

Το μαστιχέλαιο από το φυτό *Pistacia lentiscus var. chia* παρεμποδίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και αναστέλλει τη διαδικασία της αγγειογένεσης in vitro και in vivo.

Ελένη Λουτράρη¹, Σοφία Μαγκούτα¹, Αναστασία Πυριόχου², Βασιλική Κόικα², Φραγκίσκος Ν. Κολίσης³, Ανδρέας Παπαπετρόπουλος² και Χάρης Ρούσσο¹

¹Εργαστήρια “Γ.Π. Λιβανός και Μ. Σίμου”, Νοσοκομείο Ευαγγελισμός, Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθήνας
elloutrar@med.uoa.gr,

²Εργαστήριο Μοριακής Φαρμακολογίας, Φαρμακευτικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πάτρας

³Εργαστήριο Βιοτεχνολογίας, Σχολή Χημικών Μηχανικών, Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο και Ινστιτούτο Βιολογίας & Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών

Η μαστίχα Χίου είναι η ρητίνη που προέρχεται από το μαστιχοφόρο σχίνο *Pistacia lentiscus var. Chia*, φυτό αειθαλές που απαντάται αποκλειστικά στο νότιο μέρος της Χίου και θεωρείται μοναδικό ελληνικό προϊόν, προστατευόμενης ονομασίας προέλευσης αναγνωρισμένο από την Ευρωπαϊκή Ένωση. Τόσο η μαστίχα όσο και το αιθέριο έλαιο της μαστίχας, το μαστιχέλαιο, συνδέονται άρρηκτα με την ιστορία και την παράδοση της Χίου αλλά και της ευρύτερης περιοχής της Μεσογείου και αναφέρονται ήδη από τον Ηρόδοτο (5^{ος} αι. π.Χ). Εκτός από τη χρήση τους ως αρωματικά πρόσθετα σε τρόφιμα και ποτά, η παραδοσιακή ιατρική χρησιμοποιεί εδώ και αιώνες τη μαστίχα και το μαστιχέλαιο για την αντιμετώπιση παθολογικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με προβλήματα κυρίως του πεπτικού συστήματος, αλλά και για την καταπολέμηση της χοληστερίνης, χωρίς να έχει αναφερθεί κάποια τοξικότητα στον άνθρωπο. Ωστόσο πρόσφατα γίνονται προσπάθειες να τεκμηριωθούν επιστημονικά οι ευεργετικές ιδιότητες της μαστίχας σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις χρησιμοποιώντας τα εργαλεία της σύγχρονης έρευνας. Πολλές μελέτες υποστηρίζουν τις αντι-μικροβιακές ιδιότητες της

μαστίχας και του μαστιχελαιίου ενάντια σε ένα ευρύ φάσμα παθογόνων βακτηρίων και μυκήτων (1-4). Επίσης έχει δειχτεί η αντι-οξειδωτική δράση της μαστίχας (5) και πρόσφατα η προ-αποπτωτική της δράση σε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του εντέρου (6).

Το μαστιχέλαιο είναι ένα μίγμα βιολογικά δραστικών ουσιών. Αποτελείται κατά βάση από μονοτερπένια (7), την απλούστερη από πλευράς χημικής δομής τάξη φυτικών προϊόντων με αναγνωρισμένη βιολογική δράση. Μεταξύ αυτών, το α-πινένιο, το β-μυρκένιο το λιμονένιο και η περιλλυλ-αλκοόλη θεωρούνται από τα πιο σημαντικά για τη βιολογική τους δράση μονοτερπένια. Ιδιαίτερα η περιλλύλ αλκοόλη (POH) που αντιστοιχεί σε περίπου 0.84 % του μαστιχελαιίου παρουσιάζει μεγάλο κλινικό ενδιαφέρον εξαιτίας της αναγνωρισμένης χημειοπροστατευτικής και χημειοθεραπευτικής δράσης της σε μια ποικιλία μοντέλων καρκίνου σε πειραματόζωα και κυτταρικές σειρές (8, 9). Η POH βρίσκεται ήδη στο στάδιο των κλινικών δοκιμών Φάσης I και Φάσης II κατά διαφόρων κακοηθειών και από το 2002 συγκαταλέγεται στους πίνακες των νέων χημειοπροστατευτικών και χημειοθεραπευτικών παραγόντων φυσικής προέλευσης του National Cancer Institute των ΗΠΑ. Πρόσφατα η ομάδα μας έδειξε ότι η αντικαρκινική δράση της POH σχετίζεται και με την ικανότητά της να παρεμποδίζει τη διαδικασία της αγγειογένεσης (10).

Με βάση την κυρίαρχη άποψη στο πεδίο η ευεργετική δράση των φυτοχημικών που αποτελούν επιμέρους συστατικά ενός σύνθετου φυσικού μίγματος οφείλονται στην αθροιστική ή/και συνεργιστική αλληλεπίδραση αυτών και όχι στη δράση ενός μόνο συστατικού (11). Αυτό έχει ελεγχθεί και φαίνεται να αληθεύει για το μαστιχέλαιο όσο αφορά την αντι-μικροβιακή του δράση (12).

