



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Τα οφέλη του *Cistus creticus* L. στην υγεία του ανθρώπου».



Αλέξανδρος Κεμάλης

Παναγιώτης Κεμάλης

ΑΜ: 2158 - 2157

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Αντωνέλλα Ψαρουδάκη

ΣΗΤΕΙΑ, Σεπτέμβριος, 2020



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS

for the Undergraduate Degree

“The benefits of *Cistus creticus* on human health”.



Alexandros Kemalis

Panagiotis Kemalis

YD: 2158 - 2157

Supervisor: Antonella Psaroudaki

SITIA, September 2020

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Ευχαριστίες ή Αφιέρωση

Θα θέλαμε να ευχαριστήσουμε θερμά, την κυρία Ψαρουδάκη Αντωνέλλα , υπεύθυνη καθηγήτρια για την πτυχιακή μας εργασία, για την πολύτιμη βοήθεια της για την συγγραφή αυτής, για την συνεχή συνδρομή της στην επίβλεψη, καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές της και την αμέριστη στήριξη και καθοδήγησή της, σε όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής. Επίσης θα θέλαμε να αφιερώσουμε την πτυχιακή μας εργασία στους γονείς μας που μας συμπαραστάθηκαν όλα τα χρόνια της φοίτησής μας στο Τ.Ε.Ι Κρήτης.

Περίληψη

Οι επιπτώσεις των χρόνιων και εκφυλιστικών ασθενειών στην ανθρώπινη υγεία ποικίλλουν, και παρά την τεχνολογική πρόοδο των τελευταίων 50 ετών, ολοκληρωμένες και αποτελεσματικές θεραπείες για ασθένειες όπως ο καρκίνος και η νόσος του Alzheimer (AD), δεν υφίστανται, και κατά συνέπεια, το παγκόσμιο κόστος νοσηλείας αυξάνεται συστηματικά. Βάσει αυτών των γενικεύσεων, και δεδομένης της αυξανόμενης τάσης για εύρεση φυσικών λύσεων, η παγκόσμια ιατρική έρευνα επικεντρώνεται τώρα στην αναζήτηση και χρήση φυσικών ουσιών με ιστορικά αναφερόμενα οφέλη, στοχεύοντας τόσο στην πρόληψη, όσο και στη θεραπεία ασθενειών. Η προαναφερθείσα αυξανόμενη τάση, προκαλείται κυρίως από την ανάγκη εύρεσης φαρμακευτικών ενώσεων με λίγες παρενέργειες, στις οποίες επίσης οι γνωστοί και υπεύθυνοι για πολλές ασθένειες, παθογόνοι μικροοργανισμοί, δεν έχουν ακόμη αποκτήσει ανοσία. Η επιρροή της διατροφής στην πρόληψη, θεραπεία, ή και συμβολή στην εμφάνιση επικείμενων νόσων, θεωρείται στις μέρες μας καιρία. Φυσικές ενώσεις που προέρχονται από τρόφιμα, ασκούν συγκεκριμένες, ποικίλες και συστηματικές δράσεις, μέσω μηχανισμών που εξακολουθούν να παραμένουν ασαφείς και μερικώς άγνωστοι. Οι ευεργετικές αυτές δράσεις, μπορεί να είναι απόρροια συνεργατικής φύσης διάφορων ουσιών, ή ακόμα και μεμονωμένες, βασιζόμενες στην αποκλειστική δράση μιας και μόνο ουσίας. Το *Cistus* είναι ένα από τα θεραπευτικά φυτά που ερευνώνται, καθώς υπάρχουν εκτενείς ιστορικές αναφορές για τις ευεργετικές τους δράσεις στην ανθρώπινη υγεία. Ο αρχικός σκοπός αυτής της εργασίας, ήταν η βιβλιογραφική και ιστορική εξέταση του φυτού *Cistus creticus*, που αποτελεί ένα από τα περίπου 20 συνολικά είδη του γένους *Cistus*. Το φυτό αυτό, αυτοφύεται στην Ελλάδα, και συναντάται συχνά στην Κρήτη. Ο δευτερεύων στόχος της εργασίας, ήταν η αξιολόγηση και παρουσίαση των επιστημονικών ευρημάτων, που αποδεικνύουν την πληθώρα, των επωφελομένων για την υγεία του ανθρώπου, δράσεων, του φυτού αυτού.

Λέξεις – Κλειδιά: *Cistus creticus*, μεταβολίτες, τερπένια, λάβδανο, βιολογική δράση, υγεία

Abstract

The effects of chronic and degenerative diseases on human health vary, and despite technological progress over the last 50 years, comprehensive and effective treatments for chronic and degenerative diseases, such as cancer and Alzheimer's disease (AD), are considered inadequate and scarce. Consequently, the global cost of medicare and hospitalization increases systematically for such diseases. Following these generalizations, and given the growing focus on identifying natural solutions, global medical research is now focusing on investigating and utilizing natural substances with historically reported benefits, aiming both at the prevention and treatment of chronic and acute diseases. The aforementioned increasing trend is raised by the necessity of finding medicinal compounds with few side effects, and in which the known and responsible for numerous diseases, pathogenic microorganisms, have not yet acquired immunity to. Nutrition is one of the main factors aiding at the prevention, or even resulting in the predisposition, of disease. Natural compounds derived from foods, exert specific, varied, and systemic actions, through alleged mechanisms that still remain elusive. These beneficial actions can be multifactorial, i.e. collaborative, or even compound-specific. *Cistus* is one of the alleged therapeutic plants under investigation, as it has been long reported to confer beneficial effects to human health. *Cistus creticus*, which is one of the approximately 20 total species belonging to this genus, thrives primarily and almost exclusively on the island of Crete. The initial purpose of this work was the bibliographical and historical examination of the plant *Cistus creticus*. Subsequently, the secondary aim was the evaluation and presentation of the scientific findings, demonstrating the plethora of the potential, health-enhancing action of this plant.

Keywords: *Cistus creticus*, metabolites, terpenoids, labdanum, biological action, health

Πίνακας Περιεχομένων

Περίληψη	3
Abstract.....	4
Κατάλογος Εικόνων	6
Κατάλογος Πινάκων	7
Συντομογραφίες.....	8
Εισαγωγή	9
Κεφάλαιο 1- Το φυτό <i>Cistus creticus</i>	11
1.1 Ιστορία του φυτού	11
1.2 Φυσιολογία	15
1.3 Παραγόμενες φυτοχημικές ουσίες.....	19
Κεφάλαιο 2- Οφέλη του <i>Cistus creticus</i> στην υγεία	25
2.1 Ιστορική χρήση.....	26
2.2. Αντιμικροβιακή Δράση	29
2.3 Αντιοξειδωτική Δράση	36
2.5 Αντιφλεγμονώδης Δράση	44
2.7 Αντι-καρκινική Δράση	51
Κεφάλαιο 3- Συζήτηση- Συμπεράσματα-Προτάσεις.....	56
Βιβλιογραφία	60
Ξένη Βιβλιογραφία.....	60
Ελληνική Βιβλιογραφία.....	70

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. – Ταξινόμηση του γένους <i>Cistus</i>	12
Εικόνα 2.- Λαδανιστήριο επικαλυμμένο με λάδανο.....	13
Εικόνα 3.- Μικρογραφήματα ηλεκτρονικής σάρωσης των ανωτέρων και χαμηλότερων επιφανειών από χειμερινά (Α,Γ) και θερινά (Β,Δ) φύλλα του <i>Cistus creticus</i>	15
Εικόνα 4.- Εικόνα της εκκρινόμενης ρητίνης από τα αδενικά τριχώματα. Από: Falara et al. (2008)	16
Εικόνα 5.- Το φυτό <i>Cistus creticus</i> (<i>Cistus creticus</i> subsp <i>creticus</i> .) Από: Kuchta et al. (2020)	16
Εικόνα 6.- Η δομή του ισοπρενίου.	21
Εικόνα 7.- Παραδείγματα γνωστών τερπενοειδών.....	23
Εικόνα 8. Τοιχογραφία του "γαλάζιου πουλιού" (~1550 π.Χ.).....	26
Εικόνα 9.- Χειρογραφική απεικόνιση του <i>Cistus</i>	28
Εικόνα 10.- Φωτογραφία του <i>Cistus laurifolius</i>	30
Εικόνα 11.- Δερματολογικό εξάνθημα έπειτα από μόλυνση από το βακτήριο <i>Borrelia burgdorferi</i> . Από: Wikipedia.org.....	34
Εικόνα 12.- Σχηματικό διάγραμμα της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από οξειδωτικό στρες.....	37
Εικόνα 13.- Αντίδραση του ABTS+ σε επαφή με αντιοξειδωτική ουσία κατά την δοκιμή TEAC.....	38
Εικόνα 14.- Αναγωγή του DPPH• με αντιοξειδωτική ουσία.....	39
Εικόνα 15.- Γραφιστική απεικόνιση των παραγόντων και του ρόλου της χρόνιας φλεγμονής (SCI), στην εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων.....	45
Εικόνα 16.- Αντι-χολινηστερική δράση των εκχυλισμάτων <i>Cistus creticus</i> (CC), <i>Cistus salvifolius</i> (CS), <i>Cistus libanotis</i> (CL), <i>Cistus monspeliensis</i> (CM) και <i>Cistus villosus</i> (CV), έναντι των AChE και BChE.....	50

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1.- Κατηγοριοποίηση Τερπενοειδών.....	22
---	----

Συντομογραφίες

UV Ultraviolet-Υπεριώδης Ακτινοβολία

DPPH 1,1 διφαινυλ-2-πικρυλυδραζύλιο

MDA μηλονική διαλδεϋδη

ORAC Oxygen radical absorbance capacity

TBARS Thiobarbituric acid reactive substances

FCR Αντιδραστήριο Folin–Ciocalteu

EGCG Epicatechin-3-gallate

ROS Reactive oxygen species, δραστικές ρίζες οξυγόνου

RNS Reactive nitrogen species, δραστικές ρίζες αζώτου

NO Νιτρικό οξείδιο

IC₅₀ Half maximal inhibitory concentration

SOD Superoxide dismutase

CAT Catalase

GPx Glutathione peroxidase

TEAC Trolox equivalent antioxidant capacity

FRAP Ferric Reducing Antioxidant Power Assay

AD Νόσος Αλτσχάιμερ

Ab βήτα-αμυλοειδές

AChE Ακετυλοχολινεστεράση

BChE Βουτυρυλοχολινεστεράση

Εισαγωγή

Η διαρκώς αυξανόμενη υιοθέτηση του Δυτικού τρόπου ζωής, συμπεριλαμβανομένων και των διατροφικών συνηθειών που αυτός επιτάσσει και υπαγορεύει, έχουν επιβεβαιωμένα μερικώς ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη αλλά και εδραίωση μεταβολικών, νευροεκφυλιστικών και κακοηθών νόσων, καθώς και για τη αυξημένη ευαισθησία σε μικροβιακές λοιμώξεις.

Ως απόρροια των παραπάνω, τόσο το κρατικό, όσο και το ιδιωτικό κόστος νοσηλείας συνεχώς αυξάνονται, με παράλληλη και επακόλουθη μείωση της συνολικής ποιότητας ζωής των πολιτών των ανεπτυγμένων χωρών. Τα τελευταία έτη γίνεται ολοένα και περισσότερο επιτακτική η αναζήτηση νέων, καινοτόμων, αλλά και βιώσιμων, από οικονομική, βιοτική και περιβαλλοντική άποψη, λύσεων. Για τους λόγους αυτούς, η επιστήμη πλέον έχει στρέψει το βλέμμα της σε φυσικά τρόφιμα αλλά και φυτά, με σκοπό την παραγωγή προϊόντων που θα συμβάλλουν όχι μόνο στη πρόληψη, αλλά και στην μερική θεραπεία των προαναφερθέντων νοσημάτων, χωρίς τις παρενέργειες που συχνά συνοδεύουν τις συνήθεις φαρμακολογικές παρεμβάσεις.

Το *Cistus* είναι ένα γένος πολυετών φυτών που αναπτύσσονται σε ανοικτά, άγονα και μερικώς άνυδρα εδάφη. Είναι ενδημικά στην περιοχή της Μεσογείου, την Δυτική Αφρική, και την Ασία (Kilic et al., 2019; Kuchta et al., 2020; Rauwald et al., 2019). Το γένος *Cistus* αποτελείται από περίπου 20 διαφορετικά είδη τα οποία δημιουργήθηκαν λόγω γενετικών πολυμορφισμών, αλλά και πιθανών υβριδισμών μεταξύ των ειδών (Loizzo et al., 2013), και χαρακτηρίζονται από λευκό ή ροζέ-μωβ χρωματισμό στα πέταλά τους.

Τα φυτά αυτά παρουσιάζουν αυξημένη αντοχή σε αντίξοες περιβαλλοντικές συνθήκες, όπως αυξημένη θερμοκρασία (Stepień et al., 2018) μέσω συγκεκριμένων ανεπτυγμένων μηχανισμών του φυλλώματος και του σπόρου τους (Papaefthimiou et al., 2014), και ανευρίσκονται σε υψομετρικό εύρος από το επίπεδο θάλασσας, έως και 800 μέτρα (Ait Lahcen et al., 2020).

Από φυτο-φυσιολογική άποψη, το χαρακτηριστικότερο γνώρισμά τους, είναι η ύπαρξη πλήθους ακανόνιστων τριχών στο φύλλωμα, στον κορμό αλλά και στους κάλυκες τους, συμπεριλαμβανόμενων μη-αδενικών τριχωμάτων (Papaefthimiou et al., 2014). Τα αδενικά τους τριχώματα ωστόσο, παράγουν ένα χαρακτηριστικό είδος ρητίνης, της οποίας η φαρμακευτική χρήση περιγράφεται κατά τη διάρκεια των αρχαίων, βυζαντινών αλλά και νεότερων περιόδων, έως και τον 17^ο αιώνα μ.Χ. (Rauwald et al., 2019). Είναι επίσης ωφέλιμο να αναφερθεί πως το εκχύλισμα του φυλλώματός τους, καθώς και το πτητικό τους έλαιο, παρουσιάζουν σημαντική αντιφλεγμονώδη, αντιοξειδωτική, αντικαρκινική, αντιμικροβιακή, αντιμυκητιακή δράση (Abu-Orabi et al., 2020; Akkol et al., 2012; Hickl et al., 2018; Kilic et al., 2019; Kuchta et al., 2020; Loizzo et al., 2013; Mastino et al., 2018; Rauwald et al., 2010, 2019; Skorić et al., 2012; Stępień et al., 2018; Vitali et al., 2011), αλλά και θεραπευτική δράση έναντι του στοματικού έλκους (Yeşilada et al., 1999; Yeşilada, Gürbüz, et al., 1997).

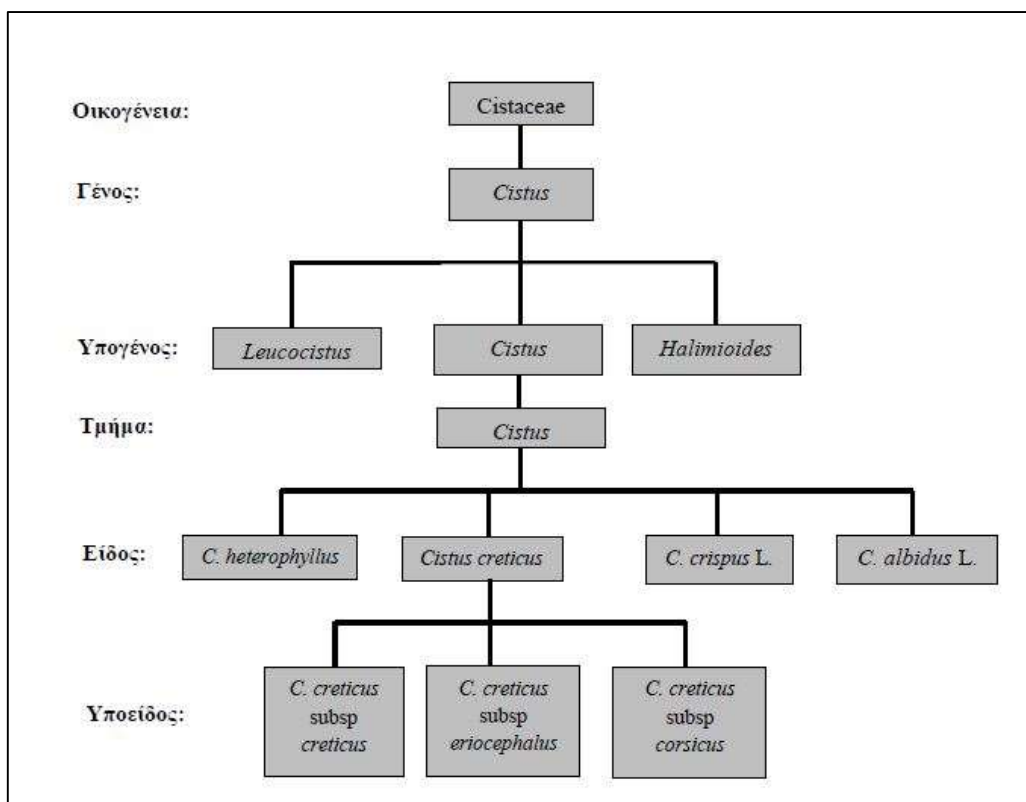
Οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί δράσεως δεν έχουν ακόμη ερευνηθεί πλήρως και παραμένουν ασαφείς, ωστόσο εικάζεται πως υπεύθυνες για αυτές τις δράσεις είναι διάφορες φυτοχημικές ουσίες που αποτελούν την άμυνα του φυτού σε καταστάσεις στρες. Πιο συγκεκριμένα, στα παράγωγα του φυτού που προαναφέρθηκαν, έχει ταυτοποιηθεί πλήθος πολυφαινόλων, φλαβονοειδών, προανθοκυανιδίνων, ελλαγιταννίνων, καθώς και συγκεκριμένα τερπένια τα οποία βρίσκονται μονάχα στην ρητίνη (Atsalakis et al., 2017; Kuchta et al., 2020; Mastino et al., 2018; Papaefthimiou et al., 2014; Sahrroui et al., 2013).

Συνεπώς, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η βιβλιογραφική μελέτη του αυτοφυούς φυτού *Cistus creticus* που ευδοκμεί στη Μεσόγειο και τη Κρήτη, καθώς και η αξιολόγηση και παρουσίαση των επιστημονικών ευρημάτων που αποδεικνύουν τη πληθώρα των ευεργετικών του δράσεων στην προάσπιση της υγείας του ανθρώπου. Επιπρόσθετα, θα παρουσιαστούν οι ποικίλλες παραδοσιακές του χρήσεις, με ιδιαίτερη αναφορά στην χρήση του ως λειτουργικό διατροφικό προϊόν, καθώς και η καταναλωτική τάση που διαμορφώνει το φυτό αυτό στην σημερινή εποχή.

