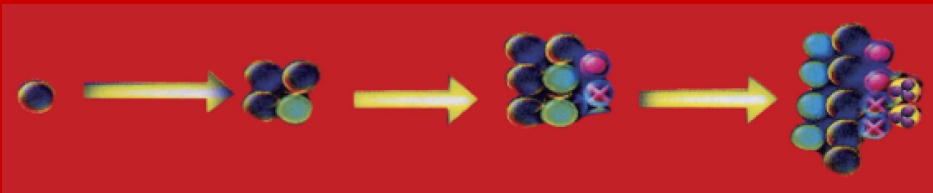


ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.
- OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.



Ε.Ε.Π.Ο.

ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ

■ | ΦΥΤΙΚΑ ΚΑΡΥΚΕΥΜΑΤΑ – ΒΟΤΑΝΑ ΚΑΙ
Η ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΤΟΥΣ
ΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

Δρ. Π. Β. Γκινόπουλος
Παθολόγος - Ογκολόγος
Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ο
Συντ. Διευθυντής ΜΧΜΘ
Γ.Ν.Π. «Ο Άγιος Ανδρέας»

ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ
Επίσημο περιοδικό της
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής
Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.

Πρόεδρος: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αντιπρόεδρος: Παντελής Κοκκινόπουλος
Ταμίας: Μιχαήλ Κουράτος
Μέλη: Μαρία Κρητικού
Κωνσταντίνα Θεοδωροπούλου

Εκδότης: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας
Διευθυντής Σύνταξης: Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος
Αναπληρωτής: Γεώργιος Σαμέλης
Γενικός Γραμματέας: Βασίλειος Αλιβιζάτος
Σύμβουλος Έκδοσης: Ανδρέας Μαζαράκης
Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing: Τσαγρή Χαραλαμπία
Επιμέλεια Άρθρων: Μαρίνα Παναγιωτοπούλου

Συντακτική Επιτροπή

Αγγελάκης Χρήστος
Αλιβιζάτος Βασίλειος
Αποστολόπουλος Νικόλαος
Γιαννιός Ιωάννης
Γκιάφης Αναστάσιος
Γώγος Χαράλαμπος
Δημητριάδης Κωνσταντίνος
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος
Καμούτσης Χαράλαμπος
Καρβελάς Φώτιος
Λέντζας Ιωάννης
Μπαφαλούκος Δημήτριος
Μπασιάρης Χαράλαμπος
Μπόννας Απόστολος
Ξυδάκης Εμμανουήλ
Παπακωνσταντίνου Χρήστος
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος
Sacco Rosario
Sammarco Giuseppe
Σκρουμπής Γεώργιος
Σουλγέρη Μαρία
Σταθόπουλος Γεώργιος
Σταράκης Ιωάννης
Teodossiu Giovanni
Φιλιώτης Νικόλαος

Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή

Πρόεδρος: Κουρέλης Θεόδωρος
Αντιπρόεδρος: Γκινόπουλος Παναγιώτης
Βαρθαλίτης Ιωάννης
Γεωργακόπουλος Δημήτριος
Καρβελάς Φώτιος
Κοκκινόπουλος Παντελής
Σαμέλης Γεώργιος
Triggiani Edoardo

Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

CANCER PREVENTION
Official Journal of the
Hellenic Society of Preventive
Oncology – HE.SO.P.O.

Board of the HE.SO.P.O.

President: Panagiotis V. Ginopoulos
Vice President: Pantelis Kokkinopoulos
Treasurer: Michael Kouratos
Members: Kritikou Maria
Theodoropoulou Konstantina

Publisher: Hellenic Society of Preventive Oncology
Editor in Chief: Panagiotis V. Ginopoulos
Associate Editor: George Samelis
Secretary: Vasileios Alivizatos
Editor Consultant: Andreas Mazarakis
Art Director, Secretary & Marketing: Tsagri Charalampia
Editing of articles: Marina Panagiotopoulou

Editorial Board

Agelakis Christos
Alivizatos Vasileios
Apostolopoulos Nikolaos
Giannios Ioannis
Giaffis Anastasios
Gogos Charalambos
Dimitriadis Konstantinos
Dimpoulos Meletios – Athanasios
Kamoutsis Charalambos
Karvelas Fotios
Lentzas Ioannis
Bafaloukos Dimitrios
Basiaris Charalambos
Bonas Apostolos
Xidakis Emanouil
Papakonstantinou Christos
Papapolychroniadis Konstantinos
Sacco Rosario
Sammarco Gueseppe
Skroubis Georgios
Sougleri Maria
Stathopoulos Georgios
Starakis Ioannis
Teodossiu Giovanni
Filiotis Nikolaos

Scientific – Consultative Committee

President: Kourelis Theodoros
Vice President : Ginopoulos Panagiotis
Varthalitis Ioannis
Georgakopoulos Dimitrios
Karvelas Fotios
Kokkinopoulos Pantelis
Samelis Georgios
Triggiani Edoardo

Διαχείριση καταχωρήσεων:

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.,
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη,
Τηλ.: 210 98 80 032, Fax: 210 98 81 303
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, site:www.events.gr

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα βότανα και τα καρυκεύματα, που ιστορικά είχαν ευεργετικές και θεραπευτικές ιδιότητες για τον άνθρωπο, σιγά σιγά τόσο με την εφαρμογή των νεότερων τεχνολογιών και λεπτομερών αναλύσεων όσο και με την εφαρμογή των κλινικών μελετών αποδεικνύουν σε πειραματική βάση πλέον αλλά και σε μοριακή βάση τις ικανότητες τους να έχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητική δράση. Επίσης έχουν αποδειχθεί και οι κύριοι μηχανισμοί δράσης που περιλαμβάνουν την πρόκληση απόπτωσης, την αναστολή του πολλαπλασιασμού, τη μετάσταση και την διήθηση των όγκων καθώς και την ευαισθητοποίηση των όγκων στην ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία.

Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος

*Παθολόγος – Ογκολόγος
Πρόεδρος της Ε.Ε.Π.Ο
Συντ. Διευθυντής ΜΧΜΘ
Γ. Ν. Π. «Ο Άγιος Ανδρέας»*

ΦΥΤΙΚΑ ΚΑΡΥΚΕΥΜΑΤΑ – ΒΟΤΑΝΑ ΚΑΙ Η ΑΠΟΔΕΔΕΙΓΜΕΝΗ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΤΟΥΣ ΔΡΑΣΗ ΣΤΙΣ ΝΕΟΠΛΑΣΙΕΣ

SPICES AND THEIR PROVEN PREVENTIVE ACTION IN NEOPLASMS

Π. Β. Γκινόπουλος

ΜΧΜΘ - Ογκολογικό, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας»

P. V. Ginopoulos

Dept of Clinical Oncology, General Hospital of Patras «St Andreas»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα μπαχαρικά χρησιμοποιούνται ευρέως ως καρυκεύματα λόγω του αρώματος τους καθώς και ως παραδοσιακά φάρμακα για χιλιάδες χρόνια.

Πολλές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τα αντιοξειδωτικά, αντιφλεγμονώδη και ανοσοτροποποιητικά αποτελέσματα των μπαχαρικών, τα οποία μπορεί να έχουν σχέση με την πρόληψη και τη θεραπεία διαφόρων νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του πνεύμονα, του ήπατος, του μαστού, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του τραχήλου και του καρκίνου του προστάτη.

Πολλά μπαχαρικά είναι πιθανές πηγές πρόληψης και θεραπείας καρκίνων, όπως το *Curcuma longa* (κουρκουμάς), το *Nigella sativa* (μαύρο κύμινο), το *Zingiber officinale* (τζίντζερ), το *Allium sativum* (σκόρδο), ο *Crocus sativus* (σαφράν – κρόκος Κοζάνης), το *Piper nigrum* (Μαύρο πιπέρι) και το *Capsicum annum* (πιπέρι - τσίλι), τα οποία περιέχουν αρκετές σημαντικές βιοδραστικές ενώσεις, όπως αυτή της κουρκουμίνης, θυμοκινόνης, πιπερίνης και καψαϊκίνης.

Οι κύριοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν την πρόκληση απόπτωσης, την αναστολή του πολλαπλασιασμού, τη μετάσταση και την διήθηση των όγκων καθώς και την ευαισθητοποίηση των όγκων στην ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία.

Αυτή η επισκόπηση συνόψισε πρόσφατες μελέτες σχετικά με ορισμένα καρυκεύματα για την πρόληψη και τη θεραπεία των καρκίνων και δόθηκε ιδιαίτερη προσοχή σε βιοδραστικά συστατικά και μηχανισμούς δράσης.

Λέξεις κλειδιά: μπαχαρικά, καρκίνος, πρόληψη, κουρκουμίνη, θυμοκινόνη

ABSTRACT

Spices have been widely used as food flavorings and folk medicines for thousands of years.

Numerous studies have documented the antioxidant, antiinflammatory and immunomodulatory effects of spices, which might be related to prevention and treatment of several cancers, including lung, liver, breast, stomach, colorectum, cervix, and prostate cancers.

Several spices are potential sources for prevention and treatment of cancers, such as *Curcuma longa* (tumeric), *Nigella sativa* (black cumin), *Zingiber officinale* (ginger), *Allium sativum* (garlic), *Crocus sativus* (saffron), *Piper nigrum* (black pepper) and *Capsicum annum* (chili pepper), which contained several important bioactive compounds, such as curcumin, thymoquinone, piperine and capsaicin. The main mechanisms of action include inducing apoptosis, inhibiting proliferation, migration and invasion of tumors, and sensitizing tumors to radiotherapy and chemotherapy.

This review summarized recent studies on some spices for prevention and treatment of cancers, and special attention was paid to bioactive components and mechanisms of action.

Keywords: spice, cancer, curcumin, thymoquinone, capsaicin

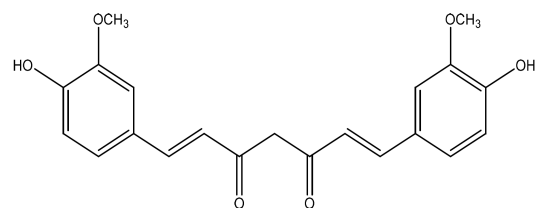
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα μπαχαρικά χρησιμοποιούνται ευρέως ως καρυκεύματα για χιλιάδες χρόνια λόγω του αρώματος, της γεύσης και του χρώματος τους. Αρκετά μπαχαρικά έχουν χρησιμοποιηθεί ως φαρμακευτικά φυτά στην παραδοσιακή προ-βιομηχανοποιημένη ιατρική, για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών επειδή περιέχουν πολλές βιοδραστικές ενώσεις και έχουν πολλές ωφέλιμες επιδράσεις στην υγεία. Παραδείγματος χάριν, τα αντιοξειδωτικά από μπαχαρικά, όπως η κουρκουμίνη (κουρκουμάς), η ευγενόλη και η καψαϊκίνη (κόκκινη πιπεριά) πειραματικά αποδείχθηκαν ότι ελέγχουν το κυτταρικό οξειδωτικό στρες λόγω των αντιοξειδωτικών ιδιοτήτων τους και της ικανότητάς τους να εμποδίζουν την παραγωγή δραστικού οξυγόνου (reactive oxygen) και να παρεμβαίνουν στις οδούς μεταγωγής σήματος^{1,2}. Εκτός αυτού, οι φλεγμονώδεις διεργασίες τροποποιήθηκαν από ενώσεις μπαχαρικών όπως κουρκουμίνη και θυμοκινόνη^{3,4}. Επιπροσθέτως, τα μπαχαρικά χρησιμοποιήθηκαν μερικές φορές ως πηγή εναλλακτικών αντιμικροβιακών στρατηγικών, συμπεριλαμβανομένων ορισμένων μπαχαρικών που ανήκουν στο γένος *Cinnamomum*⁵. Επιπλέον, επιβεβαιώθηκαν οι ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις ορισμένων μπαχαρικών ενώσεων, όπως η θυμοκινόνη⁴. Με μια λέξη, οι αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις των μπαχαρικών έχουν επιβεβαιωθεί σε πολλές μελέτες⁶. Επομένως, τα μπαχαρικά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόληψη και τη θεραπεία των καρκίνων, επειδή το οξειδωτικό στρες⁷⁻¹², το φλεγμονώδες στρες^{13,14} και η ανταπόκριση του ανοσοποιητικού^{15,16} έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη και τη μετάσταση των καρκίνων¹⁷⁻¹⁹. Στην πραγματικότητα, επιδημιολογικά και ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι ορισμένα καρυκεύματα ενδέχεται να μειώνουν τους κινδύνους για κάποιους καρκίνους²⁰⁻²³. Ο καρκίνος είναι μια από τις κύριες αιτίες θανάτου στον κόσμο, με περίπου 14 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις και 8,2 εκατομμύρια θανάτους από καρκίνο παγκοσμίως το 2012²⁴, ενώ ο αριθμός των νέων περιπτώσεων αναμένεται να αυξηθεί κατά περίπου 70% τις επόμενες δύο

δεκαετίες. Η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία είναι οι τρεις βασικοί θεραπευτικοί πυλώνες. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση από μόνη της, ή η ακτινοβολία από μόνη της, είναι αποτελεσματικές μόνο όταν ο όγκος είναι τοποπεριοχικός και μικρός σε μέγεθος ούτως ώστε να χαρακτηρίζεται χειρουργήσιμος ή ακτινοθεραπεύσιμος και μόνο η χημειοθεραπεία από μόνη της είναι αποτελεσματική σε διάχυτους καρκίνους με τον περιορισμό ότι έχει ορισμένες δεδομένες παρενέργειες ή περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Έτσι, υπάρχει μια πραγματική ανάγκη για νέα αντικαρκινικά φάρμακα με μειωμένες παρενέργειες και αυξημένη αποτελεσματικότητα και τα μπαχαρικά είναι μια πολλά υποσχόμενη πηγή προέλευσης διαφόρων μορίων φυσικών ουσιών που εξυπηρετούν τους παραπάνω σκοπούς^{25,26}. Αυτή η ανασκόπηση συνοψίζει μερικές μελέτες σχετικά με τις ουσίες που πηγάζουν από υποστρώματα μπαχαρικών και παρουσιάζουν αντικαρκινική και χημειοπροφυλακτική δράση, καθώς και τους μηχανισμούς δράσης τους. Επίσης, αναφέρονται κάποιες προτάσεις και προοπτικές για πιθανές μελλοντικές μελέτες.

2. ΚΟΥΡΚΟΥΜΑΣ ΚΑΙ ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ

Ο κουρκουμάς (*Curcuma longa*) χρησιμοποιείται ως μπαχαρικό και δίνει μια ιδιαίτερη γεύση και ένα κίτρινο χρώμα στα ασιατικά τρόφιμα. Η κουρκουμίνη (Εικόνα 1), μια πολυφαινολική ένωση, είναι ένας δευτερογενής μεταβολίτης που απομονώνεται από τα ριζώματα της κιτρινόριζας και εκδηλώνει μια σειρά θεραπευτικών επιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων των αντικαρκινικών ιδιοτήτων, μέσω διαμόρφωσης διαφορετικών μοριακών τροποποιητών²⁷⁻²⁹.



Εικόνα 1. Δομή της κουρκουμίνης

2.1. Καρκίνος του ρινοφάρυγγα

Η κourκουμίνη προκάλεσε αναστολή της G2/M φάσης και απόπτωση σε κύτταρα ανθρώπινου ρινοφαρυγγικού καρκίνου (NPC), τα οποία έχουν συσχετιστεί με μιτοχόνδρια, παράγοντα επαγωγής απόπτωσης και κασπάση εξαρτωμένων μονοπατιών (caspase-3- dependent pathways)³⁰. Εκτός αυτού, η ραδιοευαισθησία του NPC προκλήθηκε από την κourκουμίνη, η οποία συσχετίστηκε με μακρά μη κωδικοποιητικά προφίλ RNAs (lncRNAs). Η έκφραση του lncRNAs και του mRNA αντιστράφηκε σημαντικά από την κourκουμίνη. Η ραδιοευαισθητοποίηση με κourκουμίνη με αναστροφή διαφοροποιημένων lncRNAs που προκαλούνται από την ακτινοβολία (IR) σε κύτταρα NPC, γεγονός που υποδηλώνει ότι τα lncRNAs είχαν σημαντικές λειτουργίες στην IR-επαγόμενη ακτινοανθεκτικότητα³¹. Σε μια άλλη μελέτη, η κourκουμίνη επέδειξε ανασταλτικές επιδράσεις στο NPC μέσω αναστολής της έκφρασης του miR-125a-5p και την ενίσχυση της έκφρασης του γονιδίου πρωτεΐνης 53 (TP53)³².

Σε μια μεταγραφική μελέτη, η θεραπεία με κourκουμίνη μπορούσε να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό του ανθρώπινου ρινοφαρυγγικού καρκίνου διαμέσου της αλλαγής της έκφρασης των πρωτεϊνών στον εξωκυττάριο χώρο που ρυθμίζεται από την πρωτεϊνική κινάση (ERK) -1/2 σηματοδοτημένη οδό σε ξενομοσχεύματα ποντικού³³.

2.2. Καρκίνος του πνεύμονα

Σε μια μελέτη, η έκφραση του Bax αυξήθηκε, ενώ η έκφραση του B-κυτταρικού λεμφώματος-2 (Bcl-2) και του B-κυτταρικού λεμφώματος-xL (Bcl-xL) μειώθηκε από την κourκουμίνη σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, προκαλώντας έτσι απόπτωση συνοδευόμενη από αύξηση των επιπέδων των ενδοκυττάρων δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης μειώθηκε, προκαλώντας απελευθέρωση του κυτοχρώματος c στην κυτοσόλη και στη συνέχεια ενεργοποίηση των κασπάσεων -9 και -3³⁴. Εκτός αυτού, η κourκουμίνη ανέστειλε την ενζυματική δραστηριότητα της ενδοκυττάριας περιοχής του υποδοχέα επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) και επίσης επηρέασε το περιβάλλον της κυτταρικής μεμβράνης του

EGFR, το οποίο εμπλέκεται στην ανάπτυξη του καρκίνου του πνεύμονα³⁵.

Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, η διασταύρωση μεταξύ των ενώσεων των διασυνδέσεων και των μονοπατιών σηματοδότησης Wnt ρυθμίστηκε από την πρώιμη αντίδραση ανάπτυξης 1 (EGR-1), υποδηλώνοντας ότι το EGR-1 θα μπορούσε να ρυθμίσει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση, κάτι που επιβεβαιώθηκε in vitro. Ταυτόχρονα, επικυρώθηκε η επαγόμενη από την κourκουμίνη μείωση του EGR-1, η οποία εμπλέκεται στην αντιπολλαπλασιαστική δράση της κourκουμίνης σε κύτταρα μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC)³⁶. Σύμφωνα με τους Ye et al., οι μεταλλάκτες σημάτων και ενεργοποιητές της μεταγραφής 3 (STAT3) ήταν θεραπευτικός στόχος σε μερικά πλακώδη καρκινώματα πνεύμονος (SCC), και ο αναστολέας πρωτεΐνης του ενεργοποιημένου STAT3 (PIAS3) ήταν ένας ενδογενής αναστολέας του STAT3, που αναστέλλει σε κυτταρικές σειρές SCC. Η ενδογενής έκφραση PIAS3 αυξήθηκε με θεραπεία με κourκουμίνη και η κυτταρική ανάπτυξη και βιωσιμότητα μειώθηκαν επίσης σε κύτταρα Calu-1, ένα μοντέλο καρκινώματος πλακώδους κυττάρου³⁷. Επιπρόσθετα, η επαγόμενη από κourκουμίνη απόπτωση συνδέθηκε με επαγωγή miR-192-5p/215. Ο συνδεδεμένος με τον X αναστολέας της απόπτωσης (XIAP) ήταν ένας μεταγραφικός στόχος του miR-192-5p /215, υποδεικνύοντας ότι η οδός p53-miR-192-5p/215-XIAP ήταν ένας σημαντικός θεραπευτικός στόχος της κourκουμίνης για NSCLC³⁸.

Σε άλλη μελέτη επικυρώθηκε ότι η θεραπεία με κourκουμίνη σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα πνεύμονα θα μπορούσε να προκαλέσει βλάβη στο DNA και να αναστείλει την έκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, όπως το γονίδιο BRCA1 στον καρκίνο του μαστού, η πρωτεΐνη 14-3-3 (MGMT) και ο μεσολαβητής του σημείου ελέγχου της βλάβης του DNA 1 (MDC1)³⁹.

Ορισμένες μεταφραστικές μελέτες σε ζώα επιβεβαίωσαν επίσης τα αντικαρκινικά αποτελέσματα της κourκουμίνης στον καρκίνο του πνεύμονα. Για παράδειγμα, η κourκουμίνη ανέστειλε αξιοσημείωτα την ανάπτυξη όγκων των ξενομοσχευμάτων ορθοτοπικών ανθρώπινων NSCLC και την

αυξημένη επιβίωση των αθυμικών ποντικών που υποβλήθηκαν σε αγωγή και σημαντικά μειώνοντας την επιβίωση και την αύξηση της επαγωγής της απόπτωσης σε κύτταρα NSCLC μέσω της αναστολής της έκφρασης COX-2, p65 και της δραστικότητας ERK1/2^{40,41}. Επιπλέον, η κουρκουμίνη θα μπορούσε να αναστείλει τη δραστικότητα JAK2 και να μειώσει τις σφαίρες όγκου μέσω αναστολής της σηματοδοτούμενης οδού JAK2/STAT3. Έτσι, η κουρκουμίνη ισχυρά καταστέλλει την ανάπτυξη όγκου στο μοντέλο γυμνού μοσχεύματος του ξενομοσχεύματος του καρκίνου του πνεύμονα⁴².

2.3. Καρκίνος του ήπατος και των χοληφόρων

Ο επαγωγίμος με υποξία παράγοντας (HIF)-1 είναι ένας παράγοντας μεταγραφής που παίζει κεντρικό ρόλο στην κυτταρική επιβίωση και την αγγειογένεση σε υποξικούς όγκους, που αποτελείται από τον πυρηνικό μετατοπιστή HIF-1 και τον αρτηριακό υδρογονάνθρακα (ARNT/HIF-1). Τα επίπεδα πρωτεϊνών HIF-1 και HIF-2 μειώθηκαν με την κουρκουμίνη στην υποξία και τα επίπεδα πρωτεΐνης ARNT και η μεταγραφική δραστηριότητα HIF μειώθηκαν σε νορμοξία και υποξία από την κουρκουμίνη και η επιβίωση των κυττάρων του ηπατώματος Hep3B επηρεάστηκε αρνητικά⁴³. Η επαγόμενη από τη διαιθυλο νιτροζαμίνη (DNA) ηπατοκαρκινογένεση και η βλάβη παρεμποδίστηκαν και αναστράφηκαν από την κουρκουμίνη σε αρουραίους^{44,45}.

Η κουρκουμίνη κατέστειλε αξιοσημείωτα τα επίπεδα ορού της φετο-πρωτεΐνης (AFP), της ιντερλευκίνης-2 (IL-2), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), της αλανίνης αμινοτρανσφεράσης (ALT) και της μαλονιοδιαλδεΐδης IL-2 και IL-6 και αύξησε την γονιδιακή έκφραση και τις δραστικότητες της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (Gpx), της αναγωγάσης της γλουταθειόνης (GR), της καταλάσης (CAT) και της υπερ-οξειδίου δισμουτάσης (SOD)⁴⁴. Επιπλέον, η υπερέκφραση των αγγειογενετικών και αντι-αποπτωτικών παραγόντων που μετασχηματίζουν τον παράγοντα ανάπτυξης (TGF-) και την πρωτεϊνική κινάση B (PKB) μειώθηκε, ενώ η έκφραση κασπάσης-3 βελτιώθηκε. Τα κυτταρικά ένζυμα ηπατικής βλάβης ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) και ALT και υπεροξειδωση λιπιδίων επήλθαν στα φυσιολογικά επίπεδα⁴⁵.

Επιπλέον, η κουρκουμίνη ανέστειλε την ανάπτυξη του καρκίνου του ήπατος κατά τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση σε γυμνά ποντίκια⁴⁶.

Επίσης δόθηκε προσοχή στο χολαγγειοκαρκίνωμα. Η κουρκουμίνη προκάλεσε τον αντιπολλαπλασιασμό και την απόπτωση στα κύτταρα χολαγγειοκαρκινώματος. Η απόπτωση σχετίζεται σημαντικά με την παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου, ενώ η ανοδική ρύθμιση της πρωτεΐνης του όγκου 53 (P53) και της Bcl-2 που σχετίζεται με την πρωτεΐνη X (Bax) συσχετίστηκε με το οξειδωτικό στρες και την απόπτωση⁴⁷. Επιπλέον, τα κύτταρα χολαγγειοκαρκινώματος που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κουρκουμίνη παρουσίασαν μειωμένη βιωσιμότητα συγκριτικά με τη θεραπεία ελέγχου. Η έκφραση της διασπασμένης πολύ (ADP) ριβόζης πολυμεράσης και της κασπάσης αυξήθηκε, δείχνοντας ότι η απόπτωση προκλήθηκε από την κουρκουμίνη⁴⁸.

