

ΜΕΤΑ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΤΙ;

*Αικατερίνα Κανέλλου
Μοναχή-Ιατρός*

ΔΙΑΝΕΜΕΤΑΙ ΔΩΡΕΑΝ

Τίτλος βιβλίου:

ΜΕΤΑ ΤΗ ΒΙΟΨΙΑ ΤΙ;

Συγγραφέας:

Αικατερίνα Κανέλλου Μοναχή-Ιατρός

Η παρούσα έκδοση είναι μια προσφορά
από τις «ΕΚΤΥΠΩΣΕΙΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ Α.Ε.»
προς τη Μονή Καλτεζών.

ΕΚΤΥΠΩΣΕΙΣ ΓΕΩΡΓΙΑΔΗ Α.Ε.

ΣΕΣΚΛΟ ΜΑΓΝΗΣΙΑΣ

T.K. 38500

ΤΗΛ.: 24210 95522

Εικόνα εξωφύλλου: Φρειδερίκη Τσίρου.

Ο σχεδιασμός και η σελιδοποίηση
είναι προσφορά του Νάκου Κοζατζανίδη.

Copyright © 2019

ΙΕΡΑ ΜΟΝΗ ΑΓΙΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΥ ΚΑΛΤΕΖΩΝ

22027 ΚΑΤΩ ΑΣΣΕΑ, ΑΡΚΑΔΙΑ, ΤΗΛ: 27910 23535

kaltezesmon@gmail.com, www.monikaltezon.gr

ISBN: 978-618-82029-4-8

Τα δικαιώματα της έκδοσης του παρόντος βιβλίου ανήκουν στην συγγραφέα.
Απαγορεύεται η αναδημοσίευση ή αναπαραγωγή ολική, μερική ή περιληπτική, η κατά
παράφραση ή διασκευή, απόδοση του περιεχομένου του βιβλίου με οποιοδήποτε
τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο χωρίς προηγούμενη
γραφτή άδεια της συγγραφέως.

Οι συνταγές φυτοθεραπείας δίνονται περισσότερο σαν παρακαταθήκη
παρά για να χρησιμοποιηθούν αυθαιρέτως.

***Σε οποιαδήποτε περίπτωση συνιστούμε την συνταγογράφηση
από τον ειδικό θεράποντα ιατρό.***

***Σε καμία περίπτωση δεν διακόπτουμε την οποιαδήποτε
θεραπεία, αλλά συμβουλευόμαστε και συνεργαζόμαστε με τον
γιατρό μας.***

Οι συνταγές εκτελούνται από εξειδικευμένα φαρμακεία.

Πολλά είναι τα φυτά που χορηγήθηκαν ανά τους αιώνες προκειμένου να αντιμετωπισθεί ο καρκίνος, και οι μελέτες των φυτών μας επέτρεψαν να απομονώσουμε δραστικές ουσίες που έχουν αντικαρκινική δράση. Για παράδειγμα το 5%-10% περίπου, όλων των περιπτώσεων καρκίνου του στήθους οφείλεται στην κληρονομικότητα, το 85% των οποίων οφείλεται, με την σειρά του, σε μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 ή BRCA2.

Τα προϊόντα των γονιδίων BRCA «βγάζουν από την μέση» τους καρκινικούς πυρήνες που έχουν «λόγο» στην ρύθμιση, στην αντιγραφή και την επιδιόρθωση του DNA αλλά και στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. (*Biologia molecolare del cancro. Lauren Pecorino ed. ZANICHELLI*). Τα συμπληρώματα διατροφής βοηθούν στην χημειοπροφύλαξη και ήδη έχουν αρχίσει να κατακλύζουν την αγορά.

Γενετικά τροποποιημένα τρόφιμα όπως π.χ. ντομάτες με έντονο κόκκινο χρώμα, για να προσελκύουν τους αγοραστές, περιέχουν περισσότερο Λυκοπένιο...

Μέχρι σήμερα μελετήθηκαν 30.000 φυτικά είδη. Δεδομένου όμως ότι το φυτικό βασίλειο περιέχει περί τα 500.000 είδη αυτό δείχνει ότι είμαστε ακόμη στην αρχή.

Μπορεί όμως η δραστική ουσία να περιέχεται σε ένα ή περισσότερα είδη φυτών, όμως δρα διαφορετικά όταν παίρνουμε αυτούσιο το φυτό απ' ότι όταν απομονώνουμε μια ουσία του. Η συνεργική τους δράση είναι παρασάγγας καλύτερη. Έτσι το κόστος θεραπείας μειώνεται καθώς επίσης μπορεί να μειωθεί, και η χημειοθεραπευτική δοσολογία δίδοντας στους ασθενείς περισσότερη αναψυχή μιας και τα συμπτώματά τους θα μειωθούν κατά πολύ.



ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Η M.D.R. (πολυφάρμακος αντίσταση) είναι σημαντική τόσο για τις φλεγμονές, πολύ δε περισσότερο για την δυσκολία των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Στην ουσία υπάρχουν χημειοθεραπευτικά που δυστυχώς βρίσκουν αντίσταση από διάφορους φαρμακευτικούς «μεταφορείς» όπως είναι η Pgp. Αυτοί οι «μεταφορείς» μπορούν να βγάζουν τα αντικαρκινικά φάρμακα από τα κύτταρα και να δημιουργούν τοξικά φαινόμενα.

Επειδή δεν είμαι ειδικός στην Ογκολογία, ρώτησα κάποιον ειδήμονα. «Αν παρ' ότι ο ασθενής πάρει το φάρμακό του, υποτροπιάσει, τότε τι κάνετε; Αυξάνετε την δοσολογία; Όχι μου απάντησε. Αλλάζουμε φάρμακο». Με μαθηματική ακρίβεια όμως και τα επόμενα φάρμακα ακολουθούν σιγά σιγά την πορεία του πρώτου. Οδηγούν σε μεταβολή του κυτταρικού κύκλου, μειώνουν την απόπτωση, επιδρούν στον μεταβολισμό... και οδηγούν σε κυτταρικό θάνατο.

Μια ουσία που έχει ευρέως μελετηθεί είναι η Bcl-2. Αυτή εμποδίζει την γένεση και την πρόοδο του καρκίνου.

Η ανακάλυψη της vinca alkaloids, στις αρχές του 1950 μαζί με την vincristine και την vinblastine, είχε ως αποτέλεσμα το National Cancer Institute of the United State να ξεκινήσει μια ευρέως φάσματος δειγματοληψία φυτών, το 1960, σε εύκρατες περιοχές. Σήμερα πολλά από τα φυτά αρχίζουν και μπαίνουν στην ζωή μας κυρίως σαν συμπληρώματα διατροφής κάτι που τα καθιστά προσίτα και οικονομικά.

Τι θα μπορούσε όμως να χορηγηθεί σε έναν ογκολογικό ασθενή; Με ποια κριτήρια;

Ως γιατρός, βλέπω ότι η δυσκολία έγκειται στους Biomarkers-Βιοδείκτες. Δηλαδή ποια είναι η ουσία η οποία υπερεκφράζεται ή μη στον ασθενή, και προκαλεί MDR.

Αυτό θα προσπαθήσουμε να δούμε, αλλά και ακόμη περισσότερο, ποια είναι τα φαρμακευτικά φυτά που αναστέλλουν την πολυφάρμακο αντίσταση (MDR). Όσον αφορά τους Biomarkers-Βιοδείκτες πολλοί υποστηρίζουν ότι δεν τους γνωρίζουμε. Όχι, κάποιους τους γνωρίζουμε και θα στηριχθούμε σ' αυτούς για την ώρα. Αργότερα, όταν η επιστήμη το επιτρέψει θα υπάρξουν πολλοί περισσότεροι, και η βοήθεια θα είναι πιο αποτελεσματική.

Αναρωτηθήκαμε όμως ποτέ αν με αυτούς τους βιοδείκτες που έχουμε, και με το κατάλληλο φυτό, γίνουμε πιο αποτελεσματικοί, πιο ανθρώπινοι, πιο ελπιδοφόροι και τελικά πιο συμπαθείς στους ασθενείς μας;

Γιατί δεν θα ζουν πλέον με τον φόβο όχι μόνον του καρκίνου, αλλά και των παρενεργειών της χημειοθεραπείας, με μια καλύτερη ποιότητα ζωής

Μήπως αν ενημερωθούμε ακριβώς, δεν έχουμε να κάνουμε μόνον με το ακριβές-το σωστό χημειοθεραπευτικό αλλά και με την μειωμένη δοσολογία του;

Ενημερώνω τους ασθενείς, προσπαθώ να ευαισθητοποιήσω τους γιατρούς και προσκαλώ ευγενώς το Υπουργείο Υγείας να ενσκήψει στα παραπάνω θέματα.