Κεφάλαιο 1- Το φυτό *Cistus creticus*

1.1 Ιστορία του φυτού

Η οικογένεια Cistaceae είναι μια ευρεία οικογένεια ποωδών φυτών, τα οποία ταξινομικά διακρίνονται σε περίπου 170 διαφορετικά είδη φυτών, τα οποία επιπλέον κατηγοριοποιούνται σε εννέα γένη. Τα φυτά αυτής της οικογένειας, ανευρίσκονται κυρίως στην ευρύτερη περιοχή της Μεσογείου, στην Βόρεια Αφρική, τη δυτική Ασία, αλλά κυρίως στα νησιά της Κορσικής, της Σαρδηνίας και της Κρήτης. Το γένος *Cistus* επιπρόσθετα, αποτελείται από περίπου 20 διαφορετικά είδη (Ait Lahcen et al., 2020; Atsalakis et al., 2017; Christodoulakis et al., 2014). Φυλογενετικά, το γένος *Cistus* διακρίνεται σε τρία υπογένη, τα *Cistus*, *Leucocistus* και *Halimioides*, ενώ το είδος *Cistus creticus* περιλαμβάνει τα υποείδη *C. creticus subsp. corsicus*, *C. creticus subsp. creticus* και *C. creticus subsp. eriocephalus*, βάσει της ενδημίας του φυτού (Εικόνα 1). Για παράδειγμα, στην Κορσική αλλά και τη Σαρδηνία βρίσκεται αποκλειστικά το υποείδος *C. creticus subsp. corsicus*, ενώ το *C. creticus subsp. creticus* βρίσκεται αποκλειστικά στην Κρήτη. Το *C. creticus subsp. eriocephalus* πάρα ταύτα, εντοπίζεται σε αρκετά μέρη της Μεσογείου (Givanoudi, 2015).



Εικόνα 1. – Ταξινόμηση του γένους *Cistus*.
Από: Givanoudi S (2015)

Τα φυτά του είδους *creticus*, ζούνε σε ξηρές και θερμές περιοχές, σχηματίζοντας μεγάλες εκτάσεις και θαμνότοπους. Το φυτό αυτό μπορεί να επιβιώσει σε βραχώδη και αμμώδη εδάφη, είναι αυτοφυές, και παρουσιάζει αξιοσημείωτη αντοχή στις κλιματολογικές συνθήκες. Τα είδη που ανευρίσκονται στην Ελλάδα, ήταν στην αρχαιότητα γνωστά με τα ονόματα κίσθος, κίσθαρος, ενώ σήμερα υπάρχουν διάφορα ονόματα όπως κουνουκλιές, ξισταριές και λαδανιά.

Στα φύλλα του φυτού συναντώνται αδένες που εκκρίνουν μια συγκεκριμένη ρητίνη που ονομάζεται λάδανο, καθώς και πληθώρα αιθέριωνέλαιων. Λάδανο ονομάζεται η λιπαρή-ρητινική έκκριση του φυλλώματος του φυτού, η οποία ήταν γνωστή για τις αρωματικές, αλλά και φαρμακευτικές της ιδιότητες από την αρχαιότητα σε όλη τη Μεσόγειο. Αποτελείται από πληθώρα φυτοχημικών ουσιών. Ο τρόπος συλλογής, αλλά και οι ποικίλλες χρήσεις αυτής της ρητίνης απαντώνται σε συγγράμματα του Ιπποκράτη, Θεόφραστου, Ηρόδοτου, καθώς και στα πρακτικά του Διοσκουρίδη (Περί Ύλης Ιατρικής).

Η συλλογή του λαδάνου γινόταν κυρίως στη Κρήτη, η οποία αποτελούσε και το κύριο κέντρο παραγωγής (Kuchta et al., 2020), της οποίας οι καλλιεργητές αποσπούσαν την ρητίνη μέσω δερμάτινων σχοινιών («λαδανιστήριο»), το οποίο εργαλείο στη Κρήτη ονομάζεται συνήθως «αργαστήριο» (Εικόνα 2).



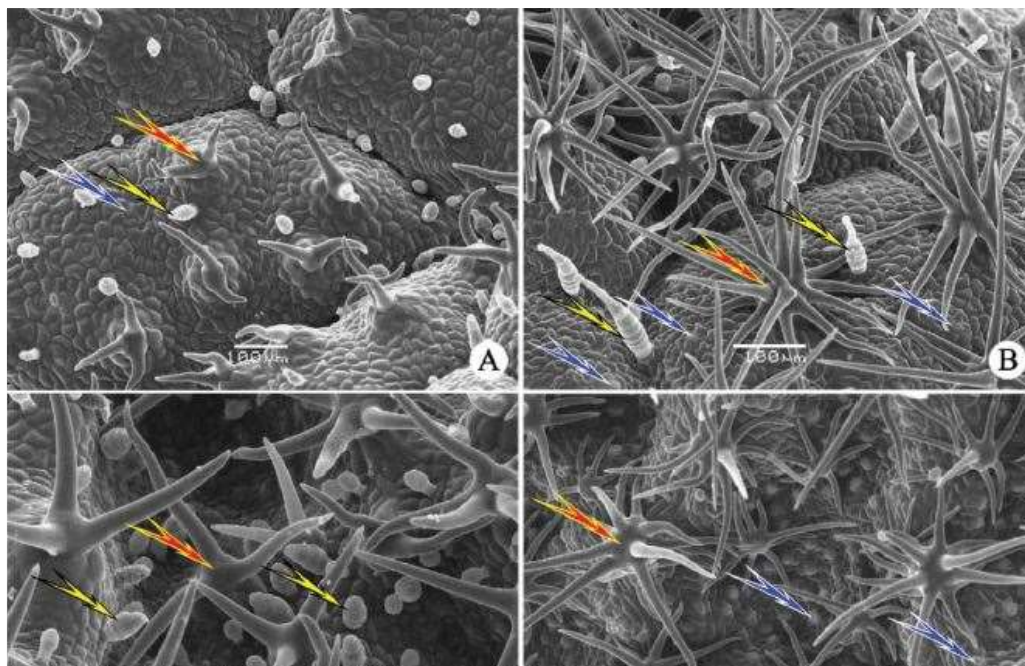
*Εικόνα 2.- Λαδανιστήριο επικαλυμμένο με λάδανο.
Από: Rauwald et. al (2019)*

Η παραγωγή του λαδάνου στη Κρήτη μειώθηκε αισθητά μετά την υποταγή της στην Οθωμανική αυτοκρατορία το 1645, με την μεταφορά του παραγωγικού κέντρου στη Δυτική Μεσόγειο και συγκεκριμένα την Ισπανία. Ωστόσο, η φαρμακευτική του χρήση σταμάτησε να συναντάται στα νεότερα χρόνια (Barrajón-catalán et al., 2010; Rauwald et al., 2019).

Αν και οι χρήσεις του λαδάνου είναι συγκεκριμένες και διακρίνονται κυρίως σε αρωματική και φαρμακευτική χρήση, οι δράσεις του είναι ποίκιλες και δικαιολογούνται κυρίως βάσει της πληθώρας φυτοχημικών ουσιών που εμπεριέχει, ασκώντας πλειοτροπικά αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδη δράση (Abu-Orabi et al., 2020; Akkol et al., 2012; Givanoudi, 2015; Kilic et al., 2019; Kuchta et al., 2020; Sahraoui et al., 2013; Stepień et al., 2018; Yeşilada et al., 1999).

1.2 Φυσιολογία

Το φυτό *Cistus creticus* είναι ένα ιδιαίτερα σκληρόφυλλο, θαμνώδες και ποώδες φυτό, το οποίο παρουσιάζει εποχικό διμορφισμό για υποβοήθηση της επιβίωσης. Κατά τους θερινούς μήνες, τα φύλλα του είναι μικρά και αντικαθίστανται από μεγαλύτερα μετά τη περίοδο της ξηρασίας και για τον χειμώνα, με σκοπό την καλύτερη προσαρμογή του στο επικρατές κλίμα. Πολυκύτταρα αδενικά τριχώματα, καθώς και μονοκύτταρα, επιμήκη, αστεροειδή και μη-αδενικά τριχώματα (Εικόνα 3), καλύπτουν το φύλλωμα, το κορμό και τον κάλυκα του φυτού, τα οποία μάλιστα καλύπτουν μεγαλύτερο μέρος κατά τη θερινή περίοδο. Ενώ από τους πρώτους αδένες εκκρίνεται το λάδανο, οι δεύτεροι θεωρείται πως συμμετέχουν στην φυτοπροστασία του οργανισμού. Εκτός από την ρητίνη, το φυτό παράγει αιθέρια έλαια με σημαντική περιεκτικότητα φλαβονοειδών ουσιών και τερπενίων (Kanellis et al., n.d.; Mastino



Εικόνα 3.- Μικρογραφήματα ηλεκτρονικής σάρωσης των ανωτέρων και χαμηλοτέρων επιφανειών από χειμερινά (Α,Γ) και θερινά (Β,Δ) φύλλα του *Cistus creticus*. Τα κίτρινα βέλη δείχνουν τα εκκριτικά τριχώματα που εκκρίνουν ρητίνη, τα κόκκινα βέλη δείχνουν τα πολυκυτταρικά, μη-αδενικά, αστεροειδή τριχώματα και τα μπλε βέλη δείχνουν τα στομάτα του φυτού. Από: Christodoulakis et al. (2014).

et al., 2018; Papaefthimiou et al., 2014).



Εικόνα 4.- Εικόνα της εκκρινόμενης ρητίνης από τα αδενικά τριχώματα. Από: Falara et al. (2008)

Το φυτό παρουσιάζει ύψος μεταξύ 30 και 150 εκατοστών, έχει πέντε ροζ-μωβ πέταλα (Εικόνα 4) τα οποία πλαισιώνονται από προστατευτικούς κάλυκες, πολυάριθμους στήμονες με κίτρινα στίγματα πλούσια σε γύρη (Barrajón-catalán et al., 2010; Christodoulakis et al., 2014).



*Εικόνα 5.- Το φυτό *Cistus creticus* (*Cistus creticus* subsp. *creticus*.) Από: Kuchta et al. (2020)*

Η ρίζα του φυτού είναι αρκετά σκληρή, ξυλώδης, λευκή εσωτερικά, κοκκινωπή εξωτερικά, με πολλά τριχοειδή ριζίδια. Από τις ρίζες του εξέρχονται πολλοί τραχείς και ξυλώδεις βλαστοί. Τα φύλλα του φυτού είναι αντίθετα, σχηματίζουν ραχιαία διαμόρφωση, τριχωτά, νευρώδη στην άνω επιφάνεια και στρέφονται προς την βάση με χρώμα βαθυπράσινο.

Η επικονίαση του φυτού γίνεται μέσω εντόμων, η άνθιση πραγματοποιείται την άνοιξη, ενώ οι καρποί είναι εμφανίσιμοι τους θερινούς μήνες. Κατά τους θερινούς μήνες επίσης, τα στόματα του φυτού βρίσκονται εντός κρυπτών για ελαχιστοποίηση απώλειας νερού και τα κύτταρα του μεσοφύλλου και της επιδερμίδας εμφανίζουν μεγάλη συσσώρευση δευτερογενών μεταβολιτών (Christodoulakis et al., 2014; Givanoudi, 2015). Ο τόσο μεγάλος αριθμός αδενικών τριχωμάτων σε αυτό το φυτό, θεωρείται πως υφίσταται στην προστασία του φυτού από φυτοφάγα έντομα, καθώς και παθογόνων μικροοργανισμών οι οποίοι εγκλωβίζονται και πεθαίνουν. Παράλληλα, το τρίχωμα προσελκύει επικονιαστές, προστατεύει από την υπερϊώδη ακτινοβολία (UV) μέσω των αντιοξειδωτικών ενώσεων που εμπεριέχει, βοηθά στην απομάκρυνση τοξικών ουσιών, και τέλος μειώνει την απώλεια νερού και ρυθμίζει την θερμοκρασία του φυτού για μεγιστοποίηση της επιβίωσης (Givanoudi, 2015).

Τα αδενικά τριχώματα είναι πολυκύτταρα και αποτελούνται από ένα μικρό και κυλινδρικό στέλεχος μήκους 100-250μm, το οποίο καταλήγει σε ένα σφαιρικό κεφάλι με διάμετρο 40-60μm. Τα κυλινδρικά αυτά στελέχη απαρτίζονται από πληθώρα κυττάρων σε στρώσεις, και η κορυφή του είναι αυτή στην οποία γίνεται η σύνθεση δευτερογενών μεταβολιτών. Η ρητίνη που εκκρίνεται διαχέεται σε όλη την επιφάνεια του φύλλου και κυρίως κατά τους καλοκαιρινούς μήνες, ιδιαίτερα όταν επικρατεί ζέστη, μιας και αποτελεί μηχανισμό προστασίας στις Μεσογειακές κλιματολογικές συνθήκες. Τέλος, το ποσό της παραγόμενης ρητίνης ποικίλλει ανά την περιοχή, λόγω περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων, κυμαινόμενο από 1.5-15% του συνολικού ξηρού βάρους των φύλλων.

Όλα τα είδη *Cistus* χαρακτηρίζονται σαν πυρόφυτα, διότι το φυτόμα των σπερμάτων τους διεγείρεται αμέσως μετά την εκδήλωση μιας πυρκαγιάς, κυριεύοντας έτσι μεγάλες εκτάσεις. Τα σπέρματά τους καλύπτονται από μια αδιάβροχη μεμβράνη η οποία με την έκθεση τους στις πολύ υψηλές θερμοκρασίες της πυρκαγιάς, διαρρηγνύεται, επιτρέποντας την απορρόφηση νερού και τη βλάστηση, ενώ χωρίς τη φωτιά η καταστροφή της μεμβράνης γίνεται με πολύ βραδύτερο ρυθμό μέσω της επίδρασης των μικροοργανισμών του εδάφους (Papaefthimiou et al., 2014).

Η ρίζα του φυτού είναι πολύ σκληρή, ξυλώδης, λευκή εσωτερικά, κοκκινωπή εξωτερικά, με πολλά τριχοειδή ριζίδια, από τις ρίζες δε εξέρχονται πολλοί ξυλώδεις βλαστοί. Αυτοί είναι τραχείς, διηρημένοι σε πολλούς κοκκινωπούς κλώνους οι πιο τρυφεροί από τους οποίους είναι τριχωτοί με χρώμα λευκοπράσινο. Τα φύλλα του φυτού είναι αντίθετα, ωολογχοειδή με κυματώδη κράσπεδα, τριχωτά, νευρώδη στην άνω επιφάνεια και γυρισμένα προς την βάση με χρώμα βαθυπράσινο.

Στη μόνη απευθείας μελέτη της φυσιολογίας του φυλλώματος του *Cistus creticus* (χωρίς να γίνει αναφορά σε συγκεκριμένα υποείδη), η ομάδα των Christodoulakis et al. (2014) ανέλυσε τα φύλλα του φυτού που συλλέχθηκαν στην πόλη των Αθηνών σε δύο διαφορετικές περιόδους (Απρίλιο και Νοέμβριο), μέσω χρήσης σαρωτικού ηλεκτρονικού μικροσκοπίου. Σκοπός της μελέτης τους, ήταν η μελέτη της διακύμανσης του φυλλώματος του φυτού σε δύο διαφορετικές περιόδους του έτους, καθώς και η μελέτη των διαφορετικών αδενικών τύπων. Τα αποτελέσματα της μελέτης αποκάλυψαν πως τα ώριμα χειμερινά φύλλα ήταν πιο πράσινα και λεία από τα θερινά, διότι είχαν λιγότερα σε αριθμό, και μικρότερα σε μέγεθος, μη-αδενικά τριχώματα. Επιπρόσθετα, τα νεαρά φύλλα παρουσίασαν μεγαλύτερη αδενική πυκνότητα από τα ώριμα.

1.3 Παραγόμενες φυτοχημικές ουσίες

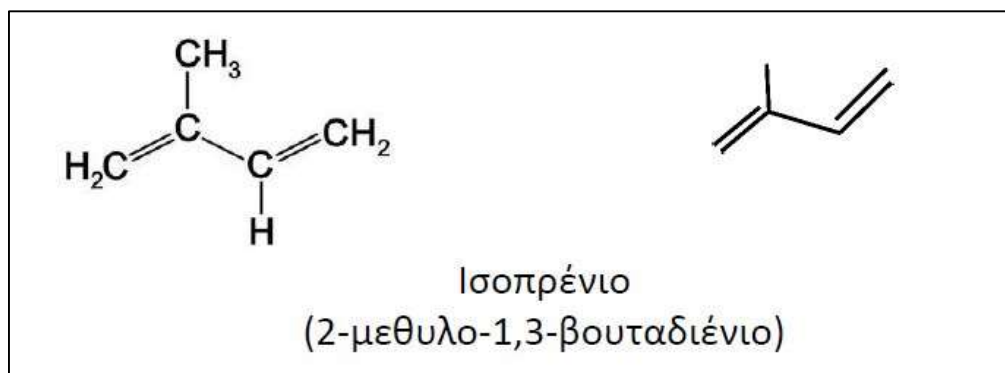
Τα φυτά παράγουν και αποδίδουν μέσω της διατροφής, απαραίτητα για τη ζωή του ανθρώπου, θρεπτικά συστατικά. Τα συστατικά αυτά ονομάζονται απαραίτητα διότι ο ανθρώπινος οργανισμός δεν είναι σε θέση να τα παράγει από μόνος του. Οι φυτοχημικές ουσίες, είναι βιοενεργά συστατικά, παράγωγα συγκεκριμένων μεταβολικών μονοπατιών των φυτών, τα οποία έχουν αποδειχθεί πως συμβάλλουν θετικά στην προάσπιση της υγείας του ανθρώπου (Williams et al., 2013; Yoo, 2018). Αν και υπάρχουν χιλιάδες φυτοχημικές ουσίες στο φυτικό βασίλειο, μονάχα ένας μικρός αριθμός έχει απομονωθεί και μελετηθεί μέχρι σήμερα (Xiao & Bai, 2019). Παρά το γεγονός πως τα φυτοχημικά δεν θεωρούνται απαραίτητα για την ανάπτυξη των φυτών, ορισμένα από αυτά μπορεί να βρεθούν σε υψηλές συγκεντρώσεις σε ορισμένα φυτά, όπου έχουν προστατευτικό ρόλο έναντι φυτοφάγων οργανισμών, παθογόνων μικροοργανισμών, της UV ακτινοβολίας κ.α. (Del Rio et al., 2013; Reis Giada, 2013).

Τα φυτοχημικά, παρουσιάζουν αξιοσημείωτη πολυμορφία και δομές, με ορισμένα από αυτά να συναντώνται μονάχα σε μικρό αριθμό φυτών. Αποτελούν παράγωγα του δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών, και διακρίνονται κυρίως σε πολυφαινόλες, τερπένια, οργανοθειούχες ενώσεις και φυτοστερόλες (González-castejón & Rodríguez-casado, 2011; Xiao & Bai, 2019). Οι πολυφαινόλες έχουν τουλάχιστον ένα αρωματικό δακτύλιο συνδεδεμένο με μία ή και περισσότερες ομάδες υδροξυλίων, και διακρίνονται σε φλαβονοειδή και μη-φλαβονοειδή. Η ενδελεχής αναφορά της κατηγοριοποίησης των φυτοχημικών ουσιών, δεν αποτελεί σκοπό της παρούσας εργασίας, και ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να ανατρέξει αλλού (Del Rio et al., 2013; González-castejón & Rodríguez-casado, 2011; Reis Giada, 2013; Xiao & Bai, 2019; Yoo, 2018).

Τα κυριότερα και επικρατέστερα, ενεργά συστατικά του *Cistus*, έχει αποκαλυφθεί πως είναι κυρίως πολυφαινόλες (φλαβονοειδή) που παρουσιάζουν σημαντικές ποσοτικές και ποιοτικές διακυμάνσεις. Επιπρόσθετα, και συγκεκριμένα στο λάδανο καθώς και στο αιθέριο έλαιο του φυτού, ανευρίσκονται συγκεκριμένα τερπένια (μόνο- και διτερπένια), τα οποία παράγονται από τα αδενικά τριχώματα και θεωρείται πως μεταφέρονται εξίσου στο αιθέριο έλαιο κατά την εκχύλιση (Kuchta et al., 2020; Rauwald et al., 2010; Skorić et al., 2012).