2.4. Καρκίνος του μαστού

Σύμφωνα με τον Strofer et al., τα επίπεδα πρωτεϊνών HIF-1 και HIF-2 σε υποξία μειώθηκαν με κουρκουμίνη. Η κουρκουμίνη μείωσε επίσης τα επίπεδα πρωτεΐνης ARNT και τη μεταγραφική δραστηριότητα HIF τόσο σε νορμοξία όσο και σε υποξία σε κύτταρα καρκινώματος μαστού MCF-7 [43]. Επιπλέον, η έκφραση του περιβάλλοντος της μεταλλοπρωτεϊνάσης (matrix metalloproteinase) (MMP-9) που προκαλείται από 12-Ο-τετραδεκανούλοφοβόλη-13-οξική (TPA) και η κυτταρική διείσδυση αναστέλλεται από την κουρκουμίνη μέσω της καταστολής πρωτεϊνικής κινάσης πρωτεϊνικής κινάσης C- (PKC-), ενεργοποιημένης από μιτογόνο πρωτεΐνης (MAPK) και οδό πυρηνικού παράγοντα-κΒ/δραστική πρωτεΐνη-1 (NF-B/AP-1)⁴⁹.

Εκτός αυτού, τα κύτταρα stem του καρκίνου του μαστού θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τη μετάσταση λόγω της καταστολής της Ε-καντερίνης, η οποία αποκαταστάθηκε από την κουρκουμίνη μέσω της αναστολής της πυρηνικής μετατόπισης⁵⁰.

Ο τριπλός καρκίνος του μαστού είναι ένας επιθετικός φαινότυπος καρκίνου του μαστού με κακή πρόγνωση. Χωρίς έκφραση του υποδοχέα οιστρογόνου, του υποδοχέα προγεστερόνης και του υποδοχέα

επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (EGFR2). Η κουρκουμίνη ήταν ικανή να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων τριπλού αρνητικού καρκίνου του μαστού, πιθανώς μέσω της αναστολής της οδού σηματοδότησης του EGFR^{51,52}. Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός κρουκκινίνης και 5-φθοροουρακίλης (5-FU) προστατεύει τα φυσιολογικά κύτταρα από μειωμένη βιωσιμότητα και επιτρέπει υψηλότερες δόσεις ή μεγαλύτερους χρόνους θεραπείας 5-FU, αυξάνοντας έτσι την χημειοθεραπευτική αποτελεσματικότητα του 5-FU που ήταν ένας αντιμεταβολίτης με κυτταροτοξικές παρενέργειες⁵³. Επιπλέον, ανθεκτικά σε ρητινοϊκό οξύ τριπλά αρνητικά κύτταρα καρκίνου του μαστού στο ρετινοϊκό οξύ ευαισθητοποιήθηκαν επίσης από την κουρκουμίνη⁵⁴.

Οι αντικαρκινικές επιδράσεις της κουρκουμίνης στον καρκίνο του μαστού μελετήθηκαν σε ζωικά μοντέλα. Η προκαλούμενη από κουρκουμίνη αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και της αγγειογένεσης σε μοντέλο ποντικού σχετίζεται με τη ρύθμιση της έκφρασης της κυκλίνης D1, του μορίου προσκόλλησης ενδοθηλιακών κυττάρων αιμοπεταλίων-1 (PECAM-1) και του p65⁵⁵. Μια άλλη μελέτη σε ζώα έδειξε ότι η κουρκουμίνη κατέστειλε μεταστατικό καρκίνο του μαστού σε ποντίκια μεταβάλλοντας την ισορροπία μακροφάγων m1/m2 στο μικροπεριβάλλον του όγκου⁵⁶. Επιπλέον, η θεραπεία με κουρκουμίνη οδήγησε σε μείωση του όγκου και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού στο μοντέλο ξενομοσχεύματος του καρκίνου του μαστού^{55,57}.

Αρκετές κλινικές μελέτες διερεύνησαν τις επιδράσεις της κουρκουμίνης στον καρκίνο του μαστού. Σε μία τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, η λήψη από του στόματος κουρκουμίνης (6.0g/ημέρα) κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας βρέθηκε ότι μειώνει τη σοβαρότητα της δερματίτιδας από ακτινοβολία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού⁵⁸.

Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι η κουρκουμίνη θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένας in vivo αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού⁵⁹. Επιπλέον, η συνιστώμενη δόση κουρκουμίνης είναι 6000mg/ημέρα για επτά διαδοχικές ημέρες

κάθε 3 εβδομάδες σε συνδυασμό με μια τυποποιημένη δόση docetaxel για τη συνδυασμένη θεραπεία σε προχωρημένους και μεταστατικούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού⁶⁰.

2.5. Γαστρικός καρκίνος

Η κουρκουμίνη προκάλεσε απώλεια του δυναμικού μιτοχονδριακής μεμβράνης και αύξησε τον κυτταρικό αποπτωτικό ρυθμό στα κύτταρα του γαστρικού καρκίνου, η οποία συσχετίστηκε με το μειωμένο άνοιγμα του καναλιού του καλίου (KATP) που είναι ευαίσθητο στο ATP⁶¹. Εκτός αυτού, ο συνδυασμός της υπερέκφρασης του τύπου Kruppel παράγοντα 4 (KLF4) και της κουρκουμίνης είχε σημαντικές επιδράσεις κατά του πολλαπλασιασμού, προ-απόπτωσης και κατά της διήθησης κατά των κυττάρων του ανθρώπινου γαστρικού καρκινώματος, υποδηλώνοντας ότι το KLF4 ήταν ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος και η κουρκουμίνη ήταν πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό φάρμακο στον καρκίνο του στομάχου⁶².

Επιπλέον, η πυκνότητα του λεμφικού αγγείου μειώθηκε από την κουρκουμίνη σε ένα μοντέλο ανθρώπινου γαστρικού καρκίνου in vivo, ο ενδοθηλιακός υποδοχέας λεμφικού αγγείου 1 (LYVE-1), ο ομοιοπαθητικός 1 του Prox-1 (Prox-1), η υποπλανίνη και ο υποδοχέας 3 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR-3) mRNA ήταν χαμηλά-ρυθμιζόμενα, πράγμα που υποδεικνύει ότι η μετάσταση του γαστρικού καρκίνου στους λεμφαδένων μπορεί να ανασταλεί από την κουρκουμίνη⁶³. Εκτός αυτού, η κουρκουμίνη παρεμπόδισε την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων, προκάλεσε διακοπή κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M, και ελαχιστοποίηση της έκφρασης γλυκολυτικών ενζύμων, εμποδίζοντας έτσι την κυτταρική ανάπτυξη⁶⁴. Επιπρόσθετα, μια in vivo μελέτη έδειξε ότι ο συνδυασμός κουρκουμίνης και 5-FU/οξαλιπλατίνης παρουσίασε ισχυρή αναστολή ανάπτυξης των όγκων ξενομοσχεύματος BGC-823⁶⁵.

2.6. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η κουρκουμίνη προκάλεσε αφύσικες εστίες κρυπτών (ACF) και αδενώματα σε μοντέλα ποντικού των ορθοκολικών καρκινογένεσεων, τα οποία περιελάμβαναν αναστολή της παραγωγής βλεννογονικών συγκεντρώσεων

προκαρκινογόνων εικοσανοειδών 5-υδροξυεικοσατετραενοϊκού οξέος (5-HETE) και προσταγλανδίνης E-2 (PGE-2) και η επαγόμενη από κουρκουμίνη απόπτωση θα μπορούσε να αντιστραφεί από την PGE-2 σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου⁶⁷. Επιπλέον, η κουρκουμίνη ανέστειλε την ανάπτυξη κυτταρικών γραμμών ανθρώπινου αδενοκαρκινώματος κόλουν και προκάλεσε απόπτωση όπως αποδεικνύεται από τον πυρηνικό θρυμματισμό, καθώς και από τη συμπύκνωση και τον κατακερματισμό του DNA⁶⁸.

Σύμφωνα με μια άλλη έρευνα, η έκφραση και η δραστηριότητα της εξοκινάσης II ελαζιστοποιήθηκαν από την κουρκουμίνη και η προκαλούμενη από την κουρκουμίνη διάσπαση της εξοκινάσης II από τα μιτοχόνδρια οδήγησε σε απόπτωση που προκαλείται από μιτοχονδριακά φάρμακα⁶⁹. Επιπλέον, η επιγενετική απομεθυλίωση και η αύξηση της ρύθμισης των διαγραμμένων σε καρκίνο του πνεύμονα και του οισοφάγου 1 (DLEC1), ένα γονίδιο καταστολής του όγκου, θα μπορούσε να εμπλακεί στην ανασταλτική επίδραση της κουρκουμίνης στην ανεξάρτητη από την ακινητοποίηση της ανάπτυξης ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του κόλону⁷⁰. Επιπρόσθετα, η χημειοαντοχή του καρκίνου του παχέος εντέρου σε 5-FU προήλθε από την μετάπτωση του επιθηλίου-μεσεγγυματικού (EMT) και από τον συνδυασμό της κουρκουμίνης και της 5-FU αυξήθηκε με την κυτταρική απόπτωση και αναστάλθηκε ο πολλαπλασιασμός στα ανθεκτικά κύτταρα 5-FU. Η θεραπεία με κουρκουμίνη αυξανόμενα-ρυθμιζόμενη EMT-κατασταλτική miRNAs σε 5-FU ανθεκτικά κύτταρα⁷¹.

Αρκετές κλινικές μελέτες διερεύνησαν τις επιδράσεις της κουρκουμίνης στον καρκίνο του μαστού. Για παράδειγμα, σε μια κλινική δοκιμή της κουρκουμίνης φάσης IIa για την πρόληψη της νεοπλασίας του ορθού, η κουρκουμίνη ήταν καλά ανεκτή τόσο σε 2g όσο και σε 4g στους ασθενείς και θα μπορούσε να μειώσει τον αριθμό ACF⁶⁶. Επιπλέον, η θεραπεία με κουρκουμίνη βελτίωσε τη γενική υγεία των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου μέσω αυξημένης έκφρασης του μορίου p53 στα καρκινικά κύτταρα και κατά συνέπεια επιτάχυνε την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων⁷².

2.7. Καρκίνος του προστάτη

Η αναζωογονητική δραστηριότητα του υποδοχέα ανδρογόνων (AR) και η αυξημένη ρύθμιση της πρωτεΐνης συν-ενεργοποιητή p300 και της πρωτεΐνης δέσμησης στοιχείων αντίδρασης cAMP (CBP) οδήγησαν σε επιθετικούς φαινότυπους και αποτυχιές ορμονοθεραπείας στον καρκίνο του προστάτη. Η κουρκουμίνη κατέστειλε την πρόσληψη CBP και p300 σε θέσεις λειτουργίας AR μέσω της μείωσης της ακετυλίωσης της ιστόνης και της αλλαγής του τοπίου της χρωματίνης, μειώνοντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου και καθυστερώντας την εμφάνιση ασθένειας ανθεκτικής σε ευνοχισμό⁷³.

Επιπλέον, ο πολλαπλασιασμός των καρκινικών κυττάρων του προστάτη (PC-3) και η ανάπτυξη των ξενομοσχευθέντων όγκων (μοντέλο ποντικού) αναστέλλονταν μέσω της καθοδικής ρύθμισης του αναστολέα της δέσμησης του DNA 1 με μικρό παρεμβαλλόμενο RNA⁷⁴. Επιπλέον, ποντικοί βαριάς συνδυασμένης ανοσολογικής ανεπάρκειας (SCID) με όγκους ξενομοσχεύματος PC-3 υποβλήθηκαν σε αγωγή με τοματίνη και κουρκουμίνη. Η ανάπτυξη όγκων PC-3 αναστέλλεται περισσότερο από ότι και οι δύο παράγοντες μόνο⁷⁵.

2.8. Καρκίνος μήτρας

Μετά από θεραπεία με τοπική τραχηλική κρέμα με βάση την κουρκουμίνη, τα καρκινικά κύτταρα HPV+ απομακρύνθηκαν επιλεκτικά, ο μετασχηματισμός του E6 αντιγόνου και οι εκφράσεις EGFR παρεμποδίστηκαν και ταυτόχρονα προκλήθηκε η p53. Έδειξε ότι η κολπική κρέμα που βασίζεται σε κουρκουμίνη στο κολπικό επιθήλιο υγιών ποντικών εξάλειψε τα HPV+ καρκινικά κύτταρα και δεν επηρέασε τον μη καρκινικό ιστό⁷⁶. Επιπρόσθετα, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση ανθρώπινων κυττάρων ενδομήτριου καρκινώματος ελαχιστοποιήθηκαν από την κουρκουμίνη μέσω της ελαχιστοποίησης της έκφρασης AR που μεσολαβούσε από την οδό σήματος Wntn⁷⁷.

Σε μια άλλη μελέτη, η κουρκουμίνη προκάλεσε μείωση των ομάδων πρωτεϊνών της πρωτεΐνης πυρηνικής οργανωτικής περιοχής (AgNOR) που αντανάκλουσε την ταχύτητα του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων, η οποία μπορεί να

επηρεαστεί από την υπερμεθυλίωση του συνολικού DNA σε κύτταρα HeLa⁷⁸. Εκτός αυτού, η ανάπτυξη του όγκου και η αγγειογένεση στα ποντίκια με εγκατεστημένους καρκίνους παρεμποδίστηκαν από την καθοδική ρύθμιση του παράγοντα ανάπτυξης αγγειακού ενδοθηλίου (VEGF), της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και του EGFR⁷⁹.

2.9. Αιματολογική νεοπλασία

Η κουρκουμίνη, από μόνη της, ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, αύξησε τον κυτταρικό θάνατο σε αιματολογικές κακοήθειες²⁷. Για παράδειγμα, το γονίδιο του Wilms 1 (WT1) είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, ο οποίος εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία^{80,81}. Το επίπεδο mRNA του WT1 (+/+) αναστέλλεται έντονα από την κουρκουμίνη και η εξωγενής ημιζωή της πρωτεΐνης WT1 (+/+) μειώθηκε επίσης, μέσω πρωτεϊνικής κινάσης C κατά την μετα-μεταφραστική επεξεργασία⁸⁰. Σε άλλη μελέτη, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων και η κλωνογένεση καταστέλλονται και η διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M προκλήθηκε από την κουρκουμίνη με μείωση στα επίπεδα WT1⁸¹. Επιπλέον, σε CCRF-CEM κύτταρα λευχαιμίας ανθρώπινων T-κυττάρων, τα πλασμίδια DNA καταστράφηκαν κυρίως μετά από θεραπεία με κουρκουμίνη παρουσία Cu2 +, ενώ η κουρκουμίνη ή το Cu2+ μόνο απέτυχαν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA⁸².

Επιπλέον, η κουρκουμίνη θα μπορούσε να αναστείλει την ανάπτυξη και να προάγει την απόπτωση των λευχαιμικών κυττάρων που προέρχονται από οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία. Η απόπτωση που προκλήθηκε από την κουρκουμίνη ήταν μέσω της ενίσχυσης του στρες ενδοπλασματικού δικτύου (ER), η οποία πιθανόν προέκυψε από τη συσσώρευση κακοσηματισμένων πρωτεϊνών των συμπιεστών πυρηνικού υποδοχέα στο ER⁸³. Σε μια άλλη μελέτη, στις κυτταρικές σειρές λεμφώματος του Burkitt, η απόπτωση που προκαλείται από ιονίζουσα ακτινοβολία και η διακοπή φάσης G2/M αυξήθηκαν με την προκατεργασία της κουρκουμίνης μέσω της οδού NF-B⁸⁴. Επιπροσθέτως, σε κύτταρα HuT-78 (λέμφωμα T-κυττάρων), η ταχεία παραγωγή POS με τη μεσολαβούμενη

κουρκουμίνη προκάλεσε απόπτωση μέσω της διαμόρφωσης διαφορετικών τρόπων επιβίωσης κυττάρου και κυτταρικού θανάτου⁸⁵.

2.10. Άλλοι καρκίνοι

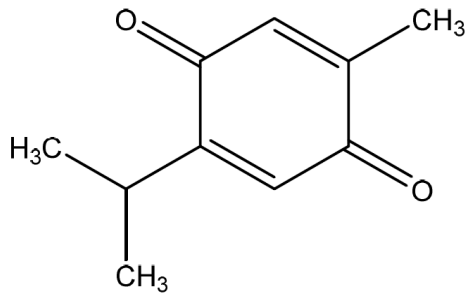
Οι επιδράσεις της κουρκουμίνης σε άλλους καρκίνους μελετήθηκαν επίσης. Για παράδειγμα, ο πολλαπλασιασμός και η μετάσταση παρεμποδίστηκαν και ο κυτταρικός θάνατος προκλήθηκε από την κουρκουμίνη σε μοντέλα γλοιοβλαστώματος. Η ιδιοσυστατική ενεργοποίηση των οδών επιβίωσης 3-κινάσης φωσφατιδυλινοσιτόλης (PI3K)/PKA και NP-κΒ μειώθηκε με την κουρκουμίνη, συνοδευόμενη από ελαχιστοποίηση της αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-x1 που ρυθμίστηκε με NF-κΒ και προκάλεσε μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ως πρελούδιο της απόπτωσης⁸⁶.

Επιπλέον, η κυτταρική ανάπτυξη, η μετάσταση και η διήθηση στον καρκίνο του παγκρέατος καταστέλλονται από την κουρκουμίνη και προκαλείται η απόπτωση των κυττάρων, η οποία σχετίζεται με αυξημένη έκφραση του miR-7 και στη συνέχεια μειωμένη έκφραση του SET8, ενός από τους στόχους miR-7⁸⁷. Εκτός αυτού, καταστέλλονται οι ικανότητες βιωσιμότητας, προσκόλλησης κυττάρων, εξάπλωσης, μετάστασης και διήθησης των κυττάρων καρκίνου του θυρεοειδούς K1, η επαγόμενη από υποξία ROS αύξηση παρεμποδίζεται από την κουρκουμίνη και τα επίπεδα έκφρασης του mRNA και της πρωτεΐνης του HIF-1α μειώθηκαν στο K1 κυττάρων. Η έκφραση της E-καντερίνης ενισχύθηκε και η ενζυμική δραστηριότητα της MMP-9 παρεμποδίστηκε^{88,89}. Επιπλέον, η προ-αποπτωτική Bik αυξάνεται με κουρκουμίνη, η σηματοδότηση επιβίωσης ελαχιστοποιείται από Akt και NF-κΒ σε κυτταρικές σειρές πλακώδους κυττάρου κεφαλής και τραχήλου⁹⁰. Η κουρκουμίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία πολλών άλλων καρκίνων, όπως όγκων γλοιομάτων⁹¹.

3. NIGELLA SATIVA KAI THYMOQUINONE

Το *Nigella sativa* L., που συνήθως αναφέρεται ως μαύρο κύμινο, είναι ένα ανατολίτικο μπαχαρικό που έχει χρησιμοποιηθεί από την εποχή της αρχαίας Αιγύπτου. Είναι ένα ετήσιο βότανο που καλλιεργείται σε χώρες που συνορεύουν με τη Μεσόγειο Θάλασσα και την Ινδία και χρησιμοποιείται ως φυσικό

φάρμακο για τη θεραπεία πολλών οξέων και χρόνιων παθήσεων που κυμαίνονται από πυρετό έως εντερικές διαταραχές σε καρκίνο⁹³⁻⁹⁶. Η θυμοκινόνη (Εικόνα 2) είναι το κυρίαρχο βιοδραστικό συστατικό που απομονώνεται από μαύρους σπόρους του *Nigella sativa* και έχει αποδειχθεί ότι κατέχει αντινεοπλασματική δραστηριότητα έναντι πολλαπλών όγκων⁹⁷.



Εικόνα 2. Δομή της θυμοκινόνης

3.1. Καρκίνος του πνεύμονα

Το εκχύλισμα σπόρου και το έλαιο σπόρου του *Nigella sativa* βρέθηκαν να μειώνουν σημαντικά τη βιωσιμότητα των κυττάρων και να μεταβάλλουν την κυτταρική μορφολογία ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου του πνεύμονα με τρόπο εξαρτώμενο από τη συγκέντρωση⁹⁸. Επιπλέον, η θυμοκινόνη έπαιξε ρόλο στην αναστολή του πολλαπλασιασμού, της μετάστασης και της διήθησης των κυττάρων καρκίνου του πνεύμονα A549 και η έκφραση του πολλαπλασιαστικού κυτταρικού πυρηνικού αντιγόνου, της κυκλίνης D1, της MMP-2 και της MMP-9 παρεμποδίστηκε από την θυμοκινόνη μέσω του ERK-1/2⁹⁹. Επιπλέον, σε ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος ποντικού, ένας συνδυασμός θυμοκινόνης και σισπλατίνης ήταν καλά ανεκτός και μείωσε σημαντικά τον όγκο και το βάρος του νεοπλασμάτος χωρίς πρόσθετη τοξικότητας στα ποντίκια¹⁰⁰.

3.2. Καρκίνος του ήπατος και των χοληφόρων

Η θυμοκινόνη είχε ισχυρή αντιπολλαπλασιαστική δράση ρυθμίζοντας την μετάβαση από G1 σε φάσεις του κυτταρικού κύκλου και επέδειξε έναν ωφέλιμο ρόλο στη θεραπεία της ηπατοκυτταρικής καρκινογένεσης^{101,102}. Επιπλέον, η θυμοκινόνη αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών γραμμών ανθρώπινου χολαγγειοκαρκινώματος, προκαλεί αναστολή

του κυτταρικού κύκλου και προάγει την απόπτωση. Η προκαλούμενη από θυμοκινόνη αντικαρκινική επίδραση οφειλόταν σε ρύθμιση προς την ελάχιστη λειτουργία των ρυθμισμένων γονιδιακών προϊόντων PI3K/Akt και NF-B, συμπεριλαμβανομένων των p-Akt, p65, XIAP, Bcl-2, COX-2 και VEGF [102].

3.3. Καρκίνος του μαστού

Τα αντιπολλαπλασιαστικά και προ-αποπτωτικά αποτελέσματα της θυμοκινόνης συσχετίστηκαν με την επαγωγή της φωσφορυλίωσης p38 μέσω της παραγωγής ROS¹⁰³ και την αναστολή των Akt κινάσεων οι οποίες ήταν συνήθως υπερ-ενεργοποιημένες σε καρκινικά κύτταρα¹⁰⁴. Επιπλέον, σε συνδυασμό με ταμοξιφένη, η θυμοκινόνη οδήγησε σε μια ουσιαστικά αυξημένη απόπτωση και αξιοσημείωτη αναστολή της κυτταρικής ανάπτυξης στον καρκίνο του μαστού, η οποία οδήγησε στη ρύθμιση των στόχων σηματοδότησης πολλαπλών κυττάρων συμπεριλαμβανομένης της αδρανοποίησης του Akt και της αποδόμησης του XIAP, ενός ενδογενούς αναστολέα της απόπτωσης κασπασών¹⁰⁵.

Επιπλέον, οι ανασταλτικές δυνατότητες της θυμοκινόνης στην ανάπτυξη των δράσεων σε κυτταρικές γραμμές τριπλού αρνητικού καρκίνου του μαστού με μεταλλαγμένη p53 περιελάμβαναν μείωση της φωσφορυλίωσης Akt και μειωμένη έκφραση της XIAP. Η κυτοτοξικότητα που επάγεται από τη σισπλατίνη και τη δοκεταξέλη ενισχύεται επίσης από την θυμοκινόνη¹⁰⁶. Επιπλέον, η πρωτεϊνική έκφραση των αντι-αποπτωτικών γονιδίων, όπως οι XIAP, survivin, Bcl-xL και Bcl-2, αναστέλλεται από την θυμοκινόνη σε κύτταρα καρκίνου του μαστού και ξενομοσχεύματα όγκου μαστού¹⁰³.

3.4. Καρκίνος παγκρέατος

Η απόπτωση των παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων αυξήθηκε και η ανάπτυξη όγκου αναστέλλεται συνεργάστικα με θυμοκινόνη συνδυασμένη με γεμισατρίνη τόσο in vitro όσο και in vivo μέσω διαμόρφωσης στόχων πολλαπλού μοριακού σήματος, όπως η καταστολή της Notch1 και της Notch ενδοκυτταρικής περιοχής (NICD), η αύξηση της PTEN (φωσφατάση και τενσίνη ομόλογο που έχει διαγραφεί στο χρωμόσωμα δέκα), και η απενεργοποίηση μονοπατιών σηματοδότησης Akt/the mammalian target of

rapamycin (mTOR)/S6. Η θεραπεία συνδυασμού ελαχιστοποιεί τους αντιαποπτωτικούς παραγόντες που συμπεριλαμβάνουν Bcl-2, Bcl-xL και XIAP, αυξάνει την ενεργοποίηση των προ-αποπτωτικών μορίων που περιλαμβάνουν την κασπάση-3, κασπάση-9 και Bax και τέλος αυξάνει την απελευθέρωση του κυτοχρώματος c. Η προ-επεξεργασία με θυμοκινόνη μετά από θεραπευτική αγωγή με γεμισιταβίνη συνέβαλε συνεργάστεικα στην αύξηση της απόπτωσης των παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων και στην αναστολή της ανάπτυξης όγκων τόσο σε παγκρεατικά καρκινικά κύτταρα in vitro όσο και σε κύτταρα PANC-1 ορθοτοπικού ξενομοσχεύματος in vivo¹⁰⁷.

3.5. Αιματολογική νεοπλασία

Η απόπτωση προκλήθηκε από θυμοκινόνη που προέκυψε από μιτοχονδριακή δυσλειτουργία σε λεμφοκυτταρική σειρά οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας. Το Bcl-2 ελαχιστοποιήθηκε και η Bax αυξήθηκε, συνοδευόμενη από την επαγόμενη από θυμοκινόνη απόπτωση με σήματα μεταγωγής κυτταρικού θανάτου¹⁰⁸. Εκτός αυτού, η θυμοκινόνη αύξησε την πρώιμη απόπτωση, ελαχιστοποίησε την αντι-αποπτωτική πρωτεΐνη Bcl-2 και αύξησε την αποπτωτική πρωτεΐνη Bax, παρουσιάζοντας υψηλή τοξικότητα έναντι κυττάρων λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας¹⁰⁹.