Επίσης θα προσπαθήσω να υποδείξω στο δεύτερο μέρος του πονήματος, ποιές είναι οι ομάδες των φυτών που δρουν στους μηχανισμούς του καρκίνου. Όπως θα δείτε ό,τι έγραψα είναι τεκμηριωμένο με την ανάλογη Βιβλιογραφία από Πανεπιστήμια και συγγραφείς Ακαδημαϊκούς. Δεν άπλωσα το χέρι μου να πάρω από το «καλάθι». Εκείνο που έκανα εγώ ήταν με μεθοδικότητα να συμπληρώσω τα κομμάτια του πάζλ.

Δεν προσπαθώ να πείσω κανέναν, πολύ δε περισσότερο να φέρω αντιμέτωπους ασθενείς και ιατρούς.

Συμβουλευώ όμως όπως οι ογκολογικοί ασθενείς κάνουν μία χρήσιμη εξέταση.

«ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΤΗΣ ΒΙΟΨΙΑΣ».

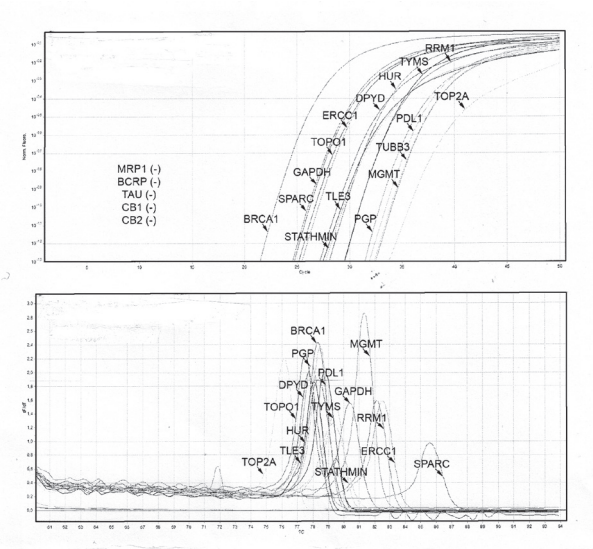
- .PGP (P-glycoprotein)**
- .TOPO 1-2A (topoisomerase 1-2A)**
- .BCRP (Breast Cancer Resistant Peotein)**
- .BRCA1 (Breast cancer susceptibilty gene 1)**
- .ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1)**
- .MRP1 (Multidrug resistant protein 1)**
- .TUBB3 (Class III beta-tubulin)**
- .TAU (Encodes for highly soluble microtubule-associated protein-MAP)**
- .RRM1 (ribonucleotide reductase M1)**
- .TYMS (thymidylate synthase)**
- .MGMT (0-6-methylguanine-DNA methyltransfedrase)**
- .DPYD (dihydropyrimidine dehydrogenase).**
- .SPARC (Secreted Protein Acid and Rich in Cysteine)**

Έγραψα, ατενίζοντας από μακριά το «τοπίο» των ερευνών και το «κούμπωσα» με την φυτοθεραπεία.

Δεν συνιστώ σε κανέναν ασθενή να εγκαταλείψει την θεραπεία του, απλώς προτρέπω τους γιατρούς να εμβαθύνουν περισσότερο στα φυτά προκειμένου οι θεραπείες τους να είναι περισσότερο στοχευμένες και με λιγότερες παρενέργειες για τους ασθενείς τους. Προσκαλώ δε και παρακαλώ τους ειδικούς να εμπλουτίσουν τις έρευνές τους και να προχωρήσουν πιο εξειδικευμένα από εμένα και πολύ καλύτερα.

+ *Αικατερίνα Μοναχή*
2019

BIOMARKERS-BΙΟΔΕΙΚΤΕΣ



BCRP (Breast Cancer Resistant Protein)

Είναι μέλος της υπεροικογένειας ABC transporter proteins.

Όταν έχουμε υψηλά επίπεδα BCRP προκαλείται αντίσταση στα αντικαρκινικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των topotecan, irinotecan, mitoxantrone και daunorubicin.

Η quercetin-kaempferol-galangina-genisteina (πρόπολη) μπορούν να αναχαιτίσουν την έκκριση της Rhodamine 123 από MCF-7 Breast Cancer Cells. Αυτό μειώνει την βιωσιμότητα της γραμμής MCF-7 των καρκινικών κυττάρων. (*Bioactive compounds from natural sources-Corrado Tringali. CRC Press*).

Το ίδιο ισχύει και για την Aesculus Hippocastanea Αγριοκαστανιά. (*Pak J. Pharm Sci 2012 Jan; 25(1):183-7*).

Η υδρόφοβη quercetin όχι μόνον αναχαιτίζει την έκκριση της Rhodamine αλλά και την ενέργεια της ABCB1 ATPase και προλαμβάνει και βοηθά την μεταφορά των φαρμάκων όπως η colchicin ή Hoechst 33342. (Shapiro et al. 1999).

Το ramnoglucoside της quercetin εμπεριέχεται σε πολλά είδη φυτών όπως η Sophora japonica L. (Ινδονησία) στο Fagopyrum esculantum Moench (Ευρώπη), Eucalyptus macrorrhyncha F. Muell και Sambucus nigra.

Επίσης το podophyllum peltatum (Καναδάς-Αμερική) περιέχει μεγάλες ποσότητες quercetin.

Υπάρχει όμως και το Podophyllum Indiana (Αφγανιστάν-Ινδία) που έχει μια γερή ποσότητα ποδοφιλοτοξίνης και δρα ως αντιμιτωτικό λόγω του ότι συνδέεται με την Τουμπουλίνη και εμποδίζει τον πολυμερισμό.

Το podophyllum εμποδίζει την τοποισομεράση II, ένα ένζυμο σε θέση να κόψει και να ξαναμίξει τα νημάτια του DNA. Έτσι λοιπόν εμποδίζεται το κλείσιμο της αλύσειας του DNA προκαλώντας κυτταρική νέκρωση.

Το δίνουμε σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σε Ca όρχεων-Λευχαιμία- Ca ωοθηκών-Λέμφωμα-Παιδιατρικές Λευχαιμίες-Νευροβλάστωμα (μαζί με platino).

Παρενέργεια: Λευκοπενία. (Farmacognosia F. Capasso, seconda edizione. Springer 2011).

Το Kaempferol, βρίσκεται στο φυτό Gingko Biloba L. Είναι το μοναδικό που απέμεινε από ένα είδος Γυμνοσπέρμων φυτών που χάθηκαν 100 εκατομμύ-
10

ρια χρόνια πριν. (*Lezioni di Farmacognosia-Droghe Vegetali*
;Giuliana Fassina-Eugenio Ragazzi-Seconda edizione CEDAM 1995).

Διάφορες πρόσφατες μελέτες απέδειξαν ότι πολλά φυσικά флаβονοειδή όπως: Apigenin-Chrysin-Galangin-Kaempferol-Quercetin-Catechin-EGC-EGCG-Silymarin-Genistein... μπορούν να αναχαιτίσουν και να αναστρέψουν την BCRP.

Μεταξύ αυτών οι флаβόνες φαίνεται να είναι οι πιο ισχυροί «αναχαιτιστές» της BCRP.

Π.χ. Η αλληλεπίδραση των флаβονοειδών με το BCRP αφορά τις κυτταρικές γραμμές MCF-7/MX100 & NCI-H460MX20 αυξάνοντας το Mitoxantrone (Apigenin) K562/BCRP αναστρέφουν την αντίσταση στο SN 38 (chrysin).

Η Galangin επιδρά στα κύτταρα K562/BCRP αναστρέφει την αντίσταση στο SN 38.

Το Kaempferol δρα στα MCF-7/MX100 & NCI-H460 MX20 με αύξηση στο Mitoxantrone και έτσι αναχαιτίζει την αντίσταση τόσο στο Mitoxantrone όσο και στο SN 38.

Η Quercetin σε MCF-7/MX100 & NCI-H460MX20 αυξάνει την συγκέντρωση στο Mitoxantrone.

Την κυτταρική γραμμή MCF-7/MR & K562/BCRP με αύξηση στο Mitoxantrone/prazosin και στην γραμμή K562/BCRP έχουμε μέτρια αναστροφή του SN-38. Το ίδιο ισχύει και για την Silibinin/Silymarin & την Genistein. Το Aesculus Hippocastanum περιέχει τόσο quercitrin όσο και quercetin.

P-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp)

Έχουμε δει ότι η ABC πολυφάρμακος αντλία συνεισφέρει στην φαρμακευτική αντίσταση, στον ανθρώπινο καρκίνο *in vivo*. Τρεις ABC μεταφορείς, Pgp, MRP1 & BCRP είναι οι θεραπευτικοί στόχοι. Δεν είναι όμως μόνον αυτά τα τρία στοιχεία υπεύθυνα για την αντίσταση στα φάρμακα σε όλους τους τύπους καρκίνου. Η Pgp είναι υπεύθυνη για τους καρκίνους του μαστού, των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστεως, του σαρκώματος, *retinoblastoma* & σε ορισμένα είδη λευχαιμίας.