Μέχρι σήμερα έχουν απομονωθεί από εκχυλίσματα και αιθέρια έλαια του φυτού *C. creticus* ssp. *Creticus*, συνολικά 92 τερπενικές ενώσεις και 12 φλαβονοειδή (Papaefthimiou et al., 2014). Ανάμεσα στα τερπένια που αναφέρθηκαν, τα λαδανικά διτερπένια, όπως το οξειδίο της μανούλης, το οξειδίο της 13-ερί-μανούλης, η σκλαρεόλη, το Λαβδα-7,12(E),14-τριένιο και την Λαβδα-7,14-διεν-13-όλη, χρήζουν ιδιαίτερης αναφοράς, αν και έχουν βρεθεί παράλληλα πάνω από 60 σεσκιτερπένια και μονοτερπένια (κυρίως μυρσίνη και λιμονένιο).

Τα τερπενοειδή αποτελούν μια ευρεία κατηγορία οργανικών μορίων, προερχόμενα από συνδεδεμένες μονάδες ισοπρενίου (Εικόνα 6), που παρουσιάζουν σημαντική δομική ποικιλομορφία. Διαθέτουν μεγάλο μοριακό βάρος και παράγονται ως δευτερογενείς μεταβολίτες σε σχεδόν όλους τους οργανισμούς. Θεωρείται πως στη φύση υπάρχει τεράστιος αριθμός τερπενίων (≥ 30.000 ενώσεις), αποτελώντας το 55% των δευτερογενών μεταβολιτών που υπάρχουν στην φύση. Η κατηγοριοποίηση των τερπενοειδών, έγκειται στην διαφοροποίησή τους ως προς τον αριθμό ανθράκων στον βασικό τους σκελετό, και πιο συγκεκριμένα στον αριθμό των μονάδων ισοπρενίου που τα αποτελούν (Πίνακας 1). Εκτός από άνθρακα και υδρογόνο, τα τερπενοειδή συχνά περιέχουν άτομα οξυγόνου. Τέλος, η σύνθεσή τους γίνεται στους ελαιαδένες, και συγκεκριμένα στο *Cistus creticus* στα αδενικά τριγίδια (Abdallah & Quax, 2017; Firn, 2011; Givanoudi, 2015)



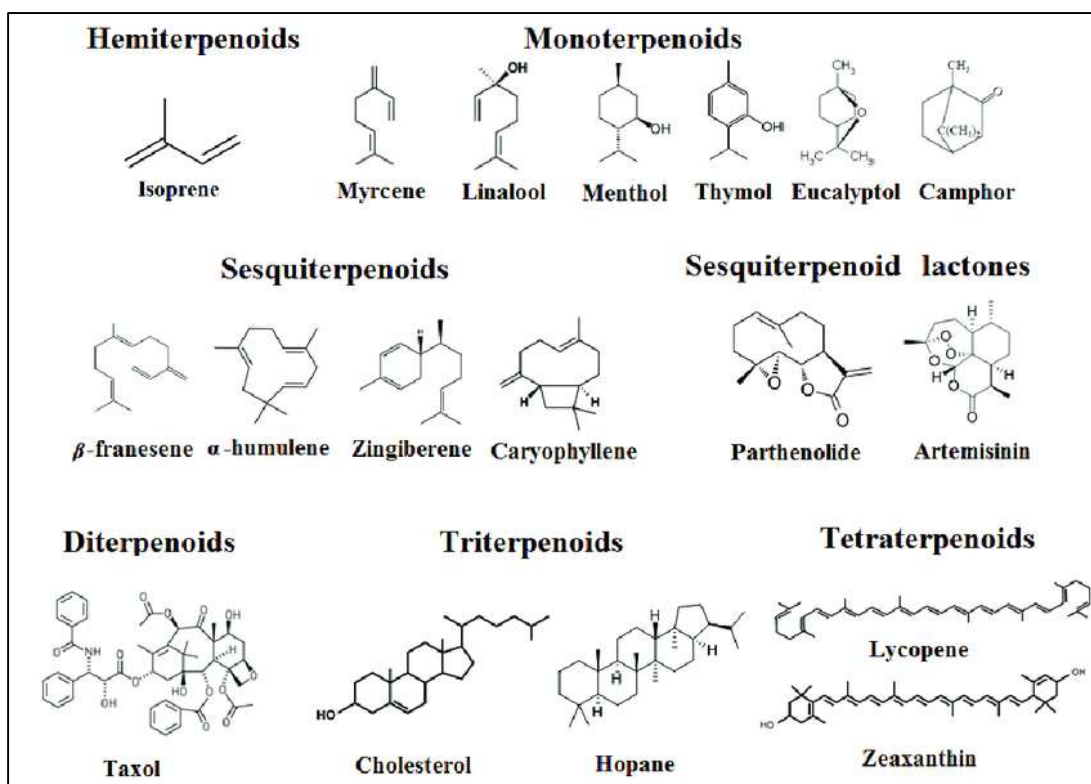
*Εικόνα 6.- Η δομή του ισοπρενίου.
Από: Abdallah & Quax (2017)*

**Πίνακας 1.- Κατηγοριοποίηση Τερπενοειδών.
Από Givanoudi S (2015)**

Ταξινόμηση	Αριθμός ατόμων άνθρακα	Μονάδες ισοπρενίου
Ημιτερπένιο ή ισοπρένιο	5	1
Μονοτερπένιο	10	2
Σεσκιτερπένιο	15	3
Διτερπένιο	20	4
Σεστερτερπένιο	25	5
Τριτερπένιο	30	6
Τετρατερπένιο	40	8

Οι μεταβολίτες αυτοί είναι πολύ σημαντικοί για τη λειτουργία του φυτού, και οι βιολογικοί τους ρόλοι είναι πολλοί. Αρχικά, χρησιμοποιούνται για την παραγωγή φυτό-ορμονών, ενώσεων που συμμετέχουν στην αλυσίδα μεταφορά ηλεκτρονίων, καθώς και φωτοσυνθετικών χρωστικών. Επιπρόσθετα, παρέχουν προστασία σε αβιοτικές καταστάσεις, όπως προστασία έναντι οξειδωτικού στρες, UV ακτινοβολίας και υψηλών θερμοκρασιών. Ακόμα, χρησιμοποιούνται για την αλληλεπίδραση με άλλους οργανισμούς, όπως για παράδειγμα στην προσέλκυση επικονιαστών και την προστασία του φυτού από φυτοφάγα και παθογόνα. Για τα έντομα και τα υπόλοιπα υγιή φυτά, τα τερπένια λειτουργούν για την μεταξύ τους επικοινωνία (Abdallah & Quax, 2017; Firn, 2011; Givanoudi, 2015)

Πολλά τερπένια χρήζουν αξιόλογης εφαρμογής στην βιομηχανία τροφίμων, καλλυντικών και φαρμάκων. Για παράδειγμα, το λαδανικό τερπένιο σκλαρεόλη και η γερανιόλη χρησιμοποιούνται συστηματικά στην αρωματοβιομηχανία και στην βιομηχανία καλλυντικών. Μάλιστα, η γερανιόλη αποτελεί ένα αποδεδειγμένα ασφαλές αποθητικό για τα κουνούπια. Τέλος, η αρτεμισίνη αποτελεί ένα από τα λίγα ελονοσιακά φάρμακα και αποτελεί την βασικότερη θεραπεία για την καταπολέμηση της ελονοσίας (Givanoudi, 2015) Ορισμένα τερπένια όπως η τοξόλη, έχουν ισχυρή αντικαρκινική δράση και για το λόγο αυτό η μελέτη των ουσιών αυτών είναι πολύ σημαντική για τη βιομηχανία και την επιστήμη γενικότερα (Givanoudi, 2015; Kuchta et al., 2020; Papaefthimiou et al., 2014). Μερικά γνωστά παραδείγματα τερπενοειδών παρουσιάζονται παρακάτω (Εικόνα 7).



Εικόνα 7.- Παραδείγματα γνωστών τερπενοειδών.
Από Abdallah & Quax, (2017)

Καθώς τα τερπένια παρέχουν προστασία στα φυτά, είναι εύλογο να θεωρηθεί πως παρόμοιες δράσεις θα είναι επίσης πιθανές και στον ανθρώπινο οργανισμό. Η αναλυτική, ωστόσο, αναφορά, των θετικών επιδράσεων των λαδανικών συστατικών, καθώς και των λοιπών ουσιών που βρίσκονται στο φυτό *Cistus creticus*, θα γίνει σε επόμενο κεφάλαιο.

Κεφάλαιο 2- Οφέλη του *Cistus creticus* στην υγεία

Παρά την αυξανούσα χρήση συνθετικών φαρμάκων για την θεραπεία διάφορων νόσων, η φύση αποτελεί έως και σήμερα τη μοναδική ανεξάντλητη πηγή βιο-ενεργών ουσιών. Η λέξη βιο-ενεργός αποτελεί έναν εναλλακτικό όρο για μια χημική ουσία που έχει μια ορισμένη βιολογική δραστηριότητα σε έναν ζώντα οργανισμό, θετική ή αρνητική, βάσει της δοσολογίας και της διαθεσιμότητάς της στον οργανισμό (Mushtaq et al., 2018).

Οι φυσικές θεραπευτικές ουσίες που ανευρίσκονται παντού στη φύση, έχουν χρησιμοποιηθεί από αρχαιοτάτων χρόνων για τη καταπολέμηση χρόνιων εκφυλιστικών ή και οξέων νοσημάτων. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως οι δευτερογενείς μεταβολίτες που προέρχονται από τη περιοχή της Μεσογείου, αποτελούν τις πιο μελετημένες και ισχυρές, θεραπευτικές ουσίες, πιθανόν λόγω της προσαρμογής των φυτών στις ιδιαίτερες κλιματολογικές συνθήκες που επικρατούν στην περιοχή (Hickl et al., 2018). Θεωρείται πως περίπου το 50% των γενικών φαρμακευτικών θεραπειών έχουν φυσική προέλευση, ενώ πιο συγκεκριμένα το 48,6% των αντι-καρκινικών φαρμάκων έχουν φυσική προέλευση (Mushtaq et al., 2018).

Το καταναλωτικό ενδιαφέρον στις φυσικές θεραπείες έχει αυξηθεί σημαντικά στις ημέρες μας, και υπολογίζεται πως η αγορά των φυσικών συμπληρωμάτων διατροφής αγγίζει τα 8 δισεκατομμύρια δολάρια. Αυτή η αύξηση της ζήτησης έχει ωθήσει την επιστημονική κοινότητα στο να ερευνήσει αναλυτικά αυτές τις ουσίες, οι οποίες θεωρούνται ευεργετικές από τα παλαιότερα χρόνια (Che & Zhang, 2019).

Η σύγχρονη επιστημονική έρευνα έχει επικεντρωθεί στην απομόνωση και ταυτοποίηση συγκεκριμένων φυτικών ουσιών που θεωρείται πως έχουν θεραπευτικές ιδιότητες. Προηγμένες φυτοχημικές αναλύσεις μέσω της χρήσης αναλυτικών μεθόδων χρωματογραφίας και φασματογραφίας έχουν αποδείξει πως τα φυτά του γένους *Cistus* αποτελούν αξιόλογη πηγή δραστικών βιο-ενεργών ουσιών. Οι ουσίες αυτές ευθύνονται για την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία, αντι-φλεγμονώδη, αντι-οξειδωτική, αντι-βακτηριακή, αντι-μυκητιακή, αντι-ϊική και αναλγητική δράση του φυτού (Stępień et al., 2018).

2.1 Ιστορική χρήση

Πληθώρα φυτών του γένους *Cistus* έχουν χρησιμοποιηθεί από την αρχαιότητα ακόμη, για τις θεραπευτικές τους ιδιότητες. Οι ιδιότητες αυτές, όπως προαναφέρθηκε, οφείλονται κατά κύριο λόγο στην ρητίνη του φυτού, το λάδανο, το οποίο αποτελεί διαχρονικά ένα κλασικό συστατικό για την παρασκευή αρωμάτων. Πρόκειται για μια πηκτική ένωση που αποδίδει ένα έντονο, καπνιστό και ελαφρώς ξυλώδες άρωμα που θυμίζει θυμίαμα και θεωρείται πως περιέχει γκρίζο κεχριμπάρι ή αμπέρι. Οι αρωματικές αυτές ιδιότητες του *Cistus* έχουν αναφερθεί στην Βίβλο, και η χρησιμότητα των παραγόμενων προϊόντων από το φυτό περιεγράφηκαν από Έλληνες και Ρωμαίους συγγραφείς όπως ο Ηρόδοτος, ο Διοσκουρίδης και ο Πλίνιος ο Πρεσβύτερος. Το λάδανο, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ήταν πολύ σημαντικό εξαγωγικό προϊόν για την Κρήτη, και έχει ταυτοποιηθεί ακόμη και σε

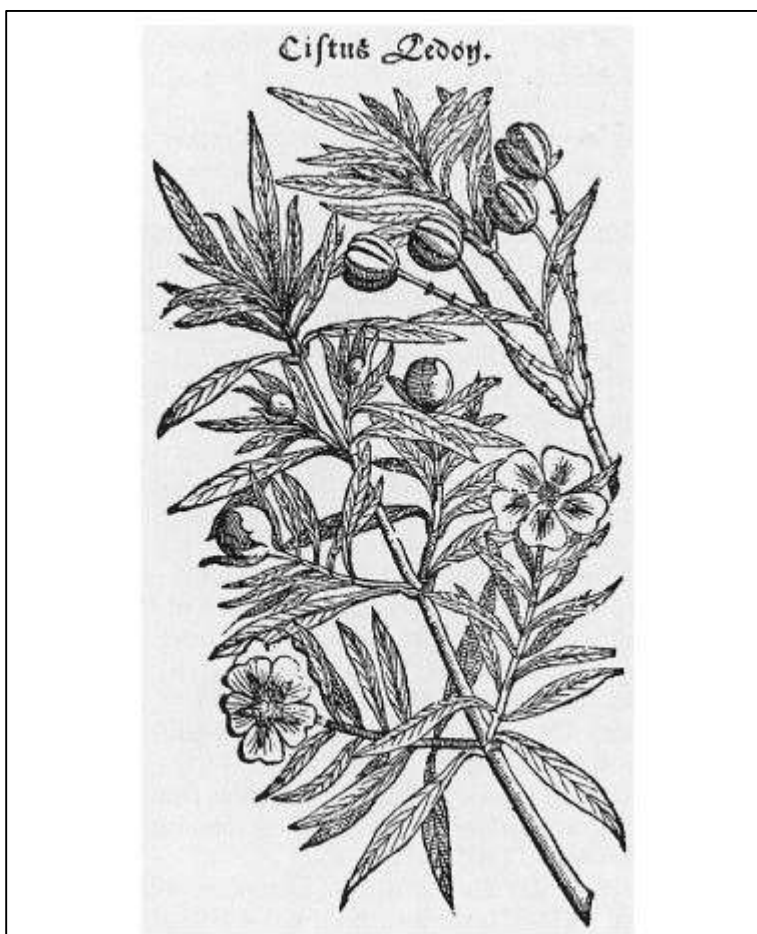


Εικόνα 8. Τοιχογραφία του "γαλάζιου πουλιού" (~1550 π.Χ.)
Πάνω αριστερά αποτυπώνεται το φυτό *Cistus L. creticus*

Κνωσός, «Σπίτι τοιχογραφιών». Τα πνευματικά δικαιώματα ανήκουν στο Ελληνικό
Υπουργείο Πολιτισμού

τοιχογραφίες του Μινωϊκού παλατιού στη Κνωσσό (Εικόνα 8).

Οι Αιγύπτιοι σημειώνεται πως συλλέγαν το λάδανο από την προβιά και το τρίχωμα των αιγών που έβοσκαν ανάμεσα σε θαμνότοπους με τα φυτά αυτά, ή μέσω της χρήσης του λαδανιστήριου. Η ρητίνη στη συνέχεια αποσυρόταν από το λαδανιστήριο και γινόταν μέσω μηχανικής πίεσης, μια μάζα. Στην βορειοδυτική Ευρώπη, το λάδανο αναφέρεται σε μεσαιωνικά βοτανικά βιβλία και συνταγές, τόσο ως συστατικό φαρμακευτικής χρήσης, όσο και υλικό παρασκευής αρωμάτων (Εικόνα 9). Τέλος, το λάδανο χρησιμοποιούταν για την Παρασκευή ενός αρωματικού προϊόντος που χρησιμοποιούταν από τον Pieter Van Foreest για την ταρίχευση πτωμάτων τον 16^ο αιώνα (Deforce, 2006). Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως ο συγκεκριμένος γιατρός θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους γιατρούς της Ολλανδίας, και αποκαλείται ακόμη ως ο «Ολλανδός Ιπποκράτης» (Houtzager, 1989).



Εικόνα 9.- Χειρογραφική απεικόνιση του *Cistus*.
Από Deforce (2006)

Το λάδανο εξαγόταν κυρίως στις Αραβικές χώρες για χρήση ως θυμίαμα (Barrajón-catalán et al., 2010; Papaefthimiou et al., 2014), αλλά και χρησιμοποιούταν και για την αντιμετώπιση δερματικών πληγών, γαστροεισοφαγικών προβλημάτων και δερματικών παθήσεων (Rauwald et al., 2010; Skorić et al., 2012; Sterieh et al., 2018) Τέλος, κατά τη μεσαιωνική περίοδο, οι γιατροί του Βυζαντίου και της Ιταλίας δημιούργησαν με βάση το λάδανο, μια ειδική πάστα που χρησιμοποιούταν προληπτικά έναντι των επιδημιών, ενώ η ίδια πάστα χρησιμοποιήθηκε και κατά τη περίοδο της Μαύρης Πανώλης (Kuchta et al., 2020).

2.2. Αντιμικροβιακή Δράση

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενα κεφάλαια, τα φυτά έχουν αναπτύξει δικούς τους μηχανισμούς αποσκοπώντας στη προστασία τους από παθογόνους μικροοργανισμούς. Ορισμένοι μεταβολίτες του φυτού *Cistus* έχουν ταυτοποιηθεί αναφορικά με τη αντιμικροβιακή τους δράση, ωστόσο οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί δράσης ακόμη δεν έχουν ανακαλυφθεί. Η χρήση του φυτού αυτού για την αντιμετώπιση ορισμένων κοινών παθογόνων μικροοργανισμών, θα μπορούσε να χαρακτηριστεί πολύ σημαντική, τόσο από ιατρική, όσο και από βιομηχανική σκοπιά, μιας και συγκεκριμένοι μεταβολίτες αυτού του φυτού θα μπορούσαν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ακόμη και στη βιομηχανία τροφίμων με σκοπό την φυσική αύξηση του χρόνου ζωής των τροφίμων. Από ιατρική βέβαια οπτική, είναι γνωστό πως η φαρμακευτική κοινότητα δίνει πλέον ιδιαίτερη έμφαση στις φυσικές ουσίες, μιας και εξελικτικά, οι παθογόνοι μικροοργανισμοί ενδιαφέροντος, αναπτύσσουν συνεχώς ανοσία στα συνθετικά αντιβιοτικά τα οποία χρησιμοποιούνται κατά κόρον για την αντιμετώπισή τους (Kilic et al., 2019; Rauwald et al., 2010).

