάλογα με το χρώμα τους τα καροτενοειδή διακρίνονται σε:

- κόκκινα καροτενοειδή: λυκοπένιο και ασταξανθίνη
- πορτοκαλί καροτενοειδή: α, β και γ καροτένιο
- κίτρινα καροτενοειδή: λουτεΐνη και ζεοξανθίνη

Η χημική τους δομή διαφέρει με πολλούς τρόπους που τελικά εκτός από το χρώμα επηρεάζουν επίσης και τις αντιοξειδωτικές τους ικανότητες. Η αποτελούμενη από 40 άτομα άνθρακα πολυενική αλυσίδα, η οποία θα μπορούσε να θεωρηθεί η ραχοκοκαλιά του μορίου, μπορεί να καταλήγει σε κυκλικές ομάδες τερματισμού (ιονονικοί δακτύλιοι) και μπορεί να συμπληρωθεί με το οξυγόνο που περιέχει λειτουργικές ομάδες. Τα καροτενοειδή υπάρχουν και στις δύο trans- και cis-μορφές ισομερών. Η trans- μορφή μπορεί να μετατραπεί στις cis-μορφές από την έκθεση στο φως, τη θερμότητα, ή από κάποια χημική αντίδραση.

Τα καροτενοειδή κατατάσσονται σε δύο ομάδες, ανάλογα με την η απουσία ή την παρουσία οξυγόνου πέρα από το υδρογόνο και άνθρακα, σε:

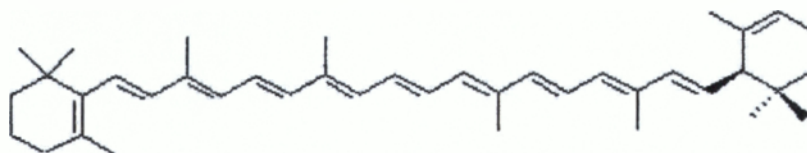
α) υδρογονάνθρακες, που ονομάζονται καροτένια, και

β) υδροξυλιωμένα παράγωγα, τις ξανθοφύλλες.

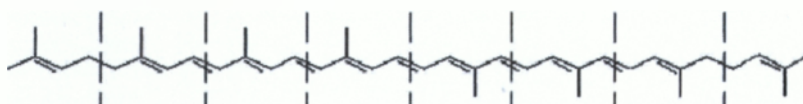
Τα καροτένια είναι τα καροτενοειδή που ανήκουν στην τάξη των υδρογονανθράκων με 11-13 συζυγιακούς διπλούς δεσμούς. Το β-καροτένιο αποτελείται από μια πολυενική αλυσίδα με εννιά trans-(E) διπλούς δεσμούς, στα άκρα της οποίας συνδέονται δύο β-ιονονικοί δακτύλιοι. Με οξειδωτική σχάση του διπλού δεσμού μεταξύ C<sub>9</sub> και C<sub>10</sub> το β-καροτένιο μετατρέπεται σε δύο μόρια μιας αλδεύδης, της ρετινάλης. Ισομερή με το β-καροτένιο είναι το α-καροτένιο, με το διπλό δεσμό του ενός δακτυλίου σε θέση 3', 4', το γ-καροτένιο, με τον ένα δακτύλιο διανοιγμένο μεταξύ C<sub>1</sub>' και C<sub>2</sub>' και με δύο διπλούς δεσμούς στις θέσεις 2', 3' και 6', 1' και το λυκοπένιο, η χρωστική της τομάτας, με διανοιγμένους και τους δύο δακτυλίους. Χαρακτηριστικό του λυκοπενίου και του β-καροτένιου είναι ότι τα μόριά τους είναι συμμετρικά. Το β-καροτένιο απαντά μερικές φορές στη φύση καθαρό, συνήθως όμως συνοδεύεται από τα καροτένια ακαι γ.

Από τις ξανθοφύλλες ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν η λουτεΐνη, η ασταξανθίνη και η ζεοξανθίνη.

*α καροτένιο*

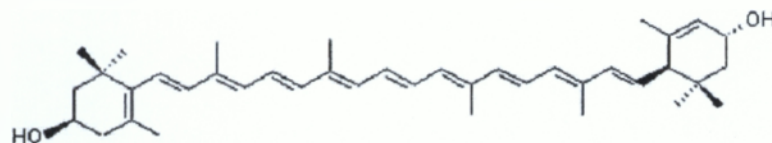


*β καροτένιο*

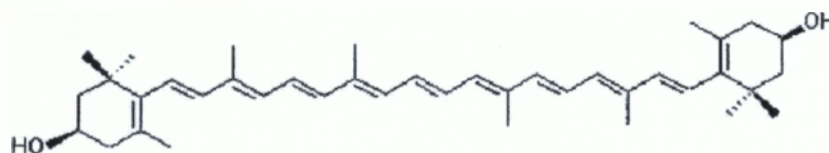




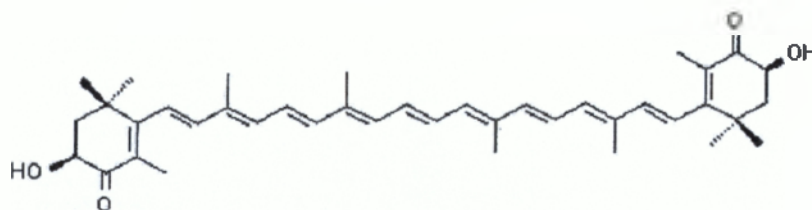
Λουτεΐνη



Ζεοξανθίνη



Ασταξανθίνη



Χημική δομή των κυριότερων καροτενοειδών, του α-καροτενίου, του β-καροτενίου, της λουτεΐνης, της ζεοξανθίνης και της ασταξανθίνης (Παπαγεωργίου, 2005).

Λίγες ενώσεις έχουν προσελκύσει το ερευνητικό αλλά και το δημόσιο ενδιαφέρον όπως τα καροτενοειδή. Η ποικιλία και η πολυπλοκότητα των καροτενοειδών τους προσδίδουν έναν κάπως αινιγματικό χαρακτήρα. Ωστόσο οι ερευνητικές προσπάθειες κατά τις τελευταίες δεκαετίες πάνω στον προστατευτικό ρόλο των φυτικών τροφίμων έναντι των χρόνιων παθήσεων απέφεραν πληθώρα γνώσεων για τις ιδιότητες των καροτενοειδών και ολοένα και περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν ένα τέτοιο ρόλο.

Μια πολύ σημαντική βιολογική δράση των καροτενοειδών, γνωστή εδώ και πολλά χρόνια, είναι η ικανότητα τους να μετατρέπονται στο σώμα σε ρετινόλη, που είναι μια μορφή βιταμίνης Α. Τα κυριότερα καροτενοειδή που λειτουργούν ως πρόδρομες ουσίες της βιταμίνης Α είναι τα α-καροτένιο, β-καροτένιο και β-κρυπτοξανθίνη. Το πρώτο βήμα στη βιοσύνθεση της βιταμίνης Α είναι η ρήξη του κεντρικού διπλού δεσμού του καροτενίου που οδηγεί σε δύο μόρια ρετινάλης.



Κατόπιν, η ρετινάλη μετατρέπεται σε βιταμίνη Α (ρετινόλη). Κάποια αλλά καροτενοειδή όπως η λουτεΐνη, η ζεοξανθίνη, και το λυκοπένιο, λόγω έλλειψης ιονιτικού δακτυλίου, δεν μπορούν να μετατραπούν σε ρετινόλη άρα δεν έχουν Α προβιταμινική δραστηριότητα.