Υπάρχουν 2 MDR γονίδια στον άνθρωπο το MDR1 & MDR2 και τα δυο βρίσκονται στο χρωμόσωμα 7.

Όμως μόνον η MDR1 επιφέρει MDR στα ανθρώπινα κύτταρα. (*Roninson et al., 1896 ; Robert 1997*).

Η Pgp είναι η πρώτη από τους ABC ανθρώπινους μεταφορείς που περιεγράφησαν. (*Chen et al., 1986 ; Ambudkar et al., 1999*).

Ένας αριθμός από φάρμακα βρέθηκε να είναι ικανός να αντιστρέψει τα συμπτώματα της Pγλυκοπρωτεΐνης στην MDR. Ο πρώτος ρυθμιστής λοιπόν της πολυφάρμακου αντίστασης συνδέθηκε με απρόσμενα υψηλές παρενέργειες και έτσι χορηγήθηκε σε μικρότερες δόσεις.

Υπάρχει μία ενδογενείς αντίσταση κατά την περίοδο της διάγνωσης του καρκίνου και μια επίκτητη αντίσταση.

Από φαρμακολογικής απόψεως ανακαλύφθηκε ότι το *Verapamil* εμποδίζει την μεταφορά των αντικαρκινικών παραγόντων από την Pgp. (*Yusa and Tsuruo, 1989*).

Calcium channel blockers:

Verapamil

Diltiazem

Nifedipine

Tiapamil

Bepiridil

Nicardapine

Calmodulin antagonists:

Chlorpromazine

Trifluoperazine

Thioridazine

Clomipramin

Cyclosporins:

Cyclosporine A

PSC-833

Quinolines:

Chloroquine

Quinine

Quinidine

Anti-estrogens:

Tamoxifen

Toremifene

(Overcoming of Multidrug Resistance by Some Plant Natural products; Mamdouh Moawad Ali; Lambert).

Η Pgp δίνει μια πολύ φτωχή απάντηση στην χημειοθεραπεία της AML (Μυελογενούς Λευχαιμίας) όπου τα επίπεδα της Pgp αυξάνονται μετά από χημειοθεραπεία. In vivo η εικόνα της Pgp μπορεί να βοηθήσει να ταυτοποιήσουμε, να αναγνωρίσουμε εκείνους τους καρκίνους που είναι ευαίσθητοι ή αντιστέκονται στα χημειοθεραπευτικά, με χαμηλό κόστος, SPECT.

Αυτό το ραδιοφάρμακο απομακρύνεται γρήγορα in vivo από τους νεφρούς και το ήπαρ.

Η σύγχρονη χορήγηση δύο διαφορετικών φαρμάκων που αλληλεπιδρούν με την Pgp μπορεί να δώσει σοβαρά τοξικά φαινόμενα στους ασθενείς.

(Drug Transporters . Guofeng You-Marilyn E. Morris).

Τα καρκινικά κύτταρα, κατά την θεραπεία, μιας και

είναι μέρος μιας μεγαλύτερης καρκινικής μάζας, λαμβάνουν διαφορετικές δόσεις κατά την θεραπεία, ανάλογα με την θέση τους μέσα στο κύτταρο.

Τα κύτταρα που βρίσκονται πιο βαθιά και γι' αυτό πιο μακριά από την κυκλοφορία του αίματος, θα λάβουν δόσεις μικρότερες από εκείνα τα κύτταρα που βρίσκονται στην επιφάνεια του όγκου.

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί όπου ένα καρκινικό κύτταρο μπορεί να χρησιμοποιήσει προκειμένου να αντισταθεί στην χημειοθεραπεία.

Το γονίδιο της πολλαπλής αντίστασης στα φάρμακα (MDR1) κωδικοποιεί ένα μέλος αυτής της οικογένειας, την Pgp ή μεταφορέα πολυφάρμακο.

Αυτή η γλυκοπρωτεΐνη, που κανονικά είναι μια αντλία για το χλώριο, μπορεί να συνδεθεί με ποικίλα χημειοθεραπευτικά, μεταξύ των οποίων την doxorubicin, την vinblastin και το taxolo.

(Biologia molecolare del cancro. Meccanismi Bersagli Terapie-Lauren Pecorino-ZANICHELLI).

Οι EC-EGC-EGCG που περιέχει το πράσινο τσαϊ (Green tea) είναι η κυριώτερη και περισσότερο γνωστή οικογένεια φλαβονοειδών.

Τα Phenolic που περιέχονται στα φύλλα της *camellia sinensis* προσδίδουν ακόμη και χημειοπροφύλαξη. *(Yang et al 1999; Zaveri 2006; Huo et al. 2008).*

Πολλά in vitro πειράματα απέδειξαν την αντικαρκινική ισχύ αυτών των πολυφαινόλων και κυρίως της EGCG (που εμπεριέχεται στο πράσινο τσαϊ).

(Nagle et al 2006; Chen et al. 2007).

Έχει αποδειχθεί ότι το peracetylated derivate που

συνέθεσαν ερευνητές, κάτι ανάλογο της EGCG (*Huo et al. 2008*), και που είναι αντικείμενο ποικίλων μελετών, απέδειξε ότι μετατρέπεται ταχύτατα σε EGCG στο colorectal αδενοκαρκίνωμα HCT 116 και από τα καρκινικά κύτταρα του οισοφάγου (στον άνθρωπο) KYSE 150.

Η EGCG αναφέρεται και ως proteasome-ρυθμιστής. (*Bonfili et al. 2008*).

Μια μελέτη σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του στήθους (MDA-MB-231) που τρατάρονται με EGCG έχουμε αναχαίτιση του proteasoma και απόπτωση. (*Bioactive Compounds from Natural Sources; ed. Corrado Tringali; CRC Press; second edition 2012*)

Η *Camellia sinensis* έχουμε δει ότι μειώνει το ρίσκο Ca σε διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, της στοματικής κοιλότητας, του οισοφάγου, στομάχου, εντέρου, πνευμόνων, ήπατος παγκρέατος, στήθους, ουροδόχου κύστης και του προστάτου. (*Aggarwal et al., 2009*).

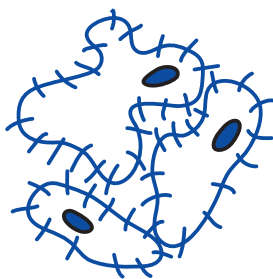
Η EGCG το μεγαλύτερο συστατικό της *Camellia sinensis* που εξάγεται παρουσία νερού καθ' ότι υδρόφιλη, υποτίθεται ότι είναι ένα ενεργό προϊόν για την πρόληψη του Ca.

Έχουμε δει επίσης ότι οι catechins του πράσινου τσαγιού αυξάνουν την κυτταρική συγκέντρωση της daunorubicin & rhodamine 123, λιγότερο οι EGC και ακόμη λιγότερο η EGCG. (*Overcoming of Multidrug Resistance ...*).

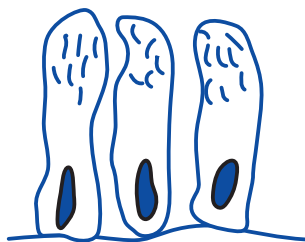
Εν κατακλείδι, μία κούπα πράσινου τσαγιού (2,5 gr φύλλα σε 200ml νερού) περιέχουν περίπου 90gr EGCG, 20gr EGC & 20gr ECG. (*Wang et al., 1994*).

MRP1 (Multidrug-resistant protein 1)

Μία από τις τελευταίες έρευνες είναι αυτή της ομοιότητας της MRP με τους μεταφορείς της έκκρισης του GSD-X pump, leucotriene LTC₄ και οργανικά ανίοντα. Αυτό καθιστά τον MRP έναν υποψήφιο «προστάτη» των μη κακοηθών κυττάρων από κυτταροτοξικές βλάβες.



Τα MRP σε κακοήθη κύτταρα



Τα MRP σε μη κακοήθη, κανονικά κύτταρα

Έρευνες στο πεδίο της αντλίας ABCC/MRP άρχισαν το 1992, μετά από την μοριακή ταυτοποίηση της MRP1 (ABCC1).

Η MRP1 αναφέρεται στο ότι η αυξημένη έκφραση του γονιδίου ABCC1 αυξάνει αντίσταση σε φυσικά φαρμακευτικά προϊόντα όπως η Vinca alkaloids and anthracyclines.