Βασισμένοι σε αυτά τα δεδομένα εξετάσαμε την πιθανή χημειοπροστατευτική δράση του μαστιχελαιίου κατά του καρκίνου περιλαμβάνοντας την POH ως ένωση αναφοράς (13). Στην εργασία αυτή δείξαμε ότι το μαστιχέλαιο έχει την ικανότητα να παρεμποδίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την επιβίωση διαφόρων τύπων καρκινικών κυττάρων.

Στη μελέτη χρησιμοποιήσαμε κυρίως την καρκινική σειρά K562 που προέρχεται από κύτταρα ανθρώπινου λεμφοβλαστώματος. Ωστόσο σε πολλά πειράματα συμπεριλάβαμε επίσης τις κυτταρικές σειρές B16 και LLC που προέρχονται από κύτταρα μελανώματος ποντικού και αδενοκαρκινώματος από πνεύμονα ποντικού αντιστοίχως. Επιπλέον βρήκαμε ότι το μαστιχέλαιο παρεμποδίζει την αγγειογένεση, δηλαδή τη δημιουργία νέων αγγείων από προϋπάρχοντα, μια διαδικασία αναγκαία και απαραίτητη για την ανάπτυξη των πρωτογενών όγκων και των μεταστάσεών τους σε άλλα όργανα (14). Συγκεκριμένα βρήκαμε ότι το μαστιχέλαιο: α. προκαλεί ελάττωση της έκκρισης του Vascular Endothelial Growth Factor, ενός πολύ σημαντικού προ-αγγειογενετικού παράγοντα (15), από τα καρκινικά κύτταρα, β. παρεμποδίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων του αγγειακού ενδοθηλίου και γ. αναστέλλει τη δημιουργία νέων αγγείων τόσο *in vitro* (σύστημα Matrigel) όσο και *in vivo* (στη χοριοαλλαντοϊκή μεμβράνη εμβρύου όρνιθας). Τέλος, διερευνήσαμε τους μοριακούς μηχανισμούς μέσω των οποίων το μαστιχέλαιο δρα και δείξαμε ότι παρεμποδίζει την ενεργοποίηση μορίων-κλειδιών (Erk1/2 στα καρκινικά, RhoA στα ενδοθηλιακά κύτταρα) που συμμετέχουν σε σημαντικά σηματοδοτικά μονοπάτια στα κύτταρα-στόχους .

Συνοψίζοντας, τα αποτελέσματά μας υποστηρίζουν τη χρησιμότητα του μαστιχελαίου στην πρόληψη του καρκίνου, σαν ένα φυσικό διατροφικό πρόσθετο με ικανότητα να αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων και να παρεμποδίζει την αγγειογένεση.

Βιβλιογραφία

1. Huwez FU, Thirlwell D, Cockayne A, and Ala'Aldeen DA: Mastic gum kills *Helicobacter pylori*. *N Engl J Med* **339**, 1946, 1998.
2. Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB, and Mitaku S: Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. *chia*. *Planta Med* **65**, 749-52, 1999.

3. Marone P, Bono L, Leone E, Bona S, Carretto E, and Perversi L: Bactericidal activity of Pistacia lentiscus mastic gum against Helicobacter pylori. *J Chemother* **13**, 611-4, 2001.
4. Daifas DP, Smith JP, Blanchfield B, Sanders G, Austin JW, and Koukoutisis J: Effects of mastic resin and its essential oil on the growth of proteolytic Clostridium botulinum. *Int J Food Microbiol* **94**. 313-22, 2004.
5. Andrikopoulos NK, Kaliora AC, Assimopoulou AN, and Papapeorgiou VP: Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation. *Phytother Res* **17**, 501-7, 2003.
6. Balan KV, Demetzos C, Prince J, Dimas K, Cladaras M, et al.: Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product, Chios mastic gum. *In Vivo* **19**, 93-102, 2005.
7. Papageorgiou V, Sagredos A, and Moser R: GLC-MS computer analysis of the essential oil of mastic gum. *Chim Chronica, New Ser* **10**, 119-124, 1981.
8. Belanger JT: Perillyl alcohol: applications in oncology. *Altern Med Rev* **3**, 448-57, 1998.
9. Crowell PL: Prevention and therapy of cancer by dietary monoterpenes. *J Nutr* **129**, 775S-778S, 1999.
10. Loutrari H, Hatziapostolou M, Skouridou V, Papadimitriou E, Roussos C, et al.: Perillyl alcohol is an angiogenesis inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* **311**, 568-75, 2004.
11. Liu RH: Potential synergy of phytochemicals in cancer prevention: mechanism of action. *J Nutr* **134**, 3479S-3485S, 2004.
12. Koutsoudaki C, Krsek M, and Rodger A: Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of Pistacia lentiscus Var. chia. *J Agric Food Chem* **53**, 7681-5, 2005.
13. Loutrari, H., Magkouta, S., Pyriochou, A., Koika, V., Kolisis, F.N., Papapetropoulos, A. and Roussos, C. Mastic oil from *Pistacia lentiscus* var. *chia* inhibits growth and survival of human K562 leukemia cells and attenuates angiogenesis. *Nutrition & Cancer*. **55**:86-93, 2006.
14. Bergers G, and Benjamin LE: Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer* **3**, 401-10, 2003.
15. Ferrara N, Gerber HP, and LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* **9**, 669-76, 2003.