Η συνεχιζόμενη έρευνα ωστόσο έδειξε ότι τα καροτενοειδή έχουν και άλλες βιολογικές και φαρμακολογικές δραστηριότητες, πέρα από το σχηματισμό της βιταμίνης Α. Κορυφαία ανάμεσα σε αυτές είναι η απομάκρυνση ελευθέρων ριζών από τον ανθρώπινο οργανισμό. Αυτή η δράση των καροτενοειδών παρακίνησε εντατική έρευνα για το ρόλο τους ως αντιοξειδωτικά. Τα καροτενοειδή φαίνεται ότι μπορούν να αδρανοποιούν αντιδράσεις ελευθέρων ριζών οι οποίες λαμβάνουν χώρα στις λιπιδικές μεμβράνες ή σε τμήματα αυτών και πιθανόν σε διαλύματα. Τα καροτενοειδή διαφέρουν ως προς τις αντιοξειδωτικές ικανότητες, με το λυκοπένιο, το β-καροτένιο και τη λουτεΐνη να βρίσκονται στην πρώτη θέση. Το λυκοπένιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται να έχει την πιο ισχυρή αντιοξειδωτική δράση από όλα τα καροτενοειδή. Πολλά καροτενοειδή, όπως το β-καροτένιο ή το λυκοπένιο μπορούν δράσουν ως αποσβέστες μονατομικού οξυγόνου δηλαδή να αντιδράσουν με το μονατομικό οξυγόνο και οι συζυγείς διπλοί δεσμοί τους επιτρέπουν την αδρανοποίηση. Το β-καροτένιο ενώνεται με τα λεμφοκύτταρα του ανθρώπινου αίματος και αδρανοποιεί το μονατομικό οξυγόνο. Το λυκοπένιο αντιδρά με το μονατομικό οξυγόνο επιτρέποντας σε αυτό να επιστρέψει στην βασική του μορφή με ταυτόχρονη απελευθέρωση ενέργειας υπό μορφή θερμότητας. Επιπρόσθετα, με την αδρανοποίηση του μονατομικού οξυγόνου, το β-καροτένιο και τα άλλα καροτενοειδή έχουν την ικανότητα να αντιδρούν απευθείας με τις ρίζες υπεροξυλίου, οι οποίες εμπλέκονται στην υπεροξείδωση των λιπιδίων των μεμβρανών. Από μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι το β-καροτένιο δρα συνεργάστηκε με την βιταμίνη Ε στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών και στην αναστολή της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, αν και η βιταμίνη Ε έχει μεγαλύτερη τάση αντίδρασης έναντι των υπεροξειδικών ριζών συγκριτικά με το β-καροτένιο. Το β-καροτένιο θεωρείται ότι δρα στο εσωτερικό των μεμβρανών, ενώ η α-τοκοφερόλη δρα πάνω ή στην επιφάνεια της μεμβράνης. Τα καροτενοειδή έχουν μελετηθεί αρκετά ως χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες καθώς επιδημιολογικά στοιχεία έδειξαν ότι η χρήση τους σχετίζεται με μείωση στην εμφάνιση καρκίνου. Πειραματικά μοντέλα και κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα καροτενοειδή μπορούν να αποτελέσουν παράγοντες θεραπείας

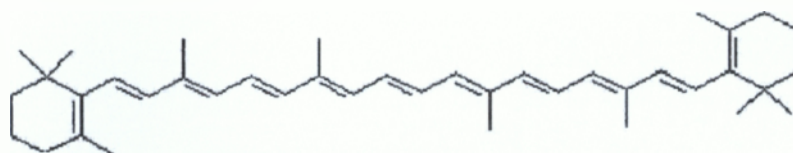
ή προφύλαξης του καρκίνου. Η προστατευτική δράση των καροτενοειδών οφείλεται κατά πολύ στην ικανότητά τους να αντιδρούν με ελεύθερες ρίζες και να αδρανοποιούν το μονοατομικό οξυγόνο. Ωστόσο, στην περίπτωση του καρκίνου οι μελέτες υποδηλώνουν ότι εκτός από την αντιοξειδωτική δράση, τα καροτενοειδή ασκεί ανασταλτική επίδραση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση.

Το β-καροτένιο είναι το ευρύτερα μελετημένο καροτενοειδές σε μελέτες παρέμβασης σε ανθρώπους ως χημειοπροστατευτικό απέναντι στον καρκίνο. Σε κάποιες από τις έρευνες προέκυψε ότι η χορήγηση β-καροτένιου συσχετίζεται αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ή δεν εμφανίζει καμία συσχέτιση. Επιδημιολογικά στοιχεία από την άλλη, υποστηρίζουν την συσχέτιση πρόσληψης β-καροτένιου με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Δύο θεωρίες διατυπώθηκαν προκειμένου να δώσουν εξήγηση στα αντικρουόμενα αυτά αποτελέσματα. Σύμφωνα με την πρώτη θεωρία το β-καροτένιο, στις μελέτες παρέμβασης σε ανθρώπους, χορηγήθηκε στην συνθετική του μορφή γεγονός που παρεμπόδισε την εμφάνιση της χημειοπροστατευτικής του δράσης. Η προηγούμενη θεωρία ενισχύεται από μελέτες σε ζώα που έχουν δείξει ότι μίγματα καροτενοειδών εμφανίζουν καλύτερη χημειοπροστατευτική δράση σε σχέση με την συνθετική μορφή. Σύμφωνα με την δεύτερη θεωρία το β-καροτένιο μπορεί να εμφανίσει *in vivo* προοξειδωτική δράση που μπορεί να οδηγήσει στην έναρξη της καρκινογένεσης.

## **Το λικοπένιο**

Το λυκοπένιο, με μοριακό τύπο C<sub>40</sub>H<sub>56</sub>, είναι ένα ακυκλικό πολυακόρεστο καροτενοειδές χρωστικό, μια φυτοχημική ουσία που συντίθεται από φυτά και μικροοργανισμούς αλλά όχι από ζωικούς οργανισμούς. Βρίσκεται σε μεγάλες ποσότητες στους χρωμοπλάστες της φλούδας και της σάρκας της τομάτας, δίνοντας της το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα.

## Λυκοπένιο



Χημική δομή του λυκοπενίου (Παπαγεωργίου, 2005).

Το λυκοπένιο, όπως και τα υπόλοιπα καροτενοειδή, είναι ένα τερπένιο με άτομα άνθρακα και 8 ισοπρενοειδείς ομάδες. Το μόριο του είναι μακρύ, συμμετρικό και μη πολικό. Είναι ισομερές του β καροτένιου και περιέχει 11 συζυγιακούς και 2 μη συζυγιακούς διπλούς δεσμούς.

Το κόκκινο χρώμα του λυκοπενίου οφείλεται στους πολλούς συζυγιακούς διπλούς δεσμούς που υπάρχουν στο μόριο του. Ο κάθε διπλός δεσμός ελαττώνει την ενέργεια που απαιτείται ώστε τα ηλεκτρόνια του άνθρακα να ανέβουν σε υψηλότερη ενεργειακή στάθμη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το μόριο να μπορεί να απορροφά φως μεγαλύτερου μήκους κύματος. Έτσι το λυκοπένιο μπορεί να απορροφά σχεδόν όλο το φάσμα του ορατού, εκτός από την κόκκινη περιοχή. Το λυκοπένιο είναι αδιάλυτο στο νερό, ενώ μπορεί να διαλυθεί σε οργανικούς διαλύτες και έλαια.

Το λυκοπένιο είναι μια ουσία που έχει προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και η οποία, πιθανόν λόγω της μοναδικής χημικής δομής, δείχνει να έχει πολύ ιδιαίτερη βιολογική δραστηριότητα και τον ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο του στην πρόληψη των χρόνιων ασθενειών.