Η MRP1 είναι μεταξύ αυτών που αποτελούν τον βραχίονα C των ABC μεταφορέων. Ειδικά για την ABCC, το λεπτό έντερο, το ήπαρ και οι νεφροί είναι εστία έρευνας καθ' ότι είναι τα μεγαλύτερα όργανα απορρόφησης, μεταβολισμού και έκκρισης των φαρμάκων. Είναι επίσης παρούσα στην blood-brain barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier, blood-testis barrier & maternal-fetal barrier (placenta).

Έτσι η ανάλυση ABCC μεταφορέων που περιέχονται στο αίμα αποτελεί μεγάλη βοήθεια, π.χ. για την φαρμακοθεραπεία αιματολογικών κακοηθειών.

Επί πλέον η ABCC μεταφορείς στο δέρμα ή στον πνεύμονα μας οδηγούν ώστε να αντιληφθούμε την φαρμακοκινητικότητα τοπικών ή εισπνεόμενων φαρμάκων αντιστοίχως.

Το γονίδιο και η πρωτεϊνική έκφραση της MRP1, πιστοποιήθηκε σε κύτταρα που προέρχονται από εγκεφαλικές νεοπλασίες.

Τα κourκουμνοειδή, προερχόμενα από τον κourκουμά, ρυθμίζουν την λειτουργία του ABCC1.

(Wortelboer et al. 2003, Cherwal et al. 2006).

Καθώς επίσης και το *Humulus lupulus* αναχαιτίζει δυνατά-ικανά, τους MRP1 ενεργούς μεταφορείς στα ερυθρά αιμοσφαίρια. *(Drug Transporters-second edition-ed.by Guofeng You, Marilyn E. Morris -2014).*

Τα αλκαλοειδή του Κινέζικου φυτού *Cephalotaxus harringtonia* και αυτά που προέρχονται από την οικογένεια διαφόρων ποικιλιών *Cephalotaxus* δίδονται στην χρόνια Μυελοειδή Λευχαιμία.

(Anticancer Agents from Natural Products. Second edition. Edited by G.M.Cragg-D.G.I.Kingston-D.J.Newman.CRC Press 2012)

Η κουρκουμίνη του Κουρκουμά έχει ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και μας ενδιαφέρει για την πρόληψη, την διάδοση και την πρόοδο του καρκίνου. Η κουρκουμίνη είναι φαρμακολογικά ασφαλής. (*Overcoming of Multidrug Resistance by Some Plant Natural Products; Mamdouh Moawad Ali; LAMBERT*).

Εμποδίζει ισχυρά τα σήματα NF-B.

Η ενεργοποίηση του NF-B από το TNF, TPA και το υπεροξείδιο του υδρογόνου μπλοκάρεται από την κουρκουμίνη. (*Sing and Aggarwal. 1995*).

TUBB3 (Class III beta-tubulin)

Υπερέκφραση της TUBB3 υπάρχει σε πολλά είδη καρκίνων. Ιδιαίτερος προκαλεί αντίσταση στο paclitaxel & στην vinorelbine.

Την TUBB3 αναχαιτίζει το φυτό *Combretum caffrum* (Αφρικάνικο φυτό) λόγω του ότι περιέχει combretastatin A-4 και ένα cis-stilbenoid εμποδίζει τον πολυμερισμό της τουμπουλίνας.

Το προϊόν CA4p γνωστό ως fosbretabulin ενδείκνυται για Ca θυρεοειδούς-κεφαλής και αυχένα και στους Ca ωοθηκών που αντιστέκονται στην θεραπεία με platino. Ο Κουρκουμάς (κουρκουμίνη) μπλοκάρει την υποσία της πρωτεΐνης HIF-1a και την αντίδρασή της στο proteasome inhibitor N-acetyl-Leu-Leu norleucinal (LLnL).

Η κουρκουμίνη επίσης «συγκρατεί» την διαδικασία HIF-1 όπως την υποσία στην οποία οδηγεί το HIF-1 / VEGF και αγγειογένεση.

Η Γιαννακάκου και Team ανέπτυξαν το ανάλογο της κουρκουμίνης: EF 24

Τόσο η κουρκουμίνη όσο και η EF 24 εμποδίζουν τον σχηματισμό HIF-1a πρωτεΐνης κυρίως των κυττάρων PC-3 του ανθρώπινου προστάτη. Το EF 24 επίσης οδηγεί σε μιτωτική διακοπή και σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων Το Citrus είναι ενάντιο σε 6 Ca του ανθρώπου (το limocitrin ενάντια στο μελάνωμα και του Ca του στήθους).

Τα φλαβονοειδή του Citrus έχουν μεγαλύτερη προ-αποπτωτική-αντιπολλαπλασιαστική ενέργεια και αναχαίτιση της τουμπουλίνας.

Παρόμοια δρα και η Ρεσβερατρόλη RSV.

(Bioactive compound from natural sources. Edited by Corrado Tringali. CRC Press 2011).

Το φυτό *Taxus brevifolia* σταθεροποιεί την σχέση τουμπουλίνας και μικροσωληνίσκων πράγμα που είναι σημαντικό για την κανονική λειτουργία του κυττάρου. *(Anticancer Agents from natural products edited by G. Gragg-D. Kingston-D. Newman. CRC press).*

MAP (TAU) microtubule-associated proteins.

Άτομα με χαμηλή TAU μπορεί να είναι ενδεικτικά αποδοχής της θεραπείας με paclitacel.

BRCA1 (breast cancer susceptibility gene 1)

Ρυθμιστής της αντιγραφής και της αποκατάστασης του DNA. Αφορά το Ca του στήθους και των ωοθη-

κών. Ρυθμίζει και είναι δείκτης ευαισθησίας του Ca στο Cisplatin και στις taxanes.

(Biologia molecolare del cancro Lauren Pecorivo. Zanichelli 2010).

MGMT

(O-6-methylguanine-DNA methyltransferase).

Χαμηλό MGMT συνδέεται με την απάντηση του Ca στο temozolomide & σε alkylating agents.

ΤΟΡΟ 1-ΤΟΡΟ 2Α

Η ΤΟΡΟ 2Α (τοποϊσομεράση 2Α) είναι ένα σημάδι για χημειοθεραπευτικά φάρμακα.

Βασικά η ΤΟΡΟ 2Α είναι ένα ένζυμο που ο βασικός σκοπός του είναι η σύνθεση και η επιδιόρθωση του DNA.

Όταν η ΤΟΡΟ 2Α δεν ανιχνεύεται αυτό συνδέεται με χαμηλή ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων σε αναστολείς της ΤΟΡΟ 2 (anthracyclines, etoposide).

Η doxorubicina είναι ένα αντιβιοτικό που αναστέλλει την ΤΟΡΟ 2 αλλά είναι καρδιοτοξική.

Τα αλκαλοειδή (φυτικά) όπως η vincristine & η vinblastine (φυτό perivinc της Madagascar) προσκολούνται στην τουμπουλίνη και είναι απαγορευτικά για την συγκέντρωση των μικροσωληνίσκων, αντίθετα το paclitaxel (taxolo) συνδέεται με την υπομονάδα της β-τουμπουλίνης και έτσι σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους.

Αν η ημισυνθετική ποδοφιλοτοξίνη εμποδίζει την

ΤΟΡΟ 2 (*Chang et al. 2003*) γιατί να μην παίρνουμε το φυτό αυτό καθ' αυτό;

Η ιστορία της Camptothecin ξεκινά 60 χρόνια πριν, όπου το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (New York) προώθησε την ιδέα ότι ο καρκίνος θα μπορούσε να θεραπευτεί με φάρμακα όπως και κάθε άλλη ασθένεια... στην έρευνα συμμετείχε και το National Cancer Institute of Health (NIH) το 1955
... ..

... .. Το πρόγραμμα είναι ανοιχτό μέχρι και των ημερών μας.

Ο Monroe Wall ήταν ο χημικός που ησχολείτο με τα φυσικά προϊόντα στο U.S. Department of Agriculture (USDA) στην Philadelphia σε συνεργασία με τον Jonathan Hartwell.

Το 1957 ο Hartwell έπεισε τον Wall να στείλει στο NCI πληροφορίες περί τα 1.000 φυτά που ήταν στην κατοχή του Wall κατά την διάρκεια των εργασιών του στο USDA.

Απ' αυτά μόνον ένα, η *Camptotheca acuminata* παρουσίασε αποτέλεσμα κατά της Λευχαιμίας CA-755 & L 1210 στα ποντίκια.

Η *C.acuminata* φύεται στην Νοτιοανατολική Κίνα αλλά και στη Ταϊλάνδη.

Στην Κίνα ονομάζεται xi shu («δένδρο της χαράς»). Το 1966 η δραστική ουσία που απομακρύνθηκε ονομάστηκε NSC-94600 και αυτή βρίσκεται σε συγκέντρωση 0,01% στο φυτό.