Η πρώτη μελέτη που θα αναφερθεί αναφορικά με την αντιμικροβιακή δράση του *Cistus*, είναι αυτή των Yeşilada et al. (1999), η οποία μάλιστα θεωρείται μια εκ των κλασικών μελετών σχετικά με τη δράση του *Cistus*. Σε αυτή τη μελέτη, διαφορετικά εκχυλίσματα από μέρη 7 συγκεκριμένων και διαφορετικών φυτών, συμπεριλαμβανομένου του *Cistus laurifolius* (Εικόνα 10), μελετήθηκαν αναφορικά με τη δράση τους έναντι του ελικοβακτηρίου του πυλωρού (*H. pylori*), το οποίο βακτήριο ευθύνεται για την παθογένεση του πεπτικού έλκους. Οι ερευνητές κατέληξαν πως τόσο το υδατικό εκχύλισμα (H_2O), αλλά και το εκχύλισμα με μεθάνιο ($MeOH$), παρουσίασαν εμφανή δράση έναντι του *H. pylori*. Μάλιστα, το χλωροφορμικό αλλά και το αιθενολικό κλάσμα που προήλθαν από το $MeOH$, είχαν τη πιο αξιοσημείωτη δράση, με τιμές MIC (τιμές ελάχιστης περιοριστικής συγκέντρωσης) πολύ κοντινές σε αυτές που παρουσιάζουν γνωστά αντιβιοτικά για το συγκεκριμένο μικροοργανισμό (αμοξικιλίνη, οφλοξακίνη).



Εικόνα 10.- Φωτογραφία του *Cistus laurifolius*

Σε μια παρόμοια μελέτη, οι Hickl et al. (2018), θέλησαν να ερευνήσουν την πιθανή δράση 7 διαφορετικών εκχυλισμάτων φυτών της Μεσογείου, έναντι παθογόνων μικροοργανισμών της στοματικής, δερματικής και εντερικής επιφάνειας. Δύο από αυτά τα εκχυλίσματα προήλθαν από το *Cistus creticus* και το *Cistus monspeliensis*, τα οποία φυτά συλλέχθηκαν στην Κρήτη. Τα εκχυλίσματα προήλθαν από υπέρυθρη εκχύλιση (Ultrasound Assisted Extraction) με μεθανόλη, και δοκιμάστηκαν έναντι δέκα βακτηρίων και ενός μύκητα. Το εκχύλισμα του *C. creticus* ήταν ιδιαίτερα δραστικό έναντι ορισμένων υποχρεωτικά αναερόβιων μικροοργανισμών (*P. gingivalis*, *P. micra*, *F. nucleatum*, *S. oralis*), ενώ είχε ήπια δράση έναντι του *S. sobrinus* και του *E. Faecalis*. Ωστόσο, δεν ήταν καθόλου δραστικό έναντι των *S. mutans*, *C. albicans* και του *E. coli*. Από την άλλη, το εκχύλισμα του *C. monspeliensis* αν και είχε σχετικά παρόμοιες δράσεις, παρουσίασε επιπρόσθετα μια ήπια καταλυτική δράση έναντι του *S. mutans*, αλλά ήταν λιγότερο δραστικό έναντι του *E. faecalis*. Και τα δύο εκχυλίσματα ωστόσο ήταν καταλυτικά στη δημιουργία μεμβρανών του *S. mutans*, οι οποίες μεμβράνες

θεωρούνται πως παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της στοματικής κοιλότητας, ενώ δεν παρουσίασαν καμία ανασταλτική δράση έναντι του μύκητα *C. albicans*.

Η ομάδα των Atsalakis et al. (2017), αξιολόγησαν την δραστικότητα γύρης από την Ιεράπετρα της Κρήτης, αποτελούμενη κατά 98% από το φυτό *Cistus*, έναντι συγκεκριμένων Gram-θετικών (*S. Aureus*, *S. epidermidis*) και Gram-αρνητικών (*E. coli*, *E. cloacae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) μικροοργανισμών, καθώς και τριών παθογόνων μυκητών (*C. albicans*, *C. tropicalis* and *C. glabrata*). Το εκχύλισμα βουτανόλης ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικό έναντι όλων των εξεταζόμενων μικροοργανισμών, με τιμές MIC συγκρίσιμες αυτές της αμοξικιλίνης και του κλαβουλανικού οξέως. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η δράση αυτή μπορεί να αποδοθεί κυρίως στο υψηλό περιεχόμενο του εκχυλίσματος σε φλαβονοειδή, και συγκεκριμένα στη παρουσία γλυκοζιτών της κερκετίνης και της καεμπφερόλης, οι οποίοι ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπικές μεθόδους.

Μια ενδιαφέρουσα μελέτη ήταν αυτή των Kilic et al. (2019), οι οποίοι μελέτησαν την αντιμικροβιακή δράση του εκχυλίσματος *Cistus creticus*, έναντι πληθώρας μικροοργανισμών (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. enteritidis*) βάσει της μεθόδου διάχυσης δίσκου (disk diffusion test). Δείγματα του φυτού συλλέχθηκαν από την Αμάσεια της Τουρκίας, και αφού έγινε η εκχύλιση μέσω διαφόρων διαλυτών. Το εκχύλισμα με βάση την αιθανόλη, ήταν το πιο δραστικό έναντι των μικροοργανισμών που μελετήθηκαν, αν και είναι άξιο να αναφερθεί πως η δράση και των τριών ήταν συγκρίσιμη με αυτή της κεφτριαξόνης και της γενταμικίνης έναντι του *S. aureus*. Αν και όλοι οι μικροοργανισμοί ήταν ευαίσθητοι στα εκχυλίσματα, η χαμηλότερη ανεκτικότητα παρουσίασε ο *P. aeruginosa*, ενώ τέλος, το διχλωρομεθανικό εκχύλισμα ήταν αναποτελεσματικό έναντι του *E. coli*. Οι ερευνητές κατέληξαν πως τα Gram-αρνητικά βακτήρια ήταν πιο ευαίσθητα στα εκχυλίσματα του *Cistus creticus* σε σύγκριση με τα Gram-θετικά, συμπέρασμα το οποίο έρχεται σε αντιδιαστολή με άλλα ευρήματα (Hickl et al., 2018; Mastino et al., 2018; Sassi et al., 2008), πιθανόν λόγω των διαφορετικών μεθόδων εκχύλισης.

Οι Mastino et al. (2018) μελέτησαν την δράση τριών διαφορετικών φυτών του είδους *Cistus* από τη Σαρδηνία (*Cistus creticus*, *Cistus creticus eriocephalus*, *Cistus creticus corsicus*), έναντι ενός επιλεγμένου συνόλου μικροοργανισμών (*E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*). Στη φυτοχημική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, ελάχιστες ήταν οι διαφορές μεταξύ των τριών δειγμάτων. Μεθυλικά παράγωγα του ροσμαρινικού οξέως, κερκετίνη και καεμπφερόλη βρέθηκαν και στα τρία δείγματα, ενώ στο *Cistus creticus*, βρέθηκαν σχεδόν αποκλειστικά προκυανιδίνη B3 και κινικό οξύ. Γενικότερα, το *Cistus creticus eriocephalus* και το *Cistus creticus corsicus* φάνηκε πως είχαν περισσότερες ομοιότητες μαζί τους από φυτοχημική άποψη. Τα εκχυλίσματα που παρήχθησαν από οργανικούς διαλύτες, ήταν αποτελεσματικά έναντι του *S.aureus* και του *E.coli*, ενώ τα εκχυλίσματα που παρήχθησαν με νερό ήταν γενικώς αναποτελεσματικά. Τέλος, και σε αυτή τη μελέτη φάνηκε πως τα εκχυλίσματα του φυτού *Cistus* δεν είναι αποτελεσματικά έναντι των μυκήτων και ειδικά έναντι του μύκητα *C. albicans*, αν και αυτό το συμπέρασμα δεν θα πρέπει να θεωρηθεί τελικό μιας και πρόσφατες έρευνες φαίνεται πως δείχνουν το αντίθετο (Ait Lahcen et al., 2020).

Είναι άξιο αναφοράς να αναφερθεί πως σε παρόμοια μελέτη Barrajió-catalán et al. (2010), η δράση του *C. ladanifer* ήταν διαφορετική σε σχέση με το *C. populifolius* έναντι του *S. aureus* και του *E. coli*, με το πρώτο να αποδεικνύεται δραστικότερο έναντι του σταφυλόκοκκου, ενώ το δεύτερο στο *E. coli*, εύρημα το οποίο αφήνει να εννοηθεί πως αν και οι διαφορές μεταξύ των φυτών του ίδιου είδους θεωρούνται ελάχιστες, η αντανάκλαση των διαφορών αυτών στις υποτιθέμενες δράσεις τους μπορεί και να είναι υψίστης σημασίας.

Σε μια πρωτοποριακή μελέτη, η ομάδα των Kuchta et al. (2020), επιχείρησε να ερευνήσει τη πιθανή δράση του Κρητικού αιθέριου ελαίου από λάδανο, έναντι του δάγκειου ιού, ο οποίος προκαλεί τον δάγκειο ή «κίτρινο» πυρετό. Αυτός ο ιός μεταδίδεται μέσω συγκεκριμένων κουνουπιών κυρίως σε τροπικές χώρες της Ασίας. Η κλινική συμπτωματολογία είναι ευρεία, και επεκτείνεται από πυρετό, σε δερματικά εξανθήματα, μυο-αρθρικούς πόνους, έως και επικίνδυνη πτώση της αρτηριακής πίεσης. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμβόλιο ή θεραπεία και εκτιμάται πως από αυτή τη νόσο υποφέρουν 390 εκατομμύρια άνθρωποι ετησίως. Έπειτα από τη διάλυση της ρητίνης σε διαιθυλαιθέρα, η ερευνητική ομάδα κατάφερε να αποδείξει πως το διχλωρομεθανικό εκχύλισμα λάδανου σε συγκέντρωση 30 $\mu\text{g/ml}$, ανέστειλε πλήρως τον πολλαπλασιασμό του ιού, καθώς και μείωσε την βιωσιμότητα κατά 90%. Οι ερευνητές πρότειναν πως αυτή η προστατευτική και κατασταλτική δράση του λάδανου, οφείλεται πιθανόν στα τερπενοειδή του εκχυλίσματος και σε δύο προτεινόμενους, ξεχωριστούς, ή και συνεργατικούς τρόπους δράσης. Οι ερευνητές πρότειναν πως η δράση του πιθανόν να οφειλόταν στην περιοριστική δυναμική του λάδανου έναντι της νευραμινιδάσης, που είναι μια πρωτεΐνη απαραίτητη για την διασπορά του ιού εντός των κυττάρων του ξενιστή, αφετέρου στην γενικότερη δράση του φυτού έναντι των πρωτεϊνών της ιϊκής μεμβράνης που προσδένονται στα κύτταρα του ξενιστή, επιτρέποντας έτσι την είσοδο του ιού στο κύτταρο.

Η νόσος Lyme ή βορρελίωση, είναι μια ασθένεια που προκαλείται από το βακτήριο *Borrelia burgdorferi* και μεταδίδεται μέσω τσιμπήματος από το τσιμπούρι *Ixodes ricinus*. Η διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει γρήγορα στα πρώτα στάδια μέσω συγκεκριμένων δερματικών συμπτωμάτων (Εικόνα 11), και η κλινική εικόνα μπορεί να περιλαμβάνει συμπτώματα γρίπης στα αρχικά στάδια και έπειτα να εκδηλωθεί με συστημικές εκδηλώσεις. Αν και η νόσος θεραπεύεται με αντιβιοτικά, η ομάδα των Rauwald et al. (2010) επιχείρησε να εξετάσει τη δράση εκχυλισμάτων του *Cistus creticus* στο συγκεκριμένο βακτήριο in vitro, διότι παρατηρείται πως ασθενείς αναφέρουν βελτιωμένη κλινική εικόνα έπειτα από κατανάλωση αυτού του φυτού σε μορφή αφεψημάτων ή διατροφικών συμπληρωμάτων.



Εικόνα 11.- Δερματολογικό εξάνθημα έπειτα από μόλυνση από το βακτήριο *Borrelia burgdorferi*. Από: Wikipedia.org

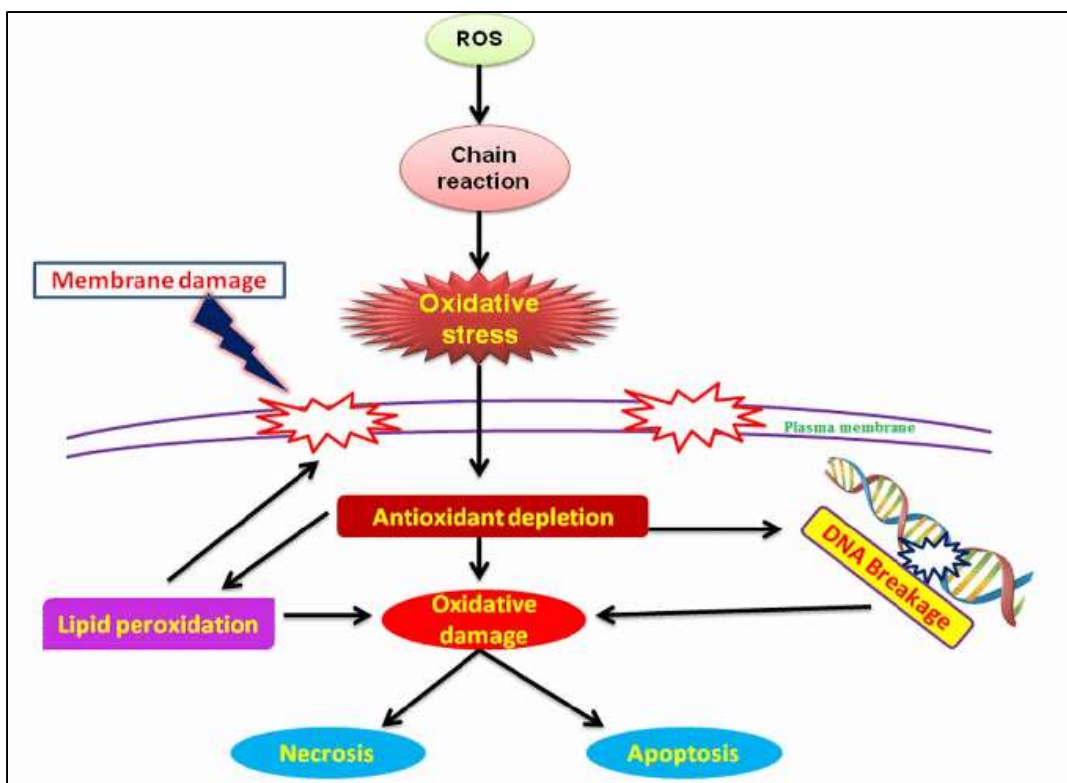
Τα εκχυλίσματα αιθυλαιθέρα, εξανίου, αλλά και του αιθέριου ελαίου περιόρισαν πλήρως τον πολλαπλασιασμό του βακτηρίου σε συγκεντρώσεις 0,2% w/v εντός του πολλαπλασιαστικού μέσου (media). Τα εκχυλίσματα παρουσίασαν άμεση δράση, και το αιθέριο έλαιο μάλιστα αποδείχθηκε το πιο αποτελεσματικό. Η δράση αυτή σύμφωνα με τους ερευνητές οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση των εκχυλισμάτων σε λαβδανικά διτερπένια όπως όπως το οξείδιο της μανούλης, και το οξείδιο της 13-ερί-μανούλης, καθώς και στην ουσία καρβακρόλη ή θυμόλη, η οποία μάλιστα βρίσκεται κυρίως στην ρίγανη και το θυμάρι και ευθύνεται για την ισχυρή αντιμικροβιακή τους δράση.

Τέλος, είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί πως τα λαβδανικά διτερπένια που αναφέρθηκαν στην προηγούμενη μελέτη, βρέθηκαν σε πολύ μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στο φυτό *C. creticus* που συλλέχθηκε στη Κρήτη, απ' ότι στο *Cistus ladanifer* από την Ισπανία, σε επακόλουθη μελέτη των ίδιων ερευνητών (Rauwald et al., 2019). Το συμπέρασμα αυτό είναι πολύ σημαντικό, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την ανάδειξη της Κρήτης ως τη γεωγραφική περιοχή στην οποία παράγεται ιστορικά μέχρι σήμερα, η ποιοτικότερη, από φαρμακευτική άποψη, ποικιλία αυτού του φυτού.

2.3 Αντιοξειδωτική Δράση

Προτού παρουσιαστεί η αντιοξειδωτική δράση συγκεκριμένων ουσιών του φυτού *Cistus*, κρίνεται απαραίτητο να γίνει συνοπτική αναφορά στην φυσιολογία του οξειδωτικού στρες στον ανθρώπινο οργανισμό.

Οξειδωτικό στρες ονομάζεται η ανισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μηχανισμών σε ένα οργανισμό σε διάφορα επίπεδα, η οποία ανισορροπία μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές για την ευρωστία του ανθρώπου, συνέπειες (καρκίνος, διαβήτης, καρδιαγγειακά, αυτοάνοσα νοσήματα κ.α.). Η ανισορροπία αυτή, οφείλεται στην ανεξέλεγκτη παραγωγή και δράση των ελευθέρων ριζών, που αποτελούν ιδιαίτερα δραστικά άτομα ή μόρια, τα οποία έχουν ένα ή και περισσότερα ασύζευκτα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα και σχηματίζονται κυρίως έπειτα από αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχει το οξυγόνο (ROS) ή το άζωτο (RNS) (Burton & Jauniaux, 2011). Συνεπώς, αυτά τα μόρια ή άτομα μπορούν να αντιδράσουν με οποιοδήποτε άλλο μόριο στον οργανισμό με σκοπό τη σύζευξη των ηλεκτρονίων τους, οδηγώντας ωστόσο έτσι σε πληθώρα αρνητικών για την υγεία συνεπειών (Pizzino et al., 2017) (Εικόνα 12).