Η χημική δομή του μορίου του λυκοπενίου είναι υπεύθυνη για τη σημαντικότερη βιολογική του δραστηριότητα, αυτή της απόσβεσης του μονατομικού οξυγόνου και την πρόληψη της οξειδωτικής βλάβης σε άλλα μόρια και κυτταρικούς σχηματισμούς: Με 11 συζυγιακούς διπλούς δεσμούς και χωρίς κυκλικές ομάδες, το λυκοπένιο είναι μεταξύ των πλέον αποδοτικών αντιοξειδωτικών καροτενοειδών. Η ισχυρή αυτή αντιοξειδωτική δράση του λυκοπενίου έχει συσχετιστεί με την ικανότητα του να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Το λυκοπένιο, λοιπόν, φαίνεται να είναι ένα από τα ισχυρότερα αντιοξειδωτικά με διπλάσια ικανότητα απόσβεσης του μονήρους οξυγόνου σε σχέση με το β καροτένιο.

Η προστατευτική δράση του λυκοπενίου ενάντια στον καρκίνο έγκειται εν μέρει στην ικανότητα του να δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες που μπορούν να βλάψουν τακύτταρα και κυρίως το γενετικό τους υλικό. Οι βλάβες του DNA από οξειδωτικές διεργασίες εκτιμώνται ότι είναι ένα κρίσιμο βήμα στην ανάπτυξη του καρκίνου. Πέρα όμως από την αντιοξειδωτική του δράση, έχει μια σειρά άλλων ιδιοτήτων που βοηθούν στην πρόληψη του καρκίνου: περιορίζει τον παράγοντα (IGF-1), περιορίζει την πιθανότητα μεταλλάξεων που οδηγεί στη δημιουργία και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, παρεμβαίνει στον κυτταρικό κύκλο, βοηθά τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος, τη λειτουργία του κυτοχρώματος P-450 και τέλος διευκολύνει την διακυτταρική επικοινωνία.

Επιπλέον υψηλές συγκεντρώσεις λυκοπενίου στον ιστό έχουν συσχετισθεί με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στήθους. *In vitro* έχει βρεθεί ότι το λυκοπένιο αναστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε κυτταρικές σειρές του καρκίνου του προστάτη, του μαστού και των πνευμόνων. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει επίσης ότι το λυκοπένιο αναστέλλει την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού.

### 6.2.2. Λιμονοειδή

Πρόκειται για τετρακυκλικά τριτερπένια με βασικό σκελετό από τριάντα άτομα άνθρακα που συνιστούν έξι ενότητες ισοπρενίου. Τα λιμονοειδή απαντώνται στα είδη του γένους *Citrus* spp. και τα συγγενή τους γένη. Η κυριότερη ένωση της ομάδας των λιμονοειδών είναι η λιμονίνη, βασική ένωση όλων των λιμονοειδών των *Citrus*. Η παρουσία της είναι υπεύθυνη για την πικρή γεύση που αναπτύσσεται σταδιακά στους χυμούς από τους καρπούς *Citrus*. Η λιμονίνη συνοδεύεται συνήθως από 3 πικρά συστατικά λιμονοειδή που βρίσκονται σε μικρότερες ποσότητες και αυτά είναι: η νομιλίνη, η νομιλινάτη και η οβακουνόνη. Τα είδη του γένους *Citrus* και τα συστατικά τους έχουν μελετηθεί για την δράση τους έναντι του καρκίνου. Μελέτες έδειξαν ότι η νομιλίνη φάνηκε να είναι δραστηρότερη κατά το στάδιο πρόκλησης των καρκινωμάτων, ενώ η λιμονίνη ήταν ισχυρότερη ως αναστολέας κατά τη φάση προαγωγής της καρκινογένεσης. Ως εκ τούτου μπορεί να λεχθεί ότι τα λιμονοειδή των *Citrus* μπορεί να είναι χρήσιμα ως χημειοπροστατευτικά. Μελέτες πάνω σε καρκίνους της στοματικής κοιλότητας σε ινδικά χοιρίδια δείχνουν, ότι η λιμονίνη μπορεί να δράσει ως

παγίδα χημικών ενώσεων, όπως είναι το βενζοπυρένιο και άλλα μεταλλαξιγόνα, προτού σχηματίσουν σύμπλοκα με τα κυτταρικά μακρομόρια. Λόγω του ότι οι καρκίνοι της στοματικής κοιλότητας τείνουν να αυξηθούν στους ανθρώπινους πληθυσμούς, η θεραπεία με ενώσεις που εύκολα απομονώνονται θα παρουσίαζε μεγάλο ενδιαφέρον στην ογκολογία.

### **6.2.3. Φυτοστερόλες**

Οι φυτοστερόλες αποτελούν ομάδα χημικών ενώσεων οι οποίες ανήκουν στην κατηγορία των τριτερπενίων και απαντώνται στους ιστούς των φυτών. Η χημική τους δομή παρουσιάζει πολλές ομοιότητες με εκείνη της χοληστερόλης, που απαντάται κατά κύριο λόγο στα ζωικά λίπη και σε πολύ μικρή ποσότητα στα φυτικά λιπαρά. Οι φυτοστερόλες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς την δομή των πλευρικών τους αλυσίδων, με τις κορεσμένες μορφές τους να καλούνται φυτοστανόλες. Στην φύση υπάρχουν περισσότερα από 40 είδη φυτοστερολών με κυριότερους εκπρόσωπους: την φυτοστερόλη, την σιτοστερόλη, την στιγμαστερόλη, την καμπεστερόλη, την α-σπιναστερόλη και την β-σιτοστερόλη, η οποία έχει μελετηθεί εκτεταμένα και απαντάται συνηθέστερα στα φυτά και σε βότανα.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει την συμβολή των φυτοστερολών στην θεραπεία του καρκίνου του προστάτη, του καρκίνου του παχέος εντέρου, καθώς και κάποιες αντιβακτηριακές και αντικαρκινικές δράσεις. Ενδεικτικά αναφέρεται μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που διεξήχθη στην Ουρουγουάη και έδειξε ότι υπάρχει αντίστροφη σχέση ανάμεσα στην συνολική λήψη φυτοστερολών και στον καρκίνο του στομάχου.

### **6.3. Σουλφυδο-ενώσεις**

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι θειούχες ενώσεις που απαντώνται στο γένος *Allium* που περιλαμβάνει τα είδη *Allium cepa* (κρεμμύδι), *Allium sativum* (σκόρδο), *Allium porrum* (πράσσο), *Allium schoenoprasum* και *Allium ascalonicum* (είδος κρεμμυδιού). Οι ενώσεις αυτές θεωρούνται υπεύθυνες για την δράση των ειδών του γένους *Allium*. Ανάλογα με την διαλυτότητα τους στο νερό



διακρίνονται σε λιποδιαλυτές και υδατοδιαλυτές με μεγαλύτερο αριθμό αυτό των λιποδιαλυτών ενώσεων.

Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τις αντικαρκινικές δράσεις των σουλφιδιοενώσεων προερχόμενες κυρίως από το σκόρδο.

Το σκόρδο ιδιαίτερος θεωρείται μία από τις καλύτερες τροφές που χρησιμοποιείται για την πρόληψη ασθενειών εξαιτίας των πολλαπλών ευεργετικών αποτελεσμάτων του στον ανθρώπινο οργανισμό. Έχει αποδειχτεί ότι το σκόρδο ασκεί επωφελή αποτελέσματα κατά ενός φάσματος νόσων, όπως ο καρκίνος.