Μόνο όμως για να δοκιμασθεί το φυτό χρειάζονται 100gr για κάθε ασθενή δηλ. περί τα 250 δένδρα και

η όλη διαδικασία (που αφορά περισσότερους ασθενείς) έτσι ώστε να έχει αποτέλεσμα, θα πρέπει να απορροφήσει 7.500 δένδρα.

Επειδή η CPT είναι ευαίσθητη στο pH έτσι την έδιναν με άλατα (CS) και ήταν πολύ περισσότερο διαλυτή από την CPT. Μόνον αργότερα όμως διαπιστώθηκε ότι αυτό ήταν μια λεπτομέρεια που «σκότηνε»-αδρανοποιούσε το φυτό.

Η *C.acuminata* έχει πολλές κοινές ιδιότητες με τους αναστολείς της TOPO 2 & TOPO 1 οδηγώντας σε απόπτωση. (*Bioactive Compounds from Natural Sources, Corrado Tringali; CRP Press*).

Η *C.acuminata* χορηγείται σε μεταστατικούς καρκίνους, σε καρκίνους ωοθηκών κυρίως όταν ακολουθούν οι ασθενείς αγωγή με platinum & taxane, αλλά και σε όγκους.

Επίσης μπορούμε να χορηγήσουμε φυτά όπως *Linum flavum* & *Forsythia* (*Oleaceae*) που θεωρούνται «πρόδρομοι» της *rodophylotoxin*.

(*Anticancer Agents from Natural Products. Second edition. Edited by G.M.Cragg-D.G.I.Kingston-D.J.Newman.CRC Press 2012*).

Αλλά και η *genistein* της Σόγιας-*Clycine max* μπλοκάρει την TOPO II του DNA και την MMP9 (μεταλλοπρωτεΐνη 9 (πρωτεΐνη υπεύθυνη για τις μεταστάσεις). Επίσης μπλοκάρει 11 γονίδια συμπεριλαμβανομένου και του υπεύθυνου γονιδίου για την παραγωγή του VEGF, παράγοντα που ευθύνεται για την ανάπτυξη νέων αγγείων με την οποία τρέφονται τα μεταστατικά κύτταρα.

Η *genistein* είναι εις θέσιν να αναγνωρίσει τα καρκινικά κύτταρα.

Αντενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν φυτοοιστρογόνα-tamoxifene.

(Boon and Wong (2004) *Expert Opin Pharmacother* 5:2485-2501).

RRM 1 (ribonucleotide reductase M1)

Όταν αυξάνεται η έκφραση του RRM 1 μετά από συνεχή έκθεση των κυττάρων στον gemcitabine,, αλλά και του HUR, συνδέεται με απουσία ανθεκτικότητας αλλά και μέτρια ευαισθησία, αντιστοιχώς, των κυττάρων σε gemcitabine (GC).

Όσον αφορά αυτή την ανθεκτικότητα μπορούμε να αντιστρατεύσουμε θαλάσσια είδη (σπόγγους) ή και βακτήρια. (*Anticancer Agents from natyral prodoucts*; G. Gragg-D. Kingston-D. Newman; (CRC Press).

Επιστρατεύουμε δε και φλαβονοειδή όπως αυτά του Humulus Lupulus ή της Caesalpinia pulcherrima (Srinivas et al. 2003). (*Bioactive Compounds from Natural Sources*; Corrado Tringali; CRC Press).

Βότανα που δρουν σε επίπεδο ΜΙΚΡΟΣΩΛΗΝΙΣΚΩΝ

Η σχετική έκφραση του γονιδίου STATHMIN (vinca alkaloides sensitivity marker), TAU, TUBB3 (δείκτες ανθεκτικότητας για φάρμακα που δρουν σε επίπεδο μικροσωληνίσκων) αποτελεί απουσία ανθεκτικότητας σε vinca alraloides.

Το ίδιο και η έκφραση των γονιδίων TLE3 (taxanes sensitivity markers) TAU, TUBB3 (taxanes

resistance markers), αποτελεί απουσία ανθεκτικότητας σε taxanes.

Υψηλή έκφραση, προσδίδει αντίσταση σε paclitaxel & vinorelbine.

ΦΥΤΑ ΠΟΥ ΑΝΑΧΑΙΤΙΖΟΥΝ ΤΟΝ HIF-1 υποξικό παράγοντα

Κλινικές μελέτες αποδεικνύουν ότι η υποξία -απουσία οξυγόνου- είναι ένας σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για μια μεγάλη ποικιλία Ca, τόσο για εκείνους του προστάτη όσο εκείνους του εγκεφάλου. (Tatum et al., 2006). Η εξάπλωση της καρκινικής υποξίας σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο νόσου, με πρόοδο της κακοήθειας, δυσμενή πρόγνωση και αντίσταση στην φαρμακευτική αγωγή.

Η υποξία καθιστά τους όγκους περισσότερο ανθεκτικούς στην ακτινοβολία και στην χημειοθεραπεία (Moller et al., 2007).

Δεν υπάρχει στις ημέρες μας κλινικά αποδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή που να δρα στην υποξία.

Προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν τον παράγοντα HIF-1 σαν ένα σημαντικό στόχο προκειμένου για την ανακάλυψη αντικαρκινικών φαρμάκων, γιατί σε μοριακό επίπεδο το HIF-1 είναι ένα ρυθμιστικό «κλειδί» της ομοιόστασης του οξυγόνου.

Παραδοσιακά, τα μιτοχόνδρια είναι τα οργανίδια του κυττάρου, που παράγουν ενέργεια.

Μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης προσλαμβάνουν πάνω από το 90% του κυτταρικού οξυγόνου

για να παράξουν ΑΤΡ. Όταν όμως τα κύτταρα των θηλαστικών αντιμετωπίζουν ένα υποξικό περιβάλλον ($O_2 < 5\%$), τα μιτοχόνδρια αναπτύσσουν ROS (reactive oxygen species). Αυτό είναι ένα υποξία-μιτοχονδριακό μοντέλο POS-HIF. Θαλάσσια φύκια χρησιμοποιούνται ως ισχυροί αναχαιτιστές των HIF-1.

Τα φλαβονοειδή που απομονώθηκαν από το *Erimedium Koreanum*-που δεν οδηγεί σε τοξικό-τητα-καταστέλλει την HIF-1α πρωτεΐνη που οδηγεί σε υποξία (HOS osteosarcoma & HepG2). Χρήσιμες είναι επίσης οι ρίζες της *Boehmeria pinnata* (για γαστρικό αδενοκαρκίνωμα). Το *Silybum marianum* (Milk thistle) ως ηπατοπροστατευτικό και αντικαρκινικό, η *Vinca alkaloids*, η *Salvia miltiorrhiza*, ο *Curcuma* και αρκετά σπογγοειδή.

Επίσης το φυτό *Lonchocarpus glabrescens* ως νέος αναχαιτιστής HIF-1.

Μπορούμε να χορηγήσουμε και *Camellia sinensis* (πράσινο τσάι), πιο γενικευμένα, αλλά και φυτά όπως *Alnus hirsuta*, *Psoralea corylifolia*, *Crinum asiaticum* (var. japonicum) & το *Paris polyphylla*. (*Bioactive Compounds from Natural Sources; Corrado Tringali; CPC Press*).

ΦΥΤΑ ΠΟΥ ΑΝΑΣΤΕΛΛΟΥΝ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ VEGF

Το VEGF προέρχεται από το Vascular endothelial cell growth factor δηλ. Αυξητικός παράγοντας των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων. Η αναχαιτίσιση του VEGF μας δίδεται από την *Angelica japonica* που φύεται στην Ιαπωνία κατά μήκος των ακτών του

Ειρηνικού Ωκεανού, και συγκεκριμένα οι ρίζες της που περιέχουν το 3'-O-acetylhamaudol, με αντικαρκινική και αντιμεταστατική δράση, χωρίς παρενέργειες. Η από του στόματος χορήγησή του μειώνει τον όγκο και οδηγεί σε απόπτωση. Μειώνει επίσης τον πολλαπλασιασμό των PCNA των όγκων.

Άλλα φυτά με αντικαρκινική και αντιμεταστατική δράση είναι η Aloe-emodin που επιδρά και στην αγγειογένεση, καθώς επίσης η Cassia garrettiana (cassialoin), η Centella asiatica και οι κόκκινες ρίζες του Ginseng της οικογένειας ranax.

Εν κατακλείδι, ο παράγοντας VEGF σχετίζεται συχνά με την αύξηση και με την μετάσταση του όγκου.