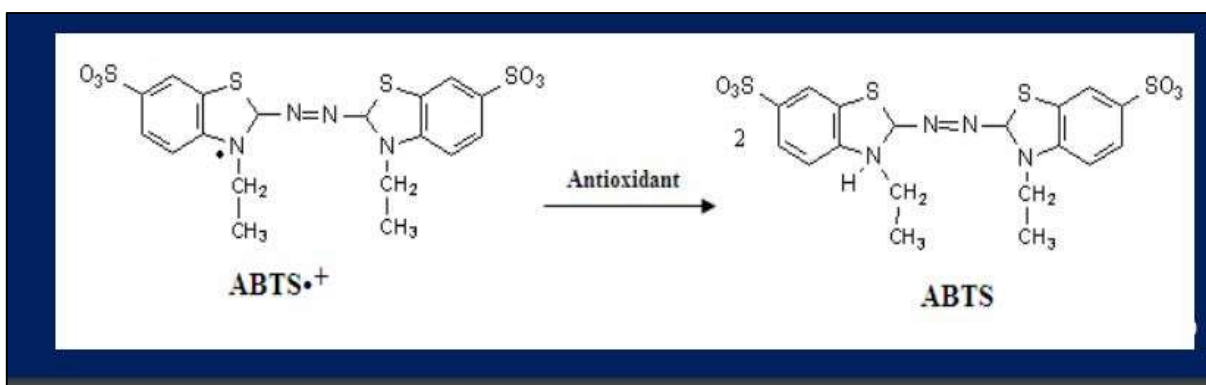
Εικόνα 12.- Σχηματικό διάγραμμα της κυτταρικής βλάβης που προκαλείται από οξειδωτικό στρες.
Από Finosh & Jayabalan (2013)

Οι κοινότερες ελεύθερες ρίζες είναι τα $\cdot\text{O}_2^-$, H_2O_2 , $\cdot\text{OH}$ και $^1\text{O}_2$, τα οποία παράγονται σε κάθε βιολογικό σύστημα. Η παραγωγή των ελευθέρων ριζών δεν μπορεί ουσιαστικά να σταματήσει ποτέ σε έναν ζωντανό οργανισμό διότι αποτελούν αναπόφευκτα παραπροϊόντα του αερόβιου μεταβολισμού. Επιπρόσθετα, εξωγενείς περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η χρήση αλκοόλ, οι περιβαλλοντικοί ρύποι κ.α., μπορεί να ευθύνονται σε ένα βαθμό για την αυξημένη παραγωγή ελευθέρων ριζών σε έναν οργανισμό (Liguori et al., 2018). Συνεπώς, ο οργανισμός έχει αναπτύξει ειδικούς ενζυμικούς ενδογενείς μηχανισμούς έναντι της υπέρμετρης παραγωγής και δράσης των ελευθέρων ριζών (SOD, CAT, GPx), ωστόσο εξωγενείς ουσίες, όπως ορισμένα φυτοχημικά, μπορούν να δράσουν συμπληρωματικά σε αυτή την προσπάθεια (Liguori et al., 2018; Pizzino et al., 2017).

Θεωρείται αναγκαίο ωστόσο να αναφερθεί πως η παρουσία ελευθέρων ριζών σε μικρές ποσότητες είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ζωής, διότι χρησιμοποιούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς και έχουν σημαντικό ρόλο ως αγγελιοφόροι σε ένα φαινόμενο που ονομάζεται οξειδοαναγωγική σηματοδότηση (π.χ. Νιτρικό οξείδιο, NO) (Pizzino et al., 2017).

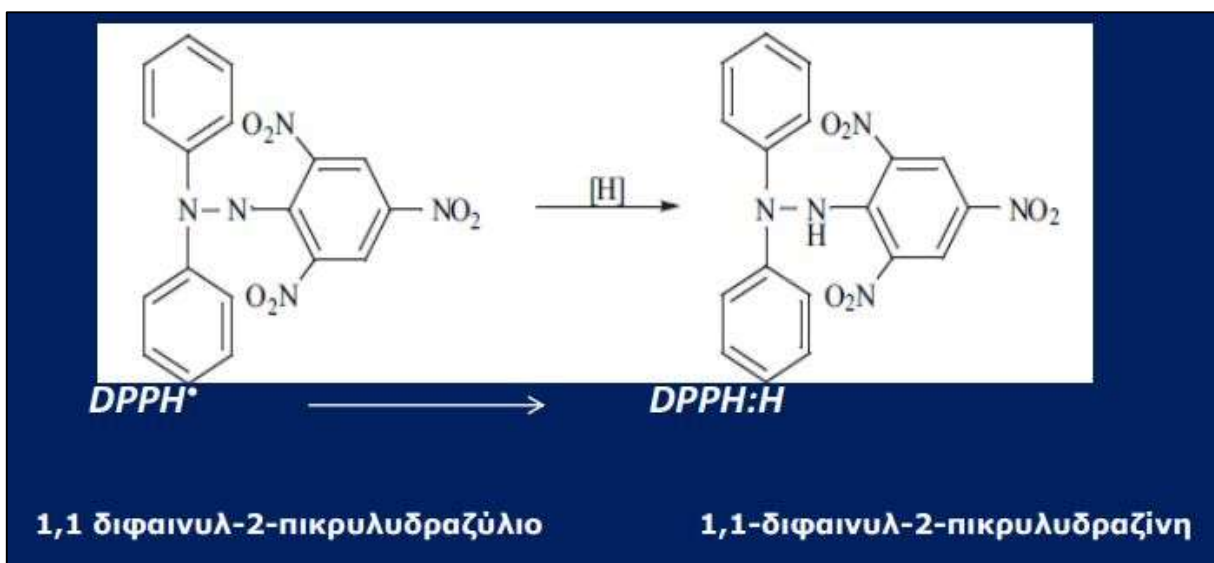
Λόγω έλλειψης κλινικών δοκιμών σχετικά με την πιθανή αντιοξειδωτική δράση των εκχυλισμάτων ή του λάδανου του *Cistus*, όλες οι έρευνες που βρέθηκαν εκτίμησαν την αντιοξειδωτική του δράση μέσω διάφορων δοκιμασιών. Αρχικά, είναι αναγκαίο να αναφερθεί πως αυτές οι μέθοδοι δοκιμάζουν μια αντιοξειδωτική ουσία έναντι συγκεκριμένων τύπων ελευθέρων ριζών, τα οποία μπορεί να είναι συνθετικά και να μην συναντώνται σε βιολογικά συστήματα. Η αντιοξειδωτική δραστηριότητα εκφράζεται συνήθως ως ισοδύναμο συγκεκριμένων πρότυπων αναφοράς, όπως το Τρόλοξ (ανάλογο της βιταμίνης E), το ασκορβικό οξύ ή το γαλλικό οξύ. Η οξείδωση μπορεί να μετρηθεί απευθείας με μηχανικές μεθόδους όπως φασματοσκοπία, φθοριομετρία κ.α. Οι δοκιμές αντιοξειδωτικής δράσης είναι απλές, γρήγορες και μη-επεμβατικές, για αυτό και χρησιμοποιούνται συχνά στην επιστήμη (Zhong & Shahidi, 2015).

Η δοκιμή TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity), εκτιμά την συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα ενός αντιοξειδωτικού, έναντι του ABTS⁺, που είναι ένα μπλε-πράσινο χρωμοφόρο το οποίο γίνεται άχρωμο παρουσία αντιοξειδωτικού, και η μέγιστη απορρόφησή του είναι στα 734nm (Εικόνα 13) (Dasgupta & Klein, 2014; Kumar et al., 2017).



Εικόνα 13.- Αντίδραση του ABTS⁺ σε επαφή με αντιοξειδωτική ουσία κατά την δοκιμή TEAC.

Η δοκιμή DPPH αποτελεί μια άλλη κοινή δοκιμή αντιοξειδωτικής ικανότητας, κατά την οποία η σταθερή ρίζα DPPH• μωβ χρώματος, αλληλοεπιδρά με τα αντιοξειδωτικά μόρια και αδρανοποιείται (ανάγεται) με αποτέλεσμα ένα κίτρινο ή άγχρωμο διάλυμα. Η αντίδραση αυτή μπορεί να γίνει αντιληπτή φασματοφωτομετρικά στα 515 nm (Εικόνα 14) (Dasgupta & Klein, 2014; Ευθυμιοπούλου, 2017).



Εικόνα 14.- Αναγωγή του DPPH• με αντιοξειδωτική ουσία

Η μέτρηση της **μηλονικής διαλδεΐδης** (MDA), που αποτελεί ένα αντιδρών παραπροϊόν του οργανισμού, αποτέλεσμα της οξείδωσης των λιπαρών, χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της κυτταρικής οξείδωσης των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η μαλονδιαλδεΐδη είναι μια οργανική ουσία που προκύπτει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων και πιο συγκεκριμένα, από την δράση των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Η μαλονδιαλδεΐδη μετράται με την μέθοδο TBARS, καθώς αντιδρά με ουσίες του θειοβαρβιτουρικού οξέως, δίνοντας ως αποτέλεσμα ένα ροζ χρώμα που απορροφά στα 532-535 nm (Dasgupta & Klein, 2014; Kumar et al., 2017).

Η δοκιμή FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power Assay), βασίζεται στην οξείδωση του σιδήρου. Το κίτρινο σιδηρικό σύμπλοκο $[\text{Fe}^{3+}-(\text{TPTZ})_2]^{3+}$ μετατρέπεται και μειώνεται σε σύμπλοκο μπλε χρώματος $[\text{Fe}^{2+}-(\text{TPTZ})_2]^{2+}$, όταν έρθει σε επαφή με μια αντιοξειδωτική ουσία. Αυτή η αντίδραση μετράται εξίσου φασματοφωτομετρικά στα 593 nm (Kumar et al., 2017; Νικολαΐδης, 2008). Η συγκεκριμένη αντίδραση διεξάγεται σε pH = 3,6 για τη διατήρηση της διαλυτότητας του σιδήρου στο διαλύτη, και αποδεικνύει δείχνει την ικανότητα αναγωγής του συμπλόκου, άρα και την συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα του δείγματος (Ευθυμιοπούλου, 2017).

Η μέθοδος Folin-Ciocalteu (FCR), αναπτύχθηκε αρχικά για την ανάλυση πρωτεϊνών μέσω της δραστηριότητας του αντιδραστήριου που χρησιμοποιεί, έναντι του πρωτεϊνικού κατάλοιπου της τυροσίνης, η οποία περιέχει μία φαινυλομάδα. Αργότερα η ίδια μέθοδος τροποποιήθηκε για χρήση στους οίνους. Η λειτουργία της βασίζεται στην μεταφορά ηλεκτρονίων από μια φαινολική ουσία στο αντιδραστήριο σε βασικό διαλύμα, κατα την οποία διαδικασία έχουμε οξείδωση του αντιοξειδωτικού με ταυτόχρονη αναγωγή του διαλύματος φωσφορομολυβδενικού και φωσφοροβολφραμικού οξέως (FCR αντιδραστήριο) υποκίτρινου χρώματος, σε φωσφορομολυβδενικό / φωσφοροβολφραμικό-φαινολικό σύμπλοκο, έντονου μπλε χρώματος, με απορρόφηση στα 765 nm. Ως πρότυπο αναφοράς χρησιμοποιείται το γαλλικό οξύ, και η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα της υπό μελέτης ουσίας εκφράζεται σε ισοδύναμα γαλλικού οξέως (Dasgupta & Klein, 2014; Μηνιώτη, 2009).

Στη δοκιμή ORAC, οι ρίζες της ένωσης ABAP, μειώνουν το φθορισμό μιας ουσίας όπως η φλουορεσκεΐνη και η αποτροπή αυτής της διαδικασίας εξετάζεται με τη προσθήκη του υπό μελέτη αντιοξειδωτικού. Η αντιοξειδωτική ικανότητα μετράται σε ισοδύναμα Trolox (Trolox/100mg ουσίας).

Η ομάδα των (Barrajón-catalán et al., 2010), σύγκριναν την αντιοξειδωτική ικανότητα δύο δειγμάτων *C. ladanifer* και *C. populifolius* μέσω των μεθόδων FCR, ORAC, TEAC, FRAP και TBARS. Το *C. populifolius* παρουσίασε ισχυρότερη αντιοξειδωτική δράση από το *C. ladanifer*, σε όλες τις μεθόδους με εξαίρεση την ORAC. Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί πως το εκχύλισμα του *C. populifolius* ήταν πλουσιότερο σε φαινολικές ενώσεις, φλαβονοειδή και ταννίνες από το *C. ladanifer*, και το γεγονός αυτό από μόνο του μπορεί να δικαιολογήσει τις παρατηρούμενες διαφορές στην αντιοξειδωτική ικανότητα των δύο δειγμάτων. Παρά τα θετικά αποτελέσματα που πάρθηκαν σε αυτή τη μελέτη, οι ερευνητές συμπέραναν πως η αντιοξειδωτική ικανότητα και των δύο φυτών ήταν μικρότερη από αυτή άλλων πηγών όπως από τα φύλλα ελιάς, τη φλούδα του πορτοκαλιού ή της λουίζας.

Σε πολύ παρόμοια μελέτη, οι Nicoletti et al. (2015), βρήκαν πως το *C. libanotis* ήταν πλουσιότερο σε πολυφαινόλες από το *C. monspeliensis* και το *C. villosus*, ωστόσο το τελευταίο παρουσίασε υψηλότερες τιμές στο περιεχόμενο ταννίνων και φλαβονοειδών. Παρά αυτές τις διαφορές ωστόσο, το *C. monspeliensis* αποδείχθηκε πολύ ισχυρότερο ως προς την αντιοξειδωτική του ικανότητα, συγκριτικά με το *C. villosus* και το *C. libanotis*, με τιμές IC₅₀ 3.0, 22 and 28mg/mL.

Σε μια πολύ πρόσφατη μελέτη, οι Abu-Orabi et al. (2020), σύγκριναν την αντιοξειδωτική ικανότητα των αιθέριων ελαίων καθώς και τριών εκχυλισμάτων (MeOH, butenol, νερό), προερχόμενα από άνθη και φύλλα των *C. creticus* και *C. salviifolius*. Το μεθανολικό εκχύλισμα των ανθών και των φύλλων του *C. salviifolius*, είχε τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε φαινολικές και φλαβονοειδείς ουσίες, ενώ το βουτανολικό εκχύλισμα είχε παρόμοια αποτελέσματα στο *C. creticus*. Η αντιοξειδωτική δράση των δύο αυτών φυτών ήταν ανάλογη του περιεχομένου τους στις προαναφερόμενες ομάδες βιοενεργών συστατικών. Αυτό που σημείωσαν ωστόσο οι ερευνητές, ήταν πως η αντιοξειδωτική ικανότητα των εκχυλισμάτων

ήταν υψηλότερη από αυτή των ελαίων. Σε παρόμοια κατάληξη οδηγήθηκαν οι Ait Lahcen et al. (2020), οι οποίοι επιβεβαίωσαν το υψηλό πολυφαινολικό περιεχόμενο του αιθανολικού εκχυλίσματος των φύλλων του *Cistus creticus* L (195.11 ± 4.14 μg EAG/mg), ενώ οι τιμές IC₅₀ στη μέθοδο DPPH ήταν υψηλότερες αλλά συγκρίσιμες με αυτή του ασκορβικού οξέως. Παρομοίως, στην μελέτη των Kilic et al. (2019), τα αιθανολικά εκχυλίσματα του *Cistus creticus* από τη Τουρκία, ήταν το πλουσιότερο εκχύλισμα σε πολυφαινόλες και φλαβονοειδή, καθώς και το πιο αντιοξειδωτικά ισχυρό, σε σύγκριση με τα εκχυλίσματα του εξανίου και του διγλωρομεθανίου.

Σε μια συνοπτική μελέτη, οι Loizzo et al. (2013) σύγκριναν την χημική σύσταση και την αντιοξειδωτική δράση αιθέριων ελαίων από διαφορετικά φυτά του είδους (*Cistus creticus*, *Cistus salvifolius*, *Cistus libanotis*, *Cistus monspeliensis*, *Cistus villosus*). Τα φυτά, αν και ανήκαν στο ίδιο γένος, είχαν διαφορετική χημική σύσταση η οποία μπορεί να οφείλεται στις συγκεκριμένες εδαφοκλιματικές καταστάσεις που επικρατούν σε κάθε περιοχή. Αναφορικά με την αντιοξειδωτική τους δράση, το *Cistus libanotis* από τη Τυνησία, αποδείχθηκε ως το ισχυρότερο, με τις μικρότερες τιμές IC₅₀ στο DPPH και ABTS τεστ.

Τέλος, μελέτη των Atsalakis et al. (2017), απέδωσε πολύ θετικά αποτελέσματα σχετικά με το συνολικό περιεχόμενο της γύρης του *Cistus creticus* σε φαινόλες και φλαβονοειδή. Το δείγμα που πάρθηκε από την Ιεράπετρα της Κρήτης, αποδείχθηκε ιδιαίτερα πλούσιο σε αντιοξειδωτικά με τιμές 60.2 (ισοδύναμα γαλλικού οξέος/γρ) και 57,6 (ισοδύναμα κερκετίνης/γρ). Το συγκεκριμένο δείγμα μάλιστα παρουσίασε πολύ σημαντική αντιοξειδωτική δράση βάσει των DPPH και ABTS, με τιμές IC₅₀ της τάξης των 233.3 ± 6.1 και $56,2 \pm 0,8$ $\mu\text{g/mL}$.

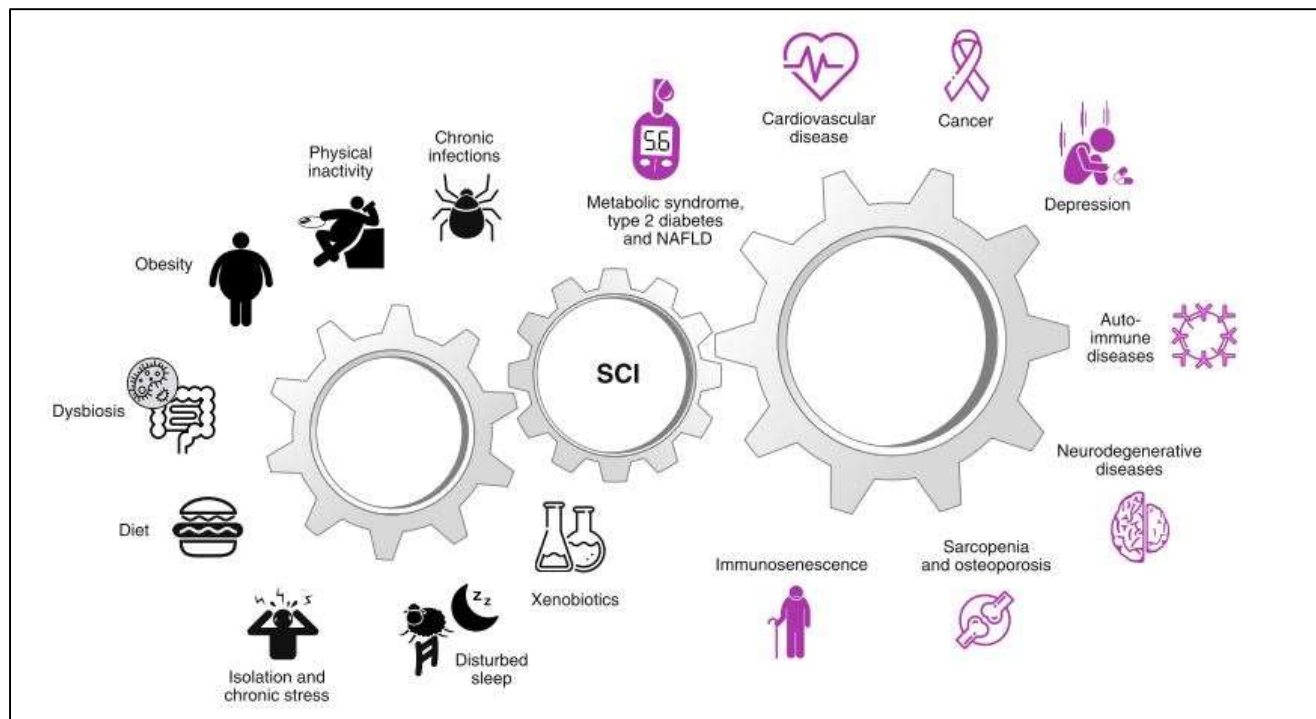
Συνοψίζοντας, αυτό που συνιστά η διαθέσιμη βιβλιογραφία, είναι πως το συνολικό περιεχόμενο του φυτού σε αντιοξειδωτικές ουσίες, καθώς και η συσχετιζόμενη με αυτό δράση, είναι ανάλογα των διαφορετικών και συγκεκριμένων περιβαλλοντικών συνθηκών που επικρατούν στις περιοχές που ζούνε τα φυτά. Επιπρόσθετα, τα μέρη των φυτών υπό εξέταση, καθώς και οι μέθοδοι εκχύλισης, φαίνεται πως διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην συνολική αντιοξειδωτική τους δράση. Τέλος, αν και η αντιοξειδωτική δράση του φυτού θα μπορούσε να θεωρηθεί σημαντική, δεν παύει να είναι χαμηλότερη συγκριτικά από αυτή άλλων και πιο ερευνημένων φυτών και ουσιών (π.χ. ρίγανη, ασκορβικό οξύ, EGCG).