Το σκόρδο είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικά, τα οποία βοηθούν στην καταστροφή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου που καταστρέφουν τις κυτταρικές μεμβράνες και το DNA και μπορούν να συμβάλλουν στη διαδικασία της γήρανσης και στην ανάπτυξη πολυάριθμων καταστάσεων, όπως ο καρκίνος. Τα αντιοξειδωτικά εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες και μπορούν να περιορίσουν ή ακόμη να βοηθήσουν στην πρόληψη μερικών από τις βλάβες που προκαλούν με την πάροδο του χρόνου.

Η αντιοξειδωτική δραστηριότητα του φρέσκου σκόρδου οφείλεται σε ασταθείς και ερεθιστικές οργανοθειικές χημικές ενώσεις.

Κάποια στοιχεία δείχνουν ότι υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί με τους οποίους το σκόρδο και τα συστατικά του μπορούν να ασκήσουν αντικαρκινική δράση, όπως αναστολή σχηματισμού καρκινογόνων, ρύθμιση του μεταβολισμού των καρκινογόνων, αναστολή της μεταλλαξιγένεσης και της γενοτοξικότητας, αύξηση της απόπτωσης και αναστολή της αγγειογένεσης.

Το σκόρδο φαίνεται επίσης ότι εμποδίζει τη σύνθεση των N-νιτροζοενώσεων. Μελέτη σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκε διμεθυλ-βενζανθρακένιο και στην συνέχεια διαιτητικό συμπλήρωμα σκόνης σκόρδου έδειξε σημαντική αναστολή του σχηματισμού αλλοιωμένων δομών του DNA, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Το διμεθυλ-βενζανθρακένιο ενεργοποιεί και προάγει την ανάπτυξη του καρκίνου δρώντας ως αλκυλιωτικός παράγοντας. Η κατανάλωση σκόρδου έχει φανεί επίσης ότι καταστέλλει την εμφάνιση αλλοιωμένων δομών του DNA προκαλούμενων από N-νιτροζοενώσεις.

Μια άλλη πιθανή εξήγηση της προαναφερόμενης δράσης είναι ότι τα συστατικά του σκόρδου πιθανά να τροποποιούν τα ένζυμα μεταβολισμού



των φαρμάκων, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο την ενεργοποίηση των καρκινογόνων παραγόντων.

Μία μελέτη σε μύες με μεταστατικό καρκίνο της κύστης αναφέρει ότι η χορήγηση υγρού εκχυλίσματος σκόρδου στο σημείο της μετάστασης οδήγησε σε σημαντική μείωση της επίπτωσης του όγκου.

Η χημειοπροφυλακτική δράση του σκόρδου έναντι διαφόρων τύπων καρκίνου όπως π.χ. του παχέως εντέρου, του στομάχου, του λάρυγγα, του μαστού και του ενδομητρίου, έχει μελετηθεί σε αρκετές επιδημιολογικές έρευνες με πιο πρόσφατη αυτή του καρκίνου του πνευμονα. Οι περισσότερες από αυτές καταλήγουν ότι η κατανάλωση σκόρδου μπορεί να έχει προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου ιδιαίτερα. Ωστόσο τα ευρήματα αυτά θα πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή καθώς πολλές από τις έρευνες αυτές εμφανίζουν σφάλματα και μεθοδολογικές ατέλειες.

#### **6.4. Γλυκοσινολάτες – Ισοθειοκυανάτες**

Τα γλυκοσινολικά απαντώνται σε υψηλά ποσοστά στα σταυρανθή λαχανικά, ιδιαίτερα στο κουνουπίδι και το λάχανο και σε μια μικρότερη έκταση στους νεαρούς βλαστούς μπρόκολου και στα λαχανάκια Βρυξελλών.

Οι βλαστοί του μπρόκολου είναι πλούσιοι σε αντικαρκινικές χημικές ουσίες, τις ισοθειοκυανάτες και συγκεκριμένα την σουλφοραφάνη. Η σουλφοραφάνη είναι μία οργανοθειούχα ένωση και παράγεται από την σουλφοραφάνη γλυκοσινολάτη μέσω της δράσης του ενζύμου μυροσινάση.

Τα τελευταία χρόνια, στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες συνδέουν την αυξημένη πρόσληψη λαχανικών της οικογένειας με μειωμένη επίπτωση πολλών τύπων καρκίνου. Η χημειοπροφυλακτική δράση των λαχανικών αυτών έναντι του καρκίνου αποδίδεται στην περιεκτικότητά τους σε γλυκοσινολάτες. Ορισμένοι τύποι των ενώσεων αναφέρεται ότι προκαλούν επαγωγή των ενζύμων της φάσης II του μεταβολισμού. Το ενδιαφέρον των επιστημόνων έχει στραφεί κυρίως στην μελέτη των μεταβολιτών που η χημειοπροφυλακτική τους δράση έναντι του καρκίνου εκδηλώνεται με την επαγωγή των ενζύμων της Φάσης II του μεταβολισμού, την δράση τους έναντι του πολλαπλασιασμού των κακοήθων

κυττάρων, την επαγωγή της απόπτωσης, την αντιοξειδωτική δράση καθώς και την αναστολή της δράσης των ενζύμων της φάσης I.

Ένα άλλο μεταβολικό παράγωγο των γλυκοσινολατών αποτελεί και η ινδολ-3-καρβινόλη (I-3-C). Η ινδολ-3-καρβινόλη (I-3-C) είναι μία ένωση που απαντάται επίσης στα είδη της οικογένειας των σταυρανθών (Brassicaceae), όπως το μπρόκολο, τα λαχανάκια Βρυξελλών και το λάχανο.

Η ινδολ-3-καρβινόλη εμφανίζει χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου ιδιαίτερα δε στον καρκίνο του μαστού. Έχει φανεί ότι επηρεάζει το μεταβολισμό των οιστρογόνων.

## **6.5. Αλκαλοειδη**

Τα αλκαλοειδή είναι μία ομάδα οργανικών αζωτούχων ουσιών με πολύπλοκη σύσταση, που περιέχονται στα φυτά και ασκούν πολλές λειτουργίες του οργανισμού (νικοτίνη, καφεΐνη, τεΐνη, μορφίνη, κινίνη, καψαϊκίνη, πιπεριδίνη, τζιντζερόλη, παραδόλη κ.α). Παρουσιάζουν ενδιαφέρον κυρίως λόγω της φυσιολογικής τους δράσης με μακρόχρονη ιστορία επί φαρμακευτικών ιδιοτήτων συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου. Χαρακτηριστικά παραδείγματα της τάσης αυτής αποτελούν τα αλκαλοειδή, καψαϊκίνη, πιπερίνη.

### **6.5.1. Καψαϊκίνη**

Η καψαϊκίνη είναι η δραστική ουσία της κόκκινης πιπεριάς (τσίλι) και μιας ποικιλίας πιπεριών, φυτών που ανήκουν στο γένος *Capsicum* (οικογένεια *Solanaceae*). Αν και είναι τελείως άοσμη, έχει ισχυρότατη καυστική γεύση και θεωρείται ως η πιο «καυτερή» φυτική ουσία.

Η καψαϊκίνη θεωρείται νευροτοξίνη, δηλαδή ουσία που δρα στα νευρικά κύτταρα του οργανισμού μας. Σε έρευνες που έχουν γίνει για τον καρκίνο του προστάτη, φαίνεται πως η καψαϊκίνη οδηγεί στην απόπτωση των καρκινικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, σε μελέτη πάνω σε ποντίκια, η καψαϊκίνη οδήγησε το 80% των καρκινικών κυττάρων στην αυτοκαταστροφή τους και σε μια θεραπεία των καρκινικών όγκων που τη χρησιμοποίησαν, προκάλεσε τη μείωση του μεγέθους τους, δίνοντας ελπίδες για την αντιμετώπιση του καρκίνου, όχι μόνο του

προστάτη, αλλά και του παγκρέατος και του παχέος εντέρου. Από την άλλη μεριά, η θετική δράση αυτής της ουσίας δεν σταματά εδώ, καθώς επιπλέον έρευνα πάνω σε αυτήν μπορεί να οδηγήσει στη δημιουργία **αναλγητικών φαρμάκων**, σε περιπτώσεις χρόνιου πόνου σε καρκινοπαθείς και σε άτομα που πάσχουν από φλεγμονώδεις νόσους.

Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι η υπερβολική κατανάλωση καυτερής πιπεριάς έχει τα αντίθετα αποτελέσματα, διότι αποτελεί παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου του στομάχου. Συνεπώς, περαιτέρω μελέτες είναι απαραίτητες για την αξιολόγηση της χημειοπροφυλακτικής της δράσης και τον καθορισμού της ασφαλούς δοσολογίας.

### **6.5.2. Πιπερίνη**

Η πιπερίνη είναι ένα καυστικό αλκαλοειδές που απαντά στο *Piper nigrum*, *Piper longum*, *Piper officinarum*, *Piper clusii*, *Piper farneconi*, *Piper marginatum* κοινά γνωστό ως μαύρο πιπέρι. Η πιπερίνη αποτελεί την κύρια χαρακτηριστική ένωση στα φυτά αυτά και ανιχνεύεται κυρίως στον καρπό των φυτών.

Η πιπερίνη και τα παράγωγα της έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τις αντιδράσεις οξειδωσης που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες, καθυστερώντας ή αποτρέποντας με αυτόν τον τρόπο την βλάβη των κυττάρων και των ιστών. Ένας σημαντικός αριθμός μελετών έχουν δείξει ότι η διαιτητική πρόσληψη της ένωσης σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Η πιπερίνη έχει βρεθεί ότι εμφανίζει χημειοπροφυλακτική δράση έναντι της χημικά προκληθείσας καρκινογένεσης.

Από την άλλη πλευρά, όμως υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που δείχνουν ότι πιπερίνη μπορεί να εμφανίσει καρκινογόνο δράση κάτω από ορισμένες συνθήκες. Αναφέρεται ιδιαίτερα ότι η ένωση αυξάνει τα καρκινογόνα παράγωγα των νιτρικών.

Τα αποτελέσματα των ερευνών υποδεικνύουν ότι είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση της δράσης της πιπερίνης στον ανθρώπινο οργανισμό.

## 6.6. Χλωροφύλλη και τα παράγωγά της

Η χλωροφύλλη είναι η πράσινη χρωστική που την συναντάμε στα ανώτερα φυτά και στα φύκη. Υπάρχουν περισσότερα του ενός είδη χλωροφυλλών, που διαφέρουν μεταξύ τους μόνο σε λεπτομέρειες της μοριακής τους δομής. Η χλωροφύλλη προέρχεται από τα ελληνικά *chloros* "κιτρινωπός πράσινος". Το μόριο της χλωροφύλλης περιέχει μια πορφυρινική <<κεφαλή >> και μια <<ουρά>> φυτόλης. Ο πυρήνας της κεφαλής αποτελείται από ένα τετραπυρολικό δακτύλιο ενωμένα με ένα άτομο μαγνησίου.

Οι χλωροφύλλες που υπάρχουν σε φωτοσυνθετικούς οργανισμούς είναι η a, b, c, d, η βακτηριοχλωροφύλλη και σε αρκετά άλλα παράγωγά τους

Τα φυτά περιέχουν κυρίως δύο διαφορετικούς τύπους χλωροφύλλης, την χλωροφύλλη a και την χλωροφύλλη b. Τα ανώτερα φυτά και φύκη όπως η *Chlorella* περιέχουν χλωροφύλλη a και χλωροφύλλη b σε αναλογία 3:1. Η χλωροφύλλη a συναντάτε μαζί με την χλωροφύλλη c στα διάτομα, και στα φαιοφύκη, ενώ στα ροδοφύκη απαντάται η χλωροφύλλη a μαζί με την χλωροφύλλη d.

Η χλωροφυλλίνη είναι ένα ημισυνθετικό παράγωγο της χλωροφύλλης που περιέχει νάτριο και χαλκό. Σε αντίθεση με την χλωροφύλλη, η χλωροφυλλίνη δεν είναι διαλυτή στο νερό.

Η χλωροφύλλη και η χλωροφυλλίνη εμφανίζουν χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου. Σε μία *in vitro* μελέτη, η χλωροφυλλίνη επέδειξε ισχυρή αναστολή αρκετών μεταλλαξιογόνων παραγόντων περιλαμβανομένων του καπνού του τσιγάρου, την σκόνης άνθρακα και των πτητικών στοιχείων του πετρελαίου. Στην αντιοξειδωτική ικανότητα της ένωσης αποδίδεται η δράση αυτή.

Ο μηχανισμός της αντιμεταλλαξιογόνου και αντικαρκινικής δράσης των ενώσεων είναι άγνωστος. Μερικοί ερευνητές πιστεύουν ότι η αντιοξειδωτική ικανότητα της χλωροφύλλης και της χλωροφυλλίνης παίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση αυτής της δράσης. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός αποτελεί ο σχηματισμός συμπλόκων ενώσεων μεταξύ των μεταλλαξιογόνων/καρκινογόνων παραγόντων με τα μόρια της χλωροφύλλης και της χλωροφυλλίνης μέσω ισχυρών αλληλεπιδράσεων μεταξύ των ακόρεστων κυκλικών δακτυλίων των ενώσεων. Η δημιουργία των συμπλόκων πιθανά να απενεργοποιεί τις καρκινογόνες ουσίες.

## 6.7. Σάκχαρα και παράγωγα σακχάρων

### 6.7.1. Ινουλίνες

Η ινουλίνη είναι ένας φυσικός πολυσακχαρίτης που παράγεται από πολλά είδη φυτών, κυρίως από ρίζες ή ριζώματα. Ανήκουν στην κατηγορία των υδατανθράκων γνωστών με την ονομασία φρουκτάνες. Οι ινουλίνες αποτελούνται από δομικές μονάδες φρουκτόζης με τελικό άκρο συνήθως ένα μόριο γλυκόζης.

Οι ινουλίνες βοηθούν στην ανάπτυξη φυσικών βακτηρίων του εντέρου, βελτιώνοντας κατά αυτόν τον τρόπο τη λειτουργία του.

Εμφανίζουν δράση έναντι του καρκίνου ειδικά στον καρκίνο του παχέος εντέρου πιθανά λόγω της αντί-ογκογόνου δράσης του βουτυρικού ανιόντος. Το βουτυρικό ανιόν παράγεται από το λιπαρό οξύ βραχέας αλύσου, βουτυρικό οξύ, κατά τον μεταβολισμό των ινουλινών στο παχύ έντερο. Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι το βουτυρικό ανιόν πιθανά επάγει την παύση της αύξησης, την κυτταρική διαφοροποίηση και την απόπτωση.

### 6.7.2. β-Γλυκάνες

Οι β-γλυκάνες είναι ενώσεις που ανήκουν στην ομάδα των πολυσακχαριτών και απαντώνται φυσικά σε διάφορα δημητριακά (βρώμη κριθάρι, σίκαλη, σιτάρι, σόργο), σε διάφορους τύπους μανιταριών και σε άλλα φυτικά τρόφιμα. Πρόκειται για φυτικές, διαιτητικές ίνες, οι οποίες δεν μπορούν να διασπαστούν και να αφομοιωθούν στο ανθρώπινο πεπτικό σύστημα (Διασπώνται σε μικρό βαθμό στο παχύ έντερο). Η σύσταση σε β-γλυκάνες διαφέρει μεταξύ των διαφόρων δημητριακών και μεταξύ των διαφόρων μανιταριών . Επίσης ποικίλει μεταξύ τύπων του ίδιου φυτού και επηρεάζεται από τις εδαφικές και κλιματολογικές συνθήκες.