3.6. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Τόσο η προκατεργασία όσο και η μετα-θεραπεία της θυμοκινόνης θα μπορούσαν να αντιστρέψουν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την 1,2-διμεθυλο-υδραζίνη (DMH) κατά την έναρξη και τις καθιερωμένες ιστολογικές αλλαγές και την ανάπτυξη όγκων¹¹⁰. Σε άλλη μελέτη, η ανάπτυξη όγκων σε ποντίκια ArcMin (Min, πολλαπλή εντερική νεοπλασία) παρενέβη από την θυμοκινόνη μέσω επαγωγής ειδικής απόπτωσης κυττάρων όγκου και διαμόρφωσης σηματοδότησης Wnt μέσω ενεργοποίησης κινάσης συνθάσης γλυκογόνου (GSK)-3, υποδεικνύοντας ότι το έλαιο *Nigella sativa* (ή θυμοκινόνη) μπορεί να είναι χρήσιμο ως συμπλήρωμα διατροφής στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση¹¹¹.

Επιπλέον, η θυμοκινόνη παρεμπόδισε την σηματοδότηση του STAT3 μέσω αναστολής της φωσφορυλίωσης της κινάσης τυροσίνης

EGFR από την κινάση Janus (JAK) 2- και Src, προκαλώντας έτσι απόπτωση στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου¹¹². Εκτός αυτού, η θυμοκινόνη οδήγησε σε αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο μέσω μιτοχονδριακής διαπερατότητας εξωτερικής μεμβράνης και ενεργοποίησης της N-τελικής κινάσης c-Jun (JNK) και της p38 σε ανθεκτικά στην ιρινοτεκάνη κύτταρα LoVo σε καρκίνου του παχέος εντέρου¹¹³. Επιπλέον, σε μοντέλο ξενομοσχεύματος κυττάρων καρκίνου του παχέος εντέρου HCT116, η θυμοκινόνη ανέστειλε σημαντικά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων¹¹⁴.

3.7. Άλλοι καρκίνοι

Η αντικαρκινική δραστηριότητα της θυμοκινόνης στον καρκίνο του στόματος μπορεί να αποδοθεί στην ελαχιστοποίηση της έκφρασης της p38 MAPK¹¹⁵. Εκτός αυτού, στο καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων κεφαλής και τραχήλου, η επαγόμενη από θυμοκινόνη απόπτωση που συνεπάγεται από αύξηση της έκφρασης Bax και ενεργοποίηση της κασπάσης-9 και επαγόμενη αυτοφαγία η οποία εξαρτάται από την αύξηση των επιπέδων της αυτοφαγικής φαγοκυττάρωσης και των πρωτεϊνών LC3-II, των ειδικών δεικτών αυτοφαγίας¹¹⁶.

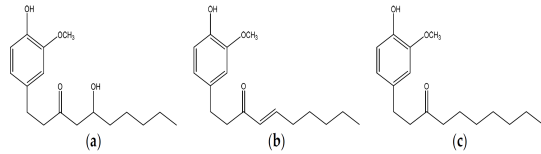
Επιπλέον, η απόπτωση προκλήθηκε σημαντικά από την θυμοκινόνη σε δύο ανθρώπινες κυτταρικές γραμμές του τραχήλου της μήτρας, όπως οι SiHa και C33A. Η επαγόμενη από θυμοκινόνη απόπτωση στα κύτταρα SiHa ήταν μέσω της εξαρτώμενης από p53 οδού, ενώ η απόπτωση στα κύτταρα C33A συσχετίστηκε με την ενεργοποίηση της κασπάσης-3^{117, 118}. Ομοίως, η θυμοκινόνη έπαιξε επίσης ρόλο στη θεραπεία του γλοιοβλαστώματος¹¹⁹, του μελανώματος¹²⁰, των νεοπλασιών που προκαλούνται από ιό (όπως η λευχαιμία και το T-κυτταρικό λέμφωμα)¹²¹ και του οστεοσαρκώματος¹²².

4. ΤΖΙΝΤΖΕΡ / ΠΙΠΕΡΟΡΙΖΑ

Το τζίντζερ / Πιπερόριζα (*Zingiber officinale*), ένα κοινό μπαχαρικό σε τρόφιμα και ποτά παγκοσμίως, είναι πλούσιο σε αρκετές βιοδραστικές φαινολικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων και των μη πτητικών χημικών ενώσεων, όπως τα παράγωγα της πιπερόριζας, οι παρανόλες και οι σογαόλες¹²³ (Εικόνα 3), που διαθέτουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιμυκητιασικές, αντι-

μυκοβακτηριακές και αντικαρκινογόνες ιδιότητες¹²⁴⁻¹²⁶.

Επίσης, το φύλλο της πιπερόριζας έχει χρησιμοποιηθεί από καιρό ως λαχανικό, τσάι και βότανο¹²⁷.



Εικόνα 3. Δομές α) πιπερόριζας, β)σογαόλης, γ)παρανόλης.

4.1. Καρκίνος του μαστού

Η ανάπτυξη του καρκίνου και η εξέλιξη του μπορεί να κατασταλεί με την 6-shogaol μέσω της αναστολής της παραγωγής του υποκαταστάτη χημειοκίνης (C-C μοτίβο) φλεγμονώδους μεσολαβητή (CCL2), που προέρχεται από δένδριτικά κύτταρα που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού (TADC)¹²⁸. Επιπλέον, η συμπλήρωση πιπερόριζας βρέθηκε ότι αυξάνει την αδιπνεκτίνη, το NO και το GPx και μειώνει την MDA σε παχύσαρκες γυναίκες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού¹²⁹. Εκτός αυτού, μια άλλη κλινική δοκιμή έδειξε ότι η εισπνεόμενη αρωματοθεραπεία με πιπερόριζα μπορεί να αποτελέσει συμπληρωματική θεραπεία για ναυτία και έμετο που προκαλείται από χημειοθεραπεία σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού¹³⁰.

4.2. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η 6-τζιντζερόλη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και προκαλεί απόπτωση στα κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά όχι σε φυσιολογικά κύτταρα του κόλου, η οποία συσχετίστηκε με την αναστολή της οδού ERK1/2/JNK/AP-1¹³¹. Εκτός αυτού, οι σογαόλες συζευγμένες με κυστεΐνη, οι κύριοι μεταβολίτες των shogaols στο ανθρώπινο σώμα, εμφάνισαν παρόμοια τοξικότητα προς ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου¹³². Επιπροσθέτως, η βιωσιμότητα των κυττάρων μειώθηκε και η απόπτωση προκλήθηκε σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου από τα εκχυλίσματα φύλλων πιπερόριζας εξαρτώμενα από τη δόση και τα αποτελέσματα προέκυψαν από την ενεργοποίηση του προαγωγού ATP3 και την επακόλουθη αύξηση της έκφρασης ATP3 μέσω ενεργοποίησης ERK1 / .

Αρκετές κλινικές μελέτες διερεύνησαν τις επιδράσεις της πιπερόριζας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μία πιλοτική μελέτη, σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ο πολλαπλασιασμός στις προκαρκινικές καταστάσεις του επιθηλίου του παχέος εντέρου μειώθηκε και η απόπτωση και η διαφοροποίηση αυξήθηκαν με το τζιντζερ/πιπερόριζα¹³³. Τα αυξημένα επίπεδα ιστού της PGE-2, των οποίων η παραγωγή ρυθμίζεται από COX-1 και NAD + εξαρτώμενη από 15-υδροξυπροσταγλανδίνη αφυδρογονάση (15-PGDH), είναι ένα πρώιμο συμβάν στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Μετά την κατανάλωση τζιντζερ/πιπερόριζας, η έκφραση της πρωτεΐνης COX-1 στο παχύ έντερο σε συμμετέχοντες με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου μειώθηκε σημαντικά, αλλά όχι σε συμμετέχοντες με φυσιολογικό κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Η έκφραση πρωτεΐνης 15-PGDH είτε σε αυξημένους είτε σε φυσιολογικούς συμμετέχοντες δεν άλλαξε¹³⁴.

Σε άλλη μελέτη που επικεντρώνεται στην PGE-2, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση του αραχιδονικού οξέος μετά από θεραπεία με τζιντζερ/πιπερόριζα στα άτομα με φυσιολογικό κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Με τον τρόπο αυτό, το τζιντζερ/πιπερόριζα ανέστειλε την COX και μείωσε την επίπτωση και την πολλαπλότητα των αδενωμάτων καθώς και τις συγκεντρώσεις PGE-2²³.

4.3. Καρκίνος του προστάτη

Ολόκληρα εκχυλίσματα τζιντζερ (GE) τροποποίησαν τα ρυθμιστικά μόρια του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης, μειώνοντας την αναπαραγωγική ικανότητα, διεγείροντας την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου και προκαλώντας απόπτωση στα ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη. Ο όγκος ιστού από ποντικούς που υποβλήθηκαν σε αγωγή με GE καταστέλλεται και η GE δεν παρουσίασε καμία ανιχνεύσιμη τοξικότητα σε φυσιολογικούς ιστούς¹²³.

Εκτός αυτού, ο συνδυασμός της GE και των συστατικών της (συγκεκριμένα, 6-gingerol) οδήγησε σε αξιοσημείωτη ενίσχυση της αντιπολλαπλασιαστικής δραστηριότητας της GE¹³⁵. Επιπροσθέτως, η ενεργοποίηση από συστατικά και ιντερλευκίνη (IL) επαγόμενη 6-STAT3 μειώθηκε και η δραστηριότητα από τα συστατικά της επαγόμενης TNF από NF-B

αναστέλλεται από την 6-shogaol τόσο στα ανθρώπινα (LNCaP, DU145, και PC3) όσο και στα από ποντίκια (HMnP2) καρκινικά κύτταρα προστάτη.

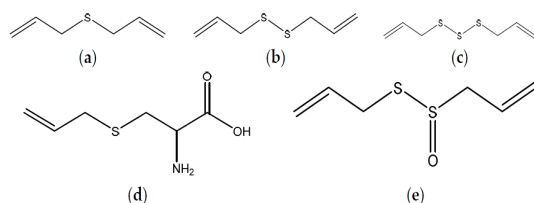
Η έκφραση αρκετών στοχευμένων γονιδίων ρυθμιζόμενων από STAT3 και NF-B και ρυθμιστικά γονίδια απόπτωσης μειώθηκε με 6-shogaol. Το 6-Shogaol ήταν πιο αποτελεσματικό από δύο άλλες ενώσεις, 6-gingerol και 6-paradol, στη συμβολή της πιπερόριζας στη μείωση της επιβίωσης των καρκινικών κυττάρων του προστάτη¹³⁶.

4.4. Άλλοι καρκίνοι

Επιπλέον, η 6-shogaol κατέχει κυτταροτοξικότητα στον ανθρώπινο καρκίνο του πνεύμονα A549, αναστέλλοντας την παραγωγή CCL2¹²⁸ από το TADCs (σχετιζόμενα με όγκο δενδριτικά κύτταρα). Επιπλέον, το τζίντζερ/πιπερόριζα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μελανώματος¹³⁸ και του γλοιοβλαστώματος¹³⁹.

5. ΣΚΟΡΔΟ

Το σκόρδο (*Allium sativum*) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μπαχαρικό, αλλά και ένα παραδοσιακό φάρμακο για μια ποικιλία παθήσεων. Το σκόρδο έχει προληπτικό δυναμικό καρκίνου και σημαντικά ενισχυτικά αποτελέσματα στο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι πιθανές αντικαρκινικές επιδράσεις του σκόρδου αποδίδονται στα μεταβολικά υποπροϊόντα του, τα συστατικά του οργανικού θείου^{140,141}. Οι φυσικές ενώσεις οργανικού θείου εμφανίζουν ιδιότητες αντιοξειδωτικής και χημειοευαισθητοποίησης και τραβούν μεγάλη προσοχή, όπως το διαλλυλοσουλφίδιο, διαλλυλοδισουλφίδιο, διαλλυλοτρισουλφίδιο, διαλλυλοτετρασουλφίδιο, S-αλλυλομερκαπτοκουστεΐνη και η αλικίνη¹⁴² (Εικόνα 4).



Εικόνα 4. Δομές του διαλλυλοσουλφιδίου, α) διαλλυλοδισουλφίδιο, β) διαλλυλοτρισουλφίδιο γ) S-αλλυλομερκαπτοκουστεΐνη και δ) αλικίνη

5.1. Καρκίνος του μαστού

Η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού αναστέλλεται από το miR-34a, και το αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα του διαλλυλοδισουλφιδίου αυξήθηκε με miR-34a. Η έκφραση SRC αναστέλλεται από την miR-34a, η οποία κατέληξε στην καταστολή της οδού SRC/Ras/ERK. Η διαλλυλοδισουλφιδίου διαμόρφωση με έκφραση του miR-34a σε κύτταρα MDA-MB-231, έτσι ώστε να έχει αποτελέσματα κυτταροτοξικότητας¹⁴³.

Επιπλέον, το διαλλυλοσουλφίδιο αναστέλλει την επαγόμενη από διαιθυλσουλφείνη βλάβη του DNA στα ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού (MCF-10A) και μειώνει την υπεροξειδωση των λιπιδίων¹⁴⁴. Εκτός αυτού, μετά την αγωγή με S-αλλυλομερκαπτοκουστεΐνη, η κυτταρική ανάπτυξη αναστέλλεται στις κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού MCF-7 (ER+) και MDA-MB-231 (ER) μέσω επαγωγής κυτταρικού κύκλου που έχει σταματήσει στη φάση G0/G1. Συνοδευόμενη με τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου, προωθήθηκε η απόπτωση. Η μιτοχονδριακή αποπτωτική οδός ενεργοποιήθηκε με ενεργοποίηση του Bax, ελαττώνοντας την έκφραση Bcl-2 και Bcl-XL, και μετέπειτα ενεργοποιώντας την κασπάση-9 και την κασπάση-3¹⁴⁵.

Επιπλέον, η εξασθένηση ή η παρεμπόδιση της απελευθέρωσης του CCL2 είχε ως αποτέλεσμα την πρόληψη φλεγμονής που σχετίζεται με τον καρκίνο. Το διαλλυλοδισουλφίδιο αναστρέφει την προκαλούμενη από TNF απελευθέρωση CCL2 σε καρκινικά κύτταρα ανθρώπινου μαστού (MDA-MB-231)¹⁴⁶. Παρομοίως, η δραστηριότητα του υποδοχέα οιστρογόνου (ER-) αναστέλλεται από τρισουλφίδιο διαλλυλίου σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού. Η ER-πρωτεΐνη ελαχιστοποιήθηκε μετά από έκθεση σε διαλλυλοτριουλφίδιο σε κύτταρα MCF-7 και T47D, συνοδευόμενη από μείωση των πυρηνικών επιπέδων της ER-πρωτεΐνης, αλλά δεν επηρεάστηκε η παρουσία της 17-οιστραδιόλης¹⁴⁷.

Στα πειραματόζωα, η ενισχυμένη ηλικιοθεραπευτική ανταπόκριση της αλικίνης και η βελτιωμένη ηπατική βλάβη που προκλήθηκε από την ταμοξιφαίνη, η οποία χρησιμοποιήθηκε ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού που εξαρτάται από την ορμόνη¹⁴⁸. Σε άλλη μελέτη σε ζώα, η

αγωγή με διαλλυλ δισουλφίδιο μείωσε σημαντικά τον όγκο και το βάρος του όγκου και αύξησε την απόπτωση στους ποντικούς MDA-MB-231 ξενομοσχεύματος μειώνοντας την έκφραση της ενεργού-κατενίνης¹⁴⁹.

5.2. Καρκίνος του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα

Η ανακατανομή του κυτταρικού κύκλου παίζει σημαντικό ρόλο στις αντι-καρκινογόνες επιδράσεις που διαμορφώνονται από διαλλυλ δισουλφιδίου στα ανθρώπινα γαστρικά καρκινικά κύτταρα, έτσι ώστε οι κινάσες σημείων ελέγχου (Chk1 και Chk2) μελετήθηκαν περαιτέρω. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η διαμεσολάβση G2/M με μεσολάβση του διαλλυλοδισουλφιδίου ρυθμίστηκε από Chk1 μέσω ATR/Chk1/CDC25C /κυκλίνη B1¹⁵⁰. Παρομοίως, η κυτταρική βιωσιμότητα μειώθηκε αισθητά μέσω του διαλλυλ δισουλφιδίου σε πλακώδες κύτταρα του καρκινώματος του οισοφάγου που εξαρτάται από τη δόση και το χρόνο που εκτίθεται. Η διακοπή φάσης G2/M προκλήθηκε από διαλλυλ δισουλφίδιο με μείωση της κυκλίνης B1, CDC2, p-CDC2 και cdc25c, και ενεργοποίηση της οδού p53 / p21. Η απόπτωση προκλήθηκε από διαλλυλοδισουλφίδιο μέσω ενεργοποίησης κασπασών, αλλοίωση της ισορροπίας Bax/Bcl-2 και καταστολή της οδού MEK-EKK¹⁵¹. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν επίσης σε κύτταρα ECA109 ανθρώπινου οισοφαγικού καρκίνου και σε ποντικούς¹⁵². Επιπροσθέτως, η απόπτωση των κυττάρων του ανθρώπινου γαστρικού καρκινώματος MGC803 αυξήθηκε σημαντικά από την αλικίνη, συνοδευόμενη από την αύξηση των επιπέδων έκφρασης της διασπασμένης κασπάσης-3, και τα επίπεδα έκφρασης πρωτεΐνης της p38 επίσης αυξήθηκαν¹⁵³. Ειδικότερα, οι επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν επίσης ότι η πρόσληψη σκόρδου είχε ως αποτέλεσμα το μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του στομάχου^{154,155}.

5.3. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Το σκόρδο περιείχε φυσικές ενώσεις οργανοσελενίου όπως η σεληνομεθειονίνη και η se-methyl-L-σελενοκουστεΐνη (MseC), οι οποίες είχαν χαμηλότερη τοξικότητα και καλύτερες αντικαρκινικές δραστηριότητες από ότι το ανόργανο σελήνιο (Se). Η απόπτωση 80% σε κύτταρα colo 205 προκλήθηκε από το MseC, το οποίο συμμετείχε στην

ενεργοποίηση της κασπάσης, στην εξωγενή αποπτωτική οδό και στη ρύθμιση της απόπτωσης που προκαλείται από το στρες ER¹⁵⁶. Επιπλέον, το παράγωγο του εκχυλίσματος του σκόρδου (AGE) παράγεται από φρέσκο σκόρδο για περισσότερο από 10 μήνες. Ο αριθμός των ACF μειώθηκε κατά τη χρήση AGE. Οι πολλαπλασιαστικές δραστηριότητες στις αλλοιώσεις του αδενώματος και του αδenoκαρκινώματος καταστέλλονται, χωρίς επιδράσεις επί του φυσιολογικού βλεννογόνου του κόλου. Η πρόοδος του κυτταρικού κύκλου, η έκφραση κυκλίνης B1 και cdk1 ελαχιστοποιήθηκαν μέσω της απενεργοποίησης του NF-B στα ανθρώπινα ορθοκολικά καρκινικά κύτταρα¹⁵⁷.

5.4. Αιματολογική νεοπλασία

Σύμφωνα με τον Suda et al., η πρωτεΐνη θερμικού σοκ 27 (HSP27) ήταν ένας από τους μοριακούς στόχους του διαλλυλοτρισουλφιδίου στην ανθρώπινη λευχαιμική κυτταρική σειρά U937 (μυελοειδές) [158]. Σε άλλη μελέτη, η N-βενζυλ-N-μεθυλδεκανο-1-αμίνη (NBNMA) απομονώθηκε από σκελίδες σκόρδου. Η διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G2/M και τα αποπτωτικά κύτταρα προκλήθηκαν από το NBNMA σε κύτταρα U937. Η έκφραση γονιδίων ρυθμιστών της εξέλιξης φάσης G2/M, εξαρτώμενη από κυκλίνη κινάση (Cdk) 2 και CDC2 καταστέλλεται και ενισχύεται η έκφραση του αναστολέα Cdk p21WAF1/CIP1. Η κασπάση-8 και η κασπάση-9 ενεργοποιήθηκαν επίσης¹⁵⁹.

5.5. Άλλοι καρκίνοι

Οι ενώσεις που εξάγονται από το σκόρδο παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία πολλών άλλων καρκίνων. Για παράδειγμα, το z-ajoene, μια ένωση που προέρχεται από σκόρδο, ήταν ένας πιθανός υποψήφιος για τη θεραπεία του πολύμορφου γλοιοβλαστώματος με συγκεκριμένη στόχευση των βλαστοκυττάρων καρκίνου πολλαπλών όγκων του γλοιοβλαστώματος¹⁶⁰. Επιπλέον, η θειοκεμονόνη είναι μια νέα ένωση θείου που παράγεται από σκόρδο υψηλής θερμοκρασίας υψηλής πίεσης. Η ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων του πνεύμονα αναστέλλεται από θειοκεμονόνη μέσω αναστολής της δραστηριότητας Grx της υπεροξυρεδοξίνης 6 μέσω της αλληλεπίδρασης¹⁶¹. Επιπλέον, το

διαλλυλοτριουλοφίδιο κατέχει προληπτικές επιδράσεις στον καρκίνο σε οστεοσαρκώματα, καρκίνο του παγκρέατος και καρκίνο της ουροδόχου κύστης¹⁶²⁻¹⁶⁴. Εκτός αυτού, η S-αλλυλκυστεΐνη μπορεί να είναι χρήσιμη στη θεραπεία του καρκίνου των ωοθηκών¹⁶⁵ και η (S) -N-trans-φερουλοϋλοκαπτομίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του μελανώματος¹⁶⁶.

5.6. Άλλα μπαχαρικά του είδους *Allium*

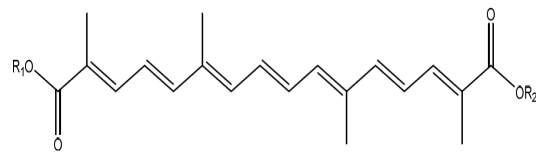
Το κρεμμύδι (*Allium cepa*) και το scallion (*Allium fistulosum*) συμπεριελήφθησαν επίσης στο γένος *Allium*, το οποίο έδειξε προληπτικά αποτελέσματα από τον καρκίνο, που αποδίδονται στις ενώσεις που περιέχουν θείο¹⁴¹. Επιπλέον, υπάρχουν και άλλα συστατικά στο κρεμμύδι, όπως η κουρσετίνη και η φιστετίνη, που έχουν αντικαρκινικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, η επαγόμενη από την κβερκετίνη αναστολή της μετάστασης και της διήθησης του καρκινώματος της στοματικής κοιλότητας αποδίδεται στην ελάχιστη λειτουργία του PKC και RhoA παρεμποδίζοντας τις οδούς σηματοδότησης MAPK και PI3K/AKT και NF-κB και uPA, καταστέλλοντας έτσι τα MMP-2 και MMP-9 σηματοδοσίας¹⁶⁷. Εκτός αυτού, η fisetin παρουσίασε προληπτικά αποτελέσματα κατά του καρκίνου μέσω της διαμόρφωσης της οδού PI3K/Akt/mTOR σε μοντέλα καρκινικών κυττάρων¹⁶⁸ και σε ζωικά μοντέλα¹⁶⁹. Ομοίως, η σεληνομεθειονίνη και η Se-methyl-L-σελενοκυστεΐνη βρέθηκαν επίσης στο κρεμμύδι, και το αποτέλεσμα ήταν όπως στο σκόρδο¹⁵⁶. Επιπλέον, το κόκκινο κρεμμύδι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών^{170,171}.

Σε μια άλλη μελέτη, τα εκχυλίσματα κρεμμυδιών έδειξαν σημαντική καταστολή της ανάπτυξης του όγκου του παχέως εντέρου σε ποντίκια, μέσω της αναστολής των βασικών φλεγμονωδών δεικτών COX-2 και iNOS και της καταστολής της έκφρασης διαφόρων κυτταρικών δεικτών που εμπλέκονται στην απόπτωση, τον πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση και την διήθηση¹⁷².

6. ΚΡΟΚΟΣ ΚΟΖΑΝΗΣ

Ο κρόκος Κοζάνης (*Crocus sativus*), το αποξηραμένο, σκούρο κόκκινο λουλούδι, συλλέγεται από τα στίγματα του φυτού. Ήταν ένα από τα πιο ακριβά μπαχαρικά στον κόσμο

και χρησιμοποιήθηκε ως μπαχαρικό για την αρωματοποίηση και το χρωματισμό των τροφίμων και ως ένα φυτικό βότανο στη παραδοσιακή ιατρική. Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι ο κρόκος Κοζάνης είχε αντικαρκινικές ιδιότητες οι οποίες αποδόθηκαν στις βιοδραστικές ενώσεις που περιέχονταν, όπως η κροκίνη και η κροκετίνη (Εικόνα 5). Οι ενώσεις ήταν άφθονες στο δεδομένο προϊόν, και προκάλεσαν απόπτωση και αναστολή του πολλαπλασιασμού προγραμματιζόμενου θανάτου των καρκινικών κυττάρων^{173,174}.