2.5 Αντιφλεγμονώδης Δράση

Η φλεγμονή είναι ένας απαραίτητος μηχανισμός που συνδράμει αποφασιστικά στην ανθρώπινη υγεία και την νόσο. Αποτελεί μια φυσιολογική και πολυσυστημική, ανοσοποιητική απάντηση του οργανισμού έναντι διάφορων εξωγενών και ενδογενών παραγόντων, και διακρίνεται σε οξεία και χρόνια.

Η φλεγμονώδης απάντηση ξεκινά ως μια αντίδραση του οργανισμού κυρίως έναντι παθογόνων μικροοργανισμών, ξένων σωμάτων ή ιστικών τραυματισμών στο σώμα. Η διαδικασία αυτή χαρακτηρίζεται από αγγειακή διαστολή, αυξημένη τριχοειδική διαπερατότητα, αυξημένη αιματική ροή και ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος στο σύνολό του (Freire & Van Dyke, 2013).

Αν και η φλεγμονώδης αντίδραση είναι κατά κύριο λόγο προστατευτική για τον οργανισμό, η αποτυχία απόρριψης των ανοσοποιητικών παραπροϊόντων, σε συνδυασμό με την καθυστέρηση της απόπτωσης, μπορεί να οδηγήσουν σε χρόνια φλεγμονή. Η χρόνια φλεγμονή (SCI) θεωρείται στις μέρες μας ως ένας από τους κύριους παράγοντες που δύναται να οδηγήσουν στην εκδήλωση μιας πληθώρας παθολογικών καταστάσεων, όπως αρθρίτιδα, άσθμα, καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα, διαβήτης, εκφυλιστικές νόσοι του νευρικού συστήματος, κατάθλιψη, με σταδιακή καταστροφή ιστών και οργάνων (Εικόνα 15) (Furman et al., 2019).



**Εικόνα 15.- Γραφιστική απεικόνιση των παραγόντων και του ρόλου της χρόνιας φλεγμονής (SCI), στην εκδήλωση χρόνιων νοσημάτων.
Από: Furman et al. (2019)**

Η διαρκής, χρόνια, και χαμηλού βαθμού, υποκλινική φλεγμονή, είναι μια κατάσταση που χρήζει ιδιαίτερης μέριμνας ιδιαίτερα στον Δυτικό κόσμο, και για την αντιμετώπισή της πλέον επιστρατεύονται φυσικές ουσίες που δεν έχουν παρενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό (Butler et al., 2014).

Αν και η πιθανή αντι-φλεγμονώδης δράση του φυτού *Cistus* θα μπορούσε να θεωρηθεί εύλογη, βάσει των μεταβολιτών που παράγει, η βιβλιογραφική αναζήτηση δεν απέδωσε ιδιαίτερους καρπούς και αρκετά αποτελέσματα συγκεκριμένα με αυτή τη δράση. Στη πραγματικότητα, μονάχα τέσσερις μελέτες βρέθηκαν που να συνδέουν τη χρήση του φυτού με αντιφλεγμονώδη δράση, οι οποίες μελέτες θα αναλυθούν παρακάτω.

Στη πρώτη ίσως σχετική μελέτη, η ομάδα των Demetzos et al. (2001), οι ερευνητές θέλησαν αν μη τι άλλο να μελετήσουν την πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση μεταβολιτών από τα φύλλα του φυτού *Cistus* (*C. eriocephalus* και *C. monspeliensis*), έναντι της διαταραγμένης λειτουργίας του δερματικού φραγμού ποντικών. Η διαταραχή αυτή που χαρακτηρίζεται από αυξημένη φλεγμονή, θεωρείται πως συνδέεται παθοφυσιολογικά με την εκδήλωση αρκετών δερματικών παθήσεων, όπως η ατοπική δερματίτιδα (De Benedetto et al., 2012). Μέσω εκχύλισης με εξάνιο και χρήσης αέριας χρωματογραφίας και φασματομετρία μάζας, οι ερευνητές κατάφεραν να αναγνωρίσουν και να απομονώσουν σημαντικές ποσότητες δύο βιοενεργών συστατικών από το *C. creticus* (lavd-13(E)-ene-8,a,15-diole, lavd-13(E)-ene-8,a,15-yl acetate), και ένα από το *C. monspeliensis* (+13)-19-acetoxy-cis-clerodan-3-en-15-oic οξύ). Στη συνέχεια, οι ουσίες αυτές χρησιμοποιήθηκαν για τη παρασκευή διαλύματος περιεκτικότητας 5% με χρήση πολυαιθυλενίου ως διαλύτη, το οποίο εφαρμόστηκε σε δοσολογία 25μl/cm², 10 λεπτά μετά την ακτινοβόληση άτριχων ποντικών με υψηλή δόση UV-B ακτινοβολίας (1152 m J cm⁻²), με σκοπό την εκδήλωση τοπικής φλεγμονής στο δερματικό ιστό. Η εφαρμογή του διαλύματος στον τραυματισμένο ιστό συνεχίστηκε καθημερινά, καθ' όλη τη διάρκεια του πειράματος, και η αποκατάσταση του ιστού μετρήθηκε μέσω της διαδερματικής απώλειας ύδατος (TEWL). Η καταστροφή του ιστού ξεκίνησε σύμφωνα με τις μετρήσεις 48 ώρες μετά την ακτινοβόληση και κορυφώθηκε σε διάστημα 96 ωρών. Η ολική αποκατάσταση του ιστού ολοκληρώθηκε μετά από 192 ώρες, και όπως αποφάνθηκε, τα εκχυλίσματα των δύο φυτών δεν είχαν καμία ουσιαστική αντιφλεγμονώδη δράση, μιας και τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με την ομάδα ελέγχου.

Σε μια άλλη μελέτη, οι Küpeli & Yesilada (2007), θέλησαν να μελετήσουν την in-vivo αντιφλεγμονώδη δράση των φύλλων του *Cistus laurifolius*. Στη Τουρκία, αποτελεί κοινή πρακτική η κατανάλωση αφεψημάτων των φύλλων αυτού του φυτού, καθώς και η επάλειψη διάφορων χόνδρων και αρθρώσεων με ένα πολτό των εκχυλισμάτων και αλευριού, για την θεραπεία φλεγμονωδών νόσων, όπως οι ρευματικές και οι ουρολογικές παθήσεις.

Οι ερευνητές μελέτησαν την πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση του αιθανολικού εκχυλίσματος σε ενέσιμη μορφή και σε δύο δόσεις (250 και 500mg/kg), συγκρίνοντάς το με την ινδομεθακίνη (10 mg/kg), η οποία είναι ένα γνωστό, μη στεροειδές, αντιφλεγμονώδες φάρμακο. Η δοκιμή της δράσης έγινε υιοθετώντας το καραγεννανικό οίδηματικό μοντέλο, το οποίο μοντέλο είναι πολύ ευαίσθητο και χρησιμοποιείται παραδοσιακά για την δοκιμή νέων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Dzoyem et al., 2017). Συνοπτικά, το πιθανόν αντιφλεγμονώδες φάρμακο δίνεται 1 ώρα πριν την πρόκληση οξείας και τοπική φλεγμονής, σε συγκεκριμένο ανατομικό σημείο (συνήθως στη δεξιά πατούσα ποντικών), μέσω ενέσιμης καραγεννάνης, και η διαφορά του πάχους των δύο ποδιών και των δύο γκρουπ, μετράται κάθε 90 λεπτά έως 6 ώρες μετά την πρόκληση της φλεγμονής. Τα αποτελέσματα ήταν θετικά για το αιθανολικό εκχύλισμα στις μελετηθείς δόσεις (27-40% καταπολέμηση της φλεγμονής), αν και η δράση της ινδομεθακίνης ήταν φυσιολογικά πιο εντυπωσιακή (47-58%). Οι ουσίες οι οποίες ήταν υπεύθυνες για αυτήν τη δράση, ήταν, σύμφωνα με την χρωματογραφική ανάλυση των μελετητών, η 3-O- μεθυλκερκετίνη, ή 7-O-διμεθυλκερκετίνη, και η 3,7-O-διμεθυλκαεμπερόλη. Το θετικό μήνυμα αυτής της μελέτης ήταν πως αυτό το φυσικό εκχύλισμα δύναται μερικώς να βοηθήσει στην καταπολέμηση άμεσων και τοπικών φλεγμονών, χωρίς τις παρενέργειες των γνωστών **αντιφλεγμονωδών** φαρμάκων που κοινώς χρησιμοποιούνται.

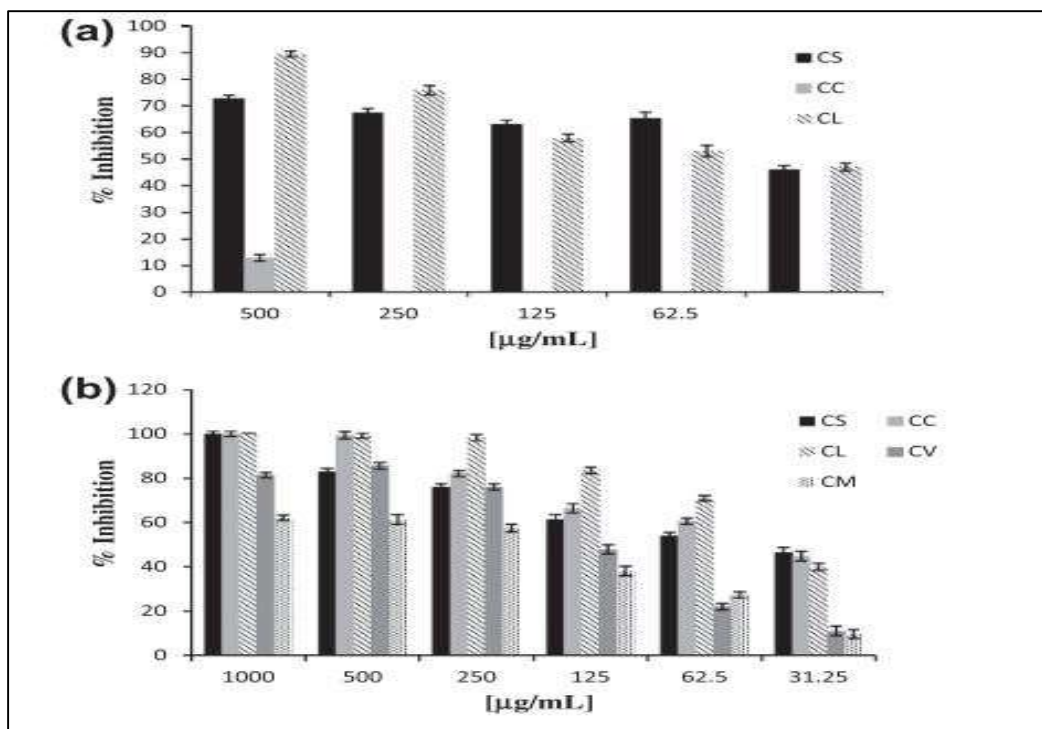
Είναι ωφέλιμο να αναφερθεί πως αυτή η ομάδα σε παλαιότερη μελέτη τους (Yeşilada, Üstün, et al., 1997), κατέληξε πως τα εκχυλίσματα του *Cistus laurifolius* δεν μείωσαν σε σημαντικό βαθμό τον TNF-a, ο οποίος αποτελεί δείκτη οξείας φλεγμονής. Παρατηρήθηκε ωστόσο μια υπομέτρια μείωση της ιντερλευκίνης 1, ιδιαίτερα στο μεθανολικό εκχύλισμα σε υψηλές δόσεις (30μg/ml).

Κλείνοντας το παρόν κεφάλαιο, είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αναφέρουμε δύο μελέτες οι οποίες ασχολήθηκαν με τη πιθανή δράση του *Cistus* έναντι της νόσου Alzheimer (AD). Η νόσος αυτή είναι μια προοδευτική, νευρο-εκφυλιστική νόσος που θεωρείται πως αποτελεί την κύρια αιτία γεροντικής άνοιας. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν σαφείς εξηγήσεις για τη παθοφυσιολογία της νόσου, ωστόσο οι επικρατέστερες απόψεις βασίζονται στον σχηματισμό πλακών στον εγκέφαλο, από εναποθέσεις του πεπτιδίου β-αμυλοειδούς (Ab), καθώς και τη συσσώρευση νευροϊνιδικής πρωτεΐνης tau (ταφ). Αν και το Ab θεωρείται πως οξειδώνεται στον εγκέφαλο και οδηγεί σε θάνατο των νευρικών κυττάρων, είναι επίσης πλέον γνωστό πως στην νόσο αυτή παρατηρείται και διαταραγμένη χοληνεργική δράση που εξηγεί μερικώς τα διάφορα συμπτώματα της νόσου (π.χ. ψύχωση, σύγχυση, κατάθλιψη, αλλαγές προσωπικότητας). Η θεραπεία της νόσου βασίζεται στην χορήγηση χοληνεργικών ενισχυτών, όπως η ριβαστιγμίνη και η γαλανθαμίνη, οι οποίες ουσίες μπλοκάρουν τους υποδοχείς ακετυλοχολινυστεράσης (AChE) και βουτυρυλοχολινεστεράσης (BChE), που θεωρούνται τα βασικά ένζυμα στην ανάπτυξη της AD (Kamboj & Thakur, 2018).

Μιας και οι δραστικές φαρμακευτικές ουσίες που προαναφέρθηκαν, προέρχονται από φυσικές πηγές, δύο έρευνες προσπάθησαν να δοκιμάσουν εκχυλίσματα από το φυτό *Cistus* (Akkol et al., 2012), καθώς και το αιθέριο έλαιό του (Loizzo et al., 2013), όσον αφορά την πιθανή καταστολή των χολινεστερασών για την πρόληψη διάσπασης των νευροδιαβιβαστών ακετυλοχολίνης και βουτυρυλχολίνης.

Στη πρώτη μελέτη, οι Akkol et al. (2012), εξέτασαν τον περιορισμό της χολινηστεράσης με εκχυλίσματα διαφορετικών τύπων του *C. laurifolius*, από τη Τουρκία. Η καταστολή της χολινηστεράσης μετρήθηκε φασματοφωτομετρικά με τη μέθοδο Ellman (Shetab-Boushehri, 2018). Σε κλιμακωτές δοσολογίες του εκχυλίσματος (50-200 µg/ml), η αιθανολική μορφή έδωσε θετικά αποτελέσματα στον περιορισμό της AChE, ωστόσο ήταν χαμηλότερα από αυτά της γαλανθαμίνης. Αναφορικά με τον περιορισμό της BChE, τα επιμέρους μέρη του εκχυλίσματος EtOH (κυρίως η n-βουτανόλη), απέδωσαν ορισμένα θετικά αποτελέσματα, ωστόσο οι ερευνητές δεν κατέληξαν σε κάποια σαφή αιτιολόγηση για αυτή τη παρατήρηση.

Στην δεύτερη μελέτη, οι Loizzo et al. (2013), μελέτησαν την αντι-χολινηστερική δράση διάφορων αιθέριωνέλαιων του φυτού *Cistus* (*Cistus creticus*, *Cistus salvifolius*, *Cistus libanotis*, *Cistus monspeliensis* and *Cistus villosus*), με τροποποίηση της μεθόδου Ellman (Loizzo et al., 2009). Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν πολύ θετικά, μιας και παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της μελετούμενης συγκέντρωσης των ελαίων και της αντι-χολινεστηρικής δράσης τους (Εικόνα 16). Τα αιθέρια έλαια των *C. salvifolius* και *C. libanotis*, ήταν τα πιο αποτελεσματικά, με τιμές IC₅₀ της τάξης των 58.1 και 71.2 µg/ml. Επιπρόσθετα, όλα τα έλαια είχαν δράση έναντι της BChE. Οι δράσεις αυτές μπορούν να αποδοθούν βάσει της πιθανής συνεργασίας των τερπενίων που ταυτοποιήθηκαν στα δείγματα.



**Εικόνα 16.- Αντι-χολινεργική δράση των εκχυλισμάτων *Cistus creticus* (CC), *Cistus salvifolius* (CS), *Cistus libanotis* (CL), *Cistus monspeliensis* (CM) και *Cistus villosus* (CV), έναντι των AChE και BChE.
Από Loizzo et al. (2013)**

Συμπερασματικά, η αντι-φλεγμονώδης δράση του φυτού *Cistus* καθώς και των διάφορων υποειδών του *Cistus creticus*, είναι αμφιλεγόμενη μιας και δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα που να την υποστηρίζουν. Οι μελέτες αναφορικά με αυτή τη πιθανή δράση είναι ελάχιστες, και τα μόνα βέβαια στοιχεία που αποδίδουν ορισμένη τέτοια δράση, είναι αυτή των αιθέριων ελαίων έναντι της AD. Φαίνεται και εδώ πως ο τύπος και η δόση των εκχυλισμάτων, ίσως να είναι οι παράγοντες που παίζουν καταλυτικό ρόλο στην όποια πιθανή θετική δράση.

2.7 Αντι-καρκινική Δράση

Ο καρκίνος είναι ένα σύνολο νόσων που συμπεριλαμβάνει γενικώς την μη-φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη, με πιθανότητα διείσδυσης και μετάστασης σε άλλα μέρη του σώματος. Ένα εύρος καρκινικών ειδών επηρεάζει τους ανθρώπους, με περίπου 100 είδη να έχουν περιγραφεί. Αν και η ανάπτυξη του καρκίνου μπορεί να γίνει θεωρητικά σε κάθε μέρος του σώματος, κάθε τύπος έχει ειδικά χαρακτηριστικά αλλά οι βασικές διαδικασίες ανάπτυξης έχουν κοινά στοιχεία (Hanahan & Weinberg, 2000; Sarkar et al., 2013).

Ο καρκίνος ξεκινά όταν ένα κύτταρο του σώματος ξεπερνά τα φυσιολογικά όρια και τις διαδικασίες κυτταρικής διαίρεσης, και ακολουθεί αυτούσια ένα ιδιόρρυθμο τρόπο ανάπτυξης. Από καρκίνο νόσησαν το 2015 περίπου 90,5 εκατομμύρια άνθρωποι, με 18 εκατομμύρια νέα περιστατικά να εμφανίζονται κάθε χρόνο, και 8,8 εκατομμύρια θανάτους. Οι συχνότεροι τύποι καρκίνου διαφέρουν ανά φύλο, αλλά ο καρκίνος του πνεύμονα και του παχέος εντέρου είναι συχνοί και στα δύο φύλα (Vos et al., 2016).

Η χρόνια φλεγμονή έχει συσχετιστεί με την ογκογένεση σε διάφορα στάδια της. Μονάχα ένα μικρό μέρος των καρκίνων έχει σαφέστατη γενετική αιτιολογία, καθώς θεωρείται πως το 90% προκαλείται από τυχαίες μεταλλάξεις και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες του καρκίνου είναι υπεράριθμοι και ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να κατευθυνθεί αλλού (Blackadar, 2016). Η σύνδεση της χρόνιας υποκλινικής φλεγμονής με την ανάπτυξη καρκίνου κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος στην επιστήμη, με διάφορους μηχανισμούς να έχουν προταθεί (Singh et al., 2019).