Συμφώνα με κάποιες μελέτες οι β-γλυκάνες έχουν πιθανή θετική συμβολή σε ορισμένες μορφές καρκίνου. Προκαταρκτική έρευνα έδειξε ότι οι β-γλυκάνες, μπορεί να ενεργοποιήσουν έναν αριθμό κυττάρων και πρωτεϊνών που πιθανόν δρουν εναντίον ορισμένων μορφών καρκίνου. Επιπλέον, δοκιμές σε ζώα έχουν δείξει ότι οι β-γλυκάνες έχουν δυνατότητες να συμβάλλουν στην μείωση της



εξάπλωσης καρκινικών κυττάρων. Υπάρχουν και αρκετές μελέτες, που έχουν δείξει ότι μια διατροφή πλούσια σε φυτικές ίνες όπως είναι οι β-γλυκάνες συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του εντέρου. Οι πιθανές δράσεις των β-γλυκανών εναντίων διαφόρων όγκων έχουν μελετηθεί σε διάφορες μελέτες σε *in vitro* και *in vivo* ζωικά μοντέλα. Σε μια μελέτη σε ποντίκια, η β-1, 3 - γλυκάνη, σε συνδυασμό με γ-ιντερφερόνη ανέστειλε όγκους και μετάσταση στο ήπαρ. Σε ορισμένες μελέτες, φάνηκε ότι η β-1,3 - γλυκάνη, ενισχύει τις δράσεις της χημειοθεραπείας. Σε μια μελέτη σε ποντίκια με καρκινώματα, φάνηκε ότι η β-1, 3 γλυκάνες, δεν είχαν επίδραση στους όγκους, αλλά συνδέθηκαν με μειωμένη θνησιμότητα σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη. Σε ασθενείς ανθρώπους με προχωρημένο όγκο στομάχου ή γαστρικό ή του παχέος εντέρου, η χορήγηση β-1, 3 γλυκανών, που προέρχονταν από μανιτάρια shiitake, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία οδήγησε σε παράταση του χρόνου επιβίωσης.

Πρέπει όμως να τονίσουμε, ότι παρά τις θετικές ενδείξεις που υπάρχουν έως σήμερα δεν υπάρχουν καταληκτικά συμπεράσματα και η έρευνα συνεχίζεται.

## 6.8.Λιπαρά οξέα

Στην συγκεκριμένη κατηγορία θα αναφερθούμε στο γ-λινολενικό οξύ (GLA). Το γ-λινολενικό οξύ (GLA, C18:3, ω-6) ανήκει στην ομάδα ω-6 των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFAs) και συντίθεται μετά από την Δ6 αφυδρογόνωση του λινελαϊκού οξέος (C18:2, ω-6). Η παρουσία του γ-λινολενικού οξέος (GLA, C18:3, ω-6) σε σημαντικές ποσότητες είναι σπάνια στους φυτικούς ιστούς και η πιο αξιοσημείωτη πηγή του συγκεκριμένου λιπαρού οξέος είναι οι σπόροι του ηράνθεμου (*Oenothera biennis*) με περιεκτικότητα σε GLA 8–10% (w/w). Επίσης, οι σπόροι του βοτάνου *Borago officinalis* περιέχουν 24–25% (w/w) GLA, ενώ οι σπόροι του φυτού *Ribes nigrum* (μαύρο φραγκοστάφυλο) έχουν περιεκτικότητα 16–17% (w/w) σε γ-λινολενικό οξύ. Ωστόσο, αρκετοί μύκητες και ορισμένα μικροφύκη δύνανται να συσσωρεύουν λίπος με ικανοποιητική περιεκτικότητα σε GLA. Οι σημαντικότεροι μικροοργανισμοί που παράγουν GLA είναι οι μύκητες του γένους *Mucor*, *Rhizopus* και *Mortierella*, καθώς και ορισμένα μικροφύκη, όπως *Spirulina platensis* και *Chlorella vulgaris*. Είναι



λοιπόν φανερό, ότι η περιεκτικότητα των τροφών σε GLA είναι περιορισμένη, με εξαίρεση το μητρικό γάλα. Επομένως, η πρόσληψη επαρκούς ποσότητας γ-λινολενικού οξέος μέσω της διατροφής, έτσι ώστε να επιτυγχάνονται θρεπτικά και θεραπευτικά οφέλη, είναι πρακτικά αδύνατη.

Το γ-λινολενικό οξύ (GLA) διαθέτει εκτός από σημαντική διατροφική αξία και θεραπευτικές ιδιότητες. Έρευνες έχουν δείξει ότι η πρόσληψη GLA έχει θετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση κάποιων μορφών καρκίνου. Συγκεκριμένα, η πρόσληψη GLA σε ποσότητα 4-8 g/ημέρα μπορεί να παρεμποδίσει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού ή του δέρματος. Το γλοιώμα αποτελεί τη συχνότερη και σοβαρότερη μορφή καρκίνου του εγκεφάλου και έχουν πραγματοποιηθεί πολλές *in vitro* και *in vivo* μελέτες για την αντιμετώπιση του με τη βοήθεια του γ-λινολενικού οξέος (GLA). Το GLA παρουσιάζει επιλεκτική και στοχευμένη δραστηριότητα στα κύτταρα του γλοιώματος, χωρίς να προκαλεί βλάβη στα υγιή νευρικά κύτταρα, ενώ εμφανίζει μικρή ή μηδενική νευροτοξικότητα. Επιπλέον, το GLA επιφέρει απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του εγκεφάλου, ενισχύοντας παράλληλα τη ριζική ανανέωση των κυττάρων. Ακόμη, μελέτες δεικνύουν ότι λιπαρά οξέα, όπως το γ-λινολενικό οξύ (GLA), μπορεί να αυξήσουν την κυτταροτοξικότητα ενός αντικαρκινικού φαρμάκου σε καρκινικά κύτταρα του μαστού. Το γεγονός αυτό αποδεικνύει την αποτελεσματικότητα και τη συμβολή ορισμένων ακόρεστων λιπαρών οξέων στη χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοηθών όγκων.

Επομένως, η ενδεδειγμένη μελέτη και η γνώση της αξιοποίησης του γ-λινολενικού οξέος (GLA), τόσο για τις διατροφικές όσο και για τις θεραπευτικές του ιδιότητες, τυγχάνουν συνεχούς εξέλιξης. Παρόλα αυτά, πολλές πληροφορίες που προκύπτουν από τις κλινικές βιβλιογραφικές έρευνες δεν είναι γνωστές σε αρκετό κόσμο που ασχολείται με τη βιοχημεία των απαραίτητων λιπαρών οξέων .

## 6.9. Άλλες ενώσεις

Άλλες ενώσεις που έχουν αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση σύμφωνα με μελέτες είναι :

### 6.9.1. Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη παρασκευάζεται από την αποξηραμένη ρίζα του φυτού της κουρκουμάς, το μέρος που χρησιμοποιείται για ιατρικούς σκοπούς. Το φυτό της κουρκουμάς είναι ένα πολυετές φυτό που προέρχεται από την Ινδία και βρίσκεται στη Νότια Ασία και στην Άπω Ανατολή.

Πολλές από τις μελέτες που έχουν διεξαχθεί σχετικά με τον κουρκουμά, εστιάζουν στην ουσία κουρκουμίνη, που είναι κυρίαρχο συστατικό του. Η κουρκουμίνη είναι μια φυσική φαινόλη που δίνει στον κουρκουμά το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα του.