Εικόνα 5. Δομές της κροκίνης ($R_1=R_2=$ gentiobiosyl) και της κροκετίνης ($R_1=R_2=H$)

6.1. Καρκίνος του πνεύμονα

Σύμφωνα με τους Samarghandian et al., η κυτταρική βιωσιμότητα σε καλλιεργημένα κύτταρα ανθρώπινου κυψελιδικού επιθηλιακού καρκινώματος της ανθρώπινης κυψελίδας αναστέλλεται από το αιθανολικό εκχύλισμα κρόκου Κοζάνης, το οποίο μπορεί να είναι ένας πιθανός χημειοθεραπευτικός παράγοντας στον καρκίνο του πνεύμονα¹⁷⁵. Στην περαιτέρω μελέτη τους, η δραστηριότητα κυτταροτοξικότητας του υδατικού εκχυλίσματος κρόκου Κοζάνης ήταν μέσω επαγωγής απόπτωσης και αναστολής του κυτταρικού πολλαπλασιασμού μέσω ενεργοποίησης εξαρτώμενων από κασπάση οδών στα κύτταρα A549¹⁷⁶.

6.2. Καρκίνος του πεπτικού συστήματος

Σε καλλιέργειες ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων αδενοκαρκινώματος καρκίνου και σε γαστρικού καρκίνου μοντέλο αρουραίου, η απόπτωση που επάγεται από κροκετίνη, καταστέλλει Bcl-2 και αυξάνει την έκφραση Bax σε κύτταρα γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η κροκετίνη αντιστρέφει επίσης τις επαγόμενες από την 1-μεθυλο-3-νιτρο-1-νιτροζοουανιδίνη αλλαγές στην αντιοξειδωτική δράση του ορού και τη γαλακτική αφυδρογονάση¹⁷⁷. Επιπλέον, η κροκίνη προκάλεσε απόπτωση στα κύτταρα του γαστρικού αδενοκαρκινώματος. Η αναλογία Bax/Bcl-2 αυξήθηκε, πράγμα που

έδειξε ότι η απόπτωση διεγέρθηκε από κροκίνη, και η κροκίνη είχε αντικαρκινικό αποτέλεσμα¹⁷⁸. Επιπρόσθετα, η κροκίνη προκάλεσε ανεξάρτητο από την αυτοφαγία κλασικό προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου¹⁷⁹.

6.3. Καρκίνος του αναπαραγωγικού συστήματος

Το εκχύλισμα κρόκου και το κύριο συστατικό της κροκίνης μείωσαν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σε κακοήθεις κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη. Το εκχύλισμα κρόκου και κροκίνης μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση του Bcl-2 και να ρυθμίσει εκ των προτέρων την έκφραση του Bax¹⁸⁰. Εκτός αυτού, σε σύγκριση με τη κροκίνη και τον κρόκο, η κροκετίνη είχε ισχυρότερες αντικαρκινικές επιδράσεις, γεγονός που επιβεβαιώθηκε με μείωση της έκφρασης N-καντερίνης και -κατενίνης και αύξηση της έκφρασης της E-καντερίνης. Η διήθηση και η μετάσταση κυττάρων καρκίνου του προστάτη παρεμποδίστηκαν από τον κρόκο Κοζάνης, την κροκετίνη και την κροκίνη μέσω της μείωσης της μεταλλοπρωτεϊνάσης και της έκφρασης / δραστηριότητας της ουροκινάσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα μεταστατικά αποτελέσματα¹⁸¹. Επιπλέον, η κροκίνη θα μπορούσε να καταστείλει σημαντικά την ανάπτυξη των κυττάρων HO-8910 του καρκίνου των ωοθηκών, να σταματήσει τα κύτταρα στη φάση G0/G1 και να προάγει την κυτταρική απόπτωση μέσω της αύξησης της έκφρασης των p53 και Fas/APO-1 και την ενεργοποίηση της αποπτωτικής οδού που ρυθμίζεται με κασπάση-3¹⁸².

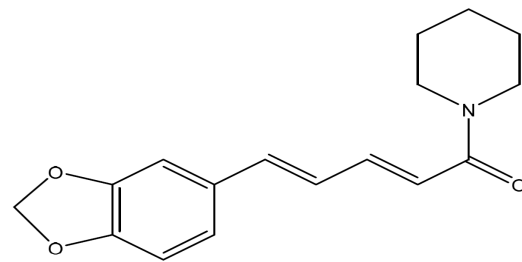
6.4. Άλλοι καρκίνοι

Η κροκετίνη είναι ένα καρτοενοειδές δικαρβοξυλικό οξύ το οποίο βρίσκεται άφθονο στον κρόκο Κοζάνης. Ο πολλαπλασιασμός και η διήθηση στα εξαιρετικά επεμβατικά κύτταρα MDA-MB-231 αναστέλλεται σημαντικά από κροκετίνη. Οι MMP σχετίζονται με την διηθητική ικανότητα του καρκίνου και τη μετάσταση. Η κροκετίνη κατέστειλε σημαντικά την έκφραση γονιδίων και πρωτεϊνών των προ-MT1-MMP και προ-MT2-MMP και μειωμένη δραστηριότητα προ-MMP-9 και τα επίπεδα πρωτεΐνης pro-MMP-2 / MMP-2¹⁸³. Εκτός αυτού, η κροκίνη εμφάνισε

ήπιες κυτταροτοξικές επιδράσεις στα λευχαιμικά κύτταρα, η οποία διαμορφώθηκε με αυξημένο θρυμματισμό του DNA¹⁸⁴. Επιπλέον, η κροκίνη και η σαφράνη τροποποίησαν την κυτταροτοξική απόκριση σε κύτταρα ανθρώπινης χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας K-562¹⁸⁵. Επιπλέον, η κροκίνη ήταν ένας πιθανός αντικαρκινικός παράγοντας του οστεοσαρκώματος¹⁸⁶.

7. ΜΑΥΡΟ ΠΙΠΕΡΙ ΚΑΙ ΠΙΠΕΡΙΝΗ

Το μαύρο πιπέρι (*Piper nigrum*) είναι ένα ευρέως καταναλώσιμο μπαχαρικό, το οποίο είναι επίσης ένα βότανο που χρησιμοποιείται συνήθως στην παραδοσιακή ιατρική. Η πιπερίνη (Εικόνα 6), ένα κύριο αλκαλοειδές συστατικό του μαύρου πιπεριού, ασκεί αντινεοπλασματικές δραστηριότητες σε μια ποικιλία καρκίνων.



Εικόνα 6. Δομή της πιπερίνης

7.1. Καρκίνος του μαστού

Η πιπερίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και προκαλεί απόπτωση μέσω ενεργοποίησης της διάσπασης της κασπάσης-3 και PARP. Η επαγόμενη από EGF έκφραση της MMP-9 καταστέλλεται από την πιπερίνη μέσω παρεμβολής με ERK1/2, p38 MAPK, οδηγώντας σε μείωση της μετάστασης. Η ευαισθητοποίηση των κυττάρων καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζουν τον ανθρώπινο επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (HER) 2 στην πακλιταξέλη αυξήθηκε με πιπερίνη¹⁸⁷. Επιπρόσθετα, μεταξύ των 55 ενώσεων που απομονώθηκαν από φυσικά φυτά τα οποία εξετάστηκαν στη μελέτη, η πιπερίνη ήταν το πιο ισχυρό επικουρικό, στο να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα της TNF σχετιζόμενης απόπτωσης, η οποία προκαλεί τις με βάση γλυκόλιση θεραπείες σε τριπλά αρνητικά κύτταρα καρκίνου του μαστού, πιθανώς διαμέσου αναστολής της survivin και της p65 φωσφορυλίωσης¹⁸⁸. Εκτός αυτού, η ανάπτυξη τριπλά αρνητικών κυττάρων καρκίνου του

μαστού και εξαρτώμενων από ορμόνες κυττάρων καρκίνου του μαστού αναστέλλονται αμφότερα.

Η πιπερίνη προκάλεσε επίσης απόπτωση σε τριπλά αρνητικά κύτταρα καρκίνου του μαστού μέσω της μιτοχονδριακής οδού. Ένας συνδυασμός πιπερίνης και ακτινοβολίας άσκησε περισσότερη κυτταροτοξικότητα για τριπλά αρνητικά κύτταρα καρκίνου του μαστού από ότι η ακτινοβολία από μόνη της. Η πιπερίνη αναστέλλει την ανάπτυξη ξενομοσχευμάτων τριπλού αρνητικού καρκίνου του μαστού σε ποντικούς με ανοσολογική ανεπάρκεια¹⁸⁹.

7.2. Καρκίνος του προστάτη

Ο πολλαπλασιασμός κυττάρων καρκίνου του προστάτη LNCaP, PC-3, 22RV1 και DU-145 αναστέλλεται με πιπερίνη. Η θεραπεία με πιπερίνη καταστέλλει αξιοσημείωτα τόσο την εξαρτώμενη από τα ανδρογόνα όσο και την ανεξαρτήτως ανδρογόνου ανάπτυξη όγκου σε μοντέλο γυμνών ποντικών που έχει λάβει μεταμόσχευση με κύτταρα καρκίνου του προστάτη¹⁹⁰. Επιπλέον, η θεραπεία με πιπερίνη αναστέλλει εξαρτώμενα από την δόση και τον πολλαπλασιασμό, προκαλεί αναστολή κυτταρικού κύκλου σε G0/G1, ελαχιστοποιώντας την κυκλίνη D1 και την κυκλίνη A και προάγει την αυτοφαγία σε κύτταρα LNCaP και PC-3¹⁹¹. Εκτός αυτού, ένας συνδυασμός πιπερίνης και ντοσεταξέλης βελτίωσε αξιοσημείωτα την αντικαρκινική αποτελεσματικότητα της docetaxel σε ένα μοντέλο ξενομοσχεύματος του ανθεκτικού καρκίνου του προστάτη¹⁹².

7.3. Καρκίνος του παχέος εντέρου

Η πιπερίνη αναστέλλει τη μεταβολική δράση των HRT-18 ανθρώπινων κυττάρων αδενοκαρκινώματος ορθού που δείχνουν κυτταροστατικό αποτέλεσμα. Η πιπερίνη αναστέλλει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου και προκαλεί απόπτωση¹⁹³. Περαιτέρω, η πιπερίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό κυττάρων καρκινώματος κόλουν HT-29 προκαλώντας ανακοπή κυτταρικού κύκλου φάσης G1.

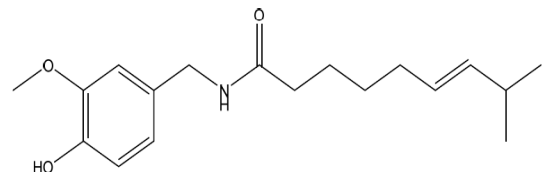
Η πιπερίνη προκάλεσε απώλεια της ακεραιότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης και διάσπαση της πολυ (ADP-ριβόζης) πολυμεράσης-1. Ο σχηματισμός αποικιών και η ανάπτυξη των σφαιροειδών HT-29 παρεμποδίστηκαν¹⁹⁴.

7.4. Άλλοι καρκίνοι

Η τροποποιημένη με πιπερίνη ROS προκάλεσε βλάβη στο DNA και ενεργοποίηση του Chk1, οδηγώντας έτσι σε διακοπή κυτταρικού κύκλου G1 και απόπτωση σε κύτταρα μελανώματος¹⁹⁵. Παρομοίως, η πιπερίνη ήταν επίσης ένας ελπιδοφόρος θεραπευτικός παράγοντας στη θεραπεία του οστεοσαρκώματος¹⁹⁶.

8. ΚΟΚΚΙΝΟ ΠΙΠΕΡΙ ΤΣΙΛΙ ΚΑΙ ΚΑΨΑΪΚΙΝΗ

Το κόκκινο πιπέρι τσίλι (*Capsicum annuum*) είναι ένα ευρέως καταναλώσιμο μπαχαρικό σε όλο τον κόσμο. Η καψαϊκίνη (Εικόνα 7), το πιο άφθονο συστατικό πικάντικο της κόκκινης πιπεριάς τσίλι, ασκεί ισχυρό αντικαρκινικό αποτέλεσμα σε διάφορες ανθρώπινες κακοήθειες¹⁹⁷.



Εικόνα 7. Δομή της καψαϊκίνης

8.1. Καρκίνος του πνεύμονα

Η καψαϊκίνη κατευθύνει αποκλειστικά την αγγειογένεση μέσω ελαχιστοποίησης του VEGF σε κύτταρα καρκινώματος μη μικροκυτταρικού πνεύμονα¹⁹⁸. Εκτός αυτού, η καψαϊκίνη παρουσίασε προ-αποπτωτική δραστηριότητα μέσω υποδοχέα βανιλλοειδούς (TRPV) δυναμικού παροδικού υποδοχέα σε ανθρώπινα μικροκυτταρικά κύτταρα πνευμονικού καρκίνου¹⁹⁹. Επιπλέον, η καψαϊκίνη προκάλεσε οξειδωτική βλάβη DNA σε κύτταρα καρκινώματος μη μικροκυτταρικού πνεύμονα, η οποία σχετίζεται με τον ρυθμιστικό άξονα p53 / miR-34a²⁰⁰. Εκτός αυτού, η καψαϊκίνη ασκεί αντιπλαστική δράση εναντίον ανθρώπινου μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε μοντέλα κυτταροκαλλιέργειας και γυμνά ποντίκια μέσω της οδού E2F²⁰¹.

8.2. Καρκίνος του μαστού

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η υπεροικογένεια TRPV διαμορφώθηκε με καψαϊκίνη. Ωστόσο, η υπερέκφραση ή ενεργοποίηση του TRPV1 δεν συσχετίστηκε με πολλαπλασιασμό που προκλήθηκε από καψαϊκίνη σε κύτταρα καρκίνου του μαστού MCF-7. Η ανοδική ρύθμιση του c-Fos και της

RIP3 ήταν υπεύθυνα για τον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από την καψαϊκίνη²⁰². Επιπλέον, διερευνήθηκαν τα κυτταροτοξικά αποτελέσματα του εκχυλίσματος νερού των σπόρων πιπεριάς τσίλι. Το εκχύλισμα περιείχε φαινόλες αλλά όχι καψαϊκινόειδη. Ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων καρκίνου του μαστού καταστέλλεται, τα επίπεδα έκφρασης της E-καντερίνης αυξάνονται και η έκκριση των MMP-2 και MMP-9 μειώνεται από το εκχύλισμα²⁰³. Εκτός αυτού, η ενεργοποίηση του ERK και η έκφραση του HER-2 και της κυκλίνης D1 μειώθηκαν, ενώ η δραστηριότητα κασπάσης και τα προϊόντα διάσπασης PARP αυξήθηκαν σε όγκους ποντικών που έλαβαν καψαϊκίνη²⁰⁴.

8.3. Γαστρικός καρκίνος

Σύμφωνα με τους Meral et al., η καψαϊκίνη είχε σημαντικές κυτταροτοξικές επιδράσεις και μειώθηκε η τιμή IC50 της ανασταλτικής συγκέντρωσης της 5-φθοουρακίλης²⁰⁵. Επιπλέον, η καψαϊκίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό ανθρώπινων κυττάρων γαστρικού καρκίνου (κύτταρα AGS) και προκαλεί απόπτωση, μέσω αύξησης της διασπασμένης κασπάσης-3, μείωσης της Bcl-2 και μείωσης στην έκφραση φωσφορυλιωμένου ERK 1/2, p38 MAPK ή JNK²⁰⁶.

8.4. Χολαγγειοκαρκίνωμα

Η καψαϊκίνη προκαλεί αποτελέσματα αντι-μεταστατικής και αντι-διηθητικής δράσης σε κύτταρα χολαγγειοκαρκινώματος μέσω της αναστολής του p65 του NF- κ B, με επακόλουθη καταστολή της έκφρασης της MMP-9²⁰⁷.

Σε άλλη μελέτη, ο πολλαπλασιασμός, η μετάσταση και η διήθηση των κυττάρων ανθρώπινου χολαγγειοκαρκινώματος αναστέλλθηκαν αποτελεσματικά από την καψαϊκίνη, η οποία συσχετίστηκε με τη ρύθμιση της οδού σηματοδότησης Hedgehog²⁰⁸.

8.5. Καρκίνος του προστάτη

Το χημειοπροληπτικό δυναμικό της καψαϊκίνης στον καρκίνο του προστάτη διερευνήθηκε στο διαγονιδιακό αδενοκαρκίνωμα του μοντέλου προστάτη ποντικού. Οι ποντικοί που υποβλήθηκαν σε αγωγή με καψαϊκίνη έδειξαν μια τάση χαμηλότερης ασθένειας με καλύτερα διαφοροποιημένο αδενοκαρκίνωμα, σε σύγκριση με την ομάδα

ελέγχου. Το μεταστατικό βάρος σε όγκους του προστάτη μειώθηκε και η ικανότητα διήθησης και μετάστασης των κυττάρων PC3 καταστέλλεται *in vitro*²⁰⁹. Επιπλέον, η καψαϊκίνη ευαισθητοποίησε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα προστάτη σε ακτινοθεραπεία μέσω αναστολής σηματοδότησης NF- κ B.

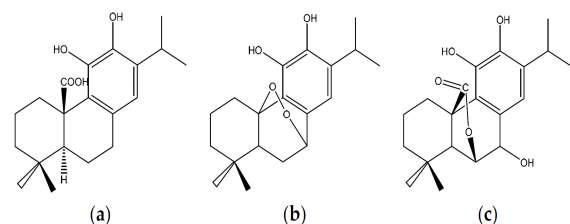
Ένας συνδυασμός από του στόματος χορήγησης καψαϊκίνης και ακτινοθεραπείας οδήγησε σε μια πιο έντονη καθυστέρηση και μείωση της ανάπτυξης από ότι η καψαϊκίνη ή η ακτινοθεραπεία από μόνη της *in vivo*²¹⁰. Επιπλέον, όταν χορηγήθηκε από το στόμα, η καψαϊκίνη επιβράδυνε σημαντικά την ανάπτυξη των ξеноμοσχευμάτων του καρκίνου του προστάτη PC-3 σε ποντίκια, όπως μετράται από το μέγεθος και το βάρος²¹¹.

8.6. Άλλοι καρκίνοι

Η καψαϊκίνη προκαλεί απόπτωση σε κύτταρα οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, η οποία συσχετίστηκε με ελαχιστοποίηση των κυτταρικών σηματοδοτικών οδών²¹². Εκτός αυτού, η αντικαρκινική επίδραση της καψαϊκίνης υπάρχει και στον καρκίνο του παγκρέατος^{213,214}, τον ορθοκολικό καρκίνο²¹⁵ και στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως²¹⁶.

9. ΔΕΝΤΡΟΛΙΒΑΝΟ

Το δενδρολίβανο (*Rosmarinus officinalis*) είναι ένα δημοφιλές καρύκευμα που χρησιμοποιείται ευρέως στις δυτικές δίαιτες, ειδικά στη «μεσογειακή διατροφή», η οποία έδειξε προληπτικά αποτελέσματα καρδιαγγειακών παθήσεων, διαβήτη και διαφόρων συμπαγών όγκων. Το καρνοσικό οξύ, η καρνοσόλη και η ροσμανολόλη (Εικόνα 8) μπορούν να είναι τα ενεργά συστατικά που φαίνεται να είναι υπεύθυνα για την αντικαρκινική δράση του²¹⁷.



Εικόνα 8. Δομές των α) καρνοσικού οξέος, β) καρνοσόλης και γ) ροσμανολόλης

9.1 Καρκίνος του παχέος εντέρου

Το εκχύλισμα δενδρολίβανου υπερκρίσιμου υγρού (SFRE, το εκχύλισμα που λήφθηκε από φύλλα δενδρολίβανου με εκχύλιση υπερκρίσιμου υγρού) μόνο ή σε συνδυασμό με 5-FU, άσκησε κυτταροτοξική δράση στα κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα ανθεκτικά σε 5-FU κύτταρα ευαισθητοποιήθηκαν από το εκχύλισμα μέσω ελαχιστοποίησης των TYMS, TK1 και ενζύμων που σχετίζονταν με την αντίσταση 5-FU²¹⁸. Επιπλέον, το εκχύλισμα δενδρολίβανου πλούσιο σε καρνοσοικό οξύ έδειξε αντικαρκινικές ιδιότητες στον καρκίνο του παχέος εντέρου και του παγκρέατος και η έκφραση του GCNT3 εμπλέκεται στον αντικαρκινικό του μηχανισμό²¹⁹. Επιπλέον, η καρνοσόλη μείωσε σημαντικά τη βιωσιμότητα των κυττάρων και προκάλεσε απόπτωση στον ανθρώπινο καρκίνο του παχέος εντέρου μέσω της δημιουργίας ROS, επαγωγής p53, ενεργοποίησης κασπασών και αναστολής της οδού σηματοδότησης STAT3²²⁰.

9.2 Άλλοι καρκίνοι

Η SFRE επέδειξε αντικαρκινική δράση κατά των καρκινικών κυττάρων του μαστού ελαχιστοποιώντας τους υποδοχείς εξαρτώμενους από οιστρογόνο-α και HER2. Η επίδραση της χημειοθεραπείας του καρκίνου του μαστού ενισχύθηκε επίσης σημαντικά από το SFRE²²¹. Επιπλέον, το καρνοσοικό οξύ ανέστειλε την κυτταρική μετάσταση και κατέστειλε την προσκόλληση μέσω της αναστολής της μετάπτωσης του επιθηλιακού-μεσεγχυματικού συστήματος στη μετάσταση κυττάρων B16F10²²².

Εκτός αυτού, το καρνοσοικό οξύ προκάλεσε σημαντικά την απόπτωση που προκαλείται από το TRAIL στο ανθρώπινο νεφρικό καρκίνωμα, στο ανθρώπινο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και στα κύτταρα καρκινώματος του ανθρώπινου μαστού, μέσω της ελαχιστοποίησης της έκφρασης c-FLIP και Bcl-2 και της DR5, Bim, και p53 ρυθμίζοντας την απόπτωση (PUMA) σε μεταγραφικά επίπεδα, χωρίς επηρεασμό των φυσιολογικών κυττάρων²²³.

Επιπλέον, το εκχύλισμα δενδρολίβανου μείωσε την έκφραση του υποδοχέα ανδρογόνου και κατέστειλε την ανάπτυξη όγκου σε κυτταρικές σειρές ανθρώπινου καρκίνου του προστάτη, όπως 22Rv1 και LNCaP224. Επιπρόσθετα, η καρνοσόλη

προκάλεσε απόπτωση επηρεάζοντας την οξειδοαναγωγική κατάσταση και μειώνοντας τη γλουταθειόνη στα κύτταρα λευχαιμίας/λεμφώματος των ενηλίκων T-λεμφοκυττάρων²²⁵. Επιπλέον, το καρνοσοικό οξύ προκάλεσε σημαντικό αυτοφαγικό κυτταρικό θάνατο σε κύτταρα HepG2, το οποίο συσχετίστηκε με αναστολή της οδού Akt / mTOR²²⁶.

10. ΆΛΛΑ ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ

Το **γαρύφαλλο** (*Syzygium aromaticum*), το αποξηραμένο στον ήλιο ανοιχτό μπουμπούκι λουλουδιών από το φυτό, έχει χρησιμοποιηθεί ως κοινό μπαχαρικό στην παραδοσιακή κινεζική ιατρική. Εφαρμόζει αντισηπτικές, αντιβακτηριακές, αντιμυκητιακές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Η ουσία Eugenol αποτελεί σημαντική συνιστώσα του γαρίφαλου και πολλά άλλα μπαχαρικά όπως ο βασιλικός, η κανέλα και τα φύλλα δάφνης. Το ολεανικό οξύ είναι επίσης ένα από τα συστατικά του εκχυλίσματος του γαρυφαλλού που αποδίδεται στην αντικαρκινική του δραστηριότητα. Για παράδειγμα, η ευγενόλη μείωσε τη χρήση του ATP και του οξειδωτικού στρες και αύξησε τις πολυαμίνες και τους γλυκολυτικούς μεταβολίτες στα κύτταρα του καρκινώματος του στόματος των πλακωδών κυττάρων²²⁷. Επιπρόσθετα, η ευγενόλη άσκησε επίσης ιδιότητες πρόληψης του καρκίνου στον καρκίνο του μαστού τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* μέσω στόχευσης της οδού E2F1/survivin²²⁸, και η ευγενόλη άσκησε προ-αποπτωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε καρκινικά κύτταρα του ανθρώπινου τραχήλου της μήτρας²²⁹. Το γαρυφαλλο μπορεί να είναι ένας πιθανός θεραπευτικός παράγοντας ενάντια στους καρκίνους του πεπτικού συστήματος.

Στη μελέτη του Dwivedi et al., μεταξύ των εκχυλισμάτων ύδατος, αιθανόλης και ελαίου σκελετού, το εκχύλισμα ελαίου ασκεί μέγιστη κυτταροτοξική δράση. Η ανάπτυξη των κυττάρων αναστέλλεται από το παράγωγο του εκχυλίσματος του ελαίου σε κυτταρικές γραμμές οισοφαγικού καρκίνου TE-13²³⁰. Επιπλέον, το γαρυφαλλο μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα νέο θεραπευτικό βότανο για τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου, και το ολιανολικό οξύ ήταν ένα από τα συστατικά του εκχυλίσματος γαρυφαλικού οξικού αιθυλεστέρα που είναι υπεύθυνο για

την αντικαρκινική του δραστηριότητα²³¹. Παρομοίως, η ευγενόλη συνέβαλε επίσης στη θεραπεία του καρκίνου του ήπατος²³².