Τα τελευταία έτη έχουν γίνει σημαντικές προσπάθειες για την αντιμετώπιση του καρκίνου μέσω φυσικών ουσιών, όπως η σουλφοραφάνη (Chiang et al., 2019), ο βασιλικός πολτός (Araki et al., 2018), η ρεσβερατρόλη (Bishayee, 2009; Catania et al., 2013) και το πράσινο τσάι (Miyata et al., 2018). Σε αυτό το κεφάλαιο θα αναφέρουμε τις μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με τη πιθανή αντι-καρκινική δράση του φυτού *Cistus in vitro*, εν απουσία κλινικών δοκιμών.

Στη πρώτη μελέτη που θα αναφερθεί, η ομάδα των Barrajon-catalan et al. (2010), χρησιμοποίησε υδάτινα εκχυλίσματα των *C. ladaniferand* και *C. populifolius* έναντι ανθρωπίνων καρκινικών κυττάρων, διαφόρων τύπων (μαστού (MCF7/HER2, JIMT-1), παγκρέατος (HS-766T, M220, M186), κόλον (HT29)), in vitro. Επίσης, έγινε δοκιμή κυτταρικής τοξικότητας (MTT assay), και μετρήθηκαν οι τιμές CC₅₀, που είναι οι τιμές συγκέντρωσης της ουσίας κατά τις οποίες μειώνεται η ζωτικότητα του κυττάρου κατά 50%.

Τα αποτελέσματα των δοκιμών ήταν εντυπωσιακά, καθώς και τα δύο εκχυλίσματα είχαν κυτταροτοξική δράση έναντι όλων των καρκινικών κυττάρων, με ιδιαίτερη μάλιστα έμφαση στα M220 παγκρεατικά κύτταρα, καθώς και στα μαστικά κύτταρα MCF7/HER2 και JIMT-1, τα οποία ήταν τα πιο ευαίσθητα, παρουσιάζοντας μάλιστα μια θετική σχέση δόσης-αποτελέσματος. Εν αντιθέσει, τα μαστικά κύτταρα SKBr3, καθώς και τα εντερικά κύτταρα του κόλον HT29, ήταν τα περισσότερο ανθεκτικά. Τα αποτελέσματα αυτά ήταν, όπως επισήμαναν οι ερευνητές, ιδιαίτερα σημαντικά την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, καθώς έχει φανεί πως τα κύτταρα JIMT-1 είναι ανθεκτικά έναντι στη θεραπεία με τραστοζουμάμπη, που χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού.

Οι Demetzos et al. (2001), δοκίμασαν τη δράση εκχυλισμάτων από τα φυτά *C. creticus eriocephalus* και *C. monspeliensis*, έναντι εννέα διαφορετικών λευχαιμικών κυττάρων, τρία εκ των οποίων (RPMI 8226, HL60, K562), παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε πολλά φάρμακα. Τα λαβδανικού-τύπου διτερπένια (lavd-13(E)-ene-8,a,15-diole και lavd-13(E)-ene,-8,a,15-yl acetate που βρέθηκαν στο εκχύλισμα του *C. creticus*, παρουσίασαν αξιοσημείωτη αντικαρκινική δράση έναντι όλων των λευχαιμικών κυττάρων, εύρημα το οποίο δεν επιβεβαιώθηκε και για το *C. monspeliensis*.

Η ομάδα της Vitali et al. (2011), εξέτασαν την *in vitro* κυτταροτοξική δράση των λυοφιλιωμένων, υδάτινων διαλυμάτων του *Cistus incanus* και του *Cistus monspeliensis*, έναντι φυσιολογικών κυττάρων του προστάτη (PZ-HPV-7, PNT1A), ενώ δοκίμασαν πρώιμα τις συγκεντρώσεις των διαλυμάτων σε πνευμονικά βλαστοκύτταρα (V79-4), μέσω των τεστ MTT, SRB και TBEA. Απώτερος σκοπός της μελέτης ήταν η απάντηση στο ερώτημα εάν τα φυτά αυτά θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία ουρολογικών ανδρικών νόσων, όπως ο καρκίνος του προστάτη και η καλοήθης υπερπλασία του προστάτη (BPH), που ανευρίσκεται στο 50% των αντρών άνω των 60. Τα αποτελέσματα και αυτής της μελέτης ήταν θετικά, καθώς και τα δύο εκχυλίσματα ήταν ενεργά και κατέστειλαν την ανάπτυξη των επιθηλιακών προστατικών κυττάρων, σε μικρές μάλιστα δοσολογίες (0,5 mg/mL⁻¹). Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα εξήχθησαν και από τη δοκιμή στα πνευμονικά βλαστοκύτταρα σε συγκέντρωση 2 mg/mL⁻¹, χωρίς σημάδια τοξικότητας σε δοσολογίες έως και 5 mg/mL⁻¹). Η ερευνητική ομάδα ανέφερε πως τα παρατηρούμενα ευρήματα ίσως να βασίζονται στη πιθανή συνεργατική δράση των флаβονοειδών, ωστόσο αναγνώρισαν πως πρέπει να γίνουν περισσότερες μελέτες προτού εξαχθούν σημαντικά συμπεράσματα.

Σε μια αρκετά πρωτοποριακή μελέτη, οι Skorić et al. (2012), ανέπτυξαν και καλλιέργησαν εργαστηριακά φυτά του *Cistus creticus* με σκοπό την παραγωγή αποστειρωμένων και τυποποιημένων μεταβολιτών του φυτού, για τη προστασία των φυσικών φυτών από την εκρίζωση και εκμετάλλευση. Η επιτυχής ανάπτυξη των φυτών στην συνέχεια, ακολουθήθηκε από την εκχύλιση των ουσιών υπό μελέτη από τα στελέχη και τις ρίζες τους, για την μελέτη της πιθανής αντι-καρκινικής δράσης έναντι πέντε διαφορετικών τύπων καρκίνου: Καρκίνος της μήτρας (HeLa), κόλον (LS-174), μαστού (MDA-MB-361, MDA-MB-453), και μελάνωμα (FemX). Τα καρκινικά κύτταρα επώαζαν 72 ώρες με τα εκχυλίσματα του φυτού.

Τα αποτελέσματα ωστόσο αυτής της καινοτόμου μελέτης ήταν αντιφατικά: Δεν παρατηρήθηκε καμία δράση έναντι των κυττάρων του κόλον (LS-174) και του ενός τύπου καρκίνου του μαστού (MDA-MB-361), ενώ συγκεκριμένες τα εκχυλίσματα των ριζών δεν παρουσίασαν αντι-καρκινική δράση σε κανένα κύτταρο. Κυτταροτοξική δραστηριότητα παρατηρήθηκε στα κύτταρα της μήτρας (HeLa), ενός τύπου του καρκίνου μαστού (MDA-MB-453), καθώς και έναντι του μελανώματος (FemX). Μάλιστα τα κύτταρα (MDA-MB-453) ήταν και περισσότερα ευαίσθητα από τους άλλους δύο τύπους που αντέδρασαν θετικά. Η ουσία που βρέθηκε σε μεγάλες συγκεντρώσεις στο εκχύλισμα των στελεχών του φυτού, ήταν το διτερπένιο λαβδ-7,13-dien-15-ol acetate.

Τα εξανικά εκχυλίσματα των φύλλων των *Cistus monspeliensis*, *C. libanotis* και *C. villosus*, εξετάστηκαν αναφορικά με τη δράση τους έναντι διαφορετικών τύπων καρκίνου στη μελέτη των (Ben Jemia et al., 2013). Πιο συγκεκριμένα, η δράση τους στράφηκε εναντίον των κυττάρων καρκίνου του μαστού (MCF-7), λευχαιμίας (J774.A1), και μελανώματος human (A-375). Μόνο το εκχύλισμα του *C. monspeliensis* παρουσίασε αντικαρκινική δράση, και συγκεκριμένα μονάχα έναντι των κυττάρων του μελανώματος.

Τέλος, οι El Euch et al. (2015), ερεύνησαν και σύγκριναν την δράση εκχυλισμάτων από τα φύλλα και τον ανθό του *C. salviifolius* με μεθανόλη. Οι δοκιμαζόμενοι τύποι καρκίνου ήταν τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού (MCF-7) και των ωοθηκών (OVCAR). Τα εκχυλίσματα των ανθών παρουσίασαν ήπια αντι-καρκινική δράση και στους δύο τύπους καρκίνους και σε συγκεντρώσεις 50mg/L, αλλά το εκχύλισμα των φύλλων δεν είχε καθόλου θετικά αποτελέσματα, εύρημα το οποίο έρχεται σε αντιδιαστολή με την προαναφερόμενη βιβλιογραφία. Όπως και να έχει, οι ερευνητές απέδωσαν αυτή την διαφορά δραστηριότητας στην μεγαλύτερη περιεκτικότητα αντιοξειδωτικών που υπήρχαν στον ανθό, σε σύγκριση με τα φύλλα του φυτού.

Εν κατακλείδι, τα φυτά του γένους *Cistus* παρουσιάζουν ενδιαφέρον ως προς την μελέτη τους, αναφορικά με τη πιθανή αντικαρκινική τους δράση. Τα λαβδανικά διτερπένια, καθώς και η πιθανή συνεργατική δράση των φλαβονοειδών που εμπεριέχουν, πιθανολογούνται ως κύριοι παράγοντες των θετικών αποτελεσμάτων που μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί στη διαθέσιμη βιβλιογραφία. Αν και οι μελέτες είναι σχετικά περιορισμένες, θα μπορούσε πρώιμα να εξαχθεί το συμπέρασμα πως τα εκχυλίσματα του φυτού αυτού φαίνεται πως έχουν επιλεκτική αντικαρκινική δράση κυρίως ως προς τους καρκίνους που χαρακτηρίζουν το γυναικείο φύλο, όπως ο καρκίνος του μαστού, των ωοθηκών και της μήτρας. Επιπρόσθετα, θετικά αποτελέσματα παρουσιάζει η δράση του έναντι του καρκίνου του προστάτη και του μελανώματος, αν και οι μηχανισμοί δράσης παραμένουν ακόμη άγνωστοι.

Κεφάλαιο 3- Συζήτηση- Συμπεράσματα-Προτάσεις

Η φαρμακευτική χρήση φυσικών προϊόντων και τροφίμων για τη πρόληψη και θεραπεία νόσων από αρχαιοτάτων χρόνων, θεωρείται τεράστιας σημασίας για την εξέλιξη της ιατροφαρμακευτικής επιστήμης. Μέχρι και σήμερα, σώζονται γραπτές αναφορές για τη χρήση συγκεκριμένων φυτών με συγκεκριμένες φαρμακευτικές δράσεις, κυρίως από Αιγύπτιους, Έλληνες και Ρωμαίους ιατρούς της εποχής (Ji et al., 2009).

Οι φυσικές ουσίες υπό μελέτη, βρίσκουν πλέον γόνιμο έδαφος στην ανάπτυξη νέων και στοχευμένων φαρμάκων, κυρίως λόγω της αυξανόμενης ζήτησης για φυσικές λύσεις σε νοσήματα, καθώς και λόγω των πλέον ανεπτυγμένων εργαλείων που χρησιμοποιεί η επιστήμη της βιολογίας, της χημείας και της γενετικής. Θεωρείται πως η ανακάλυψη και χρήση των φαρμακευτικών φυτών στην αρχαιότητα, ακολούθησε τη μέθοδο της δοκιμής και αποτυχίας (trial and error), η οποία γνώση μεταδόθηκε από γενιά σε γενιά. Τα αλματώδη, ωστόσο, επιτεύγματα της τεχνολογίας στις προαναφερθείσες επιστήμες, έχουν επιτρέψει σε ένα βαθμό, τη ταυτοποίηση, απομόνωση και μελέτη των επιμέρους συστατικών και μεταβολιτών συγκεκριμένων φυτών, έναντι νοσημάτων που ιστορικά αναφέρεται πως θεραπεύονταν με συγκεκριμένα φυτά. Βέβαια, ορθό είναι να αναφερθεί πως στις ημέρες μας θεωρείται πως οι θετικές δράσεις των φυτών στην υγεία του ανθρώπου, αποτελούν απόρροια συνεργατικής δράσης πολλών μεταβολιτών, και όχι απαραίτητα μεμονωμένων ουσιών, μιας και η ανάπτυξή τους οφείλεται στην ανάγκη του φυτού να ανταπεξέλθει έναντι ποικίλων περιβαλλοντικών κινδύνων (Thomford et al., 2018).

Είναι άξιο αναφοράς πως υπολογίζεται ότι περίπου το 60% των διαθέσιμων φαρμάκων, έχουν προέλθει άμεσα ή έμμεσα από φυσικά προϊόντα. Η ανακάλυψη νέων φαρμάκων με φυσικές πρώτες ύλες, έχει ιδιαίτερη σημασία κυρίως για την θεραπεία του καρκίνου και την αντιμετώπιση παθογόνων μικροοργανισμών, ωστόσο απασχολεί εξίσου τη βιομηχανία τροφίμων (Che & Zhang, 2019; da Silva et al., 2019; Jayathilakan et al., 2019; Machado et al., 2013; Mei et al., 2019; Mushtaq et al., 2018; Thomford et al., 2018).

Παρά τα πιθανά οφέλη των φυσικών ουσιών, οι προκλήσεις που μειώνουν την καθολική τους αποδοχή ως θεραπευτικά μέσα είναι οι εξής: Έλλειψη τυποποίησης παραγωγής, δυσκολίες στην απομόνωση συγκεκριμένων ουσιών, ανεπάρκεια γνώσης σχετικά με τους υπεύθυνους μηχανισμούς δράσης. Επιπλέον, το μεγαλύτερο μέρος των ερευνών έχουν γίνει *in vitro* ή σε πειραματόζωα, με αποτέλεσμα να μη μπορούν να εξαχθούν σαφή συμπεράσματα για τη εκτιμώμενη δράση τους στον ανθρώπινο οργανισμό (Thomford et al., 2018).

Τα φυτά του γένους *Cistus* παρουσιάζουν μια εκτενή ποικιλομορφία, από γεωγραφική και φυτοχημική άποψη (Papaefthimiou et al., 2014). Στην ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε, έγινε προσπάθεια για την ανεύρεση πρόσφατων μελετών, στις οποίες ερευνήθηκαν διάφορες πιθανώς θετικές δράσεις του φυτού στην ανθρώπινη υγεία. Οι μελέτες που ανευρέθηκαν στο σύνολό τους δοκίμασαν επαγωγικά διάφορα, και κατά κύριο λόγο, οργανικά εκχυλίσματα προερχόμενα από διάφορα μέρη του φυτού (πέταλα, φύλλα, άνθος, ρίζες, κορμός) έναντι πληθώρας νόσων (μέσω έμμεσων δεικτών). Παρά τη σχετική μορφολογική ομοιογένεια των φυτών του γένους αυτού, οι ενδογενώς παραγόμενες ουσίες, και φυσικά οι μελετημένες δράσεις τους, διαφέρουν σε σημαντικό βαθμό από φυτό σε φυτό. Αυτό, έχει πιθανόν να κάνει με τις διαφορετικές εδαφο-κλιματολογικές συνθήκες που επικρατούν σε κάθε μέρος που το φυτό ανευρίσκεται, καθώς η προσαρμογή του φυτού σε συγκεκριμένα μέρη, κυρίως της Μεσογείου, πιθανόν οδήγησε εξελικτικά στην παραγωγή, ανά είδος και υπόειδος φυτού, συγκεκριμένων ουσιών σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις, με σκοπό την επιβίωσή του έναντι κινδύνων, κλιματολογικών και μη, που ελλόχευαν στις συγκεκριμένες περιοχές. Αυτός ίσως και να είναι ένας εκ των παραγόντων που ευθύνονται για τις διαφορές δραστηριότητας που έχουν παρατηρηθεί φυτό με φυτό (Papaefthimiou et al., 2014).

Στο σημείο αυτό κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί η πιθανή τοξικότητα που μπορεί να προκύψει από την συχνή και ανεξέλεγκτη κατανάλωση αφεψημάτων από το φυτό *Cistus*. Το φυτό αυτό έχει αναφερθεί πως μπορεί να αποβεί τοξικό για θηλαστικά, λόγω της παρουσίας του γαλλικού οξέος και των τανίνων που το χαρακτηρίζουν. Για το λόγο αυτό, ο επαγγελματίας υγείας δε θα πρέπει να συστήνει την απότομη, άμεση και ανεξέλεγκτη κατανάλωση ροφημάτων από *Cistus*, ή ακόμα και τη κατανάλωση του ίδιου του φυτού, διότι μεγάλες δόσεις φυτοχημικών που περιέχει μπορεί να προκαλέσουν αλλοιώσεις σε σημαντικά όργανα, όπως στο ήπαρ και στους νεφρούς, ή ακόμα και να οδηγήσουν στο θάνατο (Givanoudi, 2015; Papaefthimiou et al., 2014).

Επιπρόσθετα, είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί πως τα περισσότερα εκχυλίσματα που παρουσίασαν κάποια ωφέλιμη δράση στην υγεία του ανθρώπου, προήλθαν από διαλύματα οργανικών διαλυτών και όχι νερού. Αυτό είναι πολύ σημαντικό, διότι υπάρχουν μεγάλες διαφορές στην φύση της κάθε ουσίας αναφορικά με το πόσο υδρόφιλη ή υδρόφοβη είναι, ιδιαίτερα να λάβει κανείς υπόψη τον τεράστιο αριθμό φυσικών ουσιών υπό μελέτη, καθώς και τη κατηγοριοποίησή τους. Είναι γνωστό πως οι φαινόλες, λόγω της παρουσίας της φαινυλομάδας, είναι ελάχιστα υδατοδιαλυτές και διαλύονται σε επαρκή βαθμό μονάχα σε μη-πολικούς διαλύτες. Επιπρόσθετα, τερπενοειδή στο σύνολό τους, καθώς και τα λαβδανικά τερπένια τα οποία είναι μάλλον επωφελή για τον οργανισμό, είναι λιπόφιλα.

Κλείνοντας, και συνοψίζοντας, το φυτό *Cistus*, και πόσο μάλλον το υποείδος *creticus*, παρουσιάζει ιδιαίτερο ιατρικό ενδιαφέρον κατά βάση λόγω της παρουσίας μεγάλου αριθμού, και μοναδικών στο είδος τους, αντιοξειδωτικών ουσιών (λαβδανικά διτερπένια). Η χρήση συνεπώς, έναντι του οξειδωτικού στρες, έχει ισχυρή επιστημονική ισχύ, καθώς τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα την υποστηρίζουν. Παράλληλα, εκχυλίσματά του μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την καταπολέμηση παθογόνων μικροοργανισμών όπως ο *S.aureus* και ο *E.coli*, ενώ θετικά και ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα που έχουν παρουσιαστεί έναντι της νόσου του καρκίνου, ιδιαίτερα δε στον καρκίνο του μαστού, της μήτρας, των ωθηκών και του μελανώματος. Παρόλα αυτά, και όπως συστήνει η βιβλιογραφία, περισσότερες έρευνες, αλλά και κλινικές δοκιμές, πρέπει να πραγματοποιηθούν, εφόσον τα αρχικά θετικά ευρήματα μπορέσουν να αναχθούν σε επιβεβαιωμένες και επικαιροποιημένες, θεραπευτικές πρακτικές.