Η κουρκουμίνη έχει πολλά αντικαρκινικά οφέλη που την καθιστούν ιδιαίτερα χρήσιμη στην πρόληψη του καρκίνου. Μία από τις πιο αναγνωρισμένες ιδιότητές της είναι η αντιοξειδωτική της δράση. Προστατεύει τα σώματά μας από τις βλαβερές συνέπειες των ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες προωθούν τον καρκίνο βλάπτοντας το DNA και ενεργοποιώντας τα γονίδια.

Ένας παράγοντας που κάνει την κουρκουμίνη ξεχωριστή από τις περισσότερες άλλες θεραπείες κατά του καρκίνου είναι ότι η κουρκουμίνη εμποδίζει τα τοξικά χημικά από το να φτάσουν μέσα στα κύτταρα του σώματος. Η κουρκουμίνη έχει τη δύναμη να σταματά την πρόσβαση στο κύτταρο, συνεπώς προστατεύοντας το κύτταρο από ανεπιθύμητες επιθέσεις.

Η κουρκουμίνη επίσης σταματά τους χημικούς διαβιβαστές μηνυμάτων που είναι γνωστοί ως κυτοκίνες. Οι κυτοκίνες βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά επίσης ενεργοποιούν σήματα που οδηγούν τα κύτταρα στον πολλαπλασιασμό και στην ανάπτυξη, ακόμη και τα καρκινικά κύτταρα. Η κουρκουμίνη παρεμποδίζει αυτά τα σήματα και σταματά αποτελεσματικά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων.

Άλλες μελέτες, με τη χρήση καρκινικών κυττάρων που αναπτύχθηκαν σε δοκιμαστικό σωλήνα έχουν αποδείξει την ικανότητα της κουρκουμίνης να προκαλέσει την απόπτωση, ή τον προγραμματισμένο θάνατο κυττάρων, ανάμεσα σε ορισμένα καρκινικά κύτταρα. Η διαδικασία της απόπτωσης δημιουργεί αποπτωτικά σώματα (τμήματα κυττάρων) που τα λευκά αιμοσφαίρια μπορούν να ελέγχουν πολύ γρήγορα, εξουδετερώνοντας την απειλή πριν μπορέσει να μολύνει τα γύρω κύτταρα ότι βρίσκεται μέσα στο κύτταρο.

Η κουρκουμίνη μπορεί επίσης να βοηθά το σώμα να καταπολεμά τον καρκίνο ακόμη και αν κάποια κύτταρα ξεφύγουν από την απόπτωση. Όταν οι ερευνητές εξέταζαν τα εντερικά τοιχώματα μετά τη λήψη κουρκουμίνης, διαπίστωσαν ότι ορισμένα είδη ανοσοποιητικών κυττάρων υπήρχαν σε μεγαλύτερο αριθμό. Επιπλέον, μαζί με αυτή την τοπική τόνωση του ανοσοποιητικού, η κουρκουμίνη γενικά ενισχύει την ανοσία.

Οι παραπάνω δράσεις της κουρκουμίνης σταματούν τον καρκίνο πριν έχει ευκαιρία να γίνει ανιχνεύσιμος. Αν ο καρκίνος αναπτυχθεί στο σημείο εμφάνισης ενός ανιχνεύσιμου όγκου, μπορεί πάλι να έχει αποτέλεσμα η κουρκουμίνη. Ορισμένα ένζυμα επιτρέπουν στους όγκους να δημιουργούν τη δική τους αιμάτωση. Αυτό το φαινόμενο, γνωστό ως “αγγειογένεση”, επιτρέπει στους όγκους να εισβάλλουν σε κοντινούς ιστούς και να εξαπλώνονται. Η κουρκουμίνη επιβραδύνει την ικανότητα αυτών των όγκων να δημιουργήσουν δική τους αιμάτωση, τελικά μειώνοντας την τροφοδοσία τους και σκοτώνοντάς τους.

### 6.9.2 Κρόκος Κοζάνης

Ο κρόκος (*Crocus sativus L.*), είναι φυτό που ανήκει στην οικογένεια των Ιριδιδών (Iridaceae) και καλλιεργείται σε περιοχές της Κοζάνης. Τα κύρια δρόντα συστατικά του είναι η πικροκροκίνη και η κροκίνη, ενώ άλλα συστατικά του είναι η λυκοπίνη, η ζεαξανθίνη, η βιταμίνη Β και Β2, το καρωτίνιο α-β και γ, οι υδατάνθρακες και το αιθέριο έλαιο.

Η κροκετίνη που προέρχεται από την κροκίνη, είναι ένα καροτενοειδές που απομονώνεται από τον κρόκο και είναι υπεύθυνο για το κόκκινο χρώμα του, ενώ έχει πολλαπλές ιδιότητες στην ιατρική, αφού αποτελεί αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδη παράγοντα. Από την άλλη, η πικροκροκίνη μας δίνει τη σαφρανάλη, η οποία είναι αυτή που δίνει το χαρακτηριστικό άρωμα στον κρόκο και την πικρότητα που αφήνει στη γεύση.

Τα τελευταία χρόνια ειδική έρευνα των εκχυλισμάτων των στημόνων του φυτού σε μελέτες *in vitro* έφερε στο φως ειδικότερες δράσεις, όπως η αντινεοπλασματική. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, αναφέρεται για πρώτη φορά ότι το εκχύλισμα του κρόκου αναστέλλει *in vivo* και *in vitro* την ανάπτυξη κακοήθων κυττάρων. Κατά την διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, ένας αριθμός μελετών σε πειραματικά μοντέλα ζώων και εργαστηριακές έρευνες, αναφέρεται

στην αντικαρκινική δράση του κρόκου και των συστατικών του έναντι διαφορετικών κακοήθων κυττάρων. Ο κρόκος εμφάνισε μια δοσοεξαρτώμενη *in vitro* ανασταλτική δράση στο καρκίνωμα, το σάρκωμα, την λευχαιμία και αρκετών άλλων κακοήθων κυττάρων. Η χορήγηση κρόκου αύξησε τον χρόνο επιβίωσης κατά 45-120% σε μύες με καρκίνο συγκριτικά με πειραματόζωα στα οποία δεν είχε χορηγηθεί. Έχουν προταθεί διαφορετικές υποθέσεις για την αντικαρκινική και αντιογκογόνο δράση του κρόκου που περιλαμβάνουν αναστολή δράσης των ελευθέρων ριζών στην αλυσίδα του DNA και αλληλεπίδραση των καροτενοειδών του φυτού με την τοποϊσομεράση II. Επίσης αναφέρεται ότι ο κρόκος είναι μη τοξικός και δεν εμφανίζει καμία επίδραση στην ανάπτυξη των φυσιολογικών κυττάρων.

## 7.Συμπεράσματα

Την τελευταία 20ετία έχουν πολλαπλασιασθεί οι επιστημονικές δημοσιεύσεις για μηχανισμούς πρόληψης της καρκινογένεσης σε βιολογικά συστήματα με την επίδραση συγκεκριμένων φυτοχημικών ουσιών. Σημαντικός αριθμός ερευνών έχουν διεξαχθεί με φυτοχημικές ουσίες σε πειραματόζωα (in vivo) ή σε εργαστηριακές καλλιέργειες κυττάρων (in vitro). Οι έρευνες έδειξαν ότι πολλές φυτοχημικές ενώσεις παρεμποδίζουν ή αναστέλλουν την προαγωγή της καρκινογένεσης, αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους επιδρούν στο κυτταρικό επίπεδο δεν είναι πλήρως κατανοητοί..

Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την εκτεταμένη χρήση παραγόντων χημειοπροφύλαξης. Οι κυριότεροι λόγοι για αυτό είναι οι εξής: (α) Η πραγματοποίηση κλινικών μελετών χημειοπροφύλαξης, προαπαιτεί μεγάλο κόστος, (β) Η φαρμακευτική βιομηχανία δεν συνεισφέρει σημαντικά στην πραγματοποίηση τέτοιων κλινικών μελετών λόγω του μακροπρόθεσμου προσδοκώμενου κλινικού οφέλους, (γ) Ο πληθυσμός μελέτης τέτοιων κλινικών μελετών αποτελείται από υγιείς εθελοντές ή άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένου νεοπλασματος.

Ιδιαίτερα επιτακτική είναι η ανάγκη ανάπτυξης παραγόντων χημειοπροφύλαξης με νέους μηχανισμούς δράσης. Αν και η δραστηριότητα των υπάρχοντων παραγόντων έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες, κανένας από αυτούς δεν αποτελεί ιδανικό παράγοντα χημειοπροφύλαξης είτε λόγω μειωμένης δραστηριότητας είτε λόγω της τοξικότητάς τους που αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην ευρεία χρήση τους.

Η χημειοπροφύλαξη δεν είναι απλή διαδικασία και η επιτυχία της είναι μακροπρόθεσμη. Εντούτοις, μελλοντικά πιθανά θα αποτελέσει ένα σημαντικό μέσο μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αλλά και στο γενικό πληθυσμό.

## 8. Βιβλιογραφία

### Διεθνής Βιβλιογραφία

**Birt DF, Hendrich S, Wang W.** Dietary agents in cancer prevention: Flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Ther* 2001.

**Block E.,** The chemistry of garlic and onions. *Sci Am* 1985: 114 – 119.

**Britton G.,**1998. Carotenoids: biosynthesis and metabolism. Birkhäuser Basel, 13–47.

**Chung FL, Schwartz J, Herzog CR, Yang YM:** Tea and cancer prevention: Studies in animals and humans. *J Nutr* 133 :3268 – 3274,2003.

**Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC.** 1999, Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research.

**De Stefani, A et al:** Plant sterols and risk of stomach cancer: a case control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 38, 23 -29, 2000.

**Fenwick GR, Heaney RK, Mullin WJ.** Glucosinolates and their breakdown products in food and food plants. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1983;18(2):123-201.

**Fu B., Xue S., LI Z., Shi X. , Jiang B. H. & Fang j.** 2007, Chrysin inhibits expression of hypoxia – inducible factor – 1 through hypoxia – factor – 1 stability in protein synthesis *Molecular Theropantic*, 6, 220 – 226.

**Hendry GAF:** Chlorophylls and chlorophyll derivatives. In: *Natural Food Colorants*. Hendry GAF and Houghton JD (eds). Blackie Academic & Professional, New York, 1996, pp131-156.

**Hormon Anne W. , Yashamati M. , Naringenin Inhibits Glucose uptake MCF – 7 Breast Cancer Cells: A Mechanism for Impaired Cellular Proliferation.** *Breast Cancer Research and Treatment* 85 (2): 103 – 110, May 2004

**Horrobin D.F.** (1992). Nutritional and medical importance of gamma linolenic acid. *Progress in Lipid Research* 31, 163-194.

**Kamal-Eldin A. and Appelqvist L.A.,**(1996)

,The chemistry and antioxidant properties of tocopherols and tocotrienols. *Lipids*,



- Knekt P**, et al. Vitamin E and cancer prevention. *Am J Clin Nutr*, 1991, 53(1Suppl): 283S-286S.
- López-Lázaro M**. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol Nutr Food Res*. 2008 Jun;52 Suppl 1:S103-27.
- Miller, E.G., Fanous, R., Rivera-Hidalgo, F., Binnie, W.H., and Hasegawa, S.** 1989. The effect of citrus limonoids on hamster buccal pouch carcinogenesis. *Carcinogenesis* 10:1535-1537.
- Milner JA**. Garlic: its anticarcinogenic and antitumorigenic properties. *Nut Rev* 1996;54:S82-6.
- Nair S.C, Panikkar B. and Panikkar K.R.**, Antitumor activity of saffron (*Crocus sativus*). *Cancer Lett* 57 (1991), pp. 109–114.
- Niering, P., Michels, G., Wätjen, W., Ohler, S., Steffan, B., Chovolou, Y., Kampkötter, A., Proksch, P. & Kahl, R.** (2005). Protective and detrimental effects of kaempferol in rat H4IIE cells: Implication of oxidative stress and apoptosis. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 209( 2), 114-122.
- Rosengren RJ** : Catechins and the treatment of breast cancer: possible utility and mechanistic targets. *Drug* 56: 1073 – 1078, 2003.
- Ross J.A. and Kasum C.M.**, Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects and safety, *Ann Rev Nut*, 2002.
- Sanjiv Agarwal and Akkinappally Venketeshwer Rao** 2000. Tomato lycopene and its role in human health and chronic diseases *CMAJ* 163 (6).
- Sarkar, D., Sharma, A., and Talukder, G.** Chlorophyll and chlorophyllin as modifiers of genotoxic effects. *Mutation Research*, 318 : 239-247, 1994.
- Setchell K.D.R. and Adlercreutz H**, Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: I.R. Rowland, Editor, *Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer*, Academic Press, London (1988).
- Signorelli P. & Ghidoni R.** Resveratrol as an anticancer nutrient: molecular basis, open questions and promises. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2005, 16, 449-466.
- Steinmetz, KA and JD Potter.** Vegetables, fruit, and cancer, II. Mechanisms. *Cancer Causes Control* 1991.

**Sveinbjornsson B**, Rushfeldt C, Seljelid R, et al., «Inhibition of establishment and growth of mouse liver metastases after treatment with interferon gamma and beta-1, 3-D-glucan,» *Hepatology*. 1998 May; 27(5): 1241-1248.

**Szita E.**, The spice of antiquity: saffron. *Vintage* 16 (1987), pp. 12–19.

**Tanaka T**, et al. Inhibition of 4-nitroquinoline-1-oxide-induced rat tonguecarcinogenesis by the naturally occurring plant phenolics caffeic, ellagic, chlorogenic and ferulic acids. *Carcinogenesis*, 1993, 14(7): 1321-5.

**Vijin I** and Smeekens S 1999 Fructan: more than a reserve carbohydrate; *Plant Physiol*. 120 351–359.

**Wang W**, Heideman L, Chung CS, Pelling JC, Koehler KJ, Birt DF. Cellcycle arrest at G2/M and growth inhibition by apigenin in human colon carcinoma cell lines. *Mol Carcinogenesis* 2000; 28: 102-110.

#### Ελληνική Βιβλιογραφία

**Καράταλγης Σ.**, 1994. Φυσιολογία φυτών. Κεφάλαιο 10.

**Παπαγεωργίου, Γ.Ε.** (2005). Βιοχημεία ελευθέρων ριζών, αντιοξειδωτικά και λιπιδική υπεροξειδάση. University Studio Press, Θεσσαλονίκη.

**Πιτσαλάδη Ε.**, Πτυχιακή Μελέτη με Θέμα: Βιολειτουργικά τρόφιμα και ορόλος των φυτοοιστρογόνων στην υγεία και πρόσληψη νοσημάτων, 2005.

#### Διαδικτυακή Βιβλιογραφία

Ελληνική Στατιστική Αρχή, (ΕΛ.ΣΤΑΤ.), 2008, <http://www.statistics.gr>.

Ινστιτούτο Μοριακής Ιατρικής και Βιοϊατρικής Έρευνας (IMBE), Βιολογία καρκίνου, 2013. <http://www.gr.imibe.gr>