Φυτά αναχαιτιστές

του ABCB1

- Euphorbiae
(E. dendroides-E. characias-E. paralias
E. terracina-E. peplus-E. helioscopia).
- Ρίζες της Paris polyphylla -> ABCB1
- Haplophyllum perforatum
- Amooro rohituka

του ABCG2

- Bletilla striata
- Boerhaavia diffusa
- Morus mesozygia

Αντικαρκινικά φυτά από Bhanotetal.
International Journal of Phytomedicine 3
(2011) 09-26

S.NO	Plant Species	
1	<i>Salvia officinalis</i>	Leaves
2	<i>Viscum album</i>	Leaves
3	<i>Combretum caffrum</i>	Bark
4	<i>Melaleuca alternifolia</i>	Leaves
5	<i>Lavandula angustifolia</i>	Leaves
6	<i>Aglaia foveolata</i>	Fruit
7	<i>Maytenus serrate</i>	Seed
8	<i>Tabebuia impetiginosa</i>	Stem bark and trunk wood
9	<i>Tabebuia rosea</i>	Stem bark and trunk wood
10	<i>Tabebuia serratifolia</i>	Stem bark and trunk wood
11	<i>Dipteryx odorata</i>	Seed
12	<i>Thapsia garganica</i>	Fruit
13	<i>Indigo feratinctoria</i>	Aerial part
14	<i>Matricaria chamomilla</i>	Flower
15	<i>Erythroxylum pervillei</i>	Root
16	<i>Broussonetia papyrifera</i>	Entire
17	<i>Cyclopia intermedia</i>	Leaves
18	<i>Scutellariae radix, Scutellariae indica</i>	Root
19	<i>Physalis philadelphica</i>	Seed
20	<i>Dysoxylum binectariferum</i>	Stem bark
21	<i>Aristolelia chilensis</i>	Leaf and stem
22	<i>Cyathostemma argenteum</i>	Root

23	<i>Epimedium hunanense</i>	Aerial parts
24	<i>Croton urucurama</i>	Bark
25	<i>Epilobium hirsutum</i>	Entire
26	<i>Pleionebulbocodioides</i>	Tuber
27	<i>Cassia quinquangulata</i>	Root
28	<i>Begonia glabra</i>	Entire
29	<i>Celastrus orbiculatus</i>	Entire
30	<i>Croton draco</i>	Aerial parts
31	<i>Smilax sieboldii</i>	Entire
31	<i>Ximenia Americana</i>	Root
33	<i>Maytenuse marginata</i>	Entire
34	<i>Sarcandra glabra</i>	Entire
35	<i>Salvia plebeian</i>	Aerial
36	<i>Scutellaria barbata</i>	Entire
37	<i>Ocoteacaparrapi</i>	Essential oil
38	<i>Caragana cuneata</i>	Leaf
39	<i>Croton flavens</i>	Leaf
40	<i>Euphorbia heterophylla</i>	Stem
41	<i>Echitesvucatanensis</i>	Latex
42	<i>Thevetiaahouia</i>	Leaf and Steam
43	<i>Thevetiagaumeri</i>	Leaf and Steam
44	<i>Thevetiaperuciana</i>	Leaf and Steam
45	<i>Euphorbia ebracteolata</i>	Aerial parts
46	<i>Dioscoreacollettii</i>	Rhizone
47	<i>Juglansmandshurica</i>	Root
48	<i>Maackiatenuifolia</i>	Root
49	<i>Juncus acutus</i>	Leaf
50	<i>Hedyotis chrysotricha</i>	Entire
51	<i>Arisae maerubescens</i>	Root
52	<i>Leptadenia hastate</i>	Bark

53	<i>Viscum calcaratum</i>	Entire
54	<i>Aphanamixis polystachya</i>	Stembark
55	<i>Pratianummularia</i>	Entire
56	<i>Aeonium arboretum</i>	Leaf
57	<i>Ocotea foetens</i>	Branchlets
58	<i>Maytenus canariensis</i>	Fruit juice
59	<i>Sedum alboroseum</i>	Entire
60	<i>Euphorbia micractina</i>	Entire
61	<i>Euphorbia prolifera</i>	Latex
62	<i>Scirpus holoschoenus</i>	Inflorescence
63	<i>Dillenia suffruticosa</i>	Fruit
64	<i>Hypoxis srooperii</i>	Tuber
65	<i>Inula linariaefolia</i>	Flowers
66	<i>Ziziphus mauritiana</i>	Stem bark and Fruits
67	<i>Adiantum macrophyllum</i>	Entire
68	<i>Thalictrum fabri</i>	Root
69	<i>Scutellaria indica</i>	Root
70	<i>Hypericum japonicum</i>	Entire
71	<i>Cyathea fauriei</i>	Shoot
72	<i>Fissistigmaoldhamii</i>	Stem
73	<i>Monninaobtusifolia</i>	Aerial parts
74	<i>Coriolus versicolor</i>	Fruitbody
75	<i>Melastoma malabathricum</i>	Flower
76	<i>Carapaguianensis</i>	Seed oil
77	<i>Swietenia humilis</i>	Seed
78	<i>Ficuspretoiae</i>	Sap
79	<i>Croton lechleri</i>	Latex
80	<i>Aster amellus</i>	Entire

81	<i>Crassocephalum bojeri</i>	Entire
82	<i>Echinopsgrijisii</i>	Root
83	<i>Adeniumobesum</i>	Leaf
84	<i>Ipomeabatata</i>	Rhizome
85	<i>Uncaria tomentosa</i>	Bark
86	<i>Plantago asiatica</i>	Leaf
87	<i>Phymatosorus diversifolium</i>	Root
88	<i>Rabdosia rubescens</i>	Leaf
89	<i>Salvia chinensis</i>	Entire
90	<i>Ganoderma lucidum</i>	Fruitbody
91	<i>Euphorbia kansui</i>	Root
92	<i>Echinops latifolius</i>	Root
93	<i>Euphorbia marginata</i>	Entire
94	<i>Ligustrum lucidum</i>	Seed
95	<i>Phytolacca esculenta</i>	Root
96	<i>Pinus parviflora</i>	Strobilus
97	<i>Dysosma pleiantha</i>	Root
98	<i>Alnus japonica</i>	Wood
99	<i>Ruellia tuberosa</i>	Bark
100	<i>Acacia xanthophloea</i>	Fruit
101	<i>Lanneastuhlmannii</i>	Root
102	<i>Maytenus obscure</i>	Leaf
103	<i>Plicose palussagittifolius</i>	Branches
104	<i>Piper latifolium</i>	Leaf
105	<i>Morinda citrifolia</i>	Root
106	<i>Knemate nuinervia</i>	Stembark
107	<i>Deeringia amaranthoides</i>	Fruit
108	<i>Cynanchum hancoekianum</i>	Entire
109	<i>Azadirachta indica</i>	Leaf

110	<i>Violabichuhyba</i>	Seed
111	<i>Sempervivum armenum</i>	Leaf
112	<i>Sempervivum arvense</i>	Leaf
113	<i>Hippophaes alicifolia</i>	Fruit
114	<i>Hypoxis nyasica</i>	Rhizome
115	<i>Astragalus membranaceus</i>	Root
116	<i>Maytenus macrocarpa</i>	Stembark
117	<i>Cephalotaxus Harrington</i>	Entire

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Vukovic-Gacic B, Nikcevic S, Beric-Bjedov T, et al. Antimutagenic effect of essential oil of sage (*Salvia officinalis* L.) and its monoterpenes against UV-induced mutations in *Escherichia coli* and *Saccharomyces cerevisiae*. *Food Chem Toxicol*. 2006;44:1730-1738.

Onay-Uyar E, Karagoz A, Arda N. Antioxidant activity of *Viscum album* sp. *Fitoterapia*. 2006;77: 556-560.

Pinney KG, Jelinek C, Edvardsen K, et al. The discovery and development of the combretastatins. In: Cragg GM, Kingston DGI, Newman DJ. *Anticancer Agents from Natural Products*. Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL Brunner-Routledge Psychology Press; 2005:23-46 (Chapter 3)

Evandri MG, Battinelli L, Daniele C, et al. The antimutagenic activity of *Lavandula angustifolia* (lavender) essential oil in the bacterial reverse mutation assay. *Food Chem Toxicol*. 2005;43:1381-1387.

Hwang BY, Su BN, Chai H, et al. Silvestrol and episolvestrol, potential anticancer rocaglate derivatives from *Aglaia silvestris*. *J Org Chem*. 2004;69(10):3350-3358.

Cassady JM, Chan KK, Floss HG, et al.

Recent developments in the Maytansanoid antitumor agents. *ChemPharma Bulletin*. 2004;52:1-26.

Suffness M, Douros J. Miscellaneous natural products with antitumor activity. In: Cassady JM, Douros JD. *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*. New York, Academic Press; 1980:474 (Chapter 14).

Ravelo AG, Estevez-Braun A, Chavez-Orellana H, et al. Recent studies on natural products as anticancer agents. *Curr Topics Med Chem*. 2004;4:241-265.