Βιβλιογραφία

Ξένη Βιβλιογραφία

- Abdallah, I. I., & Quax, W. J. (2017). A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids. *KnE Life Sciences*, 3(5), 81. <https://doi.org/10.18502/kl.v3i5.981>
- Abu-Orabi, S. T., Al-Qudah, M. A., Saleh, N. R., Bataineh, T. T., Obeidat, S. M., Al-Sheraideh, M. S., Al-Jaber, H. I., Tashtoush, H. I., & Lahham, J. N. (2020). Antioxidant activity of crude extracts and essential oils from flower buds and leaves of *Cistus creticus* and *Cistus salviifolius*. *Arabian Journal of Chemistry*, 13(7), 6256–6266. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2020.05.043>
- Ait Lahcen, S., El Hattabi, L., Benkaddour, R., Chahboun, N., Ghanmi, M., Satrani, B., Tabyaoui, M., & Zarrouk, A. (2020). Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antifungal activity of Moroccan *Cistus Creticus* leaves. *Chemical Data Collections*, 26. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100346>
- Akkol, E. K., Orhan, I. E., & Yeilada, E. (2012). Anticholinesterase and antioxidant effects of the ethanol extract, ethanol fractions and isolated flavonoids from *Cistus laurifolius* L. leaves. *Food Chemistry*, 131(2), 626–631. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.09.041>
- Araki, K., Miyata, Y., Ohba, K., Nakamura, Y., Matsuo, T., Mochizuki, Y., & Sakai, H. (2018). Oral Intake of Royal Jelly Has Protective Effects Against Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Toxicity in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(1). <https://doi.org/10.3390/medicines6010002>
- Atsalakis, E., Chinou, I., Makropoulou, M., Karabournioti, S., & Graikou, K. (2017). Evaluation of phenolic compounds in *cistus creticus* bee pollen from Greece. Antioxidant and antimicrobial properties. *Natural Product Communications*, 12(11), 1813–1816.

<https://doi.org/10.1177/1934578x1701201141>

- Barrajón-catalán, E., Fernández-arroyo, S., Saura, D., Guillén, E., Fernández-gutiérrez, A., Segura-carretero, A., & Micol, V. (2010). *Cistaceae aqueous extracts containing ellagitannins show antioxidant and antimicrobial capacity , and cytotoxic activity against human cancer cells*. *48*, 2273–2282. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.05.060>
- Ben Jemia, M., Kchouk, M. E., Senatore, F., Autore, G., Marzocco, S., De Feo, V., & Bruno, M. (2013). Antiproliferative activity of hexane extract from Tunisian *Cistus libanotis*, *Cistus monspeliensis* and *Cistus villosus*. *Chemistry Central Journal*, *7*(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-7-47>
- Bishayee, A. (2009). Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prevention Research (Philadelphia, Pa.)*, *2*(5), 409–418. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0160>
- Blackadar, C. B. (2016). Historical review of the causes of cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, *7*(1), 54–86. <https://doi.org/10.5306/wjco.v7.i1.54>
- Burton, G. J., & Jauniaux, E. (2011). Oxidative stress. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, *25*(3), 287–299. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>
- Butler, M. S., Robertson, A. A. B., & Cooper, M. A. (2014). Natural product and natural product derived drugs in clinical trials. *Natural Product Reports*, *31*(11), 1612–1661. <https://doi.org/10.1039/c4np00064a>
- Catania, A., Barrajón-Catalán, E., Nicolosi, S., Cicirata, F., & Micol, V. (2013). Immunoliposome encapsulation increases cytotoxic activity and selectivity of curcumin and resveratrol against HER2 overexpressing human breast cancer cells. *Breast Cancer Research and Treatment*, *141*(1), 55–65. <https://doi.org/10.1007/s10549-013-2667-y>
- Che, C. T., & Zhang, H. (2019). Plant natural products for human health. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(4), 2–5. <https://doi.org/10.3390/ijms20040830>

- Chiang, T.-C., Koss, B., Su, L. J., Washam, C. L., Byrum, S. D., Storey, A., & Tackett, A. J. (2019). Effect of Sulforaphane and 5-Aza-2'-Deoxycytidine on Melanoma Cell Growth. *Medicines (Basel, Switzerland)*, 6(3). <https://doi.org/10.3390/medicines6030071>
- Christodoulakis, N. S., Georgoudi, M., & Fasseas, C. (2014). Leaf structure of *Cistus creticus* L. (rock rose), a medicinal plant widely used in folk remedies since ancient times. *Journal of Herbs, Spices and Medicinal Plants*, 20(2), 103–114. <https://doi.org/10.1080/10496475.2013.839018>
- da Silva, D. V. T., dos Santos Baião, D., de Oliveira Silva, F., Alves, G., Perrone, D., Del Aguila, E. M., & Flosi Paschoalin, V. M. (2019). Betanin, a natural food additive: Stability, bioavailability, antioxidant and preservative ability assessments. *Molecules*, 24(3). <https://doi.org/10.3390/molecules24030458>
- Dasgupta, A., & Klein, K. (2014). Methods for Measuring Oxidative Stress in the Laboratory. *Antioxidants in Food, Vitamins and Supplements*, 19–40. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-405872-9.00002-1>
- De Benedetto, A., Kubo, A., & Beck, L. A. (2012). Skin Barrier Disruption: A Requirement for Allergen Sensitization? *Journal of Investigative Dermatology*, 132(3), 949–963. <https://doi.org/10.1038/jid.2011.435>
- Deforce, K. (2006). The historical use of ladanum. Palynological evidence from 15th and 16th century cesspits in northern Belgium. *Vegetation History and Archaeobotany*, 15(2), 145–148. <https://doi.org/10.1007/s00334-005-0021-y>
- Del Rio, D., Rodriguez-mateos, A., Spencer, J. P. E., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). *Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases 1*. 18(14). <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4581>
- Demetzos, C., Dimas, K., Hatziantoniou, S., Anastasaki, T., & Angelopoulou, D. (2001). Cytotoxic and Anti-Inflammatory Activity of Labdane and cis-Clerodane Type Diterpenes. *Planta Med Ica*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2559.2002.14893.x>

- Dzoyem, J. P., McGaw, L. J., Kuete, V., & Bakowsky, U. (2017). Anti-inflammatory and Anti-nociceptive Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. In *Medicinal Spices and Vegetables from Africa: Therapeutic Potential Against Metabolic, Inflammatory, Infectious and Systemic Diseases*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809286-6.00009-1>
- El Euch, S. K., Bouajila, J., & Bouzouita, N. (2015). Chemical composition, biological and cytotoxic activities of *Cistus salviifolius* flower buds and leaves extracts. *Industrial Crops and Products*, 76, 1100–1105. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.08.033>
- Finosh, G. T., & Jayabalan, M. (2013). Reactive oxygen species - Control and management using amphiphilic biosynthetic hydrogels for cardiac applications. *Adv. Biosci. Biotechnol.*, 4, 1134–1146.
- Firm, R. (2011). Nature's Chemicals. In *Oxford University Press*. Oxford University Press.
- Freire, M. O., & Van Dyke, T. E. (2013). Natural resolution of inflammation. *Periodontology* 2000, 63(1), 149–164. <https://doi.org/10.1111/prd.12034>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D. W., Fasano, A., Miller, G. W., Miller, A. H., Mantovani, A., Weyand, C. M., Barzilai, N., Goronzy, J. J., Rando, T. A., Effros, R. B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., & Slavich, G. M. (2019). Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nature Medicine*, 25(12), 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
- González-castejón, M., & Rodríguez-casado, A. (2011). *Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: A review*. 64, 438–455. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.07.004>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2000). The Hallmarks of Cancer. *Cell*, 100, 57–70.
- Hickl, J., Argyropoulou, A., Sakavitsi, M. E., Halabalaki, M., Al-Ahmad, A., Hellwig, E., Aligiannis, N., Skaltsounis, A. L., Wittmer, A., Vach, K., & Karygianni, L. (2018). Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral

- microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *PLoS ONE*, *13*(12), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207574>
- Jayathilakan, K., Sultana, K., & Pandey, M. C. (2019). Non-Thermal Processing of Foods. In O. P. Chauhan (Ed.), *Journal of Chemical Information and Modeling*. Taylor & Francis.
- Ji, H. F., Li, X. J., & Zhang, H. Y. (2009). Natural products and drug discovery: Can thousands of years of ancient medical knowledge lead us to new and powerful drug combinations in the fight against cancer and dementia? *EMBO Reports*, *10*(3), 194–200. <https://doi.org/10.1038/embor.2009.12>
- Kamboj, P., & Thakur, D. A. (2018). Pathophysiology and management of alzheimer's disease: an overview. *Journal of Analytical & Pharmaceutical Research*, *7*. <https://doi.org/10.15406/japlr.2018.07.00230>
- Kilic, D. D., Siriken, B., Erturk, O., Tanrikulu, G., Gül, M., & Başkan, C. (2019). Antibacterial, Antioxidant and DNA Interaction Properties of *Cistus creticus* L. Extracts. *J. Int. Environmental Application & Science*, *14*(3), 110.
- Kuchta, K., Tung, N. H., Ohta, T., Uto, T., Raekiansyah, M., Grötzinger, K., Rausch, H., Shoyama, Y., Rauwald, H. W., & Morita, K. (2020). The old pharmaceutical oleoresin labdanum of *Cistus creticus* L. exerts pronounced in vitro anti-dengue virus activity. *Journal of Ethnopharmacology*, *257*, 112316. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112316>
- Kumar, S., Krishna Chaitanya, R., & Preedy, V. R. (2017). Assessment of Antioxidant Potential of Dietary Components. In *HIV/AIDS: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809853-0.00020-1>
- Küpeli, E., & Yesilada, E. (2007). Flavonoids with anti-inflammatory and antinociceptive activity from *Cistus laurifolius* L. leaves through bioassay-guided procedures. *Journal of Ethnopharmacology*, *112*(3), 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.04.011>
- Liguori, I., Russo, G., Curcio, F., Bulli, G., Aran, L., Della-Morte, D., Gargiulo, G., Testa, G., Cacciatore, F., Bonaduce, D., & Abete, P. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases.

- Clinical Interventions in Aging*, 13, 757–772. <https://doi.org/10.2147/CIA.S158513>
- Loizzo, M. R., Ben Jemia, M., Senatore, F., Bruno, M., Menichini, F., & Tundis, R. (2013). Chemistry and functional properties in prevention of neurodegenerative disorders of five *Cistus* species essential oils. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 586–594. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.040>
- Loizzo, M. R., Menichini, F., Tundis, R., Bonesi, M., Conforti, F., Nadjafi, F., Statti, G. A., Frega, N. G., & Menichini, F. (2009). In vitro biological activity of *Salvia leriifolia* Benth essential oil relevant to the treatment of Alzheimer’s disease. *Journal of Oleo Science*, 58(8), 443–446. <https://doi.org/10.5650/jos.58.443>
- Machado, A., Leite, D. O., Antonio, M., Miguel, L., Peixoto, R. S., Rosado, A. S., Silva, J. T., Margaret, V., & Paschoalin, F. (2013). Microbiological , technological and therapeutic properties of kefir : a natural probiotic beverage. *Brazilian Journal of Microbiology*, 349(2), 341–349.
- Mastino, P. M., Mauro, M., Jean, C., Juliano, C., & Marianna, U. (2018). Analysis and Potential Antimicrobial Activity of Phenolic Compounds in the Extracts of *Cistus Creticus* Subspecies from Sardinia. *The Natural Products Journal*, 8(3), 166–174. <https://doi.org/10.2174/2210315508666180327151318>
- Mei, J., Ma, X., & Xie, J. (2019). Review on natural preservatives for extending fish shelf life. *Foods*, 8(10). <https://doi.org/10.3390/foods8100490>
- Miyata, Y., ScienMatsuoces, T., Araki, K., Nakamura, Y., Sagara, Y., Ohba, K., & Sakai, H. (2018). Anticancer Effects of Green Tea and the Underlying Molecular Mechanisms in Bladder Cancer. *Medicines*, 5(3), 87. <https://doi.org/10.3390/medicines5030087>
- Mushtaq, S., Abbasi, B. H., Uzair, B., & Abbasi, R. (2018). Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. *EXCLI Journal*, 17, 420–451. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1174>
- Nicoletti, M., Toniolo, C., Venditti, A., Bruno, M., & Ben Jemia, M. (2015). Antioxidant

- activity and chemical composition of three Tunisian *Cistus*: *Cistus monspeliensis*, *Cistus villosus* and *Cistus libanotis*. *Natural Product Research*, 29(3), 223–230. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.947486>
- Papaefthimiou, D., Papanikolaou, A., Falara, V., Givanoudi, S., Kostas, S., & Kanellis, A. K. (2014). Genus *Cistus*: A model for exploring labdane-type diterpenes' biosynthesis and a natural source of high value products with biological, aromatic, and pharmacological properties. *Frontiers in Chemistry*, 2(JUN), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fchem.2014.00035>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Review Article Oxidative Stress : Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(ID 8416763), 13 pages.
- Rauwald, H. W., Hutschenreuther, A., Birkemeyer, C., Grötzinger, K., & Straubinger, R. K. (2010). Growth inhibiting activity of volatile oil from *Cistus creticus* L. against *Borrelia burgdorferi* s.s. in vitro. *Pharmazie*, 65(4), 290–295. <https://doi.org/10.1691/ph.2010.9762>
- Rauwald, H. W., Liebold, T., Grötzinger, K., Lehmann, J., & Kuchta, K. (2019). Labdanum and Labdanes of *Cistus creticus* and *C. ladanifer*: Anti-*Borrelia* activity and its phytochemical profiling☆. *Phytomedicine*, 60(May), 152977. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152977>
- Reis Giada, M. de L. (2013). Food Phenolic Compounds: Main Classes, Sources and Their Antioxidant Power. In *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases - A Role for Antioxidants*. InTech. <https://doi.org/10.5772/51687>
- Sahraoui, R., Djellali, S., & Chaker, A. N. (2013). Morphological, anatomical, secondary metabolites investigation and physicochemical analysis of *Cistus creticus*. *Pharmacognosy Communications*, 3(4), 58–63. <https://doi.org/10.5530/pc.2013.4.8>
- Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013).

- Cancer development, progression, and therapy: An epigenetic overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>
- Sassi, A. Ben, Harzallah-Skhiri, F., Bourgougnon, N., & Aouni, M. (2008). Antiviral activity of some Tunisian medicinal plants against Herpes simplex virus type 1. *Natural Product Research*, 22(1), 53–65. <https://doi.org/10.1080/14786410701589790>
- Shetab-Boushehri, S. V. (2018). Ellman's method is still an appropriate method for measurement of cholinesterases activities. *EXCLI Journal*, 17, 798–799. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1536>
- Singh, N., Baby, D., Rajguru, J. P., Patil, P. B., Thakkannavar, S. S., & Pujari, V. B. (2019). Inflammation and cancer. *Annals of African Medicine*, 18(3), 121–126. https://doi.org/10.4103/aam.aam_56_18
- Skorić, M., Todorović, S., Gligorijević, N., Janković, R., Živković, S., Ristić, M., & Radulović, S. Š. (2012). Cytotoxic activity of ethanol extracts of in vitro grown *Cistus creticus* subsp. *creticus* L. on human cancer cell lines. *Industrial Crops and Products*, 38(1), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.01.017>
- Stępień, A., Aebisher, D., & Bartusik-Aebisher, D. (2018). Biological properties of *Cistus* species. *European Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 16(2), 127–132. <https://doi.org/10.15584/ejcem.2018.2.8>
- Thomford, N. E., Senthebane, D. A., Rowe, A., Munro, D., Seele, P., Maroyi, A., & Dzobo, K. (2018). Natural products for drug discovery in the 21st century: Innovations for novel drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>
- Vitali, F., Pennisi, G., Attaguile, G., Savoca, F., & Tita, B. (2011). Antiproliferative and cytotoxic activity of extracts from *Cistus incanus* L. and *Cistus monspeliensis* L. on human prostate cell lines. *Natural Product Research*, 25(3), 188–202. <https://doi.org/10.1080/14786410802583148>

- Vos, T., Allen, C., Arora, M., Barber, R. M., Brown, A., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Chen, A. Z., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Dilegge, T., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Fleming, T., Forouzanfar, M. H., ... Zuhlke, L. J. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
- Williams, D. J., Edwards, D., Hamernig, I., Jian, L., James, A. P., Johnson, S. K., & Tapsell, L. C. (2013). Vegetables containing phytochemicals with potential anti-obesity properties: A review. *Food Research International*, 52(1), 323–333. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.03.015>
- Xiao, J., & Bai, W. (2019). Bioactive phytochemicals. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(6), 827–829. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1601848>
- Yeşilada, E., Gürbüz, I., & Ergun, E. (1997). Effects of *Cistus laurifolius* L. flowers on gastric and duodenal lesions. *Journal of Ethnopharmacology*, 55(3), 201–211. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(96\)01502-4](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(96)01502-4)
- Yeşilada, E., Gürbüz, I., & Shibata, H. (1999). Screening of Turkish anti-ulcerogenic folk remedies for anti-*Helicobacter pylori* activity. *Journal of Ethnopharmacology*, 66(3), 289–293. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(98\)00219-0](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00219-0)
- Yeşilada, E., Üstün, O., Sezik, E., Takaishi, Y., Ono, Y., & Honda, G. (1997). Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: Interleukin-1 α , interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . *Journal of Ethnopharmacology*, 58(1), 59–73. [https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(97\)00076-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(97)00076-7)
- Yoo, S. (2018). *Discovering Health Benefits of Phytochemicals with Integrated Analysis of the Molecular Network , Chemical Properties and Ethnopharmacological Evidence*. <https://doi.org/10.3390/nu10081042>
- Zhong, Y., & Shahidi, F. (2015). Methods for the assessment of antioxidant activity in foods.

In *Handbook of Antioxidants for Food Preservation* (Issue 2005, pp. 287–333). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/B978-1-78242-089-7.00012-9>

Ελληνική Βιβλιογραφία

- Ευθυμιοπούλου, Μ. (2017). *Προσδιορισμός αντιοξειδωτικής ικανότητας τομάτας με την μέθοδο ORAC*. Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πελοποννήσου.
- Μηنيώτη, Α. Σ. (2009). *Ανάπτυξη Νέων Μεθόδων Προσδιορισμού Ολικής Αντιοξειδωτικής Ενεργότητας Και Εφαρμογής Στο Ελαιόλαδο*. Γεωπονικό Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Νικολαΐδης, Π. (2008). *Προσδιορισμός της ολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας και της ποσότητας των ολικών φαινολικών ουσιών και της ελεύθερης αργινίνης σε δώδεκα είδη ξηρών καρπών*. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Givanoudi, S. (2015). *Παροδική έκφραση συνθετασών των σεσκιτερπενίων από το *Cistus creticus subsp. creticus* (L.) στο φυτό *Nicotiana benthamiana**.
- Kanellis, A. K., Falara, V., Paterakim, E., Ioannidi, E., Hatzopoulou, F., Papaefthimiou, D., Papanikolaou, D., Papanikolaou, A., Bozic, D., Saramourtsi, A., & Terzi, E. (n.d.). *Φαρμακευτικά και αρωματικά φυτά: «Πράσινα εργοστάσια» για την ανακάλυψη και την παραγωγή νέων βιοδραστικών μορίων*. 34–42.