Το **Galangal** (*Alpinia officinarum*) είναι ένα παραδοσιακό ανατολίτικο μπαχαρικό και χρησιμοποιείται στη παραδοσιακή ιατρική. Το Galangal είναι ένα συγγενικό προϊόν του γνωστού Ginger – πιπερόριζα. Ακόμα, η Galangin, μια φλαβονολίνη που προέρχεται από το Galangal, ασκεί αντικαρκινικές επιδράσεις σε διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων μελανώματος, ηπατώματος και καρκίνου του παχέος εντέρου. Για παράδειγμα, οι αποπτωτικές οδοί σε καρκινικά κύτταρα θα μπορούσαν να ενεργοποιηθούν από παρατεταμένο στρες ενδοπλασματικού δικτύου. Το Galangin προκαλεί στρες ενδοπλασματικού δικτύου στα κύτταρα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HepG2, Hep3B και PLC/PRF/5 κύτταρα)²³³. Επιπρόσθετα, η Galangin προκάλεσε επίσης αυτοφαγία σε κύτταρα ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, μέσω ενεργοποίησης της οδού υποδοχέα TGF- β /Smad²³⁴. Επιπλέον, η MMP-9 αποικοδομεί το κολλαγόνο τύπου IV στην βασική μεμβράνη και παίζει καθοριστικό ρόλο σε διάφορες παθολογικές επιπτώσεις, συμπεριλαμβανομένης της ογκογένεσης και της φλεγμονής. Σε αυτή τη μελέτη, η έκφραση της MMP-9 που προκαλείται από φορβόλη-12-μυριστική-13-οξική σε ανθρώπινα κύτταρα ινοσαρκώματος HT-1080 καταστέλλεται από Galangin, μέσω της παρεμπόδισης της ενεργοποίησης των NF- κ B και AP-1²³⁵. Εκτός αυτού, η Galangin άσκησε επίσης αντικαρκινικές επιδράσεις σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου²³⁶ και σε κύτταρα μελανώματος²³⁷.

Το **κόλιανδρο** (*Coriandrum sativum*) χρησιμοποιείται ως κοινό μαγειρικό μπαχαρικό και φαρμακευτικό βότανο της οικογένειας Apiaceae. Το εκχύλισμα οξικού αιθυλεστέρα των ριζών κόλιανδρου κατέχει αντιπολλαπλασιαστική δράση σε κύτταρα MCF-7, αναστέλλει την καταστροφή του DNA και αποτρέπει τη μετάσταση κυττάρων MCF-7 που επάγεται από το H₂O₂²³⁸. Εκτός αυτού, το linalool, άφθονο σε κόλιανδρο, είναι ένα από τα ενεργά συστατικά που ευθύνονται για το αντικαρκινικό αποτέλεσμα. Το αντικαρκινικό αποτέλεσμα της linalool ήταν μέσω επαγωγής οξειδωτικού στρες. Η linalool επέδειξε προ-οξειδωτικό αποτέλεσμα στον ιστό του όγκου

και ρυθμίζει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων σπλήνας σε ποντίκια που φέρουν όγκο, χωρίς να επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα²³⁹.

Το **Wasabi** (*Wasabia japonica*) είναι ένα τυπικό ιαπωνικό μπαχαρικό, το οποίο ανήκει στην οικογένεια Brassicaceae και περιέχει διάφορα ισοθειοκυανικά (ITCs). Το 6-(Methylsulfinyl) έξυλ ισοθειοκυανικό (MITC), ένα αρωματικό συστατικό που απομονώνεται από το wasabi, προκάλεσε απόπτωση σε κύτταρα καρκίνου του μαστού μέσω αναστολής του NF- κ B και διαμόρφωση της οδού PI3K/AKT²⁴⁰.

Η **Κανέλα** (*Cinnamomum cassia*), ένα παραδοσιακό ανατολίτικο φαρμακευτικό βότανο, χρησιμοποιείται επίσης ευρέως ως μπαχαρικό. Η κινναμαλδεΐδη, το βιοενεργό συστατικό που απομονώθηκε από το φλοιό του στελέχους της κανέλας, άσκησε αντικαρκινική δράση έναντι διαφόρων μορφών καρκίνου. Για παράδειγμα, το μέγεθος του καρκίνου και ο αριθμός των νέων αγγείων σε κύτταρα μελανώματος μειώθηκαν μετά τη χορήγηση της κινναμαλδεΐδης σε ποντικούς. Η κινναμαλδεΐδη κατέστειλε την έκφραση των HIF- α και VEGF στο μελάνωμα²⁴¹. Επιπλέον, οι πολυφαινόλες κανέλας μπορούν να εμφανίζουν νευροπροστατευτικά αποτελέσματα σε κύτταρα γλοιώματος C6 μέσω ρύθμισης Bcl-2 και αύξησης της έκφρασης SIRT1²⁴². Εκτός αυτού, η κινναμαλδεΐδη σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (5-FU, OXA) άσκησε συνεργαστική επίδραση στην κυτταροτοξικότητα σε κύτταρα ορθοκολικού καρκινώματος. Η έκφραση των BRCA1, TOPO1, ERCC1 και TS mRNA καταστέλλεται από κινναμωλδεΐδη²⁴³. Σε άλλη μελέτη, η 20-υδροξυκινναμική αλδεΐδη, μια ένωση που βρέθηκε στην κανέλα, ήταν ένας ισχυρός αντικαρκινικός παράγοντας ως αποτέλεσμα της άμεσης στόχευσης της Pim-1 κινάσης [244]. Επιπλέον, το υδατικό εκχύλισμα κανέλας προκάλεσε απόπτωση στην κυτταρική γραμμή ανθρώπινης μυελοκυτταρικής λευχαιμίας²⁴⁵.

Η **ρίγανη** (*Origanum vulgare*) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο μπαχαρικό στην "Μεσογειακή Διατροφή" και περιέχει καρβακρόλη, θυμόλη και πολλά άλλα αντικαρκινικά συστατικά. Για παράδειγμα, το οξειδίο του καρυοφυλλενίου, ένα σεσκιτερπένιο που απομονώθηκε από τα

αιθέρια έλαια των φαρμακευτικών φυτών περιλαμβανομένης της ρίγανης, έδειξε αντικαρκινικό αποτέλεσμα μέσω του αποκλεισμού της οδού ενεργοποίησης STAT3 σε καρκινικά κύτταρα²⁴⁶. Επιπλέον, η καρβακρόλη προκάλεσε απόπτωση μέσω της μιτοχονδριακής αποπτωτικής οδού και των μονοπατιών σηματοδότησης MAPK και PI3K /Akt σε κύτταρα καρκίνου του παχέος εντέρου²⁴⁷.

Το **Κάρδαμο** (*Elettaria cardamom*), ένα φυτικό προϊόν φυτικής προέλευσης, χρησιμοποιείται ως μπαχαρικό και ασκεί χημειοπροφύλαξη του καρκίνου. Η κατάποση καρδαμοειδούς δέσμευσε την ενεργοποίηση του NF-κB και την έκρυθμη έκφραση της κυκλοοξυγενάσης-2 στο δέρμα στα ποντίκια που έλαβαν DMBA²⁴⁸. Εκτός αυτού, η καρδαμόμη μείωσε την επίπτωση του όγκου των πνευμονοσωματίων προκαλούμενη από το B(α)P και ενίσχυσε σημαντικά τις ηπατικές δραστηριότητες σε ποντικούς²⁴⁹.

Εξάλλου, στη βιβλιογραφία αναφέρθηκε επίσης το αντικαρκινικό δυναμικό ορισμένων καρυκευμάτων που χρησιμοποιούνται λιγότερο ευρέως, όπως το Fenugreek (*Trigonella foenum graecum* – Τριγωνέλλα η Ελληνική)²⁵⁰, το κόκκινο ρύζι ζύμης²⁵¹, το *Piper sarmentosum*²⁵² και το *Murraya koenigii*²⁵³.

Οι πιο συχνοί τύποι καρκίνου που διαγνώστηκαν το 2012 ήταν ο πνεύμονας, το ήπαρ, ο μαστός, το στομάχι, ο παχέος εντέρου, ο τράχηλος της μήτρας και ο προστάτης²⁴ και οι καρκίνοι αυτοί προσελκύουν μεγάλη προσοχή στην έρευνα των μπαχαρικών (Πίνακας 1).

11. ΒΙΟΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ΕΝΕΡΓΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟ ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ

Οι ενώσεις που προέρχονται από μπαχαρικά είναι συνήθως με σχετικά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, όπως κουρκουμίνη, θυμοκινόνη, πιπερίνη και καψαϊκίνη²⁵⁴⁻²⁵⁷. Έχουν προταθεί πολλές μέθοδοι για την ενίσχυση της βιοδιαθεσιμότητας αυτών των ενώσεων ή νίνο. Για παράδειγμα, η βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης μπορεί να ενισχυθεί με τη μοριακή συμπλοκοποίηση της κουρκουμίνης με το ευαίσθητο στο pH κατιονικό συμπολυμερές²⁵⁸. Επιπλέον, η φόρτωση νανοκαρτών και τα μικροσωματίδια που περιέχουν κουρκουμίνη θα μπορούσαν να βελτιώσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης^{259,260}. Επιπρόσθετα, ένα νέο

ανάλογο κουρκουμίνης έδειξε αντικαρκινική δραστηριότητα και βελτιωμένη βιοδιαθεσιμότητα²⁶¹. Όσον αφορά την θυμοκινόνη, η απορρόφησή της μετά τη χορήγηση ήταν σχετικά αργή²⁵⁶, και νέα ανάλογα της θυμοκινόνης θα μπορούσαν να έχουν ανώτερη βιοδιαθεσιμότητα και αντικαρκινική δραστηριότητα²⁶². Σε μια μελέτη για το τζίντζερ, ένα κατάλληλα σχεδιασμένο πολυσωματιδιακό σύστημα που περιέχει εκχύλισμα τζίντζερ βελτίωσε τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου²⁶³. Επιπλέον, το μικρογαλάκτωμα φορτισμένο με καψαϊκίνη και ο λιποσωμικός νανομορφωμός αύξησαν την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα²⁶⁴⁻²⁶⁷. Όσον αφορά την πιπερίνη, ένα σύστημα αυτο-γαλακτωματοποιημένης χορήγησης φαρμάκου θα μπορούσε να ενισχύσει την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα της πιπερίνης²⁶⁸.

12. ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΣ ΤΩΝ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΕΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟ ΤΑ ΜΠΑΧΑΡΙΚΑ

Τα μπαχαρικά καταναλώνονται συνήθως στις ανθρώπινες δίαιτες και οι περισσότερες ποικιλίες σε κατάλληλες δόσεις είναι ασφαλείς για τον άνθρωπο. Οι γνήσιες ενώσεις διαχωρίζονται από τα μπαχαρικά για τη θεραπεία ασθενειών. Μερικές μελέτες ανέφεραν τις παρενέργειες αυτών των βιοδραστικών ενώσεων όταν αυτές χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία καρκίνων. Μερικές ενώσεις ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικές και καρκινογόνες επιδράσεις υπό συγκεκριμένες συνθήκες. Για παράδειγμα, οι καρκινογόνες και τοξικές επιδράσεις της κουρκουμίνης βρέθηκαν σε μακροχρόνια μελέτη (2 χρόνια) σε αρουραίους και ποντίκια, ενώ δεν παρατηρήθηκε καρκινογόνος δράση σε βραχυπρόθεσμες μελέτες (3 μήνες)²⁶⁹. Η κουρκουμίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο DNA σε φυσιολογικά κύτταρα παρουσία Cu²⁺ + in vitro και in vivo^{270,271}. Επιπλέον, η σαφρόλη, μέλος βενζοδιοξολών, παρουσιάζει καρκινογόνες δραστηριότητες και απαντάται φυσικά σε αιθέρια έλαια από μπαχαρικά όπως μαύρο πιπέρι, κύμινο, τζίντζερ κ.λπ. Οι θερμικές επεξεργασίες όπως ξήρανση (70°C, 30min) ή βρασμού (5min) κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος θα μπορούσε να μειώσει τη δόση σαφρόλης σε ασφαλέστερο επίπεδο²⁷². Εκτός αυτού, αρκετές ενώσεις με αντι-

αιμοπεταλικές δράσεις από το σκόρδο, το μαύρο κύμινο, το τζίντζερ, το ξιγκέρι και το κourkouμά μπορεί να οδηγήσουν σε υπερβολική αιμορραγία σε ασθενείς με καταστολή του μυελού των οστών²⁷³⁻²⁷⁵.

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Αρκετά μπαχαρικά έχουν ασκήσει αντικαρκινικά αποτελέσματα, όπως καρκίνου του πνεύμονα, του ήπατος, του μαστού, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και του καρκίνου του προστάτη. Το άμεσο εκχύλισμα, το αιθέριο έλαιο και οι ενώσεις που απομονώνονται από μπαχαρικά μελετώνται συχνά. Μεταξύ των αναφερθεισών ενώσεων, η κourkouμίνη διερευνάται ευρέως στα χαρτιά, τα οποία μπορεί να είναι χρήσιμα στην πρόληψη και θεραπεία ενός ευρέος φάσματος καρκίνων, και η θυμοκινόνη έχει προσελκύσει επίσης μεγάλη προσοχή. Ορισμένες ενώσεις μπαχαρικών ασκούν αντικαρκινικές ιδιότητες τόσο σε κύτταρα όσο και σε ζωικά μοντέλα, γεγονός που υποδηλώνει ότι μπορεί να είναι αποτελεσματικά στον καρκίνο του ανθρώπου. Αρκετά συστατικά των μπαχαρικών (ειδικά τζίντζερ και σκόρδο) δείχνουν τα αντικαρκινικά τους αποτελέσματα στο πεπτικό σύστημα, υποδεικνύοντας ότι αυτά τα μπαχαρικά μπορεί να είναι ένα υγιεινό διαιτητικό μέσο για την άμεση πρόληψη του καρκίνου. Ορισμένα μπαχαρικά άσκησαν τις αντικαρκινικές ιδιότητές τους προκαλώντας

απόπτωση, κυτταρικό θάνατο και βλάβη στο DNA, προκαλώντας ανακοπή G2/M, αναστέλλοντας την ογκογένεση, τον πολλαπλασιασμό, την διήθηση και τη μετάσταση. Επιπλέον, οι αντικαρκινικές ιδιότητες των μπαχαρικών κατά του καρκίνου του μαστού και του προστάτη σχετίζονται με τη ρύθμιση των ορμονών ή των υποδοχέων ορμονών, συμπεριλαμβανομένου του υποδοχέα οιστρογόνων και του υποδοχέα ανδρογόνων. Ορισμένα μπαχαρικά θα μπορούσαν επίσης να ευαισθητοποιήσουν τα καρκινικά κύτταρα στην ακτινοθεραπεία και τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως το 5-FU και η γεμισταβίνη. Οι δόσεις για την επίτευξη ισοδύναμου ελέγχου του καρκίνου της ακτινοβολίας ή των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων μειώθηκαν με τη συνδυασμένη θεραπεία των μπαχαρικών, ελαχιστοποιώντας έτσι τις δυσμενείς επιδράσεις στους φυσιολογικούς ιστούς. Η αποτελεσματικότητα των υφιστάμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων και η ακτινοθεραπεία ενισχύθηκαν, υποδεικνύοντας ότι η συνδυασμένη θεραπεία είναι μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική για καρκίνους. Με μια λέξη, τα μπαχαρικά είναι ελπιδοφόρες πηγές επικουρικής θεραπείας του καρκίνου. Στο μέλλον, θα πρέπει να διαχωριστούν και να εντοπιστούν περισσότερα αντικαρκινικά βιοδραστικά συστατικά στα μπαχαρικά και οι μηχανισμοί δράσης θα πρέπει να διερευνηθούν περαιτέρω.

Πίνακας 1. Η αντικαρκινική δράση των καρυκευμάτων

Sites	Spices	Constituents	Anticancer Effects
Lung	Turmeric	Curcumin	Inducing apoptosis and DNA damage; inhibiting proliferation, migration, and the growth of cancer; decreasing cell growth and viability; inhibiting expression of DNA-repair-associated proteins
	Black cumin	Seed extract and seed oil; Thymoquinone	Reducing viability of human lung cancer; inhibiting proliferation, migration, and invasion of lung cancer cells
	Ginger	6-Shogaol	Decreasing tumorigenesis and the metastasis
	Garlic	Thiocremonone	Inhibiting tumor growth
	Saffron	Ethanol extract, aqueous extract	Inducing cell death and apoptosis, inhibiting the cell proliferation
	Red chili pepper	Capsaicin	Restraining angiogenesis, inducing apoptosis and oxidative DNA damage
Liver	Turmeric	Curcumin	Inhibiting the growth of hepatoma cells, inhibiting and reversing diethylnitrosamine-induced hepatocarcinogenesis
	Black cumin	Thymoquinone	Inhibiting cell proliferation
	Rosemary	Carnosic acid	Sensitizing TRAIL-mediated apoptosis, inducing autophagic cell death
	Clove	Eugenol	Improving the xenobiotic-metabolizing systems
	Galangal	Galangin	Inhibiting proliferation of cancer cells,

Sites	Spices	Constituents	Anticancer Effects
Breast	Turmeric	Curcumin	Inhibiting MCF-7 breast carcinoma cells, cell invasion, and sensitizing cancer cells to retinoic acid
	Black cumin	Thymoquinone	Anti-proliferative and pro-apoptotic effects
	Ginger	6-Shogaol	Decreasing tumorigenesis and the metastasis
	Garlic	Diallyl disulfide, Diallyl sulfide, Diallyl trisulfide, S-allyl mercaptocysteine	Inhibiting proliferation, cell growth, and metastasis; inhibiting diethylstilbestrol induced DNA damage; inducing apoptosis; immunomodulation; inhibiting estrogen receptor- α activity
	Saffron	Crocetin	Inhibiting invasiveness
	Black pepper	Piperine	Inhibiting proliferation, the growth and motility of cells, inducing apoptosis, enhancing the efficacy of TRAIL-based therapy
	Red chili pepper	Capsaicin	Inducing cell death, inhibiting invasion and migration
	Rosemary	Supercritical fluid rosemary extract	Downregulating estrogen receptor- α and HER2 receptors, sensitizing TRAIL-mediated apoptosis
	Clove	Eugenol	Inducing apoptosis
	Coriander	Ethyl acetate extract	Inhibiting DNA damage and migration
Stomach	Wasabi	6-MITC	Inducing apoptosis
	Turmeric	Curcumin	Inhibiting proliferation and invasion, promoting apoptosis, suppressing lymphatic vessel density, inhibiting cell growth
	Garlic	Diallyl disulfide	Causing G ₂ /M arrest, promoting apoptosis, suppressing xenograft tumors
	Saffron	Crocetin, crocin	antioxidant, anti-proliferative, and apoptotic activities
	Red chili pepper	Capsaicin	Inhibiting cell proliferation, inducing apoptosis
Colorectum	Cardamom	Not mentioned	Inhibiting Benzo(α)Pyrene-induced forestomach papillomagenesis
	Turmeric	Curcumin	Preventing aberrant crypt foci, inducing apoptosis, inhibiting cell growth
	Black cumin	Thymoquinone	Attenuating tumor development and growth, inducing apoptosis, inducing autophagic cell death
	Ginger	Ginger root/leaf extract, 6-gingerol, shogaols	Reducing cell viability and proliferation, inducing apoptosis
	Garlic	Se-Methyl-L-selenocysteine garlic extract	Inducing apoptosis, suppressing cell proliferation
	Onion	Se-Methyl-L-selenocysteine	Inducing apoptosis
	Scallion	Scallion extract	Inhibiting tumor growth
	Saffron	Crocin	Inducing apoptosis
	Black pepper	Piperine	Impairing cell cycle progression and inducing apoptosis
	Red chili pepper	Capsaicin	Inhibiting cell proliferation and inducing apoptosis
	Rosemary	Rosemary extract, carnosic acid, diterpenes	Sensitizing cancer cells to 5-FU, inhibiting cell migration, inducing apoptosis
	Clove	Clove extract	Inhibiting tumor growth and promoting cell cycle arrest and apoptosis
	Galangal	Galangin	Inducing cell death
Cinnamon	Cinnamaldehyde	Regulating drug-metabolizing genes	
Oregano	Carvacrol	Inhibiting proliferation and induces apoptosis	

Sites	Spices	Constituents	Anticancer Effects
Cervix	Turmeric	Curcumin	Eradicating HPV+ cancer cells without affecting non-cancerous tissue, inhibiting the proliferation and inducing apoptosis, inhibiting tumor growth and angiogenesis
	Black cumin	Thymoquinone, methanolic extract	Inducing apoptosis and inhibiting proliferation
	Clove	Eugenol	Enhancing the effect of gemcitabine, anticarcinogenic and anti-inflammatory activity
Prostate	Turmeric	Curcumin	Targeting AR and histone modification, inhibiting the proliferation and growth
	Ginger	Ginger extract, 6-shogaol, 6-gingerol and 6-paradol	Inducing apoptosis, inhibiting prostate cancer cell proliferation and growth
	Saffron	Saffron extract	Antiproliferative properties, inhibiting cell invasion and migration
	Black pepper	Piperine	Reducing the androgen dependent and androgen independent tumor growth, inhibiting proliferation
	Red chili pepper	Capsaicin	Reducing the metastatic burden, radio-sensitizing agent
	Rosemary	Rosemary extract	Promoting androgen receptor degradation and decreasing xenograft tumor growth

REFERENCES

- Srinivasan, K. Antioxidant potential of spices and their active constituents. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2014, 54, 352–372.
- Rubio, L.; Motilva, M.J.; Romero, M.P. Recent advances in biologically active compounds in herbs and spices: A review of the most effective antioxidant and anti-inflammatory active principles. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013, 53, 943–953.
- Ghosh, S.S.; Gehr, T.W.; Ghosh, S. Curcumin and chronic kidney disease (CKD): Major mode of action through stimulating endogenous intestinal alkaline phosphatase. *Molecules* 2014, 19, 20139–20156.
- Majdalawieh, A.F.; Fayyad, M.W. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of *Nigella sativa* and thymoquinone: A comprehensive review. *Int. Immunopharmacol.* 2015, 28, 295–304.
- Nabavi, S.F.; di Lorenzo, A.; Izadi, M.; Sobarzo-Sanchez, E.; Daglia, M.; Nabavi, S.M. Antibacterial effects of cinnamon: From farm to food, cosmetic and pharmaceutical industries. *Nutrients* 2015, 7, 7729–7748.
- Nilius, B.; Appendino, G. Spices: The savory and beneficial science of pungency. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2013, 164, 1–76.
- Chang, H.S.; Tang, J.Y.; Yen, C.Y.; Huang, H.W.; Wu, C.Y.; Chung, Y.A.; Wang, H.R.; Chen, I.S.; Huang, M.Y.; Chang, H.W. Antiproliferation of *Cryptocarya concinna*-derived cryptocaryone against oral cancer cells involving apoptosis, oxidative stress, and DNA damage. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016, 16, 94.
- Fu, L.; Xu, B.T.; Xu, X.R.; Gan, R.Y.; Zhang, Y.; Xia, E.Q.; Li, H.B. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. *Food Chem.* 2011, 129, 345–350.
- Deng, G.F.; Xu, X.R.; Guo, Y.J.; Xia, E.Q.; Li, S.; Wu, S.; Chen, F.; Ling, W.H.; Li, H.B. Determination of antioxidant property and their lipophilic and hydrophilic phenolic contents in cereal grains. *J. Funct. Foods* 2012, 4, 906–914.
- Bensimon, J.; Biard, D.; Paget, V.; Goislard, M.; Morel-Altmeier, S.; Konge, J.; Chevillard, S.; Lebeau, J. Forced extinction of CD24 stem-like breast cancer marker alone promotes radiation resistance through the control of oxidative stress. *Mol. Carcinog.* 2016, 55, 245–254.
- Li, S.; Li, S.K.; Gan, R.Y.; Song, F.L.; Kuang, L.; Li, H.B. Antioxidant capacities and total phenolic contents of infusions from 223 medicinal plants. *Ind. Crop Prod.* 2013, 51, 289–298.
- Guo, Y.J.; Deng, G.F.; Xu, X.R.; Wu, S.; Li, S.; Xia, E.Q.; Li, F.; Chen, F.; Ling, W.H.; Li, H.B. Antioxidant capacities, phenolic compounds and polysaccharide contents of 49 edible macro-fungi. *Food Funct.* 2012, 3, 1195–1205.
- Maisonneuve, P.; Shivappa, N.; Hebert, J.R.; Bellomi, M.; Rampinelli, C.; Bertolotti, R.; Spaggiari, L.; Palli, D.; Veronesi, G.; Gnagnarella, P. Dietary inflammatory index and risk of lung cancer and other respiratory conditions among heavy smokers in the COSMOS screening study. *Eur. J. Nutr.* 2016, 55, 1069–1079.
- Amara, S.; Ivy, M.T.; Myles, E.L.; Tiriveedhi, V. Sodium channel gamma ENaC mediates IL-17 synergized high salt induced inflammatory stress in breast cancer cells. *Cell Immunol.* 2016, 302, 1–10.
- Hegde, P.S.; Karanikas, V.; Evers, S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin. Cancer Res.* 2016, 22, 1865–1874.
- Ubillos, L.; Freire, T.; Berriel, E.; Chiribao, M.L.; Chiale, C.; Festari, M.F.; Medeiros, A.; Mazal, D.; Rondan, M.; Bollati-Fogolin, M.; et al. Trypanosoma cruzi extracts elicit protective immune response against chemically induced colon and mammary cancers. *Int. J. Cancer* 2016, 138, 1719–1731.
- Li, F.; Li, S.; Li, H.B.; Deng, G.F.; Ling, W.H.; Wu, S.; Xu, X.R.; Chen, F. Antiproliferative activity of peels, pulps and seeds of 61 fruits. *J. Funct. Foods* 2013, 5, 1298–1309.
- Li, F.; Li, S.; Li, H.B.; Deng, G.F.; Ling, W.H.; Xu, X.R. Antiproliferative activities of tea and herbal infusions. *Food Funct.* 2013, 4, 530–538.