Jang DS, Park EJ, Hawthorne ME, et al.

Potential cancer chemopreventive constituents of the seeds of *Dipteryx odorata* (tonka 'bean'). *J Nat Prod*. 2003;66(5):583-587.

Denmeade SR, Jakobsen CM, Janssen S, et

al. Prostate-specific antigen-activated thapsigargin prodrug as targeted therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:990-1000.

Newman DJ, Cragg GM, Holbeck S, et al. Natural products as leads to cell cycle pathway targets in cancer chemotherapy. *Curr Cancer Drug Targets*. 2002;2:279-308.

Hernandez-Ceruelos A, Madrigal-Bujaidar E, de la Cruz C. Inhibitory

effect of chamomile essential oil on the sister chromatid exchanges induced by daunorubicin and methyl methanesulfonate in mouse bone marrow. *ToxicolLett.* 2002;135:103-110.

Silva GL, Cui B, Chavez D, et al. Modulation of the multidrug-resistance phenotype by new tropane alkaloid aromatic esters from *Erythroxylumpervillei*. *J Nat Prod.* 2001;64(12):1514- 1520.

Lee D, Bhat KPL, Fong HHS, et al.

Aromatase inhibitors from *Broussonetiapapyrifera*. *J Nat Prod.* 2001 ;64(10): 1286— 1293.

Marnewick JL, Gelderblom WCA, Joubert E. An investigation on the antimutagenic properties of South African herbal teas. *Mutat Res.* 2000;471:157-166.

Abdulla M, Gruber P. Role of diet modification in cancer prevention. *Biofactors.* 2000; 12:45- 51.

Dinkova-Kostova AT, Talalay P. Persuasive evidence that quinone reductase type 1 (DT diaphorase) protects cells against the toxicity of electrophiles and reactive forms of oxygen. *Free RadicBiol Med.* 2000;29(3-4): 231-240.

Sausville EA, Zaharevitz D, Gussio Z, et al.

Cyclin-dependent kinases: initial approaches to exploit a novel therapeutic target. *PharmacolThera.* 1999;82:285.

He K, Valcic S, Timmerman BN, et al.

Indole alkaloids from *Aristolochiachilensis* (Mol.) Stuntz. *Int J Pharmacog.* 1997;35:215-217.

Khamis SB, Brown JE, Bibby MC, et al.

Evaluation of two plants species used in Malay traditional medicine for the treatment of breast cancer. *J PharmaPharmacol.* 1997;49:113.

Liang HR, Vuorela P, Vuorela H, et al.

Isolation and immunomodulatory effect of flavonol glycosides from *Epimediumhunanense*. *PlantaMedica.* 1997;63:316-319.

Peres MTLP, Monache FD, Cruz AB, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Croton urucurana* Baillon (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol.* 1997;56:223-226.

BarakatHH, Hussein SAM, Marzour MS, et al. Polyphenolic metabolites of *Epilobiumhersutum*. *Phytochemistry.* 1997;46:935-941.

Bai L, Yamaki M, Takagi S. Lignans and a bichroman from *Pleionebulbocodioides*. *Phytochemistry.* 1997;44:341-343.

- Jang M, Cai L, Udeani GO, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275(5297):218- 220.
- Gupta MP, Monge A, Karikas GA, et al. Screening of Panamanian medicinal plants for brine shrimp toxicity, crown gall tumor inhibition, cytotoxicity and DNA intercalation. *Int J Pharmacog*. 1996;34:19-27.
- Suh HW, Song DK, Son KH, et al. Antinociceptive effect of Smilaxin B administered intracerebroventricularly in the mouse. *Planta Med*. 1996;62:141-145.
- Shirota O, Tamemura T, Morita H, et al. Triterpenes from Brazilian medicinal plant "Chuchuhuasi" (Maytenus krukobii). *J Nat Prod*. 1996;59:1072-1075.
- Tsui WY, Brown GD. Cycloeudesmanolides from *Sarcandra glabra*. *Phytochemistry*. 1996;43:819-821.
- Um SH, Lee KR, Zee OP, Pyo S. The effect of *Salvia plebeia* on murine macrophage-mediated cytotoxicity. *Nat Prod Sci*. 1996;2: 43-47.
- Ducki S, Hadfield JA, Lawrence CY, et al. Isolation of E-l-(4'-hydroxyphenyl)-But-l-en-3-one from *Scutellaria barbata*. *Planta Med*. 1996;62:185-186.
- Palomino E, Maldonado C, Kempff MB, et al. Caparratriene, an active sesquiterpene hydrocarbon from *Ocotea caparrapi*. *J Nat Prod*. 1996;59:77-79.
- Singh VK, Ali ZA, Zaidi STH, et al. Ethnomedicinal uses of plants of Gonda district forests of Uttar Pradesh, India. *Fitoterapia*. 1996;67:129-139.
- Flores JS, Ricalde RV. The secretions and exudates of plants used in mayan traditional medicine. *J Herbs Spices Med Plants*. 1996;4:53-59.
- Ahn BT, Oh KJ, Ro JS, Lee KS. A new flavonoid from *Euphorbia ebracteolata*. *Planta Med*. 1996;62:383-384.
- Hu K, Dong A, Yao XS, et al. Antineoplastic agents I. Three spirostanol glycosides from rhizomes of *Dioscorea collettii* var. *hypoglauca*. *Planta Med*. 1996;62:573 - 575.

- Joe YK., Son JK, Park SH, et al. New naphthalenylglucosides from the roots of *Juglansmandshurica*. *J Nat Prod.* 1996;59:159-160.
- Zeng, JF, Li GL, Zhu DY. Two isoprenoid-substituted isoflavans from roots of *Maackiatenuifolia*. *Phytochemistry.* 1996;43:893-896.
- Martinez-Lirola MJ, Gonzalez-Tejero MR, Molero-Mesa J. Ethnobotanical resources in the province of Almeria, Spain, Campos De Nijar. *Econ Bot.* 1996;50:40-56.
- Peng JN, Feng XZ, Liang XT. A new Iridoid from *Hedyotis scryotrichae*. *Chin Chem Lett.* 1995;76:965-966.
- Ducki S, Hadfield JA, Lawrence NJ, et al. Isolation of paeonol from *Arisaema eubescens*. *Planta Med.* 1995;61:586-587.
- Aquino R, Pizza C, De Tommasi N, et al. New polyoxypregnane ester derivatives from *Leptadenia hastata*. *J Nat Prod.* 1995;58:67.
- Tiwari VJ. Ethnobotanical survey of Halbi tribe of Chandrapur and Gadchiroli districts of Maharashtra State, India. *Fitoterapia.* 1995;66:346-350.
- Rabi T, Gupta RC. Antitumor and cytotoxic investigation of *Amoorarohituka*. *Int J Pharmacog.* 1995;33:359-361.
- Ho LK, Ou JC, Sun ML, Sun CM. Two rare alkaloids from *Pratianum mularia*. *Planta Med.* 1995;61:567-568.
- Rivera D, Obon C. The Ethnopharmacology of Madeira and Porto Santo islands, a review. *J Ethnopharmacol.* 1995;46:73-93.
- Shirota O, Morita H, Takeya K, Itokawa H. Structures of xuxuarines, stereoisomeric triterpene dimmers from *Maytenus chuchuhuasca*. *Tetrahedron.* 1995;51:1107-1120.
- Fujita T, Sezik E, Tabata M, et al. Traditional medicine in Turkey VII. Folk medicine in middle and west Black sea regions. *Econ Bot.* 1995;49:406-422.

Shi JG, Jia ZJ, Cui YX. Novel Tricyclic

Diterpenoids from *Euphorbia micractina*. *J Nat Prod.* 1995;58:51-56.

Wu DG, Sorg B, Hecker E. New myrsinol- related polyfunctionalpentacyclicditerpene esters from roots of *Euphorbia prolifera*. *J Nat Prod.* 1995;58:408-413.

Gonzalez-Tejero MR, Molero-Mesa J, Casares-Porcel M, et al. New Contributions to the ethnopharmacology of Spain. *J Ethnopharmacol.* 1995 ;45:157-163.

Ahmad FB, Holdsworth DK. Traditional medicinal plants of Sabah, Malaysia part III. The Rungus people of Kudat. *Int J Pharmacog.* 1995;33:262-264.

Amusan OOG, Msonthi JD, Makhubu LP. Molluscicidal activity of *Spathodeacampanulata*, *Andrachneovalis*,

Phytolaccadodecandra and *Hypoxisrooperi*. *Fitoterapia.* 1995;66:113-116.

Zani CL, Chaves PPG, Queiroz R, et al. Brine shrimp lethality assay as a prescreening system for anti-trypanosomacruzi activity. *Phyto-medicine.* 1995;2:47-50.