19. Zhou, Y.; Li, Y.; Zhou, T.; Zheng, J.; Li, S.; Li, H.B. Dietary natural products for prevention and treatment of liver cancer. *Nutrients* 2016, 8, 156.
20. Park, J.M.; Lee, H.J.; Yoo, J.H.; Ko, W.J.; Cho, J.Y.; Hahm, K.B. Overview of gastrointestinal cancer prevention in Asia. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2015, 29, 855–867.
21. Fridlender, M.; Kapulnik, Y.; Koltaj, H. Plant derived substances with anti-cancer activity: From folklore to practice. *Front. Plant Sci.* 2015, 6, 799.
22. Butt, M.S.; Naz, A.; Sultan, M.T.; Qayyum, M.M. Anti-oncogenic perspectives of spices/herbs: A comprehensive review. *EXCLI J.* 2013, 12, 1043–1065.
23. Zick, S.M.; Turgeon, D.K.; Ren, J.; Ruffin, M.T.; Wright, B.D.; Sen, A.; Djuric, Z.; Brenner, D.E. Pilot clinical study of the effects of ginger root extract on eicosanoids in colonic mucosa of subjects at increased risk for colorectal cancer. *Mol. Carcinog.* 2015, 54, 908–915.
24. WHO|Cancer. Available online: www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/en/ (accessed 17 May 2016).
25. Giacosa, A.; Morazzoni, P.; Bombardelli, E.; Riva, A.; Bianchi, P.G.; Rondanelli, M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract? *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015, 19, 1291–1296.
26. Ijpma, I.; Renken, R.J.; Ter Horst, G.J.; Reyners, A.K. Metallic taste in cancer patients treated with chemotherapy. *Cancer Treat. Rev.* 2015, 41, 179–186.
27. Staeger, M.; Kewitz, S.; Volkmer, I. Curcuma contra cancer? Curcumin and hodgkin's lymphoma. *Cancer Growth Metastasis* 2013, 6, 35–52.
28. Devassy, J.G.; Nwachukwu, I.D.; Jones, P. Curcumin and cancer: Barriers to obtaining a health claim. *Nutr. Rev.* 2015, 73, 155–165.
29. Shanmugam, M.K.; Rane, G.; Kanchi, M.M.; Arfuso, F.; Chinnathambi, A.; Zayed, M.E.; Alharbi, S.A.; Tan, B.; Kumar, A.P.; Sethi, G. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules* 2015, 20, 2728–2769.
30. Kuo, C.L.; Wu, S.Y.; Ip, S.W.; Wu, P.P.; Yu, C.S.; Yang, J.S.; Chen, P.Y.; Wu, S.H.; Chung, J.G. Apoptotic death in curcumin-treated NPC-TW 076 human nasopharyngeal carcinoma cells is mediated through the ROS, mitochondrial depolarization and caspase-3-dependent signaling responses. *Int. J. Oncol.* 2011, 39, 319–328.
31. Wang, Q.R.; Fan, H.N.; Liu, Y.; Yin, Z.X.; Cai, H.B.; Liu, J.; Wang, Z.Y.; Shao, M.; Sun, X.G.; Diao, J.X.; et al. Curcumin enhances the radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cells involving the reversal of differentially expressed long non-coding RNAs. *Int. J. Oncol.* 2013, 44, 858–864.
32. Gao, W.; Chan, J.Y.; Wong, T. Curcumin exerts inhibitory effects on undifferentiated nasopharyngeal carcinoma by inhibiting the expression of miR-125a-5p. *Clin. Sci.* 2014, 127, 571–579.
33. Xie, Y.Q.; Wu, X.B.; Tang, S.Q. Curcumin treatment alters ERK-1/2 signaling in vitro and inhibits nasopharyngeal carcinoma proliferation in mouse xenografts. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014, 7, 108–114.
34. Yang, C.L.; Ma, Y.G.; Xue, Y.X.; Liu, Y.Y.; Xie, H.; Qiu, G.R. Curcumin induces small cell lung cancer NCI-H446 cell apoptosis via the reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathway and not the cell death receptor pathway. *DNA Cell Biol.* 2012, 31, 139–150.
35. Starok, M.; Preira, P.; Vayssade, M.; Haupt, K.; Salome, L.; Rossi, C. EGFR inhibition by curcumin in cancer cells: A dual mode of action. *Biomacromolecules* 2015, 16, 1634–1642.
36. Chen, Q.Y.; Jiao, D.M.; Wang, L.F.; Wang, L.; Hu, H.Z.; Song, J.; Yan, J.; Wu, L.J.; Shi, J.G. Curcumin inhibits proliferation-migration of NSCLC by steering crosstalk between a Wnt signaling pathway and an adherens junction via EGR-1. *Mol. Biosyst.* 2015, 11, 859–868.
37. Abbas, R.; McColl, K.S.; Kresak, A.; Yang, M.; Chen, Y.; Fu, P.; Wildey, G.; Dowlati, A. PIAS3 expression in squamous cell lung cancer is low and predicts overall survival. *Cancer Med.* 2015, 4, 325–332.
38. Ye, M.; Zhang, J.; Zhang, J.; Miao, Q.; Yao, L.; Zhang, J. Curcumin promotes apoptosis by activating the p53-miR-192-5p/215-XIAP pathway in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2015, 357, 196–205.
39. Ting, C.Y.; Wang, H.E.; Yu, C.C.; Liu, H.C.; Liu, Y.C.; Chiang, I.T. Curcumin triggers DNA damage and inhibits expression of DNA repair proteins in human lung cancer cells. *Anticancer Res.* 2015, 35, 3867–3873.
40. Lev-Ari, S.; Starr, A.; Katzburg, S.; Berkovich, L.; Rimmon, A.; Ben-Yosef, R.; Vexler, A.; Ron, I.; Earon, G. Curcumin induces apoptosis and inhibits growth of orthotopic human non-small cell lung cancer xenografts. *J. Nutr. Biochem.* 2014, 25, 843–850.
41. Ranjan, A.P.; Mukerjee, A.; Gdowski, A.; Helson, L.; Bouchard, A.; Majeed, M.; Vishwanatha, J.K. Curcumin-ER prolonged subcutaneous delivery for the treatment of non-small cell lung cancer. *J. Biomed. Nanotechnol.* 2016, 12, 679–688.
42. Wu, L.; Guo, L.; Liang, Y.; Liu, X.; Jiang, L.; Wang, L. Curcumin suppresses stem-like traits of lung cancer cells via inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncol. Rep.* 2015, 34, 3311–3317.
43. Strofer, M.; Jelkmann, W.; Depping, R. Curcumin decreases survival of Hep3B liver and MCF-7 breast cancer cells. *Strahlenther. Onkol.* 2011, 187, 393–400.
44. Kadasa, N.M.; Abdallah, H.; Afifi, M.; and Gowayed, S. Hepatoprotective effects of curcumin against diethyl nitrosamine induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015, 16, 103–108.
45. Abouzied, M.M.M.; Eltahir, H.M.; Abdel Aziz, M.A.; Ahmed, N.S.; Abd El-Ghany, A.A.; Abd El-Aziz, E.A.; Abd El-Aziz, H.O. Curcumin ameliorate DENA-induced HCC via modulating TGF- β , AKT, and caspase-3 expression in experimental rat model. *Tumor Biol.* 2015, 36, 1763–1771.
46. Dai, X.Z.; Yin, H.T.; Sun, L.F.; Hu, X.; Zhou, C.; Zhou, Y.; Zhang, W.; Huang, X.E.; Li, X.C. Potential therapeutic efficacy of curcumin in liver cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013, 14, 3855–3859.
47. Suphim, B.; Prawan, A.; Kukongviriyapan, U.; Kongpetch, S.; Buranrat, B.; Kukongviriyapan, V. Redox modulation and human bile duct cancer inhibition by curcumin. *Food Chem. Toxicol.* 2010, 48, 2265–2272.
48. Koprowski, S.; Sokolowski, K.; Kunnimalaiyaan, S.; Gambin, T.C.; Kunnimalaiyaan, M. Curcumin-mediated regulation of Notch1/hairy and enhancer of

- split-1/survivin: Molecular targeting in cholangiocarcinoma. *J. Surg. Res.* 2015, 198, 434–440.
49. Kim, J.M.; Noh, E.M.; Kwon, K.B.; Kim, J.S.; You, Y.O.; Hwang, J.K.; Hwang, B.M.; Kim, B.S.; Lee, S.H.; Lee, S.J.; et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKC alpha-dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2012, 19, 1085–1092.
50. Mukherjee, S.; Mazumdar, M.; Chakraborty, S.; Manna, A.; Saha, S.; Khan, P.; Bhattacharjee, P.; Guha, D.; Adhikary, A.; Mukherjee, S.; et al. Curcumin inhibits breast cancer stem cell migration by amplifying the E-cadherin/_-catenin negative feedback loop. *Stem Cell Res. Ther.* 2014, 5, 116.
51. Sun, X.D.; Liu, X.E.; Huang, D.S. Curcumin induces apoptosis of triple-negative breast cancer cells by inhibition of EGFR expression. *Mol. Med. Rep.* 2012, 6, 1267–1270.
52. Cine, N.; Limtrakul, P.; Sunnetci, D.; Nagy, B.; Savli, H. Effects of curcumin on global gene expression profiles in the highly invasive human breast carcinoma cell line MDA-MB 231: A gene network-based microarray analysis. *Exp. Ther. Med.* 2013, 5, 23–27.
53. Ferguson, J.E.; Orlando, R.A. Curcumin reduces cytotoxicity of 5-Fluorouracil treatment in human breast cancer cells. *J. Med. Food* 2015, 18, 497–502.
54. Thulasiraman, P.; McAndrews, D.J.; Mohiudddin, I.Q. Curcumin restores sensitivity to retinoic acid in triple negative breast cancer cells. *BMC Cancer* 2014, 14, 724.
55. Bimonte, S.; Barbieri, A.; Palma, G.; Rea, D.; Luciano, A.; D Aiuto, M.; Arra, C.; Izzo, F. Dissecting the role of curcumin in tumor growth and angiogenesis in mouse model of human breast cancer. *BioMed Res. Int.* 2015, 2015, 1–7
56. Shiri, S.; Alizadeh, A.M.; Baradaran, B.; Farhanghi, B.; Shanebandi, D.; Khodayari, S.; Khodayari, H.; Tavassoli, A. Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2 macrophage balance in the tumor microenvironment. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015, 16, 3917–3922.
57. Ferreira, L.C.; Arbab, A.S.; Jardim-Perassi, B.V.; Borin, T.F.; Varma, N.R.; Iskander, A.S.; Shankar, A.; Ali, M.M.; Zuccari, D.A. Effect of curcumin on pro-angiogenic factors in the xenograft model of breast cancer. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2015, 15, 1285–1296.
58. Ryan, J.L.; Heckler, C.E.; Ling, M.; Katz, A.; Williams, J.P.; Pentland, A.P.; Morrow, G.R. Curcumin for radiation dermatitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients. *Radiat. Res.* 2013, 180, 34–43.
59. Kusuvara, H.; Furuie, H.; Inano, A.; Sunagawa, A.; Yamada, S.; Wu, C.; Fukizawa, S.; Morimoto, N.; Ieiri, I.; Morishita, M.; et al. Pharmacokinetic interaction study of sulphasalazine in healthy subjects and the impact of curcumin as an in vivo inhibitor of BCRP. *Br. J. Pharmacol.* 2012, 166, 1793–1803.
60. Bayet-Robert, M.; Kwiatkowski, F.; Leheurteur, M.; Gachon, F.; Planchat, E.; Abrial, C.; Mouret-Reynier, M.A.; Durando, X.; Barthelemy, C.; Chollet, P. Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol. Ther.* 2010, 9, 8–14.
61. Liu, X.; Sun, K.; Chen, H.; Song, A.; Zhang, X.; Zhang, X.; He, X. Curcumin inhibits proliferation of gastric cancer cells by impairing ATP-sensitive potassium channel opening. *World J. Surg. Oncol.* 2014, 12, 389.
62. Ji, J.; Wang, H.S.; Gao, Y.Y.; Sang, L.M.; Zhang, L. Synergistic anti-tumor effect of KLF4 and curcumin in human gastric carcinoma cell line. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014, 15, 7747–7752.
63. Da, W.; Zhu, J.; Wang, L.; Sun, Q. Curcumin suppresses lymphatic vessel density in an in vivo human gastric cancer model. *Tumor Biol.* 2015, 36, 5215–5223.
64. Zhang, F.; Zhang, H.; Liu, Y.; Huang, Y. Curcumin inhibits Ec109 cell growth via an AMPK-mediated metabolic switch. *Life Sci.* 2015, 134, 49–55.
65. Zhou, X.; Wang, W.; Li, P.; Zheng, Z.; Tu, Y.; Zhang, Y.; You, T. Curcumin enhances the effects of 5-Fluorouracil and oxaliplatin in inducing gastric cancer cell apoptosis both in vitro and in vivo. *Oncol. Res.* 2016, 23, 29–34.
66. Carroll, R.E.; Benya, R.V.; Turgeon, D.K.; Vareed, S.; Neuman, M.; Rodriguez, L.; Kakarala, M.; Carpenter, P.M.; McLaren, C.; Meyskens, F.L., Jr.; et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev. Res.* 2011, 4, 354–364.
67. Shehzad, A.; Islam, S.U.; Lee, J.; Lee, Y.S. Prostaglandin e2 reverses curcumin-induced inhibition of survival signal pathways in human colorectal carcinoma (HCT-15) cell lines. *Mol. Cells* 2014, 37, 899–906.
68. Manikandan, R.; Beulaja, M.; Arulvasu, C.; Sellamuthu, S.; Dinesh, D.; Prabhu, D.; Babu, G.; Vaseeharan, B.; Prabhu, N.M. Synergistic anticancer activity of curcumin and catechin: An in vitro study using human cancer cell lines. *Microsc. Res. Tech.* 2012, 75, 112–116.
69. Wang, K.; Fan, H.; Chen, Q.S.; Ma, G.J.; Zhu, M.; Zhang, X.M.; Zhang, Y.Y.; Yu, J. Curcumin inhibits aerobic glycolysis and induces mitochondrial-mediated apoptosis through hexokinase II in human colorectal cancer cells in vitro. *Anti-Cancer Drugs* 2015, 26, 15–24.
70. Guo, Y.; Shu, L.; Zhang, C.; Su, Z.; Kong, A.T. Curcumin inhibits anchorage-independent growth of HT29 human colon cancer cells by targeting epigenetic restoration of the tumor suppressor gene DLEC1. *Biochem. Pharmacol.* 2015, 94, 69–78.
71. Toden, S.; Okugawa, Y.; Jascur, T.; Wodarz, D.; Komarova, N.L.; Buhrmann, C.; Shakibaei, M.; Boland, C.R.; Goel, A. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2015, 36, 355–367.
72. He, Z.Y.; Shi, C.B.; Wen, H.; Li, F.L.; Wang, B.L.; Wang, J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest.* 2011, 29, 208–213.
73. Shah, S.; Prasad, S.; Knudsen, K.E. Targeting pioneering factor and hormone receptor cooperative pathways to suppress tumor progression. *Cancer Res.* 2012, 72, 1248–1259.
74. Yu, X.L.; Jing, T.; Zhao, H.; Li, P.J.; Xu, W.H.; Shang, F.F. Curcumin inhibits expression of inhibitor of

- DNA binding 1 in PC3 cells and xenografts. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014, 15, 1465–1470.
75. Huang, H.; Chen, X.; Li, D.; He, Y.; Li, Y.; Du, Z.; Zhang, K.; DiPaola, R.; Goodin, S.; Zheng, X. Combination of alpha-Tomatine and curcumin inhibits growth and induces apoptosis in human prostate cancer cells. *PLoS ONE* 2015, 10, e144293.
76. Debata, P.R.; Castellanos, M.R.; Fata, J.E.; Baggett, S.; Rajupet, S.; Szerszen, A.; Begum, S.; Mata, A.; Murty, V.V.; Opitz, L.M.; et al. A novel curcumin-based vaginal cream Vacurin selectively eliminates apoposed human cervical cancer cells. *Gynecol. Oncol.* 2013, 129, 145–153.
77. Feng, W.; Yang, C.X.; Zhang, L.; Fang, Y.; Yan, M. Curcumin promotes the apoptosis of human endometrial carcinoma cells by downregulating the expression of androgen receptor through Wnt signal pathway. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014, 35, 718–723.
78. Lewinska, A.; Adamczyk, J.; Pajak, J.; Stoklosa, S.; Kubis, B.; Pastuszek, P.; Slota, E.; Wnuk, M. Curcumin-mediated decrease in the expression of nucleolar organizer regions in cervical cancer (HeLa) cells. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ.* 2014, 771, 43–52.
79. Yoysungnoen-Chintana, P.; Bhattarakosol, P.; Patumraj, S. Antitumor and antiangiogenic activities of curcumin in cervical cancer xenografts in nude mice. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 1–12.
80. Semsri, S.; Anuchapreeda, S.; Intasai, N.; Jomgeow, T.; Tima, S.; Sweeney, C.; Limtrakul, P. Pure curcumin inhibits exogenous Wilms' tumor (WT1) (+/+) isoform protein via degradation pathway and protein kinase C in transfected U937 cells. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 2011, 5, 1846–1856.
81. Li, Y.; Wang, J.; Li, X.; Jia, Y.; Huai, L.; He, K.; Yu, P.; Wang, M.; Xing, H.; Rao, Q.; et al. Role of the Wilms' tumor 1 gene in the aberrant biological behavior of leukemic cells and the related mechanisms. *Oncol. Rep.* 2014, 32, 2680–2686.
82. Kong, Y.; Ma, W.; Liu, X.; Zu, Y.; Fu, Y. Cytotoxic activity of curcumin towards CCRF-CEM leukemia cells and its effect on DNA damage. *Molecules* 2009, 14, 5328–5338.
83. Ng, A.P.; Chng, W.J.; Khan, M. Curcumin sensitizes acute promyelocytic leukemia cells to unfolded protein response-induced apoptosis by blocking the loss of misfolded N-CoR protein. *Mol. Cancer Res.* 2011, 9, 878–888.
84. Qiao, Q.; Jiang, Y.; Li, G. Curcumin improves the antitumor effect of X-ray irradiation by blocking the NF-kappaB pathway: An in vitro study of lymphoma. *Anticancer Drugs* 2012, 23, 597–605.
85. Khan, M.A.; Gahlot, S.; Majumdar, S. Oxidative stress induced by curcumin promotes the death of cutaneous T-cell lymphoma (HuT-78) by disrupting the function of several molecular targets. *Mol. Cancer Ther.* 2012, 11, 1873–1883.
86. Zanutto, A.; Braganhol, E.; Edelweiss, M.I.; Behr, G.A.; Zanin, R.; Schröder, R.; Simoes-Pires, A.; Battastini, A.; Moreira, J. The curry spice curcumin selectively inhibits cancer cells growth in vitro and in preclinical model of glioblastoma. *J. Nutr. Biochem.* 2012, 23, 591–601.
87. Ma, J.; Fang, B.B.; Zeng, F.P.; Pang, H.J.; Zhang, J.; Shi, Y.; Wu, X.P.; Cheng, L.; Ma, C.; Xia, J.; et al. Curcumin inhibits cell growth and invasion through up-regulation of miR-7 in pancreatic cancer cells. *Toxicol. Lett.* 2014, 231, 82–91.
88. Zhang, C.Y.; Zhang, L.; Yu, H.X.; Bao, J.D.; Sun, Z.; Lu, R.R. Curcumin inhibits invasion and metastasis in k1 papillary thyroid cancer cells. *Food Chem.* 2013, 139, 1021–1028.
89. Tan, C.; Zhang, L.; Cheng, X.; Lin, X.F.; Lu, R.R.; Bao, J.D.; Yu, H.X. Curcumin inhibits hypoxia-induced migration in K1 papillary thyroid cancer cells. *Exp. Biol. Med.* 2015, 240, 925–935.
90. Xi, Y.; Gao, H.; Callaghan, M.U.; Fribley, A.M.; Garshott, D.M.; Xu, Z.X.; Zeng, Q.H.; Li, Y.L. Induction of BCL2-Interacting killer, BIK, is mediated for Anti-Cancer activity of curcumin in human head and neck squamous cell carcinoma cells. *J. Cancer* 2015, 6, 327–332.
91. Wu, J.; Patmore, D.M.; Jousma, E.; Eaves, D.W.; Breving, K.; Patel, A.V.; Schwartz, E.B.; Fuchs, J.R.; Cripe, T.P.; Stemmer-Rachamimov, A.O.; et al. EGFR-STAT3 signaling promotes formation of malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncogene* 2013, 33, 173–180.
92. Zhen, L.; Fan, D.; Yi, X.; Cao, X.; Chen, D.; Wang, L. Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion via EGFR signaling pathways. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2014, 7, 6438–6446.
93. Kundu, J.; Chun, K.S.; Aruoma, O.I.; Kundu, J.K. Mechanistic perspectives on cancer chemoprevention/chemotherapeutic effects of thymoquinone. *Mutat. Res.-Fundam. Mol. Mech. Mutagen.* 2014, 768, 22–34.
94. Rahmani, A.H.; Alzohairy, M.A.; Khan, M.A.; Aly, S.M. Therapeutic implications of black seed and its constituent thymoquinone in the prevention of cancer through inactivation and activation of molecular pathways. *Evid.-Based Complement. Altern.* 2014, 2014, 724658.
95. Schneider-Stock, R.; Fakhoury, I.H.; Zaki, A.M.; El-Baba, C.O.; Gali-Muhtasib, H.U. Thymoquinone: Fifty years of success in the battle against cancer models. *Drug Discov. Today* 2014, 19, 18–30.
96. Randhawa, M.A.; Alghamdi, M.S. Anticancer activity of *Nigella sativa* (Black Seed)—A review. *Am. J. Chin. Med.* 2011, 39, 1075–1091.
97. Attoub, S.; Sperandio, O.; Raza, H.; Arfat, K.; Al-Salam, S.; Al, S.M.; Al, S.M.; Takahashi, T.; Adem, A. Thymoquinone as an anticancer agent: Evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion in vitro and tumor growth in vivo. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2013, 27, 557–569.
98. Al-Sheddi, E.S.; Farshori, N.N.; Al-Oqail, M.M.; Musarrat, J.; Al-Khedhairi, A.A.; Siddiqui, M.A. Cytotoxicity of *Nigella sativa* seed oil and extract against human lung cancer cell line. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2014, 15, 983–987.
99. Yang, J.; Kuang, X.R.; Lv, P.T.; Yan, X.X. Thymoquinone inhibits proliferation and invasion of human non-small-cell lung cancer cells via ERK pathway. *Tumour Biol.* 2015, 36, 259–269.
100. Jafri, S.H.; Glass, J.; Shi, R.; Zhang, S.; Prince, M.; Kleiner-Hancock, H. Thymoquinone and cisplatin as a therapeutic combination in lung cancer: In vitro and in vivo. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010, 29, 87.
101. Raghunandhakumar, S.; Paramasivam, A.; Senthilraja, S.; Naveenkumar, C.; Asokkumar, S.; Binulara, J.; Jagan, S.; Anandakumar, P.; Devaki, T.