Pisha E, Chai H, Lee IS, et al. Discovery of betulinic acid as a selective inhibitor of human melanoma that functions by induction of apoptosis. *Nat Med.* 1995; 1 (10): 1046— 1051.

Laferriere JE. Medicinal plants of the

lowland Inga people of Colombia. *Int J Pharmacog.* 1994;32:90-4.

Lin LZ, Hu SF, Zaw K, et al. Thalifaberidine,

a cytotoxic aporphine-benzylisoquinoline alkaloid from *Thalictrum-faberi*. *J Nat Prod.* 1994;57:1430- 1436.

Bae K H, Min BS, Park KI, Ahn BZ.

Cytotoxic flavonoids from *Scutellariaindica*. *Planta Med.* 1994;60:280-281.

Ishiguro K, Nagata S, Fukumoto H, et al. A

2-pyrone derivative from *Hypericumjaponicum*. *Phytochemistry.* 1994;37:283— 284.

Chiang HC, Juilo Y, Lu FJ. Xanthine oxidase

inhibitors from the leaves of *Alsophilaspinusolosa* (Hook) Tryon. *J Enzyme Inhib.* 1994;8:61-71.

Wu JB, Cheng YD, Kuo SC, et al.

Fissoldhimine, a novel skeleton alkaloid from Fissistigmaoldhamii. *Chem Pharm Bulletin.* 1994;42:2202-2204.

Pinto DCG, Fuzzati N, Pazmino XC, Hostettmann K. Xanthone and antifungal constituents from Monninaobtusifolia. *Phytochemistry.* 1994;37:875-878.

Liu WK, Ng TG, Sze SF, Tsui KW.

Activation of peritoneal macrophages by polysaccharopeptide from the mushroom, Coriolus versicolor. *Immunopharmacology.* 1993;26:139-146.

Mohandoss S, Ravindran P. Flavonoids from Melastomamelabathricum. *Fitoterapia.* 1993;64:277-278.

Hammer ML A, Johns EA. Tapping an Amazonian plethora, four medicinal plants of Marajo Island, Para (Brazil). *J Ethnopharmacol.* 1993;40:53-75.

Segura-Correa R, Mata R, Anaya AL, et al. New tetranortriterpenoids from Swietenia humilis. *J Nat Prod.* 1993;56:1567-1574.

Ghazanfar SA, Al-Sabahi MA. Medicinal plants of Northern and Central Oman (Arabia). *Econ Bot.* 1993;47:89-98.

Cai Y, Chen JP, Phillipson J. Diterpenes from Croton lechleri. *Phytochemistry.* 1993;32:755-760.

Hussain SJ, Alvi AB, Jahan M. A study on Unani medicinal plants, Asteratiquis. *J Res Educ Indian Med.* 1993;2:35-39.

Lin CC, Lin CH. Pharmacological and pathological studies on Taiwan folk medicine. IX. The hepatoprotective effect of the methanolic extract from Echinops greggii. *Am J Chin Med.* 1993;21:33-44.

Omino EA, Kokwaro JO. Ethnobotany of Apocynaceae species in Kenya. *J Ethnopharmacol.* 1993;40:167-180.

Rehm S, Devor DE. Acute effects of 4-ipomeanol on experimental lung tumors with bronchiolar or alveolar cell features in Syrian hamsters or C3H/HeNCr mice. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 1993;120:41-50.

Stuppner H, Sturm S, Geisen G, et al. A differential sensitivity of oxindole alkaloids to normal and leukemic cell lines. *Planta Med.* 1993;supplement A:583.

Holdsworth DK. A preliminary study of medicinal plants of Easter Island, South Pacific. *Int J Pharmacog.* 1992;30:27-32.

Sun HD, Zhou QZ, Fujita T, et al. Rubescensin D, a diterpenoid from Rabdosi arubescens. *Phytochemistry.* 1992;31:1418-1419.

Qian TX, Li LN. Isosalvianolic acid C, a depside possessing a dibenzoxoepin skeleton. *Phytochemistry*. 1992;31:1068-1070.

Furusawa E, Chou SC, Furusawa S, et al. Antitumour activity of *Ganodermalucidum*, an edible mushroom, on intraperitoneally implanted lewis lung carcinoma in synergenic mice. *Phytother Res*. 1992;6:300-304.

Ding YL, Jia ZA. Two phenolic derivatives from *Euphorbia kansui*. *Phytochemistry*. 1992;31:1435-1436.

Lin CC, Lin CH, Chiu HF, et al. The Pharmacological and pathological studies on Taiwan folk medicine (VII). The antiinflammatory effect of *Echinopsgrjiisii*. *Am J Chin Med*. 1992;22:127-134.

De Feo V, Aquino R, Menghini A, et al. Traditional phytotherapy in the peninsula Sorrentina, Campania, Southern Italy. *J Ethnopharmacol*. 1992;36:113-125.

Wong BYY, Lau BHS, Teel RW. Chinese medicinal herbs modulated mutagenesis, DNA binding and metabolism of Benzo[A]Pyrene. *Phytother Res*. 1992;6:10-14.

Hua YY. Two new saponins from the roots of *Phytolaccaesculenta*. *Planta Med*. 1992;58:99-101.

Sakagami H, Konno K, Kawazoe Y, et al. Multiple immunological functions of extract from the cone of Japanese white pine, *Pinus parviflora* Sieb. et Zucc. *AdvExp Med Biol*. 1992;319:331-335.

Kao WJ, Hung DZ, Tsai WJ, et al. Podophyllotoxin intoxication. Toxic effect of *Bajiaolian* in herbal therapeutics. *Hum ExpToxicol*. 1992;11:480-487.

Lee IR, Song JY, Lee YS. Cytotoxicity of folkloric medicines in murine and human cancer cells. *Kor J Pharmacog*. 1992;23:132-136.

Reddy MB, Reddy KR, Reddy MN. Ethnobotany of Cuddapah district, Andhra Pradesh, India. *Int J Pharmacog*. 1991;29:273-280.

Chhabra SC, Mahunnah RLA, Mshiu MN. Plants used in traditional medicine in Eastern Tanzania. V. Angiosperms (Passifloraceae to Sapindaceae). *J Ethnopharmacol*. 1991;33:143-157.

Holdsworth DK. Traditional medicinal plants of Rarotonga, Cook Islands. Part II. *Int J Pharmacog*. 1991;29:71-79.

Kijjoo A, Gonzalez MJTG, Pinto MMM, et

al. Constituents of *Knemalaurina* and *Knema tenuiner6ia* subsp. *setosa*. *PlantaMed*. 1991;57:575-577.

- Sati OP, Bahuguna S, Uniyal S, et al. A new saponin from Deeringiaamaranthoides. J Nat Prod. 1990;53:466-469.*
- Konda Y, Iguchi M, Harigaya Y, et al. Hancokinol, a novel triterpene, from Cynanchumhancokianum. Tetrahedron Lett. 1990;31:5315-5318.*
- Bhat RB, Eterjere EO, Oladipo VT. Ethnobotanical studies from Central Nigeria. EconBot. 1990;44:382-390.*
- Plotkin MJ, Schultes RE. Virola, a promising genus for ethnopharmacological investigation. J Psychoactive Drugs. 1990;22:357-361.*
- Novaretti R, Lemordant D. Plants in the traditional medicine of the Ubaye valley. J Ethnopharmacol. 1990;30:1-34.*
- Uniyal MR. Utility of hitherto unknown medicinal plants traditionally used in Ladakh. J Res Educ Indian Med. 1990;9:89-95.*
- Vinesi P, Serafini M, Nicoletti M, et al. Plant regeneration and hypoxoside content in Hypoxisobtusata. J Nat Prod. 1990;53:196-199.*
- Chu DT, Wong WL, Mavlight GM. Immunotherapy with Chinese medicinal herbs: immune restoration of local xenogenic graft-versus-host reaction in cancer patients by fractionated Astragalusmembranaceus in vitro. J Clin Lab Immunol. 1988;25(3): 19-23.*
- Kokwaro JO. Medicinal plants of east Africa. East African Literature Bureau, Nairobi; 1976.*
- Powell RG, Weisleder D, Smith CRJr, et al. Structures of harringtonine, isoharringtonine, and homoharringtonine. Tetrahedron Lett. 1970;11: 815-818.*

«Κύριος ἔκτισεν ἐκ γῆς φάρμακα,
καὶ ἀνὴρ φρόνιμος οὐ προσοχθεῖ
αὐτοῖς...

...καὶ αὐτός ἔδωκεν ἀνθρώποις ἐπι-
στήμην ἐνδοξάζεσθαι ἐν τοῖς θαυμα-
σίοις αὐτοῦ»

(Σοφ. Σειράχ ΛΗ', 4.6)



Saint James the Greater

Hieronymus Bosch