- Thymoquinone inhibits cell proliferation through regulation of G1/S phase cell cycle transition in N-nitrosodiethylamine-induced experimental rat hepatocellular carcinoma. Toxicol. Lett.* 2013, 223, 60–72.
102. Xu, D.; Ma, Y.; Zhao, B.; Li, S.; Zhang, Y.; Pan, S.; Wu, Y.; Wang, J.; Wang, D.; Pan, H.; et al. *Thymoquinone induces G2/M arrest, inactivates PI3K/Akt and nuclear factor-kappaB pathways in human cholangiocarcinomas both in vitro and in vivo. Oncol. Rep.* 2014, 31, 2063–2070.
103. Woo, C.C.; Hsu, A.; Kumar, A.P.; Sethi, G.; Tan, K.H. *Thymoquinone inhibits tumor growth and induces apoptosis in a breast cancer xenograft mouse model: The role of p38 MAPK and ROS. PLoS ONE* 2013, 8, e75356.
104. Rajput, S.; Kumar, B.N.; Dey, K.K.; Pal, I.; Parekh, A.; Mandal, M. *Molecular targeting of Akt by thymoquinone promotes G1 arrest through translation inhibition of cyclin D1 and induces apoptosis in breast cancer cells. Life Sci.* 2013, 93, 783–790.
105. Rajput, S.; Kumar, B.N.; Sarkar, S.; Das, S.; Azab, B.; Santhekadur, P.K.; Das, S.K.; Emdad, L.; Sarkar, D.; Fisher, P.B.; et al. *Targeted apoptotic effects of thymoquinone and tamoxifen on XIAP mediated Akt regulation in breast cancer. PLoS ONE* 2013, 8, e61342.
106. Sutton, K.M.; Greenshields, A.L.; Hoskin, D.W. *Thymoquinone, a bioactive component of black caraway seeds, causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in triple-negative breast cancer cells with mutant p53. Nutr. Cancer* 2014, 66, 408–418.
107. Mu, G.G.; Zhang, L.L.; Li, H.Y.; Liao, Y.; Yu, H.G. *Thymoquinone pretreatment overcomes the insensitivity and potentiates the antitumor effect of gemcitabine through abrogation of notch1, PI3K/Akt/Mtor regulated signaling pathways in pancreatic cancer. Dig. Dis. Sci.* 2015, 60, 1067–1080.
108. Salim, L.Z.; Mohan, S.; Othman, R.; Abdelwahab, S.I.; Kamalidehghan, B.; Sheikh, B.Y.; Ibrahim, M.Y. *Thymoquinone induces mitochondria-mediated apoptosis in acute lymphoblastic leukaemia in vitro. Molecules* 2013, 18, 11219–11240.
109. Salim, L.Z.; Othman, R.; Abdulla, M.A.; Al-Jashamy, K.; Ali, H.M.; Hassandarvish, P.; Dehghan, F.; Ibrahim, M.Y.; Omer, F.A.; Mohan, S. *Thymoquinone inhibits murine leukemia WEHI-3 cells in vivo and in vitro. PLoS ONE* 2014, 9, e115340.
110. Jrah-Harzallah, H.; Ben-Hadj-Khalifa, S.; Almawi, W.Y.; Maaloul, A.; Houas, Z.; Mahjoub, T. *Effect of thymoquinone on 1,2-dimethyl-hydrazine-induced oxidative stress during initiation and promotion of coloncarcinogenesis. Eur.J.Cancer* 2013, 49, 1127–1135.
111. Lang, M.; Borgmann, M.; Oberhuber, G.; Evstatiev, R.; Jimenez, K.; Dammann, K.W.; Jambrich, M.; Khare, V.; Campregheer, C.; Ristl, R.; et al. *Thymoquinone attenuates tumor growth in ApcMin mice by interference with Wnt-signaling. Mol. Cancer* 2013, 12, 41.
112. Kundu, J.; Choi, B.Y.; Jeong, C.H.; Kundu, J.K.; Chun, K.S. *Thymoquinone induces apoptosis in human colon cancer HCT116 cells through inactivation of STAT3 by blocking JAK2- and Src-mediated phosphorylation of EGF receptor tyrosine kinase. Oncol. Rep.* 2014, 32, 821–828.
113. Chen, M.C.; Lee, N.H.; Hsu, H.H.; Ho, T.J.; Tu, C.C.; Hsieh, D.J.; Lin, Y.M.; Chen, L.M.; Kuo, W.W.; Huang, C.Y. *Thymoquinone induces caspase-independent, autophagic cell death in CPT-11-resistant lovo colon cancer via mitochondrial dysfunction and activation of JNK and p38. J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 1540–1546.
114. Gali-Muhtasib, H.; Ocker, M.; Kuester, D.; Krueger, S.; El-Hajj, Z.; Diestel, A.; Evert, M.; El-Najjar, N.; Peters, B.; Jurjus, A.; et al. *Thymoquinone reduces mouse colon tumor cell invasion and inhibits tumor growth in murine colon cancer models. J. Cell. Mol. Med.* 2008, 12, 330–342.
115. Abdelfadil, E.; Cheng, Y.H.; Bau, D.T.; Ting, W.J.; Chen, L.M.; Hsu, H.H.; Lin, Y.M.; Chen, R.J.; Tsai, F.J.; Tsai, C.H.; et al. *Thymoquinone induces apoptosis in oral cancer cells through p38beta inhibition. Am. J. Chin. Med.* 2013, 41, 683–696.
116. Chu, S.C.; Hsieh, Y.S.; Yu, C.C.; Lai, Y.Y.; Chen, P.N. *Thymoquinone induces cell death in human squamous carcinoma cells via caspase activation-dependent apoptosis and LC3-II activation-dependent autophagy. PLoS ONE* 2014, 9, e101579.
117. Ichwan, S.J.; Al-Ani, I.M.; Bilal, H.G.; Suriyah, W.H.; Taher, M.; Ikeda, M.A. *Apoptotic activities of thymoquinone, an active ingredient of black seed (Nigella sativa), in cervical cancer cell lines. Chin. J. Physiol.* 2014, 57, 249–255.
118. Hasan, T.N.; Shafi, G.; Syed, N.A.; Alfawaz, M.A.; Alsaiif, M.A.; Munshi, A.; Lei, K.Y.; Alshatwi, A.A. *Methanolic extract of Nigella sativa seed inhibits SiHa human cervical cancer cell proliferation through apoptosis. Nat. Prod. Commun.* 2013, 8, 213–216.
119. Racoma, I.O.; Meisen, W.H.; Wang, Q.E.; Kaur, B.; Wani, A.A. *Thymoquinone inhibits autophagy and induces cathepsin-mediated, caspase-independent cell death in glioblastoma cells. PLoS ONE* 2013, 8, e72882.
120. Ahmad, I.; Muneer, K.M.; Tamimi, I.A.; Chang, M.E.; Ata, M.O.; Yusuf, N. *Thymoquinone suppresses metastasis of melanoma cells by inhibition of NLRP3 inflammasome. Toxic. Appl. Pharmacol.* 2013, 270, 70–75.
121. Dergarabetian, E.M.; Ghattass, K.I.; El-Sitt, S.B.; Al-Mismar, R.M.; El-Baba, C.O.; Itani, W.S.; Melhem, N.M.; El-Hajj, H.A.; Bazarbachi, A.A.; Schneider-Stock, R.; et al. *Thymoquinone induces apoptosis in malignant T-cells via generation of ROS. Front. Biosci.* 2013, 5, 706–719.
122. Peng, L.; Liu, A.; Shen, Y.; Xu, H.Z.; Yang, S.Z.; Ying, X.Z.; Liao, W.; Liu, H.X.; Lin, Z.Q.; Chen, Q.Y.; et al. *Antitumor and anti-angiogenesis effects of thymoquinone on osteosarcoma through the NF-kappaB pathway. Oncol. Rep.* 2013, 29, 571–578.
123. Karna, P.; Chagani, S.; Gundala, S.R.; Rida, P.; Asif, G.; Sharma, V.; Gupta, M.V.; Aneja, R. *Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. Br. J. Nutr.* 2012, 107, 473–484.
124. Prasad, S.; Tyagi, A.K. *Ginger and its constituents: Role in prevention and treatment of gastrointestinal cancer. Gastroent. Res. Pract.* 2015, 2015, 142979.
125. Haniadka, R.; Rajeev, A.G.; Palatty, P.L.; Arora, R.; Baliga, M.S. *Zingiber officinale (Ginger) as an Anti-Emetic in cancer chemotherapy: A review. J. Altern. Complement. Med.* 2012, 18, 440–444.
126. Pereira, M.M.; Haniadka, R.; Chacko, P.P.; Palatty, P.L.; Baliga, M.S. *Zingiber officinale Roscoe*

(ginger) as an adjuvant in cancer treatment: A review. *J. BUON* 2011, 16, 414–424.

127. Park, G.H.; Park, J.H.; Song, H.M.; Eo, H.J.; Kim, M.K.; Lee, J.W.; Lee, M.H.; Cho, K.H.; Lee, J.R.; Cho, H.J.; et al. Anti-cancer activity of ginger (*Zingiber officinale*) leaf through the expression of activating transcription factor 3 in human colorectal cancer cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014, 14, 408.

128. Hsu, Y.L.; Hung, J.Y.; Tsai, Y.M.; Tsai, E.M.; Huang, M.S.; Hou, M.F.; Kuo, P.L. 6-Shogaol, an active constituent of dietary ginger, impairs cancer development and lung metastasis by inhibiting the secretion of CC-chemokine ligand 2 (CCL2) in tumor-associated dendritic cells. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 1730–1738.

129. Karimi, N.; Roshan, V.D. Change in adiponectin and oxidative stress after modifiable lifestyle interventions in breast cancer cases. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013, 14, 2845–2850.

130. Lua, P.L.; Salihah, N.; Mazlan, N. Effects of inhaled ginger aromatherapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting and health-related quality of life in women with breast cancer. *Complement. Ther. Med.* 2015, 23, 396–404.

131. Radhakrishnan, E.K.; Bava, S.V.; Narayanan, S.S.; Nath, L.R.; Thulasidasan, A.K.; Soniya, E.V.; Anto, R.J. [6]-Gingerol induces caspase-dependent apoptosis and prevents PMA-induced proliferation in colon cancer cells by inhibiting MAPK/AP-1 signaling. *PLoS ONE* 2014, 9, e104401.

132. Fu, J.; Chen, H.; Soroka, D.N.; Warin, R.F.; Sang, S. Cysteine-conjugated metabolites of ginger components, shogaols, induce apoptosis through oxidative stress-mediated p53 pathway in human colon cancer cells. *J. Agric. Food Chem.* 2014, 62, 4632–4642.

133. Citronberg, J.; Bostick, R.; Ahearn, T.; Turgeon, D.K.; Ruffin, M.T.; Djuric, Z.; Sen, A.; Brenner, D.E.; Zick, S.M. Effects of ginger supplementation on cell-cycle biomarkers in the normal-appearing colonic mucosa of patients at increased risk for colorectal cancer: Results from a pilot, randomized, and controlled trial. *Cancer Prev. Res.* 2013, 6, 271–281.

134. Jiang, Y.; Turgeon, D.K.; Wright, B.D.; Sidahmed, E.; Ruffin, M.T.; Brenner, D.E.; Sen, A.; Zick, S.M. Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa of humans at normal and increased risk for colorectal cancer. *Eur. J. Cancer Prev.* 2013, 22, 455–460.

135. Brahmabhatt, M.; Gundala, S.R.; Asif, G.; Shamsi, S.A.; Aneja, R. Ginger phytochemicals exhibit synergy to inhibit prostate cancer cell proliferation. *Nutr. Cancer* 2013, 65, 263–272.

136. Saha, A.; Blando, J.; Silver, E.; Beltran, L.; Sessler, J.; DiGiovanni, J. 6-Shogaol from dried ginger inhibits growth of prostate cancer cells both in vitro and in vivo through inhibition of STAT3 and NF-kappaB signaling. *Cancer Prev. Res.* 2014, 7, 627–638.

137. Mariadoss, A.V.; Kathiresan, S.; Muthusamy, R.; Kathiresan, S. Protective effects of [6]-paradol on histological lesions and immunohistochemical gene expression in DMBA induced hamster buccal pouch carcinogenesis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013, 14, 3123–3129.

138. Yao, C.; Oh, J.H.; Oh, I.G.; Park, C.H.; Chung, J.H. [6]-Shogaol inhibits melanogenesis in B16 mouse melanoma cells through activation of the ERK pathway. *Acta Pharmacol. Sin.* 2013, 34, 289–294.

139. Elkady, A.I.; Hussein, R.A.; Abu-Zinadah, O.A. Effects of crude extracts from medicinal herbs *Rhazya stricta* and *Zingiber officinale* on growth and proliferation of human brain cancer cell line in vitro. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 260210.

140. Chiavarini, M.; Minelli, L.; Fabiani, R. Garlic consumption and colorectal cancer risk in man: A systematic review and meta-analysis. *Public Health Nutr.* 2016, 19, 308–317.

141. Nicastro, H.L.; Ross, S.A.; Milner, J.A. Garlic and onions: Their cancer prevention properties. *Cancer Prev. Res.* 2015, 8, 181–189.

142. Czepukojc, B.; Baltus, A.K.; Cerella, C.; Kelkel, M.; Viswanathan, U.M.; Salm, F.; Burkholz, T.; Schneider, C.; Dicato, M.; Montenarh, M.; et al. Synthetic polysulfane derivatives induce cell cycle arrest and apoptotic cell death in human hematopoietic cancer cells. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 64, 249–257.

143. Xiao, X.; Chen, B.; Liu, X.; Liu, P.; Zheng, G.; Ye, F.; Tang, H.; Xie, X. Diallyl disulfide suppresses SRC/Ras/ERK signaling-mediated proliferation and metastasis in human breast cancer by up-regulating miR-34a. *PLoS ONE* 2014, 9, e112720.

144. McCaskill, M.L.; Rogan, E.; Thomas, R.D. Diallyl sulfide inhibits diethylstilbestrol induced DNA damage in human breast epithelial cells (MCF-10A). *Steroids* 2014, 92, 96–100.

145. Zhang, H.; Wang, K.; Lin, G.; Zhao, Z. Antitumor mechanisms of S-allyl mercaptocysteine for breast cancer therapy. *BMC Complement. Altern. Med.* 2014, 14, 270.

146. Bauer, D.; Mazzi, E.; Soliman, K.F.; Taka, E.; Oriaku, E.; Womble, T.; Darling-Reed, S. Diallyl disulfide inhibits TNF α -induced CCL2 release by MDA-MB-231 cells. *Anticancer Res.* 2014, 34, 2763–2770.

147. Hahm, E.R.; Singh, S.V. Diallyl trisulfide inhibits estrogen receptor- α activity in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2014, 144, 47–57.

148. Suddek, G.M. Allicin enhances chemotherapeutic response and ameliorates tamoxifen-induced liver injury in experimental animals. *Pharm. Biol.* 2014, 52, 1009–1014.

149. Huang, J.; Yang, B.; Xiang, T.; Peng, W.; Qiu, Z.; Wan, J.; Zhang, L.; Li, H.; Li, H.; Ren, G. Diallyl disulfide inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the beta-catenin signaling pathway. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015, 59, 1063–1075.

150. Ling, H.; Lu, L.F.; He, J.; Xiao, G.H.; Jiang, H.; Su, Q. Diallyl disulfide selectively causes checkpoint kinase-1 mediated G2/M arrest in human MGC803 gastric cancer cell line. *Oncol. Rep.* 2014, 32, 2274–2282.

151. Yin, X.; Zhang, R.; Feng, C.; Zhang, J.; Liu, D.; Xu, K.; Wang, X.; Zhang, S.; Li, Z.; Liu, X.; et al. Diallyl disulfide induces G2/M arrest and promotes apoptosis through the p53/p21 and MEK-ERK pathways in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncol. Rep.* 2014, 32, 1748–1756.

152. Yin, X.; Zhang, J.; Li, X.; Liu, D.; Feng, C.; Liang, R.; Zhuang, K.; Cai, C.; Xue, X.; Jing, F.; et al. DADS suppresses human esophageal xenograft tumors through RAF/MEK/ERK and mitochondria-dependent pathways. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 12422–12441.
153. Zhang, X.; Zhu, Y.; Duan, W.; Feng, C.; He, X. Allicin induces apoptosis of the MGC-803 human gastric carcinoma cell line through the p38 mitogen-activated protein kinase/caspase-3 signaling pathway. *Mol. Med. Rep.* 2015, 11, 2755–2760.
154. Kodali, R.T.; Eslick, G.D. Meta-analysis: Does garlic intake reduce risk of gastric cancer? *Nutr. Cancer* 2015, 67, 1–11.
155. Turati, F.; Pelucchi, C.; Guercio, V.; La Vecchia, C.; Galeone, C. Allium vegetable intake and gastric cancer: A case-control study and meta-analysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2015, 59, 171–179.
156. Tung, Y.C.; Tsai, M.L.; Kuo, F.L.; Lai, C.S.; Badmaev, V.; Ho, C.T.; Pan, M.H. Se-methyl-L-selenocysteine induces apoptosis via endoplasmic reticulum stress and the death receptor pathway in human colon adenocarcinoma COLO 205 cells. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 5008–5016.
157. Jikihara, H.; Qi, G.; Nozoe, K.; Hirokawa, M.; Sato, H.; Sugihara, Y.; Shimamoto, F. Aged garlic extract inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumor development by suppressing cell proliferation. *Oncol. Rep.* 2015, 33, 1131–1140.
158. Suda, S.; Watanabe, K.; Tanaka, Y.; Watanabe, K.; Tanaka, R.; Ogihara, J.; Ariga, T.; Hosono-Fukao, T.; Hosono, T.; Seki, T. Identification of molecular target of diallyl trisulfide in leukemic cells. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2014, 78, 1415–1417.
159. Jeong, J.W.; Park, S.; Park, C.; Chang, Y.C.; Moon, D.O.; Kim, S.O.; Kim, G.Y.; Cha, H.J.; Kim, H.S.; Choi, Y.W.; et al. N-benzyl-N-methyldecan-1-amine, a phenylamine derivative isolated from garlic cloves, induces G2/M phase arrest and apoptosis in U937 human leukemia cells. *Oncol. Rep.* 2014, 32, 373–381.
160. Jung, Y.; Park, H.; Zhao, H.Y.; Jeon, R.; Ryu, J.H.; Kim, W.Y. Systemic approaches identify a garlic-derived chemical, Z-ajoene, as a glioblastoma multiforme cancer stem cell-specific targeting agent. *Mol. Cells* 2014, 37, 547–553.
161. Jo, M.; Yun, H.M.; Park, K.R.; Park, M.H.; Lee, D.H.; Cho, S.H.; Yoo, H.S.; Lee, Y.M.; Jeong, H.S.; Kim, Y.; et al. Anti-cancer effect of thiaceconone through down regulation of peroxiredoxin6. *PLoS ONE* 2014, 9, e91508.
162. Wang, Z.; Xia, Q.; Cui, J.; Diao, Y.; Li, J. Reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance by diallyl trisulfide in a human osteosarcoma cell line. *Oncol. Rep.* 2014, 31, 2720–2726.
163. Ma, H.B.; Huang, S.; Yin, X.R.; Zhang, Y.; Di, Z.L. Apoptotic pathway induced by diallyl trisulfide in pancreatic cancer cells. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 193–203.
164. Shin, D.Y.; Kim, G.Y.; Hwang, H.J.; Kim, W.J.; Choi, Y.H. Diallyl trisulfide-induced apoptosis of bladder cancer cells is caspase-dependent and regulated by PI3K/Akt and JNK pathways. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2014, 37, 74–83.
165. Xu, Y.S.; Feng, J.G.; Zhang, D.; Zhang, B.; Luo, M.; Su, D.; Lin, N.M. S-allylcysteine, a garlic derivative, suppresses proliferation and induces apoptosis in human ovarian cancer cells in vitro. *Acta Pharmacol. Sin.* 2014, 35, 267–274.
166. Wu, Y.; Wu, Z.R.; Chen, P.; Yang-Li; Deng, W.R.; Wang, Y.Q.; Li, H.Y. Effect of the tyrosinase inhibitor (S)-N-trans-feruloyloctopamine from garlic skin on tyrosinase gene expression and melanine accumulation in melanoma cells. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015, 25, 1476–1478.
167. Lai, W.W.; Hsu, S.C.; Chueh, F.S.; Chen, Y.Y.; Yang, J.S.; Lin, J.P.; Lien, J.C.; Tsai, C.H.; Chung, J.G. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF-kappaB and matrix metalloproteinase-2/-9 signaling pathways. *Anticancer Res.* 2013, 33, 1941–1950.
168. Syed, D.N.; Adhami, V.M.; Khan, M.I.; Mukhtar, H. Inhibition of Akt/mTOR signaling by the dietary flavonoid fisetin. *Anticancer Agents Med. Chem.* 2013, 13, 995–1001.
169. Khan, N.; Syed, D.N.; Ahmad, N.; Mukhtar, H. Fisetin: A dietary antioxidant for health promotion. *Antioxid. Redox Signal.* 2013, 19, 151–162.
170. Inoue-Choi, M.; Oppeneer, S.J.; Robien, K. Reality check: There is no such thing as a miracle food. *Nutr. Cancer* 2013, 65, 165–168.
171. Perlman, S.; Hazan, Y.; Hagay, Z.; Appelman, Z.; Caspi, B. "Onion skin" sign in an ovarian mucinous cyst. *J. Clin. Ultrasound* 2013, 41, 63–64.
172. Arulseivan, P.; Wen, C.C.; Lan, C.W.; Chen, Y.H.; Wei, W.C.; Yang, N.S. Dietary administration of scallion extract effectively inhibits colorectal tumor growth: Cellular and molecular mechanisms in mice. *PLoS ONE* 2012, 7, e44658.
173. Zhang, Z.Y.; Wang, C.Z.; Wen, X.D.; Shoyama, Y.; Yuan, C.S. Role of saffron and its constituents on cancer chemoprevention. *Pharm. Biol.* 2013, 51, 920–924.
174. Gutheil, W.G.; Reed, G.; Ray, A.; Anant, S.; Dhar, A. Crocetin: An agent derived from saffron for prevention and therapy for cancer. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012, 13, 173–179.
175. Samarghandian, S.; Afshari, J.T.; Davoodi, S. Suppression of pulmonary tumor promotion and induction of apoptosis by crocus sativus L. Extraction. *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2011, 164, 238–247.
176. Samarghandian, S.; Borji, A.; Farahmand, S.K.; Afshari, R.; Davoodi, S. Crocus sativus L. (Saffron) stigma aqueous extract induces apoptosis in alveolar human lung cancer cells through caspase-dependent pathways activation. *BioMed Res. Int.* 2013, 2013, 417928.
177. Bathaie, S.Z.; Hoshyar, R.; Miri, H.; Sadeghizadeh, M. Anticancer effects of crocetin in both human adenocarcinoma gastric cancer cells and rat model of gastric cancer. *Biochem. Cell Biol.* 2013, 91, 397–403.
178. Hoshyar, R.; Bathaie, S.Z.; Sadeghizadeh, M. Crocin triggers the apoptosis through increasing the Bax/Bcl-2 ratio and caspase activation in human gastric adenocarcinoma, AGS, cells. *DNACellBiol.* 2013, 32, 50–57.
179. Amin, A.; Bajbouj, K.; Koch, A.; Gandesiri, M.; Schneider-Stock, R. Defective autophagosome formation in p53-null colorectal cancer reinforces crocin-induced apoptosis. *Int. J. Mol. Sci.* 2015, 16, 1544–1561.

180. D'Alessandro, A.M.; Mancini, A.; Lizzi, A.R.; De Simone, A.; Marroccella, C.E.; Gravina, G.L.; Tatone, C.; Festuccia, C. *Crocus sativus stigma extract and its major constituent crocin possess significant antiproliferative properties against human prostate cancer*. *Nutr. Cancer* 2013, 65, 930–942.
181. Festuccia, C.; Mancini, A.; Gravina, G.L.; Scarsella, L.; Llorens, S.; Alonso, G.L.; Tatone, C.; di Cesare, E.; Jannini, E.A.; Lenzi, A.; et al. *Antitumor effects of saffron-derived carotenoids in prostate cancer cell models*. *BioMed Res. Int.* 2014, 2014, 135048.
182. Xia, D. *Ovarian cancer HO-8910 cell apoptosis induced by crocin in vitro*. *Nat Prod Commun.* 2015, 10, 249–252.
183. Chryssanthi, D.G.; Dedes, P.G.; Karamanos, N.K.; Cordopatis, P.; Lamari, F.N. *Crocetin inhibits invasiveness of MDA-MB-231 breast cancer cells via downregulation of matrix metalloproteinases*. *Planta Med.* 2011, 77, 146–151.
184. Rezaee, R.; Mahmoudi, M.; Abnous, K.; Zamani, T.R.S.; Tabasi, N.; Hashemzaei, M.; Karimi, G. *Cytotoxic effects of crocin on MOLT-4 human leukemia cells*. *J. Complement. Integr. Med.* 2013, 10, 10. [
185. Geromichalos, G.D.; Papadopoulos, T.; Sahpazidou, D.; Sinakos, Z. *Safranal, a Crocus sativus L constituent suppresses the growth of K-562 cells of chronic myelogenous leukemia: In silico and in vitro study*. *Food Chem. Toxicol.* 2014, 74, 45–50.
186. Li, X.; Huang, T.; Jiang, G.; Gong, W.; Qian, H.; Zou, C. *Synergistic apoptotic effect of crocin and cisplatin on osteosarcoma cells via caspase induced apoptosis*. *Toxicol. Lett.* 2013, 221, 197–204.
187. Do, M.T.; Kim, H.G.; Choi, J.H.; Khanal, T.; Park, B.H.; Tran, T.P.; Jeong, T.C.; Jeong, H.G. *Antitumor efficacy of piperine in the treatment of human HER2-overexpressing breast cancer cells*. *Food Chem.* 2013, 141, 2591–2599.
188. Abdelhamed, S.; Yokoyama, S.; Refaat, A.; Ogura, K.; Yagita, H.; Awale, S.; Saiki, I. *Piperine enhances the efficacy of TRAIL-based therapy for triple-negative breast cancer cells*. *Anticancer Res.* 2014, 34, 1893–1899.
189. Greenshields, A.L.; Doucette, C.D.; Sutton, K.M.; Madera, L.; Annan, H.; Yaffe, P.B.; Knickle, A.F.; Dong, Z.M.; Hoskin, D.W. *Piperine inhibits the growth and motility of triple-negative breast cancer cells*. *Cancer Lett.* 2015, 357, 129–140.
190. Samykutty, A.; Shetty, A.V.; Dakshinamoorthy, G.; Bartik, M.M.; Johnson, G.L.; Webb, B.; Zheng, G.; Chen, A.X.; Kalyanasundaram, R.S.; Munirathinam, G. *Piperine, a bioactive component of pepper spice exerts therapeutic effects on androgen dependent and androgen independent prostate cancer cells*. *PLoS ONE* 2013, 8, e65889.
191. Ouyang, D.Y.; Zeng, L.H.; Pan, H.; Xu, L.H.; Wang, Y.; Liu, K.P.; He, X.H. *Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy*. *Food Chem. Toxicol.* 2013, 60, 424–430.
192. Makhov, P.; Golovine, K.; Canter, D.; Kutikov, A.; Simhan, J.; Corlew, M.M.; Uzzo, R.G.; Kolenko, V.M. *Co-administration of piperine and docetaxel results in improved anti-tumor efficacy via inhibition of CYP3A4 activity*. *Prostate* 2012, 72, 661–667.
193. Yaffe, P.B.; Doucette, C.D.; Walsh, M.; Hoskin, D.W. *Piperine impairs cell cycle progression and causes reactive oxygen species-dependent apoptosis in rectal cancer cells*. *Exp. Mol. Pathol.* 2013, 94, 109–114.
194. Yaffe, P.B.; Coombs, M.; Doucette, C.D.; Walsh, M.; Hoskin, D.W. *Piperine, an alkaloid from black pepper, inhibits growth of human colon cancer cells via g1 arrest and apoptosis triggered by endoplasmic reticulum stress*. *Mol. Carcinogen.* 2015, 54, 1070–1085.
195. Fofaria, N.M.; Kim, S.H.; Srivastava, S.K. *Piperine causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in melanoma cells through checkpoint kinase-1 activation*. *PLoS ONE* 2014, 9, e94298.
196. Zhang, J.; Zhu, X.; Li, H.; Li, B.; Sun, L.; Xie, T.; Zhu, T.; Zhou, H.; Ye, Z. *Piperine inhibits proliferation of human osteosarcoma cells via G2/M phase arrest and metastasis by suppressing MMP-2/-9 expression*. *Int. Immunopharmacol.* 2015, 24, 50–58.
197. Clark, R.; Lee, S.H. *Anticancer properties of capsaicin against human cancer*. *Anticancer Res.* 2016, 36, 837843.
198. Chakraborty, S.; Adhikary, A.; Mazumdar, M.; Mukherjee, S.; Bhattacharjee, P.; Guha, D.; Choudhuri, T.; Chattopadhyay, S.; Sa, G.; Sen, A.; et al. *Capsaicin-induced activation of p53-SMAR1 auto-regulatory loop down-regulates VEGF in non-small cell lung cancer to restrain angiogenesis*. *PLoS ONE* 2014, 9, e99743.
199. Lau, J.K.; Brown, K.C.; Dom, A.M.; Witte, T.R.; Thornhill, B.A.; Crabtree, C.M.; Perry, H.E.; Brown, J.M.; Ball, J.G.; Creel, R.G.; et al. *Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway*. *Apoptosis* 2014, 19, 1190–1201.
200. Chakraborty, S.; Mazumdar, M.; Mukherjee, S.; Bhattacharjee, P.; Adhikary, A.; Manna, A.; Chakraborty, S.; Khan, P.; Sen, A.; Das, T. *Restoration of p53/miR-34a regulatory axis decreases survival advantage and ensures Bax-dependent apoptosis of non-small cell lung carcinoma cells*. *FEBS Lett.* 2014, 588, 549–559.
201. Brown, K.C.; Witte, T.R.; Hardman, W.E.; Luo, H.; Chen, Y.C.; Carpenter, A.B.; Lau, J.K.; Dasgupta, P. *Capsaicin displays anti-proliferative activity against human small cell lung cancer in cell culture and nude mice models via the E2F pathway*. *PLoS ONE* 2010, 5, e10243.
202. Wu, T.T.; Peters, A.A.; Tan, P.T.; Roberts-Thomson, S.J.; Monteith, G.R. *Consequences of activating the calcium-permeable ion channel TRPV1 in breast cancer cells with regulated TRPV1 expression*. *Cell Calcium* 2014, 56, 59–67.
203. Kim, H.A.; Kim, M.S.; Kim, S.H.; Kim, Y.K. *Pepper seed extract suppresses invasion and migration of human breast cancer cells*. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 159–165.
204. Thoennissen, N.H.; O'Kelly, J.; Lu, D.; Iwanski, G.B.; La, D.T.; Abbassi, S.; Leiter, A.; Karlan, B.; Mehta, R.; Koeffler, H.P. *Capsaicin causes cell-cycle arrest and apoptosis in ER-positive and -negative breast cancer cells by modulating the EGFR/HER-2 pathway*. *Oncogene* 2010, 29, 285–296.
205. Meral, O.; Alpaya, M.; Kismali, G.; Kosova, F.; Cakir, D.U.; Pekcan, M.; Yigit, S.; Sel, T. *Capsaicin*

- inhibits cell proliferation by cytochrome c release in gastric cancer cells. *Tumour Biol.* 2014, 35, 6485–6492.
206. Park, S.Y.; Kim, J.Y.; Lee, S.M.; Jun, C.H.; Cho, S.B.; Park, C.H.; Joo, Y.E.; Kim, H.S.; Choi, S.K.; Rew, J.S. Capsaicin induces apoptosis and modulates MAPK signaling in human gastric cancer cells. *Mol. Med. Rep.* 2014, 9, 499–502.
207. Lee, G.R.; Jang, S.H.; Kim, C.J.; Kim, A.R.; Yoon, D.J.; Park, N.H.; Han, I.S. Capsaicin suppresses the migration of cholangiocarcinoma cells by down-regulating matrix metalloproteinase-9 expression via the AMPK-NF-kappaB signaling pathway. *Clin. Exp. Metastasis* 2014, 31, 897–907.
208. Wutka, A.; Palagani, V.; Barat, S.; Chen, X.; El, K.M.; Gotze, J.; Belahmer, H.; Zender, S.; Bozko, P.; Malek, N.P.; et al. Capsaicin treatment attenuates cholangio-carcinoma carcinogenesis. *PLoS ONE* 2014, 9, e95605.
209. Venier, N.A.; Yamamoto, T.; Sugar, L.M.; Adomat, H.; Fleshner, N.E.; Klotz, L.H.; Venkateswaran, V. Capsaicin reduces the metastatic burden in the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate model. *Prostate* 2015, 75, 1300–1311.
210. Venier, N.A.; Colquhoun, A.J.; Sasaki, H.; Kiss, A.; Sugar, L.; Adomat, H.; Fleshner, N.E.; Klotz, L.H.; Venkateswaran, V. Capsaicin: A novel radio-sensitizing agent for prostate cancer. *Prostate* 2015, 75, 113–125.
211. Mori, A.; Lehmann, S.; O’Kelly, J.; Kumagai, T.; Desmond, J.C.; Pervan, M.; McBride, W.H.; Kizaki, M.; Koeffler, H.P. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006, 66, 3222–3229.
212. Bozok, C.V.; Tezcanli, K.B.; Aktug, H.; Oltulu, F.; Taskiran, D. Capsaicin induced apoptosis and gene expression dysregulation of human acute lymphoblastic leukemia CCRF-CEM cells. *J. BUON* 2014, 19, 183–190.
213. Pramanik, K.C.; Fofaria, N.M.; Gupta, P.; Srivastava, S.K. CBP-mediated FOXO-1 acetylation inhibits pancreatic tumor growth by targeting SirT. *Mol. Cancer Ther.* 2014, 13, 687–698.
214. Skrzypski, M.; Sassek, M.; Abdelmessih, S.; Mergler, S.; Grotzinger, C.; Metzke, D.; Wojciechowicz, T.; Nowak, K.W.; Strowski, M.Z. Capsaicin induces cytotoxicity in pancreatic neuroendocrine tumor cells via mitochondrial action. *Cell Signal.* 2014, 26, 41–48.
215. Clark, R.; Lee, J.; Lee, S.H. Synergistic Anticancer Activity of Capsaicin and 3,30-Diindolylmethane in Human Colorectal Cancer. *J. Agric. Food Chem.* 2015, 63, 4297–4304.
216. Gilardini, M.M.; D’Eliseo, D.; Cirone, M.; Di Renzo, L.; Faggioni, A.; Santoni, A.; Velotti, F. Capsaicin-mediated apoptosis of human bladder cancer cells activates dendritic cells via CD91. *Nutrition* 2015, 31, 578–581.
217. Petiwala, S.M.; Johnson, J.J. Diterpenes from rosemary (*Rosmarinus officinalis*): Defining their potential for anti-cancer activity. *Cancer Lett.* 2015, 367, 93–102.
218. Gonzalez-Vallinas, M.; Molina, S.; Vicente, G.; de la Cueva, A.; Vargas, T.; Santoyo, S.; Garcia-Risco, M.R.; Fornari, T.; Reglero, G.; Ramirez, D.M.A. Antitumor effect of 5-fluorouracil is enhanced by rosemary extract in both drug sensitive and resistant colon cancer cells. *Pharmacol. Res.* 2013, 72, 61–68.
219. Gonzalez-Vallinas, M.; Molina, S.; Vicente, G.; Zarza, V.; Martin-Hernandez, R.; Garcia-Risco, M.R.; Fornari, T.; Reglero, G.; Ramirez, D.M.A. Expression of microRNA-15b and the glycosyltransferase GCNT3 correlates with antitumor efficacy of Rosemary diterpenes in colon and pancreatic cancer. *PLoS ONE* 2014, 9, e98556.
220. Park, K.W.; Kundu, J.; Chae, I.G.; Kim, D.H.; Yu, M.H.; Kundu, J.K.; Chun, K.S. Carnosol induces apoptosis through generation of ROS and inactivation of STAT3 signaling in human colon cancer HCT116 cells. *Int. J. Oncol.* 2014, 44, 1309–1315.
221. Gonzalez-Vallinas, M.; Molina, S.; Vicente, G.; Sanchez-Martinez, R.; Vargas, T.; Garcia-Risco, M.R.; Fornari, T.; Reglero, G.; Ramirez, D.M.A. Modulation of estrogen and epidermal growth factor receptors by rosemary extract in breast cancer cells. *Electrophoresis* 2014, 35, 1719–1727.
222. Park, S.Y.; Song, H.; Sung, M.K.; Kang, Y.H.; Lee, K.W.; Park, J.H. Carnosic acid inhibits the epithelial-mesenchymal transition in B16F10 melanoma cells: A possible mechanism for the inhibition of cell migration. *Int. J. Mol. Sci.* 2014, 15, 12698–12713.
223. Jung, K.J.; Min, K.J.; Bae, J.H.; Kwon, T.K. Carnosic acid sensitized TRAIL-mediated apoptosis through down-regulation of c-FLIP and Bcl-2 expression at the post translational levels and CHOP-dependent up-regulation of DR5, Bim, and PUMA expression in human carcinoma caki cells. *Oncotarget* 2015, 6, 1556–1568.
224. Petiwala, S.M.; Berhe, S.; Li, G.; Puthenveetil, A.G.; Rahman, O.; Nonn, L.; Johnson, J.J. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) extract modulates CHOP/GADD153 to promote androgen receptor degradation and decreases xenograft tumor growth. *PLoS ONE* 2014, 9, e89772.
225. Ishida, Y.; Yamasaki, M.; Yukizaki, C.; Nishiyama, K.; Tsubouchi, H.; Okayama, A.; Kataoka, H. Carnosol, rosemary ingredient, induces apoptosis in adult T-cell leukemia/lymphoma cells via glutathione depletion: Proteomic approach using fluorescent two-dimensional differential gel electrophoresis. *Hum. Cell* 2014, 27, 68–77.
226. Gao, Q.; Liu, H.; Yao, Y.; Geng, L.; Zhang, X.; Jiang, L.; Shi, B.; Yang, F. Carnosic acid induces autophagic cell death through inhibition of the Akt/mTOR pathway in human hepatomacells. *JAppl. Toxicol.* 2015, 35, 485–492.
227. Koh, T.; Murakami, Y.; Tanaka, S.; Machino, M.; Onuma, H.; Kaneko, M.; Sugimoto, M.; Soga, T.; Tomita, M.; Sakagami, H. Changes of metabolic profiles in an oral squamous cell carcinoma cell line induced by eugenol. *In Vivo* 2013, 27, 233–243.
228. Al-Sharif, I.; Remmal, A.; Aboussekhra, A. Eugenol triggers apoptosis in breast cancer cells through E2F1/ survivin down-regulation. *BMC Cancer* 2013, 13, 600.
229. Hussain, A.; Brahmhatt, K.; Priyani, A.; Ahmed, M.; Rizvi, T.A.; Sharma, C. Eugenol enhances the chemotherapeutic potential of gemcitabine and induces anticarcinogenic and anti-inflammatory activity in human cervical cancer cells. *Cancer Biother. Radiopharm.* 2011, 26, 519–527.

230. Dwivedi, V.; Shrivastava, R.; Hussain, S.; Ganguly, C.; Bharadwaj, M. Comparative anticancer potential of clove (*Syzygium aromaticum*)—An Indian spice—Against cancer cell lines of various anatomical origin. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2011, 12, 1989–1993.
231. Liu, H.; Schmitz, J.C.; Wei, J.; Cao, S.; Beumer, J.H.; Strychor, S.; Cheng, L.; Liu, M.; Wang, C.; Wu, N.; et al. Clove extract inhibits tumor growth and promotes cell cycle arrest and apoptosis. *OncolRes* 2014, 21, 247–259.
232. Iwano, H.; Ujita, W.; Nishikawa, M.; Ishii, S.; Inoue, H.; Yokota, H. Effect of dietary eugenol on xenobiotic metabolism and mediation of UDP-glucuronosyltransferase and cytochrome P450 1A1 expression in rat liver. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2014, 65, 241–244.
233. Su, L.; Chen, X.; Wu, J.; Lin, B.; Zhang, H.; Lan, L.; Luo, H. Galangin inhibits proliferation of hepatocellular carcinoma cells by inducing endoplasmic reticulum stress. *Food Chem. Toxicol.* 2013, 62, 810–816.
234. Wang, Y.; Wu, J.; Lin, B.; Li, X.; Zhang, H.; Ding, H.; Chen, X.; Lan, L.; Luo, H. Galangin suppresses HepG2 cell proliferation by activating the TGF-beta receptor/Smad pathway. *Toxicology* 2014, 326, 9–17.
235. Choi, Y.J.; Lee, Y.H.; Lee, S.T. Galangin and kaempferol suppress phorbol-12-myristate-13-acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression in human fibrosarcoma HT-1080 cells. *Mol Cells* 2015, 38, 151–155.
236. Ha, T.K.; Kim, M.E.; Yoon, J.H.; Bae, S.J.; Yeom, J.; Lee, J.S. Galangin induces human colon cancer cell death via the mitochondrial dysfunction and caspase-dependent pathway. *Exp. Biol. Med.* 2013, 238, 1047–1054.
237. Zhang, W.; Tang, B.; Huang, Q.; Hua, Z. Galangin inhibits tumor growth and metastasis of B16F10 melanoma. *J. Cell. Biochem.* 2013, 114, 152–161.
238. Tang, E.L.; Rajarajeswaran, J.; Fung, S.Y.; Kanthimathi, M.S. Antioxidant activity of *Coriandrum sativum* and protection against DNA damage and cancer cell migration. *BMC Complement. Altern. Med.* 2013, 13, 347.
239. Jana, S.; Patra, K.; Sarkar, S.; Jana, J.; Mukherjee, G.; Bhattacharjee, S.; Mandal, D.P. Antitumorogenic potential of linalool is accompanied by modulation of oxidative stress: An in vivo study in sarcoma-180 solid tumor model. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 835–848.
240. Fuke, Y.; Hishinuma, M.; Namikawa, M.; Oishi, Y.; Matsuzaki, T. Wasabi-derived 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate induces apoptosis in human breast cancer by possible involvement of the NF-kappa b pathways. *Nutr. Cancer* 2014, 66, 879–887.
241. Zhou, L.; Lu, Y.; Yang, G.; Wu, J. Research on tumorigenicity of cinnamaldehyde in melanoma cell lines and its mechanism. *Tumour Biol.* 2014, 35, 5717–5722.
242. Qin, B.; Panicker, K.S.; Anderson, R.A. Cinnamon polyphenols attenuate the hydrogen peroxide-induced down regulation of S100beta secretion by regulating sirtuin 1 in C6 rat glioma cells. *Life Sci.* 2014, 102, 72–79.
243. Yu, C.; Liu, S.L.; Qi, M.H.; Zou, X. Cinnamaldehyde/chemotherapeutic agents interaction and drug-metabolizing genes in colorectal cancer. *Mol. Med. Rep.* 2014, 9, 669–676.
244. Kim, J.E.; Son, J.E.; Jeong, H.; Kim, D.J.; Seo, S.G.; Lee, E.; Lim, T.G.; Kim, J.R.; Kimbung, Y.R.; Chen, H.; et al. A novel cinnamon-related natural product with pim-1 inhibitory activity inhibits leukemia and skin cancer. *Cancer Res.* 2015, 75, 2716–2728.
245. Assadollahi, V.; Gholami, M.; Zendedel, A. C. Zeylanicum aqueous extract induced apoptosis in the human myelocytic leukemia cell line (THP-1). *Bratisl. Med. J.* 2015, 116, 132–135.
246. Kim, C.; Cho, S.K.; Kapoor, S.; Kumar, A.; Vali, S.; Abbasi, T.; Kim, S.H.; Sethi, G.; Ahn, K.S. Beta-Caryophyllene oxide inhibits constitutive and inducible STAT3 signaling pathway through induction of the SHP-1 protein tyrosine phosphatase. *Mol. Carcinog.* 2014, 53, 793–806.
247. Fan, K.; Li, X.; Cao, Y.; Qi, H.; Li, L.; Zhang, Q.; Sun, H. Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. *Anticancer Drugs* 2015, 26, 813–823.
248. Das, L.; Acharya, A.; Berry, D.L.; Sen, S.; Williams, E.; Permaul, E.; Sengupta, A.; Bhattacharya, S.; Saha, T. Antioxidative effects of the spice cardamom against non-melanoma skin cancer by modulating nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and NF-kappa B signalling pathways. *Br. J. Nutr.* 2012, 108, 984–997.
249. Qiblawi, S.; Dhanarasu, S.; Faris, M.A. Chemopreventive effect of cardamom (*Elettaria cardamomum* L.) against benzo(alpha)pyrene-induced forestomach papillomagenesis in Swiss Albino mice. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2015, 34, 95–104.
250. Fischer, U.A.; Carle, R.; Kammerer, D.R. Identification and quantification of phenolic compounds from pomegranate (*Punica granatum* L.) peel, mesocarp, aril and differently produced juices by HPLC-DAD-ESI/MSn. *Food Chem.* 2011, 127, 807–821.
251. Chiu, H.W.; Fang, W.H.; Chen, Y.L.; Wu, M.D.; Yuan, G.F.; Ho, S.Y.; Wang, Y.J. Monascus piloin enhances the radiation sensitivity of human prostate cancer cells by stimulating endoplasmic reticulum stress and inducing autophagy. *PLoS ONE* 2012, 7, e40462.
252. Yong, Y.; Matthew, S.; Wittwer, J.; Pan, L.; Shen, Q.; Kinghorn, A.D.; Swanson, S.M.; de Blanco, E. Dichamanetin inhibits cancer cell growth by affecting ROS-related signaling components through mitochondrial-mediated apoptosis. *Anticancer Res.* 2013, 33, 5349–5355.
253. Yeap, S.K.; Abu, N.; Mohamad, N.E.; Beh, B.K.; Ho, W.Y.; Ebrahimi, S.; Yusof, H.M.; Ky, H.; Tan, S.W.; Alitheen, N.B. Chemopreventive and immunomodulatory effects of *Murraya koenigii* aqueous extract on 4T1 breast cancer cell-challenged mice. *BMC Complement. Altern. Med.* 2015, 15, 306.
254. Siviero, A.; Gallo, E.; Maggini, V.; Gori, L.; Mugelli, A.; Firenzuoli, F.; Vannacci, A. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability. *J. Herb. Med.* 2015, 5, 57–70.
255. Prasad, S.; Tyagi, A.K.; Aggarwal, B.B. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: The golden pigment from golden spice. *Cancer Res. Treat.* 2014, 46, 2–18.
256. Alkharfy, K.M.; Ahmad, A.; Khan, R.; Al-Shagha, W.M. Pharmacokinetic plasma behaviors of intravenous and oral bioavailability of thymoquinone in a rabbit model. *J. Drug Metab.* 2015, 40, 319–323.
257. Shen, L.; Liu, C.C.; An, C.Y.; Ji, H.F. How does curcumin work with poor bioavailability? Clues from

- experimental and theoretical studies. *Sci. Rep.* 2016, 6, 20872.
258. Kumar, S.; Kesharwani, S.S.; Mathur, H.; Tyagi, M.; Bhat, G.J.; Tummala, H. Molecular complexation of curcumin with pH sensitive cationic copolymer enhances the aqueous solubility, stability and bioavailability of curcumin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, 82, 86–96.
259. Kumar, A.; Ahuja, A.; Ali, J.; Baboota, S. Curcumin-loaded lipid nanocarrier for improving bioavailability, stability and cytotoxicity against malignant glioma cells. *Drug Deliv.* 2016, 23, 214–229.
260. Teixeira, C.; Mendonca, L.M.; Bergamaschi, M.M.; Queiroz, R.; Souza, G.; Antunes, L.; Freitas, L. Microparticles containing curcumin solid dispersion: Stability, bioavailability and anti-inflammatory activity. *AAPS PharmSciTech* 2016, 17, 252–261.
261. Banerjee, S.; Ali, S.; Wang, Z.; Azmi, A.; Ahmad, A.; Padhye, S.; Sarkar, F.H. Evidence for anti-tumor activity and improved bioavailability of a novel curcumin analog-CDF against pancreatic tumors in vivo. *Pancreas* 2010, 39, 1309–1310.
262. Azmi, A.S.; Padhye, S.; Banerjee, S.; Aboukameel, A.; Sarkar, F.H.; Mohammad, R.M. Novel analogs of dietary thymoquinone with superior bioavailability and anti-tumor activity against GI cancers. *Cancer Res.* 2011, 7, 3706
263. Deol, P.K.; Kaur, I.P. Improving the therapeutic efficiency of ginger extract for treatment of colon cancer using a suitably designed multiparticulate system. *J. Drug Target.* 2013, 21, 855–865.
264. Zhu, Y.; Zhang, J.J.; Zheng, Q.F.; Wang, M.M.; Deng, W.W.; Li, Q.; Firempong, C.K.; Wang, S.L.; Tong, S.S.; Xu, X.M.; et al. In vitro and in vivo evaluation of capsaicin-loaded microemulsion for enhanced oral bioavailability. *J. Sci. Food Agric.* 2015, 95, 2678–2685.
265. Hurley, J.D.; Rollyson, W.D.; Stover, C.A.; Brown, K.C.; Perry, H.E.; Stevenson, C.D.; Crabtree, C.M.; Dom, A.M.; Lau, J.K.; Witte, T.R.; et al. Bioavailability and anti-tumor activity of capsaicin in human small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2015, 75, 1678.
266. Zhu, Y.; Wang, M.M.; Zhang, J.J.; Peng, W.; Firempong, C.K.; Deng, W.W.; Wang, Q.L.; Wang, S.C.; Shi, F.; Yu, J.N.; et al. Improved oral bioavailability of capsaicin via liposomal nanoformulation: Preparation, in vitro drug release and pharmacokinetics in rats. *Arch. Pharm. Res.* 2015, 38, 512–521.
267. Zhu, Y.; Peng, W.; Zhang, J.J.; Wang, M.M.; Firempong, C.K.; Feng, C.L.; Liu, H.F.; Xu, X.M.; Yu, J.N. Enhanced oral bioavailability of capsaicin in mixed polymeric micelles: Preparation, in vitro and in vivo evaluation. *J. Funct. Foods* 2014, 8, 358–366.
268. Shao, B.; Cui, C.; Ji, H.Y.; Tang, J.L.; Wang, Z.Y.; Liu, H.M.; Qin, M.N.; Li, X.; Wu, L.H. Enhanced oral bioavailability of piperine by self-emulsifying drug delivery systems: In vitro, in vivo and in situ intestinal permeability studies. *Drug Deliv.* 2015, 22, 740–747.
269. Lopez-Lazaro, M. Anticancer and carcinogenic properties of curcumin: Considerations for its clinical development as a cancer chemopreventive and chemotherapeutic agent. *Mol. Nutr. Food Res.* 2008, 52 (Suppl. 1), S103–S127.
270. Ahsan, H.; Hadi, S.M. Strand scission in DNA induced by curcumin in the presence of Cu(II). *Cancer Lett.* 1998, 124, 23–30.
271. Nair, J.; Strand, S.; Frank, N.; Knauff, J.; Wesch, H.; Galle, P.R.; Bartsch, H. Apoptosis and age-dependant induction of nuclear and mitochondrial etheno-DNA adducts in Long-Evans Cinnamon (LEC) rats: Enhanced DNA damage by dietary curcumin upon copper accumulation. *Carcinogenesis* 2005, 26, 1307–1315.
272. Farag, S.E.; Abo-Zeid, M. Degradation of the natural mutagenic compound saffrole in spices by cooking and irradiation. *Nahrung* 1997, 41, 359–361.
273. Margină, D.; Ilie, M.; Grădinaru, D.; Androutsopoulos, V.P.; Kouretas, D.; Tsatsakis, A.M. Natural products—Friends or foes? *Toxicol. Lett.* 2015, 236, 154–167.
274. Bordia, A.; Verma, S.K.; Srivastava, K.C. Effect of ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) and fenugreek (*Trigonella foenumgraecum* L.) on blood lipids, blood sugar and platelet aggregation in patients with coronary artery disease. *Prostaglandins Leukot. Essent.* 1997, 56, 379–384.
275. Rose, K.D.; Croissant, P.D.; Parliament, C.F.; Levin, M.B. Spontaneous spinal epidural hematoma with associated platelet dysfunction from excessive garlic ingestion: A case report. *Neurosurgery* 1990, 26, 880–882.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

Πρωτότυπων εργασιών βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ανασκοπήσεων σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Ενδιαφερόντων περιστατικών για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

Ειδικά θέματα γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

Γράμματα αναγνωστών έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Χορηγοί



